

# *Púrpura trombocitopênica trombótica na apresentação de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil*

Lucia M. A. Campos<sup>1</sup>, Maria Silvia Spadoni<sup>2</sup>, Cintia M. Michelin<sup>3</sup>,  
Adriana A. Jesus<sup>1</sup>, Jorge D. A. Carneiro<sup>1</sup>, Clovis Artur Almeida da Silva<sup>4</sup>

## RESUMO

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma alteração hematológica rara e com risco de morte, caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e alterações neurológicas e/ou renais. A PTT foi descrita em raros pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e, até onde se sabe, a prevalência dessa manifestação em uma população de lúpus pediátrico ainda não foi estudada. Assim, entre janeiro de 1983 e dezembro de 2010, revisamos os prontuários de 5.508 pacientes acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do nosso hospital universitário. Foram identificados 279 (5,1%) casos de LESJ que preencheram os critérios de classificação do *American College of Rheumatology*. Dois destes (0,7%) apresentavam PTT, ambos no início do LESJ, e foram aqui descritos. Os dois pacientes tinham febre, anemia hemolítica microangiopática (com esquizócitos no sangue periférico) e trombocitopenia. O paciente do gênero masculino apresentava hemiparesia e proteinúria, e a paciente do gênero feminino tinha cefaleia persistente e hematúria. Ambos foram tratados com metilprednisolona endovenosa e plasmaferese quando do diagnóstico de PPT. Após tratamento, não houve recidiva da PTT, e hematócritos, contagens de plaquetas e níveis de desidrogenase láctica permaneceram normais. Em conclusão, a PTT é uma rara e grave manifestação no início do LESJ. Os casos relatados reforçam a importância de um diagnóstico precoce e de uma terapia agressiva em pacientes com PTT, devido à sua alta morbidade.

**Palavras-chave:** púrpura trombocitopênica trombótica, lúpus eritematoso sistêmico, criança, plasmaferese.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é o protótipo da doença autoimune, podendo afetar múltiplos órgãos e sistemas. Alterações hematológicas como anemia, leucopenia, trombocitopenia e transtornos da coagulação são características bem conhecidas dessa doença.<sup>1</sup>

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma doença rara e que representa risco de morte. Tal distúrbio hematológico se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e alterações neurológicas e/ou renais.<sup>2-5</sup>

Trata-se de distúrbio oclusivo microvascular, com células sanguíneas fragmentadas e esquizócitos no sangue periférico.<sup>3</sup>

O relato de PTT em pacientes com LESJ é raro.<sup>2-9</sup> Essa manifestação pode ocorrer antes do diagnóstico de lúpus,<sup>2</sup> quando da sua apresentação,<sup>3,4,6-8</sup> ou durante o curso da doença.<sup>5,9</sup> No entanto, até onde sabemos, a prevalência dessa grave manifestação na população pediátrica com lúpus ainda não foi estudada.

Assim, revisamos nossos dados de janeiro de 1983 a dezembro de 2010 e incluímos 5.508 pacientes da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança, da Faculdade

Recebido em 15/05/2011. Aprovado, após revisão, em 26/11/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Suporte Financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – bolsa 08/58238 para Clovis Artur Almeida da Silva), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico – CNPQ (300248/2008-3 para Clovis Artur Almeida da Silva), e Federico Foundation para Clovis Artur Almeida da Silva.

Unidades Pediátricas de Reumatologia e Hematologia, Instituto da Criança; Divisão de Reumatologia, Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo e Centro de Hematologia de São Paulo, São Paulo, Brasil.

1. Doutor em Ciências, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP

2. Aluna do curso de Graduação em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo/Sorocaba – PUC-SP

3. Pós-graduanda em Medicina, FMUSP

4. Professor Livre-Docente, Responsável pela Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas – ICr-HC-FMUSP

Correspondência para: Prof. Clovis Artur Almeida da Silva. Rua Araíozes, 152/81 – Vila Madalena. CEP: 05442-010. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: clovis.silva@icr.usp.br

de Medicina da Universidade de São Paulo. Identificamos 279 (5,1%) casos que atendiam aos critérios de classificação de LESJ do *American College of Rheumatology* (ACR).<sup>10</sup> Dois casos (0,7%) apresentavam PTT quando da apresentação do LESJ, tendo sido aqui descritos. O relato de tais casos foi aprovado pelo Comitê de Ética Local do nosso hospital universitário.

## RELATO DE CASOS

### Caso 1

O paciente é um menino de 10,5 anos de idade, que apresentou exantema petequial difuso, sangramento espontâneo oral e nasal, hematuria macroscópica, hematêmese, e ainda febre alta por 15 dias. Em seguida, o paciente teve convulsões, sendo hospitalizado em nosso serviço devido à hemiparesia proporcional à direita e disartria secundária a acidente vascular encefálico na área frontal esquerda. Ele apresentou ainda anorexia, fotossensibilidade, eritema malar e palmar, artralgia e hepatomegalia. Na ocasião, os resultados dos exames laboratoriais foram os seguintes: hemoglobina, 5,7 g/L; hematócrito, 17%; reticulócitos, 13%; leucócitos totais, 4.800/mm<sup>3</sup> (64% neutrófilos, 31% linfócitos, 2% eosinófilos e 3% monócitos); plaquetas, 8.000/mm<sup>3</sup>; desidrogenase láctica (LDH), 4.069 U/L (normal 141–231); teste de Coombs direto negativo; D-dímero, 4.632 ng/mL (normal < 500); proteína C-reativa (PCR), 13,5 mg/dL (normal < 5); EAS com 102.000 eritrócitos e cilindros granulados; ureia, 40 mg/dL; creatinina, 0,45 mg/dL; proteinúria, 1,35 g/dia; aspartato aminotransferase (AST), 191 UI/L (normal 10–36); alanina aminotransferase (ALT), 50 UI/L (normal 24–49); gama-glutamil transpeptidase (GGT), 49 g/dL (normal 14–26); bilirrubina total, 1,94 mg/dL (normal 0–1); bilirrubina indireta, 1,37 mg/dL (normal 0,1–1); fibrinogênio, 241 mg/dL (normal 220–496); teste de coagulação normal; albumina, 3,7 g/dL (normal 3,8–5,6); haptoglobina, 75 mg/dL (normal 30–200); C3, 140 mg/dL (normal 67–149); C4, 28 mg/dL (normal 10–38); e ferritina, 3.807 mg/mL (normal 36–311). Os esfregaços sanguíneos revelaram anemia microangiopática e vários esquizócitos. O fator de von Willebrand foi de 316% (normal 60%–150%). A análise de autoanticorpos mostrou positividade para fator antinuclear (FAN) 1/160 (padrão pontilhado), anticardiolipina IgG 25 GPL e anticardiolipina IgM 7 MPL, e negatividade para os anticorpos anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA), anticoagulante lúpico e anti-Sm. O ultrassom de carótida apresentou-se normal, e a tomografia computadorizada de cérebro evidenciou um acidente vascular cerebral isquêmico na área frontal esquerda. Logo, os diagnósticos

de PTT e LESJ foram estabelecidos. Na ocasião, o escore *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) era de 32.<sup>11</sup> O paciente foi tratado com três pulsos de metilprednisolona endovenosa, seguidos de prednisona (60 mg/dia), nove cursos sequenciais de plasmaferese e cloroquina. Após isso, o hematócrito, a contagem de plaquetas e a LDH permaneceram normais, sem evidência de anticorpos antifosfolípides. Entretanto, o paciente apresentou sequela neurológica persistente com hemiparesia e remissão da PTT por um período de 13 meses.

### Caso 2

A paciente é uma menina de 10,4 anos de idade que apresentou palidez cutânea, exantema petequial, hematomas, epistaxe, febre, alopecia, vômitos, cefaleia grave e persistente, e artrite nos joelhos por 10 dias. Quando hospitalizada, os resultados dos exames laboratoriais foram os seguintes: hemoglobina, 6,4 g/L; hematócrito, 19%; reticulócitos, 18%; leucócitos totais, 6.300/mm<sup>3</sup> (79% neutrófilos, 17% linfócitos, 0% eosinófilos e 4% monócitos); plaquetas, 10.000/mm<sup>3</sup>; LDH, 2.700 U/L; teste de Coombs direto negativo; D-dímero, 1.611 ng/mL; PCR, 1,2 mg/dL; EAS com 42.000 eritrócitos; ureia, 53 mg/dL; creatinina, 0,48 mg/dL; proteinúria, 0,24 g/dia; haptoglobina, 8 mg/dL; AST, 171 UI/L; ALT, 212 UI/L; bilirrubina total, 2,08 mg/dL; bilirrubina indireta, 1,79 mg/dL; fibrinogênio, 53 mg/dL; teste de coagulação normal; albumina, 3,2 g/dL; ferritina, 500 mg/mL; lipase, 290 mg/dL (normal 145–226); C3, 138 mg/dL; e C4, 12 mg/dL. Os esfregaços sanguíneos revelaram anemia microangiopática e vários esquizócitos. A atividade da protease que cliva o fator de von Willebrand (ADAMTS-13) foi < 1% (normal > 5%). A tomografia computadorizada de cérebro e o ecocardiograma foram normais. Os testes imunológicos revelaram positividade para os anticorpos FAN 1:1280 (padrão pontilhado), anti-Sm, anti-RNP e anticardiolipina IgM (17 MPL). Revelaram ainda negatividade para os seguintes anticorpos séricos: anti-dsDNA; anti-Ro; anti-La; anticardiolipina IgG; anticoagulante lúpico; antinucleossoma; e anticorpo antiproteína ribossomal. Logo, os diagnósticos de PTT e LESJ foram estabelecidos. Na ocasião, o escore SLEDAI-2K era 17.<sup>11</sup> A paciente foi tratada com três pulsos de metilprednisolona endovenosa, seguidos de prednisona (60 mg/dia) e 18 cursos sequenciais de plasmaferese. Depois disso, foi tratada com azatioprina e cloroquina. A dose de prednisona foi progressivamente reduzida para 15 mg/dia. Após 6 meses, seu hematócrito, contagem de plaquetas e LDH permaneceram normais, com remissão da PTT, e sem evidência de anticorpos antifosfolípides.

## DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar a prevalência de PTT em uma grande população de LESJ de um hospital universitário pediátrico terciário, tendo evidenciado uma rara prevalência dessa alteração hematológica quando da instalação de lúpus.

A PTT é um distúrbio hematológico grave que se caracteriza por envolvimento do sistema nervoso central, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia.<sup>4,5,9</sup> Hemólise com contagem elevada de reticulócitos e/ou diminuição da haptoglobina e níveis altos de LDH também foram relatados em pacientes com PTT,<sup>7,8,9</sup> como visto nos nossos casos. O teste de Coombs é geralmente negativo, como foi nos nossos casos.<sup>2</sup>

É importante ressaltar que as manifestações da PTT são semelhantes às do lúpus, em especial as neuropsiquiátricas e renais.<sup>2</sup> Recentemente, as duas alterações hematológicas (contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup> concomitante com anemia hemolítica microangiopática e esquizócitos em esfregaços de sangue periférico) foram consideradas essenciais para o diagnóstico de PTT, excluindo-se outras doenças, como anemia hemolítica autoimune, coagulação intravascular disseminada, câncer, toxicidade a drogas e hipertensão maligna.<sup>12</sup>

Além disso, a PTT é um distúrbio microvascular oclusivo, que pode levar a microtrombos e isquemia, particularmente no cérebro, e glomérulos renais.<sup>2,9</sup> Na verdade, as alterações neurológicas (cefaleia,<sup>2,6</sup> convulsões, hemiparesia<sup>2</sup> e confusão mental transitória<sup>4</sup>) e renais<sup>2,9</sup> são manifestações clínicas comuns da PTT. É importante notar que a ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico com sequelas neurológicas, como evidenciado em um de nossos casos, não foi previamente descrita na população pediátrica com lúpus.

A patogênese da PTT é desconhecida. Essa anormalidade pode decorrer de alguma deficiência genética<sup>13</sup> ou ser adquirida, resultando da presença de autoanticorpos contra a protease que cliva o fator de von Willebrand, a ADAMTS-13 (uma desintegrina e metaloproteinase com domínio trombospondina tipo 1).<sup>9</sup> A redução dessa protease libera multímeros do fator de von Willebrand e determina a formação de trombos nessa doença.<sup>13</sup>

Essa anormalidade hematológica pode se associar a doença autoimune, tanto no lúpus adulto<sup>6</sup> quanto pediátrico.<sup>2,3</sup> A descrição de PTT associada à LESJ e à nefrite lúpica<sup>9</sup> é rara, afetando principalmente o sexo feminino<sup>2-4,6,9</sup> no início da doença.<sup>3,4,6-8</sup>

Os diagnósticos diferenciais mais importantes da PTT em pacientes com lúpus são: síndrome de ativação macrofágica,<sup>14</sup> coagulação intravascular disseminada; síndrome de Evans (anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica idiopática);<sup>9</sup> síndrome do anticorpo antifosfolípide; eclampsia; e síndrome

hemolítico-urêmica.<sup>12</sup> Na última, a febre é rara e as alterações renais são mais graves que na PTT.<sup>9</sup>

O tratamento da PTT em pacientes com LESJ consiste em plasmaferese concomitante com terapia com glicocorticoides,<sup>2,9</sup> até melhora clínica e laboratorial, em especial normalização de hematócrito, contagem de plaquetas e LDH,<sup>9</sup> como visto nos nossos dois casos. O número médio de sessões de plasmaferese relatado na literatura variou de 5 a 14.<sup>4,6,7,9</sup> Outros tratamentos para PTT refratária ou grave associada com lúpus incluíram imunossuppressores, como ciclofosfamida e micofenolato mofetil,<sup>5</sup> imunoglobulina endovenosa<sup>8</sup> e rituximabe.<sup>9</sup>

Com relação ao desfecho, morte por falência de múltiplos órgãos<sup>8</sup> e cefaleia reminiscente ocasional<sup>2</sup> também já foram descritas. No nosso primeiro caso, houve um importante acidente vascular cerebral isquêmico com persistente sequela neurológica.

Uma limitação deste estudo pode ter sido a análise retrospectiva de dados médicos, com subestimação da manifestação hematológica. Um estudo prospectivo e multicêntrico se faz necessário.

Concluindo, a PTT é uma manifestação rara e grave no início do lúpus. Os casos relatados reforçam a importância do diagnóstico precoce e tratamento agressivo de pacientes com PTT devido à sua alta morbidade.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi patrocinado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – bolsa 08/58238 para Clovis Artur Almeida da Silva), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (300248/2008-3 para Clovis Artur Almeida da Silva), e pela Federico Foundation, para Clovis Artur Almeida da Silva.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Facó MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40(7):993–1002.
2. Brunner HI, Freedman M, Silverman ED. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11):2346–55.
3. Sakarcan A, Stallworth J. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case and review. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(8):672–4.
4. Chak WK, Lam DS, Lo WH, Hui CM, Wong SN. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a rare complication in childhood systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Hong Kong Med J* 2003; 9(5):363–8.

5. Yuen LK, Lai WM, Tong PC, Poon WT, Tse KC, Chiu MC. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura in a young boy with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2007; 13(4):224–8.
6. Aleem A, Al-Sugair S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Acta Haematol* 2006; 115(1-2):68–73.
7. Guvenc B, Unsal C, Gurkan E, Canataroğlu A, Saritas B, Evran M. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfus Apher Sci* 2004; 31(1):17–20.
8. Zhang W, You X, Dong Y. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: report of three cases. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117(4):637–40.
9. Binder WD, Traum AZ, Makar RS, Colvin RB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 37-2010. A 16-year-old girl with confusion, anemia, and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363(24):2352–61.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1725.
11. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29(2):288–91.
12. Lansigan F, Isufi I, Tagoe CE. Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: the role of ADAMTS13. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(5):824–9.
13. Zipfel PF, Heinen S, Skerka C. Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(4):372–8.
14. Campos LM, Omori CH, Lotito AP, Jesus AA, Porta G, Silva CA. Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus* 2010; 19(14):1654–8.