

Descifrando la **PTTa**

2024 # N° 3

Caso clínico



sanofi

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
ISBN: 978-84-19264-51-0

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

La información contenida en este material está dirigida exclusivamente al profesional médico, con la intención de proporcionar información científica de interés.
SANOFI no recomienda el uso de sus productos fuera de lo indicado en sus respectivas fichas técnicas.

Caso clínico

Púrpura trombocitopénica trombótica, diagnóstico diferencial de ictus

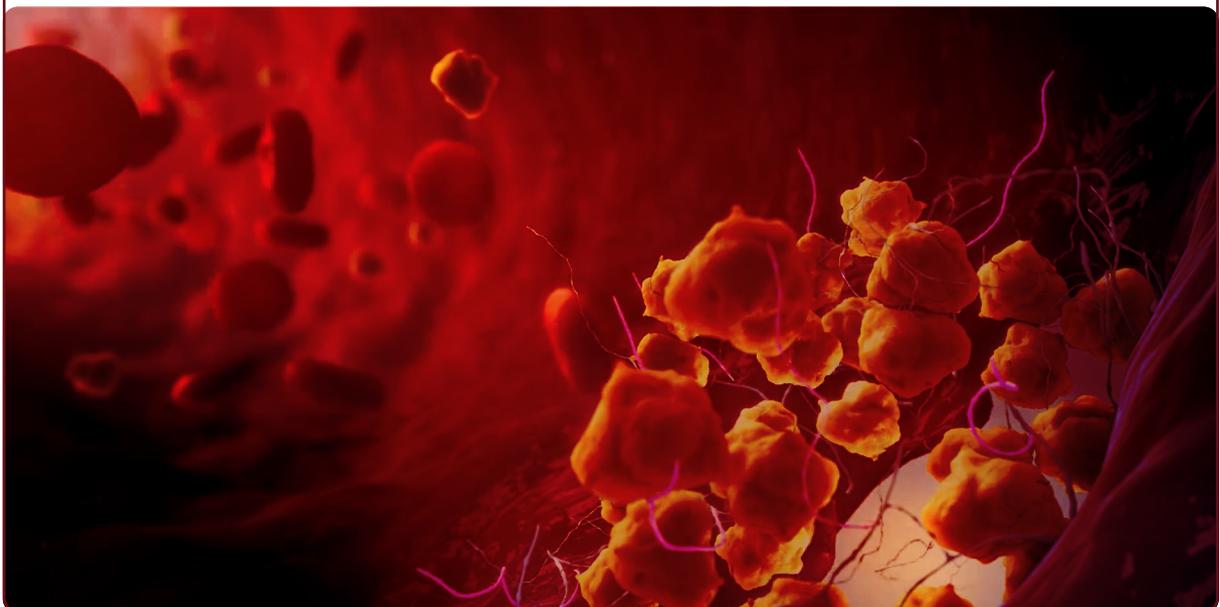
**Dr. Fernando Ataulfo González Fernández,
Dr. Carlos Patricio Silva Iturralde, Dra. M^a Paz Martín Hernández**
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una microangiopatía trombótica (MAT) caracterizada por el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y disfunción orgánica isquémica asociada a un déficit de ADAMTS13 con niveles inferiores al 10% en la mayoría de los casos¹.

El ADAMTS13 es una desintegrina y metaloproteasa que, en condiciones fisiológicas, escinde los multímeros de alto peso molecular del factor de Von Willebrand (FVW) siendo la única proteína conocida con esta actividad enzimática. La PTT es producida por un fallo a la hora de degradar los multímeros ultralargos de FVW (FVW-UL). Estos multímeros tienen una afinidad muy alta por las plaquetas, de forma que si existe un exceso de FVW-UL, se favorece la formación de trombos ricos en plaquetas y FVW-UL que terminan ocluyendo los vasos de la microcirculación, los eritrocitos se fragmentan al atravesarlos y se desencadena el cuadro clínico asociado a la MAT. Esta deficiencia de actividad de ADAMTS13 puede ser producida por mutaciones genéticas (PTT congénita, de herencia autosómica recesiva, en un 5% de los casos de PTT) o por la existencia de autoanticuerpos anti-ADAMTS13 (PTT adquirida, 95% de los casos).

Es una enfermedad multiorgánica y con características clínicas variables, el cerebro es el órgano más frecuentemente afectado en estos pacientes, presentando frecuentemente cefalea, afasia, alteración sensorial, ataxia, crisis convulsivas u otro déficit neurológico focal². Históricamente se



ha descrito la “pentada clásica” de PTT, que consiste en: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, déficit neurológico fluctuante y alteraciones renales. Actualmente se conoce que dicha pentada se presenta en aproximadamente el 5% de los pacientes³, por lo que la sospecha diagnóstica debe estar presente ante un paciente con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia¹.

Dado que la determinación de niveles de ADAMTS13 no se encuentra universalizada en los laboratorios de urgencias, cada vez existen más escalas que permiten predecir el riesgo de presentar déficit severo de esta proteasa (ASAP, PLASMIC, la escala francesa).

El tratamiento de la PPT se basa en tres ejes que irían dirigidos a las bases fisiopatológicas de la enfermedad. En primer lugar, comprende la reposición del déficit severo de ADAMTS13 con recambios plasmáticos y, en un futuro, con el ADAMTS13 recombinante; en segundo lugar, la inmunosupresión e inmunomodulación para evitar la formación de autoanticuerpos, fundamentalmente con corticoides y rituximab*, aunque también se han utilizado otros inmunosupresores o inmunomoduladores, como vincristina, ciclofosfamida, esplenectomía, ciclosporina y bortezomib**; y finalmente la inhibición de la interacción de FVW con las plaquetas para que no se formen los microtrombos en la microcirculación con caplacizumab.

Sin tratamiento, la mortalidad sigue siendo superior al 90%^{1,4}, por lo que continúa siendo una urgencia hematológica. Por este motivo, se recomienda iniciarlo si la sospecha clínica es alta, sin que sea necesario esperar a la determinación del ADAMTS13.

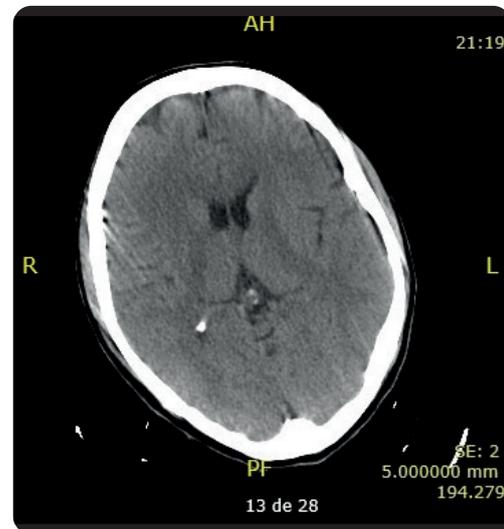
Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 48 años, diagnosticado de infección por virus de la inmunodeficiencia humana en 2017, en tratamiento activo con abacavir, lamivudina y dolutegravir, con carga viral indetectable en ese momento, como único antecedente personal de interés.

Es traído el viernes 12 de marzo del 2021 al servicio de urgencias del Hospital Clínico San Carlos de Madrid por alteración del lenguaje, de inicio brusco, sin otra focalidad neurológica clara. El día previo acude a su médico de atención primaria por fiebre y síndrome miccional, siendo diagnosticado de una infección del tracto urinario y tratado con cefixima.

En la exploración física, el paciente se presenta afebril, con el resto de las constantes vitales dentro de los parámetros normales, y en la exploración neurológica, se

Figura 1. Tomografía axial computarizada craneal el día del ingreso.



encontraba desorientado en tiempo y persona, con alteración en la repetición de frases complejas y bradilálico, con una puntuación de la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) de 5.

Se activa el protocolo de “código ictus”, siendo valorado por neurología, presentando en ese momento además hemianopsia derecha, subiendo la puntuación de la escala NIHSS a 6, por lo que se decide la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) craneal y angiografía por TAC cerebral, en la que no se detectan signos de isquemia, sangrado agudo ni defecto de repleción en vasos intracraneales (Figura 1).

En la Tabla 1, se lista el orden cronológico de los sucesos. Dada la sospecha clínica y el periodo de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, se decide fibrinólisis ajustada a peso.

Tabla 1. Orden cronológico de los sucesos.

Suceso	Hora
Inicio de la clínica	18:30
Llegada a urgencias	21:20
TAC craneal	21:30
Angio-TAC cerebral	21:35
Fibrinólisis	21:45

TAC: tomografía axial computarizada.

Posteriormente al inicio de la fibrinólisis, se reciben los resultados de la analítica sanguínea (Tabla 2).

* Rituximab no tiene indicación para el tratamiento de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida.

** Bortezomib no está aprobado para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida.

Tabla 2. Resumen de pruebas complementarias.

Prueba de laboratorio	Resultados relevantes para el caso
Hemograma	Hemoglobina: 5,8 g/dL; reticulocitos: 15% ($276,50 \times 10^9/L$); plaquetas: $5,0 \times 10^3/\mu L$; leucocitos: $4,0 \times 10^3/\mu L$.
Coagulación	TP: 15,4 s; INR: 1,2; aPTT: 28,9 s; fibrinógeno: 714 mg/dL; dímero D: 1.330 ng/mL.
Bioquímica sanguínea	Creatinina: 1,16 mg/dL; LDH: 1.621 U/L; bilirrubina total: 2,4 mg/dL; bilirrubina directa: 0,50 mg/dL.
Test de Coombs directo	Negativo.

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; **INR:** cociente internacional normalizado (*international normalised ratio*); **LDH:** lactato-deshidrogenasa; **TP:** tiempo de protrombina.

Diagnóstico

Ante los resultados obtenidos en las pruebas complementarias, nos solicitan valoración por la bicitopenia de nueva aparición (hemograma previo con un mes de diferencia que era normal). En el caso de nuestro paciente, presenta un frotis con presencia de esquistocitos (Figura 2), estableciéndose el diagnóstico de MAT.

Actitud terapéutica

Tras establecer el diagnóstico de MAT, se decide revertir la fibrinólisis con ácido tranexámico y la trasfusión de dos *pools* de plaquetas por presencia de sangrado mu-

coso, además requirió la trasfusión de un concentrado de hematíes.

Se extrajo una muestra para niveles de ADAMTS13, y se inició la reposición con plasma fresco congelado y metilprednisolona.

Durante las siguientes horas tras el inicio del tratamiento, el paciente presentó deterioro neurológico, con disminución del nivel de consciencia, crisis tónico-clónica, hipotensión y sospecha de broncoaspiración, trasladándose a la unidad de cuidados intensivos para vigilancia estrecha. En su estancia en dicha unidad, se realiza una TAC craneal en la que se descartó el sangrado agudo, se inició antibiótico de forma empírica y soporte vasoactivo. Además, se decide el inicio de recambio plasmático.

El día 15 de marzo se obtiene el resultado de niveles de ADAMTS13 del 0%, iniciando caplacizumab y rituximab*.

En las Figuras 3, 4 y 5, se indica el evolutivo analítico del paciente tras las medidas del inicio del tratamiento.

El paciente es trasladado de la unidad de cuidados intensivos a la planta de hematología, por su adecuada evolución clínica, y finalmente es dado de alta desde hospitalización el 31 de marzo del 2021, y continúa el seguimiento por parte de hematología en consulta externa.

Figura 2. Frotis de sangre periférica en el momento del ingreso.

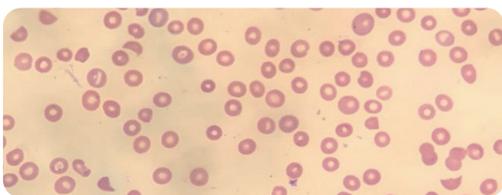
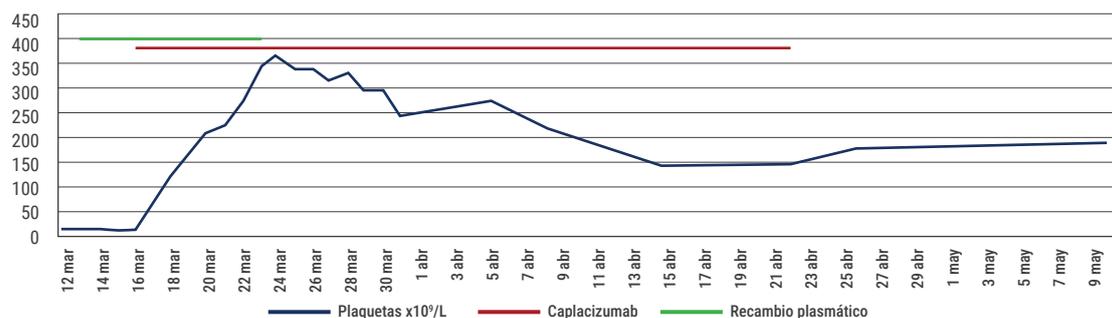


Figura 3. Se comparan los niveles de plaquetas y ADAMTS13 según el tiempo de evolución en días desde su ingreso.



* Rituximab no tiene indicación para el tratamiento de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida..

Figura 4. Evolución de cifras de hemoglobina.

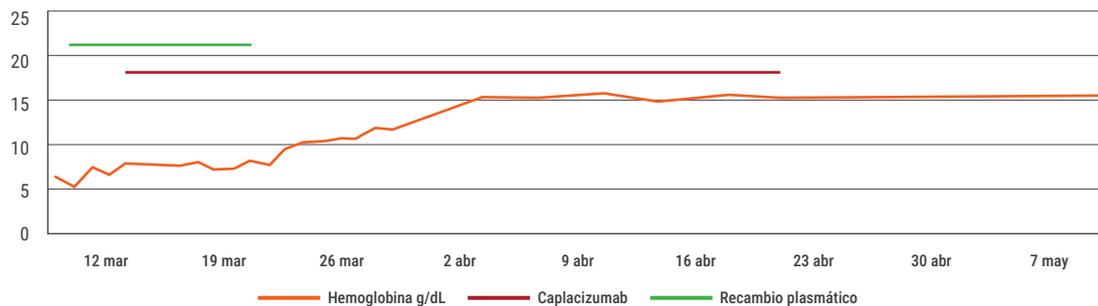
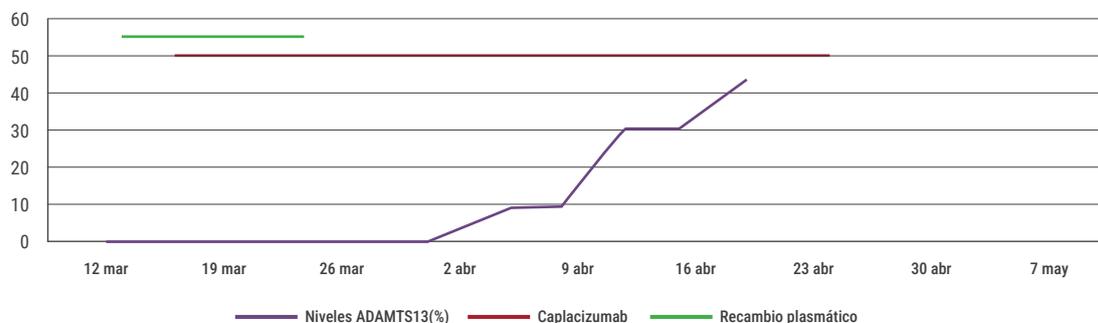


Figura 5. Evolución de niveles de ADAMTS13.



Conclusiones

La PTT continúa siendo una urgencia hematológica, cuyo diagnóstico puede ser complejo, dado el solapamiento de la clínica con otras urgencias médicas. Siendo el sistema nervioso central uno de los órganos más afectados, por lo que el debut con clínica neurológica es muy frecuente. En este contexto hacemos énfasis en mantener la PTT como diagnóstico diferencial en aquellos pacientes que presenten focalidad neurológica.

Es importante recalcar que no se debe demorar el inicio del tratamiento si la sospecha diagnóstica es alta, pues-

to que los niveles de ADAMTS13 pueden no estar disponibles en el momento del debut.

En el momento actual, el uso de caplacizumab en conjunto al tratamiento inmunosupresor y recambios plasmáticos ha logrado un control precoz de la enfermedad, reduciendo así el número de recambios plasmáticos, con una recuperación más rápida de la cifra de plaquetas, además de un menor riesgo de recurrencia, lo cual podría traducirse en una menor mortalidad⁵.

Bibliografía

1. Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcárcel Ferreiras D, Sebastián E, et al. Recomendaciones para el abordaje clínico de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. *Med Clin.* 2022;158(12):630.e1-4.
2. Zhu H, Liu JY. Thrombotic thrombocytopenic purpura with neurological impairment: A Review. *Medicine.* 2022;101(49):e31851.
3. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood.* 2010;116(20):4060-9.
4. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2013;122(12):2023-9; quiz 2142.
5. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118(7):1746-53.

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO



PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Cablivi 10 mg polvo y disolvente para solución inyectable – Envase individual que contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente y pack de administración (CN 723568.2): PVP notificado: 4.515,37 €, PVP IVA notificado: 4.695,98 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR*

Cablivi está financiado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesan al menos 40 kg y que presentan un episodio de PTTa junto con intercambio plasmático e inmunosupresión que tienen una respuesta insuficiente a la terapia habitual o que sufren recurrencias.

Consulta toda la información sobre la seguridad del producto en la Ficha Técnica disponible en el código QR.

Ver ficha técnica Cablivi



sanofi