

Anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. ¿Púrpura trombótica trombocitopénica?

R. Garrido^a, J. Estella Aguado^b, T. Toll^b, I. Alcorta^b y M. Mateo^b

^aServicio de Pediatría. Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic.

^bServicio de Hematología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 313-317)

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome de Moschcovitz es un síndrome clínico poco frecuente, menos incluso en la edad pediátrica que en la adulta. Clínicamente se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, sintomatología neurológica, fiebre y afectación renal. Su etiología es aún desconocida, aunque se han relacionado diferentes factores como los multímeros de factor Von Willebrand y la prostaciclina (PGI₂). Es más frecuente la forma aguda de la enfermedad, y en la mayoría de los casos el curso es rápido y fulminante si no se inicia tratamiento. Los datos de laboratorio muestran típicamente una anemia de características hemolíticas, con abundantes hematíes fragmentados o esquistocitos, disminución de la haptoglobina y plaquetopenia.

Se presentan los casos clínicos de 2 niños, de 4 y 7 años respectivamente, con cuadro clínico compatible con PTT, pero con evolución y necesidades terapéuticas diferentes. La evolución de los pacientes fue buena. En el primer caso el cuadro remitió de forma espontánea y en el segundo caso precisó de plasmaféresis, con lo que desaparecieron los síntomas. La normalidad se ha mantenido durante 36 y 24 meses, respectivamente, y no han vuelto a presentar ninguna alteración clinicobiológica.

Palabras clave:

Púrpura trombótica trombocitopénica. Transfusión de plasma. Plasmaféresis. Niños.

MICROANGIOPATHIC HEMOLYTIC ANEMIA AND THROMBOCYTOPENIA. ¿THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA?

Objective

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) or Moschovitz' syndrome is rare and is even rarer in childhood. Clinically, it is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, neurologic abnormal-

ities, fever and renal dysfunction. The etiology is still unknown, although different factors such as large von Willebrand factor multimers and prostacyclin have been implicated. The acute form is more frequent, and in most cases the course is fulminant if treatment is not initiated. Laboratory data typically reveal hemolytic anemia, with schistocytes on the peripheral smear, diminished serum haptoglobin, and thrombocytopenia.

Material and methods

We present the clinical cases of two children, aged 4 and 7 respectively, with TTP, but with different evolution and treatment. Evolution was favorable in both patients. The first child recovered spontaneously. In the second plasmapheresis was required and produced remission of all the symptomatology. Normality has been maintained for 36 and 24 months respectively, and the children have presented no clinico-biological alterations.

Key words:

Thrombotic thrombocytopenic purpura. Plasma infusion. Plasmapheresis. Children.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) en la infancia es una rara enfermedad adquirida cuya etiología se desconoce¹. Se caracteriza por la presencia de oclusión diseminada de la microcirculación como consecuencia de agregación plaquetaria microvascular y clínicamente configura un síndrome constituido por anemia hemolítica, trombocitopenia, sintomatología neurológica, fiebre y afectación renal¹⁻⁴, aunque esta péntada puede incumplirse hasta en el 70% de los pacientes, siendo la fiebre el síntoma menos frecuente.

Fue referida por primera vez por Moschcovitz en 1924, quien describió una enfermedad fatal y fulminante en una paciente de 16 años de edad caracterizada por pali-

Correspondencia: Dr. J. Estella Aguado.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Sant Joan de Déu.

Pº Sant Joan de Déu, 2. Esplugues de Llobregat. 08950 Barcelona.

Correo electrónico: rjimenez@hsjdbcn.org

Recibido en julio de 2000.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

dez, exantema petequial, fiebre, alteración del sistema nervioso central, anemia y proteinuria^{2,5}.

Su pronóstico es desfavorable, hasta la introducción en la última década del tratamiento con plasma (transfusión de plasma fresco y recambio plasmático) lo que ha contribuido al descenso en la tasa de mortalidad desde alrededor del 90% a menos del 20%¹.

Se presentan 2 casos clínicos de PTT en niños de evolución y requerimientos terapéuticos muy diferentes y se revisa la fisiopatología y el tratamiento de este proceso.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Se trataba de una niña de 4 años de edad que fue visitada en el servicio de urgencias por presentar vómitos de 5 días de evolución que se acompañaban además de anorexia, astenia y epistaxis. No refería ningún otro síntoma acompañante. No presentaba antecedentes personales de interés.

En la exploración física inicial destacaba palidez cutaneomucosa y presencia de un hematoma cutáneo en la región abdominal derecha. El resto de exploración por aparatos era normal, incluida la presión arterial.

Se realizaron determinaciones analíticas sanguíneas en las cuales destacó anemia (hemoglobina, 7,3 g/dl, hematocrito, 21,4%, y volumen corpuscular medio, 82 fl) y plaquetopenia (63.000/mm³). La cifra de leucocitos era de 14.599/μl, con la siguiente fórmula leucocitaria: neutrófilos, 48%, cayados, 1%, mielocitos, 2%, eosinófilos, 2%, basófilos, 0%, linfocitos, 41% y monocitos, 5%. El estudio de la morfología eritrocitaria demostró abundantes esquistocitos, presencia de eritroblastos y un elevado porcentaje de reticulocitos (7,2%). La lactatodeshidrogenasa (LDH) era de 2.137 U/l y la haptoglobina es inferior a 79 mg/dl. El resto de las determinaciones, que incluyeron pruebas de coagulación, equilibrio acidobásico, ionograma y glucosa, fueron normales. El estudio de la función hepática también resultó normal, con test de títulos de antiestreptolisina (AST), 24 U/l, ALT, 57 U/l y fosfatasa alcalina, 131 U/l. Los valores de urea y creatinina también fueron normales (urea, 44 mg/dl, creatinina, 0,56 mg/dl). El estudio de la función renal se completó con la determinación de los valores plasmáticos del aclaramiento de creatinina, bicarbonato, iones de sodio y potasio que resultaron normales. Se realizaron otras exploraciones complementarias como prueba de Coombs directa, serologías víricas para virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC), de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) y estudio de enzimas eritrocitarias (piruvatocinasa y glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa) que resultaron normales.

Ante este cuadro de anemia y plaquetopenia de etiología poco clara se decidió practicar una punción medular. El mielograma mostraba una medula muy celular, con megacariocitos muy aumentados de tamaño, el 80% de la

serie eritropoyética con un gran predominio de eritroblastos basófilos, disminución relativa de la serie granulopoyética (20%) con presencia de elementos en todos los estadios de maduración, hierro reticular aumentado y 10% de sideroblastos.

Con este cuadro clínico y analítico se estableció la sospecha diagnóstica de PTT. La evolución posterior de la paciente fue favorable y presentó una recuperación espontánea tanto de la cifra de plaquetas (a partir del séptimo día) como de la anemia (a los 16 días), manteniéndose en la normalidad tras 2 años y medio de evolución.

Caso 2

Niño de 7 años de edad que presentaba equimosis y hematomas de aproximadamente 4 meses de evolución. No existían antecedentes personales ni familiares de interés.

En la exploración física destacaba palidez cutaneomucosa y hematomas generalizados. No presentaba visceromegalias y el resto de exploración física es normal. No presentaba alteraciones neurológicas.

Se realizaron pruebas analíticas sanguíneas en las que pudo apreciarse anemia (hemoglobina 8,4 g/dl, hematocrito 25,7%) y plaquetopenia (21.000/μl). El recuento de leucocitos fue de 6.000/μl y en la fórmula leucocitaria se encontraron neutrófilos, 51%, eosinófilos, 3%, basófilos, 0%, linfocitos, 36% y monocitos, 7%. En el estudio de la morfología eritrocitaria de sangre periférica se observaron abundantes esquistocitos y reticulocitos (5,4%). La LDH fue de 1.100 U/l y la prueba de Coombs directa e indirecta fueron negativas. Las pruebas de coagulación y el resto de parámetros analíticos eran normales. Las determinaciones de productos de degradación del fibrinógeno en plasma, de anticuerpos anticardiolipina y de anti-coagulante lúpico fueron negativas.

Se realizó coprocultivo para búsqueda de *Escherichia coli* 157, como causa probable de proceso microangiopático, que resultó negativo.

El mielograma realizado mostró una medula ósea muy celular. Presentaba abundantes megacariocitos polilobulados y mononucleados, aumento de la serie eritropoyética (61%), serie granulopoyética normal, hierro reticular aumentado y el 80% de sideroblastos.

El paciente permanece asintomático y su estado general es excelente, por lo que fue dado de alta y siguió controles periódicos sin tratamiento. Doce días después de la consulta inicial presentó hemoglobina (9,1 g/dl) y plaquetas de 40.000/μl, pero al cabo de otros 7 días experimenta una recaída con hemoglobina 7,1 g/dl y plaquetas 21.000/μl. A los 10 días del reingreso todavía persistía anemia importante (hemoglobina, 5,8 g/dl) y plaquetopenia (6.000/μl) y se inicia tratamiento con transfusiones de plasma fresco congelado a razón de 15 ml/kg/12 h durante 4 días. La respuesta fue sólo parcial y transitoria, por lo que después de 12 días se administró también vincristina. Durante el tratamiento desarrolló hipertensión arterial, con presión arte-

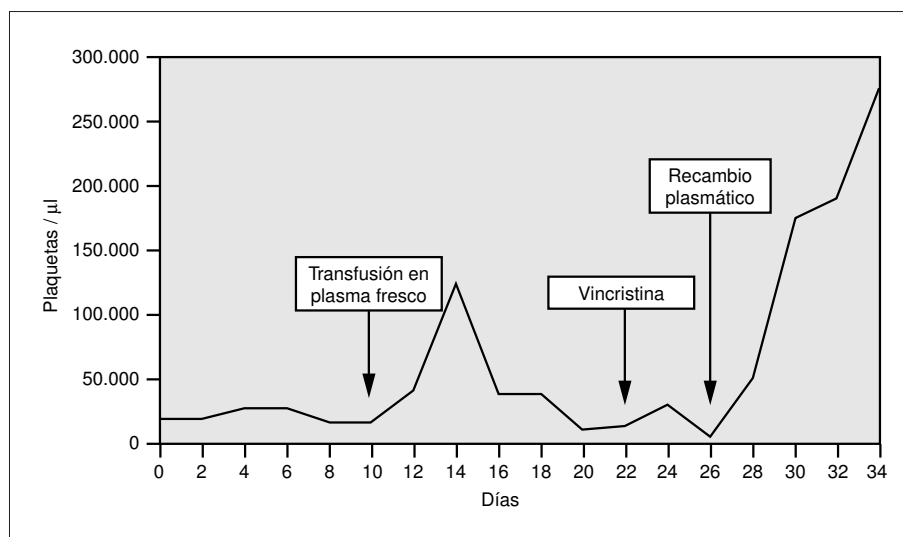


Figura 1. Respuesta del número de plaquetas después de la transfusión de plasma y después de iniciar la plasmaféresis.

rial previamente normal, probablemente secundaria a la administración plasmática. Se realizan ecografía abdominal y angiorresonancia magnética renal, que no muestran lesiones ocupantes de espacio sobre glándulas suprarrenales, ni riñones y unas arterias renales de calibre normal. No se obtiene mejoría, con persistencia de la anemia y de la plaquetopenia, por lo que finalmente se decidió, después de 26 días de ingreso, tratamiento de recambio plasmático, con un intercambio del doble de su volemia plasmática. Se obtuvo buena respuesta hematológica a partir del tercer recambio plasmático consecutivo (fig. 1), con hemoglobina de 11 g/dl y cifra de plaquetas de 129.000/ μ l. Al paciente se le practicaron un total de 10 plasmaféresis, durante un período de 18 días. La evolución clínica y analítica de este paciente ha sido buena y tras 24 meses de control no ha presentado ningún tipo de alteración.

DISCUSIÓN

La PTT es una entidad poco frecuente, y mucho menos en pediatría. Clínicamente está caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, sintomatología neurológica, fiebre y afectación renal.

En su fisiopatología se ha demostrado que las lesiones de la PTT involucran a las arteriolas terminales y a los capilares. Los trombos se componen sobre todo de plaquetas y de fibrina. Las alteraciones subendoteliales son los elementos histopatológicos más característicos y el compromiso vascular predominaba en el cerebro, las vísceras abdominales y el corazón².

Los hematíes se deterioran como consecuencia de la interacción con los microtrombos y la red de fibrina en los vasos pequeños, lo que constituye la anemia hemolítica microangiopática. Las plaquetas se consumen en los trombos intravasculares. La oclusión vascular generalizada determina insuficiencia de múltiples órganos, que en nuestros 2 pacientes no se presentó.

La etiología de las lesiones trombóticas que caracterizan a la PTT es aún desconocida. Se han descrito diferentes teorías, unas indican que una alteración celular endotelial primaria lleva a la agregación plaquetaria, y otras apuestan por alteraciones sanguíneas que provocan agregación plaquetaria intravascular y afectación de la superficie endotelial^{1,5}. En los pacientes adultos es conocida la asociación de PTT a múltiples circunstancias como el embarazo, las infecciones, las neoplasias, los fármacos, las colagenosis, la pancreatitis y a la infección por *E. coli* 157 y por VIH^{4,6}.

Últimamente están en estudio los defectos del metabolismo del factor Von Willebrand en la fisiopatología de la PTT, donde posibles alteraciones de la despolimerización de este factor conducen a la acumulación de multímeros muy grandes y formación de grumos plaquetarios intravasculares^{2,3}. La presencia de multímeros grandes de factor Von Willebrand se describió por primera vez en 1982 en la PTT crónica recurrente. Estos multímeros serían capaces de desencadenar un proceso de precipitación y de trombosis microvascular³. En 1989 se describió que estos grandes multímeros se encontraban presentes en el plasma fetal, así como también en el plasma de pretérminos y de recién nacidos a término, que desaparecen posteriormente en las primeras semanas de vida y que esta desaparición fisiológica puede estar genéticamente programada. En ninguno de nuestros pacientes se realizó la determinación de multímeros de este factor.

Otras teorías fisiopatológicas incluyen la disminución de PGI₂ circulante y la existencia de complejos inmunes².

La PTT se caracteriza por la combinación de anemia hemolítica por destrucción mecánica de los hematíes en el territorio microvascular (anemia hemolítica microangiopática), trombocitopenia periférica por consumo de plaquetas en el proceso trombótico, síntomas neurológicos, fiebre y afectación renal^{2,6}. Esta péntada clínica pue-

de no aparecer hasta en el 70% de los casos en el momento inicial del diagnóstico, por lo que la aparición de los cinco criterios clínicos clásicos no es imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad⁶. Más constante es la tríada formada por anemia hemolítica, trombocitopenia y alteraciones neurológicas. Las alteraciones neurológicas pueden ser sutiles o no estar presentes en las fases iniciales de la enfermedad. En una revisión de 15 pacientes pediátricos afectados de PTT, sólo nueve de ellos presentaron sintomatología neurológica⁷. La inconstancia de la fiebre, de las alteraciones neurológicas y de la insuficiencia renal, deben hacer sospechar el diagnóstico de PTT ante la coexistencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia de instauración aguda^{4,6}.

Se han descrito diferentes formas de presentación: aguda, crónica recidivante y familiar^{2,3}. La PTT crónica recidivante es un raro tipo de PTT que también puede presentarse en la infancia⁵. Esta entidad está asociada a la presencia en plasma de multímeros grandes de factor de Von Willebrand, que se encuentran especialmente elevados entre los episodios agudos. Las recurrencias ocurren con frecuencia y de forma regular aproximadamente en intervalos de 3 semanas.

La PTT familiar infantil es una forma de presentación extremadamente rara, descrita sólo en dos ocasiones³. Se presenta en edades tempranas y se acompaña de alta morbilidad y mortalidad en ausencia de plasmaterapia. En su fisiopatología están involucrados también los multímeros grandes de factor Von Willebrand.

En la PTT existe destrucción eritrocitaria microangiopática, por lo que entre los resultados de laboratorio puede observarse recuento de reticulocitos aumentado, y en la extensión de sangre periférica se observan policromasia, eritroblastos, microsferocitos y esquistocitos, los cuales confirman el origen microangiopático de la hemólisis. Como consecuencia de la hemólisis la bilirrubina no conjugada y las concentraciones séricas de LDH aumentan, la haptoglobina disminuye y se produce hemoglobinuria y hemosideruria. El recuento plaquetario está disminuido. Las concentraciones de LDH y el recuento plaquetario constituyen indicadores sensibles de la respuesta terapéutica². Se ha descrito que en la PTT la concentración sérica de LDH alcanza valores más altos que en otras anemias hemolíticas⁴.

Al realizar punción medular, en el mielograma se observa hiperplasia eritropoyética y aumento de los megacariocitos². Las pruebas de coagulación son normales. Para detectar los multímeros grandes de factor Von Willebrand se requieren técnicas especiales, como la electroforesis en gel de agarosa y la inmunofluorescencia cruzada.

La PTT es una entidad de diagnóstico clínico, ya que la biopsia cutánea y/o gingival, dirigida a la búsqueda de trombos hialinos en la microcirculación, poseen una sensibilidad inferior al 40%⁴.

La principal entidad con la que se establece el diagnóstico diferencial es con el síndrome hemolítico urémico y con otros procesos microangiopáticos². A diferencia de la PTT, la disfunción renal predomina en el síndrome hemolítico urémico, pero debido a que las alteraciones neurológicas pueden aparecer en éste y que la disfunción renal puede estar presente en pacientes con PTT, ambos síndromes pueden considerarse como una expresión variable del mismo proceso patológico^{1,2,4,7}, caracterizado por agregación plaquetaria en el sistema microvascular y posteriormente fenómenos de hipoxia tisular. Tanto en el síndrome hemolítico urémico como en la PTT, la lesión endotelial provoca una biodisponibilidad defectuosa de la prostaciclina, que junto a las anomalías estructurales de los multímeros de factor Von Willebrand, inducen una activación plaquetaria y anemia hemolítica microangiopática.

En la eclampsia grave durante el embarazo también pueden aparecer las manifestaciones de la PTT. Otras entidades con las que se tiene que establecer el diagnóstico diferencial son la coagulación intravascular diseminada (CID), la púrpura trombocitopénica idiopática grave, con hemorragia intracraneal, el síndrome de Evans y la hemoglobinuria paroxística nocturna².

Antes de la introducción de la transfusión de plasma fresco congelado y del recambio plasmático, el pronóstico de la PTT era sombrío. La tasa de mortalidad sin tratamiento es aproximadamente del 80% dentro de los primeros 3 meses y de más del 90% dentro del primer año. Con el uso de la plasmaterapia, las tasas de remisión se sitúan alrededor del 60-80% de los pacientes y la tasa de mortalidad se ha reducido al 10-20%^{2,4,5,7}. Su mecanismo de acción es desconocido, pero probablemente se debe a la eliminación de multímeros grandes de factor Von Willebrand y a la administración simultánea de multímeros y de prostaciclina normales^{2,7}. La dosificación habitual de PFC es de 10-15 ml/kg cada 12 h. En cuanto al recambio plasmático, la recomendación terapéutica es el recambio de entre 1,5-2 volúmenes plasmáticos diario hasta que el recuento plaquetario se encuentre por encima de 150.000/ μ l durante 2-3 días, y posteriormente espaciar las sesiones de manera progresiva hasta suspenderlas, pues la retirada brusca produce con frecuencia la recaída. El volumen recambiado por sesión varía según las series entre 35-45 ml/kg y 60-100 ml/kg^{6,7}. El retraso en la aplicación del recambio plasmático como consecuencia de la dificultad para diagnosticar esta rara enfermedad, constituye en los adultos un factor pronóstico desfavorable en la PTT⁴. La PTT crónica recidivante puede prevenirse con transfusiones periódicas de plasma fresco congelado, aproximadamente cada 21 días.

Otros tratamientos utilizados han sido la esplenectomía, la perfusión de prostaciclina, los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona) y los corticoides^{1,2,5}. Aunque la efectividad de los últimos

no está demostrada, en algunas series se aconseja su uso en el tratamiento de los pacientes con PTT (prednisona en dosis de 1 mg/kg/día) con disminución lenta una vez que el paciente entra en remisión⁵.

También se han utilizado los inmunosupresores, sobre todo la vincristina. Diversos estudios demuestran que es beneficiosa en los pacientes con PTT que no responden a otros tratamientos^{1,2}.

Algunos autores mencionan el tratamiento con ácido 13-cisretinoico en dosis de 80 mg/m², dos veces al día, y durante 6 meses, como alternativa terapéutica⁸. De la misma manera que en pacientes con leucemia promielocítica el ácido transretinoico resuelve la coagulopatía que acompaña a esta enfermedad, en estudios *in vitro* se ha establecido que los retinoides producen una inducción de los factores procoagulantes en las células endoteliales y aumenta la respuesta anticoagulante y fibrinolítica.

La trombocitopenia presente en la PTT no suele responder a las transfusiones de plaquetas y además se aconseja evitar tales transfusiones^{2,4,5}, excepto en los casos de hemorragias que comporten riesgo vital, pues pueden empeorar el proceso trombótico.

Los casos que se presentan sirven para ilustrar que, en los niños, el curso evolutivo de la PTT puede ser diferente al de los adultos, con remisiones espontáneas y sin síntomas neurológicos, y que el abordaje terapéutico debe ser también diferente. Basándonos en nuestra experiencia pensamos que en un niño con PTT sin síntomas neurológicos y en buen estado clínico, inicialmente está indicada una conducta expectante con vigilancia clínico-

analítica sin tratamiento. Si el paciente no presenta una remisión espontánea o aparecen síntomas neurológicos, debe instaurarse tratamiento con plasmaféresis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Gool S, Brock P, Van Laer P, Van Damme-Lombaerts R, Proesmans W, Casteels-Van Daele M. Successful treatment of recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura with plasmapheresis and vincristine. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 517-519.
2. Bithell TC. Púrpura trombótica trombocitopénica y otras formas de destrucción plaquetaria no inmunológica. En: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Cukens JN, eds. *Hematología clínica*, 9ª ed. Buenos Aires: Intermédica, 1995; 1181-1186.
3. Daghistani D, Jimenez J, Moake J, Ledford M, Yunis A. Familial infantile thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 171-174.
4. Martínez Francés A, Pereira A, Ordinas A. Púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH). Descripción de una serie de 35 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 49-52.
5. Maes P, Brichard B, Vermeylen C, Ninane J, Cornu G. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: three case reports and update of the pathogenesis and therapeutic modalities. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 468-472.
6. Blanco A, Palacio C, López A, Acebedo G, Castellá D, Juliá A. Púrpura trombótica trombocitopénica. Estudio retrospectivo de 22 episodios consecutivos en 16 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 385-388.
7. Lawlor ER, Webb DWM, Hill A, Wadsworth LD. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a treatable cause of childhood encephalopathy. *J Pediatr* 1997; 130: 313-316.
8. Raife TJ, McArthur J, Peters Ch, Kisker CT, Lentz SR. Remission after 13-cis retinoic acid in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1998; 352: 454-455.