

# PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO IDIOPÁTICO (PTI) REFRACTARIO: IMPORTANCIA DE LA PRESENCIA DE CUERPOS DE HOWELL JOLLY EN FROTIS POST ESPLENECTOMÍA

## *A REFRACTORY IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: THE IMPORTANCE OF THE PRESENCE OF HOWELL JOLLY BODIES IN BLOOD SMEAR POST SPLENECTOMY*

María Viveros<sup>1</sup>, Javiera Moscoso<sup>1</sup>, Paulina Gómez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Interno de medicina, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.

<sup>2</sup> Médico-Cirujano, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.

---

### RESUMEN

---

**Introducción:** El Púrpura Trombocitopénico Idiopático es una trombocitopenia adquirida, causada por auto-anticuerpos contra antígenos plaquetarios. Es causa frecuente de trombocitopenia en adultos asintomáticos. Es un diagnóstico de exclusión.

**Caso Clínico:** Mujer de 76 años con antecedentes de hipertensión, enfermedad renal crónica etapa 3, PTI diagnosticado hace seis años en tratamiento con prednisona, consulta por cuadro de un mes caracterizado por equimosis extensas y epistaxis frecuentes, asociado a compromiso de conciencia leve. Examen físico: Glasgow 12, llene capilar <3 segundos, taquicárdica, presión arterial 132/68mmHg. Hemoglobina 4.2g/dl, plaquetas 1000/mm<sup>3</sup>, International Normalized Ratio (INR) 1.02. Se transfunden glóbulos rojos y plaquetas. Se descarta hemorragia intracerebral con tomografía computada (TC) de cerebro. Por persistencia de trombocitopenia pese a tratamiento con prednisona, se diagnostica PTI corticorresistente. Se inicia rituximab, persistiendo trombocitopenia. Se realiza esplenectomía, posterior a la cual al frotis sanguíneo destaca ausencia de cuerpos de Howell Jolly, presentes en eritrocitos que normalmente son eliminados por tejido esplénico, por lo que se sospecha bazo accesorio. Se realiza laparoscopia exploradora, con resección de bazo accesorio en ligamento pancreatocólico. Evoluciona con aumento del recuento plaquetario, asintomática.

**Discusión:** PTI es una enfermedad crónica en adultos, diagnosticado por hallazgo de trombocitopenia aislada. Se manifiesta con sangrado de severidad variable. Existen distintos tratamientos, primera línea glucocorticoides e Inmunoglobulina Inmune; segunda línea esplenectomía o rituximab; finalmente Agonistas de receptor de trombopoyetina. PTI refractario es aquel que no responde o recae tras esplenectomía. Debe evaluarse la posibilidad de bazo accesorio, presente en 10% de los pacientes con PTI refractario<sup>(1)</sup>.

**PALABRAS CLAVE:** púrpura trombocitopénico idiopático; trombocitopenia; esplenectomía.

---

### ABSTRACT

---

**Introduction:** Idiopathic Thrombocytopenic purpura (PTI) is an acquired thrombocytopenia caused by autoantibodies against platelet antigens. It is one of the most common causes of thrombocytopenia in otherwise asymptomatic adults. It's a frequent cause of thrombocytopenia in asymptomatic adults and a diagnosis of exclusion.

**Clinical Case:** A 76 year old female patient with a history of hypertension, stage 3 chronic kidney disease, PTI diagnosed 6 years ago, treated with prednisone, presents extensive bruising and recurrent epistaxis, associated with slightly impaired consciousness. Physical examination: Glasgow 12, capillary refill time <3 seconds, tachycardia, blood pressure 132/68mmHg. Hemoglobin 4.2g/dl, platelets 1.000/mm<sup>3</sup>, INR 1.02, prothrombin time 12 seconds. Red blood cells and platelet transfusion are indicated. Intracerebral hemorrhage is discarded using brain computed tomography.

Due to the persistence of thrombocytopenia despite prednisone treatment, steroid-resistant PTI is diagnosed. Rituximab therapy is started, however thrombocytopenia persists. Laparoscopic splenectomy is performed, after which blood smears persist without Howell Jolly bodies, so accessory spleen is suspected. Exploratory laparoscopy is performed, the accessory spleen is resected in the pancreatic-colic ligament. Patient evolves with increased platelet count and asymptomatic.

**Discussion:** PTI is a chronic disease in adults, a third are asymptomatic diagnosed by isolated thrombocytopenia incidental finding in blood count. Clinical manifestations are bleeding of varying severity. There are different treatments, first line glucocorticoids and intravenous immune immunoglobulin; second line splenectomy or Rituximab; and finally Thrombopoietin receptor agonists.

Refractory PTI is one that does not respond or has relapsed after splenectomy. The possibility of accessory spleen should be considered, it is present in 10% of patients with refractory PTI<sup>(1)</sup>.

**KEYWORDS:** *idiopathic thrombocytopenic purpura; thrombocytopenia; splenectomy.*

## INTRODUCCIÓN

El PTI es una discoagulopatía adquirida, trombocitopénica, causada por auto-anticuerpos contra antígenos plaquetarios. Es una de las causas más frecuentes de trombocitopenia en pacientes adultos asintomáticos. El principal desafío para el diagnóstico diferencial es distinguir las causas secundarias, que frecuentemente tienen una presentación similar, pero requieren un manejo diferente.

Es un trastorno frecuente. Se ha calculado una incidencia anual de 1-3 cada 100.000 adultos<sup>(1)</sup>. Un tercio son asintomáticos, diagnosticados por hallazgo.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos, pero dentro de las manifestaciones frecuentes se encuentra sangrado de grado variable en 2/3 de los pacientes, generalmente leve, de piel y mucosas, con petequias, púrpura, epistaxis, o severas como hematuria franca y hemorragia intracraneana. Cuantitativamente la trombocitopenia se clasifica en leve (100.000 a 150.000/mm<sup>3</sup>), moderada (50.000 a 100.000/mm<sup>3</sup>) y severa (50.000 a 20.000/mm<sup>3</sup>), y aunque existe baja correlación entre el riesgo de sangrado y severidad de trombocitopenia, se ha comprobado que se debe tener especial cuidado con recuentos menores a 10.000/mm<sup>3</sup>, ya que presentan mayor probabilidad de sufrir hemorragia espontánea<sup>(1)</sup>.

Es una condición cuyo diagnóstico es de exclusión, que predomina en mujeres en edad fértil y en mayores de 70 años, que no debe asociarse a alteración de las otras series hematológicas, tanto cuantitativa como morfológicamente.

Entre las causas secundarias que deben formar parte del diagnóstico diferencial, destacan infecciosas (Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus Hepatitis C,

Citomegalovirus, Virus Varicela-Zóster), trombocitopenia desencadenada por fármacos (especialmente la inducida por quinina), otras atribuidas a trastornos autoinmunes (como el Lupus, la púrpura vasculítica, la anemia hemolítica autoinmune, entre otros), desordenes adquiridos de médula ósea (linfoma, leucemia) y asociación con hepatoesplenomegalia.

Dado que el diagnóstico requiere alta sospecha y descartar otras probables etiologías, asociado a la ausencia de pruebas diagnósticas específicas y diferentes modalidades de tratamiento, el PTI representa un desafío diagnóstico y terapéutico que debe ser abordado por un equipo multidisciplinario<sup>(1)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 76 años, con antecedente de hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica etapa 3, PTI en tratamiento con prednisona, 10mg cada 12hrs por vía oral, durante 6 años, ingresa por cuadro de un mes de evolución, caracterizado por equimosis extensas de extremidades inferiores bilateral, que abarcan desde pliegue inguinal a talones por cara anterior y posterior, con gran afección de piel de región sacra, y epistaxis a repetición, asociado a palpitaciones, disnea, astenia, adinamia, y compromiso de conciencia leve. Al examen físico: Glasgow 12, sudorosa, llene capilar menor a tres segundos, taquicárdica, presión arterial 132/68mmHg, equimosis extensa en región sacra, muslos y abdomen. Se realiza electrocardiograma y enzimas cardiacas que descartan cuadro coronario. Dentro de exámenes de ingreso destaca: creatinina 1.13mg/dl, hemoglobina 4.2g/dl, plaquetas 1.000/mm<sup>3</sup>, glóbulos blancos 8.000/mm<sup>3</sup> (diferencial normal), INR 1.02, tiempo protrombina 12

segundos, tiempo tromboplastina activado 32 segundos. Orina normal, sin hematuria.

Se indica transfusión de 4 unidades de hematíes y 6 unidades de plaquetas, sin complicaciones. Se solicita tomografía computada de cerebro, por presentar compromiso de conciencia y a la gravedad del cuadro, descartando hemorragia intracraneana. Ingresa a Unidad de Paciente Crítico (UPC) Quirúrgica para estudio y manejo. En exámenes post-transfusionales destaca hemoglobina 12g/dl y plaquetas 7.000/mm<sup>3</sup>.

Debido a probable etiología autoinmune, se decide no realizar nuevas transfusiones, a menos que presente signos de sangrado activo. Evaluada por hematología, se realiza exhaustiva historia clínica, examen físico y exámenes que descartan hasta ese momento etiologías secundarias; biopsia de médula ósea normal. Se solicita cinética de fierro, identificando ferropenia extrema (ferritina menor a 200ug/l), concluyendo que el cuadro es compatible con PTI y anemia ferropénica severa.

Se inicia tratamiento con inmunoglobulina, 1gr/kg/día, durante 3 días y control. Presenta alza plaquetaria, llegando a recuento de 12.000/mm<sup>3</sup>, y estabilización de niveles de hemoglobina. Se solicita frotis, que muestra anisocitosis e hipocromía, ausencia de cuerpos de Howell Jolly, leucocitos sin alteraciones morfológicas, plaquetas de tamaño normal, fórmula diferencial normal.

Durante menos de una semana volvió a presentar baja de recuento plaquetario, con 1.000/mm<sup>3</sup>, sin evidencia de sangrado activo y hemodinamia lábil. Se plantea esplenectomía, debido a la gravedad de la trombocitopenia y el riesgo de descompensación de la insuficiencia cardiaca. Se administra vacuna anti-neumocócica. En la espera de autorización para pabellón, se intenta aumentar el recuento plaquetario con 4 ciclos de rituximab, sin embargo, no se obtuvieron resultados.

Tras 45 días de hospitalización, se realiza esplenectomía por vía laparoscópica. Previo a cirugía se realiza transfusión de 16 unidades de plaquetas y 2 de glóbulos rojos. Intraoperatorio se identifica bazo de tamaño normal, se realiza resección sin complicaciones (**Figura 1**). En el post-operatorio inmediato ingresa a UPC Quirúrgica, con Glasgow 15, hemodinamicamente estable. En hemogramas seriados se evidencia aumento progresivo de recuento de plaquetas, alcanzando 143.000/mm<sup>3</sup>. Se traslada a sala debido a evolución favorable. Al quinto día post-operatorio, se evidencia nueva baja de plaquetas, hasta 23.000/mm<sup>3</sup>, por lo que se solicita frotis sanguíneo, que identifica ausencia de cuerpos de Howell Jolly, por lo que surge la

hipótesis de bazo accesorio. Se reinterviene vía laparoscópica, y se identifica bazo accesorio de 3cm de diámetro a nivel del ligamento pancreatocólico, el cual se reseca fragmentado debido a difícil acceso.

No vuelve a presentar nuevos episodios de equimosis ni epistaxis. Se realiza curva de plaquetas, presentando baja progresiva del recuento, desde 80.000 hasta un mínimo de 37.000/mm<sup>3</sup>, sin signos de sangramiento evidente y hemodinamia estable, por lo que se inicia prednisona, 1mg/kg/día. Se solicita evaluación por hematología, quienes solicitan frotis, el cual presenta recuento de 65.000/mm<sup>3</sup> plaquetas y cuerpos de Howell Jolly positivos. Se indica el alta con tratamiento corticoidal permanente, y control en hematología con hemograma más frotis.

Acude a control con hematología a la semana, con hemograma que demuestra hemoglobina de 11g/dl, hematocrito de 33%, eritrocitos con 4.550.400/mm<sup>3</sup>, leucocitos con 7900/mm<sup>3</sup> (70% de segmentados, sin formas inmaduras) y plaquetas totalizando 127.000/mm<sup>3</sup>. Se decide mantener corticoterapia con prednisona por 7 días más, y posteriormente disminuir la dosis de forma progresiva hasta suspender, si se logra recuento plaquetario estable persistente.

## DISCUSIÓN

En la fisiopatogenia del PTI participan autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios, que generan una disminución de la vida media de las plaquetas. En el mecanismo intervienen anticuerpos tipo IgG producidos por linfocitos T CD4(+), dirigidos contra glicoproteínas de membrana plaquetaria. No está claro si existen eventos desencadenantes, pero sí se ha asociado a infecciones, generalmente virales, y condiciones sistémicas que alteran la homeostasis inmune, como enfermedades autoinmunes y malignidad linfoide<sup>(1)</sup>.

Usualmente se indica ante recuento menor a 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Distintas guías indican como tratamiento de primera línea glucocorticoides, que en 1/3 de los casos mantiene recuento estable. Generalmente se utiliza como terapia de transición debido a sus efectos secundarios, e Inmunoglobulina inmune endovenosa, que genera aumento de recuento plaquetario de forma rápida pero transitoria. Como tratamiento de segunda línea se plantea la esplenectomía, que busca remover el mayor sitio de fagocitosis de plaquetas marcadas con anticuerpos y se indica principalmente en pacientes que requieren terapia adicional tras terapia corticoidal, siendo otra opción el uso de rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20). Se prefiere esplenectomía debido a la mayor probabilidad de

remisión en la mayoría de los adultos<sup>(3-5)</sup>.

Se debe buscar dirigidamente la presencia de bazo accesorio en pacientes con trombocitopenia persistente post-esplenectomía. Los cuerpos de Howell Jolly son acúmulos en los eritrocitos, densos, pequeños, perfectamente redondos y basofílicos. Representan material nuclear derivado de la fragmentación nuclear o producto de una expulsión incompleta de material nuclear durante la maduración normoblástica. Los cuerpos de Howell Jolly son identificados en pacientes esplenectomizados. También se pueden presentar en un pequeño porcentaje en pacientes con anemia megaloblástica, procesos hemolíticos severos, hipoesplenismo y anemia mieloptísica. La presencia de cuerpos de Howell Jolly indica que hay insuficiente cantidad de tejido esplénico para destruir los eritrocitos con remanentes nucleares citoplasmáticos, permitiendo evidenciar clínicamente que se ha retirado todo tejido derivado de bazo, ectópico o accesorio, por lo tanto la mantenida ausencia de estos compuestos deben hacer sospechar la presencia de un bazo accesorio<sup>(7,8)</sup>.

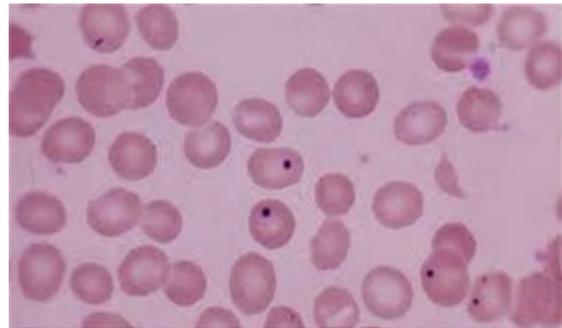
Inmunizaciones contra micro organismos encapsulados deben ser administradas previo a esplenectomía y/o rituximab<sup>(5)</sup>, procedimientos que ponen en riesgo al paciente de padecer complicaciones infecciosas, que se mantiene a lo largo de la vida. El cuadro más temido es la sepsis fulminante post-esplenectomía. La administración de la vacuna polivalente anti-neumocócica disminuye el riesgo de padecer este cuadro. Se debe administrar entre diez días a dos semanas antes de una cirugía electiva, y en el post-operatorio inmediato de una cirugía de emergencia.

El pronóstico de PTI depende de alcanzar recuentos plaquetarios estables y seguros, como resultado de remisión espontánea o terapia. La mortalidad es considerada similar o levemente mayor que cualquier población de edad similar, a pesar de la posibilidad de hemorragia severa por trombocitopenia o infección en el contexto de terapias que causan inmunosupresión.

Figura 1. Bazo extraído vía laparoscópica



Figura 2. Cuerpos de Howell Jolly en frotis de sangre periférica



---

### *Correspondencia*

---

María Gregoria Viveros Rueda; g.viverosrueda@gmail.com

---

### *Financiamiento*

---

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

---

### *Conflictos de intereses*

---

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

---

### *Información sobre el artículo*

---

Recibido el 4 de octubre de 2016.

Aceptado el 15 de diciembre de 2016.

Publicado el 1 de noviembre de 2017.

---

### *Referencias*

---

1. Patricio A, Romina O, Juan Pablo G, Juan Pedro A. Tratamiento con altas dosis de corticoides de Púrpura Trombocitopénica Inmune en paciente con Diabetes Mellitus y Obesidad Mórbida, un desafío metabólico / Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura with high doses of steroids in patients with Diabetes Mellitus and Morbid Obesity, a metabolic challenge. *Revista Científica Ciencia Médica* 2012;41(1).
2. Cruz-Hernández V, León-Tapia S, Santos-Blas Y, Acevedo-Cruz A, Pérez E. Púrpura trombocitopénica trombótica resistente; tratamiento con rituximab. *Medicina Interna De Mexico*. 2014;30(4):496-501.
3. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *The Lancet* 2011;378(9785):86-97.
4. Sampath S, Meneghetti AT, MacFarlane JK, Nguyen NH, Benny WB, Panton ONM. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Surgery* 2007;193(5):580.
5. Home DK, Ramadorai P, Al-ajmi A, Ali F, Malik N. Thrombotic microangiopathy in sickle cell disease crisis. *Ann Hematol* 2013;92(4):509-15.
6. Lozano ML, Revilla N, Gonzalez-lopez T, Novelli S, González-porras J.R., Sánchez-gonzalez B, et al. Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. *Ann Hematol* 2016;95(7):1089-1098.
7. Nelson Hernando AB, Adriana LB, Sarmiento Urbina IC, Uribe Botero GI. Evaluation of the diagnostic performance of platelet-derived indices for the differential diagnosis of thrombocytopenia in pediatrics. *Revista de la Facultad de Medicina* 2014;62(4):547-n/a
8. Castro G. G, Montalvo V. D, Moyano N. C, Osorio P. R. Artículo original: Esplenectomía laparoscópica en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. Primera experiencia en el Hospital Regional de Arica. *Revista Chilena De Cirugía* 2016;(3):10-14.
9. Arnau M , Turrado V, Tartaglia E, Rodriguez J, Targarona E, Trias M. Impacto del recuento plaquetario preoperatorio en la evolución perioperatoria tras la esplenectomía laparoscópica por púrpura trombocitopénica idiopática. *Cirugía Espanola* 2016;94:399-403.
10. García-Stivalet L, Muñoz-Flores A, Montiel-Jarquín Á, Barragán-Hervella R, Bejarano-Huertas R, López-Colombo A. Análisis de 200 casos clínicos de púrpura trombocitopénica idiopática. *Revista Medica Del IMSS* 2014;52(4):322-325.