

# Características clínico-biológicas de las púrpuras trombocitopénicas trombóticas tratadas entre los años 1983-2006 en el Hospital General Universitario de Alicante

J. Verdú, P. Fernández, C. Rivas, A. Romero, S. Soler y J. J. Verdú

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Alicante.

**Objetivo.** Evaluar la experiencia obtenida en los últimos 23 años en el diagnóstico y el manejo de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en nuestro servicio.

**Métodos.** Hemos realizado el estudio de manera retrospectiva, en el período comprendido entre enero de 1983 y diciembre de 2005. Se han revisado las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de PTT en ese período valorando datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio.

**Resultados.** Hemos diagnosticado a 25 pacientes. El 64% de los pacientes eran mujeres y el 36% varones. La edad media fue de 39 años. El 44% presentó cefalea, el 4% fiebre, el 32% focalidad neurológica, el 12% alteración renal, el 36% clínica hemorrágica y el 16% clínica trombótica. La etiología de la PTT fue: idiopática (72%), embarazo (8%), infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (4%), miastenia gravis (4%), neoplasia de pulmón (4%) y puerperio (4%). La mediana de hemoglobina fue de 9 g/dl, la de leucocitos fue de 8.700/mm<sup>3</sup> y la de las plaquetas de 12.000/mm<sup>3</sup>. La mediana de plasmaférésis por paciente fue de 5 sesiones. El tiempo medio hasta la primera recaída fue de 60 días. Otros tratamientos fueron: aspirina (16%), ciclosporina (4%), vincristina (4%) y esplenectomía (4%).

**Conclusiones.** La incidencia de PTT en nuestra región ha aumentado en los últimos años probablemente debido a un incremento de la población inmigrante no censada, entre los motivos más relevantes. El bajo porcentaje de pacientes con fiebre y alteraciones renales en comparación con lo descrito en otros trabajos es un dato a resaltar en nuestro estudio. No hubo relación entre el número de plasmaférésis y la probabilidad de recaída de la enfermedad. La mayoría de las recaídas fueron en PTT idiopáticas.

**PALABRAS CLAVE:** púrpura trombocitopénica trombótica.

Verdú J, Fernández P, Rivas C, Romero A, Soler S, Verdú JJ. Características clínico-biológicas de las púrpuras trombocitopénicas trombóticas tratadas entre los años 1983-2006 en el Hospital General Universitario de Alicante. *Rev Clin Esp.* 2007;207(5):243-5.

Correspondencia: J. Verdú Belmar.  
Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital General Universitario de Alicante.  
C/ Maestro Alonso 109, s/n.  
03010 Alicante.

Correo electrónico: pepever2@mixmail.com

Aceptado para su publicación el 19 de diciembre de 2006.

Clinical-biological analysis of thrombotic thrombocytopenic purpura in the General University Hospital of Alicante during 1983-2006

**Objective.** Our study aimed to evaluate the patients diagnosed of thrombotic thrombocytopenic purpura in our hospital during the last 23 years.

**Methods.** We have made a retrospective study of the clinical records of 25 patients diagnosed of TTP between 1983-2005, describing the clinical, epidemiological and laboratory data.

**Results.** Twenty-five cases were diagnosed. Mean age was 39 years, 64% women and 36% men, 44% had suffered headaches, 4% fever, 32% neurological focality, 12% renal disorders, 36% hemorrhagic disease and 16% thromboembolic disease. TTP etiology was: 72% idiopathic, 8% pregnancy, 4% Human Immunodeficiency Virus, 4% myasthenia gravis, 4% pulmonary neoplasm and 4% puerperium. Medium hemoglobin level was 9 g/dl, leucocytes 8700/mm<sup>3</sup> and platelets 12000/mm<sup>3</sup>. Patients received a median of 5 plasmapheresis.

Mean time to relapse was two months. Other treatments for TTP were aspirin (16%), cyclosporine (4%), vincristine (4%) and splenectomy (4%).

**Conclusions.** PTT incidence in our region has increased in recent years, probably due to an increase in the immigrant population not included in the census, among the most relevant reasons. In our study, renal disorders and presence of fever were less frequently described than in other reports. There was no correlation between the number of plasmafpheresis and likelihood of relapse. Most relapses were in idiopathic TTP.

**KEY WORDS:** thrombotic purpura thrombocytopenic.

## Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un trastorno hematológico grave, caracterizado clíni-

mente por anemia hemolítica microangiopática (con presencia de esquistocitos en el estudio de sangre periférica), trombocitopenia, alteraciones neurológicas, renales y fiebre<sup>1</sup>. Moschcowitz describió el primer caso de PTT en 1925<sup>2</sup>. Actualmente la incidencia de esta enfermedad es de 3-11 casos por millón de habitantes/año<sup>3</sup>. El cuadro afecta a pacientes de mediana edad jóvenes, predominando el sexo femenino en la mayoría de los estudios. La etiología más frecuente de la PTT es la idiopática. Dentro de las causas secundarias destacan: embarazo, neoplasias, infecciones o fármacos<sup>4</sup>.

En los años noventa se ha aislado y descrito la actividad de la metaloproteasa del factor von Willebrand (FvW), ADAMTS13, que en condiciones fisiológicas escinde los multímeros de dicho factor secretados por las células endoteliales<sup>5,6</sup>. Recientemente se ha comprobado que en una importante proporción de pacientes afectos de PTT existe un procesamiento defectuoso de los multímeros nativos del FvW, dando lugar a la aparición de multímeros con un alto peso molecular, los cuales tienen una capacidad proagregante mayor que los que circulan en la sangre en condiciones fisiológicas. Aun así, el papel que desempeña la ADAMTS13 en la PTT sigue siendo cuestionado y la asociación más evidente de su déficit parece efectuarse sobre todo con la PTT de etiología idiopática<sup>7</sup>.

Durante los últimos años se han utilizado numerosos tratamientos que no han conseguido modificar el curso de esta enfermedad. Tan sólo desde hace algunas décadas, el uso de las plasmaférésis como medida inicial terapéutica ha logrado cambiar inevitablemente el desarrollo de la PTT, desempeñando un papel importante en el diagnóstico de sospecha y llevando una mayor tasa de curaciones en estos pacientes<sup>1</sup>.

## Material y métodos

Hemos realizado un estudio retrospectivo que comprende los períodos de enero de 1983 a diciembre de 2005 de los pacientes que fueron diagnosticados de PTT en el servicio de Hematología del Hospital General Universitario de Alicante.

Los criterios básicos para diagnosticar la PTT contemplaban la existencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y la ausencia de causa que justificase dichos hallazgos. Se revisaron las historias clínicas, datos epidemiológicos, clínicos, parámetros de laboratorio, recidivas de la enfermedad, número de plasmaférésis realizadas y otros tratamientos utilizados.

Los datos fueron procesados según el paquete estadístico SPSS v.11.0.

## Resultados

Durante el período revisado se diagnosticaron en nuestro servicio 25 pacientes con PTT. La incidencia fue de 2 casos por  $10^6$  habitantes/año, objetivándose un aumento de casos diagnosticados en los últimos 6 años. La incidencia acumulada de la población inmigrante que fue diagnosticada de PTT fue de 2 casos/500.000 habitantes en los últimos 2 años (ningún paciente inmigrante había sido diagnostica-

do hasta ese momento). El 64% de los pacientes eran mujeres y el 36% eran varones. La edad media global fue de 39 años, con un rango de 18 a 75 años, siendo la edad media de las mujeres de 34 años y la de los varones de 41 años. La etiología de la PTT se distribuyó de la siguiente manera: idiopática el 76%, gestacional el 12%, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el 4%, miastenia gravis el 4% y neoplasia de pulmón el 4%.

En cuanto a la presentación clínica de la enfermedad, el 44% de los pacientes presentó cefalea, el 4% fiebre, el 32% signos de focalidad neurológica, el 12% alteraciones renales, el 36% clínica hemorrágica y el 16% trombosis venosa profunda en extremidades. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron: náuseas, vómitos, diarrea, astenia, dolor abdominal, pérdida de peso.

Dentro de los hallazgos de laboratorio, el recuento hematimétrico de los pacientes fue muy variable. El nivel de hemoglobina medio fue de 9 g/dl, el del recuento de leucocitos fue de 8.700/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas de 12.000/mm<sup>3</sup>. Tres pacientes presentaron trombocitopenias graves (recuentos inferiores a 10.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) que se asociaron a clínica hemorrágica importante (dos de ellos hemorragia intracranial y el otro rectorraquia masiva). En cuanto a los valores medios de los parámetros básicos de bioquímica, el valor medio de creatinina, sodio, potasio, ácido úrico, glucosa, urea y transaminasas fue acorde con los valores medios de la población normal.

El número medio de plasmaférésis realizadas a los pacientes fue de 5, con un rango de 3 a 16 plasmaférésis. Para la realización de las mismas se usó plasma inactivado con azul de metileno en la mayoría de los pacientes, utilizándose en los casos más antiguos plasma sobrenadante de crioprecipitado (1 caso) o plasma cuarentenado (2 casos). El 36% de los pacientes presentó al menos una recidiva. El tiempo medio hasta la primera recaída fue de 60 días.

En cuanto a otros tratamientos utilizados, los corticoides (68% de los pacientes) y la aspirina (16%) fueron los más usados. La ciclosporina se utilizó en el 4% de los pacientes, vincristina en el 4% y esplenectomía en el 4%. En los pacientes que recibieron vincristina hubo como complicación un cuadro de pseudooclusión intestinal, que se resolvió con tratamiento médico. En los 4 pacientes tratados con aspirina no hubo complicaciones hemorrágicas significativas, y todos los pacientes tratados con corticoterapia presentaron en mayor o menor medida efectos secundarios propios de este fármaco (alteraciones en el metabolismo glucídico, alteraciones dermatológicas, edemas, etc.).

El 12% de los pacientes falleció, siendo la hemorragia cerebral la causa de la muerte en todos ellos.

## Conclusiones

La PTT es una microangiopática trombótica caracterizada por el depósito de agregados plaquetares que obstruyen la microcirculación y a su vez favorecen la trombocitopenia. Para su diagnóstico hay que descartar otras

patologías que puedan condicionar un cuadro de anemia hemolítica microangiopática asociada a trombopenia<sup>1</sup>. Los hallazgos clínicos más frecuentemente descritos son alteraciones neurológicas (cefaleas, cambios en el comportamiento, parestesias, convulsiones, etc.), alteraciones renales (hematuria, insuficiencia renal, etc.), abdominales, fiebre y clínica hemorrágica/trombótica. Entre los hallazgos de laboratorio podemos observar anemia y trombopenia, siendo los recuentos de leucocitos muy variables. Desde la implantación de las plasmaférésis como tratamiento de elección para este cuadro la mortalidad del mismo ha disminuido, sin embargo, hemos podido objetivar un aumento progresivo de las recaídas<sup>8</sup>.

En nuestro estudio la incidencia de PTT, aun siendo baja (2-3 casos por 10<sup>6</sup> habitantes/año), ha aumentado en los últimos años probablemente debido a una mayor población inmigrante (con una incidencia acumulada de 2 casos/500.000 habitantes en los últimos 2 años), entre los motivos más relevantes<sup>3</sup>.

La edad media de los pacientes, el sexo y la etiología de las PTT diagnosticadas se ajusta a lo descrito en estudios recientes. Los parámetros de laboratorio tampoco difieren de los descritos en las series más amplias. Sí que llama la atención la escasa presencia de fiebre y de alteraciones renales descritas en nuestros pacientes en comparación con otros trabajos<sup>7</sup>. Por otro lado, no hemos encontrado relación entre el número de plasmaférésis realizadas y la probabilidad de recaída de la enfermedad, considerando que cabría la posibilidad de encontrar un aumento de recaídas en los pacientes con menos plasmaférésis realizadas. En cuanto a los tratamientos utilizados, gran parte de nuestros pacientes ha recibido corticoides de manera prolongada, en con-

tra del bajo porcentaje de pacientes que usó este fármaco en otros trabajos de investigación<sup>9</sup>. Por último, la mayoría de las recaídas fueron en pacientes con PTT idiopáticas, donde hubiera sido interesante la determinación de la ADAMTS13, en caso de haber dispuesto de dicha técnica.

A pesar de lo infrecuente de la enfermedad y de la dificultad diagnóstica del cuadro, pensamos que se deberían seguir evaluando series como la que reportamos en nuestro estudio, ya que muestran la experiencia de un hospital y aportan datos clínicos, de manejo terapéutico y epidemiológico, que pueden ser interesantes y orientativos en nuestra práctica diaria de esta rara pero mortal enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006;354:1927-35.
2. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arteriols and capillaries: An undescribed disease. *Arch Intern Med.* 1925;36:89-92.
3. Miller DP, Kaye JA, Shea K, Ziyadeh N, Cali C, Black C, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology.* 2004;15:208-15.
4. Ramírez Duque N, García Morillo JS, Andreu Álvarez J, Martino Galiana ML. Thrombotic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus rescue treatment with cyclophosphamide. *Rev Clin Esp.* 2005;205:520-2.
5. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339:1578-84.
6. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339:1585-94.
7. Lamnile B, Kremer JA, Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1663-75.
8. Pardo Vigo A, Zamora de Pedro C, Hernández Jodra M. Diagnostic criteria and differential diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rev Clin Esp.* 2000;200:685-7.
9. Rock G, Porta C, Bobbio-Pallavicini E. Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment in year 2000. *Haematologica.* 2000;85:410-9.