



Púrpura Trombocitopénica Trombótica Como Causa de AVC no Jovem: A propósito de um Caso Clínico

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura as a Cause of Stroke in a Young Person – a Clinical Case

Cristina Cândido, Ana Farinha, Ermelinda Pedroso, Manuel Sousa

Serviço de Medicina, Hospital de S. Bernardo - Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal

Resumo

A púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) é uma doença rara, caracterizada por trombocitopénia, hemólise microangiopática e isquémia oclusiva, sendo o cérebro o principal órgão afectado. A abordagem clínica nas primeiras horas, de um jovem adulto no Serviço de Urgência com sinais neurológicos focais e suspeita de acidente vascular cerebral (AVC) exige a exclusão imediata de patologias que contra indiquem a trombólise, sendo exemplo a PTT. Até há poucas décadas, a PTT era uma doença devastadora, de etiologia desconhecida, quase universalmente fatal. Actualmente o prognóstico dos doentes melhorou expressivamente com o conhecimento da fisiopatologia da doença e a introdução precoce da plasmáfereze. Os autores reportam o caso clínico em que o diagnóstico precoce da PTT e o acesso à plasmáfereze permitiu a obtenção de bons resultados clínicos.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Plasmáfereze; Púrpura Trombocitopénica Trombótica

Introdução

Os acidentes vasculares cerebrais (AVCs) nos adultos jovens são considerados uma patologia rara com uma incidência descrita que varia entre 5 e 10%.^{1,2}

A púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), classificada no grupo das microangiopatias trombóticas, é uma doença caracterizada por trombocitopénia, hemólise microangiopática e isquémia oclusiva que pode atingir os capilares e arteríolas do cérebro.³ É uma das causas de AVC no Jovem.

A hemólise é de carácter não auto-imune (Coombs Directo negativo), originando proeminentes fragmentos de eritrócitos designados esquizócitos, facilmente observáveis no sangue periférico. Habitualmente os doentes apresentam sinais típicos de hemólise intravascular: elevação da bilirrubina indirecta, redução da haptoglobina e aumento acentuado da LDH. Os sinais e sintomas neurológicos estão muitas vezes presentes na evolução desta doença, no entanto cerca de 30 a 60% dos doentes não os apresentam ou demonstram apenas sintomas discretos como confusão ou cefaleia.^{3,4}

O prognóstico dos doentes com PTT melhorou significativamente com o início precoce da plasmáfereze.^{5,6}

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare disorder characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolysis and occlusive ischemia, with the brain being the main affected organ. The clinical approach taken in Emergency Departments, in the first hours of a young adult with focal neurologic signs and suspect of stroke is the immediate exclusion of pathologies that are contraindications to thrombolysis, as for example, thrombotic thrombocytopenic purpura. Until a few decades ago, thrombotic thrombocytopenic purpura was a devastating disorder, of unknown etiology, almost universally fatal. Currently, the prognosis of these patients improved significantly with a better understanding of the disorder pathophysiology as well as with the introduction of plasmapheresis at an early stage. The authors report a clinical case in which the diagnosis of the thrombotic thrombocytopenic purpura at an early stage together with the access to plasmapheresis allowed good clinical results to be achieved.

Keywords: Stroke; Plasmapheresis; Purpura; Thrombotic Thrombocytopenic

Neste sentido, foram revistos os critérios de diagnóstico desta patologia. Considerou-se que a anemia hemolítica microangiopática associada a trombocitopénia sem causa aparente é suficiente para iniciar plasmáfereze, dado que o potencial risco da rápida deterioração sistémica provocada pela PTT excede amplamente o risco da realização deste procedimento.⁷⁻⁸

Se não tratada, tipicamente a PTT progride para uma deterioração progressiva do quadro neurológico, isquémia cardíaca, falência renal e, por fim, morte.³

Caso clínico

Mulher de 33 anos, caucasiana, com antecedentes de gestação aos 30 anos sem intercorrências, com parto eutócico de termo. Sem história de interrupção da gravidez, sob anticoncetivo oral. Sem consumo de álcool ou drogas. Sem administração de fármacos recentes.

Esteve clinicamente bem até Dezembro de 2011, altura em que iniciou cefaleias, cansaço progressivo para pequenos esforços, anorexia e astenia. Ao 4.º dia de doença, por agravamento do



quadro e aparecimento de confusão mental, perturbação da linguagem e diminuição da força do membro superior esquerdo com 1 hora de evolução, recorreu ao Serviço de Urgência. À observação a doente apresentava-se prostrada, pálida, disártrica, pouco colaborante. Não apresentava sinais de dificuldade respiratória, estava normotensa, apirética, normoglicémica, à auscultação cardíaca taquicárdia rítmica (125 bpm), sem sopros. Sem organo ou adenomegalias palpáveis. Detectaram-se ao nível dos membros inferiores algumas lesões petequiais. As unhas e leitos ungueais não revelavam alterações. Ao exame neurológico destacava-se afasia de compreensão, desvio conjugado do olhar para a direita, hemiparésia esquerda de predomínio braquial com parésia facial central homolateral e reflexo cutâneo-plantar em extensão à esquerda. Não se detectaram sinais meníngeos. Realizou TC-CE que não evidenciou lesões isquémicas, hemorrágicas ou sinais sugestivos de trombose venosa cerebral. Posteriormente os exames analíticos revelaram bicitopénia com anemia normocítica normocrómica (Hb 7,2 g/dl, VGM 96,7 fL, HCM 33,7 pg, RDW-CV 25,2%), plaquetas 29 000 x 10⁹; TP 12,1 seg; INR 1,0; APTT 26,6 seg; leucócitos 12 400 /uL com 71% neutrófilos; PCR 7,49 mg/dl; ionograma e função renal sem alterações. Após uma hora, a reavaliação analítica mostrava Hb 6,3 g/dl, plaquetas 34.000 x 10⁹ u/L, mantendo função renal e marcadores de coagulação sem alterações. Foram pedidos marcadores de hemólise: LDH 1361 U/L (>10x do normal); hiperbilirrubinémia com predomínio da indirecta (bilirrubina total 2,70 mg/dl, bilirrubina indirecta 1,80 mg/dL) e presença de bilirrubinúria (++). O teste de Coombs Directo foi negativo. O esfregaço de sangue periférico revelou muitos esquizócitos e presença de policromasia.

As serologias virais foram negativas (HIV, VHC, VHA, VHB, CMV, EBV), bem como a pesquisa de marcadores de autoimunidade (ANA, ENAs, Ac anti DNA, Ac anti Cardiolipina, Ac lúpico, Ac anti Beta2 glicoproteína I). Foi ainda pedido doseamento dos anticorpos anti-ADAMTS13 que revelou um título elevado inibindo totalmente a actividade da metaloproteinase que degrada o factor de Von-Willebrand. A doente iniciou metilprednisolona em pulsos (1 g/dia) durante 3 dias após as sessões diárias de plasmáfereze com plasma fresco congelado, num total de 7 sessões, com melhoria do quadro clínico e dos parâmetros hematológicos. A sintomatologia neurológica reverteu totalmente estando a doente atualmente sem sequelas neurológicas.

Discussão

O quadro neurológico inicial, sugestivo de AVC com menos de 3 horas de evolução, exigiu a realização de TC CE imediata para eventual terapêutica trombolítica. A existência de TC CE sem alterações, a crescer à idade jovem da doente, constituíram factores a favor da realização de trombólise o que obrigou ao pedido de hemograma e provas de coagulação. A presença de anemia e trombocitopénia, excluíram de imediato a possibilidade de efectuar terapêutica trombolítica ou anti-agregante. Assim foram colocadas outras hipóteses de diagnóstico, nomeadamente manifestação de neurolupus, PTT, síndrome de anticorpo anti-fosfolípido catastrófico e sépsis. Perfiguravam-se também como hipóteses menos prováveis a leucemia ou o linfoma. A ausência de febre e a presença de marcadores de coagulação normais tornou menos provável a sépsis. O agravamento da anemia sem lesões hemorrágicas evidentes, associado à manutenção de trombocitopénia

sugeriu um distúrbio hemolítico, confirmado pela positividade dos marcadores de hemólise. A negatividade do teste de Coombs directo e a presença de esquizócitos e policromasia no sangue periférico determinou a existência de uma anemia hemolítica microangiopática não autoimune. Perante o quadro clínico apresentado, com défices neurológicos sem tradução imagiológica, associados a trombocitopénia e anemia com indicadores de hemólise sem causa ou factor precipitante aparente, e sobretudo com a presença de esquizócitos, foi colocada como hipótese mais provável, a Purpura Trombocitopénica Trombótica. Foi iniciada a plasmáfereze em menos de 24h após o diagnóstico. É de salientar que o quadro neurológico desta doente não se enquadra na leucoencefalopatia progressiva posterior mais frequentemente descrita na PTT, pois aqui predominam o atingimento da circulação anterior e dos grandes vasos (cerebral média bilateral). As serologias e testes de autoimunidade negativos excluíram o diagnóstico de outras doenças infecciosas ou autoimunes. O elevado título de Ac anti ADAMTS13, inibindo totalmente a actividade ADAMTS13, confirmou o diagnóstico de PTT com envolvimento do SNC.

O quadro clínico de PTT foi descrito pela primeira vez por Eli Moschcowitz em 1925 ao relatar o caso de uma rapariga de 16 anos, com um quadro clínico agudo de anemia, púrpura e manifestações neurológicas, que morreu ao fim de 2 semanas. A autópsia demonstrou presença de trombos hialinos nas arteríolas e capilares do coração, fígado e rim.⁹ Em 1947 Singer, propôs o termo PTT¹⁰ e, em 1952, Symmers, utiliza pela 1ª vez o termo microangiopatia trombótica para descrever as lesões vasculares que a acompanham.¹¹ Em 1982, Moake associa a presença de multímeros de factor de von Willebrand (FvW) invulgarmente grandes no plasma de doentes com PTT recidivante. Só em 1998 é identificada a metaloproteinase ADAMTS13 como responsável pela clivagem do FvW, que estaria deficitária em doentes com PTT. Esta descoberta abriu portas para uma nova era terapêutica e prognóstica. A plasmáfereze é uma técnica de circulação extracorporal usada no tratamento ou controlo de algumas doenças, nomeadamente do espectro das doenças autoimunes, permitindo separar o plasma dos componentes celulares do sangue e substituir esse mesmo plasma por um líquido de substituição. Assim é possível remover anticorpos presentes no plasma reduzindo os danos por eles produzidos ou reverter a dinâmica fisiopatológica da doença. São ainda descritos outros benefícios como a melhoria da função reticuloendotelial, o estímulo de clones linfocitários sensibilizando à terapia citotóxica ou a remoção de mediadores inflamatórios como citocinas ou complemento. No caso da púrpura trombocitopénica trombótica, a plasmáfereze permite remover os anticorpos anti ADAMTS13 em circulação e, usando plasma fresco congelado como líquido de substituição, fornecer ADAMTS13 deficitária revertendo o consumo de plaquetas e formação de trombos, consequência da redução da actividade da metaloproteinase.

Neste contexto, a plasmáfereze deve ser efectuada diariamente até dois dias depois da normalização dos parâmetros mais sensíveis de hemólise (LDH) e da contagem de plaquetas.

Se a plasmáfereze não estiver disponível imediatamente, a infusão de plasma pode ser usada temporariamente até à transferência do doente para um local onde esta esteja disponível.

Tão importante como remover os anticorpos nocivos, é a prevenção da formação de novos anticorpos. Embora não testado por estudos randomizados, a terapêutica imunossupressora com pre-



dnisolona (1 mg/Kg/dia) ou metilprednisolona em pulsos deve ser iniciada nos doentes com o diagnóstico de PTT idiopática. Esta deve também ser mantida nos doentes em que a trombocitopenia ocorre quando a plasmaférese é reduzida ou descontinuada.^{7,12}

Conclusão

A PTT, uma doença rara, é uma das causas de AVC no jovem. Na abordagem terapêutica do AVC na fase aguda é importante o despiste de doenças hematológicas, nomeadamente as que se manifestam com trombocitopenia, como a descrita no caso clínico apresentado. No AVC secundário à PTT, a trombólise está contra-indicada, sendo a plasmaférese o tratamento de 1ª linha. Quando iniciado precocemente altera expressivamente o prognóstico. É por isso fundamental reforçar a importância do diagnóstico atempado desta patologia, sendo necessário para isso não só o conhecimento das várias formas de apresentação da doença, como também ter presente que actualmente a anemia hemolítica microangiopática associada a trombocitopenia sem causa aparente constitui critério suficiente para o início da plasmaférese. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Correspondência: Cristina Cândido, Serviço de Medicina, Hospital de S. Bernardo, Setúbal

Recebido: 10/11/2012

Aceite: 13/06/2013

Bibliografia

1. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke*. 1993;24:792-5.
2. Bogousslavsk J, Van Melle G. Reglif: The Lausanne Stroke Register: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-92
3. Remuzzi G. HUS and TTP: variable expression of a single entity. *Kidney Int*. 1987; 32:292.
4. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*. 2001;60:831
5. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325:393-7
6. Von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher*. 2002; 6:320
7. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010; 116:4060
8. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002; 347:589
9. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med* 1925; 36:89-93
10. Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947;2:542-54
11. Symmers WSC. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J*. 1952; 2:897-903
12. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003;120:556-73