

# A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO DE PURPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÊNICA CRÔNICA

ANABELA B. SANTOS, M. MARTINS CRUZ, JOAQUIM GOUVEIA

Serviço de Imuno-Hemoterapia e de Hematologia Clínica dos Hospitais Cívicos de Lisboa. Serviço de Hemato-Oncologia. Hospital C.U.F. Lisboa.

## RESUMO

Apresenta-se um caso de PTT numa doente do sexo feminino de 29 anos, que entrou em remissão clínica aparentemente completa após terapêutica com PP, substituição com PFC e corticoterapia. A demonstração, por Imunolectroforese bidimensional de existência de polímeros de alto peso molecular do Factor VIII: vWF é a alteração biológica descrita por Moake como suficiente para afirmar o diagnóstico de PTT crónica.

## SUMMARY

### Chronic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura — A Case Report

This is a TTP report of the case of a 29 year old female who entered into apparent complete clinical remission, after EP with fresh frozen plasma and corticotherapy. Unusual large plasma Factor VIII: vWF by two-dimensional Imunolectrophoresis is the biological change described by Moake and sufficient in itself to confirm the chronic TTP diagnosis.

## INTRODUÇÃO

Desde que em 1924 Eli Moschowitz descreveu os primeiros casos de Purpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) clássicos: lesões trombóticas ocorrendo nas arteriolas terminais e capilares, assim como a aparecimento de massas hialinas nos vasos; com uma mortalidade nos episódios agudos de 62,5%<sup>1</sup> pouco se adiantou no conhecimento desta doença, especialmente para explicar os casos restantes (37,5%) que escapam à fase aguda.

A PTT é hoje vista como uma doença difusa envolvendo a microcirculação.

Clinicamente é caracterizada, por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopénia alterações neurológicas flutuantes, febre, e em 50% dos casos disfunção renal.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a Patogenia da PTT, incluindo infecção, microvasculite e auto-imunidade. Contudo, até à data nenhum anticorpo específico foi demonstrado.

Arbitrariamente, considera-se que os doentes que passam à fase crónica são aqueles que vivem, pelo menos, 90 dias após o episódio agudo e que, subsequentemente, podem ter uma ou mais recidivas.

Esta situação rara é chamada forma crónica recidivante de PTT em que Moake et al<sup>2</sup> demonstraram a existência de polímeros de alto peso molecular, do complexo do Factor VIII, com lenta mobilidade electroforética na Imunolectroforese bidimensional. Esta constatação é essencial para classificar a PTT na forma crónica.

Estes polímeros anormais do Factor VIII são semelhantes aos polímeros de Factor VIII sintetizados pelas células endoteliais normais humanas, em cultura<sup>2</sup>. Tudo parece indicar que, nos doentes com PTT crónica, estes polímeros se mantêm em circulação após terem sido sintetizados pelas ditas células endoteliais, porque estes doentes têm dificuldade em

cindir estas moléculas em unidades de pequenos tamanhos, ao contrário do que se passa nos indivíduos normais, faltando ainda explicação para tal facto.

Durante a fase aguda e as recaídas, assiste-se à diminuição dos valores do Factor VIII, tudo indicando o seu consumo nesta fase.

O caso clínico que passamos a descrever, parece-nos caber dentro da classificação de PTT crónica.

## CASO CLÍNICO

M.M.A. de 29 anos de idade, Arquitecta, inicia a 7 de Outubro de 1986 um quadro de febre, palidez da pele e mucosas e petéquias, o que motiva o internamento no Hospital da CUF.

Esta sintomatologia foi precedida de gastroenterite aguda provavelmente viral 3 semanas antes do internamento. O exame neurológico era normal.

Laboratorialmente havia anemia com hemoglobina de 6g%, Hte de 16%, e esquizócitos no sangue periférico. Trombocitopénia de 20 000 plaquetas e no mielograma havia hiperplasia megacariocítica.

A função renal manteve-se dentro dos parâmetros normais. A coagulação, PTT, T Quick, fibrinogénio e PDF, mantiveram-se normais.

Não foi feita nesta fase, por dificuldade técnica, o doseamento das fracções do Factor VIII.

Coombs e testes de Screening para o lupus eritematoso (anticorpos, anti-nuclear e anti-DNA) foram negativos. — Biópsia gengival, não concludente.

Perante este quadro, fez-se o diagnóstico de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) e iniciou-se permuta plasmática (P.P.) com substituição por plasma fresco congelado (PFC), alternando com infusão de PFC na dose de 15 ml/Kg/dia, mais dipiridamol 75 mg 3× dias per os.

No fim da 1.<sup>a</sup> semana do início das P.P. as plaquetas subiram para um valor que se manteve entre 70 000 a 90 000 e a hemoglobina para 9,5 g%.

Cerca de 3 semanas mais tarde, foi instituída corticoterapia na dose de 2 mg/Kg/dia, pois quando se tentavam espaciar as P.P. as plaquetas e hemoglobina desciam respectivamente para 50 000 e 8 g%, pelo que se mantiveram as P.P. a um ritmo de 3×semana.

Ao fim de 10 dias deste tratamento assistiu-se à subida das plaquetas para 102 000 e da hemoglobina para 10,2 g%.

Cerca de 4 semanas mais tarde, suspende-se toda a terapêutica dada a normalização dos valores das plaquetas e de hemoglobina.

O estudo de coagulação permanecia normal. O doseamento do Factor VIII era respectivamente: VIII: C-100%, VIII: Ag-132% (técnica de Laurell).

Como intercorrência, assinalamos uma hepatite NANB, possivelmente pós transfusional, confirmada por biópsia hepática.

Para confirmação de PTT crónica foi feita a Imunoelectroforese bidimensional do Factor VIII (ver Fig. 1), assim como novo doseamento do Factor VIII que se vem mantendo com valores elevados — VIII: C 101% — VII: Ag-232%.

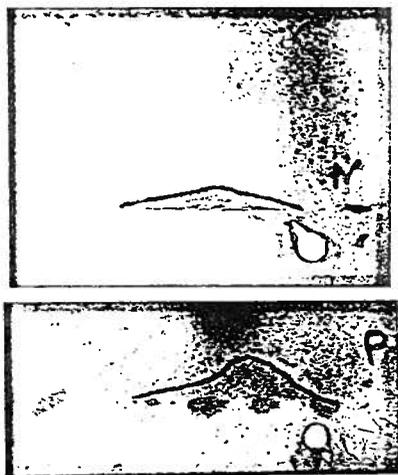


Figura 1 — Imunoelectroforese bidimensional do Factor VIII (Mobilidade electroforética anormal em P, mais lenta com presença dos Polímeros de Alto Peso Molecular, comparado com o Plasma de Controle N).

P — Doente  
N — Controle normal

## MÉTODOS

Referem-se apenas os métodos utilizados na quantificação e qualificação da molécula do Factor VIII, para confirmação do diagnóstico.

O Plasma do doente foi obtido por centrifugação (10 m/3000/rpm) de uma amostra de sangue colhido em tubo plástico, na proporção de 1/10 de anticoagulante (citrato de sódio a 3,8%), plasma controle — Pool de plasmas normais de 10 dadores de sangue, citratados, na mesma proporção.

O antígeno do Factor VIII (VIII: Ag) no plasma foi quantificado por electroimudifusão (técnica de Laurell) — consiste numa imunoelectroforese em Agarose (1% em tampão veronal sódico, pH 8,6), contendo um anti-soro específico, precipitante do VIII Ag humano.

A altura dos *Rocketes* formados é função de quantidade de antígeno presente.

A imunoelectroforese bidimensional, baseia-se na combinação de 2 etapas sucessivas. A 1.<sup>a</sup> consta de uma electroforese simples em Agarose, onde a amostra migra para o ânodo pela aplicação de uma voltagem elevada. Posteriormente realiza-se uma 2.<sup>a</sup> electroforese perpendicular à 1.<sup>a</sup> que contém um anticorpo específico de proteína em estudo. O antígeno migra no 2.<sup>o</sup> Gel reagindo com o anticorpo anti-Factor VIII precipitando com a formação de imunocomplexos.

As amostras do doente e plasma controle foram analisadas sempre em paralelo na Imunoelectroforese.

## COMENTÁRIO

Comunicamos um caso raro de PTT numa doente de 29 anos de idade, que nunca apresentou alterações de função renal nem perturbações neurológicas.

No que respeita à terapêutica ficamos com a convicção de que a corticoterapia melhorou substancialmente os resultados que se vinham obtendo com a P.P.

Na evolução clínica deste caso não houve nenhuma recaída no primeiro ano após o diagnóstico, o que não parece ter sido habitual nos 4 casos descritos por MOAKE et al.<sup>1,2</sup>

No entanto o que parece mais importante neste caso, foi a demonstração pela Imunoelectroforese bidimensional do Factor VIII, da existência de Polímeros de alto peso molecular, de VIII: vWF.

Se esta é condição suficiente para afirmar PTT crónica, resta ainda explicar tanto quanto sabemos porque razão estes doentes são incapazes de cindir os polímeros de Factor VIII que são produzidos de maneira fisiológica pelas células endoteliais.

## AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a excelente colaboração que lhes foi prestada na assistência a esta doente — aos Srs. Doutores — A. Forte Vaz, Helder Silva, Américo Ferreira e seus colaboradores.

## BIBLIOGRAFIA

1. AARON J. MARCUS — MOSCHOWITZ — Revisited. N. Engl. J. Med. 1982; 307: 1447 — 48
2. MOAKE, J.L., RUBY CK, TNOLLJH ES AL. — Unusually Large Plasma Factor VIII: Von Willebrand Factor Multimers in Chronic Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N. Engl. Med. 1982; 3(7): 1432-5.
3. LIAN EC-J, KARKNESS DR, BYRNE JJ, WALLACH H, NUNEZ R. — Presence of a Platelet Aggregating Factor in the Plasma of Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Its Inhibition by Normal Plasma — Blood 1979; 53: 333-8.
4. LAURELL C-B — Electroimmuno Assay. Scand J. Clin Lab Invest. (SUPPL) 1972; 124: 21-37.
5. BURUS ER, ZUCKER — FRANCKLIN D. — Pathologic Effects of Plasma From Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura on Platelets and Cultured Vascular Endothelial Cells — Blood 1982; 60: 1030-7.
6. BYRNESS J.J., KHUNANA M. — Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Plasma. N. Engly J. Med. 1977; 297: 1386-9.

Pedidos de Separatas:  
Anabela B. Santos  
Hospital C.U.F.  
Travessa de Castro, 3  
1300 Lisboa