

Edson Silva Marques Filho¹,
Antônio Fernando Borba Fróes
Junior², Vítor Carlos Santos da
Silva³, Laila Velloso Schnitman⁴

Púrpura trombocitopênica trombótica associada à gravidez – Relato de caso

*Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pregnancy
- Case report*

1. Médico da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do Hospital Santa Izabel e da Unidade de Terapia Intensiva Adulta da Maternidade Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, (Secretaria de Saúde da Bahia/ Santa Casa de Misericórdia da Bahia), Salvador (BA), Brasil.
2. Médico da Unidade de Terapia Intensiva Adulta da Maternidade Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador (BA), Brasil.
3. Médico da Unidade de Terapia Intensiva Adulta da Maternidade Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador (BA), Brasil.
4. Médica da Unidade de Terapia Intensiva Adulta da Maternidade Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador (BA), Brasil.

Recebido da Unidade de Terapia Intensiva Adulta da Maternidade Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador (BA), Brasil.

Submetido em 28 de Junho de 2009
Aceito em 8 de Setembro de 2009

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

Autor para correspondência:

Edson Silva Marques Filho
Maternidade Referência Professor José Maria de Magalhães Netto – Deptº UTI Adulto
Praça Conselheiro João Alfredo s/n -
Pau Miúdo
CEP: 40320-350 – Salvador (BA), Brasil.
Fone: (71) 3256-8731
Fax: (71) 3256- 8626
E-mail: edsanmarques@uol.com.br

RESUMO

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma entidade rara em pacientes críticos. Relatamos um caso clínico de paciente gestante admitida em unidade de terapia intensiva obstétrica com quadro de alteração de sensório, atribuído inicialmente à doença hipertensiva da gravidez. Evoluiu com piora do quadro geral caracterizada por anemia e plaquetopenia grave, suscitando a investigação diagnóstica de púrpura trombocitopênica trombótica após o

reconhecimento do perfil hematológico. Os autores enfatizam a importância do conhecimento da doença como marcador de prognóstico para pacientes obstétricas, em vista da semelhança com outras patologias comuns ao ciclo gravídico-puerperal e o fato do diagnóstico e tratamento precoce serem determinantes para o desfecho.

Descritores: Complicações hematólicas na gravidez; Plasmáfereze; Púrpura trombocitopênica trombótica; Cuidados intensivos; Relatos de casos

INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma entidade rara em pacientes críticos (0.35% das admissões), que faz parte de um espectro de doenças classificadas como síndromes de microangiopatia trombótica, que envolve também a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e a síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes levels, Low Platelet count*). Estas patologias apresentam uma alta taxa de mortalidade na ausência de tratamento.⁽¹⁻³⁾

A PTT é mais comum no sexo feminino (3:2), predominando em mulheres da raça negra. Segundo o Registro de PTT e SHU de Oklahoma (Oklahoma TTP-HUS Registry), há associação de PTT com câncer ou sepse em até 10% dos casos.⁽³⁾ A gravidez representa uma importante causa de PTT, devido a uma redução da expressividade endotelial de moléculas de ADAMTS-13 (do inglês, *A disintegrin and metalloprotease domain with thrombospondin-1 type I motifs 13*), uma protease responsável pela clivagem do fator de Von-Willebrand (fVW).⁽⁴⁻⁵⁾

O evento ocorre em 70% das gestantes acima dos 40 anos, com uma relação de 1:25000 gestações, ocorrendo raramente no primeiro trimestre, e sendo mais comum no período peri-parto.⁽⁵⁻⁶⁾ Estima-se que os eventos associados com a gravidez muitas vezes são subdiagnosticados ou têm seu diagnóstico retardado, em virtude da semelhança com achados de doença hipertensiva específica ou síndrome HELLP, bem como em outras entidades clínicas bem estudadas, como sepse ou síndromes endócrino-metabólicas.⁽⁶⁻⁹⁾

O caso clínico relatado ilustra a importância do reconhecimento da gestação como fator associado ao desencadeamento de PTT, destacando a semelhança sinto-

matológica com outros eventos comuns à gravidez, a exemplo da doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), com ou sem síndrome HELLP, e sinalizando a necessidade de investigar fatores subjacentes, como eventos infecciosos.

RELATO DE CASO

Paciente KCFM, 38 anos, primigesta, procedente do interior do estado, admitida nesta maternidade na 37ª semana de gestação com relato de mal-estar associado à dor epigástrica e alteração visual. Não havia relato de hipertensão prévia ou no acompanhamento pré-natal. O acompanhante relatava o aparecimento de manchas vermelhas escurecidas em todo o corpo e flutuação do nível de consciência nas duas últimas semanas. O exame físico evidenciava paciente pálida, em bom estado nutricional. Estava lúcida e orientada; pressão arterial (PA) - 180 X110mmHg; frequência respiratória - 24inc/min e frequência cardíaca -107bpm.

Não apresentava sinais de desconforto respiratório e a ausculta pulmonar e cardíaca eram normais. Ao exame do abdome palpava-se o fundo uterino a 10 cm da cicatriz umbilical, batimentos cardíacos fetais (BCF) inaudíveis a ausculta fetal. As extremidades eram bem perfundidas e sem edema. Apresentava petéquias em face anterior do tórax e interna dos braços. O exame neurológico mostrou paciente lúcida e orientada sem sinais neurológicos focais ou alterações de reflexos de tronco e osteotendinosos pesquisados e com força muscular normal.

Eletrocardiograma (ECG) era normal a radiografia de tórax evidenciava discreta cardiomegalia. A ultrassonografia obstétrica com fluxometria à Doppler constatou o óbito fetal. Os exames laboratoriais estão descritos no quadro 1.

A avaliação da lâmina de sangue periférico mostrou anormalidades compatíveis com microangiopatia trombótica (anemia, anisocitose moderada, esquizócitos e hemácias em alvo e em lágrimas), e os exames laboratoriais foram compatíveis com quadro de hemólise (níveis elevados de desidrogenase láctica e hemoglobínúria). A paciente foi submetida à hemotransfusão com concentrado de hemácias e uma aférese de plaquetas como preparo para cesariana (com exames de controle mostrando níveis de hemoglobina de 9,2 g/dL e plaquetas de 90000/mm³ e tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa normais), e ao uso de dexametasona 40 mg/dia, por suspeita de HELLP grave antepartum. Conduzida ao centro obstétrico (CO) para retirada do feto, com relato de líquido amniótico de aspecto turvo e sem sangramento excessivo. Durante o procedimento, a paciente evoluiu com quadro de insuficiência respiratória, sendo posta em ventilação mecânica. Sob suspeita de sepse grave secundária a endometrite, foram introduzidos cefepi-

Quadro 1- Exames laboratoriais à admissão

Hemoglobina 5,5 g/dL
Leucometria 27900/mm ³ (3% de eritroblastos)
Plaquetas 16000/mm ³
Glicemia 120 mg/dL
Sumário Urina Proteína++ e Hemoglobina
Uréia 64 mg/dL
Creatinina 1,26 mg/dL
Sódio 133 mEq/L
Potássio 4,5 mEq/L
AST 81 U/L
ALT 25 U/L
Bilirrubinas 1,06 mg/dL
Atividade protrombínica 72,8%
Albumina 3,0g/ dL
Desidrogenase láctica (LDH) 2300 U/L
Ácido úrico 7,0 mg/dL
Bicarbonato sérico 10 mmol/L

AST - aspartato aminotransferase ; ALT - alanina aminotransferase

me 6 g/dia e metronidazol 2 g/dia. Evoluiu no pós operatório imediato com PA bastante elevada (PA média 130-150 mmHg) com necessidade do uso de nitroprussiato de sódio e outros anti-hipertensivos.

Após estas medidas apresentou melhora de parâmetros ventilatórios, sendo extubada sem intercorrências em 48h.

Os dias seguintes se caracterizaram por flutuações do nível de consciência, piora da função renal e de parâmetros de perfusão (acidose metabólica persistente, saturação venosa central com valores abaixo de 70%, gap de CO₂ acima de 6,0 mmol/L), sendo trocado o esquema antimicrobiano para piperacilina e tazobactam, posteriormente convertido para imipenem e vancomicina (com doses ajustadas para o clearance de creatinina medido), devido à nova piora respiratória com diagnóstico de pneumonia nosocomial, (hipoxemia, febre, secreção respiratória purulenta e infiltrados difusos a radiografia de tórax), retornando à ventilação mecânica, com necessidade do uso de vasopressor em dose baixa e inotrópico.

Paralelamente, apresentava piora de marcadores hematológicos, em especial a persistência de anemia e plaquetopenia importante (< 25000 plaquetas/mm³) e elevação ulterior da desidrogenase láctica (LDH). Levantando-se a suspeita de síndrome microangiopática trombótica como evento de base descompensado pela gestação, foi solicitada a avaliação da hematologia, que, concordando com a suspeita clínica, iniciou plasmaférese contínua (troca de 1000ml de plasma) sem uso de heparina, objetivando níveis de plaquetas acima de 100000/mm³ e LDH < 600 U/L. A profilaxia não-farmacológica

lógica contra trombose venosa profunda foi feita com o uso de meias elásticas e compressão pneumática intermitente.

Após a instituição de manejo específico, a paciente cursou com melhora progressiva da função renal, ao passo em que remitia o quadro infeccioso (cura da febre melhora do leucograma e testes de função respiratória), tendo cumprido a terapia antibiótica por sete dias, em ventilação espontânea. As hemoculturas foram negativas e secreção traqueal qualitativa positiva para *Klebsiella pneumoniae*, cepa produtora de betalactamase de espectro estendido (ESBL). Concomitantemente houve melhora dos marcadores de hemólise, com níveis à alta da unidade de terapia intensiva de 247000 plaquetas/mm³ e LDH de 438 U/L, em uso de corticóide em dose baixa

DISCUSSÃO

A fisiopatologia da PTT compreende alterações endoteliais relacionadas à destruição periférica de elementos celulares do sangue, formação de trombos em arteríolas terminais e capilares e isquemia de órgãos-alvo.⁽²⁾ A PTT decorre da expressão reduzida ou da deficiência de atividade da proteína ADAMTS-13, responsável pela clivagem do fator de Von-Willebrand em diversos monômeros. Na doença, a deficiência da proteína propicia a formação de multímeros de Von-Willebrand anormalmente grandes, atraindo plaquetas e âncoras de fibrina, e criando um processo disseminado de retroalimentação pró-trombótica.⁽²⁻⁴⁾ Em raros casos familiares, foram descritas mutações no gene de ADAMTS-13, tendo como possíveis fatores desencadeantes infecção (viral, bacteriana) ou outros mecanismos de lesão endotelial, como cirurgia e câncer. Contudo, na forma não familiar da deficiência, a PTT ocorre exclusivamente durante a gravidez, sugerida pela ação indutora de proteínas em nível placentário, estimulando a atividade de anticorpos contra ADAMTS-13, contribuindo também para recidiva em gestações futuras.⁽⁵⁾

A apresentação clínica se fundamenta no achado de anemia hemolítica e trombocitopenia com esfregaço de hemólise microangiopática e púrpura cutânea. A sintomatologia está fortemente representada por alterações neurológicas, geralmente de início súbito, marcando quadros de recidiva e sinalizando persistência da doença em vigência de tratamento. Dentre as análises laboratoriais mais importantes para o seguimento da doença estão o esfregaço de sangue periférico (pela demonstração de esquizócitos e reticulócitos), e a dosagem de LDH, como marcador de isquemia tecidual e atividade hemolítica, além da contagem seriada de eritrócitos e plaquetas.⁽²⁻³⁾

Diversos autores têm reportado casos de gestantes admitidas em centros especializados com suspeita primária de descompensação de quadro hipertensivo, pré-eclâmpsia, síndrome

HELLP ou coagulopatia adquirida, porém evoluindo em curso desfavorável, representado por manutenção de plaquetopenia, anemia hemolítica, insuficiência renal e alteração expressiva do sensorio, com ou sem história prévia de púrpura cutânea, confirmando o cenário de PTT com os achados típicos de microangiopatia trombótica. Eles destacam a dificuldade diagnóstica inicial devido à conjunção sintomática semelhante entre as enfermidades.⁽⁶⁻⁸⁾ Não há correlação entre escores de gravidade (valorizando sintomas neurológicos, função renal e alterações hematológicas) e prognóstico em longo prazo envolvendo PTT e SHU em pacientes gestantes, embora possibilitando a ocorrência de novos eventos posteriormente.⁽⁹⁻¹¹⁾

As associações internacionais de bancos de sangue e aférese e o Comitê Britânico de Hematologia estabelecem o tratamento da PTT com base na plasmáfereze diária, estipulada na troca de 1 a 1,5 vezes da volemia, até que os níveis de plaquetas estejam acima de 150.000/mm³, e LDH em níveis normais, com baixo nível de complicação relatado. Recomenda-se o uso associado de corticóides em doses moderadas a altas em casos idiopático ou refratário, bem como o recurso de agentes imunossuppressores,⁽³⁾ ou mesmo a administração do ADAMTS-13 via plasmáfereze.⁽⁵⁾ Remissão completa do quadro é definida por melhora dos sintomas neurológicos, aumento gradual dos níveis de plaquetas e hemoglobina e normalização de LDH.⁽⁹⁾

Por fim, os autores alertam para o reconhecimento do cenário de quadros atípicos de eventos hipertensivos na gravidez e associação com eventos hematológicos, com forte suspeição para microangiopatias trombóticas, guiando o tratamento multiprofissional (obstetria, terapia intensiva, hematologia e nefrologia), e visando a um impacto positivo sobre a morbimortalidade materna.

ABSTRACT

Case report of a patient with 37-week gestational age admitted to an obstetric intensive care unit with an altered level of consciousness, related primarily to the pregnancy-induced hypertension. The patient presented a worsening clinical course characterized by, anemia and severe thrombocytopenia. Investigation led to a diagnostic of thrombotic thrombocytopenic purpura after the hematological profile was assessed. The authors emphasize the importance of the disease recognition as a prognostic marker for obstetric patients, in view of the similarity with other common morbidities during pregnancy and the importance of timely diagnosis and early treatment as determinant factors for the outcome.

Keywords: Pregnancy complications, hematologic; Plasmapheresis; Purpura, thrombotic thrombocytopenic; Intensive care; Case reports

REFERÊNCIAS

1. Tuncer HH, Oster RA, Huang ST, Marques MB. Predictors of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a single-institution experience. *Transfusion*. 2007;47(1):107-14.
2. Vincent JL. Microangiopathic thrombotic syndrome. In: Vincent JL. *The Yearbook of intensive care and emergency medicine*. New York: Springer; 2006.
3. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1927-35.
4. Gerth J, Schleussner E, Kentouche K, Busch M, Seifert M, Wolf G. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 2009;101(2):248-51.
5. Kato R, Shinohara A, Sato J. ADAMTS13 deficiency, an important cause of thrombocytopenia during pregnancy. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18(1):73-7.
6. Sharma A, Radotra B, Wanchu A, Malhotra P, Singh S, Varma S. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with very early pregnancy: clinical presentation and autopsy findings. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(7):727-30.
7. Trisolini SM, Capria S, Gozzer M, Pupella S, Foà R, Mazzucconi MG, Meloni G. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the first trimester and successful pregnancy. *Ann Hematol*. 2009;88(3):287-9.
8. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*. 2004;44(8):1149-58.
9. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2003;10(5):339-44.
10. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Barros E, Schmidt AP, de Melo MP. Síndrome hemolítico-urêmica pós-parto: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(8):555-9.
11. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher*. 2001;16(4):202-9.