



Caso Clínico

Rita Losa-Rodríguez*, Carmen Pérez Martínez, Gabriel Rodríguez Pérez, Ignacio de la Fuente Graciani y Lara M. Gómez García

Clínica neurológica fluctuante: ¿Llamo al neurólogo o al hematólogo?

<https://doi.org/10.1515/almed-2020-0030>

Recibido 25-03-2020; aceptado 30-06-2020;

Publicado en línea 17-08-2020

Resumen

Objetivos: Resaltar el papel del laboratorio clínico y la pronta comunicación con el servicio de Hematología en el diagnóstico y la rapidez en la instauración del tratamiento de una patología hematológica tan urgente como la Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT).

Caso clínico: Varón de edad avanzada derivado a Urgencias hospitalarias por su médico de Atención Primaria por trastorno de emisión del lenguaje, asimetría facial y disminución de fuerza en extremidad superior, por lo que se activa el código ictus. Sin embargo, los hallazgos de laboratorio (anemia y trombocitopenia, creatinina, bilirrubina total y LDH elevadas, test de Coombs directo negativo) y presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica, acaban derivando en un diagnóstico completamente diferente: microangiopatía trombótica tipo PTT.

Conclusiones: La primera orientación diagnóstica de ictus hemisférico izquierdo fue rechazada ante los signos de anemia hemolítica no autoinmune, trombocitopenia sin causa aparente y presencia de esquistocitos. No debemos olvidar que esta patología puede cursar con afectación multiorgánica y características clínicas muy variables. Aunque su diagnóstico definitivo se basa en la determinación de actividad de ADAMTS-13, debido a la elevada mortalidad es necesario instaurar tratamiento de forma inmediata tras su sospecha.

Palabras clave: esquistocitos; microangiopatía trombótica; trombocitopenia.

Introducción

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una entidad hematológica aguda y potencialmente mortal caracterizada por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. La presentación clínica característica deriva de la propia fisiopatología: anemia hemolítica no autoinmune, trombocitopenia severa, manifestaciones neurológicas fluctuantes, afectación renal y fiebre; aunque estas dos últimas son menos frecuentes [1, 2].

Puede darse de manera congénita o adquirida, apareciendo como consecuencia de un déficit o disfunción de la proteína *disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13* (ADAMTS13). Esta proteasa es responsable de la escisión de los multímeros de alto peso molecular del Factor de von Willebrand (FvW). Los multímeros de FvW no degradados tienen una gran afinidad por las plaquetas, formando trombos que terminan obstruyendo los vasos de la microcirculación y originando daño endotelial en forma de isquemia, afectando especialmente a la microcirculación cerebral y renal. Esto origina trombocitopenia severa por consumo plaquetario, diátesis hemorrágica, anemia microangiopática y daño orgánico [1, 3].

La sospecha diagnóstica de una microangiopatía trombótica (MAT) se debe plantear ante la presencia de anemia hemolítica por fragmentación de hematíes (esquistocitos) y trombocitopenia sin causa aparente, junto con la posible presencia de signos y síntomas de daño orgánico. Ante el diagnóstico de una MAT, se debe considerar a la PTT como primera entidad posible e iniciar tratamiento de forma inmediata con recambios plasmáticos y corticoides, hasta disponer de los resultados de ADAMTS-13 que confirmen el diagnóstico de PTT [4].

Caso clínico

Varón de 86 años derivado al servicio de Urgencias hospitalarias por su médico de Atención Primaria, por trastorno de emisión del lenguaje y asimetría facial de varios

*Autor para correspondencia: Rita Losa-Rodríguez, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Avda. Ramón y Cajal s/n, Valladolid, 47003, España, E-mail: ritalr93@gmail.com

Carmen Pérez Martínez, Ignacio de la Fuente Graciani y Lara M. Gómez García, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Gabriel Rodríguez Pérez, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

minutos, así como disminución de fuerza en extremidad superior derecha, sin remisión total de la clínica. Posteriormente en Urgencias reaparece la misma sintomatología por lo que se activa el código ictus, siendo valorado por el equipo de Neurología de guardia.

En la exploración general destaca la presencia de petequias en extremidades y tórax, ictericia conjuntival y afectación neurológica leve (NIHSS: 3 puntos) según escala del ictus del Instituto Nacional de la Salud.

En la analítica destaca bicitopenia marcada (hemoglobina 81 g/L [120–180 g/L] y plaquetas $16 \times 10^3/\mu\text{L}$ [$150\text{--}400 \times 10^3/\mu\text{L}$]) que se confirma en frotis de sangre periférica (FPS), sin poder visualizarse esquistocitos. Bioquímica alterada (creatinina 1,54 mg/dL [0,7–1,2 mg/dL], bilirrubina total 2,53 mg/dL [0,10–1,20 mg/dL] a expensas de bilirrubina indirecta, LDH 1.110 UI/L [135–250 UI/L]) y test de Coombs directo negativo. No alteración iónica ni de la función hepática.

En el TAC cerebral no se observan signos precoces de isquemia y hemorragia. En el angioTAC no se observa oclusión extra ni intracraneal y los mapas de perfusión cerebral no presentan alteraciones. Sin embargo, el paciente continúa con clínica compatible con ictus hemisférico izquierdo presentando fluctuaciones. Ante los hallazgos analíticos, se pospone el inicio de antiagregación y se mantiene la vigilancia en la unidad de ictus. En este contexto clínico, se solicita valoración por parte del servicio de Hematología que plantea como primera posibilidad un cuadro de MAT.

Se solicita un nuevo control analítico, destacando la severidad de la anemia (hemoglobina 74 g/L) y la persistencia de trombocitopenia severa ($13000/\mu\text{L}$; sin modificaciones en citrato), así como hemoglobinuria intensa en tira reactiva de orina. En esta ocasión, el estudio del FSP revela la presencia de anisopoiquilocitosis y esquistocitos (Figura 1).

Con todos estos datos clínicos y analíticos, el cuadro clínico parece compatible con MAT tipo PTT, habiéndose descartado previamente otras causas secundarias de MAT.

Se decide inicio inmediato de corticoterapia intensiva a dosis de 2 mg/kg/día y se programan recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) diarios, previa extracción de muestras para determinación de ADAMTS13. El valor de actividad de ADAMTS13 resultó de un 0% (actividad de ADAMTS13 < 5% es indicativa de PTT) con presencia de inhibidor de ADAMTS13 [5].

Se realizan RPT diarios, utilizándose como solución de reposición plasma fresco congelado (PFC), hasta el 6° día, objetivándose un aumento progresivo en la cifra plaquetaria hasta alcanzar valores de $>150 \times 10^3/\mu\text{L}$ en 2 días

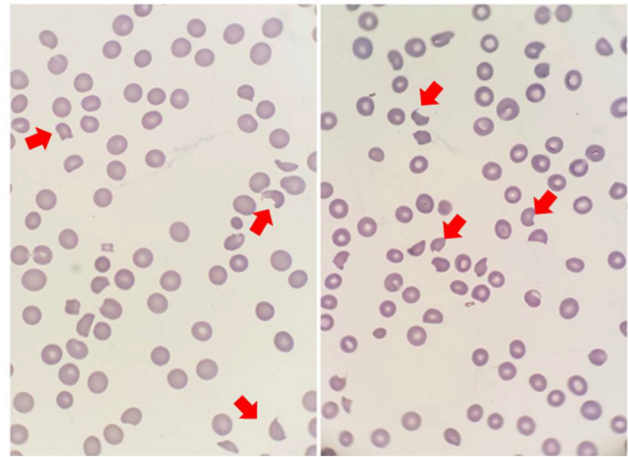


Figura 1: Frotis de sangre periférica al diagnóstico: anisopoiquilocitosis con presencia de esquistocitos y trombocitopenia confirmada. Las flechas rojas indican la morfología típica de esquistocitos. Tinción May-Grunwald-Giemsa. Microscopía óptica, $\times 1.000$ aumentos.

consecutivos, modificándose posteriormente el régimen de RPT cada 48 horas, sin presentar descenso plaquetario.

El paciente presenta buena tolerancia a RPT, presentando únicamente parestesias periorales y en punta de dedos de manos y pies, consecuencia de la hipocalcemia de consumo por el citrato utilizado en RPT, precisando de monitorización analítica estrecha y remitiendo con suplementos de gluconato cálcico.

La evolución clínica resulta favorable, con normalización de cifras plaquetarias y anemia (Figura 2), desaparición de datos de hemólisis y permaneciendo el paciente asintomático tras recibir 8 sesiones de RPT. Finalmente, el paciente es dado de alta para control en consulta con mantenimiento de corticoterapia a dosis de 1 mg/kg/día, con posterior pauta de descenso progresivo de corticoides hasta su suspensión.

Discusión

La incidencia de PTT en EEUU es de 4–6 pacientes por millón de habitantes y año. En España no existen todavía datos exactos, aunque se está llevando a cabo un registro nacional por el Grupo Español de PTT. El curso natural de PTT sin tratamiento lleva a la muerte hasta un 85–90% de los pacientes, y se debe principalmente a los eventos isquémicos. Además, una parte considerable de los supervivientes ve afectada su calidad de vida, con síndromes depresivos y déficits neurocognitivos [6–8].

Evolución cifra plaquetas, hemoglobina y LDH

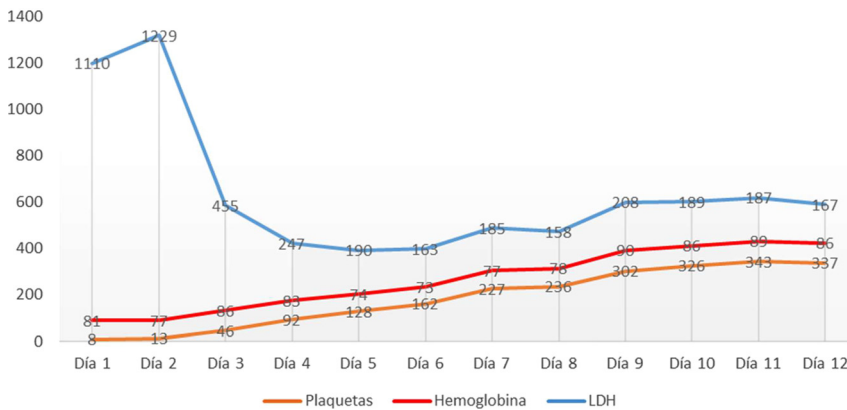


Figura 2: Evolución cifra de plaquetas " $\times 10^3/\mu\text{L}$ ", hemoglobina "g/L" y LDH "UI/L" desde el diagnóstico hasta la finalización de los RPT.

En más del 90% de los casos es idiopática, aunque en una minoría de pacientes se ha asociado al tratamiento farmacológico (ticlopidina, clopidogrel, tacrolimus), enfermedades autoinmunes, o al embarazo. En menos del 5% es congénita (Síndrome de Upshaw-Schulman), debido a mutaciones en el gen codificante de ADAMTS13 siendo más grave en la infancia y adolescencia [9].

El diagnóstico inicial de la PTT es clínico, apoyado en los datos de laboratorio sugestivos de dicha patología. La forma de presentación más frecuente es la diátesis hemorrágica (66%) seguida de las alteraciones neurológicas (66%) y fiebre (24%). Se debe tener en cuenta la cifra plaquetaria, sospechando la entidad en casos de trombocitopenia severa ($<50 \times 10^3/\mu\text{L}$) con la presencia de esquistocitos en FSP; además de valores indicativos de anemia hemolítica no autoinmune: hemoglobina disminuida, reticulocitos elevados, LDH elevada, hiperbilirrubinemia con elevación de la fracción indirecta, haptoglobina disminuida, Coombs directo negativo y, acompañado o no de incremento moderado de creatinina y hemoglobinuria [10–12].

El examen del FSP es especialmente relevante en esta entidad, puesto que la presencia de esquistocitos es el dato analítico necesario para el diagnóstico diferencial. Los esquistocitos son producidos por la fragmentación mecánica de los hematíes en las zonas de flujo turbulento próximas a los trombos microvasculares de la PTT. Pueden verse en otras situaciones que dan lugar a condiciones reológicas similares, como prótesis valvulares disfuncionantes, implantes intravasculares, metástasis intravasculares de algunos adenocarcinomas, microangiopatía asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos, enfermedades autoinmunes, infecciones, asociadas a fármacos...; por lo que su presencia es necesaria pero no suficiente para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, la presencia de más de 1 esquistocito cada 100 hematíes es altamente sugestiva de MAT [13, 14].

La determinación de la actividad de ADAMTS13 confirma el diagnóstico de PTT cuando existe un déficit

absoluto (actividad $<5\%$) tanto en la forma congénita como adquirida de la enfermedad, permitiendo distinguir entre ambos subtipos la presencia de autoanticuerpos anti-ADAMTS13, que son negativos en la forma congénita. Sin embargo, no es todavía una prueba rutinaria en todos los laboratorios, por lo que se envía a un laboratorio de referencia y el resultado puede no estar disponible hasta 24–48 horas después. En línea con lo anterior podemos apoyarnos en una herramienta de diagnóstico, denominada *PLASMIC score*. Este algoritmo utiliza un sistema de puntuación basado en variables predictivas de deficiencia severa de ADAMTS13 ($<10\%$ de actividad), y que por tanto estratifica el riesgo de PTT adquirida. Estas variables incluyen la cifra plaquetaria, datos de hemólisis, volumen corpuscular medio, INR, creatinina sérica, historia de cáncer y el trasplante hematopoyético o de órgano sólido [15, 16].

En cuanto a los factores de mal pronóstico, destaca el aumento de LDH (>10 veces límite superior de la normalidad), edad avanzada y aumento de troponina T ultrasensible al diagnóstico ($>0,25$ ng/dL) y mediante su monitorización, para evaluar el compromiso miocárdico en el paciente con diagnóstico de PTT, aún en un estadio asintomático [17].

La PTT es una urgencia hematológica y debe iniciarse el tratamiento lo antes posible. Ante una anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, en ausencia de otras causas, debe sospecharse una PTT e iniciarse tratamiento inmediatamente. El tratamiento de elección son los RPT con reposición de plasma, que permiten eliminar los anticuerpos anti-ADAMTS13 del paciente, así como aportar la enzima deficitaria. Debe acompañarse de corticoterapia, puesto que la inmunosupresión actúa inhibiendo los anticuerpos anti-ADAMTS13. Diversos estudios han demostrado su eficacia reduciendo la morbilidad, al disminuir el número de RPT necesarios [4, 18].

Otras opciones terapéuticas son la administración de fármacos biológicos. Rituximab (anti-CD20, utilizado en síndromes linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes)

en combinación con RPT indicado en etapas precoces de la enfermedad, en pacientes con alto riesgo de mortalidad (afectación neurológica o cardíaca) y relacionado con una menor tasa de recidivas y una más pronta respuesta, así como en casos refractarios y asintomáticos. Y el más novedoso Caplacizumab (inhibe la interacción entre FvW-plaquetas) recientemente aprobado por la AEMPS, planteándose en combinación con RPT e inmunosupresión y asociándose con una normalización más rápida del recuento plaquetario, una menor incidencia de mortalidad y recurrencia de PTT [10, 19, 20].

En los últimos años el avance en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad nos ha permitido profundizar tanto en el diagnóstico precoz como en el abordaje terapéutico inmediato. Gracias a ello, somos capaces de ofrecer un mejor pronóstico de la patología con una menor morbimortalidad.

Financiación de la investigación: No declarada.

Contribución de los autores: Todos los autores han aceptado la responsabilidad del contenido completo del manuscrito y aprueban su envío.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consentimiento informado: Se ha obtenido el consentimiento informado de todos los individuos participantes en este estudio.

Aprobación ética: La investigación realizada que incluya personas cumple con todas las regulaciones nacionales pertinentes y políticas institucionales, estando en total concordancia con los principios de la Declaración de Helsinki (tal y como se revisó en el año 2013) y ha sido aprobada por el Comité Ético Institucional.

Referencias

1. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:17020.
2. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966;45:139–59.
3. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986;78:1456–61.
4. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colanino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1432–5.
5. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombotic thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;100:710–3.
6. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JAK, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005;3:1432–6.
7. Grupo Español de Púrpura Trombocitopénica Trombótica (GEPTT) Trombótica. Registro Púrpura Trombocitopénica Trombótica. Disponible en: <https://setsptt.es/> [Fecha de consulta 10 Mar 2020].
8. Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, Maruff P, Witkoff L, Jin M, et al. Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011;86:87–9.
9. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of nara medical university during 1998-2008. *Intern Med* 2010;49:7–15.
10. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med Clin* 2015;144:331.e1–e13.
11. Rock G, Kelton JG, Shumak KH, Buskard NA, Sutton DM, Benny WB. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1998;103:1031–6.
12. Páramo JA, González Porras JR, Mateo JMA, Álvarez MTAR. Hemostasia y trombosis: manual práctico. Arán Ediciones 2018;1:289–300. Disponible en: <https://www.seth.es/index.php/component/content/article/66-publicaciones/1330-hemostasia-y-trombosis-manual-practico.html> [Fecha de consulta 9 Mar 2020].
13. Zini G, d’Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol* 2012;34:107–16.
14. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004;75:18–21.
15. ClinLab Navigator [Web]. TTP PLASMIC scoring system. Disponible en: <https://www.clinlabnavigator.com/ttp-plasmic-scoring-system.html> [Fecha de consulta 17 Mar 2020].
16. George JN, Sadler JE, Lämmle B. Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2002;2002:315–34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446430> [Fecha de consulta 9 Mar 2020].
17. Staley EM, Cao W, Pham HP, Kim CH, Kocher NK, Zheng L, et al. Clinical factors and biomarkers predict outcome in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2019;104:166–75.
18. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:1500–11.
19. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015;125:1526–31.
20. Hanlon A, Metjian A. Caplacizumab in adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Adv Hematol* 2020;11:2040620720902904. <https://doi.org/10.1177/2040620720902904>.

Nota del artículo: La versión traducida del artículo puede encontrarse aquí: <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0082>.