

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA MANIFESTÁNDOSE COMO EPISTAXIS SEVERA

Se trata de un paciente de 48 años de edad de sexo femenino con manifestaciones de haber gozado de buena salud hasta recientemente cuando desarrolló manifestaciones de una infección del tracto respiratorio superior, se caracterizó por rinorrea, congestión, tos y posteriormente de Epistaxis. La Epistaxis progresó en forma severa y subsecuentemente desarrolló hematuria y petequias en el muslo derecho. No se presentaron manifestaciones de fiebre, calosfrios o diaforesis, cefalea, trastornos visuales, disnea o hematoquecia

Antecedentes médicos: sin datos de interés clínico

Antecedentes quirúrgicos: colecistectomía y ligadura de trompas de falopio

Antecedentes personales no patológicos: paciente fumó 2 cajetillas de cigarros por día en los últimos 30 años; negó la ingestión de alcohol o drogas de abuso

Antecedentes familiares: su madre murió a la edad de 54 años de accidente vascular cerebral embólico y su padre murió a la edad de 54 años de infarto de miocardio, el paciente tiene 2 hermanos con hipertensión y una hermana con cáncer de pulmón

Exámenes físicos y neurológicos: normal, excepto por la presencia de petequias en extremidades inferiores

Preguntas acerca del caso clínico:

- 1. - ¿Cuáles son los hallazgos clínicos más importantes en este paciente?**
- 2. - ¿Cómo se explican los hallazgos clínicos al igual que los del laboratorio?**
- 3. - ¿Qué condiciones clínicas sugieren las pruebas de laboratorio y los hallazgos clínicos?**
- 4. - ¿Qué pruebas de laboratorio adicionales son apropiadas para llegar a un diagnóstico en este paciente?**
- 5. - ¿Cuál es el tratamiento más apropiado para este paciente?**

Respuestas posibles:

1. - Los hallazgos clínicos más importantes en este paciente son: disminución de hemoglobina, hematocrito y cuenta de glóbulos rojos, presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica, una disminución muy marcada de la cuenta de plaquetas, aumento de la dehidrogenasa láctica y a disminución de la concentración de haptoglobina

2. - La paciente estaba anémica debido a síndrome hemolítico causado por destrucción de los eritrocitos con concomitante liberación de dehidrogenasa láctica y hemoglobina, y la presencia de esquistocitos en la sangre periférica. Los glóbulos rojos son ricos en la isoenzima LDH1, la cual se libera por efecto de hemólisis. Además se puede también producir de aumento de dehidrogenasa láctica debido a que la anemia induce hipoxia tisular que causa necrosis en algunos tejidos. El aumento de la hemoglobina plasmática dió como resultado una disminución de Haptoglobina (la proteína que se une a hemoglobina libre), de tal manera que se forma un complejo de haptoglobina hemoglobina la cual debe ser removida por las células del sistema retículo endotelial en hígado, médula ósea y bazo. Además este paciente tenía sangrado exacerbado por una disminución importante de la cuenta baja de plaquetas

3. - Probable diagnóstico: Púrpura Trombocitopénica Trombótica (TTP). La combinación de anemia hemolítica, y Trombocitopenia Trombótica sugiere un diagnóstico de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) o Púrpura Trombocitopénica Trombótica. En la Coagulación Intravascular Diseminada, el tiempo de protombina y el tiempo de tromboplastina parcial, se encuentran aumentados, mientras en la Púrpura Trombocitopénica Trombótica ellos son normales. En este paciente las pruebas de coagulación, tiempo de protombina y el tiempo de tromboplastina parcial fueron normales, por tal motivo, un diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Trombótica fue favorecido; sin embargo, este paciente no demostró los hallazgos típicos de la enfermedad; incluyendo una insuficiencia de la función renal (el nitrógeno uréico y la creatinina fueron normales) y no se presentó la fiebre que acompaña esta condición; la Púrpura Trombocitopénica Trombótica es un diagnóstico clínico que solo puede ser hecho explicando los hallazgos típicos y descartando desordenes similares, los signos típicos y los síntomas que caracterizan clásicamente este desorden incluyen una cuenta baja de plaquetas, anemia hemolítica microangiopática, cambios neurológicos, insuficiencia de la función renal, fiebre.

La Trombocitopenia Trombótica y la anemia hemolítica microangiopática pueden variar de ligera a severa, pero siempre están presentes en este diagnóstico. La anemia se asocia con esquistocitos en el frotis de sangre periférica, la elevación de bilirrubina indirecta, la cuenta de reticulocitos aumentada y la elevación de dehidrogenasa láctica producto de la destrucción de glóbulos rojos y de la hipoxia tisular. Los esquistocitos son fragmentos de eritrocitos producidos cuando estos se ven atrapados por fibras de fibrina que atraviesan los vasos sanguíneos y se depositan en los capilares formando microtrombos. Los cambios neurológicos en la Púrpura Trombocitopénica Trombótica varían desde cambios en el estado mental manifestado por confusión, cefalea, convulsiones o accidente vascular cerebral

La función renal puede ser normal o insuficiencia renal severa, asociada con un síndrome hemolítico urémico (SHU). Las biopsias gingivales o renales pueden ser realizadas, pero la ausencia de micotrombosis no descarta una Púrpura Trombocitopénica Trombótica. La fiebre puede o no estar presente en pacientes con esta condición. Los estudios de coagulación deben siempre realizarse para excluir una coagulación intravascular diseminada

Aunque muchos casos de Púrpura Trombocitopénica Trombótica y síndrome hemolítico urémico son idiopáticos, varias causas subyacentes han sido identificadas. La toxina de Shiga producida por *Escherichia Coli* ha causado muchos de los síndromes hemolíticos urémicos de la infancia y ocasionalmente se han reportado casos en adultos. La Púrpura Trombocitopénica Trombótica generalmente sigue a un episodio de diarrea sanguinolenta. El riesgo de desarrollar síndrome hemolítico urémico se ve aumentado con tratamiento previo de antibióticos para diarrea; al aumentar la cantidad de toxina de Shiga de las bacterias muertas. La Quinina es la causa más común de Púrpura Trombocitopénica Trombótica inducida por drogas y es causada por la ingestión de medicamentos que se obtienen en los anaqueles de farmacias generales y que son remedios para tratamientos de dolores musculares, y en algunas ocasiones viene en el agua tónica y productos nutricionales como la chinchona

El clopitogrel y la ticlopitina al parecer causan la combinación de síndrome de Púrpura Trombocitopénica Trombótica y síndrome hemolítico urémico por un mecanismo similar al del síndrome idiopático

La Púrpura Trombocitopénica Trombótica y el síndrome hemolítico urémico han sido asociados a la quimioterapia del cáncer por el uso de medicamentos como la Mitomicina, la Bleomicina asociada con Cisplatino, Radiación y hasta altas dosis de quimioterapia previo al trasplante de médula ósea. La combinación de Púrpura Trombocitopénica Trombótica y síndrome hemolítico urémico pueden ocurrir durante el embarazo o en el período del postparto y se asocia con la ingestión de anticonceptivos orales conteniendo estrógenos. Enfermedades autoinmunes tales como Lupus Eritematoso Sistémico, la Esclerodermia y el Síndrome de Anticuerpos anti Fosfolípidos al igual que enfermedades vírales también han sido asociadas al síndrome hemolítico urémico y Púrpura Trombocitopénica Trombótica

La patogénesis de la Púrpura Trombocitopénica Trombótica incluye agregación plaquetaria y el depósito de microtrombos en pequeñas arteriolas y capilares, impidiendo el flujo de sangre y dando como resultado daño orgánico. Por razones desconocidas el cerebro, riñones y el hígado al parecer son los órganos más susceptibles. Varios estudios han tratado de determinar los factores que promueven la agregación plaquetaria y el desarrollo de la microtrombosis. Los investigadores han demostrado que multímeros del factor Von Willebrand grandes o ultragrandes se adhieren a plaquetas activadas y promueven su agregación. Los pacientes con estos multímeros ultragrandes de factor Von Willebrand son por ellos mismos deficientes o producen un inhibidor de las metaloproteínasa que rápidamente degradan estos multímeros. Los pacientes con la forma familiar de la Púrpura Trombocitopénica Trombótica son deficientes en esta proteasa mientras que los pacientes con la Púrpura Trombocitopénica Trombótica adquirida, producen un anticuerpo de tipo IgG en contra de él. Las proteasas pueden ser deficientes en otros desordenes tales como coagulación intravascular diseminada, Púrpura Trombocitopénica Trombótica idiopática, Leucemia y Lupus Eritematoso Sistémico. Los pacientes con el síndrome hemolítico urémico no son deficientes en la metaloproteínasa. El mecanismo de agregación plaquetaria al parecer esta relacionado al daño de las células endoteliales ya sea por drogas o medicamentos antineoplásicos como la mitomicina, ciclosporina o la toxina mediada por la infección de la *E. coli* Serotipo OH 157.

4. - Entre las pruebas adicionales que pueden efectuarse en este paciente se encuentra el Dímero D, debido a que los resultados de esta prueba se encuentran aumentados en pacientes con coagulación intravascular diseminada y dentro del rango normal o ligeramente aumentado en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Trombótica. El Dímero D se produce durante una trombosis intravascular y durante la fibrinólisis

5. - El tratamiento que se indica a pacientes con Púrpura Trombocitopénica Trombótica es variado, pero el más importante es el intercambio plasmático. El intercambio plasmático se realiza diariamente remplazando un volumen del plasma del paciente con plasma fresco congelado. El plasma reducido en crioprecipitado puede ser más benéfico que el plasma fresco congelado debido a que se encuentra depletado de factor Von Willebrand. La cuenta de plaquetas es el parámetro más importante en la cual se basa la decisión del tratamiento; la Trombocitopenia requiere varios días para iniciar su mejora. La exacerbación de la Púrpura Trombocitopénica Trombótica se define como una recurrencia en la enfermedad que aparece en 30 días o más después de discontinuar el intercambio plasmático. La exacerbación puede ser anunciada por una Trombocitopenia asintomática, la cual por si misma no requiere tratamiento

Para vigilar la efectividad del tratamiento se requieren Biometrias Hemáticas Completas y determinaciones de Dehidrogenasa Láctica realizadas después de completar el intercambio plasmático y especialmente cuando los síntomas y los signos de la enfermedad o de cualquier otra enfermedad sistémica aparecen. La Esplenectomía también deberá ser considerada en pacientes con recurrencia de Púrpura Trombocitopénica Trombótica sistémica. Varias opciones terapéuticas han sido empleadas en pacientes con recurrencias frecuentes. La utilización de inmunoglobulina por vía intravenosa asociada con agentes antiplaquetarios y vincristina, han sido utilizada después de la falla de un procedimiento terapéutico estándar. Tales tratamientos han sido efectivos en pacientes seleccionados con la enfermedad. Además, otros agentes citotóxicos como la Ciclofosfamida o Azatioprina han sido exitosos para alcanzar una remisión sostenida en pacientes con una Púrpura Trombocitopénica Trombótica refractaria

REFERENCIAS:

1. - Enfermedades que causan sangrado, un caso de sangrado nasal excesivo; Sioc Adina y colaboradores, división de Medicina Transfusional de la Universidad del Centro Médico del Estado de Ohio. Laboratory Medicine volumen 33, pág. 564, Julio 2002.

FARINGITIS Y AMIGDALITIS

Aproximadamente el 70% de las Faringitis agudas dolorosas son causada por virus; los microorganismos que causan Faringitis aguda se enlistan en la Tabla # 2. El resfrío común y otros virus de tracto respiratorio superior encuentran un tejido linfoide submucoso que forma un anillo defensivo alrededor de la orofaringe, la garganta se vuelve dolorosa causando faringitis debido a que la mucosa superficial se infecta o se inflama a consecuencia de una respuesta inmunológica de tejido linfoide por el mismo

Los enterovirus son comunes, a menudo infectan la conjuntiva al igual que la faringe para causar una fiebre faringoconjuntival, el Virus Epstein Barr (VEB) se multiplica localmente en la faringe para producir un característico dolor faringeo, mientras el virus del Herpes simple (VHS y otros virus de la familia coxsackie) se multiplican en la mucosa oral para producir una lesión dolorosa local o una úlcera. Ciertos enterovirus (como el Coxsackie A16) pueden causar vesículas adicionales en manos y pies al igual que en la boca formando las llamada enfermedad boca manos pies

Las bacterias responsables de la faringitis incluyen *Streptococcus Pyogenes* (Estreptococo Beta Hemolítico del grupo A) es la causa más común y más importante que debe diagnosticarse debido a que puede llevar a complicaciones, y puede ser fácilmente tratado con penicilina

Hemophilus Influenza, ocasionalmente causa epiglotitis severa con obstrucción de las vías aéreas especialmente en niños

Borrelia Vincenti junto con ciertos Bacilos fusiformes los cuales pueden causar úlceras en garganta o gingivales

Neisseria Gonorrhoeae, cada una de estas bacterias se adhieren a la superficie de la mucosa y algunas ocasiones invaden tejidos locales

Generalmente un diagnóstico de laboratorio no es necesario para un estudio de Faringitis y Amigdalitis

Ya que existen muchas causas vírales causantes de Faringitis y Amigdalitis en general la condición clínica no es seria para buscar ayuda del laboratorio. Una infección por virus Epstein Barr es diagnosticada por la presencia de linfocitosis, Linfocitosis atípica y anticuerpos heterofilos detectados por la prueba de Paul Bunnell. La faringitis y amigdalitis por virus del Herpes simple es difícil de diagnosticar, sin embargo con la presencia de Herpes labial o gingival podría sospecharse y se requiere un estudio de la preparación de Tzanck para buscar el efecto citopático que causa el virus sobre las células superficiales

Las bacterias son identificadas mediante cultivo y es importante diagnosticar *Streptococcus Pyogenes* debido a una posible complicación; *Streptococcus Pneumoniae* también es importante diagnosticarlo ya que son gérmenes susceptibles a la penicilina. La resistencia a eritromicina y tetraciclina, sin embargo esta aumentando. En los meses de invierno hasta el 16% de niños portan el Estreptococo Beta Hemolítico grupo A en su garganta, sin síntomas, el tratamiento es recomendado

Complicaciones del Estreptococo Beta Hemolítico.

A partir de una Faringitis o Amigdalitis se pueden desarrollar complicaciones del Estreptococo Beta Hemolítico como son la Escarlatina, la Fiebre Reumática, la Enfermedad Cardíaca Reumática y la Glomerulonefritis

Estas complicaciones son importantes como para estudiarse separadamente y existen algunas complicaciones menos importantes como serían: Absceso peritonsilar que representa una complicación común del Estreptococo no tratado

Otitis media, Sinusitis, Mastoiditis causada por diseminación local del *Streptococcus Pyogenes*

Y las ya mencionadas como son la Escarlatina, que se debe a que ciertas cepas de *Streptococcus Pyogenes* producen una toxina eritrogena afectada por un fagolisogénico. La toxina se disemina a través del cuerpo y se localiza en la piel para inducir una erupción eritematosa punteada, la lengua inicialmente se observa cubierta de una nata blanca más tarde se pone roja y aparecen pequeños folículos rojizos dando una apariencia de fresa; la erupción se inicia en la cara y luego se disemina a otras partes del cuerpo exceptuando palma y plantas, igualmente respetan la región peribucal

Las lesiones cutáneas por si mismas no son una complicación seria, pero podrían representar un signo peligroso y requieren un tratamiento con antibióticos para evitar la diseminación de este germen para causar celulitis y Septicemia

Fiebre Reumática

Esta es una complicación indirecta, los anticuerpos formados hacia antígenos en la pared de Streptococcus reaccionan con el sarcolema del corazón humano y con los tejidos de otra parte del cuerpo. Se forman granulomas en el corazón llamados Nódulos de Aschoff y en 2 a 4 semanas después de una faringitis el paciente desarrolla miocarditis o pericarditis que pueden asociarse con nódulos subcutáneos, poliartritis y raramente corea. La corea es una enfermedad del sistema nervioso central que resulta de la presencia de Anticuerpos Anti Streptococo reaccionando en contra de las neuronas

La enfermedad cardíaca reumática. Los ataques repetidos del Streptococcus Pyogenes con diferentes tipos M pueden llegar a dañar las válvulas cardíacas

Algunos niños tienen una predisposición genética para desarrollar esta enfermedad mediada por complejos inmunes. Si un ataque primario va acompañado de una elevación de antiestreptolisinas, esto nos lactar que la enfermedad fue causada por estreptococo y en el futuro habrá que prevenir al paciente mediante una profilaxis con penicilina que deberá extenderse por toda la infancia. En muchos países en desarrollo la enfermedad cardíaca reumática es el tipo más común de enfermedad cardíaca

Glomerulonefritis Aguda:

Los anticuerpos dirigidos en contra de los componentes del Streptococcus se combinan con estas sustancias para formar complejos inmunes circulatorios, los cuales posteriormente son depositados en glomerulo, aquí el sistema de complemento de la coagulación se activa, dando como resultado una inflamación local; a consecuencia de este problema se desarrolla hematuria y proteinuria y signos de nefritis caracterizados por edema e hipertensión que se presenta de 1 a 2 semanas después de la faringitis o amigdalitis. En esta condición los anticuerpos antiestreptolisina son generalmente elevados. Solo 4 a 5 de los 65 tipos serológicos de Streptococcus Pyogenes dá origen a esta condición y una infección repetida con diferentes cepas nefritogénicas es poco probable. La profilaxis con penicilina no es necesaria ya que en contraste con la fiebre reumática un segundo ataque es muy raro

REFERENCIAS:

Faringitis y Amigdalitis en infecciones de tracto respiratorio superior;
Microbiología Médica Mimes y Playfair, Editorial Mosby, pág. 186, edición 1998.