

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

Secundigesta con PTTa y niveles ADAMTS13 del 0%

**Dr. Denis Zafra Torres, Dra. Paula Lázaro del Campo,
Dr. Rodrigo Iñiguez García**
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Introducción

La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) es una enfermedad autoinmune en la cual se desarrollan autoanticuerpos inhibitorios frente a la metaloproteinasa ADAMTS13, responsable de la degradación de los multímeros de alto peso molecular del factor de Von Willebrand, ocasionando una microangiopatía trombótica con una elevada mortalidad.

La PTTa es más frecuente en adultos y sobre todo en el sexo femenino, apareciendo de forma aguda y pudiendo presentar posteriores recaídas.

Uno de los factores precipitantes, tanto en el debut como en las recaídas, es el embarazo¹, representando un reto clínico, dada la ausencia de recomendaciones terapéuticas en situación gestacional.

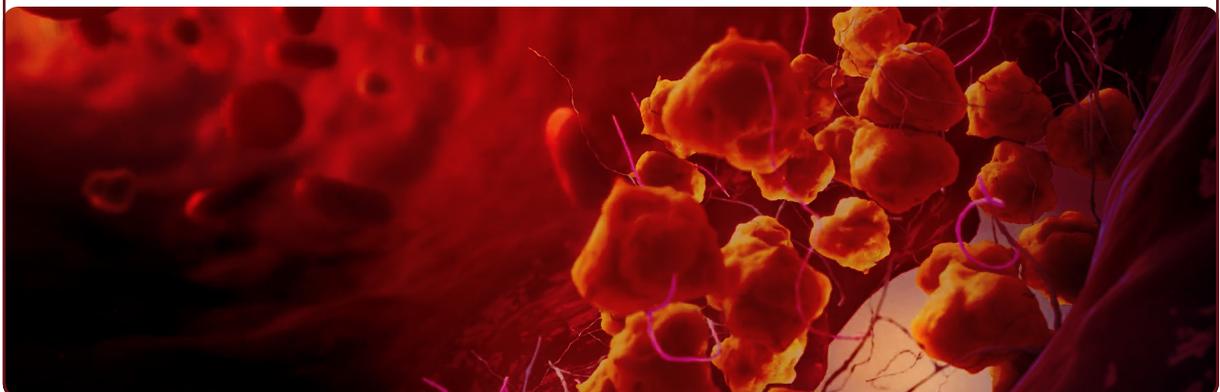
El tratamiento de elección en los casos de PTTa durante el embarazo son los corticoides y el recambio plasmático, sin existir datos sobre el uso de caplacizumab u otras alternativas terapéuticas en la gestación².

La estrategia terapéutica para prevenir recaídas en la gestación continúa siendo controvertida y no existen recomendaciones específicas.

Presentación clínica

Debut

Exponemos la evolución y seguimiento de una paciente de 37 años que debuta con una PTTa en 2018 con actividad de ADAMTS13 del 0%, con mala respuesta a los recambios plasmáticos tera-



péuticos (RPT) (Figura 1) y corticosteroides^{3,4}, que requirió la adición de rituximab^{5*}, vinblastina y ciclosporina para su control. A pesar de todo ello, la actividad de ADAMTS13 se mantuvo en el 0%, pero consiguió respuesta completa plaquetar y recuperación de la hemoglobina, además se pudo retirar la inmunosupresión (IS) con ciclosporina a los cuatro meses de su introducción.

Figura 1. Equipo para RPT.



Primera gestación

La paciente tiene una primera gestación en 2020 con niveles de ADAMTS13 del 0% mantenidos durante el seguimiento posterior en consultas, presenta una evolución normal de la gestación hasta la semana 28, que acude con clínica compatible con datos de recaída de su PTTa (anemia hemolítica microangiopática + trombocitopenia grave + esquistocitos: 7-8/campo en el frotis de sangre periférica + aumento de lactato-deshidrogenasa).

- Tratamiento inicial: RPT y prednisona a 1 mg/kg. Se constata la falta de respuesta a esta primera línea de tratamiento, a lo que se suman datos de sufrimiento fetal (aumento de la resistencia en la arteria umbilical). Se decide la finalización de la gestación mediante cesárea.
- Tratamiento posterior: finalizada la gestación, se inicia de rituximab* x 2 dosis (alergia tras la 2ª dosis),

y en este momento, se trata con caplacizumab⁶ con cierta precaución por cesárea reciente, con buena evolución posterior, sin complicaciones hemorrágicas. Mantiene los RPT hasta el día + 28 + caplacizumab x 30 días.

- Tratamiento de mantenimiento IS: micofenolato de mofetilo + bortezumib^{7**} x 4 ciclos ante la exacerbación de la PTTa a los siete días de suspensión de caplacizumab, por lo que se prolongó hasta cumplir 60 días con necesidad de siete RPT.
- Evolución: recuperación hemoperiférica completa con supresión de todo el tratamiento IS con seguimiento estrecho en consultas externas.

Interim entre embarazos (mayo de 2020-enero de 2024)

Finaliza el tratamiento IS en agosto de 2021. Se realiza un seguimiento mensual hasta octubre del 2021, que se aplaza a una periodicidad trimestral.

Otros posibles desencadenantes intercurrentes son: infección por enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo en enero de 2022, sin complicaciones, y vacunación completa sin alteraciones analíticas. Cuadro catarral en octubre de 2022 y en enero de 2023, sin aislamientos microbiológicos. No ha presentado complicaciones infecciosas de gravedad, a pesar del tratamiento IS recibido.

Tiene una actividad de ADAMTS13 mantenida del 0%.

Segunda gestación

En febrero de 2024, para nuestra sorpresa y de la paciente, que no lo tenía planificado, acude de forma urgente a nuestras consultas por una nueva gestación de ocho semanas de evolución:

- Tratamiento: Yodocefol® + ácido acetilsalicílico 150 mg.
- Recomendaciones: control estricto de la tensión arterial.
- Ecodópler en el 1º trimestre (marzo de 2024): resistencias en las arterias uterinas ligeramente elevadas. Cribado combinado del primer trimestre de cromosomopatías de bajo riesgo, preeclampsia pretérmino de alto riesgo.
- Ecodópler en el 2º trimestre (julio de 2024): normalización tardía de las resistencias en las arterias ute-

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

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

rinas en gestante con factores de riesgo (antecedente de retraso de crecimiento intrauterino precoz). Desarrollo fetal correcto con adecuada situación hemodinámica.

- Ecodópler en el 3^{er} trimestre (agosto de 2024): gestación de 32 semanas con feto con desarrollo correcto para la edad gestacional. Hemodinámica adecuada. Presentación podálica, ecodópler en la semana 35: feto pequeño para la edad gestacional con perfil hemodinámico dentro de la normalidad.

Tabla 1.

| Fechas | Actividad | Título |
|-------------------|-----------|-------------------------|
| ADAMTS13 30/08/23 | 0% | Inhibidor a título alto |
| ADAMTS13 04/09/23 | 0% | |
| ADAMTS13 14/09/23 | 0% | Inhibidor a título alto |
| ADAMTS13 22/09/23 | 0% | |
| ADAMTS13 28/09/23 | 0% | |
| ADAMTS13 04/10/23 | 0% | Inhibidor a título alto |

Evolución

Seguimiento gestacional

Buen control tensional, ausencia de síntomas clínicos compatibles con afectación de órganos diana y hemograma con plaquetas normales, aunque en el límite bajo de la normalidad, y anemia leve dilucional hasta la semana 33. Se realizó un estudio de ADAMTS13 y título inhibidor, según se ve en la Tabla 1.

Ver plaquetas (Figura 2)

Inicio de complicación en la semana 33:

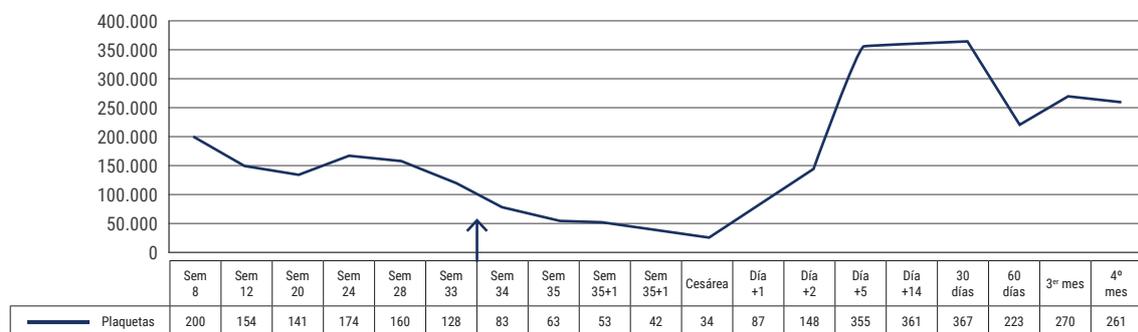
- Semana 33: comienza con hipertensión arterial: 120/90 mmHg + trombocitopenia.
- Semana 34: brote claro de PTTa con 83.000 plaquetas (dos esquistocitos/campo) + hipertensión arterial + proteinuria + lactato-deshidrogenasa elevada; se inicia RPT durante tres días seguidos sin respuesta.
- Semanas 35 + 2: ante la no progresión tras la inducción de cesárea urgente con 36.000 plaquetas, previa transfusión de un pool de plaquetas + infusión de 1.000 cc de plasma.
- Postcesárea: anemia hasta 7,2 g/dL (transfusión de un concentrado de hematíes). Inicio a las 12 horas de la cesárea de caplacizumab, primera dosis intravenosa e inicio de RPT + metilprednisolona 60 mg cada 24 horas.
- Recién nacido: no afecto. Apgar: 10/10.

Se mantiene con caplacizumab diario subcutáneo + RPT durante siete días (con plasma). Gracias a la recuperación tan rápida de plaquetas con normalización a las 48 horas, no se detecta clínica hemorrágica y permite la tromboprofilaxis durante siete días.

Seguimiento

Tras una semana de RPT, se aplazan a una periodicidad semanal, con un total de cuatro recambios (uso de albúmina en lugar de plasma como solución de reposición), con la intención de la retirada del título inhibidor que ha persistido durante toda la evolución.

Figura 2. Evolución de la cifra de plaquetas durante el seguimiento.



Sem: semana.

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

Se mantiene caplacizumab durante un total de 60 días.

La paciente se mantiene en respuesta completa de la púrpura trombótica trombocitopénica sin necesidad de nuevos tratamientos IS.

Discusión

Este caso presenta el desafío de manejar una paciente con PTTa y déficit persistente de ADAMTS13 durante su segunda gestación. A pesar de haber recibido tratamientos previos y no presentar recaídas, el embarazo seguía siendo un factor de riesgo significativo.

Se optó por una actitud expectante con un control estrecho, especialmente en el último trimestre, cuando el riesgo de recaída de PTTa es mayor. Ante cualquier mínima sospecha de complicaciones, se implementaron las terapias actualmente contempladas para el tratamiento de la PTTa durante la gestación, como los recambios plasmáticos, respaldados por las guías de la American Society for Apheresis (ASFA) de 2023⁸ con una categoría I y un grado de recomendación A y las guías de la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

A pesar de que caplacizumab no está aprobado para su uso durante el embarazo, y dado que la gestación había avanzado hasta la semana 35, momento en el que el feto no requería maduración pulmonar, se decidió realizar una cesárea debido a la trombocitopenia refractaria a los recambios plasmáticos y la falta de progreso en el parto. Posteriormente, se pudo verificar la seguridad del uso de caplacizumab, ya que su introducción permitió una mejoría notable en la trombocitopenia en tan solo

48 horas, lo que incluso permitió la tromboprofilaxis postcesárea.

Principales conclusiones y aprendizajes

El manejo de la PTTa durante el embarazo representa un desafío clínico significativo, debido al riesgo potencial para la madre y el feto. Este caso ejemplifica la experiencia y las habilidades requeridas para abordar una enfermedad tan compleja y poco común, donde cada decisión clínica es crucial para garantizar la seguridad tanto de la madre como del feto.

En este caso, además, presentaba una dificultad añadida ante la ausencia de recuperación de niveles de actividad de ADAMTS13 aumentando el riesgo de recaída de PTTa. Sin embargo, mediante un control estrecho y la implementación oportuna de terapias de forma precoz: recambios plasmáticos + corticosteroides + caplacizumab, se logró gestionar de manera efectiva las complicaciones.

Además, la rápida mejoría observada con caplacizumab subraya su potencial como una opción terapéutica valiosa en casos similares, con su introducción de la manera más precoz posible.

Este caso ilustra la importancia de mantener un enfoque proactivo y adaptable en situaciones clínicas desafiantes como esta. A través de la colaboración interdisciplinaria y la investigación continua, podemos avanzar hacia una comprensión más completa de la PTTa y mejorar los resultados para las futuras pacientes.

Bibliografía

1. Frimat M, Gnemmi V, Stichelbout M, Provôt F, Fakhouri F. Pregnancy as a susceptible state for thrombotic microangiopathies. *Front Med.* 2024;11:1343060.
2. Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreiras D, Sebastián E, et al. Recomendaciones para el abordaje clínico de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. *Med Clin.* 2022;158(12):630.e1-14.
3. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med.* 2021;10(3):536.
4. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-502.
5. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe A-S, Roose E, Provôt F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018;132(20):2143-53.
6. Kühne L, Völker LA, Hagmann H, Hägele H, Osterholt T, Eichenauer DA, et al. First use of the anti-VWF nanobody caplacizumab to treat iTTP in pregnancy. *Br J Haematol.* 2022;196(3):e30-3.
7. Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2016;95(11):1751-6.
8. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023;38(2):77-278.

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