

# Púrpura trombótica trombocitopénica: tratamiento con plasmaferesis, plasma fresco, antiagregantes plaquetares y corticoides

B. Cuesta\* / M. Hernández\* / C. Viteri\*\* / J. A. Páramo\* / C. Gómez\* / E. Rocha\*

## RESUMEN

Se presentan los resultados con una combinación de agentes antiplaquetares, corticoides, plasmaferesis y plasma fresco en un varón de 35 años diagnosticado de púrpura trombótica trombocitopénica con anemia hemolítica y afectación renal y neurológica. El paciente ha permanecido asintomático 9 meses después de la suspensión del tratamiento. El recuento de plaquetas y deshidrogenasa láctica han sido los parámetros más útiles en el seguimiento.

## Introducción

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad rara, de origen desconocido, caracterizada por presentar simultáneamente alguno o todos los siguientes síntomas: trombopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas, fiebre y fallo renal<sup>1-4</sup>. En el tratamiento de la enfermedad, cuya mortalidad es del 70%<sup>5</sup>, se han utilizado antiagregantes plaquetares<sup>6-8</sup>, corticoides<sup>1, 9, 10</sup>, esplenectomía<sup>1, 11, 12</sup>, vincristina<sup>13, 14</sup>, exanguinotransfusión<sup>15</sup>, plasmaferesis<sup>16, 17</sup> y transfusiones de plasma fresco<sup>18</sup>, de manera aislada o combinando diversas terapéuticas<sup>19, 20</sup>.

En este trabajo presentamos el caso de un paciente diagnosticado de PTT en el que se obtuvo una buena respuesta mediante tratamiento con plasmaferesis, plasma fresco congelado (PFC), antiagregantes plaquetares y corticoides.

\* Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
\*\* Dpto. de Neurología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

## Observación clínica

Varón de 35 años que ingresó por presentar hematuria, dolor intenso en ambas fosas renales y aparición espontánea de hematomas en extremidades superiores. El paciente refería historia previa de cefaleas frecuentes los últimos dos meses y astenia progresiva los días anteriores a su ingreso. Veinte días antes recibió una vacuna antigripal y tres dosis de un antiinflamatorio no esteroideo. En la exploración física presentaba ictericia cutaneomucosa, petequias y hematomas en extremidades. Horas después de su ingreso apareció un cuadro de disartria y paresia facial izquierda y, poco más tarde, sordera cortical, afasia sensorial tipo Wernicke y agitación psicomotriz, con normalidad de la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral.

Los exámenes de laboratorio (Tabla 1) mostraban: hemoglobina 12,2 g/dl, reticulocitos 120.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas 60.000/mm<sup>3</sup>, bilirrubina total 5,1 mg/dl (indirecta 4,8), deshidrogenasa láctica (LDH) 845 U/l, haptoglobina 2,5 mg/dl, creatinina 2,8 mg/dl, urea 85 mg/dl, tests de Coombs directo e indirecto negativos y pruebas de coagulación normales. El examen

microscópico de la sangre periférica demostró la existencia de esquistocitosis.

Con el diagnóstico de PTT se inició tratamiento con 1.200 mg de ácido acetilsalicílico, 600 mg de dipiridamol y 120 mg de metilprednisolona diariamente, así como una unidad de PFC cada 8 horas. Dos días más tarde, y ante la persistencia de la sintomatología, se añadió al tratamiento plasmaferesis, mediante separador celular de flujo intermitente (Haemonetics V50), recambiando diariamente 2.000-4.000 cc de plasma por el mismo volumen de PFC, hasta completar un total de 24.000 cc en 9 sesiones a lo largo de 11 días (Fig. 1). A los 4 días de iniciado el tratamiento se observó una mejoría de la sintomatología neurológica, pero dos días más tarde presentó un nuevo episodio de confusión, cefalea intensa, disartria, paresia facial izquierda, paresia facio-braquial derecha y crisis convulsiva focal motora hemicorporal derecha, con generalización secundaria. La TAC realizada en este momento mostró una zona de hipodensidad en insula izquierda, sugestiva de lesión isquémica edematosa. Precisó diversas transfusiones de concentrado de hematíes. A los 15 días de su ingreso

Tabla I. EVOLUCION DE LOS PARAMETROS ANALITICOS

	Dia								
	1	3	7	14	21	30	45	180	360
Hemoglobina (g/dl)	12,2	10	12	11	12	12,4	14,5	15,2	16,6
Reticulocitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	120	130	240	210	68	68	70	45	74
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	60	16	16	16	46	76	400	220	266
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	4,8	4,8	3,8	3,8	1,5	0,8	0,6	0,6	0,3
LDH (U/l)	845	1100	2161	2600	500	368	246	163	154
Haptoglobina (mg/dl)	2,5	0	3	0	12	20	100	89	120
Creatinina (mg/dl)	2,8	2,9	2,5	1,6	1,1	1,1	1	1,1	0,9

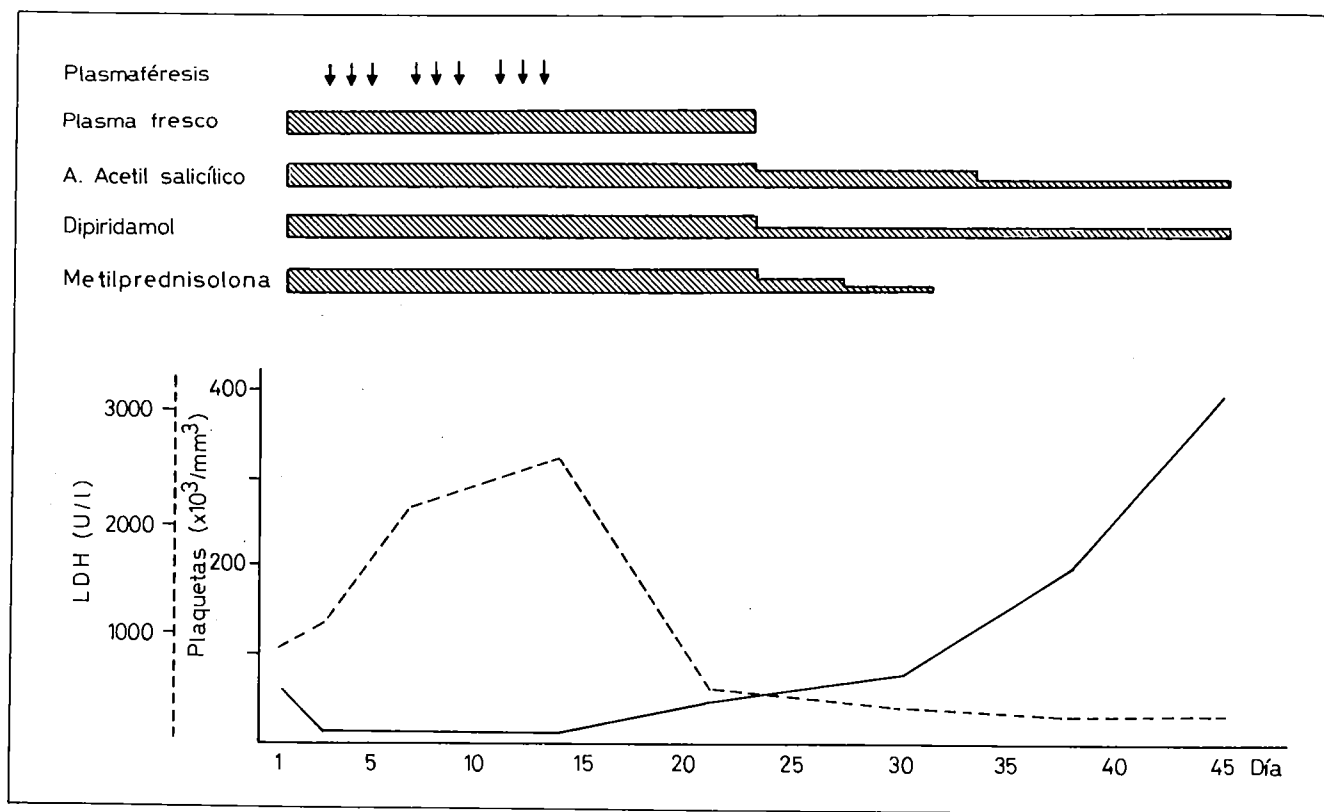


Fig. 1.—Evolución del recuento de plaquetas y LDH en relación al tratamiento.

comenzó a evidenciarse una mejoría progresiva clínica y analítica, por lo que fue suspendiéndose paulatinamente el tratamiento con PFC y metilprednisolona y disminuyendo las dosis de antiagregantes plaquetares (Fig. 1).

Fue dado de alta, 45 días después de su ingreso, sin sintomatología clínica y normalización de las constantes analíticas, con tratamiento diario de 500 mg de aspirina y 300 mg de dipiridamol. Este tratamiento fue disminuyéndose progresivamente hasta suspenderlo un año después de iniciado el cuadro. En la actualidad, cuando han pasado 9 meses desde la supresión de la terapéutica, el paciente permanece asintomático y sin alteraciones analíticas.

## Discusión

El tratamiento de la PTT es empírico y no existen estudios controlados que permitan asegurar la eficacia de ninguna de las modalidades terapéuticas utilizadas hasta ahora. Hasta 1966, el pronóstico era fatal, con una mortalidad que llegaba al 90 % en el transcurso de los tres primeros meses de iniciados los síntomas<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes en los que se obtuvieron buenos resultados habían sido tratados con corticoides y esplenectomía.

La posible relación entre la agregación intravascular de plaquetas y las manifestaciones clínicas ha motivado, en los últimos años el empleo de antiagregantes plaquetares en el tratamiento. Dado que han sido utilizados, en la mayoría de las ocasiones, simultáneamente con otras terapéuticas, es difícil definir la eficacia de los mismos en el tratamiento de la PTT.

Desde que en 1959 se describió una buena respuesta en un paciente sometido a exanguinotransfusión<sup>15</sup>, se han publicado diversos trabajos en los que la plasmáferesis fue útil en el 60 % de los pacientes, posiblemente por remover de la circulación un agente agresor del tipo de un anticuerpo o complejos inmunes<sup>18, 21</sup>. El número de plasmáferesis requerido, así como el volumen total a recambiar, para obtener una remisión es muy variable, como han puesto de manifiesto Pisciotto y cols.<sup>22</sup>, pero algunos aconsejan mantener este tratamiento durante 12 días, de manera sistemática, independientemente de la respuesta inicial obtenida<sup>23</sup>.

En 1977 Byrnes y Kurana<sup>24</sup> comprobaron que la infusión de plasma fresco producía una remisión prolongada del proceso, mientras que la de hemáties lavados, o de fracciones plasmáticas, no era eficaz. Estudios recientes sugieren que la deficiencia de

un factor plasmático es importante en la génesis de la PTT, por ocasionar una disminución de prostaciclina con la consiguiente formación de agregados plaquetares<sup>25</sup>. Si esto es cierto, la utilidad de las transfusiones de plasma fresco derivaría del aporte del factor plasmático deficitario.

Nuestro paciente recibió tratamiento simultáneo, desde el momento del diagnóstico, con corticoides, inhibidores de la agregación plaquetar y plasma fresco congelado y dos días más tarde se comenzaron a realizar plasmáferesis. Es difícil saber si la remisión obtenida fue debida a alguna de las medidas terapéuticas empleadas en particular, o si se produjo como consecuencia del efecto combinado de diversos agentes.

En cuanto a la evolución analítica del paciente aquí presentado, los parámetros que mejor correlacionaron con la severidad del proceso y la respuesta a la terapéutica fueron el recuento de plaquetas y la tasa de lacticodehidrogenasa, pareciendo que este último parámetro es muy sensible a los cambios que se producen en el curso de esta enfermedad<sup>26</sup>. Finalmente, desde el punto de vista clínico es de destacar el carácter fluctuante y multifocal de los síntomas y signos neurológicos y su escasa correlación con las alteraciones

encontradas en la TAC en nuestro caso, hecho que contrasta con el único caso bien detallado en la literatura en este sentido en el que sí existía una evidente correlación<sup>27</sup>. La poca expresividad de las imágenes tomográficas en nuestro caso puede explicarse porque a nivel cerebral los trombos intravenosos pueden ocasionar lesiones microscópicas difusas y rara vez enfermedad macroscópica<sup>28</sup>.

## Bibliografía

1. Amorosi EL y Ultman JE. *Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature*. Medicine 45: 139, 1966.
2. Crain SM y Choudhury AM. *Thrombotic thrombocytopenic purpura. A reappraisal*. JAMA 246: 1.243, 1981.
3. O'Brien JL y Sibley NA. *Neurologic manifestations of TTP*. Neurology (NY) 8: 55, 1958.
4. Silvertin A. *TTP: The initial neurologic manifestations*. Arch Neurol 18: 358, 1968.
5. Ansell J, Beaser R y Pechet L. *Thrombotic thrombocytopenic purpura fails to respond to fresh frozen plasma infusion*. Ann Intern Med 89: 647, 1978.
6. Amorosi EL y Karpatkin S. *Antiplatelet treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Ann Intern Med 86: 102, 1977.
7. Faguet GB y King MB. *Thrombotic thrombocytopenic purpura: treatment with antiplatelet agents*. Am J Med Sci 268: 113, 1974.
8. Myers TJ, Wakem CJ y Ball ED. *Thrombotic thrombocytopenic purpura: Combined treatment with plasmapheresis and antiplatelet agents*. Ann Intern Med 92: 149, 1980.
9. Byrnes JJ y Lian EY. *Recent therapeutic advances in thrombotic thrombocytopenic purpura*. Semin Thromb Hemost 5: 199, 1979.
10. Pisciotta AV. *Thrombotic thrombocytopenic purpura*. Ann Intern Med 92: 249, 1980.
11. Salky BA, Kreef I y Gelernt JM. *Splenectomy for thrombotic thrombocytopenic purpura*. Mt Sinai J Med 50: 56, 1983.
12. Thompson HW y Mc Carthy LJ. *Thrombotic thrombocytopenic purpura. Potential benefit of splenectomy after plasma exchange*. Arch Intern Med 143: 2.117, 1983.
13. Gutterman LA y Stevenson TD. *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine*. JAMA 247: 1.433, 1982.
14. Schreeder MT y Prchal JJ. *Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura by vincristine*. Am J Hemat 14: 75, 1983.
15. Rubenstein MA, Kagan EM, Mac Gillvary MH, Merliss R y Sacks H. *Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusion*. Ann Intern Med 52: 1.409, 1959.
16. Bukowski RM, King JW y Hewlett JS. *Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood 50: 413, 1977.
17. Taft EG y Baldwin ST. *Plasma exchange transfusion*. Semin Thromb Hemost 7: 15, 1981.
18. Byrnes JJ. *Plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Semin Thromb Hemost 7: 9, 1981.
19. Breckenridge RL, Solberg LA y Pineda AA. *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange, antiplatelet agents, corticosteroid and plasma infusion*. J Clin Apher 1: 6, 1982.
20. Rothberg H, Pachter I, Kosmin M y Stevens DB. *Thrombotic thrombocytopenic purpura: Recovery after plasmapheresis, corticosteroids, splenectomy and antiplatelet agents*. AM J Hemat 12: 281, 1982.
21. Myers TJ. *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with combined exchange plasmapheresis and antiplatelet drugs*. Semin Thromb Hemost 7: 37, 1981.
22. Pisciotto P, Rosen D, Silver H y cols. *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: evaluation of plasma exchange and review of the literature*. Vox Sang 45: 185, 1983.
23. Joneau M, Cordonnier C, Vernant JP, Touzet C y Sobel A. *How many plasma exchanges to cure thrombotic thrombocytopenic purpura*. Scand J Haemat 34: 157, 1985.
24. Byrnes JJ y Khurana M. *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma*. N Engl J Med 297: 1.386, 1977.
25. Remuzzi G, Rossi EC, Misiani R y cols. *Prostacyclin and thrombotic microangiopathy*. Semin Thromb Hemost 6: 391, 1980.
26. Crowley JP y Metzger JB, L'Europa RA. *The blood counts and lactate dehydrogenase levels in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)*. Am J Clin Pathol 80: 700, 1983.
27. Mizock BA, Ramsey RG y Barreta T. *Computed tomographic brain scan of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Scand J Haemat 32: 271, 1984.
28. Adams RD y Victor M. *Principles of Neurology*. Mc Graw-Hill, Nueva York 1981, 2.<sup>a</sup> ed.

## PLASMAPHERESIS, FRESH PLASMA, ANTIPLATELET AGENTS AND STEROIDS AS A TREATMENT FOR THROMBOTIC THROMBOCITOPENIC PURPURA

### Summary

A combination of antiplatelet agents, corticosteroids, plasmapheresis and fresh plasma achieved complete remission in a 35-yr old man diagnosed of thrombotic thrombocytopenic purpura who presented with hemolytic anemia, renal and neurologic damage. No symptoms 9 months after finishing treatment have been observed. Platelet and lactate dehydrogenase levels were the most useful analytical parameters in the follow-up.