

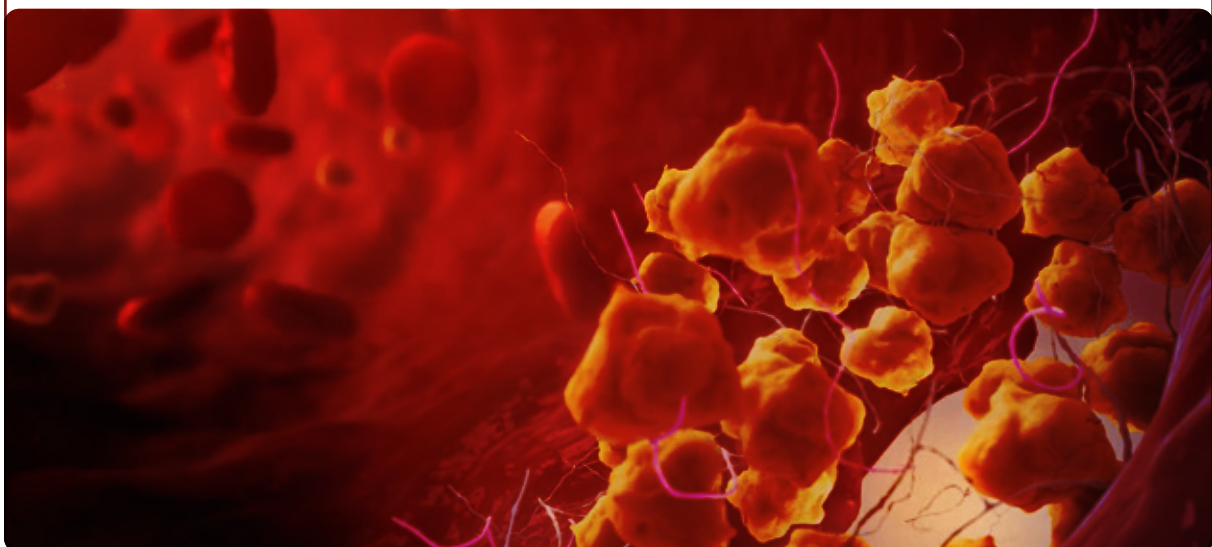
Caso clínico **01**

Manejo de la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida grave durante la gestación: una enfermedad, dos vidas en riesgo

Rodrigo Gil Manso, Paula Lázaro del Campo
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa) es una enfermedad rara de naturaleza autoinmune que acontece ante la producción de autoanticuerpos inhibitorios frente a la metaloproteasa ADAMTS13, responsable de la degradación de los multímeros de alto peso molecular del factor de von Willebrand (vWF), ocasionando una microangiopatía trombótica que puede llegar a ser letal. En contraste con su forma congénita (PTTc) por mutación del ADAMTS13, la forma adquirida o autoinmune es típica del adulto (90%). Es una enfermedad de presentación aguda que puede asociar posteriores recaídas, siendo un factor predictivo de estas los niveles de actividad de ADAMTS13 y los anticuerpos inhibitorios frente a ADAMTS13. Uno de los factores precipitantes tanto al debut como en las recaídas es el embarazo, y el protocolo de actuación en estos casos no se encuentra bien establecido al contraindicarse ciertas terapias en situación gestacional. A continuación, presentamos un caso de PTTa en recaída de una gestante tratada en nuestro centro.



Caso clínico

Se trata de una mujer de 31 años sin antecedentes de interés que en enero de 2018 fue diagnosticada de PTTa con actividad de ADAMTS13 de 0% (sin estudio de inhibidores en ese momento). La evolución del primer episodio fue tórpida con un ingreso prolongado de 40 días, realizándose un total de 40 sesiones de recambio plasmático terapéutico (RP) (con espaciamiento progresivo de las últimas sesiones) y requiriendo la adición de rituximab* 375 mg/m² 4 dosis semanales, ciclosporina y una dosis puntual de 6 mg de vinblastina. Posteriormente se llevó a cabo seguimiento en consulta externa, donde se corroboró la recuperación de la hemoglobina y las plaquetas, si bien los niveles de actividad de ADAMTS13 se mantuvieron de manera constante en 0%. Se pudo retirar la ciclosporina 4 meses tras su inicio sin recaídas clínicas.

En octubre de 2020, la paciente, gestante de 28 semanas y con última revisión un mes antes en consulta externa (donde presentaba analítica sin alteraciones), acude a urgencias por un episodio de 5 días de evolución de astenia, náuseas, cefalea y tinte icterico. La analítica muestra datos de recaída de PTTa, probablemente en relación con su situación gestacional. En ese momento se inician RP junto con corticoesteroides. No obstante, presenta refractariedad tras 6 días de RP, detectándose al mismo tiempo datos de sufrimiento fetal (aumento de las resistencias en arterias umbilicales y ductus venoso). Se decide en conjunto con Obstetricia cesárea urgente que transcurre sin incidencias. El estudio histológico de la placenta revela signos de afectación por la microangiopatía trombótica, con múltiples infartos placentarios, hematoma retroplacentario y vasculopatía decidual compatible con preeclampsia. La evolución del recién nacido prematuro es tórpida, con un ingreso en Unidad de Prematuros de 102 días y múltiples complicaciones. Destaca entre estas, un episodio de anemia y trombopenia agudas con hemorragia digestiva y pulmonar asociadas (Hemoglobina al nacimiento: 19,2 g/dL → 11,3 g/dL; plaquetas 205.000/ μ L → 11.000/ μ L; 3 esquistocitos/campo) que se atribuye a un posible paso transplacentario de los anticuerpos desde la madre al feto, y que evoluciona favorablemente con terapia de soporte, corticoterapia y 4 infusiones de plasma fresco congelado (no pudieron extraerse muestras de plasma para estudio de la actividad de ADAMTS13 ni anticuerpos).

Como parte del estudio complementario se realiza un aspirado de médula ósea que muestra hiperplasia megacariocítica. No se llega a realizar estudio de mutaciones de ADAMTS13 para descartar PTTc debido a los niveles persistentemente elevados de inhibidor, lo cual hace de esta sospecha diagnóstica sumamente remota.

Tras llevar a cabo la cesárea, se añade al tratamiento rituximab* 375 mg/m² y caplacizumab con excelente evolución posterior y recuperación plaquetaria completa. Como complicación presenta una bacteriemia asociada al catéter por *Serratia marcescens* que se soluciona tras recambio de este y antibioterapia dirigida. A pesar de la cesárea reciente no se evidencia ningún tipo de hemorragia en relación con caplacizumab.

A día +28 del inicio de los RP (24 sesiones) se procede a su suspensión por recuperación analítica manteniéndose el tratamiento con corticoides y caplacizumab hasta 30 días más tarde. Como tratamiento profiláctico de nuevos episodios de reagudización, ante la persistencia de ADAMTS13 0% con títulos altos de inhibidor, se decide añadir al tratamiento micofenolato de mofetilo (MFM). Siete días tras el fin del caplacizumab se evidencia una exacerbación con trombopenia de 29.000/ μ L (una semana antes de 376.000/ μ L) y ascenso de LDH a 444 U/L (previo 176 U/L), sin anemia, requiriendo de reinicio de RP (7 sesiones) y caplacizumab, que se mantiene durante 60 días con adecuada evolución.

Como tratamiento inmunosupresor se añade al MFM 2 ciclos de 4 dosis de bortezumib** 1,3mg/m², persistiendo la paciente aun así con títulos altos de inhibidor de ADAMTS13 y niveles de actividad del 0%. Posteriormente, la paciente se ha mantenido estable pudiendo suspenderse el tratamiento inmunosupresor sin nuevos episodios clínicos de microangiopatía trombótica. Actualmente se lleva a cabo un seguimiento estrecho ya que la paciente se mantiene con niveles de 0% de ADAMTS13.

Discusión

En primer lugar, el embarazo es una situación de particular riesgo para la recaída y este caso nos plantea cuál debería ser el manejo más adecuado, teniendo en cuenta que el caplacizumab no está indicado durante la gestación según ficha técnica. En cambio, tanto la presentación clínica de nuestro caso como las muestras histológicas nos muestran cómo la PTTa afecta no solo a la madre sino también al bienestar del feto. En este contexto, recientemente se ha descrito la experiencia de uso de caplacizumab durante un episodio de PTTa en una gestante de 17 semanas, demostrándose el paso transplacentario del nanoanticuerpo, siendo este bien tolerado y sin fenómenos hemorrágicos asociados. Finalmente, en este caso reportado se produce la pérdida fetal en relación con fenómenos microtrombóticos, argumentándose un potencial beneficio de caplacizumab si este se hubiera introducido de forma precoz².

*Rituximab no está aprobado por ningún organismo internacional para el tratamiento de la PTTa.

**Bortezumib no está aprobado para el tratamiento de la PTTa.

Por otra parte, las guías recientes de la ISTH recomiendan, en casos como el presentado, iniciar tratamiento de forma profiláctica mediante RP y medicación inmunosupresora para lograr reducir la carga de autoanticuerpos y elevar el nivel de actividad de ADAMTS13, sin definir cuál debería ser la mejor estrategia para ello.

Se ha demostrado que el tratamiento con rituximab* en pacientes con actividad de ADAMTS13 disminuida y en remisión clínica logra reducir drásticamente el riesgo de recaída⁴, condicionado a un aumento de los niveles de actividad de la enzima; siendo además también útil el retratamiento en aquellos pacientes que respondieron inicialmente. En pacientes refractarios a esta estrategia profiláctica, queda pendiente determinar un marco terapéutico capaz de mejorar estos niveles, siendo una estrategia interesante, y ya reportada en series de casos, la inhibición sobre la célula plasmática, como mostramos a continuación.

En nuestra paciente, ante la ausencia de mejoría de los niveles de autoanticuerpos y actividad de ADAMTS13 con MFM y rituximab*, se decidió un intento terapéutico con bortezomib**. Este fármaco, debido a su mecanismo de acción sobre la célula plasmática, se ha presentado eficaz en episodios agudos, si bien no hay reportes en el uso en profilaxis⁵. Sin embargo, la experiencia tras administrar 2 ciclos fue insatisfactoria. Basado en un reporte reciente⁶ y su efecto en otras enfer-

medades autoinmunes, puede resultar útil el empleo de daratumumab***, anticuerpo anti-CD38, fuertemente expresado en las células plasmáticas. El reporte de 2 pacientes con mejoría de niveles de ADAMTS13 mantenida tras administración de este anticuerpo lo plantea como una alternativa como profilaxis de nuevas recaídas.

Conclusión

En definitiva, mostramos el caso de una paciente con PTTa grave en el seno de la gestación, refractaria a la terapia habitual, que presentó una muy buena recuperación tras el cese del embarazo y la adición de caplacizumab, el cual también se mostró eficaz en el control de la exacerbación. Mediante nuestra experiencia queremos mostrar por un lado las luces, representando los grandes avances en el manejo tanto agudo como crónico de esta enfermedad, que han permitido reducir la gravedad de los episodios agudos y prevenir las recaídas; pero por otro lado, también las sombras, o mejor dicho, todo aquello que nos queda por aprender: ¿podemos usar con seguridad las nuevas terapias en el embarazo?, ¿qué podemos hacer para prevenir recaídas en pacientes gestantes?, ¿cuál es el mejor esquema inmunosupresor para el paciente refractario a rituximab*? Sólo el tiempo y el esfuerzo colectivo de la comunidad científica permitirá resolver estas cuestiones.

Figura 1. Gráfica que muestra la evolución de Hb y plaquetas a lo largo de la recaída, los distintos agentes estresores, las intervenciones terapéuticas y el reingreso.

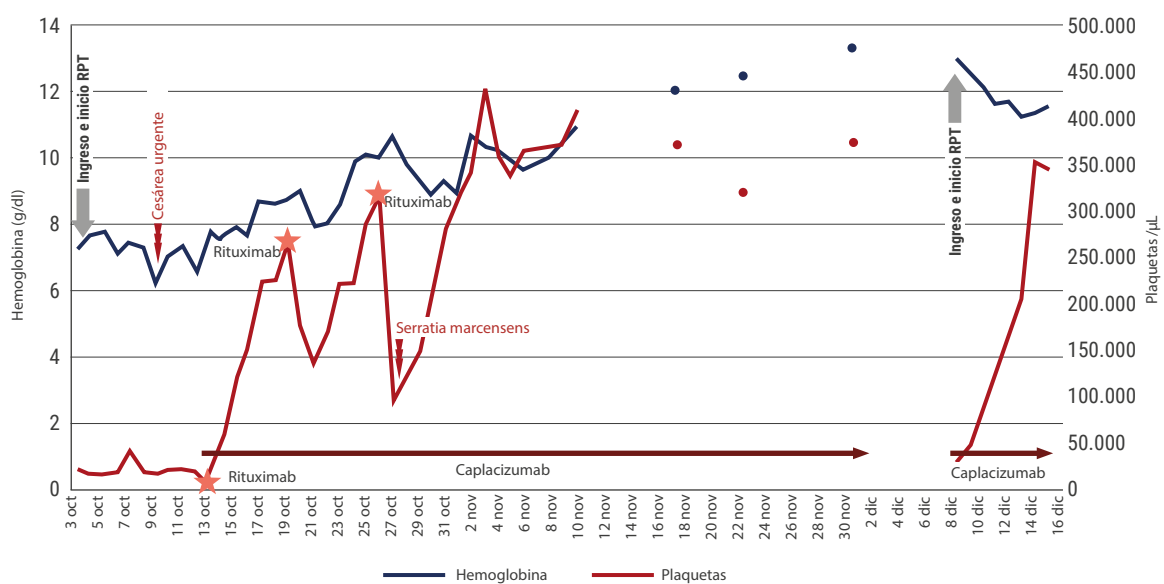
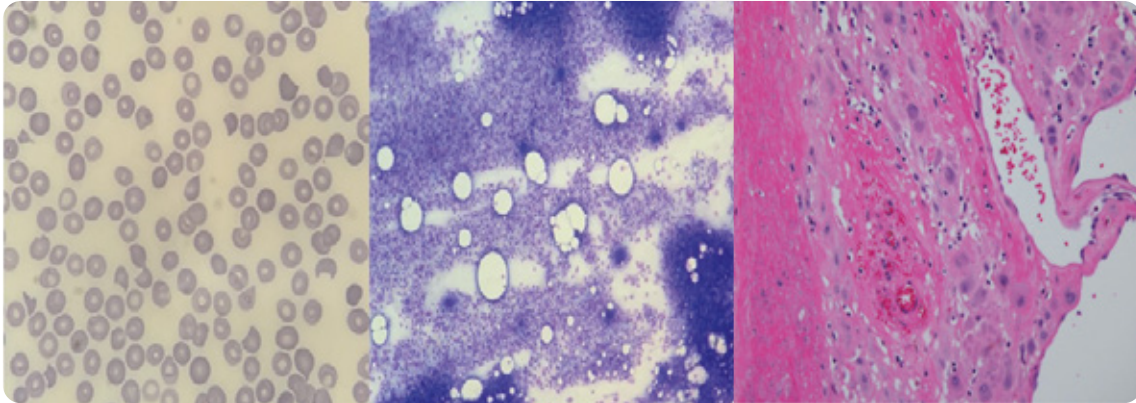


Figura 2. Izquierda: H-E, x100; frotis de sangre periférica, 5-6 esquistocitos/campo de gran aumento. Centro: Giemsa Wright, x20; citología de médula ósea a bajo aumento, se muestra la hiperplasia megacariocítica. No se detectan rasgos displásicos ni infiltración. Derecha: H-E, x200; vaso sanguíneo de la decidua basal con trombosis y necrosis fibrinoide.



Bibliografía

1. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med.* 2021 Feb 2;10(3):536.
2. Kühne L, Völker LA, Hagmann H, Hägele H, Osterholt T, Eichenauer DA, et al. First use of the anti-VWF nanobody caplacizumab to treat iTTP in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2022 Feb [cited 2022 Mar 20];196(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17833>
3. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020 Oct;18(10):2496-502.
4. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe A-S, Roose E, Provôt F, Galicier L, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018 Nov 15;132(20):2143-53.
5. Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2016 Nov;95(11):1751-6.
6. Van den Berg J, Kremer Hovinga JA, Pflieger C, Hegemann I, Stehle G, Holbro A, et al. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022 Feb 8;6(3):993-7.

*Rituximab no está aprobado por ningún organismo internacional para el tratamiento de la PTTa.

**Bortezomib no está aprobado para el tratamiento de la PTTa.

***Daratumumab no está aprobado para el tratamiento de la PTTa.

[Ver ficha técnica Cablivi](#)

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
ISBN: 978-84-19264-30-5

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

La información contenida en este material está dirigida exclusivamente al profesional médico, con la intención de proporcionar información científica de interés. Cualquier indicación fuera de ficha técnica mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción. SANOFI no recomienda el uso de sus productos fuera de lo indicado en sus respectivas fichas técnicas.