

# Trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna de ARNm contra la COVID-19: reporte de caso

## COVID-19 ARNm vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: case report

Jorge Guardado<sup>(1)</sup>, Héctor Zavala<sup>(1)</sup>, Nancy Sandoval<sup>(2)</sup>, Silvana Torselli<sup>(3)</sup>.

1. Departamento de Medicina Interna. Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala.
2. Unidad de Infectología, Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala.
3. Unidad de Hematología. Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala.

**Correspondencia:** Dr. Jorge Guardado. [jrg0016@gmail.com](mailto:jrg0016@gmail.com)

**DOI:** <https://doi.org/10.36109/rmg.v162i1.661>

**Recibido:** 7 de Noviembre 2022 - **Aceptado:** 27 de Enero 2023 - **Publicado:** Febrero 2023

## Resumen

Se presenta el caso clínico de paciente femenino de 22 años de edad, con trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna ARNm (VITT) contra COVID-19. Este síndrome se asocia a una fisiopatología similar a la trombocitopenia inducida por heparina (HIT), afectando la unión de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G a la superficie plaquetaria (anticuerpos anti-PF4), haciendo el diagnóstico definitivo la determinación de estos anticuerpos a nivel sérico, asociado a otros criterios.

**Palabras clave:** Trombocitopenia trombótica inmune, vacuna, anticuerpos anti-factor plaquetario 4, COVID-19.

## Abstract

The clinical case of a 22-year-old female patient with mRNA vaccine-induced immune thrombocytopenia (VITT) against COVID-19 is presented. This syndrome is associated with a pathophysiology similar to heparin-induced thrombocytopenia (HIT), affecting the binding of immunoglobulin G-type antibodies to the platelet surface (anti-PF4 antibodies), making the definitive diagnosis the determination of these antibodies at the serum level, associated with other criteria.

**Keywords:** Immune thrombotic thrombocytopenia, vaccine, anti-platelet factor 4 antibodies, COVID-19.

## Introducción

Desde el inicio de la vacunación contra COVID-19, como la medida más importante para prevenir una infección respiratoria moderada o grave por SARS-CoV-2, se han registrado diferentes efectos secundarios. El síndrome de trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna es de los efectos adversos que menos registro tiene, cuando se asocia a la vacuna contra COVID-19 de ARNm. Es importante conocer esta rara condición patológica como un reto en su diagnóstico. Este es un síndrome nuevo, poco asociado a este tipo de vacuna, siendo el único registrado hasta la fecha en Guatemala.

## Presentación de caso

Paciente femenina de 22 años de edad, casada, sin antecedentes patológicos personales ni consumo de fármacos o tóxicos, con antecedente de aplicación de la primera dosis de vacuna de ARNm (Moderna) tres semanas previas al inicio de síntomas. Ingresó en octubre del 2021 a centro hospitalario con historia de astenia de 12 días de evolución, acompañada de ictericia generalizada de 1 semana de evolución. Un día previo a consultar presentó alteración del estado de alerta tipo somnolencia, de 4 horas de evolución. Al examen físico se evidenció estabilidad hemodinámica, ictericia generalizada y palidez en mucosas; presentó petequias generalizadas en extremidades y tronco. Examen neurológico: somnolencia, respuesta a estímulos, sin evidencia de signos de irritación meníngea, FOUR 12 puntos, fuerza muscular y reflejos osteotendinosos conservados. La hematología reportó plaquetas en 9.0 K/uL, Hb 7.9 g/dl, VCM 101 fL, HCM 33.9 Pg. En la química sanguínea, función renal conservada; bilirrubina total 9.78 mg/dl, bilirrubina directa 1.04 mg/dl, bilirrubina indirecta 8.74 mg/dl, LDH 2,127 U/l, Dímero D 6103 ng/ml. COOMBS directo negativo (realizado en 2 ocasiones), serología para VIH, Hepatitis B y C negativos. El frote de sangre periférica reportó trombocitopenia, microcitosis, macrocitosis y esquistocitosis. Se inició tratamiento con metilprednisolona 1mg/kg/día por 5 días por sospecha de anemia hemolítica. No se transfundieron hemoderivados. Durante su estancia hospitalaria presentó un episodio de convulsión tónico-clónica generalizada, por lo que se inició tratamiento con levetiracetam. La angiotomografía cerebral y angioresonancia cerebral sin alteraciones. Paciente fue trasladada a unidad de cuidados críticos. El USG doppler de miembro superior izquierdo reportó trombosis venosa del sistema superficial de la vena basilica en el tercio proximal. Durante su estancia hospitalaria se solicitaron anticuerpos antiplaquetarios PF4 con resultado positivo tanto cuantitativo como cualitativo, sin uso previo de heparina. Paciente continúa con esteroides sistémicos y recibió tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa a dosis de 1gr/kg/día por 3 días. Las pruebas de anti-cardiolipina IgA, Anti-cardiolipina IgG, Anti-cardiolipina IgM, FANA, Anti-dsDNA, Anti-B2GP I IgG, P-ANCA, C-ANCA, todas con resultados negativos. Se realizó ADAMTS 13 con un valor de actividad 56.3% y prueba de beta-hCG negativa. Después de 21 días de estancia hospitalaria, con tratamiento de esteroides sistémicos e inmunoglobulinas IV, se egresó con hematología completa normal y una evolución clínica satisfactoria. Mantiene seguimiento en la unidad de hemato-oncología.

## Discusión

El término acuñado en el 2021, de Trombosis y Trombocitopenia Inmune Inducido por Vacuna (VITT por sus siglas en inglés) se refiere a un cuadro clínico similar al de la trombocitopenia inducida por heparina, al encontrarse títulos séricos altos de anticuerpos del factor plaquetario 4 (PF4), siendo éstos necesarios para un diagnóstico confirmado, como es expuesto en los siguientes 5 criterios [1]: 1. Inicio de síntomas 5 a 30 días después de la aplicación de la vacuna contra SARS-CoV-2, 2. Presencia de trombosis, 3. Trombocitopenia (conteo plaquetario menos de 150,000 por milímetro cúbico), 4. Dímero D mayor a 4,000 FEUs y 5. Presencia de anticuerpos contra PF4. El caso clínico presentado cumple con todos los criterios.

Hasta la fecha se desconocen factores de riesgo asociados a esta patología, sin embargo, el mayor número de afectados se registra en pacientes del sexo femenino y menores de 55 años [2]. Ambos factores los presentaba la paciente del presente caso.

El inicio de los síntomas de la paciente fue cerca de dos semanas posteriores a la aplicación de la primera dosis de la vacuna de ARNm. Según nuestro conocimiento, actualmente solo hay un caso registrado (junio del 2021) de este síndrome asociado a la vacuna de ARNm (Moderna) [3]. Los casos descritos con otras vacunas no hacen referencia a una infección por COVID-19 previa, un factor de riesgo que queda por estudiar para conocer si existe asociación con el VITT.

El sitio más frecuente de trombosis que se ha descrito ha sido a nivel de la circulación venosa cerebral, seguido de trombosis venosa profunda y arterias pulmonares [1]. La paciente descrita presentó trombosis superficial a nivel de la vena basílica del miembro superior izquierdo, sitio anatómico poco descrito en casos clínicos ya publicados.

La fisiopatología del VITT, al igual que la trombocitopenia inducida por heparina (HIT), presenta anticuerpos anti-factor plaquetario 4 (FP4) que se unen a las plaquetas. Durante la activación plaquetaria se libera esta proteína encontrada en los gránulos alfa. La presencia de estos anticuerpos, como hipótesis, puede estar asociada a una respuesta inflamatoria desmedida [4]. Es importante determinar la exposición previa de heparina en estos pacientes al momento de medir anticuerpos anti-PF4.

En el manejo terapéutico de la trombosis está indicado el uso de anticoagulantes que no contengan heparina. Aún no se define el tiempo del tratamiento anticoagulante y se considera que los pacientes que persisten con niveles positivos de anti-PF4 tienen un mayor riesgo de recurrencia. El uso de filtro de vena cava es una medida aceptable en aquellos pacientes con trombosis en extremidades inferiores, trombocitopenia severa y contraindicación de anticoagulación [5,6]. La inmunoglobulina endovenosa forma parte de la primera línea terapéutica del VITT, inhibiendo la activación y agregación plaquetaria. Como agentes de segunda línea se consideran los esteroides, idealmente metilprednisolona a dosis de 1mg/kg/día. Se ha documentado el manejo combinado de inmunoglobulina endovenosa y metilprednisolona en una serie de casos [4].

Por la disponibilidad que existe en nuestro medio de las diferentes vacunas contra COVID-19, este síndrome se debe considerar en aquellos pacientes que se presenten a un centro hospitalario con un cuadro clínico similar al que se ha expuesto. Hay que destacar la importancia de tener accesibilidad a las distintas pruebas que se necesitan para su diagnóstico, principalmente anti-PF4.

Recomendamos agregar en las distintas guías de práctica clínica, para conocimiento de los colegas, el abordaje terapéutico de este síndrome. Así mismo documentar todo caso que se presente como sospechoso. No se puede pasar por alto, en esta paciente, una púrpura trombocitopénica trombótica (adquirida o congénita), a pesar de tener actividad de ADAMTS-13 normal, así como otras microangiopatías trombóticas asociadas.

## *Referencias bibliográficas / References*

1. Pavord S, Path F, Scully M et al. Clinical features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med* 2021 Aug 11. doi:10.1056/NEJMoa2109908
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChadOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384(22): 2092-2101. doi:10.1056/NEJMoa2104840
3. Sangli S, Virani A, Cheronis N et al. Thrombosis with thrombocytopenia after the mRNA-1273 vaccine. *Ann Intern Med* 2021; L21-0244. doi:10.7326/L21-0244
4. Rizk J, Gupta A, Sardar P et al. Clinical characteristics and pharmacological management of COVID-19 Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with cerebral venous sinus thrombosis. *JAMA Cardiol* 2021 Aug 10. doi:10.1001/jamacardio.2021.3444
5. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. A prothrombotic thrombocytopenic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia following coronavirus-19 vaccination. *Research Square Preprint*. doi:10.21203/rs.3.rs-362354/v1
6. Pavord S, Lester W, Makris M et al. Guidance from the expert haematology panel (EHP) on COVID-19 Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). London: British Society for Haematology, 2021