

Caso clínico 02

Púrpura trombótica trombocitopénica: a propósito de un caso

**Eduardo Morales Espino, Fernando Fernández Fuertes,
José David González San Miguel**

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario
Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.

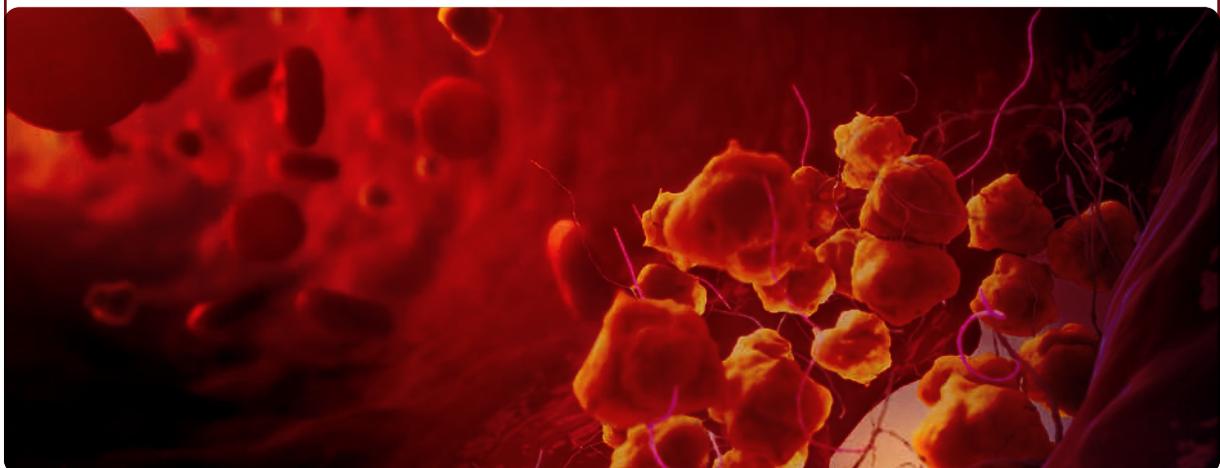
Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una microangiopatía trombótica causada por una actividad disminuida de la proteasa ADAMTS13 que escinde el factor de von Willebrand (FvW). Se caracteriza por trombos ricos en plaquetas de vasos pequeños que causan trombocitopenia por consumo, anemia hemolítica microangiopática por rotura física de hematíes y daño orgánico.

La PTT puede ser inmunomediada, debido a autoanticuerpos contra ADAMTS13, o hereditaria, debido a variantes patogénicas en el gen *ADAMTS13*. La incidencia de PTT inmune es de aproximadamente de tres por cada millón de adultos por año¹.

La mediana de edad para el diagnóstico del diagnóstico de PTT inmune es de 41 años, con un rango amplio (9 a 78 años). Las características demográficas asociadas con un mayor riesgo de PTT inmunológico incluyen: sexo femenino, raza negra, índice de masa corporal alto y embarazo. Tiene una mortalidad del 80-90% si no se inicia un tratamiento oportuno, por ello es fundamental disponer de una alta sospecha clínica en el momento del diagnóstico y llevar a cabo un tratamiento precoz².

Presentamos un caso clínico de una paciente con el diagnóstico de PTT manejada en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria.



Presentación clínica

Una mujer de 56 años presenta como antecedente relevante la enfermedad mixta del colágeno diagnosticada en 1999. La paciente se encontraba con el siguiente tratamiento domiciliario: deflazacort 6 mg e hidroxiclo- roquina 200 mg. Acudió al servicio de urgencias el 14/12/21 por hematuria y epistaxis, en tratamiento desde el día previo con fosfomicina por sospecha de infección del tracto urinario pautado desde su centro de salud.

Posteriormente presentó hematomas y un episodio de vómito sanguinolento, asociando dolor en la fosa ilíaca izquierda, con pérdida de apetito. No presentó fiebre, cefalea, alteración de la visión u otra clínica neurológica. No refirió otra sintomatología. En la exploración física, solo he de destacar que los miembros inferiores tenían hematomas y petequias. Se extrajo una analítica urgente, en la que se objetivó anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia severa y fracaso renal agudo anúrico.

Datos de laboratorio

A su llegada, se realiza un hemograma: hemoglobina: 10,3 g/dL; volumen corpuscular medio: 87,6 fL; reticulocitos: 3,22%; leucocitos: 9.900/ μ L; neutrófilos: 7.900/ μ L; plaquetas: 6.000/ μ L. Frotis de sangre periférica: trombopenia grave confirmada. Abundantes esquistocitos (cinco por campo) y microsferocitos (Figura 1). Coa-

gulación básica: normal. Bioquímica: resaltar los datos de hemolisis intravascular: bilirrubina indirecta: 3,23 mg/dL; lactato-deshidrogenasa: 2.184,4 U/L; haptoglobina: 0 mg/dL. Gasometría venosa: normal. Radiografía de tórax portátil: sin hallazgos de significado patológico. Tomografía axial computarizada de cuello-tórax-abdomen-pelvis: signos de malrotación intestinal sin muestra de complicación en la actualidad.

Con la sospecha de PTT, se inicia el tratamiento con recambios plasmáticos terapéuticos, corticoides, y se solicita caplacizumab y rituximab*, según la guía actual. Al día siguiente, se completa y confirma el diagnóstico con el test de Coombs directo: negativo. Estudio inmunohematológico: grupo O, Rh/D positivo. ADAMST13: <0,2% (previo al inicio de tratamiento).

Figura 1. Frotis de sangre periférica.

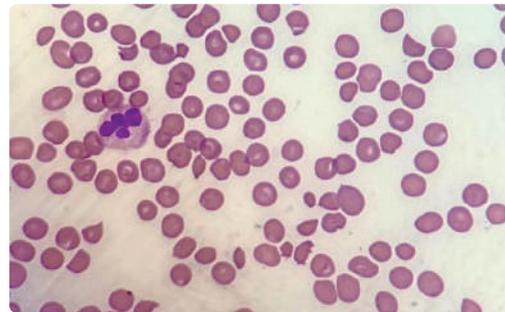
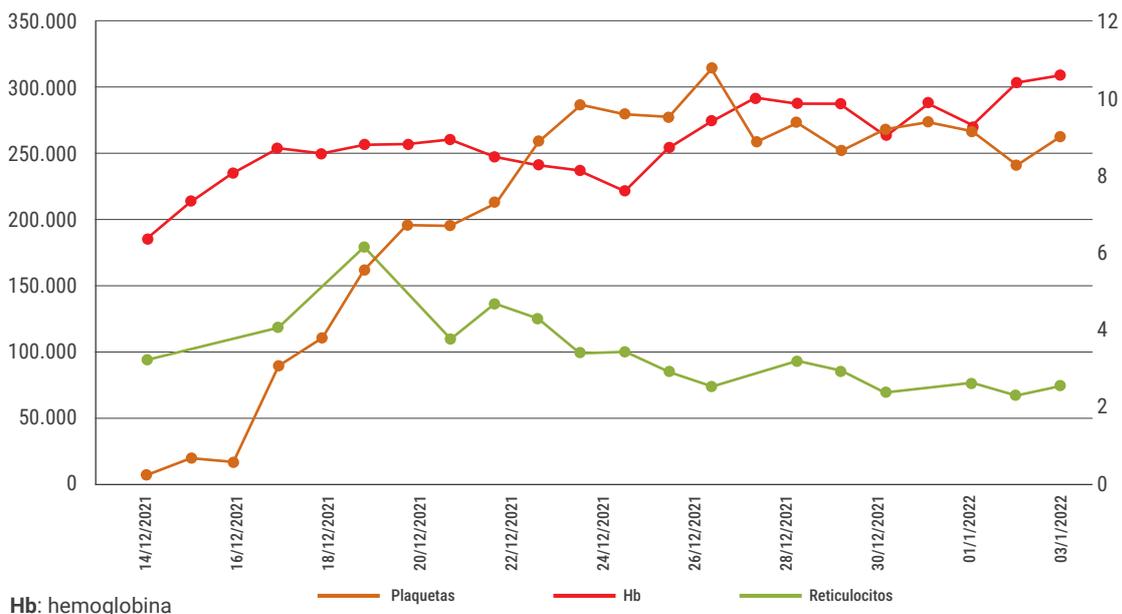
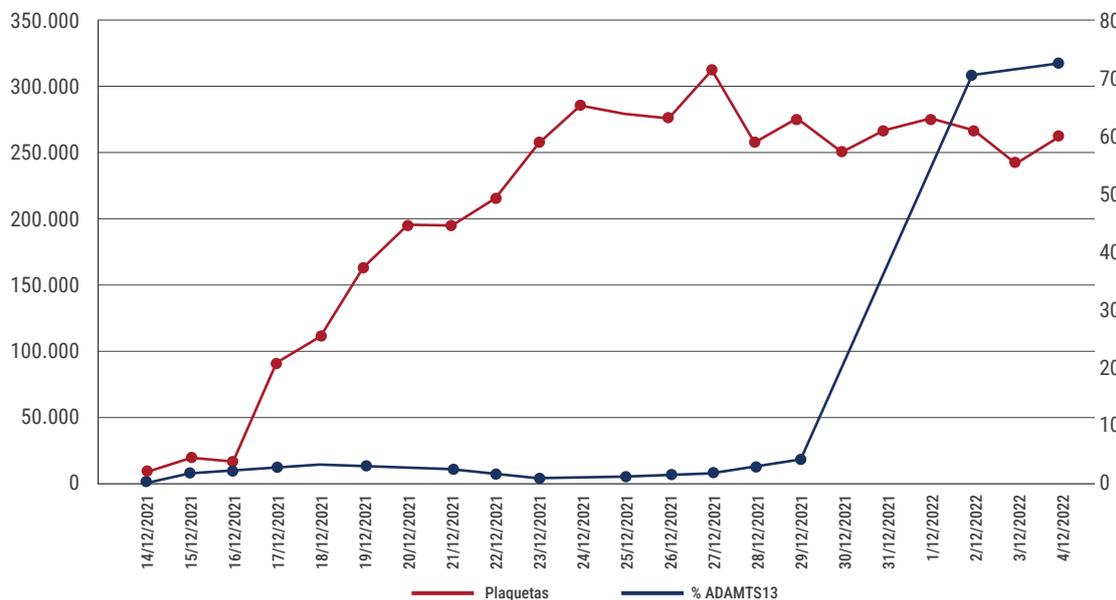


Figura 2. Curvas evolutivas de niveles de plaquetas, hemoglobina y reticulocitos durante su ingreso.



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

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



Motivo de presentación/interés

ADAMTS13 es una proteasa que escinde multímeros ultragrandes de FvW que se adhieren a la superficie endotelial en áreas de alta tensión de cizallamiento. Estos multímeros de FvW se unen a las plaquetas y parecen promover la trombosis microvascular. La importancia de la interacción entre el FvW y las plaquetas en la patogénesis de la PTT se ilustra mediante observaciones clínicas en pacientes tratados con caplacizumab, un nanoanticuerpo que interfiere con las interacciones entre el FvW y las plaquetas.

El tratamiento con caplacizumab puede resultar en una mejoría clínica significativa, a pesar de la deficiencia persistente de ADAMTS13, como se puede observar en la Figura 1³. Para lo cual, sería recomendable disponer de un stock hospitalario y tener la situación administrativa con farmacia y gerencia solventada, para poder usarlo en caso de urgencia previo al primer recambio plasmático.

Se optó por este caso clínico, donde la clínica y los niveles de plaquetas mejoraron de forma clara, asincrónico con los niveles de ADAMTS13.

Solución del caso en la vida real

La paciente ingresó en la unidad de medicina intensiva, donde se canalizó un catéter de alto flujo. El 16/12/21

la paciente fue dada de alta de dicha unidad, y se trasladó a la planta de hematología. Durante el ingreso, la paciente recibió tratamiento con:

Recambios plasmáticos terapéuticos: se realizan un total de 15 procedimientos, iniciados al ingreso el día 14/12/21. Los ocho primeros fueron realizados en días consecutivos, y a partir del día 23, se comenzó a realizar en días alternos. El último realizado fue en el día 7 de enero.

- Prednisona: a razón de 1 mg/kg/día desde el 14/12/21 (75 mg/día).
- Caplacizumab: 10 mg diarios desde el 15/12/21.
- Rituximab*: cuatro dosis a razón de 375 mg/m² los días 17, 24 y 31/12/21 y 7/01/2022.
- Transfusión de componentes sanguíneos: tres concentrados de hematíes en total. No recibió transfusiones de plaquetas.

Una vez la paciente alcanzó niveles de plaquetas >150.000/μL en dos determinaciones independientes consecutivas, normalización de los parámetros de hemólisis, niveles de ADAMTS13 >20% en dos determinaciones consecutivas y se comprobó su estabilidad tanto clínica como hemodinámica, se decidió el alta a domicilio.

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

Novedad

Caplacizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une al FvW y bloquea la interacción del FvW con la glicoproteína plaquetaria Ib-IX-V. La unión de multímeros de FvW ultragrandes a las plaquetas es responsable de la formación de microtrombos, por ello es importante poder bloquear esta interacción. La *Guía de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia* de 2020 hace una recomendación a favor del uso de caplacizumab para la PTT inmunitaria⁴, para pacientes con una presentación que incluye características graves, como enfermedad crítica, hallazgos neurológicos o niveles altos de troponina, debido a que es más probable que estos individuos fallezcan durante el episodio agudo y que la muerte prematura puede reducirse mediante una detención más rápida del proceso patológico subyacente.

Como podemos observar en la Figura 1, este nanoanticuerpo produce una respuesta rápida de recuento de plaquetas, deteniendo rápidamente la formación de microtrombos que causan complicaciones de la enfermedad, sin reducir la producción del autoanticuerpo contra ADAMTS13, que es responsable de bloquear la actividad.

Principales conclusiones y aprendizajes

- ADAMTS13 es una proteasa plasmática que escinde los multímeros de FvW ultragrandes, que son sintetizados por las células endoteliales.

- La PTT es causada por una actividad severamente deficiente de la proteasa ADAMTS13, definida clínicamente como un nivel de actividad <10%; medir sus niveles es la prueba diagnóstica confirmatoria.
- La causa más frecuente de la deficiencia es inmune, debido a autoanticuerpos.
- Es una emergencia hematológica que casi siempre es fatal si no se inicia el tratamiento adecuado, por ello, ante la sospecha clínica, se ha de iniciar el tratamiento.
- El recambio plasmático terapéutico es el pilar del tratamiento. Asociamos glucocorticoides, rituximab* y caplacizumab según las guías.
- Cablivi® está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesan al menos 40 kg y que presentan un episodio de PTT adquirida, junto con intercambio plasmático e inmunosupresión (grado 2B).
- Descontinuamos los recambios plasmáticos terapéuticos cuando el recuento de plaquetas es $\geq 150.000/\mu\text{L}$ durante al menos dos días.
- La reducción gradual de los glucocorticoides y la suspensión de caplacizumab se basan en la recuperación de la actividad de ADAMTS13, por ello realizamos controles seriados de sus niveles. Se continúa con rituximab* una vez a la semana durante cuatro semanas en total.

Bibliografía

1. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Niños y adultos con púrpura trombótica trombocitopénica asociada con una deficiencia grave adquirida de Adamts13: comparación de la incidencia, las características demográficas y clínicas. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1676-82.
2. Sonneveld MA, Franco OH, Ikram MA, Hofman A, Kavousi M, De Maat MP, et al. Von Willebrand Factor, ADAMTS13, and the Risk of Mortality: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12):2446-51.
3. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654-66.
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.

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

[Ver ficha técnica Cablivi](#)

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
ISBN: 978-84-19264-41-1

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.