

## PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA Y TUBERCULOSIS. UNA RARA ASOCIACIÓN

HORACIO F. RODRIGO<sup>1,2</sup>, RODOLFO N. STAVILE<sup>1,3</sup>, MARCOS CORREA<sup>1,4</sup>, MARÍA M. GUTIÉRREZ<sup>1</sup>,  
SEBASTIÁN KICILLOF<sup>1</sup>, FRANCO BOSCHERO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, Sala D, Hospital Interzonal General de Agudos Gral. José de San Martín, La Plata, <sup>2</sup>Cátedra D, <sup>3</sup>Cátedra A, <sup>4</sup>Cátedra C de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata; Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La púrpura trombótica trombotocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica asociada a cuadros de trasplante de células madre hematopoyéticas, embarazo y posparto, al uso de ciertas drogas, diarrea sanguinolenta, a un grupo heterogéneo de trastornos como enfermedades autoinmunes, hipertensión maligna, enfermedades neoplásicas, diversas infecciones y un grupo llamado idiopático, donde se incluyen aquellos en quienes no se cumplieron los criterios de las categorías clínicas anteriores. La tuberculosis (TBC) es una enfermedad de incidencia intermedia en Argentina, más frecuente en determinados grupos poblacionales. Presentamos el caso de un varón de 60 años que consulta por dolor abdominal, tos y sudoración nocturna; se detectó primero trombocitopenia y luego de algunos días anemia microangiopática, lo que llevó al diagnóstico de PTT. Posteriormente, al continuar con la evaluación, se diagnosticó TBC por: 1) baciloscopia positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes (+++) por técnica de Ziehl Neelsen en lavado broncoalveolar, 2) lesiones en laringe y 3) lesiones en válvula ileocecal. La TBC ha sido pocas veces asociada con la PTT en la literatura, razón por la cual presentamos este caso.

**Palabras clave:** púrpura trombótica trombotocitopénica, tuberculosis

**Abstract** *Thrombotic thrombocytopenic purpura and tuberculosis. A rare association.* Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a thrombotic microangiopathy associated with hematopoietic stem cells transplantation, pregnancy, puerperium, drugs, bloody diarrhea, a heterogeneous group of illnesses, such as malignant hypertension, autoimmune and neoplastic diseases, infections, and an idiopathic group that includes the pathologies that don't apply for the preceding clinical categories. Tuberculosis is an illness of intermediate incidence in Argentina, with increased frequency in high-risk groups. In this article, we present the case of a 60 years old male patient, with abdominal pain, cough and nocturnal sweating. He was diagnosed as having thrombocytopenia, and a few days later, microangiopathic anemia and TTP. Further examinations led TBC diagnosis based on: 1) acid fast bacillus (+++) for Ziehl Neelsen stain in bronco alveolar lavage, 2) laryngeal lesion and 3) ileocecal valve lesion. We report this case, because TBC has rarely been associated with TTP in medical literature.

**Key words:** thrombotic thrombocytopenic purpura, tuberculosis

La púrpura trombótica trombotocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica y se caracteriza por agregación plaquetaria sistémica o intrarrenal, trombocitopenia e injuria mecánica de los eritrocitos<sup>1,2</sup>. Se describen 5 síntomas clásicos asociados a esta enfermedad: fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas y afectación renal, componentes que aparecen también en el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH); ambas entidades se consideran como distintas expresiones clínicas del mismo proceso, siendo constante en este último el compromiso renal.

Los pacientes diagnosticados presentan características variables y las condiciones asociadas y las etiologías se agrupan en: 1) posteriormente a trasplante de células madre hematopoyéticas, 2) embarazo/ posparto, 3) secundaria a drogas, 4) posterior a diarrea sanguinolenta, 5) grupo heterogéneo donde se incluyen pacientes con trastornos autoinmunes (como lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren), hipertensión maligna, enfermedades neoplásicas sistémicas y diversas infecciones; y 6) idiopática, donde se incluyen aquellos en quienes no se cumplieron los criterios para las cinco categorías anteriores<sup>3</sup>.

En un numeroso registro, dentro de las infecciones asociadas a PTT se incluyeron 17 etiologías diferentes, identificándose principalmente bacterias, virus, rickettsias, hongos, brucelosis, entre otras<sup>3</sup>.

La tuberculosis (TBC) persiste como una enfermedad frecuente en la mayor parte del mundo. Argentina es un

Recibido: 28-XI-2014

Aceptado: 13-III-2015

**Dirección postal:** Dr. Horacio F. Rodrigo, Calle 133 N° 1461, 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-221) 483 3292

e-mail: hrodrigo@intramed.net

país de mediana incidencia<sup>4</sup>; en el año 2012 se registraron alrededor de 10 000 casos, de los cuales 90% fueron incidentes (nuevos más recaídas), constituyendo una tasa de 22/100000 habitantes<sup>5</sup>.

Existen muy pocos registros en la literatura de asociación entre TBC y PTT<sup>6-9</sup>.

## Caso clínico

Hombre de 60 años, argentino, feriante, domiciliado en Quilmes, presenta dolor abdominal (DA) cólico e intermitente en hemiabdomen derecho, episodios aislados de vómitos alimenticios y diarrea acuosa (4-5 deposiciones /día) de 10 días de evolución.

Asimismo refiere tos seca y sudoración nocturna de 30 días de duración. Consulta a Emergencias donde realizan estudios destacándose Rx de tórax con infiltrado intersticio-alveolar bilateral, por lo cual se deriva a servicio de Neumonología donde se solicitan análisis de esputo (se solicitaron en 2 muestras estudios microscópicos directos para micobacterias y otras bacterias), con resultados negativos, y exámenes de laboratorio, sobresaliendo el hallazgo de plaquetopenia grave (<10 000/ $\mu$ l). Se interna en nuestra sala para estudio y tratamiento.

Al ingreso, presentaba PA 125/75 mmHg, pulso 78 lpm, frecuencia respiratoria de 22 rpm y saturación de oxígeno por oximetría de pulso de 98% en aire ambiente, petequias en región anterior de abdomen, sin anormalidades en el resto del examen físico. Se solicitó examen hematológico de sangre periférica y aspiración por punción de médula ósea, estudio inmunológico, serología para virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), exámenes generales de laboratorio, ecografía abdominal y TAC de tórax y abdomen.

En el laboratorio de ingreso presentaba creatinina de 0.90 mg/dl, urea 0.44g/l, ácido úrico 4.8 mg/dl, colesterol total 1.07 g/l bilirrubina total 1.84 mg/dl (directa 0.72 mg/dl), TGO 31 UI/l, TGP 28 UI/l, FAL 216 UI/l, LDH 606 UI/l.

En el examen hematológico presentaba Hto 44%, GB 12 000/mm<sup>3</sup> (MM 2%, SE 86%, EO 2%, LI 6%, MO 4%), plaquetas 12 100/ $\mu$ l, anisocitosis, poiquilocitosis y policromatofilia. En el medulograma se informó celularidad conservada, serie megacariocítica hiperplásica, serie eritroide 24%, serie

granulocítica 75% y linfocitos 1%. Con cuadro compatible con trombocitopenia inmune, se decide comenzar con prednisona 1 mg/kg/día.

Presentó también serología para HIV negativa y examen inmunológico con títulos de anticuerpos antinucleares 1/160, moteado grueso con anti-ADN, anti-Sm, anti Ro (SSA), anti La (SSB), y anti ribonucleoproteínas negativos. La ecografía abdominal con hígado y bazo de forma, tamaño y eco respuesta habitual, con vesícula biliar con múltiples imágenes litiásicas, vía biliar intra/extra hepática de calibre conservado y resto sin alteraciones.

Tras cinco días de corticoides evoluciona sin DA, afebril y sin manifestaciones de sangrado, con Hto 38%, GB 9200/mm<sup>3</sup> (N 80%, E 2%, L 10%, M 8%), recuento de plaquetas 20 000/ $\mu$ l.

En TAC de tórax y abdomen se aprecia infiltrado alveolo intersticial bilateral (Fig. 1), resto sin imágenes relevantes.

Se otorga alta hospitalaria y luego de alcanzar recuento de plaquetas de 58 000/ $\mu$ l se decide efectuar fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA). Al realizar ésta, habiendo cumplido 11 días de prednisona, se registra fiebre y tos por lo cual se reinterna, se toman muestras para cultivos de esputo, hemocultivos y se inicia tratamiento con piperacilina-tazobactam por probable neumonía intrahospitalaria.

A las 72 h se recibe el informe del LBA: examen microscópico: baciloscopia positiva (+++) para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) por técnica de Ziehl Neelsen y examen hematológico donde se informa descenso del Hto a 31%, fragmentocitos 7 a 8 por campo y caída de plaquetas a 12 000/ $\mu$ l compatible con PTT. Se inició tratamiento tuberculostático con rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida y etambutol y se transfundió plasma fresco congelado (PFC) 30 ml/kg/día, continuando con corticoides. Tras 7 días de tratamiento con PFC y tuberculostáticos se observa ascenso de plaquetas a 134 000/ $\mu$ l y 1-2 fragmentocitos por campo. Posteriores exámenes hematológicos se informan sin fragmentocitos y con plaquetas normales.

Al constatarse disfonía persistente se realiza videolaringoscopia observándose lesiones eritemato-granulomatosas en región supraglótica y ambas cuerdas vocales, compatibles con TBC laríngea por aspecto macroscópico; no se tomaron biopsias.

Durante la internación reiteró episodios de DA con suboclusión, por lo que se realiza nueva TAC de abdomen, donde se observa dilatación de todo intestino delgado (Fig. 2). Se efectuó video colonoscopia con ileoscopia constatándose úl-



Fig. 1.- TAC de tórax con infiltrados pulmonares bilaterales



Fig. 2.– TAC de abdomen con dilatación del intestino delgado.

cera sobre válvula ileocecal, se tomaron muestras para TBC, donde se informa baciloscopia (++) para BAAR en examen microscópico directo y reacción PCR *real time*(+).

Posteriormente se reciben cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis* del esputo enviado en la primera consulta, del lavado broncoalveolar y de la biopsia de la válvula ileocecal.

Completó 2 meses de tratamiento con 4 tuberculostáticos y 7 meses más con H y R; recibió aproximadamente 30 días de corticoides y requirió posteriormente sesiones de dilatación endoscópica intestinal por persistencia de cuadros suboclusivos como secuela de TBC intestinal; previo a las dilataciones, se tomaron muestras de la zona cicatrizal estenótica donde el resultado de la PCR resultó negativo para TBC. Por la mejora del cuadro clínico respiratorio y la desaparición de las lesiones radiológicas, no se solicitaron nuevos estudios para TBC.

## Discusión

La incidencia de PTT se calcula de 1/500 a 2000 egresos hospitalarios al año. Sin tratamiento su mortalidad llega a 90%<sup>1</sup>. Se la vincula a la deficiencia grave de ADAMTS13 (proteasa que desdobra el factor von Willebrand), aunque en 28% de los casos se observaron valores normales<sup>3,10</sup>; nosotros no pudimos medirla.

Por su alta mortalidad y ante la disponibilidad de tratamiento, se consensuó realizar el diagnóstico de PTT solo

con la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática no explicada por otra causa, con lo que aumentó la frecuencia diagnóstica<sup>3,11</sup>.

Los esquistocitos en el frotis de la PTT se presentan entre el 94.4 y 100% de los casos<sup>2,12</sup>. Su detección es operador-dependiente y puede variar el porcentaje de ellos, considerándose significativa si es > 1%<sup>12</sup>; al no encontrarse en los 2 primeros exámenes hematológicos, ni tampoco anemia, no pensamos en hemólisis a pesar de leves aumentos de LDH y bilirrubina indirecta.

En la PTT, al igual que en otras enfermedades crónicas, se pueden detectar anticuerpos antinucleares en títulos bajos, en 10 a 30% de los casos<sup>13,14</sup>.

La TBC es una afección de mediana incidencia en nuestro medio, pero en algunos grupos (desnutridos, portadores de HIV, entre otros) es más frecuente.

El mejor tratamiento para la PTT es la plasmaféresis; también se registran curaciones, aunque en menores porcentajes, con infusión de plasma<sup>10</sup>, como se realizó en nuestro paciente por disponibilidad. Como tratamiento de tercera línea o ante fracasos con los otros, se emplean inmunosupresores/corticoides; los que presentan deficiencia grave de ADAMS 13, parecen ser los que más se benefician con este tratamiento<sup>10</sup>; posiblemente su empleo en nuestro paciente ante la sospecha de PTI, sirvió para control parcial de la PTT, pero exacerbó la TBC.

Ante la presencia de cuadros de PTT, no debe omitirse la TBC entre las infecciones a investigar

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Moake JL. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
2. Eymin G, Andrade M, Andresen M, Pereira J. Púrpura trombótica trombocitopénica: Revisión de la literatura a partir de 18 casos. *Rev Med Chile* 2008; 136: 1518-27.
3. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011; 86: 743-51.
4. Abbate EH, Palmero DJ, Castagnino J, et al. Tratamiento de la Tuberculosis. Guía práctica elaborada por la sección tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 295-305.
5. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni. Situación de la Tuberculosis. Argentina, 2011-2012. En: [http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2014/05/Situaci%C3%B3nTb\\_2012\\_Web.pdf](http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2014/05/Situaci%C3%B3nTb_2012_Web.pdf); consultado el 24/01/2015.
6. Toscano V, Bontadini A, Falsone G, Conte R. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with primary tuberculosis. *Infection* 1995; 23: 58-59.
7. Pradhan V, Patwardhan M, Athavale A, Taushid S, Ghosh K. *Mycobacterium tuberculosis* triggers autoimmunity? *Indian J Tuberc* 2012; 59: 49-51.
8. Pène F, Papo T, Brudy-Gulpe L, Cariou A, Piette JC, Vinsonneau C. Septic shock and thrombotic microangiopathy due to *Mycobacterium tuberculosis* in a non-immunocompromised patient. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1347-8.

9. Askari R, Khouzam RN. Cardiac tuberculoma presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Heart Lung* 2014; 43: 158-60.
10. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;116: 4060-9.
11. George JN. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. En: *UpToDate [Internet]*, Leung LLK (Ed), UpToDate, Waltham, MA; consultado el 25/11/2013.
12. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004; 75: 18-21.
13. Ferro H, Roel JE, Lantos J, Grassi, DG, Korin J. Púrpura trombocitopénica trombótica y lupus eritematoso sistémico. Tres casos con presentación simultánea. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 739-42.
14. Binder A, Ellis S. When to order an antinuclear antibody test. *BMJ* 2013; 347:f5060.

-----

#### ESTILO (3)

*Por favor, que se vea bien claro lo que queréis decir; demasiado ingenio perjudica a veces la claridad. Si me atreviese a daros un consejo, sería el de intentar ser sencillo, urdir vuestra obra de una manera muy natural, muy clara, que no cueste ninguna atención al espíritu del lector. Moderad vuestro ingenio, pintad verídicamente y vuestra obra resultará encantadora.*

*Me parece que os resulta difícil apartar la multitud de ideas ingeniosas que siempre os asalta; es el defecto de un hombre superior y vos no podáis tener otro; pero es un defecto muy peligroso. ¿Qué más da si el niño muere ahogado a fuerza de caricias o molido a golpes? Tened presente que vos ahogáis al niño por acariciarlo demasiado. Una vez más, mayor sencillez, menos comezón por brillar; id derecho al grano, no digáis sino lo necesario. Aún os quedará más ingenio que a los otros cuando hayáis prescindido del que os sobra.*

*(De Voltaire a Cideville, 26 de noviembre de 1733)*

Fernando Sabater. Voltaire contra los fanáticos. 1ª. Ed., Buenos Aires: Ariel, 2015, p 76