

Presentación de 3 casos de microangiopatía trombótica asociada a embarazo

Fernando P. Pagani*, Oscar O. Comperatore**, Sergio Rodríguez Trivero***, Anselmo Miola***

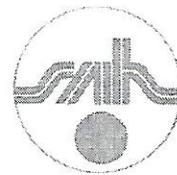
Institución: Clínica Colón. Mar del Plata. Argentina

* Médico Hematólogo

** Médico especialista en Cuidados Intensivos

*** Médico Obstetra

Correspondencia: Dr. Fernando Pagani. Clínica Colón. Av. Colón 3629, 7600, Mar del Plata, Argentina. Tel. 54 223 491-3939, Fax 54 223 494-0076, E-mail: colonddi@statics.com.ar



ARTÍCULO
ESPECIAL

HEMATOLOGIA, Vol. 4 N° 3: 112-116
Setiembre-Diciembre, 2000

RESUMEN

Introducción: La microangiopatía trombótica es una entidad infrecuente debida a la agregación plaquetaria intravascular (trombocitopenia); al producirse oclusiones parciales de capilares y arteriolas se produce anemia hemolítica mecánica (anemia, reticulocitosis, LDH aumentada) con signología neurológica, renal, fiebre, púrpura, habiendo causas primarias y secundarias, entre las cuales se incluyen las asociadas al embarazo.

Material y Métodos: se presentan tres casos de microangiopatía trombótica asociada al embarazo, donde se detallan las formas de presentación, diagnóstico inicial, evolución y tratamiento.

Discusión: con estos casos de microangiopatía trombótica asociada a embarazo queremos resaltar la gran importancia del diagnóstico precoz para una rápida elección de la terapéutica. Remarcamos: 1) los beneficios de la plasmaféresis versus la infusión de plasma; 2) la necesidad de estar alerta por la recaída microangiopática (sobre todo en HELLP); 3) la importancia del seguimiento diario y del recuento de plaquetas y LDH como factores evolutivos; 4) el diagnóstico diferencial entre las diferentes microangiopatías trombóticas asociadas al embarazo para instaurar la terapéutica apropiada (HELLP: parto/cesárea, y PTT: plasmaféresis); 5) la importancia del valor de la normalización y persistencia del recuento plaquetario y LDH.

INTRODUCCION

La microangiopatía trombótica (MAPT) es un desorden de diagnóstico creciente que en los últimos años ha recibido mayor atención. Fue observada por primera vez por Moschcowitz¹ en 1924; Baher y colaboradores² describieron la trombocitopenia (con megacariocitos normales en médula ósea) y la com-

posición del trombo por plaquetas aglutinadas con escasa fibrina en 1936; fue descrita por Adams y cols. en 1948³ como una acroangiotrombosis con signos neurológicos.

Este síndrome está caracterizado por lesiones trombóticas en los pequeños vasos sanguíneos, parcialmente ocluidos, por trombos ricos en plaquetas, con fragmentación de glóbulos rojos, produciéndose trombocitopenia y anemia hemolítica mecánica. La fisiopatogenia⁴ de este síndrome tendría dos mecanismos 1) agregación plaquetaria intravascular debido a factores agregantes plaquetarios encontrados en el plasma de estos pacientes⁵⁻⁷, siendo responsable también de esto un multímero de factor de von Willebrand de molécula de gran tamaño circulante⁸ y 2) una injuria de la célula endotelial por stress oxidativo, disminución de la producción endotelial de prostaciclina, reducción fibrinolítica de la pared vascular, autoanticuerpos anti-célula endotelial, autoanticuerpos anti-Glicoproteína endotelial y plaquetaria e inducción de la apoptosis de células endoteliales⁹. Ambos mecanismos producirían trombosis en la microcirculación de determinados órganos, destacándose el sistema nervioso central (trastornos neurológicos), riñón (insuficiencia renal), hígado (trastornos hepáticos) y en menor frecuencia el corazón, retina y pulmón.

Diferentes términos han sido propuestos para describir esta entidad microangiopática, como por ejemplo el término "anemia hemolítica microangiopática trombótica" o más breve "microangiopatía trombótica" propuesto por Symmers.¹⁰

Kwaan y colaboradores¹¹ realizaron una clasificación etiopatogénica:

- 1) MAPT primaria (purpura trombótica trombocitopénica clásica¹², síndrome urémico hemolítico).
- 2) MAPT secundarias (embarazo, cáncer, trasplante de órganos, infecciones, trastornos conectivos, trastornos inmunológicos, drogas y toxinas).

En 1997, McCrae K.¹³ describe las entidades que constituyen la microangiopatía trombótica asociada a embarazo y/o puerperio: pre-eclampsia, HELLP (anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia), SHU (síndrome urémico hemolítico), PTT (púrpura trombótica trombocitopénica), LES (lupus eritematoso sistémico), SAF (síndrome antifosfolípidos), AFLP (falla hepática aguda del embarazo), cuadros graves, agudos, con alta morbimortalidad feto-materna, que requieren de un rápido diagnóstico y precoz tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

En Clínica Colón en el periodo de 1992 hasta 1999, con un total de 6540 partos, se diagnosticaron tres cuadros de MAPT asociadas a embarazo.

- 1) Los criterios de inclusión fueron la presencia de:
 - 1) Anemia (Hematocrito <30%-hemoglobina <9gr/dl);
 - 2) reticulocitos aumentados (>2 %);
 - 3) presencia de fragmentocitos en frotis periférico;
 - 4) trombocitopenia (plaquetas <100000/mm³). (Tabla 1)
- 2) Los recuentos hematimétricos (recuento de eritrocitos, plaquetas, leucocitos, índices hematimétricos, hemoglobina) fueron realizados en un contador electrónico marca Coulter ACT 8.
- 3) Por frotis de sangre periférica con tinción de May Grunwald-Giemsa se determinó la presencia de fragmentocitos.
- 4) Se realizaron estudios de hemostasia (tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial (KPTT), fibrinógeno, antitrombina III, productos de degradación del fibrinógeno (PDF), método por aglutinación por partículas de latex en plasma, tiempo de trombina y lisis de euglobulinas).

- 5) Los estudios de laboratorio de rutina fueron: uremia, creatinemia, uricemia, transaminasas glutámico piruvica (TGP) valor normal hasta 31 mu/ml y oxaloacética (TGO) valor normal hasta 31mu/ml, fosfatasa alcalina (FAL) desde 98 a 279 mu/ml, bilirrubina total y fraccionada y láctico dehidrogenasa (LDH) normal desde 180 a 320 mu/ml, siendo ésta dosada por la mañana y por la tarde, utilizándola como principal marcador de seguimiento de la enfermedad microangiopática.
- 6) Las pruebas serológicas realizadas por método de ELISA fueron: virus inmunodeficiencia humana (VIH), virus hepatitis A, virus hepatitis B, virus hepatitis C.
- 7) Establecido el diagnóstico, los tratamientos instaurados fueron: infusión de plasma (10 ml/kg/día) (PFC), plasmáferesis con membrana renal, corticoides, ácido acetil salicílico, parto vaginal, laparotomía, transfusión de glóbulos rojos sedimentados.
- 8) Definición: 1. Síndrome HELLP: anemia microangiopática, pre-eclampsia, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia, coagulopatía. 2. Síndrome PTT: anemia microangiopática, trombocitopenia.

RESULTADOS

Presentación de casos

Caso 1 (figura 1)

La paciente S.D., de 28 años, cursando embarazo de 27 semanas, siendo ésta su segunda gesta, es admitida con un cuadro de palidez, tinte icterico conjuntival, edemas en cara, manos y pretibial, con gingivorragia, petequias y hematomas difusos. Afebril. Sin adenomegalias ni visceromegalias. Normotensa (110/60mmhg)

Laboratorio hematológico: Hto: 19%, Hb: 7,2 gr/dl, reticulocitos: 15,3%, prueba de Coombs directa negativa.

Morfología eritroide: fragmentocitos presentes en todos los campos microscópicos del frotis periférico. Plaquetas: 5000/mm³. Leucocitos: 7800/mm³, fórmula normal.

TABLA 1
CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Caso	Edad	Ed. Gestac.	Hb/Hto	Retic.	Fragm	Plaquetas
1	28	27 sem.	7.2/19%	15.3%	Si	5000/mm ³
2	37	27 sem.	8.7/28%	6.7%	Si	80000/mm ³
3	18	36 sem.	9.7/30%	6.8%	Si	81000/mm ³

Curva evolutiva de Plaquetas y LDH
Caso 1

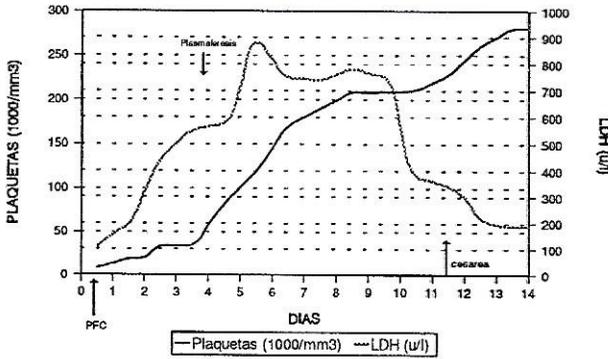


Fig. 1. PTT

Curva evolutiva de Plaquetas y LDH
Caso 2

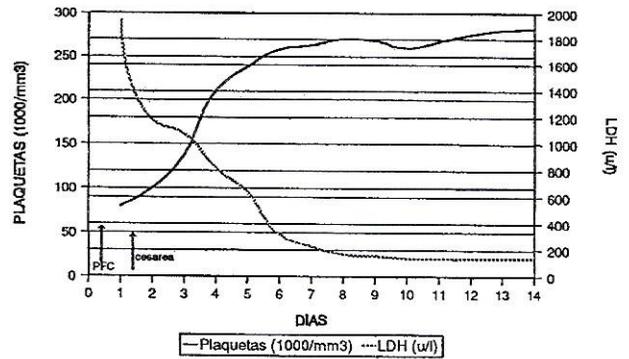


Fig. 2. HELLP

Tiempo de protrombina: 13.3 segundos, concentración de protrombina : 92%

KPTT: 30 segundos; fibrinógeno, antitrombina III, tiempo de trombina y PDF, dentro de límites fisiológicos.

Laboratorio general: bilirrubina total 17,5 mg%; bilirrubina indirecta 14mg%; uremia 0,30 g%; creatinina 12 mg%; FAL 145 mu/ml; GOT 12mu/ml; GPT 11 mu/ml; LDH 430mu/ml.

Serología para VIH y hepatitis A,B y C negativas.

Diagnóstico: PTT asociada e embarazo.

Tratamiento: se indica infusión de PFC, aspirina y metilprednisona 40mg/día durante tres días, comenzando a partir del cuarto día con plasmaféresis durante 11 días consecutivos hasta la normalización del recuento plaquetario y LDH. Se decide terminación del embarazo por cesárea, obteniéndose un recién nacido de peso adecuado para su edad gestacional, decidiéndose la realización de tres plasmaféresis postparto. Se da el alta con remisión clínica y hematológica.

Caso 2 (figura 2)

La paciente V.Z., de 37 años, con embarazo de 27 semanas, siendo ésta la tercera gesta, presentó cefalea con cuadro de hipertensión arterial (165/100mmHg) y proteinuria. Edemas en miembros inferiores.

Tinte icterico subconjuntival. Orinas oscuras. Púrpura petequial en brazos, piernas, torso. Buen estado general, no presenta visceromegalias ni adenomegalias. Afebril.

Laboratorio hematológico: Hto 28%; Hb 8,7gr/dl; reticulocitos 6,7%; Prueba de Coombs directa negativa; morfología eritroide: fragmentocitos en todos

los campos. Leucocitos:15700/mm³ con fórmula normal. Plaquetas:80000/mm³.

Tiempo de protombina: 16.5 segundos, concentración: 45%.

KPTT: 38 segundos; fibrinógeno, antitrombina III, tiempo de trombina y PDF dentro de límites normales.

Laboratorio general: Bilirrubina total 58mg/dl; bilirrubina indirecta 15 mg/dl; uremia 0,55gr%; creatinina 13 mg%; FAL 463 mu/ml; GPT 915 mu/ml; GOT 1630mu/ml; LDH 1950mu/ml

Diagnóstico: HELLP

Tratamiento: Se comienza con dexametasona (para maduración fetal), infusión de PFC, aspirina y antibioticoterapia. A las nueve horas se observa deterioro del estado general, disnea, decidiéndose como tratamiento cesárea, siendo el recién nacido de 900 g, peso adecuado a la edad gestacional, pasa a neonatología. Se continúa con infusión de PFC por siete días hasta la normalización de recuento plaquetario y de LDH. Se da el alta materna a los diez días con buen estado general y remisión hematológica. El recién nacido permaneció en neonatología por dos meses, dándose de alta con buen peso y sin secuelas.

Caso 3 (figura 3)

La paciente K.C., de 18 años, llega a la consulta cursando embarazo de 36 semanas, siendo ésta su segunda gesta, con antecedente de un parto normal previo y sin datos relevantes en su embarazo actual. Lúcida, orientada en tiempo y espacio, refiere "malestar" y dolor lumbar. Al examen físico se constata regular estado general, ictericia e hipertensión arterial (140/95 mmHg). Análisis de orina: proteinuria, sedimento de orina normal. Hemograma

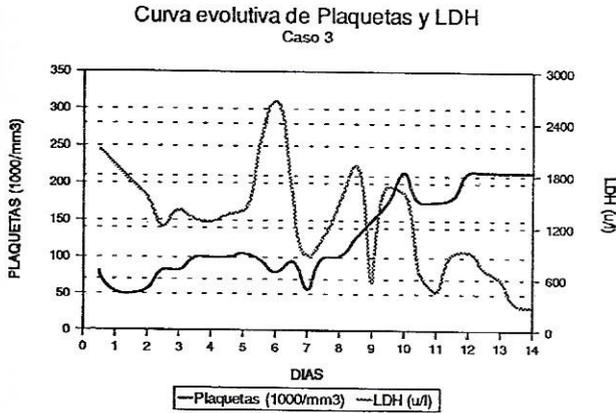


Fig. 3. HELLP

normal con hematocrito 39%, Hb 12.3gr/dl. Se interna con diagnóstico de pre-eclampsia en embarazo de 36 semanas, para su observación y control evolutivo. A las ocho horas la paciente presenta deterioro del estado general, soporosa, pálida, icterica, púrpura petequial en brazos, piernas, tórax y gingivorragia. No presenta visceromegalias ni organomegalias. Afebril. Presión arterial: 140/90 mmHg. Control clínico obstétrico dentro de límites normales. Feto vital.

Laboratorio hematológico: Hto 30%; Hb 9,7gr/dl; reticulocitos 6,8%; prueba de Coombs directa negativa; morfología eritroide: fragmentocitos en todos los campos; leucocitos 12700/mm³ (leucocitosis neutrófila). Plaquetas 81000/mm³. Tiempo de protrombina: 21.2 segundos. Concentración de protrombina: 28%; KPTT: 48 segundos. Fibrinógeno 1.9 gr/dl, Antitrombina III 36mu/ml, tiempo de trombina: 19 segundos. PDF: negativo.

Laboratorio general: bilirrubina total 142 mg/%, bilirrubina indirecta, uremia 0,58 mg/%, creatinemia 10 mg/%, FAL 1008 mu/ml, GOT 124 mu/ml, GPT 134 mu/ml, LDH 2101 mu/ml; serología para HIV y Hepatitis A y B negativas.

Diagnóstico: HELLP.

Tratamiento: Se decide finalización del embarazo (cesárea), previo soporte de PFC, y transfusión de glóbulos rojos sedimentados. Procedimiento quirúrgico dentro de límites habituales con recién nacido vivo femenino, peso adecuado a edad gestacional, APGAR 09/10, se continua con PFC. Al tercer día postoperatorio, re-laparotomía por hemoperitoneo, bajo soporte de PFC, con buena evolución clínica. Con ascenso progresivo de plaquetas 110.000/mm³ y descenso de LDH 1100 mu/ml. Al quinto día post-cesárea, aparecen cefalea, convulsiones, amaurosis, cuadriplejía y anuria; se efectúa tomografía axial de cráneo

detectándose tres focos de hemorragia intraparenquimatosas aproximadamente de 1 cm. de diámetro; ante el deterioro clínico y hematológico se diagnostica crisis microangiopática (aumento de fragmentocitos, LDH 2700 mu/ml, plaquetas 70.000 mm³), se inicia tratamiento con plasmaféresis diaria y corticoides (metilprednisona) hasta la normalización de LDH 360mu/ml y plaquetas 215.000/mm³, requiriéndose para tal fin 11 procedimientos y profilácticamente 4 plasmaféresis extra.

Con recuperación clínica ad-integrum, se decide alta médica, bajo tratamiento con corticoides por 5 meses.

DISCUSION

Nos gustaría remarcar, con la presentación de estos tres casos, la rápida evolución del cuadro clínico-hematológico, el marcado y progresivo deterioro del estado general de las pacientes y el alto riesgo de muerte materno-fetal ante la falta de diagnóstico precoz de microangiopatía trombótica durante el embarazo y/o puerperio.

En gran medida el éxito para el diagnóstico precoz radica en no subestimar signos y síntomas incipientes como lo son la anemia materna, malestar general, dolor difuso abdominal o lumbar, ictericia y elevación de la tensión arterial.

No debemos olvidar que los síndromes no se diagnostican, se reconocen, y en especial dentro de los trastornos hipertensivos del embarazo, donde las formas de presentación pueden ser por demás variadas y complejas, reconocer el síndrome HELLP precozmente es la clave para conseguir disminuir las graves consecuencias materno fetales¹⁴.

Toda vez que se sospeche estar ante un cuadro de microangiopatía trombótica en el embarazo se deberá evaluar rápidamente la presencia de síntomas neurológicos, fiebre, hipertensión y petequias; como así también laboratorio completo que incluya hemograma, hepatograma, LDH, GOT, GPT, tiempo y concentración de protrombina, proteinuria, urea y creatinina; lo cual permitirá realizar el diagnóstico diferencial entre las distintas causas de MAPT asociada al embarazo.

En el caso 1 vemos que la paciente ingresa normotensa, a diferencia de los casos 2 y 3. En el caso 1 las transaminasas hepáticas están normales y francamente elevadas en los casos 3 y 4, notándose así mismo una disminución de la concentración de la protrombina en estos últimos.

Estas diferencias permiten establecer la terapéutica a seguir, siendo la principal la necesidad de interrumpir el embarazo a la brevedad cuando estamos ante la presencia de síndrome HELLP (parto/cesárea

es el tratamiento) y en el síndrome PTT, la plasmáfesis.

En el síndrome HELLP se debe estar alerta por la diferente evolución, de curso favorable progresivo con recuperación ad-integrum, como en el caso 2, o de curso tórpido con recaída microangiopática a los 7-10 días, como en el caso número 3.

Debemos aclarar la controversia que existe sobre la fisiopatogenia del síndrome HELLP, que para algunos autores representa una coagulación intravascular diseminada, principalmente localizada en el hígado,^{15,16} pero que en nuestros casos nº 2 y 3 no encontramos "coagulopatía por consumo", siendo los PDF negativos.

De acuerdo con los casos presentados, hemos visto el significativo valor de la plasmáfesis con filtro renal (aporte de factores antiagregantes deficientes en MAPT y remoción de sustancias tóxicas) versus infusión de plasma (que solo aporta los factores deficientes), como lo demostró Gail Rock y colaboradores¹⁷.

El objetivo de la remisión completa de la microangiopatía trombótica deberá ser la normalización del recuento plaquetario y del valor de la LDH, como ocurrió en nuestras tres pacientes para decidir la suspensión de la plasmáfesis o continuar con el tratamiento en forma profiláctica.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a la Bib. Silvana Lozain, del Departamento de Docencia e Investigación de la Clínica Colón, por su colaboración en la preparación del manuscrito de este trabajo.

SUMMARY

Introduction: The thrombotic microangiopathy is an infrequent entity that is due to intravascular platelet aggregation (thrombocytopenia). When partial occlusion of capillaries and arterioles occurs, it results in a mechanical hemolytic anemia (anemia, reticulocytosis, high LDH) with neurological and renal signs, fever, purpura. There are primary and secondary causes, being pregnancy-associated some of them.

Material and Methods: We present three cases of pregnancy-associated thrombotic microangiopathy, detailing the different manners of presentation, initial diagnosis, evolution and treatment.

Discussion: Throughout the presentation of these cases of pregnancy-associated thrombotic microangiopathy, we want to stress the importance of an early diagnosis for a rapid choice of treatment.

We put emphasis on: 1) the advantages of plasmapheresis versus plasma infusion; 2) the necessity to be alert to the microangiopathic relapse (specially HELLP); 3) the importance of the daily follow-up, and platelet and LDH

count as evolutive factors; 4) the differential diagnosis between the different pregnancy-associated thrombotic microangiopathies to establish a proper treatment (HELLP: birth/cesarean, and TTP: plasmapheresis); 5) the importance of the value of the normalization and persistence of platelets and LDH count.

Key words: Hemolytic anemia, Thrombotic microangiopathy pregnancy

BIBLIOGRAFÍA

1. Moschowitz E: Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hithert undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 1924; 24:21-24.
2. Baher G, Klemperer P: An acute febril anemia and thrombocytopenic purpura with diffuse platelet thromboses of capillaries and arterioles. *Transactions of the Association of American Physicians* 1936;65:43-58.
3. Adams RD. The neuropathologic aspects of thrombotic microangiopathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 1948;11:27-43.
4. Lämmle B. New insights into the pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *American Society of Hematology. Education Program Book* 1999;243-247.
5. Siddiqui FA. Novel platelet-agglutinating protein from thrombotic thrombocytopenic purpura plasma. *J Clin Invest* 1985;76:1330.
6. Murphy WG, Moore JC, Kelton JG. Calcium-dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1987; 70:1683.
7. Kelton JG, Moore JC, Warkentin TE, Hayward CP. Isolation and characterization of cysteine proteinase in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996; 93:421.
8. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA et al. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986; 78:1456.
9. Mitra D., Jaffe EA. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasma induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997; 89:1224.
10. Symmers W. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia (Thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 1952;2:897-903.
11. Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Seminars in Hematology* 1987;24(3):141-147.
12. Singer K, Bornstein FP. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1947;2:542-554
13. McCrae K, Cines D. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Seminars in Hematology* 1997;34(2): 148-158.
14. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341(8858):1447-51.
15. Billio A, Casini M, Gentilini I. Helly syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a brief overview of a difficult diagnostic problem. *Transfus Sci* 1992;13:17-19.
16. Van Dam, et al. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis elevated liver enzymes and low platelets in severe pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:96.
17. Rock G, Shumak K. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325(6):393-403.