

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

Púrpura trombocitopénica trombótica asociada a COVID-19

Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19

Dora Elizabeth Montiel¹ , Estela Torres Taboada¹, Magali Jarolin¹, Verónica Taboada¹, Claudia Alderete¹, Luz Negri¹¹ Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Nacional de Itauguá, Departamento de Medicina Interna, Central, Itauguá, Paraguay**Correspondencia:** Dora Montiel, dradoramontiel@hotmail.com**Responsable editorial:** Ángel Ricardo Rolón Ruiz Díaz**Cómo referenciar este artículo:** Montiel DE, Torres Taboada E, Jarolin M, Taboada V, Alderete C, Negri L. Púrpura trombocitopénica trombótica asociada a COVID-19. Rev. salud publica Parag. 2021; 11(1): 117-120

Recibido el 03 de febrero del 2021, aprobado para publicación el 22 de febrero del 2021

RESUMEN

Introducción: La púrpura trombocitopénica trombótica es una patología rara, ha sido asociada a la infección por el virus *SARS-CoV-2*.**Presentación del caso:** Mujer de 27 años, consulta por cuadro de 12 días con tos, astenia, cefalea, dolor muscular, pérdida del olfato y del gusto. Se le realiza hisopado nasofaríngeo retorna positivo para *SARS-CoV-2*. Recibe tratamiento ambulatorio. 48 horas antes del ingreso presenta parestesias en mano derecha que asciende al miembro superior derecho, con disminución de la fuerza muscular en hemicuerpo derecho, desvío de la comisura labial hacia el lado opuesto, recuperación de la fuerza muscular 40 minutos después, es traída al Hospital Nacional. Examen Físico: FC 80 por minuto, FR 20 por minuto, PA 120-80 mmHg, temperatura 36,2°, conjuntivas pálidas. Examen sistema nervioso: normal, resto del examen físico sin datos de valor. Pruebas laboratoriales: Glóbulos rojos 2,45 por 10⁹, hemoglobina (Hb 7,6 g/dl), hematocrito (Hto 22%), plaquetas 34.000 por mm³. Reticulocitos 12,6% (0,5-2%), urea 30 mg/dl, creatinina 0,76 mg/dl, bilirrubina total 3,05 mg/dl bilirrubina directa 0,79 mg/dl, bilirrubina indirecta 2,26 mg/dl, haptoglobina 2mg/dl, GOT 45 U/L, GPT 27 U/L, LDH 1553 UI, PCR 2.4 mg/dl. Serología: toxoplasmosis. IgG 924,2. IgM 0,2 (negativo), rubéola: IgG 283,30, IgM 0,2 (negativo), citomegalovirus IgG 165,2 IgM 0,5 negativo. Herpes HSV1 y 2 IgG positivo IgM negativo, C3 154, C4 25 mg/dl (10-40 mg/dl), test de Coombs directo negativo, ferritina 1380 ng/ml. Anticuerpo antinuclear (ANA), anticuerpo anti DNA de doble cadena (anti DNA), negativo. Frotis de sangre periférica: esquistocitos (+++). Tomografía de cráneo normal. Tomografía de tórax: infiltrado intersticial bibasal leve bilateral. Se realiza el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), recibe 100 mg de metilprednisolona, plasma fresco, glóbulos rojos,

falleció 24 horas después durante la plasmaferesis de un sangrado en el sistema nervioso central.

Conclusión: La PTT es una patología grave, puede presentarse en pacientes con COVID-19.**Palabras clave:** COVID-19, Púrpura trombocitopénica trombótica, Virus *SARS-CoV-2*

ABSTRACT

Introduction: Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare pathology, it has been associated with infection by the *SARS-CoV-2* virus.**Case presentation:** 27-year-old woman, consultation for 12 days with cough, asthenia, headache, muscle pain, loss of smell and taste. Nasopharyngeal swab is performed and returns positive for *SARS-CoV-2*. Receive outpatient treatment. 48 hours before admission, she presented paresthesia in the right hand that ascends to the right upper limb, with decreased muscle strength in the right hemibody, deviation of the labial commissure to the opposite side, recovery of muscle strength 40 minutes later, she is brought to the Hospital Nacional. Physical Exam: HR 80 per minute, RR 20 per minute, BP 120-80 mmHg, temperature 36.2 °, pale conjunctiva. Nervous system exam: normal, rest of the physical exam without valuable data. Laboratory tests: Red blood cells 2.45 per 10⁹, hemoglobin (Hb 7.6 g/dl), hematocrit (Ht 22%), platelets 34,000 per mm³. Reticulocytes 12.6% (0.5-2%), urea 30 mg / dl, creatinine 0.76 mg/dl, total bilirubin 3.05 mg / dl direct bilirubin 0.79 mg / dl, indirect bilirubin 2.26 mg / dl, haptoglobin 2mg / dl, GOT 45 U / L, GPT 27 U / L, LDH 1553 UI, CRP 2.4 mg / dl. Serology: toxoplasmosis. IgG 924.2. IgM 0.2 (negative), rubella: IgG 283.30, IgM 0.2 (negative), cytomegalovirus IgG 165.2 IgM 0.5 negative. Herpes HSV1 and 2 positive IgG negative IgM, C3 154, C4 25 mg / dl (10-40 mg / dl), negative direct Coombs test, ferritin 1380 ng / ml. Anti-nuclear antibody (ANA),

anti-double-stranded DNA antibody (anti-DNA), negative. Peripheral blood smear: schistocytes (+++). Normal skull tomography. Chest tomography: bilateral mild bibasal interstitial infiltrate. The diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) was made, he received 100 mg of methylprednisolone, fresh plasma, red blood cells, he died 24 hours later during plasmapheresis of a bleeding in the central nervous system.

Conclusion: TTP is a serious pathology, it can occur in patients with COVID-19

Keywords: COVID-19, Thrombotic thrombocytopenic purpura, SARS-CoV-2 virus

INTRODUCCIÓN

EL 31 de diciembre de 2019, China notificó un brote de neumonía en Wuhan, provincia de Hubei. El 7 de enero de 2020, las autoridades sanitarias chinas confirmaron que este grupo estaba asociado con un nuevo coronavirus (*SARS-CoV-2*). Luego la infección se propagó a todo el mundo. La OMS el 11 de marzo 2020, declara una nueva pandemia. La presentación clínica principal de la enfermedad está representada por síntomas del tracto respiratorio: fiebre, tos, disnea⁽¹⁾. Por otro parte, la infección puede cursar también con manifestaciones clínicas variadas que están directamente relacionadas con el daño tisular viral o indirectamente como consecuencia de la respuesta inmunitaria producidas contra el virus. La activación del sistema inmunológico en respuesta a la infección por el virus *SARS-CoV-2*, puede desencadenar fenómenos de autoinmunidad⁽²⁾.

Se han descrito en la literatura por diferentes investigadores, varios trastornos inmunomediados en pacientes infectados con el virus *SARS-CoV-2*, como vasculitis^(3,4), trombocitopenia autoinmune⁽⁵⁾, síndrome hiperinflamatorio tipo Kawasaki inducido por *SARS-CoV-2*⁽⁶⁾, síndrome antifosfolípido⁽⁷⁾, miositis⁽⁸⁾, síndrome de Guillain Barré⁽⁹⁾.

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), es una patología poco frecuente con una incidencia de 4 a 5 casos por millón por año⁽¹⁰⁾. Es un síndrome trombótico microvascular oclusivo grave que se caracteriza por una trombocitopenia profunda, anemia hemolítica microangiopática y síntomas de isquemia de órganos. La PTT es el resultado de una deficiencia heredada o adquirida en la actividad de la metaloproteasa ADAMTS13, una enzima que escinde grandes multímeros recién liberados del factor von Willebrand (VWF) de las células endoteliales y plaquetas⁽¹⁰⁾, algunas infecciones están asociadas con el desarrollo del inhibidor de ADAMTS13 y otras no tienen un mecanismo claro para explicar la PTT. Se ha descrito la deficiencia adquirida del factor ADAMTS13 secundario a la producción de auto

anticuerpos contra la metaloproteasa después de una infección viral como el dengue⁽¹⁰⁾.

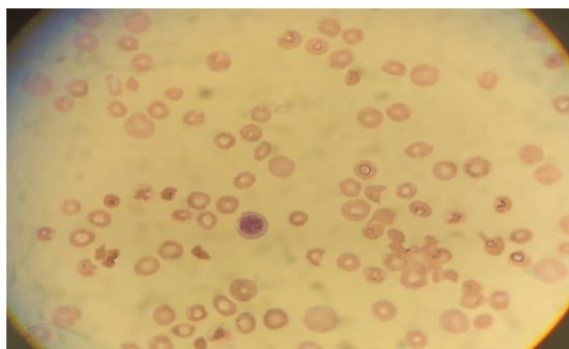
Esta entidad también ha sido reportada por Lima et al en Curitiba, Brasil⁽¹¹⁾, en un paciente con COVID-19⁽¹¹⁾. Ha sido asociada también con la infección por el virus dengue, el mecanismo puede explicarse por una alteración en la actividad de la enzima ADAMTS13, que conduce a púrpura trombocitopénica trombótica; o puede ser secundario a una lesión endotelial directa o indirecta por el virus, que conduce al síndrome urémico hemolítico. Se puede también detectar un inhibidor de ADAMTS13 (IgG) durante la fase aguda de la enfermedad sin anticuerpos anti plaquetarios detectables⁽¹⁰⁾.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 27 años, procedente de Itauguá, consulta por debilidad del hemicuerpo derecho; el cuadro se inicia 12 días antes del ingreso con tos seca que se acompaña de astenia, cefalea y dolor muscular. Se asocia pérdida del olfato y del gusto, acude a facultativo, se le realiza hisopado nasofaríngeo que retorna positivo para *SARS-CoV-2*. Recibe tratamiento ambulatorio. 48 hs antes del ingreso presenta parestesia en mano derecha que posteriormente asciende a todo el miembro superior derecho, minutos después presenta disminución de la fuerza muscular del lado derecho con desvío de la comisura labial hacia el lado opuesto, con recuperación de la fuerza muscular 40 minutos después, razón por la cual es traída al Hospital Nacional. Queda internada para estudios. Niega un cuadro similar al anterior. Refiere antecedentes de ovario poliquístico con tratamiento con anticonceptivos orales. Examen Físico: Ectoscopia: Paciente de sexo femenino de 27 años cuya edad cronológica coincide con la biológica, lucida, orientada en tiempo, persona y espacio, normosómica, hipertrófica, de hábito brevilínea. Adopta en el lecho la posición en decúbito dorsal. Signos vitales. FC 80 por minuto, FR 20 por minuto, PA 120-80 mmHg, temperatura 36,2 °. Conjuntivas pálidas. Sistema nervioso: lúcida, Glasgow 15 de 15. Palabra y lenguaje conservados, motilidad activa y pasiva conservados, trofismo conservado, pares craneales conservados, sin signos meníngeos ni déficit motor. Semiología psiquiátrica no aparenta ser portadora de patología psiquiátrica. Resto del examen sin datos de valor. Pruebas laboratoriales: Glóbulos rojos 2,45 por 10⁹, hemoglobina (Hb 7,6 g/dl), hematocrito (Hto 22%), plaquetas 34000 por mm³, reticulocitos 12,6% (0,5-2%). IRF 39,1%, A1C 4,4 %, urea 30 mg/dl, creatinina 0,76 mg/dl, bilirrubina total 3,05 mg/dl, bilirrubina directa 0,79 mg/dl, bilirrubina indirecta 2,26 mg/dl, haptoglobina 2 mg/dl, GOT 45 U/L, GPT 27 U/L, sodio 139 mEq/L, potasio 4,1 mEq/L, cloro 101 mEq/L, LDH 1553 UI, PCR 2.4 mg/dl, IgA 222 mg/dl, IgG 1223 mg/dl, IgM 119 mg/dl.

Serología: toxoplasmosis. IgG 924,2. IgM 0,2 (negativo), rubeola: IgG 283,30, IgM 0,2 (negativo), citomegalovirus IgG 165,2 IgM 0,5 negativo, Herpes HSV1 y 2 IgG positivo IgM negativo, C3 154, C4 25 mg/dl (10-40 mg/dl), ferritina 1380 ng/ml. Anticuerpo antinuclear (ANA) negativo, anticuerpo anti DNA de doble cadena (anti DNA) negativo, anticuerpo anti-antígeno nuclear extractable: 0,2 negativo. Frotis de sangre periférica: presencia de eritroblastos en sangre periférica, plaquetas disminuidas. Serie roja esferocitos, esquistocitos (+++), crenocitos, dacriocitos, policromatofilia. Ver figura 1.

Figura 1. Frotis de sangre periférica: presencia de eritroblastos en sangre periférica, plaquetas disminuidas. Serie roja esferocitos, esquistocitos, crenocitos, dacriocitos, policromatofilia



Se realiza tomografía de cráneo, sin hallazgos patológicos. Se realiza el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica, sin dosaje del factor ADAMTS13 debido a que no se realiza en nuestro Hospital.

Recibe tratamiento con 100 mg de metilprednisolona, perfusión de plasma fresco, transfusión de glóbulos rojos, plasmaféresis. La paciente bruscamente presenta descenso de la escala de coma de Glasgow (3/15) durante el procedimiento, seguido de paro cardiorrespiratorio que no responde a maniobras de reanimación, el cuadro fue interpretado como un sangrado en sistema nervioso central.

Figura 2. Tomografía de cráneo normal

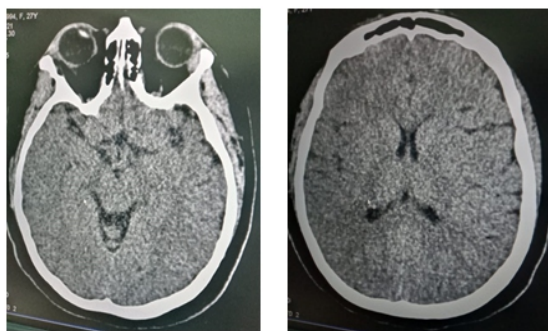
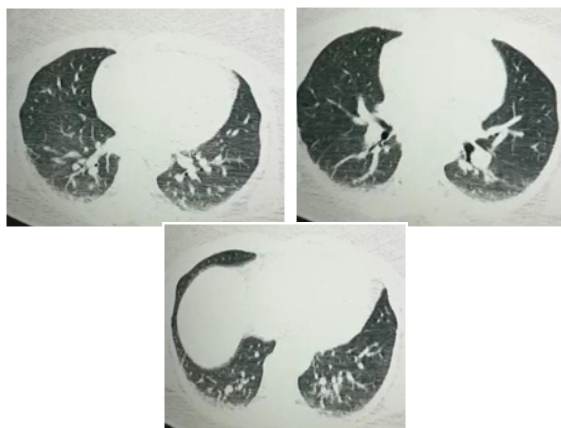


Figura 3. Tomografía de tórax al ingreso. Infiltrado intersticial bilateral leve bibasal



DISCUSIÓN

Los pacientes con COVID-19 pueden presentar una respuesta inmune alterada en su intento de controlar la infección viral, ello puede dar lugar a fenómenos autoinmunes. Los mecanismos serían por mimetismo molecular entre epítopos virales y autoepítopos, ruptura de la tolerancia, activación de espectadores inespecíficos, presentación de superantígenos, estimulación de las plataformas del inflammasoma y liberación de interferón tipo I^(2,12).

La púrpura trombocitopénica trombótica es una entidad rara, se ha descrito en la literatura asociada a otras infecciones virales como el dengue, nuestra paciente consultó el día 12 de la enfermedad por COVID-19, la serología dengue en nuestra paciente no fue realizada⁽¹⁰⁾.

Lima et al⁽¹¹⁾, reportaron un paciente con neumonía severa por COVID-19, en Curitiba, Brasil, que requirió asistencia respiratoria mecánica, en el curso de la evolución, día 18 de la enfermedad, presentó anemia, trombocitopenia, reticulocitos elevados, lacticodehidrogenasa elevada, presencia de esquizocitos en sangre periférica asociados con episodios de confusión mental sin disfunción renal o hepática. Se consideró el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), sin dosaje del factor ADAMTS13 debido a dificultades técnicas. Fue tratado con plasmaféresis asociada con pulso de corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa. Tras el inicio de la plasmaféresis, presentó resolución de la confusión mental y mejoría progresiva en los cambios de laboratorio. El tratamiento se suspendió a los 9 días de plasmaféresis con pruebas normales⁽¹¹⁾.

Nuestra paciente presentó persistencia de la cefalea desde el inicio del cuadro, parestesias en hemisferio derecho alternando con el lado izquierdo en el día 12 de la enfermedad por COVID-19. El examen neurológico al ingreso fue normal. La tomografía de

de cráneo fue normal, los hallazgos laboratoriales revelaron Hb de 7,6g/dl, el test de Coombs directo fue negativo, los valores de LDH aumentada, reticulocitos aumentados, haptoglobina descendida, el frotis de sangre periférica mostró esquistocitos, esferocitos. El cuadro clínico fue interpretado como una púrpura trombocitopénica trombótica, se inició tratamiento con pulsos de 100 mg de metilprednisolona, perfusión de plasma fresco, y glóbulos rojos, durante el tratamiento con la primera sesión de plasmaferesis, la paciente bruscamente entra en coma Glasgow 3/15, seguido de un paro cardiorrespiratorio que no responde a maniobras de reanimación, el cuadro fue interpretado como un sangrado en sistema nervioso central. La púrpura trombocitopénica trombótica, es un cuadro grave, puede presentarse como complicación del COVID-19 y esta complicación debe ser sospechada en pacientes con COVID-19. Otras manifestaciones hematológicas autoinmunes descritas en pacientes con COVID -19 son anemia hemolítica, síndrome de Evans, púrpura trombocitopénica inmune⁽²⁾. Los posibles mecanismos que explican la relación entre la autoinmunidad y COVID-19 incluyen el mimetismo molecular y la activación del espectador⁽¹²⁾.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la secuencia temporal en este caso sugiere, que COVID-19 fue un factor causal en la aparición de la púrpura trombocitopénica trombótica en esta paciente. Este caso demuestra la necesidad de estar atento a las complicaciones asociadas al COVID-19.

Conflicto de interés: Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Financiación: Fondos propios del autor.

Contribuciones: DM, ET, MJ, VT, CA, y LN recolectaron la información, condujeron, y analizaron la base de datos. DM, CA y LN redactaron el manuscrito. Revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RSPP y/o del INS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang D, Hu B, Hu C y col. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

2. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet

tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2020; 8 (17): 3621-3644. doi:10.12998/wjcc.v8.i17.3621

3. Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Maria Faggioli P, Mazzone A. Vasculitis cutánea simétrica en la neumonía COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 doi: 10.1111/jdv.16589.

4. Roncati L, Ligabue G, Fabbiani L, Malagoli C, Gallo G, Lusenti B, Nasillo V, Manenti A, Maiorana A. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol*. 2020 Aug; 217:108487. doi: 10.1016/j.clim.2020.108487. Epub 2020 May 29. PMID: 32479986

5. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Púrpura trombocitopénica inmune en un paciente con Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 : e43.

6. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. Síndrome hiperinflamatorio tipo Kawasaki inducido por SARS-CoV-2: un nuevo fenotipo de COVID en niños. *Pediatría*. 2020; 146 : e20201711.

7. Borghi MO , Beltagy A , Garrafa E et al. Los anticuerpos anti-fosfolípidos en COVID-19 son diferentes de los detectables en el síndrome anti-fosfolípido. *Front Immunol*. 2020; 11 584241

8. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, Hamroun S, Delettre AS, Thomas M, Herrou J, Riviere E, Mariette X. Miositis como manifestación de SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020: en línea antes de la impresión.

9. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Síndrome de Guillain-Barré asociado con SARS-CoV-2. *N Engl J Med* . 2020; 382 (26): 2574-2576. doi: 10.1056 / NEJMc2009191

10. Rossi FC, Angerami RN, de Paula EV, et al. A novel association of acquired ADAMTS13 inhibitor and acute dengue virus infection. *Transfusion*. 2010; 50(1):208-212. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02391.x

11. Lima JS, Johann AAK, Ribeiro L, et al. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA E INFECÇÃO POR CORONAVÍRUS. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020; 42:551-552. doi:10.1016/j.htct.2020.10.931

12. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Afecciones autoinflammatorias y autoinmunes en la encrucijada del COVID-19. *J Autoimmun* . 2020; 114: 102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506