

CASO CLINICO

PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA CRONICA

Presentación de dos casos poco comunes

JOSÉ GONZÁLEZ-LLAVEN *
ERNESTO PÉREZ-MATOS *
JUAN JURADO-MENDOZA * y
JAVIER PIZZUTO † *

Se presentan dos casos con P.T.T. crónica poco común. El primer caso con 5 años de evolución asociado a 3 embarazos, que estuvieron en relación con el aumento de la actividad hemolítica. Y el segundo con 16 años de evolución, Coombs directo positivo y tres remisiones; una espontánea y dos en relación con el empleo de dosis altas de corticosteroides, esplenectomía y purinetol. El examen de médula ósea fue negativo en ambos casos para el microatobio.

La evolución aguda de la púrpura trombocitopénica trombótica (P.T.T.) dejó de ser una característica indispensable hasta 1951 cuando Meachman y colaboradores¹ mostraron por primera vez un caso bien documentado de P.T.T. crónica. Desde entonces a la fecha se han publicado muchos casos, siendo de 16 y 18 años la evolución más crónica hasta ahora descrita.^{2, 3} En la literatura nacional se

*Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

† Académico numerario.

encuentran informados 2 casos con P.T.T. crónica, uno de Báez Villaseñor y Ambrosius,³ que es el de la evolución aparentemente más crónica (18 años), y el otro de Dorantes y col.⁴ de por lo menos 5 años de evolución hasta su publicación en 1960.

La asociación de P.T.T. con embarazo, es rara y extraordinariamente grave, pues de los 14 casos publicados hasta ahora,^{5,7} 13 han fallecido en poco tiempo y de éstos el más crónico descrito ha sido de 2 años.⁶

El objeto del presente trabajo es dar a conocer 2 casos más de P.T.T. crónica poco común. El primero que, por haber tenido 3 embarazos durante los 5 años de su evolución y sobre todo, por haber tenido relación entre el aumento de la actividad hemolítica y dichos embarazos, se le confiere un carácter excepcional.

El segundo, con 16 años de evolución que cursó con Coombs directo positivo, y con tres remisiones, una espontánea y las otras dos en relación con el empleo de dosis altas de esteroides, esplenectomía y purinetol cuya última remisión se ha mantenido hasta la fecha, por más de 3 años.

CASO NO. 1

Paciente del sexo femenino de 31 años de edad, hospitalizada el 17 de diciembre de 1965.

Su padecimiento se inició en abril de 1960 a los 3 días del postoperatorio de su primera cesárea (indicada por desproporción cefalopélvica) con fiebre, ictericia, y manifestaciones de anemia, por lo que fue transfundida con 500 ml. de sangre total. Dicha sintomatología duró 40 días y luego desapareció espontáneamente. Al principio del segundo embarazo, en junio de 1963, apareció nuevamente la misma

sintomatología, que fue tratada con transfusiones sanguíneas y que desapareció en el séptimo mes de embarazo. Un mes más tarde se le practicó la segunda cesárea.

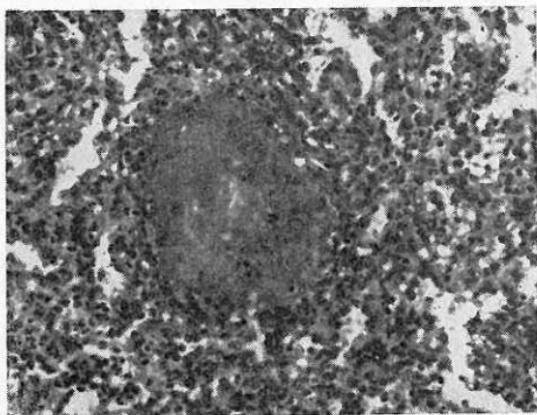
Permaneció asintomática durante 16 meses, al término de los cuales (marzo de 1965), y no estando embarazada, manifestó durante 3 meses, fiebre, ictericia, dolor cólico en hipocostrio derecho que se irradiaba al hombro derecho y evacuaciones melénicas repetidas. En esta ocasión, aparentemente, no recibió tratamiento.

En noviembre de 1965, durante el tercer trimestre del tercer embarazo, aparecieron los mismos síntomas que había presentado en los 2 embarazos anteriores, a los que se le agregó melena y coluria, motivos por los cuales fue nuevamente transfundida e hospitalizada.

La exploración física a su ingreso reveló, peso 65 Kg., estatura 1.55 m., pulso 100 por min. temperatura 37° C., respiraciones 36 por min. y T.A. 110/50; ictericia conjuntival y palidez de tegumentos, hepatomegalia blanda y dolorosa y con una área total de 9, 16 y 19 cm., rebasando el reborde costal 5, 7 y 8 cm. en las líneas paraesternal, medioclavicular y axilar anterior respectivamente. Esplenomegalia que rebasaba 5 cm. el reborde costal izquierdo a nivel de la línea medioclavicular. El fondo uterino se tocó a 10 cm. arriba del pubis.

Exámenes de laboratorio. A su ingreso se practicaron los siguientes exámenes: Biometría hemática: Hb 5.4, Ht 21, CMHbG 25, reticulocitos 7.3 por ciento, leucocitos 2 800 con 70 neutrófilos, 26 linfocitos, 2 monocitos y 2 eosinófilos; 3 normoblastos por cada 100 leucocitos y 149 000 plaquetas. En el frotis de sangre periférica se observó hipocromía ++, poiquilicitosis ++ y basofilia difusa ++. Hierro sérico 380 gammas y capacidad de fijación 50 gammas. Las pruebas de funcionamiento hepático fueron normales, excepto la bilirrubina total de 7.4 mg. por ciento y la retención de la bromosulfaleína de 18 por ciento; isoanticuerpos antiplaquetas positivos. Fueron normales o negativos: examen general de orina, glucosa, urea y creatinina sanguíneas, Coombs directo, células L.E., hemólisis ácida (Ham), pruebas de coagulación (fibrinógeno y tiempos de protrombina, de recalcificación

1 Arteriolas del bazo con trombos hialinos y proliferación del endotelio vascular (caso 1).



del plasma y de tromboplastina parcial), reacciones serolúeticas, cultivos de orina, de sangre y de exudado faríngeo; investigación de bacilo de Koch en orina y en esputo y telerradiografía de tórax.

Evolución. Fue transfundida en varias ocasiones sin lograr elevar las cifras de hemoglobina ni hacer desaparecer la taquicardia, la cefalalgia y la sensación vertiginosa. La búsqueda de sangre oculta en heces fue negativa entonces y no apareció púrpura en ningún momento de su evolución. El 25 de diciembre de 1965 se iniciaron 60 mg. diarios de prednisona que se aumentaron 8 días después, a 150 mg., para ser esplenectomizada 5 días más tarde. Las cifras de bilirrubina total entonces, habían descendido a 1 mg. y la hemoglobina se había logrado ascender a 8 g. por ciento mediante transfusiones. El 13/1/66 se llevó a cabo la esplenectomía y a la revisión de la cavidad abdominal se encontró una gran hepatosplenomegalia y periesplenitis. El estudio histológico del bazo mostró la presencia de trombos hialinos en las arteriolas con proliferación del endotelio vascular (fig. 1). En el postoperatorio se observó coluria y 24 horas después oliguria; aumento de la ictericia con ascenso de la bilirrubina total a 8.6 mg. por ciento, leucocitosis de 56 000 con 70 normoblastos por cada 100 leucocitos y aumento de

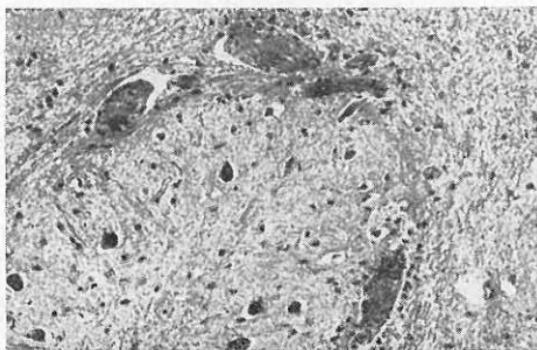
los reticulocitos a 19 por ciento. Las plaquetas y la hemoglobina, en cambio, permanecieron bajas en 25 000 y 7.0 g. por ciento cada una.

Posteriormente apareció gran excitación psicomotriz y más tarde disnea, ingurgitación yugular, aumento de la tensión venosa a 185 mm. de agua, cianosis, paro cardiorrespiratorio y muerte sin evidencia de choque.

El estudio necrópsico reveló: hepatomegalia de 2 750 g., congestión pulmonar y petequias subendocárdicas. Microscópicamente se observaron trombos hialinos múltiples y diseminados en miocardio, cerebro, páncreas, pulmón, riñón, tejido adiposo, suprarrenal, etc. Algunos presentaban proliferación del endotelio vascular e infiltración histiocitaria perivascular con hemosiderina extravascular (fig. 2). En el hígado tan sólo se encontraron cambios sugestivos de hepatitis reactiva inespecífica, hemosiderosis y focos de eritropoyesis. La médula ósea estaba hiperplásica y con aumento de los megacariocitos. El resto de los órganos no tuvieron alteraciones de importancia y no se efectuó estudio del feto.

CASO NO. 2

Paciente masculino de 50 años de edad, que ingresó al hospital el 3 de octubre de 1967.



2 Proliferación del endotelio vascular, infiltración histiocitaria perivascular con hemosiderina extravascular y trombos hialinos en un corte de cerebro (caso 1).

Antecedentes de tabaquismo positivo (12 cigarrillos al día) de 30 años de evolución. En 1955 tuvo síntomas de anemia con ictericia y esplenomegalia siendo tratado con transfusiones sanguíneas e inyecciones de vitamina B₁₂. Después permaneció asintomático por 12 años.

El 10 de septiembre de 1967 presentó púrpura mucocutánea generalizada, fiebre, ictericia y durante los 20 días siguientes cefalalgia frontal, diplopía, desorientación, lenguaje incoherente, sopor y crisis convulsivas generalizadas. A su ingreso al hospital, 23 días después de haber iniciado dichos síntomas, la exploración física reveló, peso 90 Kg., estatura 1.73 m., pulso 78 × min., temperatura 36° C., respiraciones 24 × min., TA 130/70, estado soporoso, ictericia conjuntival, grandes equimosis y petequias generalizadas, paresia de la tercera rama del trigémino, esplenomegalia a 3 cm. por debajo del reborde costal a nivel de la línea axilar izquierda anterior y ausencia del pulso poplíteo derecho.

Exámenes de laboratorio. A su ingreso se le practicaron los siguientes:

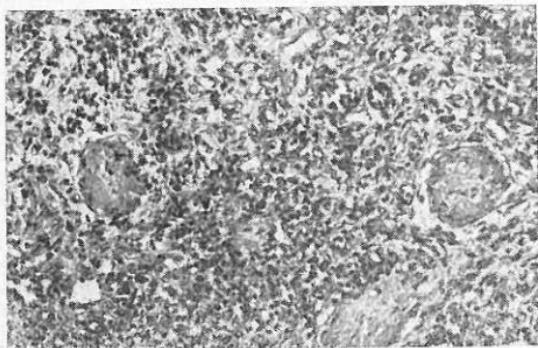
Biometría hemática, Hb 17.0, Ht 54, leucocitos 13 000, con 71 segmentados, 3 bandas, 13 linfocitos, 9 monocitos, 2 eosinófilos y 2 basófilos; 3 000 plaquetas, y 8.4 por ciento de reticulocitos, velocidad de sedimentación 5 cm. a la hora. El Coombs directo fue positivo 1: 4.

La especificidad del anticuerpo eluido fue anti nl + anti I. Fenotipo de grupos sanguíneos; O.R₁R₁ (M + N-), (S + s +), (P +),

(kk), (Jka-). Hierro sérico de 90 gammas con capacidad de fijación 200 gammas. Médula ósea con celularidad disminuida, megacariocitos disminuidos ++, no productores de plaquetas, relación E/L 1: 4. Normoblastos 20, linfocitos 15, granulocitos jóvenes 40, granulocitos adultos 23 y blastos 2. Las pruebas de coagulación fueron normales salvo las inherentes a la trombocitopenia. Examen general de orina con hemoglobina ++, huellas de albúmina, 1 eritrocito y 20-30 leucocitos por campo microscópico. El urocultivo desarrolló 100 000 colonias de *Staphylococcus aureus*. Glucemia de 124 mg. por ciento. Fueron normales o negativos: urea, creatinina y ácido úrico sanguíneos, pruebas de funcionamiento hepático, anticuerpos antinucleares, células L.E., hemoglobina fetal, fragilidad globular a las soluciones salinas hipotónicas, autohemólisis, hemólisis ácida (Ham), hemólisis sucrosa, factor reumatoide, proteína C reactiva, antiestreptolisinas, vida media de eritrocitos marcada con cromo 51, radiografía de tórax, urografía excretora, serie gastroduodenal, tránsito intestinal, electrocardiograma y la biopsia de piel y músculo.

Evolución. Habiéndose elaborado el diagnóstico presuncional de P.T.T. se inició tratamiento con 150 mg. diarios de prednisona y 200 mg. diarios de purinetol, con lo cual se obtuvo una respuesta favorable, tanto clínica como de laboratorio. Tres meses más tarde, al disminuir la dosis de esteroides, dio muestras de recaída (descenso de plaquetas

3 Trombos hialinos en vénulas y arteriolas del bazo (caso 2).



e intensificación de síntomas neurológicos) por lo que se aumentó ésta y se efectuó la esplenectomía. La evolución posterior fue sin complicaciones. En el estudio histológico del bazo se encontraron trombos hialinos en vénulas y arteriolas (fig. 3).

La cifra de plaquetas que un día antes de la intervención era de 1 000 se normalizó dos días después de ésta. Durante la segunda semana del postoperatorio se reinició el purinetol a razón de 50 mg. diarios y a las 4 semanas se iniciaron los anticoagulantes orales, tratamiento que se ha mantenido hasta la fecha (fig 3).

Desde entonces el paciente ha estado asintomático excepto por la persistencia de las parestesias y del Coombs directo positivo, pero con cifras normales de reticulocitos, plaquetas, Hb y sobrevida de eritrocitos con ⁵¹Cr. Después de 6 meses de la esplenectomía se ha observado franca tendencia a la obesidad y a la poliglobulia, requiriendo ésta de la sangría de 600 ml. en tres ocasiones.

Comentario

El diagnóstico de P.T.T. crónica en los 2 casos presentados, se basó en el hallazgo de las lesiones trombóticas y en la existencia de un cuadro clínico compatible.

Lo más sobresaliente del primer caso fueron los 5 años de evolución, el ha-

berse asociado a 3 embarazos sin presentar en ninguno toxemia gravídica y el haber existido relación entre la actividad hemolítica y los embarazos.

Por la estrecha relación entre los episodios hemolíticos y los embarazos, y sobre todo por haber tenido una duración de 5 años, características hasta ahora no publicadas en un caso de P.T.T. y embarazo, se podría pensar en la existencia de la llamada "anemia hemolítica del embarazo" con un desenlace fatal por el desarrollo de un síndrome de coagulación intravascular, en vista del hallazgo de las lesiones trombóticas múltiples en la autopsia. Sin embargo, esta explicación es difícil de aceptar ya que estas anemias, cuando no cursan con hipertensión y nefropatía o no son secundarias a eclampsia, tienen un curso habitualmente muy benigno y sobre todo, no desarrollan ni trombocitopenia ni las lesiones histológicas compatibles con P.T.T. o con coagulación intravascular.

La hemoglobinuria paroxística nocturna se descartó satisfactoriamente con la negatividad de la prueba de hemólisis ácida (Ham) y la ausencia de hemosiderosis renal.

Es posible que la esplenectomía haya precipitado la presentación del síndrome de coagulación intravascular terminal en esta paciente con P.T.T. y embarazo, dado que coincidieron varias situaciones que pueden favorecer el desarrollo de dicho síndrome, como son el embarazo, la actividad hemolítica, y las lesiones vasculares de la P.T.T. que fueron identificadas previamente en el estudio histológico del bazo.

Por otra parte, la exacerbación de las manifestaciones de la P.T.T. durante el embarazo ha sido observada en otros pacientes⁶ como la representación de una posible relación etiológica entre P.T.T. y embarazo en donde la hipercoagulabilidad parece desempeñar el factor predominante.⁷ En apoyo de lo anterior están las experiencias de Piver y col.⁸ que observaron en dos de sus casos, ascenso de la cifra de las plaquetas después de la evacuación del útero. Y lo que puede ser aún más significativo, es el hecho de que la única paciente que ha sobrevivido a la asociación de P.T.T. y embarazo, de las 14 pacientes hasta ahora conocidas, es la única que ha sido tratada con heparina después de que la esplenectomía y las dosis altas de esteroides habían resultado inefectivas.⁷

Con respecto al segundo caso, que guarda gran similitud con el publicado por Gardner y col.² que es uno de los dos casos de evolución más larga hasta ahora conocida (16 años); lo más sobresaliente ha sido la presencia de Coombs directo positivo, ya que hasta la fecha sólo se le ha descrito en 9 casos^{3, 5} y que después de 13 años de evolución haya respondido en dos ocasiones a tratamientos diferentes: en la primera, a la asociación de

dosis altas de esteroides y purinetol, y en la segunda, 3 meses más tarde, a la esplenectomía.

Hasta el momento actual, no podemos determinar cuál fue el papel del purinetol en la inducción de la primera remisión y en el mantenimiento de la segunda. Por la rapidez en la aparición de las respuestas, hacen poco probable su participación tanto en la primera ocasión en donde las dosis altas de esteroides fueron muy posiblemente el motivo de la respuesta, como en la segunda en donde la esplenectomía desempeñó aparentemente el papel más importante. Sin embargo, según la comunicación de Crowell y Clatanoff,⁸ podría suponerse muy útil, ya que con el uso de la azatioprina lograron normalizar las cifras de plaquetas en un paciente con P.T.T., donde la heparina había resultado inefectiva, hecho que les hizo proponer el mecanismo inmune sobre el de hipercoagulabilidad como el preponderante en el síndrome de la P.T.T. Por otra parte la tercera remisión mayor de 3 años puede suponerse que fue favorecida por el tratamiento de sostén, ya que si bien han existido casos con remisiones mayores y sin tratamiento, no han curado con un Coombs tan persistentemente positivo y sobre todo, no han tenido una evolución tan larga como los 16 años mencionados para este caso.

Vale la pena mencionar que el caso publicado por Báez-Villaseñor y Ambrosius,³ si bien tuvo una evolución de 18 años, el Coombs positivo sólo se encontró en el periodo terminal del padecimiento.

El empleo de los anticoagulantes por vía bucal se orientó más bien hacia el aspecto preventivo que al curativo, con el fin de proteger el supuesto aumento de la

actividad tromboplástica del plasma desencadenada por la P.T.T. y la aparición posterior de la poliglobulia, ya que en ningún momento se encontraron evidencias de hipercoagulabilidad, tanto en los periodos de actividad como en los de remisión. La utilidad de su uso en la prevención de reactivación de la P.T.T. tampoco puede determinarse por ahora, ya que no será sino hasta después de más tiempo de observación y sobre todo de su demostración en otros casos, cuando pueda hablarse de su utilidad.

Recientemente se ha mencionado otra posible etiología de la P.T.T., por haberse aislado en algunos de estos pacientes una variedad de virus⁹ y de rickettsias llamada microtobiote,¹⁰ que se suponen son la causa del padecimiento.

En relación a nuestros casos esto no se investigó, pues aunque el examen retrospectivo de las medulas óseas fue negativo para lo descrito por Mettler¹⁰ para el caso del microtobiote, aún no se han hecho los estudios en suero para la búsqueda de sus anticuerpos, ni los otros exámenes referidos para los virus.⁹

REFERENCIAS

1. Meacham, G. C.; Orbison, J. L.; Heinle, R. W.; Steele, H. J., y Schaefer, J. A.: *Thrombotic thrombocytopenic purpura: A disseminated disease of arterioles*. Blood. 6:706, 1951.

2. Gardner, F. H.; McElfresh, A. E.; Harris, J. W., y Diamond, L. K.: *Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in idiopathic acquired hemolytic mechanism*. J. Lab. Clin. Med. 37:444, 1951.

3. Báez-Villaseñor, J., y Ambrosius, K.: *Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of a case with some unusual characteristics*. Ann. Int. Med. 46:378, 1957.

4. Dorantes, S.; Soto, R.; Esparza, H., y Castrejón, O.: *Púrpura trombocitopénica trombótica. Remisión espontánea y remisión coincidente con esplenectomía y administración de HACT, esteroides y quinacrina*. Bol. Méd. Hosp. Inf. (Méx). 17:199, 1960.

5. Amorosi, E. L., y Ullmann, J. E.: *Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature*. Medicine. 45:139, 1966.

6. Piver, S. M.; Lisker, S. A.; Rowan, N.; Weber, L. L.; Brody, J. I., y Beizer, L. H.: *Thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy*. Amer. J. Obst. Gynec. 100:302, 1968.

7. Richardson, J. H., y Smith, B. I.: *Thrombotic thrombocytopenic purpura. Survival in pregnancy with heparin sodium therapy*. J.A.M.A. 203:176, 1968.

8. Crowell, E. B., Jr., y Clatanoff, D. V.: *Thrombotic thrombocytopenic purpura (T.T.P.): clotting studies, fibrinogen catabolism and azathioprine therapy*. Clin. Res. 16:454, 1968.

9. Mettler, N. E.; Gianantonio, C. A., y Parodi, A. S.: *Aislamiento del agente causal del síndrome hemolítico*. Medicina (Buenos Aires). 23:139, 1963.

10. Mettler, N. E.: *Isolation of a microtobiote from patients with hemolytic-uremic syndrome and thrombocytopenic purpura and from mites in the United States*. New Engl. J. M. 281:1023, 1969.

A muchos afectos a los apetitosos bocados he oído decir que avara naturaleza les privó, cual a mí, de poder gozar con los productos de la sombra, de la humedad y del frío, de gustar el pan de las catacumbas, donde, al decir de los inteligentes, se dan los más carnudos, los más sápidos, los más aromáticos, los más exquisitos en fin. Ellos y yo no podemos transigir con los que llevan el refinamiento del gusto hasta saborear con indescriptible deleite las viandas *sesendés*, o lo que es lo propio a medio podrir. Jamás opinaremos con Brillat-Savarin, el renombrado profesor de gastronomía, que "las trufas son los diamantes de la cocina, que un pavipollo trufado es el *nec plus ultra* de los platos finos y deliciosos," ni mucho menos que aquellos hongos "en ciertas ocasiones hagan tiernas a las mujeres y amables a los hombres," porque su virtud específica es tan problemática como la del ya olvidado estinco marino. (Rodríguez, J. M.: *Envenenamiento determinado por un hongo comestible crudo*. (GAC. MÉD. MÉX. 7:349, 1872.)