

Púrpura trombocitopênica trombótica: dois relatos de caso

Thrombotic thrombocytopenic purpura: two cases report

Lilian Carneiro dos Anjos¹
Maíra de Azevedo Feitosa Araujo²
Milton Rego de Paula Junior³

Resumo

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma doença rara e fatal que deve ser diagnosticada e tratada rapidamente, para que a melhor resposta terapêutica seja obtida. Estudos recentes indicam que o prognóstico é favoravelmente influenciado pela terapia com plasmaférese, o que reduz a mortalidade de 90 para 20%. No presente estudo, foram avaliados dois casos. No primeiro caso, após oito sessões de plasmaférese, houve melhora no quadro. A plasmaférese com reposição de plasma pobre em crioprecipitado, em associação ao tratamento padrão, foi uma estratégia eficaz no tratamento; e hoje, a paciente encontra-se em remissão completa. No segundo caso, no quarto dia, após o início do tratamento, a paciente evoluiu com quadro neurológico (acidente vascular cerebral) vindo a óbito. Se não for tratada, a PTT é quase sempre fatal; com tratamento, mais da metade dos indivíduos sobrevive. Embora possa ocorrer como um único episódio isolado, os indivíduos que apresentaram esse distúrbio devem ser monitorados com exames de sangue e exames físicos durante vários anos, uma vez que, recaídas súbitas, que exigem tratamento, não são incomuns.

Palavras-chave: Púrpura trombocitopênica trombótica. Plasmaférese. Tratamento. Óbito.

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare severe disease that must be diagnosed and treated quickly so that the best therapeutic response is obtained. Recent studies indicate that the prognosis is influenced favorably by plasmaferesis, which reduces the mortality from 90 to 20%. In the first case, after eight plasmaferesis sections, there was improvement in the clinical condition. In the second case, at the fourth day, after the beginning of the treatment, the patient evolved to a neurological presentation (cerebral vascular accident), and reaching death. If not treated, the TTP is usually fatal; with treatment, more than half survive. Although it can occur as a single isolated episode, the individuals that show this disorder must be monitored with blood and physical tests during several years because sudden relapses aren't unusual and require treatment.

Keywords: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Plasmaferesis. Treatment. Death.

* Recebido em: 11/06/2012

Aprovado em: 25/03/2013

¹ Biomédica, mestranda em Biociências na Universidade de Brasília, Brasília-DF. E-mail para contato: lilian.dosanjos@gmail.com.

² Biomédica, mestranda em Ciências da Saúde na Universidade de Brasília, Brasília-DF.

³ Biomédico, mestre em Patologia Molecular, professor de Hematologia e Hemoterapia do UniCEUB, Brasília-DF.

1 Introdução

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) foi descrita pela primeira vez em 1924, por Moschcowitz, e caracteriza-se clinicamente por uma pêntrade clássica constituída por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, febre, disfunção neurológica e renal (RETORNAZ et al., 2000; SADLER, et al., 2004; SANCHI et al., 2005, TONACO et al., 2010). Outros sintomas incluem a icterícia, hematúria, proteinúria, fraqueza, adinamia, dor abdominal e ritmos cardíacos anormais (SADLER, 2006; TONACO et al., 2010). É uma doença rara (5-10 casos/1.000.000 de pessoas/ano), sendo predominante na idade adulta, com pico de incidência na terceira década de vida e em relação ao gênero feminino/masculino de 3:2 (RETORNAZ et al., 2000; PESSEGUEIRO; PIRES, 2005).

O principal mecanismo (descrito pela primeira vez por Moake na década de 1980) implicado na etiopatogênese da PTT é a deficiência ou inibição (congenita ou adquirida) da metaloproteinase (ADAMTS13) responsável pela degradação dos polímeros de fator de von Willebrand (FvW), ocasionando a presença desses polímeros na microvasculatura do organismo e trombos ricos em plaquetas. A deficiência de ADAMTS13, descrita em 2001 por Zheng e colaboradores, pode ser congênita, secundária à mutação do gene dessa enzima ou mais comumente devido à presença de autoanticorpos circulantes anti-ADAMTS13 (MOAKE et al., 1982; ALMEIDA NETO, et al, 2008). Outros mecanismos envolvidos na etiopatogênese da PTT incluem lesão endotelial (imunocomplexos, anticorpos, toxinas ou diretamente por microrganismos), predisposição genética, deficiência de substâncias antiagregantes (prostaciclina) e diminuição da produção de óxido nítrico (FURLAN et al., 1998; TSAI; LIAN, 1998; PESSEGUEIRO; PIRES, 2005).

O tratamento mais eficaz consiste na troca do plasma, processo denominado plasmáfereze. Esse procedimento diminui a mortalidade de mais de 90% para menos de 20% devido à correção da deficiência da ADATMS13, bem como remoção de autoanticorpos patogênicos e citocinas endotélio-estimulantes (ALMEIDA NETO et al., 2008; TONACO et al., 2010).

2 Relato dos casos

2.1 Caso 1

Paciente do gênero feminino, 22 anos, procedente da Bahia, submetida à cesariana de trigêmeos, em 22 de agosto de 2006, no Hospital de Base de Brasília, evoluiu com distensão abdominal microangiopática, icterícia, febre, choque hipovolêmico e alteração do nível de consciência. Os exames laboratoriais mostraram DHL de 8.598 U/L, contagem de plaquetas de $34 \times 10^9/L$, hemoglobina de 8,2 g/dL e no distendido de sangue periférico, a presença de 43% de eritrócitos fragmentados. Foi indicado tratamento padrão para PTT, associados a sessões de plasmáfereze, realizadas diariamente com troca de duas volemias plasmáticas e substituição com plasma pobre em crioprecipitado. Logo após o início da 1ª sessão, a paciente necessitou de entubação orotraqueal e ventilação mecânica. Após oito sessões de plasmáfereze, houve melhora no quadro neurológico, elevação do número de plaquetas para $215 \times 10^9/L$ e diminuição do nível de LDH para 867 U/L, quando foram suspensas as sessões de plasmáfereze, sendo mantido apenas plasma pobre em crioprecipitado. Atualmente, a paciente apresenta-se em remissão completa.

2.2 Caso 2

Paciente do gênero feminino, 28 anos, procedente de Bahia, procurou atendimento médico no Hospital de Base de Brasília em 16 de setembro de 2008, apresentando dispneia e lesões do tipo petequiais disseminadas pelos membros superiores. Ao exame laboratorial foram visualizados múltiplos esquizócitos em sangue periférico associados à anemia microangiopática e plaquetopenia associada à febre. Os exames laboratoriais mostraram DHL de 4676 UI/L, contagem de plaquetas de $25,9 \times 10^9/L$, hemoglobina de 3,27 g/dL e hematócrito de 19,4%. Foi indicado tratamento padrão para PTT, associado a sessões de plasmáfereze, realizadas diariamente com troca de uma volemia plasmática e substituição por plasma fresco congelado. Após o início do tratamento, a paciente manteve quadro clínico e hemodinâmico estáveis nos primeiros quatro dias. Os exames laboratoriais mostraram HDL de 2456 UI/L, contagem de plaquetas de $63 \times 10^9/L$, hemoglobina de 7,6 g/dL e hematócrito de 22,6%; porém, a paciente evoluiu com agitação e desorientação apresentando hematêmese. Algumas horas após, encontrava-se em estado grave, com nível de consciência rebaixado,

com episódios de agitação psicomotora, apresentando ainda diurese com hematúria, múltiplos hematomas pelo corpo, taquicardia e pressão arterial inaudível. Evoluiu com quadro neurológico (acidente vascular cerebral), vindo a óbito.

3 Discussão

A PTT é uma síndrome caracterizada pela presença de anemia hemolítica microangiopática, sintomas neurológicos, trombocitopenia, insuficiência renal e febre (NEILD, 1998; DE LA RUBIA et al., 1999; NABHAN, KWANN, 2003; ALLFORD et al., 2003). Cerca de 40% dos pacientes apresentam todos esses sinais/sintomas (LARA Jr. et al., 1999).

No distendido de sangue periférico, geralmente ocorre a presença de hemácias fragmentadas (esquistócitos) e aumento na contagem de reticulócitos. Nos exames laboratoriais, podemos observar o aumento dos níveis séricos da enzima lactato-desidrogenase (DHL), como marcador de isquemia tecidual e atividade hemolítica, e diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia) (NEILD, 1998; GEORGE, 2006). Sinais e sintomas de trombocitopenia incluem hemorragia gastrointestinal e do trato urinário e petéquias, (MASON, 2007).

O diagnóstico e a terapêutica precoce da PTT são essenciais para a sobrevivência do paciente (LUTZKY et al., 2004). O tratamento com plasmaférese vem sendo empregado a fim de diminuir a mortalidade e a morbidade e deve ser iniciado dentro de 24 horas após o diagnóstico do quadro de PTT. A quantidade de plasmaférese necessária é extremamente variada. Sua frequência pode ser reduzida quando houver aumento na contagem de plaquetas e diminuição no nível sérico da enzima DHL (LUTZKI, 2004; ALMEIDA NETO et al., 2008;).

No primeiro caso, a plasmaférese com reposição de plasma pobre em crioprecipitado, em associação ao tratamento padrão, foi uma estratégia eficaz no tratamento; e hoje, a paciente encontra-se em remissão completa. A gravidez representa uma importante causa de PTT, devido a uma redução da expressividade endotelial de moléculas de ADAMTS-13 (GERTH et al., 2009; KATO et al., 2009). O evento raramente acontece no primeiro trimestre, sendo mais comum no período periparto (SHARMA et al., 2008; KATO et al., 2009).

No segundo caso, apesar do aumento da contagem de plaquetas e da diminuição do nível de DHL, a paciente evoluiu com acidente vascular cerebral, vindo a óbito.

O Comitê Britânico de Hematologia e as associações internacionais de bancos de sangue e aférese estabelecem o tratamento da PTT com base na plasmaférese diária, com troca de 1 a 1,5 vezes da volemia, até que os níveis de plaquetas estejam acima de 15×10^9 e o DHL em níveis normais (GEORGE, 2006). Infere-se que o uso de plasma pobre em crioprecipitado e a troca de duas volemias plasmáticas/dia podem ter influenciado na boa evolução do primeiro caso em relação ao segundo caso, visto que a reposição com plasma pobre em crioprecipitado, que não contém os multímeros do fator de Von Willebrand e a intensificação dos procedimentos de plasmaférese, podem trazer benefícios clínicos (ALMEIDA NETO et al., 2008).

4 Conclusão

Concluindo, o uso de plasmaférese terapêutica, com troca de duas volemias/dia com plasma pobre em crioprecipitado, foi efetivo na obtenção de remissão completa na paciente do primeiro caso. Embora a PTT possa ocorrer como um episódio único e isolado, os indivíduos que apresentaram esse distúrbio devem ser monitorados com exames de sangue e exames físicos durante vários anos, uma vez que, recaídas súbitas, que exigem tratamento, não são incomuns.

Referências

ALLFORD, S. L; HUNT, B. J; ROSE, P; MACHIN, S. J. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic anaemias. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 4, n. 120, p. 556-573, feb. 2003. Doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04049.x

ALMEIDA NETO, Cesar de. et al. Púrpura trombocitopênica trombótica: remissão completa em paciente com mau prognóstico após tratamento com plasmaférese terapêutica e rituximabe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 30, n. 1, p. 71-74, jan./fev. 2008. Doi: 10.1590/S1516-84842008000100020.

DE LA RUBIA, J. et al. Response to plasma exchange and steroids as combined therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. **Acta Haematologica**, Basel, v. 102, n. 1, p.12-16, aug. 1999. Doi: 10.1159/000040961.

FURLAN M. et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 339, n. 22, p. 1578-1584, nov. 1998. Doi: 10.1056/NEJM199811263392202.

GEORGE, J. N. Thrombotic thrombocytopenic purpura. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 18, p. 1927-1935, may 2006. Doi: 10.1056/NEJMcp053024.

GERTH, J. et al. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. **Thrombosis and Haemostasis**, Stuttgart, v. 101, n. 2, p. 248-251, feb. 2009. Doi: 10.1160/TH07-12-0739.

KATO, R. et al. ADAMTS13: deficiency, an important cause of thrombocytopenia during pregnancy. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, Edinburgh, v. 18, n. 1, p. 73-72, jan. 2009. Doi: 10.1016/j.ijoa.2008.07.009.

LARA JR., P. N. et al. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 107, n. 6, p. 573-579, dec. 1999. Doi: 10.1016/S0002-9343(99)00286-7

LUTZKY, M. et al. Púrpura trombocitopênica trombótica decorrente de infecção urinária complicada. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, v. 48, n. 4, p. 261-264, out./dez. 2004.

MASON, M. E. S. A case study of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Annals of Long-Term Care**, Princeton, v. 15, n. 1, s.p., jan. 2007. Disponível em: <<http://www.annalsoflongtermcare.com/article/6659>>. Acesso em: 13 maio 2013.

MOAKE, J. L. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 307, n. 23, p. 1432-1435, dec. 1982. Doi: 10.1056/NEJM198212023072306

NABHAN, C.; KWANN, H. C. Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 17, n. 1, p.177-199, feb. 2003.

NEILD, G. H. Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and

treatment. **Kidney International Supplement**, v. 64, p. S45-S49, feb. 1998.

PESSEGUEIRO, P.; PIRES, C. Síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopênica trombótica. **Medicina Interna**, Lisboa, v. 12, n. 2, p. 102-116, abr./jun. 2005.

RETORNAZ, F. et al. Le purpura thrombotique thrombocytopenique idiopathique ou syndrome de Moschowitz: actualités physiopathologiques et perspectives thérapeutiques. **La Revue de Médecine Interne**, Paris, v. 21, n. 9, p. 777-784, sep. 2000. Doi: 10.1016/S0248-8663(00)00223-X

SADLER, J. E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. **Hematology/The Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2006, n. 1, p. 415-420, 2006. Doi:10.1182/asheducation-2006.1.415

SADLER, J. E.; MOAKE, J. L.; MIYATA, T.; GEORGE, J. N. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. **Hematology/The Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2004, n. 1, p. 407-423, jan. 2004. Doi: 10.1182/asheducation-2004.1.407

SANCHO, M. I. G. et al. Púrpura trombótica trombocitopênica como debut de un cuadro neoplásico. **Anales de Medicina Interna**, Madrid, v. 22, n. 8, p. 398, ago. 2005. Doi: 10.4321/S0212-71992005000800013

SHARMA, A. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with very early pregnancy: clinical presentation and autopsy findings. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, Oxford, v. 19, n. 7, p. 727-730, oct. 2008. Doi: 10.1097/MBC.0b013e32830ef8de

TONACO, L. C. et al. Púrpura trombocitopênica trombótica: o papel do fator von Willebrand e da ADAMTS13. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 155-161, may 2010. Doi: 10.1590/S1516-84842010005000043

TSAI, H. M.; LIAN, E. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 339, n. 22, p. 1585-1594, nov. 1998. Doi:10.1056/NEJM199811263392203

ZHENG, X. et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 276, n. 44, p. 41059-41063, nov. 2001. Doi: 10.1074/jbc.C100515200