

# Púrpura Trombocitopénica Imune Após Vacina SARS-CoV-2 da Moderna®: Um Estudo de Caso

## Immune Thrombocytopenic Purpura After SARS-CoV-2 Moderna® Vaccine: A Case Study

Nina Den Boer , Tiago Martins Branco, Carlos Baptista, Eduarda Alves, Iryna Lazenko

### Resumo:

A púrpura trombocitopénica imune (PTI) é uma condição autoimune na qual anticorpos patogénicos se ligam às plaquetas, acelerando sua eliminação da circulação. Este caso é sobre uma mulher de 65 anos com fadiga, mialgias e púrpura cutânea localizada nas pernas, com início de sinais e sintomas 2 dias após vacinação com vacina SARS-CoV-2 da Moderna®. Um mês antes, a contagem de plaquetas era de  $157 \times 10^9/L$ . À admissão, a contagem de plaquetas era de  $5 \times 10^9/L$ , com trombocitopénia grave confirmada em esfregaço de sangue periférico. Recebeu prednisolona 1 mg/kg/dia. Após 7 dias, a contagem de plaquetas era de  $45 \times 10^9/L$  com resolução dos sintomas. Estudo de autoimunidade, hormonas tiroideias, coagulação, eletroforese de proteínas e testes sorológicos foram normais. Considerou-se provável relação causa-efeito da vacinação e aparecimento da clínica. O INFARMED considerou provável a relação com a vacina Moderna®, tratando-se do primeiro caso em Portugal.

**Palavras-chave:** COVID-19; Púrpura Trombocitopénica Idiopática/induzida quimicamente; SARS-CoV-2; Vacina de mRNA-1273 contra 2019-nCoV; Vacinas contra COVID-19/efeitos adversos.

### Abstract:

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune condition in which pathogenic antibodies bind to platelets, accelerating their elimination from the circulation. This case is about a 65-year-old woman with fatigue, myalgias and localized purpura on the legs, with onset of signs and symptoms 2 days after vaccination. One month earlier, the platelet count was  $157 \times 10^9/L$ . On admission, platelet count was  $5 \times 10^9/L$ , with severe thrombocytopenia confirmed on peripheral blood smear. She was given prednisolone 1 mg/kg/day. After 7 days, the platelet count was  $45 \times 10^9/L$  with resolution of symptoms. Autoimmunity studies, thyroid hormones,

coagulation, protein electrophoresis and serological tests were normal. A cause-effect relationship between vaccination and the onset of clinical symptoms was considered probable. INFARMED considered the relationship with the Moderna® vaccine to be probable, as this was the first case in Portugal.

**Keywords:** 2019-nCoV Vaccine mRNA-1273; COVID-19 Vaccines/ adverse effects; COVID-19; Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic/chemically induced; SARS-CoV-2.

### Introdução

A púrpura trombocitopénica imune (PTI) é uma doença autoimune que consiste na diminuição da produção plaquetária, aumento da destruição plaquetária e aumento do risco de hemorragia. A incidência da PTI é 6 por 100 000 adultos/ano.<sup>1</sup> É um diagnóstico de exclusão em que existe trombocitopenia sem causa subjacente clara, sendo estes casos diagnosticados como PTI primária.<sup>2</sup> A PTI secundária é induzida por outras doenças ou tratamentos como doenças autoimunes, doenças linfoproliferativas, agentes infecciosos, transfusão ou indução por drogas, respondendo no total por 20% dos casos.<sup>3</sup> Em muitos casos, a PTI aguda é idiopática, mas geralmente pode existir uma história de infecção precedente 7 a 10 dias antes do início dos sintomas. As infecções comuns incluem os vírus Epstein-Barr, *varicella zoster*, a rubéola e *influenza*. Há também um risco aumentado de PTI após a administração de vacinas para *influenza*, sarampo-papeira-rubéola, hepatite B, vírus do papiloma humano, varicela e vacinas contra difteria-tétano-pertússis em crianças e adolescentes.<sup>4</sup> O mecanismo de trombocitopenia pós-vacinação, tanto em vacinas vivas como inactivadas, é presumivelmente imunomediado e pode estar relacionado de forma semelhante à hiperfunção de células B observada na PTI.<sup>5-6</sup> A vacina de mRNA-1273, popularmente chamada de "vacina Moderna", é uma vacina baseada em RNA mensageiro modificado com nucleosídeo (mRNA).<sup>7</sup> Existem poucos estudos que mostram a PTI como um efeito colateral da vacinação Moderna SARS-CoV-2, nos EUA com uma taxa de notificação de trombocitopénia de 0,80 por milhão de doses, tanto para vacinas da Pfizer® como da Moderna®.<sup>8-13</sup> É plausível considerar uma associação entre PTI e vacinas

Serviço de Medicina 2, Unidade Local de Saúde do Algarve, Faro, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.146>

SARS-CoV-2, uma vez que a PTI também foi associada à infecção por SARS-CoV-2.<sup>14</sup> Este caso é de uma mulher de 65 anos, que desenvolveu trombocitopenia após a primeira dose da vacina para SARS-CoV-2 da Moderna®, tendo recuperado após tratamento com corticoide.

## Caso Clínico

Trata-se de uma mulher de 65 anos, fumadora de 10 UMA, com hábitos etanólicos de 10 g/dia, tendo estado nas últimas duas semanas de férias numa ilha isolada. Apresenta-se com fadiga, mialgias e púrpura cutânea dezoito dias após receber a primeira dose da vacina Moderna®, referindo o início de sintomas dois dias após a vacinação. Ao longo desses dias apresentou fadiga, lipotimia ocasional e púrpura na face, abdómen e pernas. Antecedentes relevantes de dislipidemia medicada com ezetimiba 10 mg e rosuvastatina 10 mg, hipotireoidismo medicado com levotiroxina 0,075 mg/dia. Nega ingestão de suplementos de ervanária ou chás, transfusões anteriores, alergias alimentares ou medicamentosas, patologia hematológica pessoal ou familiar, nova medicação ou vacinas recebidas nos últimos meses. Um mês antes da vacinação fez análises de rotina com contagem de plaquetas de  $157 \times 10^9/L$ . À admissão apresentava algumas petéquias dispersas na zona inframamária, hematomas em resolução quase total na zona interna de ambas as coxas, petéquias em ambas as pernas que não desapareciam à digitopressão, com restante exame sem alterações. Fez análises laboratoriais com resultados normais à exceção da série plaquetária, com contagem de plaquetas de  $5 \times 10^9/L$ . Urina sumária com hemoglobina positiva. Radiografia de tórax sem alterações a relevar. Foi administrado um pool de plaquetas, tendo a contagem de plaquetas subido para  $11 \times 10^9/L$ . No dia seguinte, apresentou uma contagem de plaquetas de  $5 \times 10^9/L$ , com trombocitopenia grave confirmada em esfregaço de sangue periférico, e a púrpura encontrava-se mais localizada nas pernas e abdómen, sem sangramento ativo. Recebeu prednisona 1 mg/kg/dia. Após 7 dias, a contagem de plaquetas era de  $45 \times 10^9/L$ , com resolução de todos os sinais. Do estudo efectuado salienta-se consumo de C4 com valor  $< 0,016$  g/L. Anticorpos plaquetários no soro e anticorpo fator 4 plaquetário negativos. Estudo de autoimunidade e coagulação, incluindo anticoagulante lúpico, negativos: tempo de trombina, fibrinogénio, D-dímeros, proteína S e C, antitrombina, função tiroidea e eletroforese de proteínas normais. Serologias víricas para VHB, VHC e VIH negativas. EBV e CMV com IgM negativos e IgG positivos. *Parvovirus* e *Treponema pallidum* com IgM e IgG negativos. O *follow-up* mostrou valor de plaquetas de  $131 \times 10^9/L$  três meses após vacinação e  $150 \times 10^9/L$  um ano após vacinação.

## Discussão

A literatura refere a possibilidade das vacinas para a COVID-19 da Pfizer® e da Moderna® desencadearem casos

de PTI de novo, embora seja raro, inclusive casos clinicamente assintomáticos. Não havendo marcadores específicos para a PTI, importa fazer um diagnóstico de exclusão rigoroso, contemplando a possibilidade de infecções, doenças auto-imunes, medicamentos e outras vacinas serem os responsáveis, aqui excluídos. Analiticamente ressalva-se a presença de trombocitopenia isolada grave, sem D-dímeros aumentados, sem consumo de fibrinogénio, que poderiam sugerir tratar-se de um caso de púrpura trombocitopénica trombótica. Acresce o facto de a transfusão de plaquetas não ter sido eficaz, o complemento C4 estar diminuído, o anticorpo fator 4 plaquetário estar negativo e a boa resposta à corticoterapia com posterior desmame gradual eficaz, e a estreita relação temporal com a administração da vacina.

No entanto, sabe-se que a incidência anual de PTI é de, aproximadamente, 1 a 6 casos por 100 000 adultos por ano e que, tendo em conta os poucos casos associados a estas vacinas notificados até ao momento, não parece haver um aumento geral de casos de PTI com a vacinação massiva a decorrer. Distinguir os casos induzidos pelas vacinas, dos casos secundários a outras causas que se manifestam coincidentemente com a administração da vacina é ainda impossível.

Aqui ilustramos aquele que julgamos ser um caso de púrpura trombocitopénica imune associada à vacina da Moderna®. Reportámos ao INFARMED (Instituto Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) o achado que, após investigação, considerou provável relação com a vacina Moderna® e confirmou que se tratava do primeiro caso em Portugal.

Pretendemos com este caso sensibilizar para este possível efeito adverso desta vacina e para a necessidade de o monitorizar e reportar, de forma a determinar o risco e a frequência desta associação.

## Conclusão

As vacinas SARS-CoV-2 Moderna® utilizam uma nova tecnologia com incerteza de efeitos colaterais, sendo a trombocitopenia raramente relatada. É necessária mais investigação para compreender o mecanismo por trás da PTI após a vacinação. ■

### Apresentações prévias

Poster com exposição e apresentação "Thrombocytopenia occurring after SARS-CoV-2 Moderna Vaccine"

27º Congresso Nacional de Medicina Interna da SPMI Vilamoura: 02/10/2021 a 05/10/2021

### Declaração de Contribuição

NDB – Desenho do estudo, colheita de dados e conceção do manuscrito

TMB – Desenho do estudo, revisão crítica e colheita de dados

CB, EA – Desenho do estudo e colheita de dados

IL – Revisão crítica

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

### Contributorship Statement

NDB - Study design, data collection and manuscript conception

TMB - Study design, critical review and data collection

CB, EA - Study design and data collection

IL - Critical review

All authors approved the final draft

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

### Correspondence / Correspondência:

Nina Den Boer– nina\_amdb@hotmail.com

Serviço de Medicina 2, Unidade Local de Saúde do Algarve, Faro, Portugal

R. Leão Penedo, 8000-386 Faro

Recebido / Received: 2023/01/05

Aceite / Accepted: 2023/03/13

Publicado online / Published online: 2024/06/17

### REFERÊNCIAS

- Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FW, Jansen AJ. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol.* 2018;9:880. doi: 10.3389/fimmu.2018.00880
- Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol.* 2013;50 Suppl 1:S50-4. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.03.008.
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009;113:6511-21. doi: 10.1182/blood-2009-01-129155
- Rinaldi M, Perricone C, Ortega-Hernandez OD, Perricone R, Shoenfeld Y. Immune thrombocytopenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus.* 2014;23:554-67. doi: 10.1177/0961203313499959
- Giordano P, Cascioli S, Lassandro G, Marcellini V, Cardinale F, Valente F, et al. B-cell hyperfunction in children with immune thrombocytopenic purpura persists after splenectomy. *Ped Res.* 2016;79:262-70. doi:10.1038/pr.2015.211
- Yokomichi H, Tanaka-Taya K, Koshida R, Nakano T, Yasui Y, Mori M, et al. Immune thrombocytopenic purpura risk by live, inactivated and simultaneous vaccinations among Japanese adults, children and infants: a matched case-control study. *Int J Hematol.* 2020;112:105-14. doi:10.1007/s12185-020-02866-1
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1920-31. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.
- Helms JM, Ansteatt KT, Roberts JC, Kamatam S, Foong KS, Labayog JS, Tarantino MD. Severe, Refractory Immune Thrombocytopenia Occurring After SARS-CoV-2 Vaccine. *J Blood Med.* 2021;12:221-4. doi: 10.2147/JBM.S307047.
- Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, Semple JW, Arnold DM, Godeau B, Lambert MP, Bussel JB. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol.* 2021;96:534-7. doi: 10.1002/ajh.26132.
- Malayala SV, Mohan G, Vasireddy D, Atluri P. Purpuric Rash and Thrombocytopenia After the mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 Vaccine. *Cureus.* 2021;13:e14099. doi: 10.7759/cureus.14099.
- Welsh KJ, Baumblatt J, Chege W, Goud R, Nair N. Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2021;39:3329-32. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.04.054.
- Yocum A, Simon EL. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ad26. COV2-S Vaccination. *Am J Emerg Med.* 2021;49:441.e3-441.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.
- Saudagar V, Patil S, Goh S, Pothiwala S. Vigilance regarding immune thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. *Ir J Med Sci.* 2021;1-2. doi: 10.1007/s11845-021-02614-2.
- Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med.* 2020;1-11. doi: 10.1007/s42399-020-00521-8.