

## Caso clínico 02

### **Púrpura trombocitopénica trombótica autoinmune con miocarditis al debut**

**Valeria Delgado, Cristina Pascual Izquierdo**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

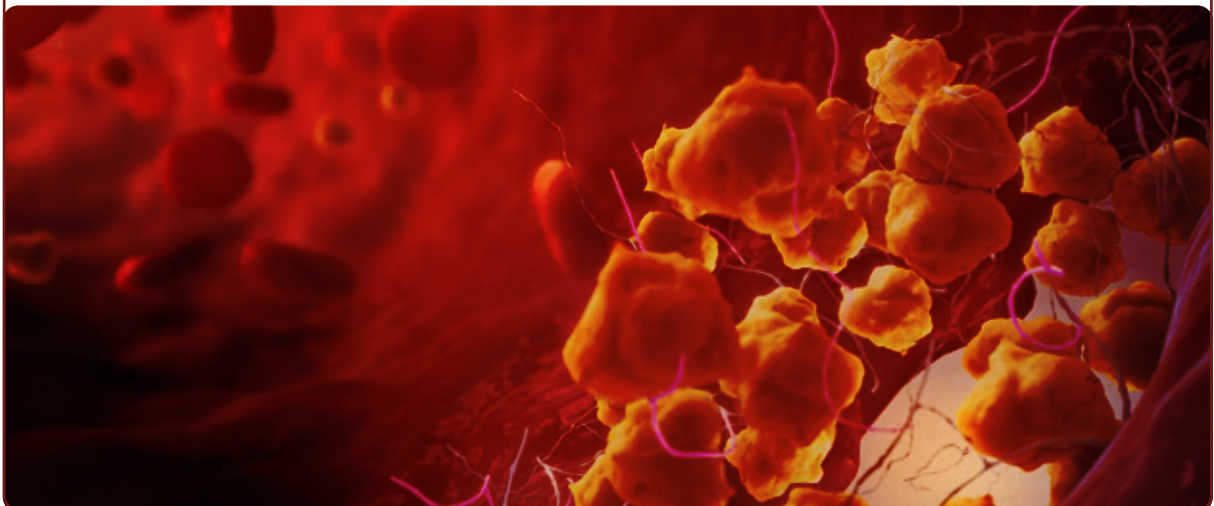
#### **Introducción**

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida o autoinmune (PTTa) es una microangiopatía trombótica (MAT) causada por una deficiencia grave de la proteasa ADAMTS13, que escinde el factor de Von Willebrand (vWF), motivada por la presencia de autoanticuerpos. Se caracteriza por trombos ricos en plaquetas en pequeños vasos que causan trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática junto con lesión orgánica isquémica en ocasiones. La PTTa es una emergencia médica que casi siempre es fatal si no se inicia el tratamiento adecuado de inmediato. Con dicho tratamiento, la supervivencia puede superar el 95%.

#### **Presentación clínica**

Mujer de 62 años con antecedentes de:

- Intolerancia a macrólidos (hepatitis tóxica por eritromicina). Alergia a *Anisakis*.
- Factores de riesgo cardiovascular: no tiene hipertensión arterial, ni diabetes mellitus, ni DL.
- Hábitos: fumadora activa de 14 cigarrillos al día. Niega otros.
- Carcinoma infiltrante de mama derecha tipo NOS, grado 1 (T1N0M0 RE + RP + HER2 negativo Ki-67 15%), diagnosticado en enero de 2020, tratado con mastectomía simple + reconstrucción mamaria (02/2020) + ampliación de borde inferior derecho (05/2020) + radioterapia (25 sesiones, la última fue el 07/08/2020). En tratamiento con hormonoterapia (anastrozol 1 mg/día).



## Historia actual

Paciente que acude a urgencias el 03/09/2020 con un cuadro de cinco días de evolución de disuria, polaquiuria, dolor en fosa renal izquierda y hematuria.

A la anamnesis dirigida, refiere que desde hace 48 horas presenta petequias dispersas en tórax y extremidades, niega epistaxis o sangrado gingival, además refiere dolor centrotorácico que inició 24 horas antes de su ingreso, tipo punzante, que se irradia hacia la región cervical bilateral, se incrementa con los movimientos respiratorios y mejora con la flexión anterior del tórax, inicialmente con esfuerzos y actualmente de reposo, así como dolor subcostal y epigástrico, no irradiado, y se acompaña de hiporexia. Niega náuseas o vómitos, no tiene fiebre, cefalea u otra clínica sugerente de focalidad neurológica.

## Exploración física

Temperatura: 36,2 °C; presión arterial: 134/80 mmHg; frecuencia cardíaca: 89 latidos/min. Piel: palidez, petequias dispersas en región torácica anterior y posterior, abdomen, miembros inferiores y superiores. Hematoma en brazo izquierdo. Cabeza y cuello: no se observan petequias en mucosas orales. No tiene bullas hemorrágicas u otras lesiones. Auscultación cardíaca: rítmica, no tiene soplos. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado, no hay ruidos sobreañadi-

dos. Abdomen: globoso, blando, depresible, ruidos hidroaéreos presentes, ligeramente doloroso a la palpación profunda en el epigastrio, no tiene visceromegalias palpables, puño percusión renal bilateral negativa. Miembros inferiores: no presenta edemas, simétricos, no hay signos de trombosis venosa profunda. Exploración neurológica: consciente, orientada en las tres esferas, lenguaje fluido, nomina y repite. Pupilas isocóricas normorreactivas, movimientos extraoculares conservados. No hay alteraciones de otros pares craneales. Fuerza y sensibilidad en miembros superiores e inferiores conservada.

## Imágenes

Resonancia magnética cardíaca 10/09/2020: estudio compatible con miocarditis subaguda con afectación del segmento basal de la cara lateral inferior. Función sistólica global normal con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 56%. Leve derrame pericárdico.

## Motivo de presentación/interés

Es un caso clínico que debuta como una PTTa típica, con el detalle de que presenta datos de gravedad con miocarditis aguda asociada, y que, además, presenta una evolución tórpida por infección nosocomial concomitante por enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).

## Datos de laboratorio

Tabla 1. Parámetros analíticos.

<b>Hemograma</b>	Hb 8,6; VCM 92; HCM 32; plaquetas 6.000; leucocitos 7.600 (neutrófilos 5.600; linfocitos 700; monocitos 1.300); reticulocitos 5,21% (140.000).
<b>Coombs directo</b>	Negativo.
<b>Coagulación</b>	TP 13,6; INR 1,14; Fib 605; TTPa 30; dímero-D 2.429; ADAMTS-13 actividad: 0%.
<b>Bioquímica</b>	Glu 108; ácido úrico 4,9; ALT 27; BT 3,2 (BI 2,5); GGT <6; FA 84; Cr 0,81; FGe >60; P 5,3; LDH 578; Na 139; K 4,1; Mg 1,7; troponina I 2396,2; Nt-proBNP 775; CPK 170; amilasa 224; lipasa 238; PCR 4,7; PCT 0,17.
<b>Frotis de sangre periférica</b>	Seg 78%; linfocitos 9%; monocitos 12%; eosinófilos 1%. Anisopoiquilocitosis y policromasia con presencia de 7% esquistocitos. Trombocitopenia con elementos de talla intermedia.
<b>Análítica de orina</b>	Proteínas + (aproximadamente 50 mg/dL) hemoglobina aproximadamente 300 eritrocitos/μL. Sedimento urinario: eritrocitos 10-20/campo, leucocitos 5-10/campo, células epiteliales escamosas abundantes.
<b>Perfil autoinmune</b>	Anticuerpos antifosfolípidos, ANCA, anti-DNA, anticuerpos no organoespecíficos: negativos.

ALT: alanina aminotransferasa; ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; BI: bilirrubina indirecta; BT: bilirrubina total; CPK: creatina fosfoquinasa; Cr: creatinina; DNA: ácido desoxirribonucleico; FA: fosfatasa alcalina; FGe: filtrado glomerular estimado; Fib: fibrinógeno; GGT: gamma-glutamyltransferasa; Hb: hemoglobina; Glu: glucosa; HCM: hemoglobina corpuscular media; INR: cociente internacional normalizado; K: potasio; LDH: lactato deshidrogenasa; Mg: magnesio; Na: sodio; Nt-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; P: fósforo; PCR: proteína C-reactiva; PCT: procalcitonina; VCM: volumen corpuscular medio; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

**Figura 1. Evolución clínica y tratamiento administrado.**



IS: inmunosupresión; MFM: micofenolato de mofetilo; Pla<sub>q</sub>: plaquetas; SARS-CoV-2: enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo; RP: recambio plasmático.

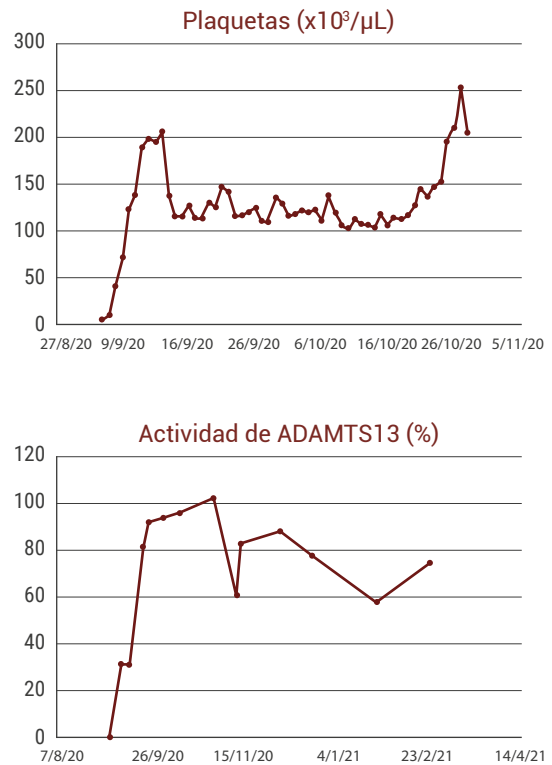
### Solución del caso en vida real

Paciente con cuadro clínico y analítico compatible con MAT, con alta sospecha de que se trate de una PTTa, con 6 puntos en PLASMIC-score, es decir, alto riesgo de deficiencia severa de ADAMTS13.

Como dato de gravedad, presenta a su ingreso elevación de troponina I hasta 2.396 ng/L (normal <15,6) con dolor centrotorácico acompañante, valorada por cardiología, con electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico, que no muestran alteraciones sugestivas de isquemia aguda ni repercusión sobre la función sistólica, por lo tanto, sin necesidad de tratamiento específico. Tras ampliar un estudio de forma diferida con resonancia magnética cardíaca, se llega al diagnóstico de miocarditis aguda-subaguda en el contexto de MAT con posibles fenómenos microtrombóticos.

El día de su ingreso inició tratamiento con recambio plasmático (RP) con 1,5 de su volemia junto con metilprednisolona 1 mg/kg/día. La paciente presentó inicialmente una evolución favorable, con una respuesta clínica a los siete días, con posteriores exacerbaciones que obligaron a la introducción de otros fármacos, así como al reinicio de RP, como se resume en la Figura 1. Por otra parte, a los 30 días de su ingreso, presentó una infección nosocomial por SARS-CoV-2 con el desarrollo de neumonía bilateral e insuficiencia respiratoria asociada, lo que obligó a la suspensión de rituximab\*, habiendo recibido únicamente dos dosis. El caplacizumab se mantuvo hasta el día del alta, suspendiéndose

**Figura 2. Dinámica plaquetaria y de ADAMTS13 durante su hospitalización y seguimiento.**



\* Rituximab no está aprobado por ningún organismo internacional para el tratamiento de la PTTa.

por actividad de ADAMTS13 de 102%, mientras que el micofenolato de mofetilo se mantuvo a largo plazo junto con una pauta descendente de corticoides.

### Otras posibles soluciones en base a lo que se conoce actualmente

A día de hoy, las guías recomiendan iniciar tratamiento con RP + corticoterapia + rituximab\*, por lo que en esta paciente se pudo administrar el anti-CD20 desde un inicio, ya que no existía una contraindicación para su uso. Además, al tratarse de una PTTa de alto riesgo, se pudo haber iniciado tratamiento con caplacizumab y administrar bolos de metilprednisolona (1.000 mg/día x 3 días), en lugar de una dosis estándar de 1 mg/kg/día, aunque no hay evidencia de la mayor eficacia con dosis más altas de esteroides.

### Novedad

En este caso, destaca la presencia de miocarditis aguda al debut, siendo una complicación cardiovascular descrita en la PTTa, pero atípica, con una incidencia muy baja (<1%), asociando una mortalidad hospitalaria sustancialmente mayor.

### Principales conclusiones y aprendizajes

- La estrategia de tratamiento de primera línea con caplacizumab sumada al tratamiento habitual con RP/corticoides +/- rituximab\*, permite abordar los tres aspectos de la fisiopatología de la PTTa: reponer la enzima ADAMTS13 deficitaria, eliminar y suprimir la producción de anticuerpos anti-ADAMTS13 e inhibir la interacción excesiva de vWF-plaquetas que conduce a la formación de microtrombos, insuficiencia orgánica y muerte.
- La inmunosupresión ocasionada por la terapia puede conducir a complicaciones infecciosas graves que condicionen la evolución y el pronóstico del paciente.
- Es importante, en el diagnóstico, valorar y reconocer de forma temprana datos de alto riesgo que nos lleven a una toma de decisión diferente en la estrategia inicial de tratamiento para mejorar los resultados.

### Bibliografía

1. Cardiovascular Complications and Their Association With Mortality in Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - ClinicalKey. [Internet]. [Citado 30 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934320306033?via%3Dihub>
2. Colling M, Sun L, Upadhyay V, Ryu J, Li A, Uhl L, et al. Deaths and complications associated with the management of acute immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2020;60(4):841-6.
3. Tiscia G, Sartori MT, Giuffrida G, Ostuni A, Cascavilla N, Nicolosi D, et al. Focus on Key Issues in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Italian Experience of Six Centers. *J Clin Med*. 2021;10(23):5702.
4. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, De la Rubia J, Friedman KD, George JN, et al. Redefinición de los resultados en la TTP inmunitaria: informe de consenso de un grupo de trabajo internacional. [Internet] *Blood*. 2021;137(14):1855-61. [Citado 31 Mar 2022]. Disponible en: [https://ashpublications.org/blood/article/137/14/1855/475141/Redefining-outcomes-in-immune-TTP-an-international?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=Blood\\_TrendMD\\_0](https://ashpublications.org/blood/article/137/14/1855/475141/Redefining-outcomes-in-immune-TTP-an-international?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Blood_TrendMD_0)
5. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, et al. Un régimen con caplacizumab, inmunosupresión y plasmaféresis previene resultados desfavorables en la PTT inmunomediada. [Internet] *Blood*. 2021;137(6):733-42. [Citado 31 Mar 2022]. Disponible en: [https://ashpublications.org/blood/article/137/6/733/474080/A-regimen-with-caplacizumab-immunosuppression-and?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=Blood\\_TrendMD\\_0](https://ashpublications.org/blood/article/137/6/733/474080/A-regimen-with-caplacizumab-immunosuppression-and?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Blood_TrendMD_0)

[Ver ficha técnica Cablivi](#)

©Sanofi y los autores  
Edita: Esmon Publicidad, S.A.  
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona  
esmon@esmon.es  
ISBN: 978-84-19264-30-5

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. Cualquier indicación fuera de ficha técnica mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción. SANOFI no recomienda el uso de sus productos fuera de lo indicado en sus respectivas fichas técnicas.