

## Púrpura Trombocitopénica Trombótica: um Caso Raro em Pediatria.

ANA TEIXEIRA, ANABELA FERRÃO, GUSTAVO RODRIGUES, MARGARIDA ALMEIDA, ANABELA MORAIS

*Clínica Universitária de Pediatria. Hospital de Santa Maria.*

### Resumo

A Púrpura Trombocitopénica Trombótica é uma patologia rara, sobretudo em idade pediátrica, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e elevação do nível sérico de desidrogenase láctica. Pode associar-se, clinicamente, a manifestações neurológicas, gastrointestinais, renais e cardíacas. A terapêutica com plasmaferese veio alterar profundamente o prognóstico desta patologia, com diminuição significativa da mortalidade de 90% para cerca de 10 a 30%.

Apresenta-se o caso clínico de uma adolescente de 11 anos, do sexo feminino, internada na Unidade de Hematologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria por vômitos, palidez, petéquias e hematúria macroscópica. Analiticamente, apresentava anemia, esquizocitos no esfregaço de sangue periférico, trombocitopenia, elevação da desidrogenase láctica e hemoglobinúria, sendo a função renal normal. Foi feito o diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Trombótica de etiologia idiopática, tendo sido iniciada plasmaferese diária e infusão de plasma fresco congelado. Por ausência de resposta ao tratamento instituído, o volume de permuta da plasmaferese foi otimizado, a que se associou terapêutica com gamaglobulina, metilprednisolona, ciclofosfamida e anti-agregante plaquetário. Registou-se uma melhoria progressiva, clínica e laboratorial, sendo possível interromper a plasmaferese após 40 sessões. Teve alta ao 62º dia de internamento, mantendo terapêutica com gamaglobulina durante seis meses. Encontra-se, actualmente, assintomática e com valores laboratoriais estáveis.

**Palavras-chave:** Púrpura trombocitopénica trombótica; factor de von Willebrand; plasmaferese

### Summary

#### Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: a rare paediatric case.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura is a rare disease, especially in children. It is characterised by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and elevated serum levels of lactate dehydrogenase. Its clinical manifestations include fluctuating neurologic signs, and renal, abdominal and cardiac features. Plasmapheresis has changed dramatically the prognosis, with a mortality rate decrease from 90% to about 10-30%.

The authors report the case of an 11 year old girl, who presented herself with vomiting, pallor; petechial exanthema, anemia, schistocytosis, thrombocytopenia, elevated lactate dehydrogenase levels and hemoglobinuria, with normal renal function. An acquired idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura was diagnosed and she started daily plasmapheresis and infusion of fresh-frozen plasma. As she failed to respond to this therapeutics, we optimized the plasma exchange and started treatment with gamaglobulin, glucocorticoids, cyclophosphamide and aspirin. There was a steady improvement on both clinical and laboratory features. Plasmapheresis was stopped after 40 sessions and the patient was discharged after 62 days. She was kept on gamaglobulin treatment for six months, and she is now fully recovered.

**Key-words:** Thrombotic thrombocytopenic purpura; von Willebrand factor; plasmapheresis

### Introdução

A Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) foi descrita pela primeira vez por Moschcowitz, em 1924, numa adolescente de 16 anos com um quadro clínico de evolução fatal, caracterizado por anemia, trombocitopenia, febre, alterações neurológicas, cardíacas e renais, tendo a autópsia revelado a presença de microtromboses hialinas sistémicas.<sup>(1)</sup>

A PTT inclui-se o grupo das denominadas microan-

Correspondência: Anabela Morais

Unidade de Hematologia Pediátrica  
Serviço de Pediatria  
Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz  
1649-035 Lisboa

giopatias trombóticas, definidas pela existência de numerosos agregados intravasculares, constituídos, essencialmente, por plaquetas e factor de von Willebrand (FVW). A localização destes agregados trombóticos pode ocorrer a nível sistémico (PTT) ou renal (Síndrome Hemolítica-Urémica (SHU), com conseqüente lesão isquémica de tecidos e órgãos.

### Caso clínico

C.R.B., sexo feminino, 11 anos de idade, natural e residente nas Caldas da Rainha. Internada no Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria por vômitos, palidez, petéquias, anemia, trombocitopenia e hematúria macroscópica.

Sem antecedentes familiares ou pessoais relevantes.

Dois dias antes do intemamento, iniciou um quadro de vômitos incoercíveis, de conteúdo alimentar, não acompanhado por quaisquer outros sinais ou sintomas. Não existia história recente de infecções respiratórias ou gastrintestinais, ou ingestão de fármacos. Por persistência dos vômitos, recorreu, no dia seguinte, ao Centro Hospitalar das Caldas da Rainha, destacando-se, no exame objectivo, palidez e numerosas petéquias na região anterosuperior do tórax e nos segmentos proximais dos membros superiores e inferiores. Analiticamente, documentou-se a presença de anemia (hemoglobina (Hb): 8,9 g/dL), trombocitopenia (plaquetas: 7000/mm<sup>3</sup>), elevação da desidrogenase láctica (LDH) (1549 U/L) e hemoglobinúria sem eritrocitúria, sendo os testes de antiglobulina directo e indirecto negativos.

Foram colocadas, como hipóteses de diagnóstico, Púrpura Trombocitopénica Imune ou Síndrome de Evans, sendo transferida, no dia seguinte, para o Hospital de Santa Maria.

Analiticamente, confirmou-se a existência de anemia normocítica e normocrómica (Hb: 8,45 g/dL; volume globular médio: 88,6 fL; hemoglobina globular média: 31,8 pg), trombocitopenia (plaquetas: 11000/mm<sup>3</sup>), elevação da LDH sérica (931 U/L), hiperbilirrubinemia não conjugada (bilirrubina total: 2,6 mg/dL; bilirrubina conjugada: 0,4 mg/dL) e hemoglobinúria. Não existia reticulocitose (retic: 44,55 x 10<sup>9</sup>/L) ou alterações no esfregaço de sangue periférico, sendo as provas de coagulação, função renal e função hepática normais. Os testes de antiglobulina directo e indirecto mantinham-se negativos, sendo, igualmente, negativas as serologias para doenças auto-imunes e serologias virais (herpes vírus, citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr, vírus da hepatite B e C, e vírus da imunodeficiência humana tipo 1).

Foi considerada, como hipótese de diagnóstico mais provável, tratar-se de uma Síndrome de Evans, atendendo à presença simultânea de anemia hemolítica e trombocitopenia, apesar do teste de antiglobulina directo ser negati-

vo (o que poderia explicar-se pela curta evolução clínica). Foi internada na Unidade de Hematologia Pediátrica, tendo sido medicada com gamaglobulina (1 g/kg, duas doses).

Ao 5º dia de internamento, registou-se o reaparecimento dos vômitos e uma lipotimia, sendo a concentração de hemoglobina 5,3 g/dL. Perante o agravamento clínico e laboratorial da anemia, foi decidido intensificar a terapêutica imunossupressora com um pulso de gamaglobulina (1 g/kg, uma dose) e de metilprednisolona (1 g/dia, três dias), e realizar uma transfusão de concentrado eritrocitário.

Ao 8º dia de intemamento, registou-se um novo agravamento clínico, com prostração e vômitos incoercíveis, e um agravamento laboratorial (Hb: 6,3 g/dL; plaquetas: 7000/mm<sup>3</sup>; LDH: 2513 U/L). Foi documentada, pela primeira vez, a presença de esquizocitos no esfregaço de sangue periférico. O doseamento de fibrinogénio sérico estava diminuído (181 mg/dL) e a haptoglobina era indoseável. A função renal e restantes valores laboratoriais mantinham-se dentro da normalidade. Foi realizada punção medular aspirativa, que revelou a presença de hiperplasia da série eritróide, sem atipias.

Atendendo á existência de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, com presença de esquizocitos, elevação sérica da LDH, mantendo-se a função renal normal, foi reformulada, nesta altura, a hipótese diagnóstico inicial, considerando-se como hipótese mais provável tratar-se de uma PTT. Perante este novo diagnóstico, iniciou, nesse mesmo dia, plasmaferese diária, com permuta de uma volemia de plasma (40 ml/kg) por plasma fresco congelado. Para tal, foi colocado um acesso venoso central, que decorreu sem complicações hemorrágicas. As sessões de plasmaferese foram realizadas na Unidade de Nefrologia Pediátrica. Foi, igualmente, iniciada terapêutica adjuvante com infusões de plasma fresco congelado, duas vezes por dia.

Ao 15º dia de intemamento, e após sete sessões diárias consecutivas de plasmaferese, a doente apresentava melhoria clínica e laboratorial significativa, com desaparecimento do quadro de vômitos, subida da hemoglobina para 7,1 g/dL e do número de plaquetas para 170000/mm<sup>3</sup>, com descida da LDH para 430 U/L. Foi decidido não fazer, nesse dia, a sessão de plasmaferese, tendo-se verificado, nas 24 horas seguintes, um agravamento clínico (prostração intensa) e laboratorial (descida das plaquetas para 60000/mm<sup>3</sup>). Atendendo a esta evolução, retomou-se de imediato, as sessões diárias de plasmaferese, sendo decidido otimizar o volume permutável de plasma para 60 ml/kg/dia, realizar um novo pulso de metilprednisolona e gamaglobulina, e iniciar terapêutica com ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>, uma dose) e um anti-agregante plaquetário (ácido acetilsalicílico, 100 mg/dia).

No entanto, ao 19º dia de internamento, foi registado um novo agravamento súbito do estado geral, com pros-

tração, dispneia, hipoxemia e reaparecimento dos vômitos complicados de hematemeses. Por hipótese diagnóstica de acidente vascular cerebral realizou uma tomografia axial computadorizada cranioencefálica, que não revelou alterações. Realizou, igualmente, uma radiografia do tórax, que mostrou hipotransparência homogênea nos dois terços inferiores de ambos os campos pulmonares, mais acentuada à esquerda, sugestivo de edema pulmonar. A ecografia cardíaca foi normal. Laboratorialmente, apresentava um agravamento da anemia (Hb: 5,2 g/dL) e da trombocitopenia (plaquetas: 3000/mm<sup>3</sup>). Foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, durante cerca de 24 horas, tendo-se registado uma melhoria do estado clínico com a terapêutica diurética instituída.

Após o 20º dia de internamento, assistiu-se a uma melhoria gradual, do ponto de vista clínico e laboratorial, tendo suspenso a terapêutica com plasma fresco congelado dez dias depois. Realizou um segundo pulso terapêutico com ciclofosfamida, três semanas após o anterior, tendo sido decidido manter terapêutica imunomoduladora com gama-globulina, em pulsos de 3/3 semanas.

Ao 43º dia de internamento, já com valores laboratoriais estáveis de hemoglobina (10,8 g/dL), plaquetas (274000/mm<sup>3</sup>) e LDH (173 U/L), decidiu-se alterar a plasmáfereze para um esquema em dias alternados, durante duas semanas, após as quais a plasmáfereze foi suspensa (total de 40 sessões). Não se registaram novos agravamentos clínicos ou laboratoriais, pelo que a doente teve alta ao 62º dia de internamento, apresentando os seguintes parâmetros laboratoriais: Hb:13,3 g/dL; plaquetas: 335000/mm<sup>3</sup>; LDH: 201 U/L.

Após a alta hospitalar, permaneceu assintomática e com valores laboratoriais estáveis e dentro da normalidade. Manteve terapêutica com gamaglobulina, como planeado, durante os seis meses seguintes, altura em que esta terapêutica foi interrompida.

### Discussão

A PTT é uma doença rara nos adultos, com uma incidência aproximada de 3,7 casos por 1000000 de habitantes.<sup>2,3</sup> Não existem dados conhecidos em relação à sua frequência em idades pediátricas, sendo raros os casos descritos na literatura, vulgarmente associados a formas hereditárias da doença.<sup>4</sup> É cerca de duas vezes mais frequente no sexo feminino, tendo um pico de incidência máximo na quarta década de vida.<sup>2,5</sup>

Actualmente, são reconhecidos vários subtipos clínicos de PTT, de acordo com a sua etiologia (quadro 1). A forma hereditária (ou familiar) corresponde ao subtipo mais raro. Tem, vulgarmente, início na infância ou adolescência, caracterizando-se por uma evolução crónica recidivante, com a ocorrência de episódios de hemólise e trombocitopenia

com uma periodicidade regular de cerca de três semanas.<sup>2,6</sup> As formas adquiridas de PTT podem ser idiopáticas ou, mais raramente, associarem-se a uma causa identificável, como a gravidez e o puerpério, ingestão de certos fármacos, doenças auto-imunes, transplante de medula óssea e infecções (como o vírus da imunodeficiência humana).

Quadro 1.  
Subtipos clínicos da Púrpura Trombocitopénica Trombótica

<b>HEREDITÁRIA</b>	Episódios recorrentes com intervalos regulares de cerca de três semanas
<b>ADQUIRIDA</b>	
Idiopática aguda	Episódio único sem causa identificável
Intermitente	Episódios recorrentes com intervalos irregulares
<b>Secundária</b>	<b>Fármacos</b> Ticlopidina Ciclosporina Mitomicina C Contraceptivos orais Gravidez / Puerpério Lupus eritematoso sistémico Transplante de medula óssea Neoplasia Infecção Vírus da imunodeficiência humana <i>Escherichia coli</i> 0157:H7

Do ponto de vista fisiopatológico, a PTT associa-se a uma disfunção da metaloprotease que realiza a clivagem dos grandes multímeros do FVW: O FVW é produzido pelas células endoteliais e megacariócitos sob a forma de grandes multímeros, com pesos moleculares de vários milhões de daltons. Estes grandes multímeros apresentam uma elevada capacidade de promover a adesividade plaquetária, por ligação facilitada com a glicoproteína Ib $\alpha$  do complexo glicoproteico plaquetário receptor do FVW. A metaloprotease ADAMTS13 ("*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin 1 - like domains*") realiza a clivagem destes grandes multímeros à superfície das células endoteliais, impedindo a sua entrada em circulação. Na maioria dos casos de PTT, hereditária ou adquirida, a actividade da ADAMTS13 está diminuída para cerca de 5 a 10% do valor normal, quer por mutação do gene que codifica esta enzima (cromossoma 9q34), como acontece na forma hereditária da doença, quer pela existência transitória de auto-anticorpos contra a metaloprotease.<sup>7</sup> A presença destes grandes multímeros do FVW induz à formação intravascular de numerosos trombos plaquetários, com conseqüente lesão traumática dos eritrócitos e isquemia de órgãos e tecidos, sobretudo a nível do sistema nervoso central, rins e coração. A ADAMTS13 é produzida, essencialmente, a nível hepático. A sua disfunção não é, no entanto, específica da PTT, podendo ocorrer em algumas situações fisiológicas (período neonatal) ou em outras patologias (hepatites virais agudas e neoplasias).<sup>8,9</sup>

Clinicamente (quadro 2), a PTT associa-se a sinais e sin-

tomadas de disfunção neurológica, presentes em cerca de 63% dos casos, tais como cefaleias, alterações sensoriais e motoras, convulsões e coma.<sup>2</sup> São, igualmente, frequentes as manifestações de disfunção renal (59%), gastrointestinal (dores abdominais, náuseas e vômitos) e cardíaca (dor retroesternal, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva).<sup>2</sup>

**Quadro 2.**

**Diagnóstico da Púrpura Trombocitopénica Trombótica.**

Critérios principais de diagnóstico
Trombocitopenia Anemia hemolítica microangiopática, definida pela presença de esquizocitos, reticulocitose e teste de antiglobulina directo negativo Ausência de outra explicação para a trombocitopenia e a hemólise
Outras alterações laboratoriais frequentes
Elevação da desidrogenase láctica Elevação da ureia e/ou creatinina
Alterações clínicas frequentes
Disfunção neurológica: cefaleias; alterações da personalidade; perturbações sensorio-motoras transitórias, convulsões; coma Sintomas gastrointestinais: dores abdominais; náuseas; vômitos; diarreia Disfunção renal: proteinúria; hematúria; oligúria; insuficiência renal aguda Febre

As alterações laboratoriais (quadro 2) incluem a existência de trombocitopenia, anemia, esquizocitos no esfregaço de sangue periférico, reticulocitose, elevação da LDH e eventuais alterações enzimáticas consequentes de lesão renal, cardíaca ou hepática. Um valor de plaquetas inferior a 20000/mm<sup>3</sup>, no momento do diagnóstico, associa-se a uma maior taxa de mortalidade, sendo considerado um factor de mau prognóstico.<sup>2,3</sup> Os esquizocitos podem não estar presentes no momento das primeiras manifestações clínicas, surgindo até 48 horas depois.<sup>3</sup> A elevação da LDH deve-se, não só, ao processo de hemólise, mas, essencialmente, à lesão isquémica tecidual.<sup>2,3,6</sup> As provas de coagulação são, geralmente, normais, sendo negativo o teste de antiglobulina directa. Nos casos de PTT com compromisso significativo da função renal, pode tornar-se difícil o diagnóstico diferencial com a SHU.

A terapêutica com plasmaferese alterou profundamente o prognóstico desta patologia, condicionando uma diminuição significativa da mortalidade de 90% para cerca de 10 a 30%.<sup>2,3,9,10</sup> A plasmaferese permite retirar da circulação grandes múltiplos do FVW e autoanticorpos e repor a actividade enzimática metaloprotease ADAMTS13. Deve ser realizada em sessões diárias, com permuta de 1 a 1,5 volumes plasmáticos (40 - 60 ml/kg) por plasma fresco congelado. A duração da plasmaferese é variável, de acordo com a evolução clínica de cada caso, sendo descontinuada (em regime de dias alternados até à suspensão definitiva) quando existe uma estabilidade clínica e laboratorial durante 2 - 3 dias (ausência de sinais neurológicos;

ausência de trombocitopenia; normalização do valor de LDH; e valores estáveis de hemoglobina).<sup>3,10</sup> São, vulgarmente, utilizadas, como terapêuticas adjuvantes, infusões de plasma fresco congelado, corticóides, gamaglobulina e anti-agregantes plaquetários. Nos casos refractários à terapêutica com plasmaferese, pode ser necessário a administração de terapêutica imunossupressora, como a vincristina ou a ciclofosfamida. A transfusão de concentrado eritrocitário pode ser considerada como terapêutica de suporte, em situações de agravamento extremo da anemia, clínico ou laboratorial (Hb < 7 g/dL).<sup>3</sup> A transfusão de plaquetas está, geralmente, contra-indicada na PTT, podendo conduzir a uma exarcebação do processo trombótico. Pode, no entanto, ser considerada em muito raras ocasiões de hemorragias graves, potencialmente fatais.<sup>10</sup>

A PTT pode manifestar-se como um episódio agudo único, com remissão completa após terapêutica, ou sob a forma de episódios intermitentes, com uma periodicidade imprevisível (o que ocorre em cerca de 30 - 35% dos casos).<sup>2,5,6,10</sup> A maioria das recaídas ocorre no primeiro ano após o episódio inicial, sendo mais provável a sua ocorrência nas formas idiopáticas da doença.<sup>4,10</sup> A PTT hereditária tem, geralmente, e como já referido, uma evolução crónica e recidivante. A administração profilática e periódica, com intervalos de 3 a 4 semanas, de plasma fresco congelado permite, na maioria destes casos, um controlo clínico e laboratorial da doença.<sup>3</sup>

Apesar da instituição terapêutica com plasmaferese, cerca de 10 a 30 % de todos os casos evoluem para falência multi-orgânica e morte, razão pela qual a PTT deve ser considerada como uma patologia grave e com prognóstico reservado.

#### Bibliografia

- Moschowitz E. Hialine thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924; 24: 2-11
- Yarranton H, Machin S. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: new approaches to diagnosis and management. *Blood* 2002; 2: 82-91
- British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the Thrombotic Microangiopathic Haemolytic Anaemias. <http://www.bcshguidelines.com/>
- George J, Sadler J, Lammler B. Platelets: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002; 315-34
- Bell W, Braine H, Ness P. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403
- Moake J. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600
- Moake J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1430-3
- Kavakli K, Canciani M, Mannucci P. Plasma levels of the von Willebrand factor-cleaving protease in physiological and pathological conditions in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 467-7
- Mannucci P, Canciani M, Froza I. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98: 2730-5
- George J. How I treat patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96: 1223-9