

Ictus menor en una paciente con trombocitopenia

Andrea Gómez^a, Araceli García-Torres^a, Emilia Rosas^b, Marina Llaguno^c, Agustín Querejeta^a, Inmaculada Navas-Vinagre^a, Ivana Zamarbide-Capdepón^a, Rafael Sáez^a, Teresa Arquero^d, Teresa Villaescusa^d, Gala Vega^d

^aServicio de Neurología. ^bUnidad de Cuidados Intensivos. ^cServicio de Psiquiatría. ^dServicio de Hematología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Andrea Gómez García. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. E-28040 Madrid.

E-mail: andrea.gomezg@quironsalud.es

Aceptado tras revisión externa: 16.03.18.

Cómo citar este artículo: Gómez A, García-Torres A, Rosas E, Llaguno M, Querejeta A, Navas-Vinagre I, et al. Ictus menor en una paciente con trombocitopenia. *Rev Neurol* 2018; 66: 359-60.

© 2018 Revista de Neurología

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad hematológica caracterizada por la formación de trombos plaquetarios en la microvasculatura sistémica, que producen secundariamente trombocitopenia y anemia hemolítica con esquistocitosis. Las manifestaciones clínicas derivan de la subsecuente isquemia de los tejidos suplidos por los vasos dañados y pueden afectar a cualquier territorio vascular. La sintomatología neurológica, típicamente fluctuante y transitoria, es predominante en estos pacientes y puede ser el síntoma de presentación hasta en el 60% de los casos, por lo que debemos sospecharla ante un paciente que muestra clínica deficitaria, trombopenia y anemia.

Mujer de 65 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, artritis reumatoide, hepatitis autoinmune de tipo I y síndrome de Sjögren primario, en tratamiento con budesonida y 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Acudió a urgencias de nuestro hospital por un episodio transitorio de disartria y desviación de la comisura bucal derecha. En la exploración neurológica, en un primer contacto, se objetivó leve pronación del miembro superior derecho, que se normalizó en las horas sucesivas. La tomografía computarizada craneal no mostraba alteraciones agudas. Sin embargo, en la resonancia magnética se evidenció una lesión isquémica aguda en el surco poscentral derecho. El resto de las pruebas, incluyendo un electrocardiogra-

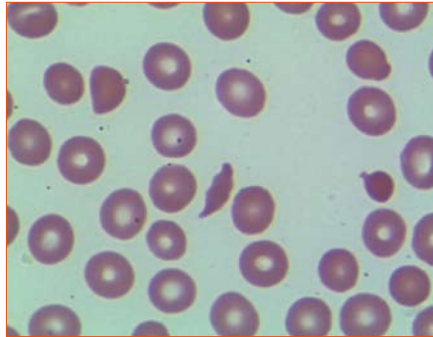


Figura. Imagen de frotis de sangre periférica en el que se observan los esquistocitos.

ma, un ecocardiograma y un eco-Doppler de los troncos supraaórticos, no detectó anomalías.

Análiticamente, llamaba la atención una trombocitopenia creciente (hasta 28.000/ μ L) y anemia normocítica normocrómica. El resto de los parámetros, incluidos creatinina, bilirrubinas, tiempos de coagulación y estudio de trombofilia, fue normal. En el frotis se demostró la presencia de esquistocitos (Figura).

Ante la sospecha de púrpura trombocitopénica trombótica, se midió la actividad de ADAMTS13, y ésta era indetectable, por lo que se inició de forma inmediata tratamiento con plasmaféresis y corticoterapia. La paciente respondió favorablemente, y recibió un total de ocho sesiones. En el momento del alta había recuperado las cifras hematológicas y no presentaba secuelas.

Tres meses después de este episodio, la paciente presentó una recaída que cursó con clínica transitoria de hemiparesia e hemihipoestesia derechas, que en esta ocasión no se acompañó de una nueva lesión en la resonancia magnética cerebral. Las cifras plaquetarias descendieron hasta 56.000/ μ L, que se recuperaron tras ocho nuevas sesiones de plasmaféresis. La actividad de ADAMTS13, que también fue indetectable en esta ocasión, se fue normalizando paulatinamente en controles sucesivos. Tras este segundo brote se decidió iniciar tratamiento con rituximab, y hasta la fecha no ha vuelto a presentar recaídas.

La púrpura trombocitopénica trombótica, o enfermedad de Moschowitz, es una microangiopatía trombótica descrita por primera vez en 1926 que da lugar a la formación microvascular de trombos. Tiene predilección por mujeres de 20-50 años. Por encima de esa edad, la incidencia tiende a equilibrarse.

Para entender la etiopatogenia es importante conocer el papel que desempeña ADAMTS13 en el metabolismo del factor de von Willebrand. Este factor es secretado al plasma en forma de multímeros de alto peso molecular, que de manera fisiológica sufren varios ciclos de proteólisis a cargo de la metaloproteínasa ADAMTS13 [1], lo que favorece su plegamiento. En la púrpura trombocitopénica trombótica existe un déficit o menor actividad de ADAMTS13, por lo que el factor de von Willebrand permanece en su forma elongada, lo que promueve la adhesión y agregación plaquetarias, y se generan trombos que ocluyen la microvasculatura y causan isquemia tisular sistémica [2]. De forma secundaria, los eritrocitos son fragmentados a su paso por los vasos afectados, con la consecuente anemia hemolítica y esquistocitosis.

Se distinguen formas familiares, por déficit genético de ADAMTS13, responsables de episodios recurrentes en niños, y formas adquiridas, debidas a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra ADAMTS13 [3], que suponen el 95% de los casos.

La péntada clásica de anemia hemolítica, trombopenia, afectación neurológica, deterioro renal y fiebre rara vez aparece de forma completa, por lo que actualmente la presencia de anemia hemolítica y trombocitopenia debe levantar la sospecha. Cabe destacar que la sintomatología neurológica puede aparecer hasta en el 80-90% de los casos y ser la manifestación inicial en el 60% [4], e incluso preceder a las alteraciones analíticas [5]. Lo más frecuente son episodios de focalidad transitorios y fluctuantes, que simulan ataques isquémicos transitorios [6], típicamente con neuroimagen normal, aunque pueden alterarse las pruebas funcionales (tomografía computarizada por emisión de fotón único) [7]. También, aunque inhabitual, puede producir infartos de pequeños vasos, como fue el caso de nuestra paciente, o incluso de vasos medianos. Asimismo, se ha relacionado con la aparición de microsangrados cerebrales [8]. Otros síntomas neurológicos resultan posibles, desde mareo inespecífico hasta coma.

Para el diagnóstico, las pruebas analíticas son cruciales, y destacan la trombocitopenia y la anemia hemolítica con esquistocitosis. Puede haber aumento de reticulocitos, bilirrubina y lactato deshidrogenasa, y descenso de haptoglobina, con Coombs negativo y pruebas de coagulación normales. La actividad de ADAMTS13,

muy específica para el diagnóstico [9], está reducida o es indetectable.

El tratamiento de referencia consiste en plasmaféresis y recambio plasmático. Como adyuvantes se utilizan los corticoides, con eficacia dudosa, y de segunda línea el rituximab o la ciclosporina. Están en estudio anticuerpos monoclonales, como el bortezumib [10], y anticuerpos antifactor de von Willebrand, como el caplacizumab [11].

En conclusión, las enfermedades hematológicas son una causa atípica de ictus isquémico. Entre ellas, la púrpura trombocitopénica trombótica produce clínica neurológica en un porcentaje considerable de pacientes. Se presenta este caso para resaltar la importancia de incluirla en el diagnóstico diferencial de un paciente que se presenta con focalidad neurológica, trombocitopenia y anemia, dado que se trata de una pato-

logía potencialmente mortal si no se diagnostica de forma precoz, pero con un pronóstico favorable si se instaura el tratamiento adecuado.

Bibliografía

1. Rogers HJ, Allen C, Lichtin AE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the role of ADAMTS13. *Cleve Clin J Med* 2016; 83: 597-603.
2. Akyol O, Akyol S, Chen CH. Update on ADAMTS13 and VWF in cardiovascular and hematological disorders. *Clin Chim Acta* 2016; 463: 109-18.
3. Moake J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 567-76.
4. Blumbenthal DT, Glenn MJ. Neurologic manifestations of hematologic disorders. *Neurol Clin* 2002; 20: 265-81.
5. Vicente-Pascual M, Zamora-Martínez C, Amaro-Delgado S. Ictus isquémico como evento predecesor de brote de púrpura trombótica trombocitopénica. *Neurología* 2017; Mar 22. [Epub ahead of print].
6. Mohamed M, Tan J. A man with transient ischaemic attack and thrombocytopenia. *BMJ* 2014; 349: g6472.
7. Baron Y, Bargemann T, Harten P, Gutchmidt HJ. Thrombocytopenic thrombotic purpura: severe clinic with no CT, minor MRI, but a SPECT correlate. *Eur J Radiol* 1999; 31: 56-62.
8. Noorbakhsh-Sabet N, Zand R. Thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant progressive cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: e214-5.
9. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; 102: 60-8.
10. Eskazan AE. Bortezumib therapy in patients with relapsed/refractory acquired TTP. *Ann Hematol* 2016; 95: 1751-6.
11. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1448-52.