

Presentación de casos

# *Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico en el adulto*

John J. Orrego, Amado J. Karduss, Luis Rodolfo Gómez, Francisco Cuéllar

**La púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico en el adulto son expresiones distintas de una misma enfermedad. Su incidencia es muy baja, aproximadamente uno en un millón de habitantes, pero su mortalidad sin tratamiento adecuado es alta. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas y se pueden confundir con las producidas por otras entidades. En este informe se presentan y discuten las características clínicas de nueve pacientes vistos en seis años en un hospital universitario de referencia y se enfatizan los hallazgos que deben hacer sospechar la existencia de la enfermedad.**

**E**n los adultos, la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU) son expresiones distintas de una misma enfermedad, caracterizada por hemólisis microangiopática, trombocitopenia, trombosisis en la microcirculación y disfunción de múltiples órganos. En 1925, Moschowitz (1) describió el primer caso de esta patología, y en 1966, Amorosi y Ultmann (2) acuñaron la péntada clínica necesaria para el diagnóstico: fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, anomalías neurológicas y compromiso renal.

Desde 1966 y hasta finales de los 80, se utilizó la anterior péntada como criterio indispensable para el diagnóstico. En esos años no existía tratamiento eficiente por lo que la mortalidad era cercana a 80%, y en la mayoría de los casos el clínico sólo asistía impotente a la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, el advenimiento de la terapia con plasma, ya sea en forma de infusión de grandes volúmenes (3) o mediante plasmaféresis (4), ha cambiado dramáticamente el pronóstico de la PTT/SHU, lo que sumado a que la péntada clásica sólo se presenta en 30 a 50% de los casos (5), ha hecho que los cri-

terios diagnósticos cambien, con el objeto de iniciar prontamente el tratamiento. Actualmente la presencia de anemia hemolítica microangiopática no explicada por coagulación intravascular diseminada, pre-eclampsia o carcinoma, es altamente sugestiva de PTT/SHU y si, además, se acompaña de trombocitopenia, es suficiente para iniciar la terapia (4, 6).

Como la PTT/SHU es una enfermedad de muy baja frecuencia (un caso por cada millón de personas), y ya que en nuestro medio existen otras patologías que producen anemia o trombocitopenia, es necesario tener un alto nivel de sospecha para realizar el diagnóstico. A continuación se describen y discuten las manifestaciones clínicas de nueve casos vistos en los últimos seis años en un hospital universitario de referencia.

## **Material y métodos**

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes adultos admitidos en el Hospital Universi-

---

Dr. John J. Orrego B.: Profesor Asistente I. Departamento de Medicina Interna; Dr. Amado J. Karduss U.: Profesor Asistente I Departamento de Medicina Interna; Dr. Luis Rodolfo Gómez: Profesor Asistente II Departamento de Medicina Interna. Adscrito a la Sección de Hematología. Universidad de Antioquia; Dr. Francisco Cuéllar A.: Profesor Titular y Jefe de Departamento de Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Medellín.

tario San Vicente de Paúl de Medellín, con diagnóstico de egreso de PTT o SHU, desde enero de 1992 hasta diciembre de 1997. Se definió anemia hemolítica microangiopática como la presencia de hemoglobina menor de 12 g/dL y la observación en el extendido de sangre periférica de esquistocitos, además de la elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL), la bilirrubina indirecta o los reticulocitos corregidos. Se consideró que había trombocitopenia, cuando el recuento plaquetario era menor de 150.000 por mm<sup>3</sup>, corroborado con la revisión del extendido de sangre periférica; fiebre, cuando la temperatura oral era mayor de 38°C documentada al menos en dos ocasiones diferentes; trastorno neurológico, si aparecía cualquier hallazgo anormal en el examen neuropsiquiátrico y compromiso renal, si había elevación de la creatinina en suero por encima de 1.5 mg/dL o presencia de proteinuria, hematuria o cilindruuria.

Se excluyeron los pacientes con coagulación intravascular diseminada, preeclampsia y carcinoma metastásico.

### Resultados

En la Tabla 1 se pueden observar las características clínicas de los pacientes.

Se presentaron nueve pacientes en un período de seis años, entre 1992 y 1997; cinco eran mujeres. Sus edades oscilaron entre 16 y 65 años (promedio 38). Siete enfermos procedían de Antioquia, uno de Chocó y el restante de Córdoba. Solamente dos de los nueve casos llegaron con diagnóstico de remisión de PTT/SHU.

	Sexo	Edad	Hb gr/dL	Ret C %	Esq.	B Ind. mg/dL	DHL UI/L	Plaq por mm <sup>3</sup>	C Ren	C Neur	Fiebre
1	F	65	9.1	4	+	ND	ND	10.000	SI	SI	SI
2	M	16	6.9	3	++	0.55	955	454.000	SI	NO	SI
3	F	18	8.2	8	++	4.04	1291	50.000	NO	SI	NO
4	F	64	8.9	4	++	0.86	1404	22.000	SI	SI	NO
5	M	23	5.5	8	++	3.30	3671	10.000	SI	SI	SI
6	M	60	3.9	0.5	+++	3.60	3074	10.000	SI	SI	SI
7	F	18	1.8	8	++	1.21	316	28.000	SI	SI	SI
8	F	38	5.9	2.5	+++	0.96	ND	5.000	SI	SI	NO
9	M	42	9.8	ND	++	1.50	918	442.000	SI	SI	SI

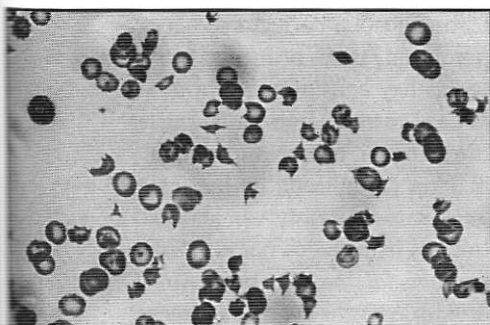
Hb: Hemoglobina; Ret C: reticulocitos corregidos; Esq.:esquistocitos; B Ind: Bilirrubina indirecta; DHL: deshidrogenasa láctica; Plaq: plaquetas; C Ren: Compromiso renal; C Neur: compromiso neurológico; ND: No disponible.

Tabla 1. Características clínicas de nueve pacientes con PTT/SHU

La evolución del cuadro clínico, desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta, varió de 2 a 30 días, con promedio de 12,3. Como puede observarse en la Tabla 1, los nueve pacientes presentaron anemia hemolítica microangiopática, ocho trastornos neuropsiquiátricos, ocho compromiso renal, siete trombocitopenia y seis fiebre.

La anemia se caracterizó por valores de hemoglobina entre 1,8 y 9,8 mg/dL, los valores de bilirrubina indirecta oscilaron entre 0,55 y 4,04 mg/dL y los de DHL láctica entre 316 y 3.671 UI/L; en ocho pacientes el valor de esta enzima fue mayor de 900 ULE. Los reticulocitos corregidos oscilaron entre 0,5 y 8,5% y el extendido de sangre periférica mostró esquistocitos, una a tres cruces, en todos los enfermos (Figura 1).

La trombocitopenia estuvo presente en siete casos, los recuentos plaquetarios variaron de 5.000 a 50.000 por mm<sup>3</sup>. Todos los enfermos con trombocitopenia tuvieron manifestaciones



*Figura 1. Extendido de sangre periférica del paciente No. 6. Se puede apreciar la abundante fragmentación de los glóbulos rojos (esquistocitos). Tinción con colorante de Wright y aumento de 40X.*

hemorrágicas caracterizadas por síndrome purpúrico en piel, hemorragia digestiva o hematuria. De los ocho pacientes con alguna alteración neurológica, cuatro presentaron trastornos en la orientación temporoespacial o alteraciones en el comportamiento, tres tuvieron focalización neurológica manifestada como hemiparesia, paraparesia o isquemia cerebral transitoria, y en uno se observaron ambos componentes.

En los ocho casos con compromiso renal hubo hematuria, en siete microscópica y en uno macroscópica; cinco presentaron proteinuria leve, entre 30 y 500 mg/dL; tres insuficiencia renal aguda, dos oligúrica y una anúrica (dos de estos tres pacientes necesitaron hemodiálisis). La creatinina estuvo elevada en cuatro, con valores entre 2,4 y 13,4 mg/dL.

La fiebre se documentó objetivamente en seis de los enfermos, oscilando entre 38 y 40°C y en ninguno se identificó una causa infecciosa.

En cuatro casos se realizó tomografía axial computarizada del cráneo, observándose infartos pequeños múltiples en varias áreas del cerebro. En tres pacientes se practicó algún tipo de biopsia: una fue de la encía y resultó compatible con el diagnóstico de PTT/SHU, otra fue renal y se informaron cambios glomerulares mínimos y la última fue de médula ósea, la cual fue normal.

A todos se les practicó la prueba de antiglobulina directa, siendo en todos negativa; dos casos tuvieron anticuerpos antinucleares positivos en bajas diluciones.

En todos los enfermos se excluyó la existencia de preeclampsia,

carcinoma metastásico y coagulación intravascular diseminada; el tiempo de protrombina, la tromboplastina parcial, la trombina y el fibrinógeno fueron normales en todos; ninguno estaba recibiendo ciclosporina A, ni mitomicina y ninguno fue positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana.

El tratamiento no fue homogéneo debido a la inexistencia, en ese momento, de un protocolo unificado de tratamiento en el servicio: nueve enfermos recibieron glucocorticoides a altas dosis, cinco infusiones de plasma, cuatro antiagregantes plaquetarios, cuatro antibióticos, dos hemodiálisis, dos transfusiones de plaquetas, uno plasmaféresis y uno vincristina. Cuatro lograron la curación sin secuelas y cinco fallecieron.

### Discusión

La PTT/SHU es una entidad poco frecuente en el adulto y su etiología es materia de gran controversia. Sin embargo, se sabe que las manifestaciones clínicas son debidas a la formación de trombos hialinos en la microcirculación, compuestos principalmente por plaquetas, con la subsecuente hipoxia tisular. El consumo plaquetario en los trombos causa la trombocitopenia, y la hemolisis es producida por la fragmentación de los eritrocitos al pasar por las arteriolas ocluidas. El resto del espectro clínico se explica por la hipoxia tisular de los diferentes órganos comprometidos.

El evento inicial productor de los trombos permanece oscuro, aunque se han postulado diferentes hipótesis: alteraciones en la producción de prostaciclina, presencia de factor agregante de

plaquetas (PAF), multímeros anormales del factor de von Willebrand y autoinmunidad (6). Históricamente, esta enfermedad ha tenido una alta mortalidad, cercana a 80%; afortunadamente estudios recientes demostraron que la infusión de grandes volúmenes de plasma o la plasmaféresis disminuyen los casos fatales a 20% (3, 4, 6); sin embargo, para lograrlo, es necesario hacer el diagnóstico precozmente y para esto se debe tener un alto nivel de sospecha y saber que la péntada clásica de hemolisis microangiopática, trombocitopenia, fiebre, compromiso renal y neurológico se observa únicamente en 30 a 40% de los casos y que en 70% sólo se encuentra hemolisis, trombocitopenia y uno de los tres hallazgos no hematológicos (5, 6). El hallazgo de la DHL elevada fuera de proporción con la intensidad de la hemolisis es una característica de la PTT/SHU (6); se especula que parte de esta elevación proviene de fuentes distintas de los eritrocitos, probablemente de tejidos hipóxicos, y cuando está presente en un paciente con un cuadro clínico sugestivo de PTT, aumenta el índice de sospecha. La trombocitopenia se ha utilizado como criterio diagnóstico indispensable en las últimas series (4, 6), pero en las informadas por Amorosi (2) y Ridolfi (8), 4 y 17% de los pacientes respectivamente nunca la presentaron y uno de cinco de una pequeña serie publicada por Brown (9) tampoco la tuvo. A dos de nuestros enfermos no se les documentó esta citopenia; sin embargo, uno de ellos (caso 2), presentó, además de la hemolisis microangiopática, fiebre y una insuficien-

cia renal aguda que requirió hemodiálisis, y el otro (caso 9), un compromiso neuropsiquiátrico severo manifestado inicialmente por un cuadro psicótico y luego por un coma profundo que se resolvió completamente con plasmaféresis.

Las alteraciones neurológicas se observaron en ocho pacientes (88%), en la mitad de ellos con compromiso de la orientación temporoespacial o del estado de vigilia y en la otra mitad con focalización motora. La presencia de confusión, estupor o coma fue un signo ominoso en nuestros enfermos; todos los que lo presentaron fallecieron. El daño renal también fue frecuente, evidenciándose en 88% de los casos; sin embargo, en sólo dos se necesitó hemodiálisis, y en todos los que sobrevivieron hubo recuperación completa de la función de este sistema.

En ningún paciente se encontró un agente infeccioso y en seis de ellos (67%) hubo fiebre. Esta fue la manifestación no hematológica menos frecuente, lo que está de acuerdo con la mayoría de las series publicadas (4, 6, 8). La PTT/SHU se ha asociado con infecciones, cáncer, lupus eritematoso sistémico (LES), medicamentos antineoplásicos y anovulatorios orales. En esta serie ningún enfermo tenía una patología acompañante, y los dos pacientes con títulos bajos de anticuerpos antinucleares no han desarrollado LES durante el seguimiento. Las otras entidades que pueden tener un cuadro clínico semejante a la PTT/SHU son la coagulación intravascular diseminada, la preeclampsia severa, la malaria complicada, el síndrome de Evans y la hemoglobinuria paroxística nocturna.

El diagnóstico correcto se hace porque en las dos primeras patologías hay consumo de fibrinógeno y disminución de la antitrombina III, mientras que en la malaria complicada no hay esquistocitos y se observan los eritrocitos parasitados por el *Plasmodium falciparum*. En el síndrome de Evans la prueba directa de antiglobulina es positiva y el hallazgo morfológico característico en el extendido de sangre periférica es la presencia de microsferocitos; por último, se diferencia de la hemoglobinuria paroxística, por la positividad en ésta de las pruebas de HAM y sacarosa y la ausencia de esquistocitos.

La PTT/SHU es una entidad poco frecuente pero mortal sin tratamiento adecuado. Para hacer el diagnóstico es necesario tener un alto índice de sospecha y conocer la gran heterogeneidad de su cuadro clínico. La presencia de anemia hemolítica microangiopática no explicada por preeclampsia o coagulación intravascular diseminada, y cualquiera de las otras cuatro manifestaciones de la péntada son altamente sugestivas de la enfermedad.

#### Summary

The TTP/SHU in the adult are different expressions of the same illness. Its incidence is very low, approximately one per one million people, but its mortality is very high without adequate treatment. Its clinical manifestations are heterogeneous and can be confused with those produced by other entities. This article presents and discusses the clinical characteristics of nine patients seen over six years in a university hospital. An emphasis has

been made on the findings that give rise to suspicion of the existence of this illness.

### Referencias

1. **Moschowitz E.** An Acute Febrile Pleiochromic Anemia with hyaline thrombosis of the terminal arteriolas and capillaries. *Arch Intern Med* 1925; **36**: 89-99.
2. **Amorosi EL, Ultman JE.** Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966; **45**: 139-48.
3. **Bell WR, Braine HG, Ness PM.** Improved Survival in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - Hemolytic Uremic Syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; **325**: 398-411.
4. **Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.** Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991; **325**: 393-397.
5. **George JN, Harake ME.** Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms. In: Beutler E, Lichtman M, Coller BS, Kipps Th., eds. *Williams Hematology*. Fifth Edition. New York: McGraw Hill; 1995:1290-1315.
6. **Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA.** Thrombotic microangiopathies in the 1980s: Clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 1992; **80**: 1890-1895.
7. **Streiff M, Bell WR.** Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Current Opinion Hematology* 1993; **1**: 274-282.
8. **Ridolfi RL, Bell WR.** Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of literature. *Medicine* 1981; **60**: 413-428.
9. **Brown CB, Robson JS, Thomson D, et al.** Hemolytic syndrome in women taking oral contraceptives. *Lancet* 1973; **I (7818)**: 1479-1481.