

COMPLICACIONES NEUROLOGICAS DE ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS. PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA Y ENFERMEDADES HEMORRAGICAS (SEGUNDA PARTE)

Dres. Gonzalo M. Garate^(1,2), Dr. José Fernandez^(3,4,5), Dr. Dardo Riveros^(1,4,5)

.....

1- SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DE FLENI, 2- SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL ALEMÁN,
3- SERVICIO DE HEMOTERAPIA DE FLENI, 4- SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DE CEMIC,
5- SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA DE CORPORACIÓN MÉDICA GENERAL SAN MARTÍN

PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA

Introducción

A pesar de ser un proceso poco frecuente, la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) siempre ha despertado interés en muchos investigadores por su presentación clínica dramática y alta tasa de mortalidad (1). Fue descrita por primera vez en 1924 por Moschkowitz como una microangiopatía trombótica diseminada (2) y tres décadas después Gasser et al comunicaron una enfermedad de similares características en chicos, que llamaron síndrome urémico hemolítico (SUH).

Desde su descripción hasta los años '60, menos del 3% de los pacientes con PTT sobrevivían (3). En las últimas tres décadas, esta evolución ha cambiado debido a la introducción de tratamientos más efectivos, con un porcentaje de sobrevida actual del 70% al 80%, y en los mejores casos cercano al 90% (4).

La medida terapéutica más eficaz es la terapia de recambio plasmático, que añade como problema adicional al manejo de este proceso y la disponibilidad del mismo, así como las complicaciones relacionadas con su uso (5).

Tanto en la PTT como en el SUH, los agregados de plaquetas ocluyen arteriolas y capilares de la microcirculación. En la PTT, estos agregados obstruyen capilares y arteriolas de varios órganos produciendo isquemia y en ocasiones, infartos. La microcirculación cerebral está comprometida en un 50% al 71% de los episodios de PTT (4,6), mientras que en el SUH los trombos fibrino-plaquetarios obstruyen principalmente (pero no exclusivamente) los vasos renales con la consiguiente insuficiencia renal (7,8). En ambos síndromes, el grado de trombocitopenia refleja la extensión de los depósitos plaquetarios en la microcirculación, siendo generalmente inferior a las 100.000 plaquetas por mm³. El pasaje de sangre por la malla fibrino-plaquetaria produce fragmentación de eritrocitos, apareciendo en sangre periférica los característicos esquistocitos. La hemólisis es predominantemente intravascular y, junto con el daño tisular, son las causas del aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH). La elevación de la LDH, la trombocitopenia y la anemia microangiopática son menos significativas en el SUH que en la PTT.

La variabilidad de la disfunción orgánica en la PTT (incluyendo el compromiso renal en el 50 a 75% de los casos) (4,6) y las manifestaciones ex-

trarenales ocasionales del SUH, hacen que ambos síndromes sean difíciles de distinguir el uno del otro (4,8). De hecho, una separación rígida entre PTT y SUH se contrapone con las observaciones de que: 1) tanto la PTT como el SUH ocurren en distintos miembros de una misma familia (9); 2) la PTT y el SUH pueden seguir ambos, a un episodio de colitis hemorrágica producida por la citotoxina de la *E. coli* 0157:H7 y 3) el SUH y la PTT se asocian en raras ocasiones con otras condiciones como el embarazo, quimioterapia antineoplásica y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Definición

La PTT es un síndrome caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia periférica, afectación neurológica, fiebre y disfunción renal. Estos cinco criterios corresponden a los clásicos descritos por Moschko-

witz en 1924 (2). Relacionada con ella, el SUH se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia periférica y disfunción renal.

Aunque descriptas como entidades clínicas distintas (2), se considera actualmente que la PTT y el SUH son presentaciones clínicas variantes de un mecanismo común de hiperagregación plaquetaria (10,11), formando parte de un espectro de síndromes clínicos denominados microangiopatía trombótica (12), caracterizado por anemia hemolítica intravascular no inmune, trombocitopenia y disfunción orgánica múltiple, en relación con trombosis de la microcirculación (13). Cuando esta microangiopatía trombótica no responde a una causa definida, estaríamos en presencia de una PTT o el SUH primarios (complejo PTT-SUH). Ante el reconocimiento de una causa determinante del proceso, definiríamos la PTT y el SUH como secundario o atípico (cuadro 1).

CUADRO 1
Clasificación clínica de la microangiopatía trombótica

| | |
|-------------------|--|
| <i>Primaria</i> | Complejo PTT-SUH |
| <i>Secundaria</i> | HIV Cáncer Embarazo-puerperio Enfermedades autoinmunes Trasplante de médula ósea Toxicidad por drogas (quinina, ticlopidina, clopidogrel, mitomicina C, ciclosporina, pentostatina, tacrolimus) |

La PTT/SUH secundaria tiene algunas características diferenciales con la forma clásica (14):

- ◆ En estos casos pueden aparecer uno o más signos observados en la PTT, pero no relacionados con la patogénesis del proceso trombótico microvascular, y cuyo manejo terapéutico es distinto.
- ◆ La aparición de microangiopatía trombótica representa una complicación rara del proceso primario, que es infrecuentemente reconocida clínicamente hasta que se hacen estudios histológicos.
- ◆ La patogenia de la lesión microtrombótica en estas condiciones puede ser algo distinta, ya que la histología muestra frecuentemente

evidencia de vasculitis, ausente en la PTT/SUH clásicos; incluso por estudios inmunológicos pueden revelarse el depósito de inmunoglobulinas en los vasos afectados, sugiriendo un daño vascular inmunológico.

- ◆ La gravedad es variable, desde un curso fulminante con desenlace fatal a afectación renal limitada con recuperación espontánea.
- ◆ En estos casos, la actuación terapéutica rápida sobre el agente desencadenante puede ser suficiente para revertir las lesiones vasculares. Sin embargo, y debido a que pueden tardar un tiempo en hacer efecto, el tratamiento general puede ser necesario (1).

Fisiopatología

No se conocen con certeza las causas y patogénesis de esta enfermedad. Endotoxinas bacterianas, anticuerpos, inmunocomplejos, injuria oxidativa y algunas drogas pueden causar daño endotelial a través de una reducción en la producción de prostaciclina, disminución de la fibrinólisis y agregados plaquetarios (14). Moake et. al. (15,16) y Charba et. al. (17) han atribuido el excesivo taponamiento plaquetario de estos síndromes, a la presencia de polímeros de factor von Willebrand anormalmente grandes. El daño endotelial sistémico puede provocar la liberación de estos polímeros inusualmente grandes, que no pueden ser procesados a formas más pequeñas por una "depolimerasa específica" (15, 18, 19). Esta proteasa ha sido aislada recientemente, demostrándose que puede clivar al factor von Willebrand en la unión de la tirosina en posición 842 con la metionina en posición 843 (20), tanto *in vitro* como *in vivo* (21).

En un estudio hecho en la Universidad de Suiza por Furlan et.al., se pudo demostrar la presencia de un inhibidor de la proteasa que cliva al factor von Willebrand de tipo IgG, en aquellos pacientes con PTT en su forma no familiar. En cambio, en aquellos pacientes con formas familiares de PTT se observó un déficit moderado a severo de la enzima. Para el caso de los pacientes con SUH, no pudo hallarse el efecto del inhibidor que tenían los pacientes con PTT no familiar, ni tampoco pudo demostrarse el déficit de la proteasa; sugiriendo de esta forma un mecanismo fisiopatológico diferente para dos entidades clínicas semejantes (22).

De acuerdo con lo explicado arriba, podría esperarse que el daño isquémico fuera multi-sistémico en lugar de tener preferencia por el lecho vascular cerebral y renal en forma local. Ahora bien, el plasma de pacientes con PTT tiene distintos efectos en células endoteliales de diferentes órganos (23). La producción de prostaciclina está disminuida y la apoptosis aumenta en el endotelio cerebral y renal, pero no en pulmón y en hígado. Estos hallazgos se correlacionan con la distribución de microtrombos en pacientes con PTT, sugiriendo que el fenotipo de la enfermedad está gobernado por diferentes respuestas de las células endoteliales a un estímulo general (24). Otro mecanismo fisiopatológico involucrado es el marcado incremento de micro-partículas del endotelio renal y cerebral que ejercen

un notable aumento de la actividad pro-coagulante, así como una sobre-expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1(25). En los casos vinculados a drogas, como por ejemplo las recientes publicaciones que advierten sobre la aparición de PTT en pacientes tratados con clopidogrel, los dos factores que se vincularon con la aparición de este fenómeno fueron la presencia de un anticuerpo de tipo IgG con actividad antiproteasa y la asociación con estatinas. (26)

Diagnóstico

La urgencia en el tratamiento no permite aguardar la presentación de la pentaclásica clásica (anemia hemolítica micro-angiopática, trombocitopenia, fiebre, disfunción renal y compromiso neurológico), que finalmente, amplía el espectro de patologías involucradas. Se considera actualmente que los criterios mínimos diagnósticos son trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática sin una causa clínica aparente. El hallazgo de esquistocitos y su cuantificación en el frotis de sangre periférica es importante, pero no esencial para el diagnóstico. El grado de hemólisis se correlaciona mejor con los niveles de LDH que refleja al mismo tiempo, la injuria isquémica tisular. En pacientes que han sufrido un episodio de PTT, la recurrencia puede detectarse exclusivamente por el hallazgo de trombocitopenia asintomática (27).

El síndrome antifosfolipídico (SAF) catastrófico, es una rara variante del SAF clásico en el que ocurre una microangiopatía diseminada con afectación multiorgánica y que clínicamente puede simular una vasculitis lúpica generalizada, una coagulación intravascular diseminada (CID) o inclusive una PTT. Es importante diferenciarlos ya que el SAF catastrófico puede tratarse con plasmaféresis e inmunosupresores, pero necesita además iniciar tratamiento anticoagulante que estaría contraindicado en la PTT (28, 29).

Compromiso neurológico

El compromiso neurológico, que puede ser transitorio, fugaz y recurrente, ocurre en un 50 % a un 71 % de pacientes con episodios agudos de PTT (4, 6). Estos incluyen cefaleas, parestias, paresias, afasia o disfasia, convulsiones, trastornos visuales, o coma. En niños se ha descrito hemorragia cerebral como primera manifesta-

ción (30). Ocasionalmente se han referido trastornos psiquiátricos al inicio de la enfermedad (31). Los síntomas son el resultado de la oclusión trombótica o sangrado en el cerebro, retina o ambos. El desprendimiento de retina puede ocurrir en agudo por trombosis de vasos coroideos o hemorragia vítrea, o posteriormente como consecuencia de la neo-vascularización (32, 33). Las punciones lumbares deberían realizarse con extremo cuidado en pacientes severamente trombocitopénicos y usualmente no se recomiendan en la PTT. La TAC y la RMN son los métodos de elección para detectar sangrados o infartos cerebrales, aunque existen otras imágenes como edema cerebral o leucoencefalopatía posterior reversible (34). La coexisten-

cia de infarto y hemorragia indica mala evolución (34).

Un dato interesante es el hecho de que hasta un 10 % de los pacientes con fluctuación en el estado de conciencia (estupor, coma), presentan un estado de mal epiléptico no convulsivo que puede ser detectado mediante un electroencefalograma y tratado con anti-convulsivantes (35).

El curso puede ser muy variable, no habiendo al momento del diagnóstico ningún dato clínico que sea predictivo de la evolución del proceso ni la posibilidad de recaída. Sin embargo, cuando se establece una escala de gravedad (cuadro II), ésta es directamente proporcional al grado de afectación neurológica y renal (36):

CUADRO 2
Escala de gravedad en pacientes con PTT

| Nivel de gravedad | Hallazgos neurológicos | Afectación renal | Plaquetas ($\times 10^9/L$) | Hemoglobina (g/dL) |
|-------------------|---|--|-------------------------------|--------------------|
| 0 | Ninguno | Ninguno | > 100 | > 12 |
| 1 | Confusión Letargia Cambios en el comportamiento | Creatinina 1,20 mg/dl a 2,5 mg/dl y/o proteinuria > 2g/día y/o hematuria | 20-100 | 9-12 |
| 2 | Déficits focales Convulsiones Estupor Coma | Creatinina > 2,5mg/dL y/o requerimiento de diálisis | < 20 | < 9 |

Tratamiento

El recambio plasmático es la modalidad terapéutica más efectiva. Un estudio por apareo aleatorio ha demostrado la eficacia del recambio plasmático comparado con la infusión de plasma sin plasmaféresis (6). Algunos centros usan siempre altas dosis de corticoides (4) y otros usan agentes antiplaquetarios como la aspirina (6). Sin embargo, todos los centros parecen tener los mismos resultados clínicos, sugiriendo que el beneficio terapéutico más importante es el que aporta la plasmaféresis con reinfusión de plasma normal o plasma libre de crioprecipitados. Todavía es incierta la eficacia de tratamientos adicionales como la vincristina, la inmuno-globulina endovenosa y la esplenectomía, aunque resulta interesante el uso del defibrótido como tratamiento de mantenimiento

en la PTT asociada a trasplante de médula ósea (37).

El recambio plasmático se inicia diariamente a través de un catéter venoso central, el cual no está exento de complicaciones como infecciones y neumotórax. El producto de reposición plasmática puede ser plasma fresco congelado o el plasma sobrenadante de crioprecipitados. Aunque algunos han propuesto que el sobrenadante de crioprecipitados tiene mayor eficacia, su superioridad no ha sido demostrada en estudios controlados (38).

Hay algunos pacientes que inicialmente no responden al recambio plasmático, o que incluso pueden profundizar las citopenias. En ellos se plantea plasmaféresis con infusiones de plasma al doble (60ml/kg) de la dosis convencional (27).

La duración del tratamiento de recambio plasmático es empírica. Un parámetro convencional para interrumpirla, es la normalización del recuento de plaquetas y la concentración de LDH. Si es apropiado interrumpir el tratamiento en este punto, o disminuir gradualmente, aumentando los intervalos entre las sesiones de plasmaféresis es algo no establecido hasta el momento. Lo que ocurre frecuentemente al suspender la plasmaféresis, es una exacerbación de la PTT-SUH manifestada por aumento de la LDH y trombocitopenia recurrente (4), que obliga a reanudar la frecuencia terapéutica previa. Estas exacerbaciones son distintas de las recaídas, las cuales se definen arbitrariamente como que ocurren un mes después de interrumpido el tratamiento. La duración del tratamiento requerida para alcanzar una remisión prolongada, es extremadamente variable, siendo desde varios días hasta meses. La función renal requiere de varios meses para normalizarse (27).

ENFERMEDADES HEMORRAGICAS CONGENTAS

Hemofilas A y B

Una revisión sobre un total de 1410 pacientes con hemofilia A y B en el lapso de 30 años, mostró una incidencia de hemorragia en sistema nervioso central (SNC) del 7,5% (106 pacientes). De estos, el 32% eran pacientes menores de 5 años, el 46% eran menores de 10 años y el 72 % menores e 20 años. El sangrado en SNC fue predominante en aquellos pacientes con hemofilia severa (factor VIII menor al 1%). Se registraron 154 episodios de hemorragia intracraneal y 2 intraespinales, con una mortalidad global del 29,2% y un 50% de secuelas psiconeurológicas. La tasa de mortalidad se correlacionó con el sitio de sangrado más que con la severidad de la hemofilia. El tratamiento debe estar dirigido a la rápida, adecuada y prolongada reposición del factor con el objetivo de alcanzar niveles hemostáticos (39). A la fecha continúa siendo principal causa de muerte de estos enfermos, después del SIDA.

También han sido descriptas otras alteraciones neurológicas como la mononeuritis múltiple por compresión secundaria a hematoma, síndrome compartimental o sangrado intraneural (40); malformaciones arteriovenosas (41), parálisis facial por hemotímpano (42), síndrome de Weber (44) y hematoma epidural espinal (33, 43).

Una situación que merece particular atención es la que se refiere al traumatismo de cráneo en estos enfermos. El riesgo de una hemorragia en SNC es del 13% por lo que la terapéutica de reemplazo con el factor debe iniciarse dentro de las 6 horas de ocurrida la injuria, independientemente del grado de compromiso que presente el paciente al momento de ser evaluado (43) y deben ser controlados con tomografías seriadas. (46).

Con respecto al terapéutica de reemplazo con factores, debe recordarse que: los concentrados de factores VIII y IX no transmiten enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (47) y que aquellos pacientes que presentan inhibidores (anticuerpos) contra dichos factores pueden ser tratados con inmunosupresores, FEIBA y/o factor VII recombinante (48, 49).

Déficit de Factor VII

El factor VII resulta esencial para la activación de la coagulación dependiente del mecanismo extrínseco. Su carencia se hereda de forma autosómica recesiva con expresión variable, alta penetrancia y, dentro de los déficit congénitos de factores, pareciera ser el que más se relaciona con hemorragia en sistema nervioso central (SNC). A nivel del laboratorio se expresa por una prolongación del tiempo de protrombina que corrige con el agregado de plasma normal, sin alteración del KPTT (50).

El tratamiento de reposición puede hacerse con concentrados o factor VII recombinante, pero bajo estricto monitoreo, ya que han sido reportadas complicaciones trombóticas (51).

Déficit de Factor XI

La disminución de niveles hemostáticos menores al 20% de factor XI, ha sido asociada con hematoma subdural bilateral fetal (52) y compresión espinal por hemorragia con síndrome de Brown- Sequard (53). Se puede efectuar la reposición del factor con plasma fresco congelado, y también ha habido reportes del uso de desmopresina (DDAVP) para prevenir el sangrado intraoperatorio (54).

Déficit de Factor XIII

El factor XIII o factor estabilizador de la fibrina (FEF), es la última enzima de la cascada de la coagulación. Su principal función es convertir al

polímero de fibrina en una malla firme y compacta, capaz de resistir la fibrinólisis. En la deficiencia del FEF, los estudios de coagulación básicos (TP y KPTT) son normales y para su diagnóstico, debe realizarse la prueba de solubilidad del coágulo en urea 5M (55).

La hemorragia cerebral espontánea o por traumas mínimos, es un rasgo distintivo de la enfermedad. En el recién nacido que sufre una hemorragia cerebral primaria, deberá siempre tenerse en cuenta la posibilidad de un déficit de factor XIII. También se acompaña de otras manifestaciones clínicas hemorrágicas y no hemorrágicas como por ejemplo el sangrado luego de la caída del cordón umbilical en el neonato, abortos recurrentes en la mujer y oligospermia con infertilidad en el hombre.

La vida media del FEF es de aproximadamente 9 días y los valores hemostáticos de mínimos son de alrededor del 5% por lo que el tratamiento con reposición de plasma fresco congelado se realiza con 1 a 2 unidades cada 4 semanas. También pueden usarse crioprecipitados y concentrados de factor XIII como el Fibrogammin® con excelentes resultados y sin desarrollo de inhibidores (56).

Enfermedad hemorrágica del recién nacido

Constituye un síndrome hemorrágico por deficiencia de vitamina K con tres subtipos diferentes: el temprano, el clásico y el tardío. Frecuentemente se asocia al uso de antibióticos y anticonvulsivantes por parte de la madre, pero muchos casos son idiopáticos (57, 58). El subtipo temprano, se presenta inmediatamente después del parto con equimosis, sangrados por sitios de venopuntura y hemorragia intracraneal; el clásico ocurre entre los 2 a 7 días de vida en chicos con pobre ingesta oral y el tardío ocurre en chicos de 1 a 3 meses con alimentación exclusiva con pecho materno; otras causas asociadas pueden ser la colestasis o la malabsorción (59). La manifestación clínica más frecuente de la enfermedad hemorrágica del recién nacido es la hemorragia intracerebral severa.

Los niños que padecen esta enfermedad tienen bajos niveles de vitamina K, aumento de niveles de formas decarboxiladas de factores K dependientes VII, IX, X, II, proteína C, proteína S y prolongación del tiempo de protrombina (60, 61).

Muchos casos ocurren en neonatos que no han sido suplementados con vitamina K. La concentración de esta vitamina en el cordón umbilical es del 10% con respecto a la que hay en el plasma materno, mientras que en la leche materna es el 15% de la existente en la leche vacuna. La prevención de la enfermedad hemorrágica del recién nacido es efectiva con 1mg de vitamina K intramuscular en el nacimiento según lo recomendado por la Academia Americana de Pediatría (62).

Enfermedad de Von Willebrand

La enfermedad de Von Willebrand (EvW) es una entidad clínica y genéticamente heterogénea caracterizada por manifestaciones hemorrágicas secundarias al déficit o anomalía del factor von Willebrand. Dicho factor es una glicoproteína adhesiva del plasma, plaquetas y células endoteliales fundamental para la hemostasia primaria. Asimismo, se encarga de proteger la lisis del factor VIII mediada por serinoproteasas.

Tiene una prevalencia, que en general se considera subestimada, del 0,82 al 1,6% (63).

Las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes son los sangrados mucocutáneos como epistaxis, hematomas, hemorragia gastrointestinal y meno-metrorragia. Sin embargo, se han reportado casos de hemorragia cerebral en pacientes con EvW secundaria a factores desencadenantes como traumatismos y también hemorragia espontánea del SNC con compromiso de ganglios basales. En estos casos resulta fundamental el manejo hemostático con desmopresina, crioprecipitados y factor VIII, así como la corrección quirúrgica del hematoma (64-67).

Teleangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH)

La THH o enfermedad de Osler-Weber-Rendu se caracteriza por una mutación del cromosoma 9q33-q34 en algunas familias y afectación del cromosoma 12 en otras, aunque es posible que haya compromiso de otros genes todavía no identificados (68). El gen afectado en el cromosoma 9 ha sido identificado como endogлина (THH tipo 1) (69) y en el cromosoma 12 como alk-1 (THH tipo 2) (70); ambos genes codifican los receptores y ligandos para la superfamilia del factor de crecimiento y transformación beta (TGF-β) que se encarga de varios procesos de las células endoteliales como migración, proliferación y adherencia a la matriz subendotelial. La

interferencia con la acción del TGF- β es causa de displasia vascular.

El diagnóstico de la THH se realiza con dos de los siguientes criterios: epistaxis recurrente, transmisión autosómica dominante, teleangiectasias y compromiso visceral (68).

Los síntomas neurológicos incluyen: migraña, abscesos cerebrales, accidente cerebro vascular, convulsiones, hemorragia subaracnoidea e intracerebral, (71) siendo todos ellos más frecuentes cuando hay historia familiar o personal de fistulas arteriovenosas pulmonares (72).

En las dos terceras partes de los pacientes que desarrollan síntomas neurológicos, la causa principal son las malformaciones arteriovenosas (MAVs) pulmonares (73), mientras que en el tercio restante las malformaciones arteriovenosas cerebrales o espinales son causa de hemorragia subaracnoidea, convulsiones o paraparesia (74).

Con respecto al screening, se aconseja que a aquellos pacientes con antecedentes familiares de MAVs cerebrales, se les realice en la infancia una resonancia magnética con angiografía y aunque no entraran en este grupo también se busque MAVs pulmonares ya que existe riesgo de sufrir abscesos cerebrales y accidentes cerebrovasculares. En el tratamiento de pacientes con MAVs cerebrales han sido útiles la cirugía vascular, la radiocirugía estereotáxica y la embolización selectiva (68). Los pacientes con MAVs intratorácicas, en la actualidad son sometidos a embolización selectiva, con el objetivo de cortar la "conexión pulmonar".

Déficit congénito de glicoproteínas plaquetarias

Dentro de este grupo entran en consideración dos entidades sumamente infrecuentes que son la trombostenia de Glanzmann secundaria a la ausencia de la glicoproteína de unión al fibrinógeno (GP IIb IIIa), y el síndrome de Bernard-Soulier caracterizado por la carencia de la glicoproteína IbIX (GP IbIX) de unión al factor Von Willebrand. Las manifestaciones hemorrágicas de la primera son en general la equimosis, epistaxis y menometrorragia con un 2% de sangrado cerebral; mientras que para la segunda se ha reportado una incidencia del 4% de hemorragia intracraneal (75, 76). La única opción terapéutica válida para estos casos es la transfusión de plaquetas.

ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS

Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)

La PTI es una de las causas más frecuentes de plaquetopenia en la práctica clínica, con una incidencia aproximada de 1 cada 10.000 personas y es secundaria a la producción de autoanticuerpos reactivos que se unen a las plaquetas y acortan su vida media (77).

Las hemorragias en el SNC no constituyen la manifestación clínica más frecuente, pero cuando se presentan pueden tener consecuencias devastadoras. Se las ha asociado con aquellos pacientes que no tuvieron respuesta al tratamiento con esteroides, que presentaban conjuntamente una malformación arteriovenosa, (78) y con pacientes añosos, sobre todo mayores de 70 años e hipertensos. El manejo en estos casos debe ser agresivo y dirigido a una pronta recuperación del recuento plaquetario con gammaglobulina endovenosa (1g/k/d por 2 días), altas dosis de corticoides (1-2 g/d por 1 a 3 días) y reservar la esplenectomía para el paciente que no respondió a las medidas anteriores y previo a craneotomía en caso de hematoma intraparenquimatoso que requiera drenaje (79, 80). En el caso de los niños con PTI, la hemorragia en SNC tiene una incidencia menor al 1% (81) y se han reportado casos con buena respuesta a la evacuación quirúrgica (82).

Otra manifestación neurológica asociada con PTI, aunque infrecuente, es la mononeuritis múltiple; en la cual se pudo demostrar la presencia de hemorragias intra-neurales en un estudio post-mortem (83).

Hemorragia cerebral y enfermedad hepática

La disfunción hepática es responsable de una serie de alteraciones en la hemostasia que abarcan la disminución de factores K dependientes, disfibrinogenemia por aumento de residuos de ácido siálico, hiperfibrinólisis por falla en la producción de α 2-antiplasmina y trombocitopenia. En consecuencia, la hemorragia cerebral espontánea es más frecuente en este grupo de pacientes, que incluso presentan mayor incidencia de re-sangrado luego de la evacuación quirúrgica (84). Dentro de este grupo, los que tienen historia de consumo excesivo y crónico de alcohol mostraron una mayor predisposición al desarrollo de hematomas lobares en contraposición con

los hematomas hipertensivos de localización más profunda (85).

Recuentos plaquetarios mínimos para procedimientos invasivos en neurología

Teniendo en cuenta el uso de las transfusiones de plaquetas en los últimos años, se han adoptado normas en base a valores hemostáticos mínimos y situación clínica del enfermo que nos ayudan a saber el momento y la indicación de una transfusión.

Estos datos salen fundamentalmente de consensos internacionales como el de la Sociedad Británica de Hematología y el Instituto Nacional de la Salud, que dicen lo siguiente: (86)

a) punción lumbar: transfusión de plaquetas con niveles inferiores a 20.000/mm³; preferentemente realizar el procedimiento dentro de la hora de la transfusión si el paciente tiene alto consumo (fiebre, sepsis).

b) cirugía mayor (neurocirugía): el valor hemostático mínimo a alcanzar debe ser de 80.000/mm³.

c) vía central no tunelizada: colocar el catéter con recuento mínimo de 30.000/mm³.

d) vía central tunelizada: recuento de 50.000/mm³.

REFERENCIAS

- 1) J.R. Corte Buelga, P. Rodriguez, et. al. Tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica. *Sangre* 1997; 42: 53-61.
- 2) Moschowitz E. An acute febrile pleichromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch. Intern. Med.* 1925, 36: 89-92.
- 3) Amotosi E. L., Utmann J. E., Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1996, 45: 139-159.
- 4) Bell W. R., Braine H. G., et al. Improved survival in thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325: 398-403.
- 5) Schmidt J. L. TTP. Successful treatment unlocks etiologic secrets. *Mayo Clin. Proc.* 1989, 64: 956-961.
- 6) Rock G. A., Sumak K. H., et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325:393.
- 7) Neild G.: The haemolytic uraemic syndrome. *Q. J. Med.* 1987, 63: 367,.
- 8) Ashkenazi S.: Role of bacterial cytotoxins in hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu. Rev. Med.* 1993, 44:11,.
- 9) Kaplan B.S., Proesmans W. The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants. *Semin Hematol* 1987, 24: 1480.
- 10) Morrison D. M., Tyrell D. J., et al. Colonic biopsy in verotoxin -hemorrhagic colitis and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Clin. Patol.* 1985, 86:108.
- 11) Kovacs M. J., Roddy J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura following hemorrhagic colitis due to E.coli 0157:H7. *Am. J. Med.* 1980, 88: 177.
- 12) Symmers W. S. C. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia. *Br. Med. J.* 1952, 2: 897-903.
- 13) Kwaan H. C. Introduction: Thrombotic microangiopathy. *Semin. Haematol.* 1987, 24: 69-70.
- 14) Kwaan H. C. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin. Haematol.* 1987, 24: 144-147.
- 15) Moake J. L., Rudy C. K., et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in cronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1982, 307: 1432-5.
- 16) Moake J. L., Byrnes J. J., et al. Abnormal VIII: von Willebrand factor patterns in the plasma of patients with the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 1984, 64: 592-8.
- 17) Charba D., Moake J. L., et al. Abnormalities of von Willebrand factor multimers in drug associated thrombotic microangiopathies. *Am. J. Hematol.* 1993, 42: 268-277.
- 18) Fangos J. A., Moake J. L., et al. Cryosupernatant regulates accumulation of unusually large vWf multimers from endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1989, 256: H1635-H1644.
- 19) Moake J. L., Byrnes J. J., et al. Effects of fresh frozen plasma and its cryosupernatant fraction on von Willebrand factor multimeric forms in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1985, 65:1232-6.
- 20) Furlan M., Robles R., et al. Partial purification and characterization of protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996, 87: 4223-34.

- 21) Dent J. A., Berkowitz S. D., et al. Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87: 6306-10.
- 22) Furlan M., Robles R., Galbusera M., et al. Von Willebrand factor -cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339 (22):1578-1584.
- 23) Rosenberg R., Aird W. Vascular bed specific hemostasis and hypercoagulable states. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340 (20): 1555-1564.
- 24) Mitra D., Jaffe E. A., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic uremic hemolytic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997, 89: 1224-1234.
- 25) Jimenez J., J. y W., Mauro L. M., et al. Elevated endothelial microparticles in thrombotic thrombocytopenic purpura: findings from brain and renal microvascular cell culture and patients with active disease. *Br. J. Haematol.* 2001, 112 (1): 81-90.
- 26) Bennet C., Connors J., Carwile J., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342 (24): 1773-1777.
- 27) Thrombotic thrombocytopenic purpura - Hemolytic uremic syndrome. *American Society of Hematology, Education Program Book* 1998, 379-382.
- 28) Asherson R. A. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998; 7 Suppl. 2: S55-62.
- 29) Cervenky K. C., Sawitzke A. D. Relapsing catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a mimic for thrombotic thrombocytopenic purpura? *Lupus* 1999; 8(6): 477-81.
- 30) Piastra M., Curro V., Chiaretti A., et al. Intracranial hemorrhage at the onset of thrombotic thrombocytopenic purpura in an infant: therapeutic approach and intensive care management. *Pediatr. Emerg. Care* 2001, 17(1): 42-5.
- 31) Roncero I., Soto A. A pseudopsychiatric case caused by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2000 28 (4): 267-9.
- 32) Lewellan D. R., Singerman L. J. Thrombotic thrombocytopenic purpura with optic disk neovascularization, vitreous hemorrhage, retinal detachment and optic atrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 1980, 89: 840.
- 33) Percival S.P.B.: Ocular findings in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Ophthalmol.* 1970, 54: 73.
- 34) Bakshi R., Shaikh Z. A., Bates V. E., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: brain CT and MRI findings in 12 patients. *Neurology* 1999 52(6): 1285-8.
- 35) Garret W.T., Chang C.W., et al. Altered mental status in thrombotic thrombocytopenic purpura is secondary to non convulsive status epilepticus. *Ann Neurol* 1997,40 (2): 245-6.
- 36) Rose M., Elder A., et al. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Med.* 1987, 83: 437-444.
- 37) B. Sirohi, R. Saso, R. Powles, et al. Role of Defibrotide and therapeutic plasma exchange in the management of transplant associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a single center experience. Abstract #5193 Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood* 2000 Nov., 96 (11), 334b.
- 38) Rock G. A., Shumak K. H., et al. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 1996, 94: 1.
- 39) Tezanos Pinto M., Fernandez J., et al. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis* 1992, 22 (5): 259-267.
- 40) Chang C., Shen M. Mononeuropathy multiplex in hemophilia: an electrophysiologic assessment. *Eur Neurol.* 1998 Jul.; 40 (1): 15-8.
- 41) Nakau H., Maruishi M., et al. Successful surgical removal of a large arteriovenous malformation in a patient with hemophilia: case report. *Neurosurgery* 1998 Dec., 43 (6): 459-1461.
- 42) Ray M., Marwaha R. K., et al. Facial nerve palsy in an infant with hemophilia A. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1999 Jan-Feb., 16 (1): 71-4.
- 43) Schmitz A., Wallny T., et al. Spinal epidural hematoma in hemophilia A. *Haemophilia* 1998 Jan.; 4 (1): 51-5.
- 44) Mizuguchi M., Kano H, et al. Weber syndrome caused by intracerebral hemorrhage in a hemophilic boy. *Brain Dev.* 1993 Nov-Dec.; 15 (6): 446-7.
- 45) Andes W. A., Wulff K. Head trauma in hemophilia. A prospective study. *Arch. Inter. Med.* 1984, 144 (10): 1981-3.
- 46) Myers D. J., Moossy J. J., Ragni M. V. Fatal clival subdural hematoma in a hemophilic. *Ann Emerg. Med.* 1995 Feb.; 25 (2): 249-52.
- 47) Lee C. A., Ironside J. W., Bell J. E. Retrospective neuropathological review of prion disease in UK haemophilic patients. *Thromb Haemost* 1998 Dec.; 80 (6): 909-11.
- 48) Rice K. M., Savidge G. F. NovoSeven (recombinant factor VIIa) in central nervous systems bleeds. *Haemostasis* 1996; 26 Suppl. 1: 131-4.
- 49) Shapiro A. D. Recombinant factor VII in the treatment of bleeding in hemophilic children with inhibitors. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000, 26 (4): 413-9.

- 50) Papa M. L., Schisano G., Franco A. Congenital deficiency of factor VII in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994 Feb.; 25(2): 508-10.
- 51) Worth L. L., Hoots W. K. Development of a subdural vein thrombosis following aggressive factor VII replacement for postnatal intracranial haemorrhage in a homozygous factor VII-deficient infant. *Haemophilia* 1998 Sep.; 4(5): 757-61.
- 52) Barozzino T., Sgro M. Fetal bilateral subdural haemorrhages. Prenatal diagnosis and spontaneous resolution by time of delivery. *Prenat. Diagn.* 1998 May; 18 (5): 496-503.
- 53) Mustafa M. H., Bernstein R. A. Spontaneous spinal epidural hematoma, Brown-Sequard syndrome, and factor XI deficiency. *Ann Intern. Med.* 1987 Mar.; 106 (3): 477-8.
- 54) Castaman G., Ruggeri M. Clinical usefulness of desmopressin for prevention of surgical bleeding in patients with symptomatic heterozygous factor XI deficiency. *Br. J. Haematol.* 1996 Jul.; 94 (1): 168-70.
- 55) Miloszewski K. Factor XIII deficiency. Review. *Brit. J. Haematol.* 1999, 107:464-484.
- 56) Stirling D., Ludlam C.A., et al. Therapeutic concentrates for the treatment of congenital deficiencies of VII, XI, XIII. *Semin. Thromb. Hemost.* 1993, 19: 48.
- 57) Monslet U., Hansen E.. A review of vitamin K: epilepsy and pregnancy. *Acta Neurol. Scand.* 1992, 85: 39.
- 58) Cornelissen M., Steegers - Theunissen R. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993, 168: 884.
- 59) Hogenbirk K., Peters M.; et al. The effect of formula versus breast feeding and exogenous vitamin K1 supplementation on circulating levels of vitamin K1 and vitamin K dependent clotting factors. *Eur. J. Pediatr.* 1993, 152: 72.
- 60) von Kries, Greer F. R.; et al. Assessment of vitamin K status of the newborn infant. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993, 16:231.
- 61) Bovill E. G., Soll R. F., et. al. Vitamin K1 metabolism and the production of des-carboxy prothrombin and protein C in the term and premature neonate. *Blood* 1993, 81: 77.
- 62) American Academy of Pediatrics Vitamin K Ad Hoc Task Force: Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993, 91: 1001.
- 63) Rodhegiro F., Castaman G., et. al. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand disease. *Blood* 1987, 69: 454.
- 64) del Zoppo G. J., Mori E. Hematologic causes of intracerebral hemorrhage and their treatment. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1992 Jul.; 3 (3): 637-58.
- 65) Almaani W. S., Awidi A. S. Spontaneous intracranial hemorrhage secondary to von Willebrand's disease. *Surg. Neurol.* 1986 Nov.; 26 (5): 457-60.
- 66) Mizoi K., Onuma T., Mori K. Intracranial hemorrhage secondary to von Willebrand's disease and trauma. *Surg. Neurol.* 1984 Nov.; 22 (5): 495-8.
- 67) Mullaart R. A., Van Dongen P., Gabreels F. J., van Oostrom C. Fetal periventricular hemorrhage in von Willebrand's disease: short review and first case presentation. *Am J. Perinatol.* 1991 May.; 8 (3): 190-2.
- 68) Gutmacher A., Marchuk D., White R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333: 918-924.
- 69) Mc Allister K., Grogg J., et al. Endoglin a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene of hereditary hemorrhagic telangiectasia type I. *Nat Genet* 1994; 8: 345-51.
- 70) Showlin C., Letarte M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999 (54), 8: 714-129.
- 71) Roman G., Fisher, et al. Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of two cases and review of the literature. *Ann Neurol.* 1978, 4:130-144.
- 72) Adams H. P., Subbiah P., et al. Neurologic aspects of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch. Neurol.* 1977, 34: 101-4.
- 73) White R., Lynch-Nyan A., et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long term outcome embolotherapy. *Radiology* 1988, 169: 663-9.
- 74) Willinsky R., Lasjaunias P., et al. Multiple cerebral arteriovenous malformations: review of our experience from 203 patients with cerebral vascular lesions. *Neuroradiology* 1990, 32: 207-10.
- 75) George J. N., Caen J. P., et al. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood* 1990, 75:1383.
- 76) George J. N., Nurden A. T. Inherited disorders of platelet membrane: Glanzmann's thrombasthenia, Bernard-Soulier syndrome, and other disorders. Hemostasis and thrombosis: basics principles and clinical practice, 3 ed. Edited by RW Colman, J. Hirsch, p. 652. Lippincott Philadelphia 1993.
- 77) Berchtold P., Mc Millan R.: therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 1989, 74: 2309.
- 78) Brenner B., Guilburd J. N., Tatarsky I., Doron Y., Goldsher D. Spontaneous intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura. *Neurosurgery* 1988 Apr.; 22 (4): 761-4.
- 79) Kobayashi H., Sagawa K., Watanabe N., Morito T., Kazuta Y., Takase Y., Kasukawa R. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicated by intracra-

nial hemorrhage in a 78-year-old male. Fukushima J. Med. Sci. 1995 Jun.; 41 (1): 79-86.

80) Stasi R., Stipa E., Masi M., Cecconi M., Scimo M. T., Oliva F., Sciarra A., Perrotti A. P., Adomo G., Amadori S., et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am. J. Med. 1995 May; 98 (5): 436-42.

81) Lightsey A. L. Jr, McMillan R., Koenig H. M. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Aggressive management of life-threatening complications. JAMA 1975 May. 19; 232(7): 734-6.

82) Roizin H., Ballin A., Hadani M., Barzilay Z. Intracerebral hemorrhage in an infant with idiopathic thrombocytopenic purpura: approach to the surgical management. Isr. J. Med. Sci. 1993 Nov.; 29 (11): 713-5.

83) Greenberg M. K., Sonoda T. Mononeuropathy multiplex complicating idiopathic thrombocytopenic purpura. Neurology 1991 Sep.; 41 (9): 1517-8.

84) Niizuma H., Suzuki J., Yonemitsu T., Otsuki T. Spontaneous intracerebral hemorrhage and liver dysfunction. Stroke 1988 Jul.; 19 (7): 852-6.

85) Monforte R., Estruch R., Graus F., Nicolas J. M. Urbano-Marquez A. High ethanol consumption as risk factor for intracerebral hemorrhage in young and middle-aged people. Stroke 1990 Nov.; 21(11): 1529-32.

86) B. J. Hunt. Consensus conference on platelet transfusion, indications for therapeutic platelet transfusions. Blood Reviews 1998: 227-233.