



## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



### CASO CLÍNICO

# Púrpura trombótica trombocitopénica versus síndrome de HELLP: un reto diagnóstico durante la gestación



Llanos Belmonte Andújar\*, Rocío de los Llanos Moreno Selva, Marta del Valle Morón, Carmen Callejón Rodríguez y Gaspar González de Merlo

Sección de Obstetricia, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 27 de junio de 2013; aceptado el 9 de noviembre de 2013  
Disponible en Internet el 4 de febrero de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Trombocitopenia;  
Gestación;  
Microangiopatía

#### KEYWORDS

Thrombocytopenia;  
Pregnancy;  
Microangiopathy

**Resumen** La trombocitopenia es una alteración relativamente frecuente durante la gestación. Varias entidades patológicas pueden presentarse con este dato de laboratorio. Entre ellas, destacamos la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia). Ambas entidades, en ocasiones, pueden ser muy difíciles de diferenciar cuando se producen durante el embarazo, y su manejo y tratamiento difieren enormemente. Por ello es necesario conocerlas y realizar un correcto diagnóstico diferencial, ya que el diagnóstico erróneo de cualquiera de ellas puede tener consecuencias muy graves, incluso la muerte de la paciente y del producto de la concepción.  
© 2013 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Thrombotic thrombocytopenic purpura versus hellp syndrome: A diagnostic challenge during pregnancy**

**Abstract** Thrombocytopenia is relatively frequent during pregnancy and can occur in a range of syndromes. Among these, particular attention should be paid to thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count). It can be difficult to differentiate between these conditions during pregnancy, and their management and complications may differ widely. It is therefore essential to recognize their causes and perform a correct differential diagnosis, particularly in light of their possible serious consequences, which include maternal and/or fetal death.  
© 2013 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La trombocitopenia durante la gestación es una alteración analítica relativamente frecuente, siendo, la mayoría de las veces, de causa idiopática y sin implicación mayor en el bienestar materno-fetal, aparece hasta en un 5-10% de las

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [belmonte.llanos@gmail.com](mailto:belmonte.llanos@gmail.com),  
[yanbelan69@hotmail.com](mailto:yanbelan69@hotmail.com) (L. Belmonte Andújar).

gestaciones a término<sup>1-3</sup>. Sin embargo, el descenso de plaquetas puede formar parte de un cuadro que implique riesgos y complicaciones muy graves durante la gestación. Por ello es muy importante poder diferenciar, y para ello conocer y tener en cuenta, estos posibles cuadros en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia. En ocasiones, este diagnóstico puede ser muy dificultoso debido a que diferentes enfermedades pueden presentar similares signos, síntomas y alteraciones analíticas, que enlentezcan el proceso diagnóstico y, en consecuencia, retrasen la instauración de un tratamiento eficaz, pudiendo tener resultados fatídicos<sup>4-6</sup>. La línea que separa, en este caso concreto que presentamos, 2 cuadros de microangiopatía trombótica, el síndrome de HELLP y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es tan delgada que el diagnóstico definitivo puede quedarse en una incógnita.

La PTT una enfermedad rara pero de mortales consecuencias; no es una enfermedad propia de la gestación, pero esta sí es un factor de riesgo para padecerla<sup>7</sup>. La trombocitopenia se origina junto con una anemia hemolítica microangiopática. Las características de la PTT son: anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, signos neurológicos (confusión, cefaleas, convulsiones), fiebre y afectación renal. La pentada clásica solo aparece en un 40% de la población afectada, pero prácticamente 3 de cada 4 presentan los 3 primeros. Este cuadro no mejora tras el parto, y su tratamiento está enfocado principalmente al recambio de plasma.

Sin embargo, el síndrome de HELLP es una enfermedad propia de la gestación, es, asimismo, un tipo de microangiopatía trombótica que consiste en un cuadro caracterizado por enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia y anemia hemolítica, aunque también puede ir asociada a sintomatología neurológica (convulsiones, cefalea...), que mejora tras el parto, siendo este el principal tratamiento en última instancia.

Ambos síndromes pueden presentarse con síntomas y signos clínicos parecidos, lo que hace en muchas ocasiones muy dificultoso el proceso diagnóstico y, por tanto, decidir cuál es el tratamiento idóneo.

El caso que mostramos a continuación muestra la extrema dificultad de diagnóstico diferencial entre los síndromes descritos.

## Descripción del caso clínico

Primigesta de 28 años de 36 semanas y 3 días de gestación, de profesión maestra. Sin antecedentes familiares ni personales de interés. Control del embarazo con evolución normal hasta semana 32 + 4, en la que apareció un brote de varicela en el colegio donde trabaja, sin llegar a presentar síntomas de la infección, inició baja laboral.

En semana 36 + 3 la paciente acude a Urgencias de nuestro hospital por presentar equimosis espontáneas, junto con cefalea los últimos 2 días. Además, la paciente refiere epistaxis durante todo el embarazo. Al ingreso, la paciente presenta constantes vitales normales (TA: 120/70 mmHg y afebril), equimosis generalizadas y leves edemas con fovea en miembros inferiores a nivel distal. La ecografía del ingreso muestra una gestación única, con feto vivo en presentación cefálica de tamaño acorde para edad gestacional, líquido amniótico en cantidad normal y placenta normoinserta. A la exploración cervical presenta un Bishop de 4.

Se solicita una analítica (hemograma, bioquímica y coagulación) urgente que muestra: trombocitopenia (19.000 plaquetas), anemia grave (7,7 g/dl, hematocrito de 21,2%) y fórmula leucocitaria normal, elevación de transaminasas (GOT 49 y LDH 1.145) y función renal normal. Sin alteraciones de la coagulación.

Durante las horas posteriores al ingreso, la paciente permanece monitorizada, presentando cifras de tensión arterial en el límite alto de la normalidad (TA: 140/85 mmHg) y analítica similar a la del ingreso. De manera que, ante gestación cercana al término y trombocitopenia con sospecha de HELLP, en consenso con Servicio de Hematología y previa transfusión de 5 concentrados de hematíes y 10 UI de plaquetas, se decide iniciar tratamiento con sulfato de magnesio y finalizar gestación mediante inducción del parto, produciéndose el mismo de manera eutócica a las 2 h del inicio de la inducción, con recién nacido varón de 2.850 g de peso. Apgar 8/9, placenta y membranas íntegras sin enfermedad macroscópicamente visible. Se envió muestra para estudio anatómopatológico.

Durante el puerperio inmediato la paciente presenta hemorragia puerperal con comprobación de hemostasia que precisa oxitócicos intravenosos y misoprostol vía rectal.

La paciente es trasladada al Servicio de Reanimación, para cuidados intensivos. En la exploración al ingreso en dicho servicio presenta edemas palpebrales y equimosis, ligera visión borrosa y cefalea sin focalidad neurológica, siendo diagnosticada de desprendimiento de retina seroso bilateral con afectación macular que evoluciona favorablemente durante el ingreso.

La paciente evoluciona con empeoramiento de la anemia y de la trombocitopenia, precisando transfusiones repetidas y tratamiento con corticoides. Aumentaba la cifra de plaquetas pero recaía de nuevo tras su retirada, por lo que se realizó estudio complementario con frotis de sangre periférica y punción de médula ósea (médula ósea con celularidad global aumentada, serie megacariocítica aumentada sin signos displásicos significativos y serie mieloide y eritroide aumentada sin alteraciones morfológicas relevantes, con relación M/E) con resultado de hallazgos compatibles con anemia y trombocitopenia de origen periférico. Citometría de flujo normal. Por otro lado, las enzimas hepáticas se normalizaron.

Ante sospecha de PTT, dada la no mejoría analítica a pesar de haber finalizado la gestación y la administración de corticoides, se decidió el traslado de la paciente para realización de plasmaféresis a centro de referencia (8 días después del inicio del cuadro clínico), tras lo cual la paciente mejoró considerablemente, produciéndose una recuperación completa. Las determinaciones de ADAMTS-13 fueron del 11%, previamente al tratamiento con plasmaféresis en el hospital de referencia.

Tras el episodio, durante las visitas de control en Servicio de Hematología, la paciente presentaba analíticas completamente normales, sin otra sintomatología y sin recurrencias posteriores.

## Discusión

La trombocitopenia en el embarazo es una alteración analítica relativamente frecuente que afecta a un 5-10% de las gestaciones. Existen diferentes entidades que pueden

presentar esta alteración; su implicación en el bienestar materno-fetal, su evolución y tratamiento difieren mucho entre ellas, por ello es muy importante conocerlas para realizar un correcto diagnóstico y tratamiento.

En la mayoría de los casos, hasta en un 80%, este trastorno forma parte de la trombocitopenia gestacional o incidental, entidad que carece de significado patológico materno o fetal. En este cuadro, la cifra de plaquetas normalmente supera las 70.000/ $\mu$ l, con recuentos plaquetarios entre 130.000 y 150.000/ $\mu$ l en el 70% de los casos<sup>2</sup>. Su etiología puede estar relacionada con un aumento de consumo periférico de plaquetas y no requiere tratamiento habitualmente. Se presenta más frecuentemente durante el tercer trimestre del embarazo y suele revertir a los 7 días posparto<sup>7,8</sup>. La vía vaginal del parto se considera de elección.

Otra causa de trombocitopenia en la gestación es la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en la que se produce un aumento de la destrucción de plaquetas y una insuficiente producción de las mismas por la médula ósea, relacionada en ocasiones con la existencia de autoanticuerpos<sup>9,10</sup>. La PTI acontece en un 5% de los casos de trombocitopenia asociada al embarazo<sup>11</sup> y, a diferencia de la trombocitopenia gestacional, puede asociarse con trombocitopenia neonatal en un 9-15% de los casos<sup>12</sup>. Esta entidad se diagnostica mediante exclusión de otras causas de trombocitopenia y suele presentarse desde el primer trimestre de la gestación, con sintomatología de equimosis y desarrollo de hematomas frecuentes, siendo la vía de parto vaginal la más aceptada, incluso en neonatos con trombocitopenia grave<sup>13</sup>.

Por otro lado, y dentro del grupo de microangiopatías trombóticas, causas de trombocitopenia exclusiva de la gestación son la preeclampsia (PE) y el síndrome de HELLP. Estos cuadros están relacionados con la existencia de daño endotelial que precede al diagnóstico clínico. Se estima que la PE afecta a un 1,2% de los embarazos en nuestro medio, y a pesar de ser una de las principales causas de morbilidad materna y neonatal, la etiología y los mecanismos responsables de la patogénesis de ambas entidades aún no se conoce con exactitud. El cuadro clínico de PE consta de hipertensión inducida por la gestación y proteinuria de más de 300 mg/l en orina de 24 h, además los cuadros más graves suelen ir acompañados, según la gravedad, de trombocitopenia, normalmente con cifras menores de 100.000  $\mu$ l, transaminasas elevadas, hemólisis, epigastralgia y clínica neurológica (cefalea, fopsias).

HELLP es el acrónimo de los hallazgos bioquímicos del síndrome: hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y disminución de plaquetas (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count), no necesariamente tiene que presentarse con aumento de tensión arterial y puede ir acompañado de náuseas o vómitos y dolor en epigastrio o hipocondrio derecho. Este síndrome es causa del 12% de las trombocitopenias en la gestación<sup>14</sup>.

La presencia de hipertensión arterial no es una constante. Un 20% de las pacientes afectadas cursan con una tensión arterial normal. El 30% de los casos se desarrolla posparto. La hemólisis, definida como la presencia de una anemia hemolítica microangiopática, es el factor determinante del síndrome de HELLP. Los signos de la hemólisis intravascular son: esquistocitos y reticulocitos en sangre periférica y signos de hipercatabolismo hemoglobínico, aumento de la bilirrubina y de lactato deshidrogenasa (LDH). Los criterios

diagnósticos, establecidos por Sibai son: 1) hemólisis, frotis de sangre periférica con esquistocitos, bilirrubina  $\geq 1,2$  mg/dl, LDH  $\geq 600$  U/l; 2) aumento de enzimas hepáticas: AST  $\geq 70$  U/l y aumento de LDH; 3) recuento de plaquetas  $\leq 100 \times 10^9$  cel/l<sup>15</sup>. La PE y el HELLP pueden aparecer a partir de las 20 semanas de la gestación, aunque se manifiestan más frecuentemente en el tercer trimestre, siendo la finalización de la gestación en última instancia el tratamiento definitivo<sup>16</sup> en función del estado materno y fetal, aunque existe consenso en la terminación de la gestación a partir de las 34 semanas.

La PTT es con frecuencia una enfermedad infradiagnosticada y, por tanto, tratada de manera errónea. Esto puede ser debido a que es una enfermedad rara (frecuencia 6/1.000.000 hab/año en EE. UU.)<sup>17</sup> no estando claro el proceso diagnóstico ni sus criterios. Los 5 síntomas clásicos de esta enfermedad son: trombocitopenia, anemia hemolítica, alteraciones neurológicas, fallo renal (niveles de creatinina 3 mg/dl) y fiebre. Estos síntomas no son específicos de la PTT, por lo que pueden aparecer en otras enfermedades, en este caso características de la gestación, como es el síndrome de HELLP. Este síndrome cursa con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática con elevación de enzimas hepáticas (AST mayor de 70 IU/dl y LDH normalmente mayor de 600 IU/dl) y precisa de un tratamiento completamente diferente, siendo primordial, para la mejoría del cuadro, la finalización de la gestación. La fisiopatología de la PTT consiste en un cuadro de microangiopatía trombótica que se caracteriza por un proceso de agregación intravascular causada por el déficit congénito o adquirido de la disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type1 motif 13<sup>18</sup> (ADAMTS-13), una metaloproteasa que regula el tamaño del factor von Willebrand. En este caso la ADAMTS-13, debido a su déficit, no fragmenta adecuadamente el factor von Willebrand, lo que provoca la formación de trombos intravasculares, la obstrucción de la microcirculación y el cuadro clínico típico.

El modelo fisiopatológico de la PTT adquirida se basa en que algunos cuadros inflamatorios o infecciosos provocan un daño endotelial que altera las moléculas de la ADAMTS-13 e inducen la formación de neoantígenos y anticuerpos inhibidores de su actividad, que descienden a valores inferiores al 5-10% de la normalidad<sup>19</sup>. La valoración de la actividad de ADAMTS-13 se realiza por ensayo inmunoanalítico en plasma. Existe un porcentaje considerable de casos con diagnóstico clínico de PTT idiopática adquirida sin déficit grave de ADAMTS-13<sup>20</sup>.

El tratamiento de la PTT debe ser manejado en consenso con un hematólogo. Se basa principalmente en el aclaramiento del plasma mediante plasmaféresis (reposición con plasma fresco congelado) y ocasionalmente, más controvertido, el uso de corticoides simultáneamente a la plasmaféresis. El tratamiento se considera una urgencia médica y debe iniciarse entre las 4 y las 8 h tras el diagnóstico, independientemente del momento en el que este se efectúe<sup>21</sup>. En ocasiones, las pacientes con títulos altos de anticuerpos anti-ADAMTS-13 no responden a la plasmaféresis. En estos casos se puede recurrir al tratamiento con inmunosupresores o esplenectomía<sup>22</sup>.

Así como el parto es la única cura para las pacientes con síndrome de HELLP, la gestación debe continuar en pacientes con PTT, en caso de ausencia de compromiso fetal

o materno y en aquellas respondedoras al tratamiento con plasmaféresis.

La mortalidad sin tratamiento se estima hasta el 90% según series. Esta mortalidad se reduce si se instaura el tratamiento con plasmaféresis rápidamente. La mitad de las muertes en la PTT suceden de manera precoz (en las primeras 24 h)<sup>17</sup>.

Las pacientes que han sufrido PTT tienen más riesgo de presentar recurrencia en posteriores gestaciones, aunque no se conoce exactamente la cuantía del riesgo. Las mujeres con antecedente de PTT con valores normales de ADAMTS-13 antes del embarazo siguiente tienen menos riesgo de recaída durante el mismo<sup>23</sup>. Las pacientes con antecedente de PTT deberían ser aleccionadas para reconocer los síntomas de la enfermedad y consultar lo antes posible con su médico.

Otra entidad microangiopática con la que hay que realizar el diagnóstico diferencial, pudiendo complicarlo mucho por su parecido cuadro clínico con la PTT, es el síndrome urémico hemolítico (SUH). Se trata de un conjunto de signos y síntomas caracterizado por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda (niveles de creatinina  $\geq 3$  mg/dl)<sup>24</sup> y en ocasiones alteraciones neurológicas, estas últimas mucho menos frecuentes que en la PTT. Clásicamente se han diferenciado 2 tipos de SUH: el asociado a diarrea o tónico (90%) debido fundamentalmente a enterotoxinas y el SUH atípico (5%) asociado a alteraciones del complemento y otros componentes hematológicos. A diferencia de la PTT, el 90% de los casos de SUH ocurren en el periodo de posparto, de media aproximadamente a los 26 días del mismo. Coincidiendo con la PTT y a diferencia del HELLP, la evolución de este síndrome es muy variable y no mejora finalizando la gestación, por lo tanto no se considera una medida de tratamiento. El tratamiento principal va desde las medidas de soporte para evitar el progreso el fallo renal, hasta la diálisis y plasmaféresis, anticuerpos recombinantes e incluso trasplante renal<sup>25</sup>.

Por último y, menos probables en este caso, hay que considerar el lupus eritematoso sistémico y la degeneración grasa aguda del embarazo. Estas entidades son causa de anemia microangiopática. La degeneración grasa aguda del embarazo afecta a uno de cada 5.000-10.000 embarazos y es más frecuente en primíparas y en el tercer trimestre de la gestación<sup>26</sup>, se presenta habitualmente con malestar general, náuseas, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho, disnea, alteraciones mentales y, en la analítica de las enzimas hepáticas, la hipoglucemia es frecuente también junto con la coagulopatía, la trombocitopenia y la anemia microangiopática. El 25% de las pacientes con lupus eritematoso sistémico desarrollan trombocitopenia secundaria a la destrucción de plaquetas por anticuerpos antiplaquetas<sup>27</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes

incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, et al. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Euro J Obstet Gynaecol.* 2006;128:163–8.
2. Paula L, Bockenstedt MD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2011;25:293–310.
3. William R, Bell MD, Thomas S, Kickler MD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23.
4. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynaecol.* 2007;109:956–66.
5. Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, Bofill JA, Martin Jr JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;108:817–20.
6. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: Differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev.* 2003;17:7–14.
7. Saler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology.* 2004;407–23.
8. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: A prospective survey of 6715 deliveries. *Obstet Gynecol.* 1999;162:1463–6.
9. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009;113:6511–21.
10. Cines D, Bussel J. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2005;106:2244–51.
11. Stavrou E, McCrae K. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:1299–316.
12. Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, Yvart J, Weill B, Tchernia G. Pregnancy-associated thrombocytopenia revisited: Assessment and follow-up of 50 cases. *Blood.* 1998;92:4573–80.
13. Kelton J. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev.* 2002;16:43–6.
14. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365:785–99.
15. Broughton Pipkin F, Roberts JM. Hypertension in pregnancy. *Hum Hypertens.* 2000;14:705–23.
16. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103:981–91.
17. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J. Regional UK TTP Registry: Correlation with laboratory ADAMTS-13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008;142:819–26.
18. Moake J. Thrombotic microangiopathies. *N Eng J Med.* 2002;347:589–600.
19. De la Rubia J, Contreras E, del Rio-Garma J. Púrpura trombótica trombocitopénica. *Med Clin (Barc).* 2011;136:534–40.

20. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:609–32.
21. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158:323–35.
22. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ, the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline-guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anemias. *Br J Haematol.* 2003;120:556–73.
23. Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagulat Fibrinol.* 2006;17:459-63.
24. Pels SG, Paidas MJ. Microangiopathic disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2011;25:311–22.
25. Camacho JM, Rosa V, Milano G. Síndrome hemolítico urémico. *An Pediatric Contin.* 2013;11:187–96.
26. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Sem Perinatol.* 1998;22:134–40.
27. Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med.* 1977;86:220–9.