

Púrpura Trombocitopenica Inmune como manifestación inicial de lesión tumoral cerebral

Immune Thrombocytopenic Purpura as initial manifestation of brain tumor

 Nicolas Gabriel Rojas Stambuk¹  Ivanova Saavedra Tapia²

1. Universidad del Valle, Cochabamba, Bolivia. 2. Hospital Obrero N°2–Caja Nacional de Salud, Cochabamba, Bolivia.

Recibido:31/03/2022

Revisado:27/05/2022

Aceptado:2/06/2022

Cita: Rojas-Stambuk N G., Saavedra-Tapia I. Púrpura Trombocitopenica Inmune como manifestación inicial de lesión tumoral cerebral. Revista de Investigación e Información en Salud UNIVALLE. 2022, 17(42): p.39-47. <https://doi.org/10.52428/20756208.v17i42.224>

Correspondencia: nico_97_rs@hotmail.com

Nota: Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto a esta publicación y se responsabilizan del contenido vertido, teniendo previo consentimiento informado del paciente y sus familiares.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una mujer de 68 años, que debuta con hemorragia subaracnoidea secundaria a Púrpura Trombocitopénica Inmune. Posteriormente se diagnostica hepatitis de origen autoinmune y durante el curso de su enfermedad, a los pocos meses, se detecta mediante tomografía computarizada una lesión cerebral compatible con masa sólida, cuyas características por resonancia magnética nuclear contrastada son altamente sugestivas de tumor glial de alto grado. La asociación de PTI con hepatitis autoinmune o su presentación como Síndrome Paraneoplásico de tumores sólidos, es bastante rara. No se puede definir con precisión si la PTI estuvo directamente asociada al tumor cerebral, si fue secundaria a la hepatitis autoinmune o en todo caso, relacionado con ambas patologías.

Palabras clave: Autoinmune, púrpura, trombocitopenia.

ABSTRACT

We present the clinical case of a 68-year-old woman who presented with subarachnoid hemorrhage secondary to immune thrombocytopenic purpura. Subsequently, autoimmune hepatitis was diagnosed and during his illness, a few months later, a brain lesion compatible with a solid mass was detected by computed tomography, whose characteristics by contrast-enhanced nuclear magnetic resonance are highly

suggestive of a high-grade glial tumor. The association of ITP with autoimmune hepatitis or its presentation as Paraneoplastic Syndrome of solid tumors is quite rare. We cannot define precisely if the ITP was directly associated with the brain tumor, if it was secondary to autoimmune hepatitis, or in any case related to both pathologies.

Keywords: Autoimmune, Purpura, Thrombocytopenia,

INTRODUCCIÓN

La Purpura Trombocitopénica Inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada con recuento plaquetario por debajo de 100 000/uL; la mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos, pero también pueden cursar con síntomas y signos mucocutáneos hasta sangrados que comprometen la vida (1).

El rol primario de las plaquetas es el de ayudar a mantener la hemostasia primaria, proceso inicial de la coagulación, y tiene como objetivo el crear un tapón plaquetario en respuesta al daño endotelial (2); para ello, fluyen a través de la proximidad de la pared de los vasos sanguíneos y esta cercanía permite una respuesta rápida cuando ocurre un trauma (3); otra característica muy importante es su capacidad de cambio de forma discoide a esférica, con la finalidad de emitir pseudópodos que faciliten su adhesión al endotelio y otras células, así como la liberación de contenido de los gránulos en su interior (2).

La PTI puede ser una patología primaria o bien secundaria a otras enfermedades como ser enfermedades linfoproliferativas (ej.: Leucemia linfocítica crónica y Linfoma de Hodgkin), síndromes de inmunodeficiencia (ej.: Inmunodeficiencia común variable, Agammaglobulinemia), infecciones (ej.: VIH, VHB, VHC, CMV y *Helicobacter pylori*) y otras enfermedades autoinmunes (ej.: Lupus eritematoso sistémico, Artritis reumatoide y Síndrome antifosfolípido) (1).

No hay una prueba diagnóstica específica para la PTI (4); los anticuerpos antiplaquetarios solo son detectados en apenas 50% a 60 % de los pacientes, por lo que medir estos anticuerpos no están recomendados en el protocolo de diagnóstico (5) (6). El diagnóstico de PTI primaria se basa en la exclusión de otras causas de la trombocitopenia aislada usando la historia clínica del paciente, examen físico, hemograma y evaluación de frotis de sangre periférica; la mayoría de los autores recomiendan pruebas para detección de Hepatitis B, Hepatitis C y VIH en todos los pacientes adultos

(nivel de evidencia IIB). Se debe saber que el aspirado o biopsia de medula ósea no requiere ser realizado de forma rutinaria y está indicado ante la sospecha de otros desórdenes hematológicos neoplásicos subyacentes y en personas que no tienen una respuesta adecuada a la primera línea de tratamiento (1).

Según el tiempo de evolución, la PTI se clasifica como de nuevo diagnóstico (0 a 3 meses), persistente (>3 a 12 meses) o crónica (>12 meses) (6).

En un estudio realizado en el Hospital Obrero N° 1 de La Paz, Bolivia, se encontró que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: hemorragia a nivel nasal y cutáneo en un 82.6 % y 56.50 % respectivamente; otros sitios implicados con menos frecuencia fueron la cavidad oral, aparato genitourinario y tracto gastrointestinal (7).

Según el Consenso Internacional de PTI del 2019 el manejo se divide en 2 grupos, el tratamiento inicial a pacientes de nuevo diagnóstico y el tratamiento subsecuente; la primera línea de tratamiento incluye: corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas; el principal objetivo del tratamiento subsecuente es lograr un aumento sostenido del recuento plaquetario considerado hemostático para el paciente de forma individualizada, mientras se minimizan los efectos adversos y se permite la posibilidad de lograr una remisión; entre éstos se tienen: Rituximab, Eltrombopag, la Esplenectomía y otros fármacos con escaso nivel de evidencia como: Azatioprina, Ciclosporina A, Ciclofosfamida, Mofetil Micofenolato y Alcaloides Vinca (6).

Es importante conocer el presente caso ya que no se tienen muchos registros acerca de la asociación de PTI con la presencia de un tumor cerebral maligno de alto grado por el cual la paciente tuvo un desenlace fatal de manera acelerada.

REPORTE DE CASO

Mujer de 68 años que acude al servicio de Urgencias del Hospital Obrero N° 2 de la Caja Nacional de Salud, de la ciudad de Cochabamba, transferida de su policlínico en fecha 10 de diciembre de 2020 con diagnóstico de Síndrome purpúrico y Accidente cerebro vascular a descartar. Cuadro clínico de 1 mes de evolución, caracterizado por presencia de petequias en miembros inferiores que se extendieron a todo el cuerpo; en los últimos 5 días empeora con aparición de equimosis espontáneas en tórax y extremidades, cefalea holocraneana intensa y náuseas que llegan al vómito. Antecedente de Diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina. Niega otros antecedentes patológicos. Al ingreso,

en regular estado general, vigil, desorientada en tiempo y espacio, afebril, hemodinámicamente estable, sin signos de irritación meníngea ni déficit motor periférico. Pupilas isocóricas fotorreactivas. En abdomen se evidencian equimosis superficiales y lesiones petequiales en ambas piernas. Resto del examen físico sin particularidad.

Se realizaron pruebas de hemostasia, hemograma completo y química sanguínea (Tabla N°1). Tomografía computarizada (TC) de cerebro simple y Radiografía (RX) de tórax postero anterior (PA) urgentes. En la TC se observa hemorragia subaracnoidea localizada en región frontoparietal derecha (Figura 1; Las flechas rojas indican las zonas de lesión).

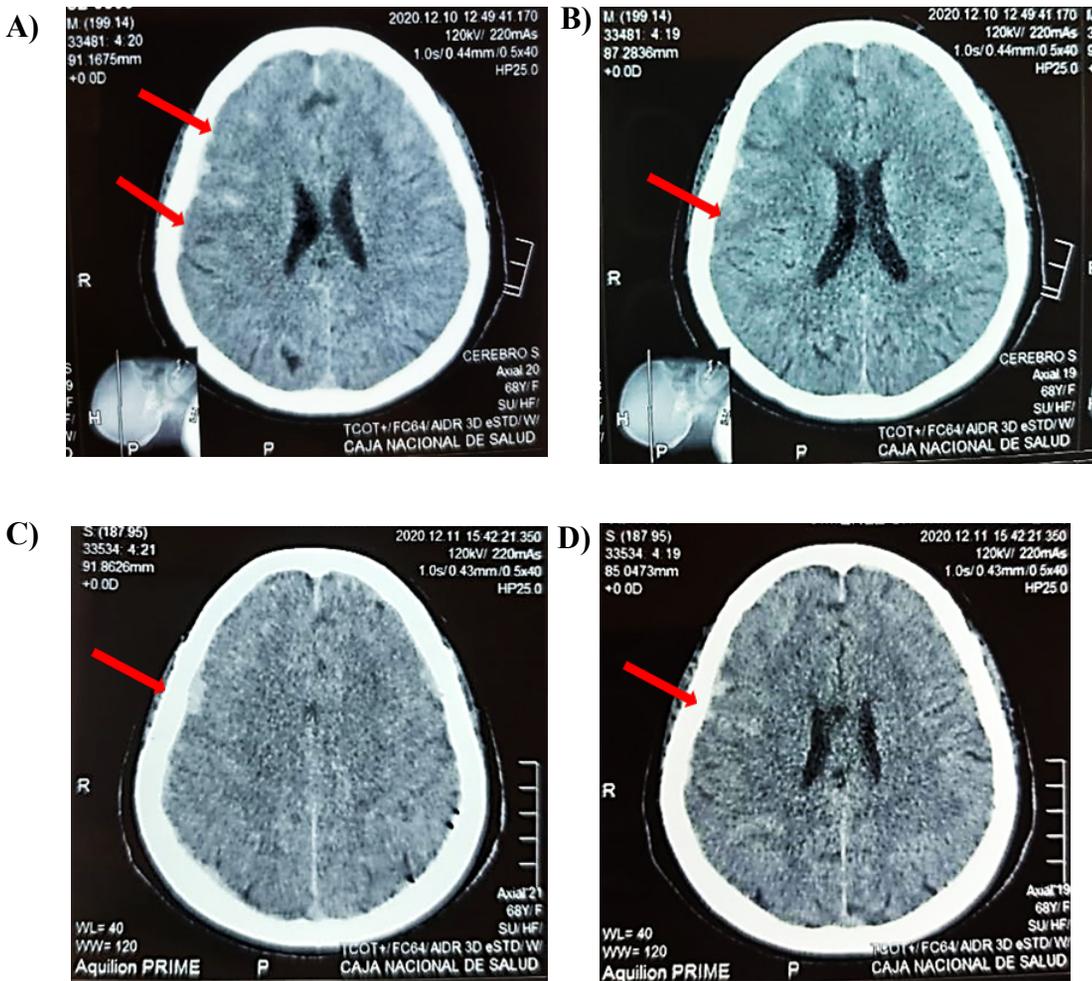
Tabla N°1. Exámenes de laboratorio.

Glicemia	298 mg/dl*
Creatinina	0.6 mg/dl
Bilirrubina Directa	0.1 mg/dl
Bilirrubina Indirecta	0.3 mg/dl
Bilirrubina Total	0.4 mg/dl
GOT	30 UI/L
GPT	28 UI/L
Fosfatasa Alcalina	99 UI/L
Electrolitos	Normales
PCR Semicuantitativo	16 mg/l
VES	22 mm a la primera hora
Leucocitos	6.668/uL
Granulocitos	76 %
Linfocitos	21 %
Hemoglobina	12.3 g/dl
Plaquetas	22.000/uL. *
TP	11 segundos
INR	1.07

Los valores fuera de rango están señalados con un asterisco*

Fuente: Elaboración propia, diciembre de 2020.

Figura N°1. Tomografía de Cráneo Simple.



A) Tomografía realizada el 10 de diciembre de 2020 en la que se evidencia lesiones compatibles con hemorragia subaracnoidea y edema perilesional en la región frontoparietal derecha. B) Tomografía realizada el 10 de diciembre de 2020 en la que podemos evidenciar mismas características que en la figura A en diferente corte. C) tomografía realizada el 11 de diciembre de 2020 control a las 24 donde se observa leve mejoría de la hemorragia subaracnoidea, mostrando reabsorción parcial y disminución del edema perilesional. D) Tomografía realizada el 11 de diciembre de 2020 con mismas características que figura C en diferente corte.

Fuente: Elaboración propia, diciembre 2020.

La paciente es ingresada en la Unidad de Cuidados Intermedios con los diagnósticos de 1) Accidente cerebro vascular (ACV) hemorrágico, hemorragia subaracnoidea 2) Trombocitopenia inmune primaria probable 3) Vasculitis a descartar y 4) Diabetes Mellitus tipo 2.

Debido a la severidad del cuadro, se indica transfusión de 5 unidades de concentrados de plaquetas, inicio de tratamiento con inmunoglobulinas humanas inespecíficas a 0.4 g/kg/24 horas por 5 días y dexametasona 40 mg, vía endovenosa por 4 días; posteriormente presentó buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas con ascenso de la cifra de plaquetas hasta 122 000/uL tras 4 días de su administración; pero con descenso paulatino tras su suspensión.

Durante la hospitalización es evaluada por Neurología, con nueva tomografía cerebral de control a las 24 horas de evolución (Figuras N°1; D y C). Se observa mejoría de la hemorragia subaracnoidea, mostrando reabsorción parcial, además de remisión completa de la cefalea, con recuperación de estado de conciencia y orientación adecuada en las tres esferas; se solicitan estudios complementarios para descartar enfermedades autoinmunes e infectocontagiosas, detectándose anticuerpos antinucleares positivos y positividad IgG para Citomegalovirus, Herpes Virus, Toxoplasmosis y Hepatitis B.

En fecha 16 de diciembre, cursa con cuadro súbito de disartria severa, sin otro dato de focalización y resto de exploración neurológica normal; una nueva tomografía cerebral descarta evento isquémico o hemorrágico agudo, así como reabsorción completa de hemorragia subaracnoidea previa; el servicio de Neurología amplía estudios mediante electroencefalograma y evaluación de riesgo cardioembólico con Ecodoppler de vasos carotídeos, Electrocardiograma, Ecocardiograma transtorácico y Holter de 24 horas, todos ellos sin hallazgos relevantes, siendo catalogado el episodio como crisis epiléptica secundaria a evento vasculocerebral hemorrágico reciente e inicia tratamiento antimicrobial. Hematología realiza estudios para descartar síndrome antifosfolípido (obteniendo resultados negativos) y aspirado de médula ósea con citomorfología normal de serie eritroide, mieloide y linfoide, con hiperplasia de megacariocitos, sin datos de displasia ni otros hallazgos patológicos; por todo

lo mencionado se procede con el alta hospitalaria el 24 de diciembre de 2020 con recuento plaquetario de $57 \times 10^3/uL$.

Retorna a control el 29 de diciembre de 2020 con cuadro clínico de 1 día de evolución caracterizado por gingivorragia. Al examen físico se evidencian bulas hemorrágicas en lengua, gingivorragia activa, petequias y equimosis aisladas en todo el cuerpo, con cifra de plaquetas $5000 \times 10^3/uL$. Exploración neurológica normal. Aporta resultados de otros estudios solicitados: PCR para virus de la hepatitis B (HBV) no detectado, Ecografía abdominal Doppler esplenoporal y elastografía hepática con inflamación parenquimatosa, Anticuerpos anti-músculo liso positivos.

Se indica hospitalización urgente con los diagnósticos de: 1) ¿PTI corticorresistente?. 2) Cirrosis hepática. 3) Hepatitis B. 4) Crisis focales secundarias a ACV hemorrágico. 5) Diabetes mellitus tipo 2. Rápidamente se inicia tratamiento con prednisona más azatioprina, se realiza junta médica con las especialidades de Infectología, Gastroenterología, Neurología y Reumatología ante la necesidad de evaluar las comorbilidades recientemente diagnosticadas y la probabilidad de requerir uso de tratamientos inmunosupresores más agresivos por la falta de respuesta sostenida al tratamiento con corticoides; se concluye repetir estudio ARFI (Elastografía Hepática), panel para hepatitis autoinmune, serologías virales y mantener mismo tratamiento inmunosupresor.

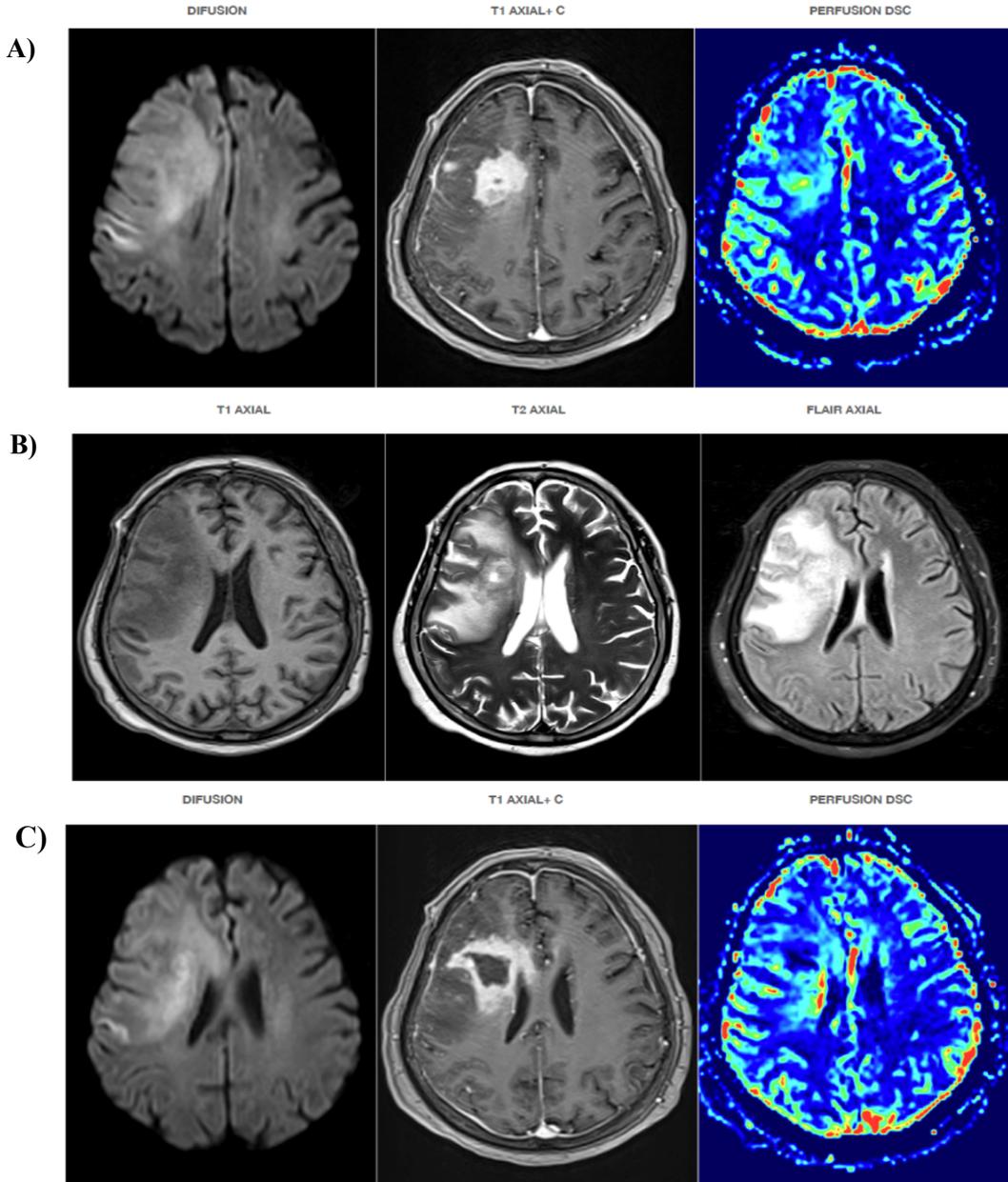
Después de 12 días, se consigue respuesta plaquetaria con recuento de $62\ 000 \times 10^3/uL$ y la paciente es dada de alta; durante el seguimiento por consulta externa, se confirman resultados positivos para Hepatitis autoinmune; desde el punto de vista hematológico, mantiene recuento plaquetario en ascenso hasta normalizar cifras de plaquetas, pudiendo posteriormente retirar la prednisona.

En fecha 12 de abril de 2021 ingresa nuevamente por urgencias por pérdida progresiva del estado de conciencia, bradilalia, bradipsiquia, desorientación y somnolencia. Al examen físico en regular estado general, somnolienta, con respuesta leve a estímulo verbal. Pupilas isocóricas fotorreactivas. Glasgow 14/15. Hemiparesia facio-braquiocrural izquierda, con tono y trofismo disminuido. Reflejos disminuidos. Babinski negativo. Estudios

complementarios con hemograma normal, TC simple de cerebro con desviación de la línea media a nivel supratentorial e imagen hipodensa en región temporal derecha. Se complementa con resonancia magnética de encéfalo (RMN) con gadolinio, con

hallazgo de lesión infiltrativa en región frontal derecha que corresponde a una tumoración de características gliales de alto grado (probable Glioblastoma) (Figura N°2 y 3. Las flechas rojas indican la lesión).

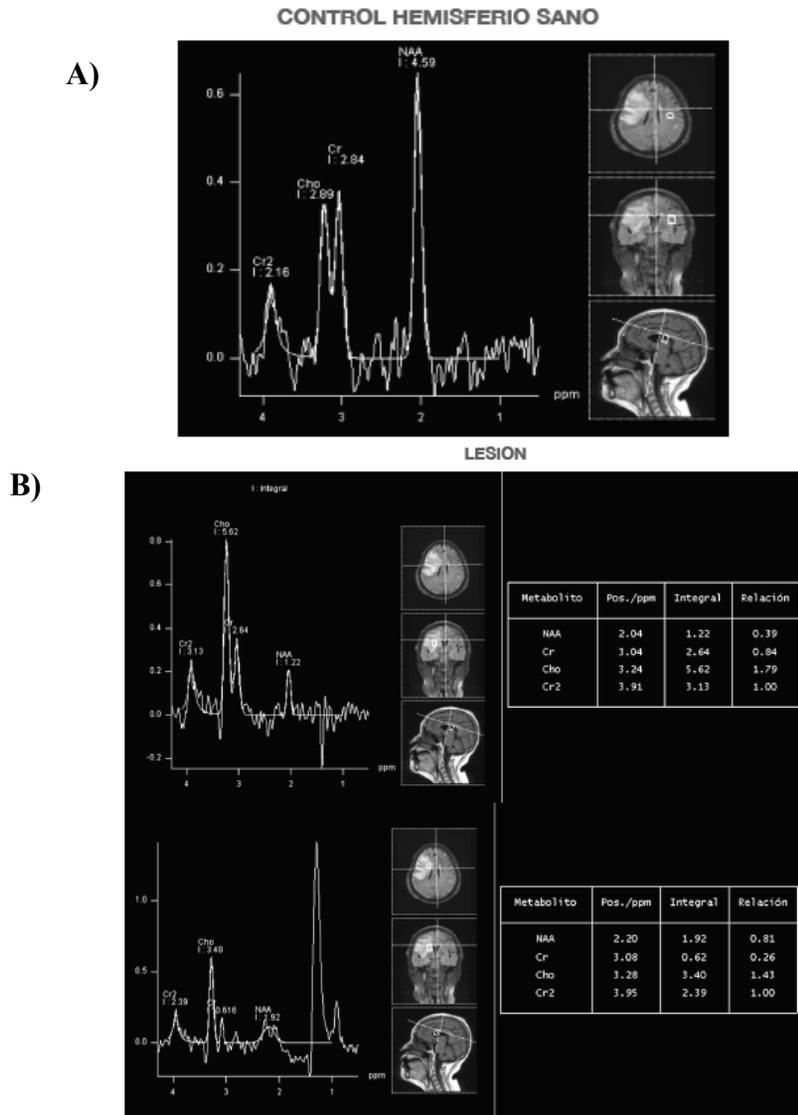
Figura N°2. Resonancia Magnética Nuclear Contrastada con Gadolinio.



Fuente: Elaboración propia, diciembre 2020.

A) Resonancia realizada el 15 de abril de 2021 en la que se evidencia lesión tumoral infiltrativa en región frontal derecha compatible con glioma de alto grado. B) Resonancia realizada el 15 de abril de 2021 en la que se evidencia mismas características que figura A diferente corte. C) Resonancia realizada el 15 de abril de 2021 en la que se evidencia mismas características que figura A diferente corte.

Figura N°3. Espectroscopía de Resonancia Magnética.



A) Espectroscopía de resonancia magnética del hemisferio sano, sin alteraciones evidentes. B) Espectroscopía de resonancia magnética del hemisferio lesionado con aumento de la relación Cho/NAA (Colina/N-Acetilaspártato) y áreas con picos de lípidos y lactato. Hallazgos compatibles con tumor glial de alto grado. Fecha: realizada en fecha 15 de abril de 2021.

Fuente: Elaboración propia, diciembre 2020.

Con dichos hallazgos, se convoca a nueva junta médica con los servicios de Neurología, Neurocirugía, Radiología y Hematología para evaluar alternativas diagnósticas, absceso cerebral versus proceso neoplásico de alto grado; sin embargo, las imágenes radiológicas se corresponden más con el de Glioblastoma; según bibliografía revisada las lesiones tumorales tienen la característica típica de mostrar un Cho (Colina) elevado y un NAA(N-Acetilaspártato) disminuido resultando en un aumento de la relación Cho/NAA, además de presentar también picos de Glx (Glutamina) y Lactato; estas características típicas son en la mayoría de los casos asociadas a tumores gliales de alto grado. (8)

Tanto por la localización del tumor, comorbilidades, así como el deterioro neurológico progresivo pese a tratamiento antibiótico de amplio espectro, no es considerada candidata a cirugía de tal grado de complejidad; se informa a familiares el pronóstico y la evolución de la enfermedad, los cuales solicitan el alta hospitalaria y tratamiento paliativo en domicilio; en fecha 12 de mayo de 2021 paciente fallece en su domicilio.

DISCUSIÓN

La PTI es una de las patologías autoinmunes más comunes, aproximadamente 1 de cada 10 000 pacientes la padecen dentro de la población general (9). Es una patología autoinmune mediada por anticuerpos de índole aun no dilucidada (10). En el caso presentado, la paciente tenía varias patologías concomitantes que podrían haber desencadenado una respuesta autoinmune contra las plaquetas y que hayan debutado con una PTI.

La asociación de PTI y hepatitis autoinmune es bastante rara (1.4 %) y hay pocos casos reportados en el mundo (10). La hepatitis autoinmune tipo I se define como una enfermedad hepática crónica, que afecta predominantemente a mujeres, de etiología desconocida y asociada a auto reactividad aberrante con predisposición genética; que la PTI complique con una hepatitis autoinmune es raro y de patogénesis incierta (10). Esta asociación de hepatitis autoinmune y PTI fue padecida por la paciente, pero debido al hecho de que hay poca información sobre la patogénesis de esta asociación, no podemos definir con precisión su relación exacta.

Se sabe que los tumores sólidos malignos pueden producir síndromes paraneoplásicos como trombocitopenia, purpura trombocitopénica inmune, purpura trombocitopénica trombótica y/o síndromes mielodisplásicos (9). El principal regulador del conteo plaquetario en humanos es la trombopoyetina, una glicoproteína producida principalmente en el hígado; esta glicoproteína induce el crecimiento y desarrollo de los megacariocitos; generalmente, los pacientes con patología oncológica tendrán manifestaciones hematológicas como trombocitopenia, principalmente por la utilización de agentes quimioterápicos u otras causas como enfermedad hepática con niveles bajos de trombopoyetina (9). En una revisión sistemática se identificaron 19 pacientes reportados de 1965 a 2005 en los cuales la PTI fue diagnosticada de forma inicial y subsecuentemente se diagnosticó una malignidad sistémica; catorce diferentes desordenes malignos fueron diagnosticados en estos pacientes (11).

En un estudio sueco de 66 134 pacientes, se calculó el riesgo de padecer cáncer después de ser diagnosticado con PTI; se encontró que el riesgo de desarrollar un tumor sólido, incluido colon, recto, ovarios y cerebro era aumentado al doble en pacientes con PTI dentro del primer año de su diagnóstico, siendo en mujeres más frecuente en un 54.9 %; se cree que la disregulación de la función inmune en la PTI puede afectar la habilidad del sistema inmune para reconocer antígenos específicos de ciertos tumores en células premalignas, y posiblemente aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer; dentro del estudio se describió el cociente de riesgo de varios tipos de cánceres dentro de los cuales el cáncer de cerebro tenía un alto riesgo de desarrollarse asociado a PTI en comparación con la población general; el cociente de riesgo del cáncer cerebral al primer año fue de 8 (12).

Debido a la relación previamente expuesta entre cáncer y PTI; podemos inferir que la paciente presentaba un riesgo incrementado de desarrollar o ser diagnosticada durante su seguimiento, de alguna patología oncológica; esta asociación puede ser atribuida a la presencia de hepatitis autoinmune y PTI, que pudieron alterar el sistema inmunológico de la paciente y facilitar la evolución hacia un tumor cerebral; como se explicó previamente, el desarrollo de un cáncer es producido generalmente por la falla del sistema inmunológico en reconocer las células malignas.

CONCLUSIÓN

La asociación de PTI con hepatitis autoinmune es poco frecuente y con escasos reportes a nivel mundial; la trombocitopenia es raramente la primera manifestación de un tumor sólido; los síndromes paraneoplásicos hematológicos como la PTI son infrecuentes, pero están descritos en la literatura en varios tumores sólidos malignos.

En el caso clínico descrito, la PTI precedió al desarrollo del tumor cerebral maligno con consecuencias fatales para la paciente; sin embargo, no podemos definir con precisión si la PTI estuvo directamente asociada al tumor cerebral, si fue secundaria a la hepatitis autoinmune o en todo caso relacionado con ambas patologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper N. Immune Thrombocytopenia. The New England Journal of Medicine. 2019; X(381). Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1810479>
2. Rodríguez W. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. Med Int Méx. 2018; 34(244-263). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim182g.pdf>
3. Michael H. Normal Platelet Function. US National Library of Medicine Institutes of Health. 2017; 36(195-198). Doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9677-x>
4. Michelson A. Platelets. Cuarta ed. ALAN D. MICHELSON M, editor. Londres: Elsevier Inc.; 2019. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/platelets/michelson/978-0-12-813456-6>
5. Cindy N. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Ashpublications. 2011; 117(16). Doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
6. Drew P. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Ashpublications. 2019; 115(2). Doi: <https://doi.org/10.51581/rccm.v22i2.14>
7. Nelson G. Púrpura Trombocitopénica Idiopática en Adultos: Experiencia en un Hospital de Tercer nivel, La Paz, Bolivia. Scielo. 2019; 22(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
8. Alena Horská. Imaging of Brain Tumors: MR Spectroscopy and Metabolic Imaging. National Library of Medicine. 2010; 20(293-310). Doi: <https://doi.org/10.51581/rccm.v22i2.14>
9. Khasraw M. Thrombocytopenia in Solid Tumors. European Journal of Clinical & Medical Oncology. 2010; 2(2). Doi: <https://doi.org/10.51581/rccm.v22i2.14>
10. Ito A. Autoimmune Hepatitis Associated with Immune Thrombocytopenic Purpura. Internal Medicine. 2017; 56(143-147). Doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7506>
11. Francis K. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura. Oncologist. 2007; 12(11-19). Doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-1-11>
12. Ekstrand C. Cancer risk in patients with primary immune thrombocytopenia - A Swedish nationwide register study. Elsevier. 2020; 69. Doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-1-11>