

PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRES CASOS CON PRESENTACION SIMULTANEA*

HUGO FERRO, JOSE E. ROEL, JORGE LANTOS, DANIEL G. GRASSI, JORGE KORIN

Clínica y Maternidad Suizo-Argentina, Buenos Aires

Resumen La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un síndrome clínico caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, déficits neurológicos fluctuantes y enfermedad renal. Su asociación con lupus eritematoso sistémico (LES) se reconoció en la literatura médica desde 1939. Las dos enfermedades presentan manifestaciones clínicas similares por lo que en ocasiones es difícil establecer la presencia de PTT en un paciente con LES activo. La identificación de esquistocitos en el frotis de sangre periférica es crucial para el diagnóstico, así como la reticulocitosis marcada y la negatividad en la reacción de Coombs directa. Presentamos tres pacientes de sexo femenino en las que las dos entidades se presentaron en forma simultánea. Sugerimos la utilización de inmunosupresores junto con tratamiento de plasmaféresis con reposición de sobrenadante de crioprecipitado.

Abstract *Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. Three cases with simultaneous presentation.* Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a clinical syndrome characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fever, neurological symptoms, and renal involvement. The relationship of TTP to systemic lupus erythematosus (SLE) has been recognized in the medical literature since 1939. The differential diagnosis is difficult because both diseases have similar clinical features. The mainstay for recognizing TTP in the context of active SLE is the presence of helmet red cells, marked reticulocytosis, and negative direct Coomb's test. We report three female patients with simultaneous presentation of TTP and SLE. We suggest combined treatment with immunosuppressive therapy and plasma exchange using fresh frozen plasma.

Key words: systemic lupus erythematosus, thrombotic thrombocytopenic purpura

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) fue descrita por Moschcowitz en 1924¹. Es un síndrome clínico caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, déficits neurológicos fluctuantes y enfermedad renal². En algunos pacientes, la PTT aparece luego de una exposición a agentes tóxicos, infecciones o drogas, pero en el 90% de los casos no hay una causa aparente³.

La asociación entre lupus eritematoso sistémico (LES) y PTT es poco frecuente y lo habitual es que ésta se presente en una etapa avanzada del LES o que sea un hallazgo de autopsia^{4, 6}. Recientemente se reportaron casos en los que las dos entidades se presentaron al mismo tiempo o en los que el diagnóstico de PTT precedió al de LES^{4, 10}. Comunicamos tres casos de LES y PTT con presentación simultánea ocurridos en nuestro medio.

Descripción de los casos

Caso 1

Paciente de 21 años y sexo femenino que ingresó por disnea, mareos y síncope. Quince días antes tuvo una infección de vías aéreas superiores, artralgias en manos y muñecas, y una erupción macular en miembros superiores luego de la exposición al sol, que se autolimitó. Posteriormente padeció disnea, mareos intensos y un episodio sincopal. Consultó y se le encontró un hematocrito de 19%, eritrosedimentación (ESD) de 150 mm e hiperbilirrubinemia indirecta, por lo que se indicó su internación.

En el examen físico tenía una frecuencia cardíaca de 120/ minuto, presión arterial 120/80 mmHg, palidez, ictericia, hepatomegalia de 4 cm y hemorragias en el fondo de ojo. El laboratorio informó un hematocrito de 19%, esquistocitos 9.6%, recuento leucocitario 3 200 μ l, plaquetas 10 000 l/ μ l, urea 64 mg/dl, creatinina 1.1 mg/dl, bilirrubina total 1.8 mg/dl, indirecta 1.7 mg/dl, LDH 550 U/l, reacción de Coombs directa negativa, anticuerpos antinucleares (FAN) en títulos de 1:2560, anti DNA negativo, complemento bajo y sedimento urinario normal.

Desarrolló un edema agudo de pulmón que respondió a las medidas habituales y en el ecocardiograma se observó un derrame pericárdico moderado sin evidencias de taponamiento. Inició plasmaféresis con reposición de plasma fresco y se observó en los días siguientes elevación del hematocrito hasta 24% y de las plaquetas hasta 25 000 μ l, con normalización de la LDH y desaparición de los esquistocitos. En el quinto día de internación presentó azotemia de 180 mg% y caída del recuento

*Presentado en el III Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis, Buenos Aires, noviembre 1998

Recibido: 10-VIII-1999

Aceptado: 27-X-1999

Dirección postal: Dr. José Enrique Roel, Anchorena 1407, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11)4827-9215

de plaquetas a 10 000/ μ l, por lo que se indicó metilprednisolona 1 gramo al día, en tres días consecutivos. La urea continuó en ascenso, las plaquetas llegaron a 8 000/ μ l y la LDH a 687, por lo que se indicó gamma globulina endovenosa en dosis de 10 gramos/día. En el día doce de internación se indicó vincristina 2 mg endovenosos. Se recibió un informe de células LE y anti DNA positivos y una proteinuria de 2.9 g/l. El día catorce sufrió convulsiones y paresia braquial derecha por lo que se reanudó plasmaféresis y se administró ciclofosfamida 1 000 mg endovenosos. Posteriormente se observó ascenso en el recuento de plaquetas y de glóbulos rojos, con normalización de las cifras de urea y creatinina. La biopsia de piel informó depósitos de fibrina subendoteliales, sin signos de vasculitis, compatibles con PTT.

Cuatro años más tarde padeció una púrpura trombocitopénica autoinmune con IgG asociada a plaquetas de 850 nanogramos por plaqueta, por lo que reinició tratamiento con corticoides y ciclofosfamida. En 1992 tuvo edemas en miembros inferiores e hipertensión arterial. El FAN era positivo 1:500 con patrón homogéneo, el anti DNA negativo y se observó proteinuria en rango nefrótico. La biopsia renal mostró glomerulonefritis proliferativa difusa activa con escasas lesiones crónicas por lo que inició ciclofosfamida endovenosa, con lo que evolucionó favorablemente, con mantenimiento de las cifras de creatinina. Años más tarde desarrolló insuficiencia renal crónica progresiva necesitando hemodiálisis.

Caso 2

Paciente de 48 años y sexo femenino que ingresó por cefalea, hematomas múltiples y petequias. Como antecedentes relató artralgias de dos meses de evolución. En el examen físico de ingreso presentaba palidez y síndrome purpúrico. El laboratorio informó hematocrito 22%, frotis con esquistocitos, leucocitos 8 000/ μ l, plaquetas 14 000/ μ l, ESD 140 mm, bilirrubina total 0.8 mg/dl, urea 30 mg/dl, LDH 1 180 U/l, test de látex para artritis reumatoidea 1:140, FAN 1:800 y reacción de Coombs directa negativa.

Inició tratamiento con plasmaféresis con reposición de sobrenadante de crioprecipitado y metilprednisolona 60 mg/día. A las 48 horas se observó aumento del hematocrito a 31%, plaquetas 49 000/ μ l con normalización de los niveles de LDH. A partir del cuarto día de tratamiento con plasma-féresis se pasó a un régimen en días alternos observándose caída en el recuento de plaquetas a 34 000/ μ l, por lo que se administró metilprednisolona en pulsos de 1 g/día en tres días consecutivos. Al noveno día tuvo nuevamente caída en el recuento plaquetario hasta 8 000/ μ l con hematocrito de 25% y una proteinuria de 4.9 g/día. Se reanudaron plasmaféresis diarias y se administró un gramo de ciclofosfamida endovenosa, obteniendo tres días después una respuesta favorable con 130 000 plaquetas/ μ l, LDH normal y elevación del hematocrito a 29%.

La paciente fue dada de alta y la frecuencia de las sesiones de plasmaféresis se redujo a lo largo de dos semanas hasta suspenderlas. Completó cuatro pulsos de ciclofosfamida endovenosa en meses consecutivos y se observó remisión de la proteinuria. Luego de dos años de seguimiento persistió con remisión hematológica, requiriendo entre 8 y 16 mg de metilprednisolona al día para control de sus artralgias y cefaleas. Tres años más tarde se observó aumento progresivo del título de FAN hasta 1:800, reaparición de artralgias y cefaleas, por lo que se incrementó la dosis de corticoides. Tres meses después tuvo una recaída de PTT manifestada por púrpura, presencia de esquistocitos, trombocitopenia hasta 10 000/ μ l, aumento de la LDH hasta 1 700 U/l y signos de microangiopatía. Recibió nuevamente tratamiento

con plasmaféresis, corticoides y ciclofosfamida, logrando la remisión del cuadro.

Caso 3

Paciente de 30 años de edad y sexo femenino que ingresó por presentar diplopía, afasia, agrafia y hemiparesia derecha de cuatro horas de evolución. Dos meses antes comenzó con artralgias en manos y en ocasiones franca artritis de articulaciones interfalángicas proximales. Posteriormente se agregaron artralgias en ambas rodillas. Comenzó tratamiento con ibuprofeno 1 200 mg/d con mejoría del cuadro. En ese momento el laboratorio informó como única anomalía un título de FAN mayor de 1:400 con patrón homogéneo. Un mes antes de su ingreso se informó hematocrito 36%, recuento leucocitario 4 980/ μ l, plaquetas 181 000/ μ l, ESD 24 mm, albuminemia 4 g/dl, FAN mayor de 1:800 con patrón homogéneo y niveles de complemento sérico bajo, C3 de 73 mg/dl (normal 90-180), C4 de 13.6 mg/dl (normal 25-50). Las determinaciones para anticuerpos contra DNA de doble cadena, ENA, Ro, La, SM, anticardiolipina IgG e IgM, látex para artritis reumatoidea, HIV 1 y 2 fueron negativas. Dos semanas antes de su ingreso se agregó astenia.

En el examen físico la temperatura axilar era 38°C, presión arterial 120/80, frecuencia cardíaca 116 min con ritmo regular. No se observaron petequias. Se auscultó un soplo sistólico eyectivo 2/6 en foco aórtico. En el examen neurológico se objetivó afasia de expresión, nistagmus horizontal y hemiparesia derecha. El laboratorio informó un nivel de hemoglobina de 6.1 g/dl, hematocrito 17%, recuento leucocitario de 8 390/ μ l con fórmula normal, y recuento de plaquetas de 13 000/ μ l. En el frotis periférico se observaron numerosos esquistocitos. El recuento de reticulocitos era de 21% (normal 0.5 a 2). Otros valores de laboratorio fueron ESD 84 mm, urea 49 mg%, creatinina 1.1 mg/dl, LDH 1 072 U/l, tiempo de protrombina 77%. KPTT 31 segundos. La orina tenía una proteinuria de 2.8 g/24 hs. En el sedimento urinario se informaron 10-15 leucocitos por campo, más de 30 hematíes por campo, presencia de cilindros granulados y leucocitarios. El título de FAN era mayor de 1:200, células LE positivas, C3 de 40 mg/dl, C4 de 7.2 mg/dl, reacción de Coombs directa e indirecta fueron negativas. La radiografía de tórax, el ecocardiograma y el electrocardiograma fueron normales. La ecografía abdominal mostró hepato-megalia y esplenomegalia. La resonancia magnética cerebral no mostró lesiones.

Comenzó tratamiento con bolos de metilprednisolona (1 gramo dos días seguidos) y luego 1 mg/kg/d por vía oral, ácido acetilsalicílico 650 mg/d y recibió 1 gramo de ciclofosfamida endovenoso. Al día siguiente comenzó sesiones de plasmaféresis con remoción de 1.5 volemia y reposición de sobrenadante de crioprecipitado.

Evolucionó con desaparición de la afasia y la hemiparesia dentro de las primeras 24 horas de tratamiento. En el cuarto día se disminuyó la intensidad de la plasmaféresis a 1 volemia. En el noveno día se pasó a un ritmo de plasmaféresis día por medio. En el transcurso del tratamiento presentó sobrehidratación manifestada por rales pulmonares, ingurgitación yugular, hepatomegalia y derrame pleural derecho, que respondieron a la administración de diuréticos. Fue dada de alta en el día 14 de internación, suspendiendo progresivamente las sesiones de plasmaféresis. Continuó recibiendo metilprednisolona en dosis decrecientes y administración mensual de ciclofosfamida, permaneciendo asintomática. En la evolución tuvo FAN 1:400 con patrón homogéneo, anti Sm positivo, anti DNA nativo positivo, siendo el hemograma, la LDH y el recuento de plaquetas normales.

Discusión

La asociación entre LES y PTT fue reconocida en 1939⁸. La principal dificultad en diagnosticar a la PTT complicando al LES ocurre debido a que las dos enfermedades presentan manifestaciones clínicas similares, y a que no siempre la PTT se presenta con la péntada diagnóstica característica. La fiebre es un síntoma habitual del LES activo o una expresión de infección sobreagregada; la enfermedad renal es común en el LES; el LES presenta manifestaciones neurológicas variadas y en el 15% de los casos aparecen accidentes cerebrovasculares secundarios a hemorragia o trombosis, síndrome antifosfolipídico, hipertensión arterial o púrpura trombocitopenica autoinmune¹¹. En la PTT se detectan anticuerpos antinucleares en títulos bajos en el 10 al 30%. Tanto anemia como trombocitopenia se presentan en ambas patologías pero el mecanismo de la hemólisis las diferencia: la PTT se distingue por un proceso microangiopático y la observación cuidadosa del extendido de sangre periférica en busca de esquistocitos es crucial para el diagnóstico. En el LES con anemia hemolítica autoinmune o en el síndrome de Evans no se observan estas células. Otros elementos de laboratorio que apoyan el diagnóstico de PTT complicando al LES son la presencia de reticulocitosis marcada, la elevación de la láctica deshidrogenasa y la negatividad de la reacción de Coombs directa.

La asociación de PTT y LES es infrecuente. La incidencia de microangiopatía trombótica complicando al LES en una serie de 433 pacientes fue del 0.5%¹². En 50 autopsias de pacientes con lupus se encontró evidencia de trombosis microvascular en 7, pero el diagnóstico de PTT se sospechó antemortem sólo en uno de ellos¹³. La mayoría de los pacientes tienen la PTT en el contexto de un LES avanzado y frecuentemente en los últimos meses de vida. En años recientes se describieron algunos pacientes en los que la PTT se presentó simultáneamente con el LES o precediéndolo. Simeon-Aznar reportó una paciente que se presentó con PTT y que desarrolló LES nueve años más tarde⁸. Bray reportó una paciente con presentación simultánea y revisó otros 7 casos en los que se diagnosticaron las dos entidades dentro de los 12 meses de aparición⁶. Neshet et al comunicaron dos casos en los que la PTT se diagnosticó antes que el LES y un paciente que desarrolló PTT tres meses luego del diagnóstico de LES⁵. Hess y colaboradores también comunicaron un caso con diagnóstico de PTT a los cuatro meses de comienzo de síntomas de LES⁹. Caramaschi y colaboradores refieren otros dos casos con PTT y LES, siendo en uno el diagnóstico simultáneo y en el otro, el LES precedió en cinco meses a la PTT¹⁰. La última comunicación de LES precediendo sólo en seis meses al cuadro de PTT y revisión de la literatura ha sido efectuada por Musio y colaboradores recientemente¹¹.

En nuestros tres casos se pueden ver las complejidades en el diagnóstico y tratamiento de la PTT asociada al LES. En todos, las dos enfermedades se presentaron en forma simultánea. En los casos 1 y 2 la PTT fue la forma de presentación y el diagnóstico de LES se realizó posteriormente. El caso 3 se presentó con artritis y FAN positivo, y posteriormente desarrolló la PTT. Si bien la paciente del caso 2 no cumple estrictamente con los criterios diagnósticos actuales de LES, creemos oportuna su inclusión en la serie, ya que el título elevado de FAN, la presencia de proteinuria en rango nefrótico y la persistencia de síntomas articulares luego de la remisión de la PTT, hacen probable este diagnóstico. La plasmaféresis con reposición de plasma fue el eje fundamental del tratamiento, pero en los tres casos se observó una respuesta significativa a la administración de inmunosupresores. Esto difiere de lo que se ve habitualmente en la PTT idiopática, en la que los inmunosupresores no juegan un rol tan importante¹⁴.

De los casos publicados y de nuestros tres casos surge una relación definida entre estas dos enfermedades, lo que hace sospechar una patogenia común. La injuria a las células endoteliales vinculada al sistema inmune hiperactivo del LES podría ser el desencadenante del proceso trombótico característico de la PTT⁶. Jain et al. sugirieron que los anticuerpos antifosfolipídicos podrían estar relacionados con el desarrollo de PTT en el LES pero la determinación de éstos en dos de nuestras pacientes fue negativa⁴.

En resumen, comunicamos tres pacientes con presentación simultánea de PTT y LES. Queremos enfatizar la necesidad de utilizar inmunosupresores asociados a la plasmaféresis.

Bibliografía

1. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 1924; 24: 21-4.
2. Shuman M. Hemorrhagic disorders: abnormalities of platelet and vascular function. In: Bennett JC, Plum F (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders 1996; 977-87.
3. Ridolfi R, Bell W. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 413-28.
4. Jain R, Chartash E, Susin M, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 173-82.
5. Neshet G, Hanna VE, Moore TL, et al. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 165-72.
6. Bray VJ, West SG, Kristo DA. Simultaneous presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South Med J* 1994; 87: 827-30.
7. Simeon-Aznar CP, Cuenca-Luque R, Fonollosa-Pla V, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura preceding systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 396-8.

8. Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol* 1992; 19: 1474-8.
9. Caramaschi P, Riccetti MM, Fratta Pasini A, et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of three cases and review of the literature. *Lupus* 1998; 7: 37-41.
10. Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, et al. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 1-19.
11. Schur PH. Systemic lupus erythematosus. In: Bennett JC, Plum F (eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: WB Saunders 1996; 1475-88.
12. Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus: Clinical and laboratory aspects. In: McCarty DJ (ed). Arthritis and allied conditions. Philadelphia: Lea and Febiger 1979, p 706.
13. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: The role of vasculitis, heart emboli and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988; 23: 380-4.
14. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403.

Cuando se abandona esa atmósfera de prestigio que se respira al leer el libro de un investigador genial, y se acude al laboratorio a confirmar los hechos donde aquél apoya sus fascinadoras concepciones, sucede a veces que nuestro culto por el ídolo disminuye tanto como crece el sentimiento de nuestra propia estima. Los grandes hombres son, a ratos, genios; a ratos, niños, y siempre incompletos. Aun concediendo que el genio, sometido al contraste de la observación, salga puro de todo error, consideremos que todo cuanto ha descubierto en un dominio dado es casi nada en parangón con lo que deja por descubrir. La Naturaleza nos brinda a todos con una riqueza inagotable, y no tenemos motivo para envidiar a los que nos precedieron, ni exclamar como Alejandro ante las victorias de Filipo: "Mi padre no me va a dejar nada que conquistar".

Santiago Ramón y Caja (1852-1934)

Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad,
7° edición, Madrid, 1935, p 30