



*Púrpura trombótica trombocitopénica y
síndrome hemolítico urémico*
Arturo Pereira Saavedra

**MÓDULO 5.
DIAGNÓSTICO DE LOS
TRASTORNOS HEMORRÁGICOS
Y TROMBOFILIA**

EXPERTO EN BASES DEL DIAGNÓSTICO EN HEMATOLOGÍA

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Etiología y patogenia de la PTT	3
3. Clínica de la PTT	5
4. Exploraciones complementarias necesarias para el diagnóstico de PTT	8
5. Fundamento del tratamiento de la PTT	9
6. Recambio plasmático	10
7. Terapias complementarias al recambio plasmático	11
8. PTT refractaria y recidivante	12
9. Síndrome urémico hemolítico típico	12
10. Síndrome urémico hemolítico atípico	13
11. Bibliografía	15

1. INTRODUCCIÓN

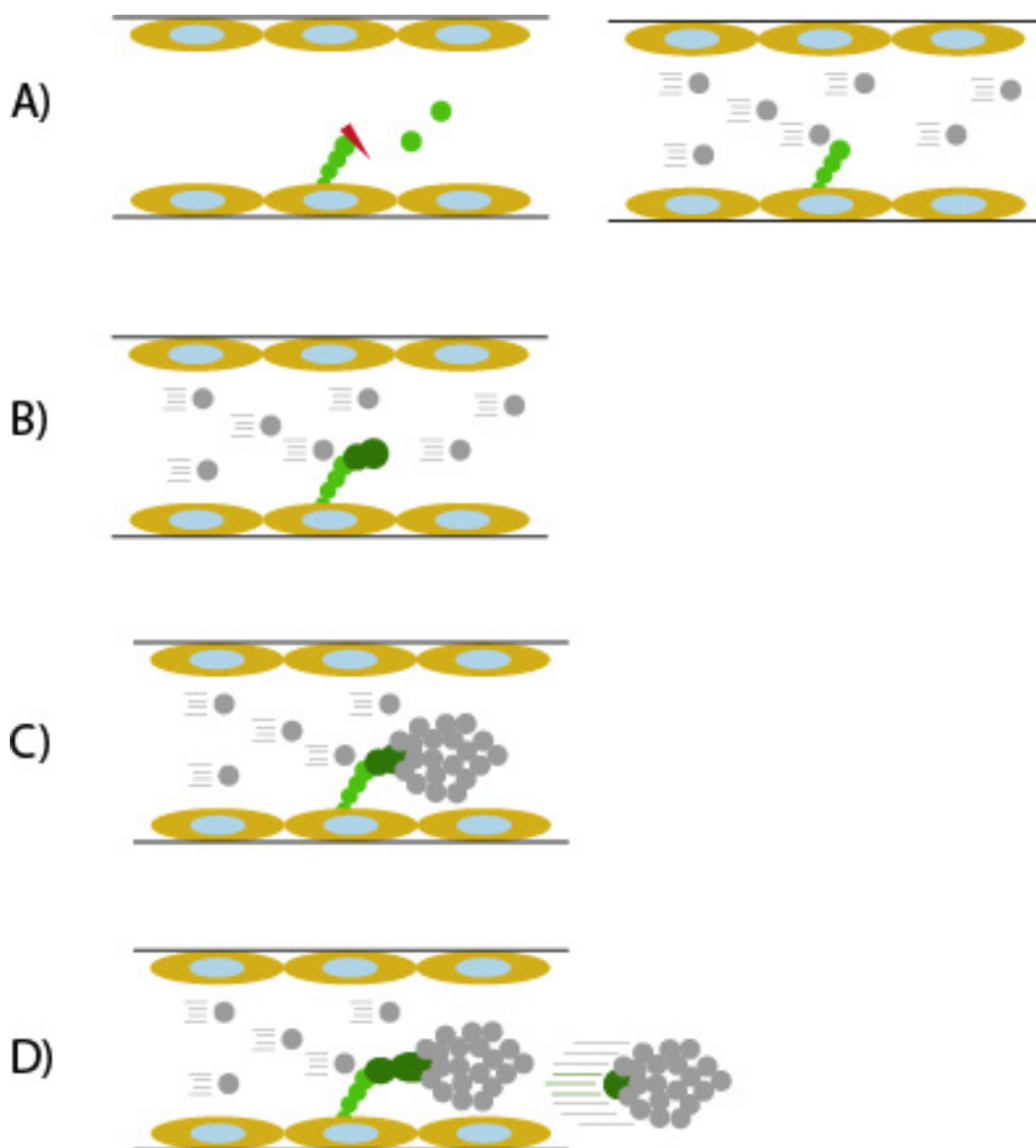
La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH) son dos enfermedades diferentes con manifestaciones clínicas parecidas, el denominado síndrome microangiopático, y que de hecho durante tiempo se consideraron como variantes clínicas de una misma entidad nosológica. En la actualidad, en cambio, se sabe que poseen etiopatogenias diferentes aunque a veces se solapan sus manifestaciones clínicas. En este capítulo trataremos sobre todo de la PTT ya que es una enfermedad típicamente hematológica y dedicaremos menos atención al SUH ya que atañe más en el ámbito de la nefrología.

La PTT es una entidad hematológica caracterizada por la formación de trombos plaquetarios en las arteriolas terminales. Clínicamente se manifiesta por el denominado síndrome microangiopático, el cual consiste en anemia hemolítica por fragmentación de los hematíes y trombocitopenia, y se acompaña con frecuencia de manifestaciones neurológicas. Es una enfermedad grave, pues en ausencia de tratamiento específico causa la muerte del enfermo en más del 90% de los casos. El tratamiento de elección es el recambio plasmático masivo (RPM), ya que produce la remisión de la PTT en el 80%-90% de los enfermos. En la mayoría de los casos, la PTT es idiopática, pues no se identifica ningún antecedente que predisponga o desencadene la enfermedad. En una minoría de pacientes la PTT se asocia a la ingesta de fármacos (p. ej., ticlopidina, clopidogrel), a infecciones (particularmente por el VIH), a enfermedades autoinmunes (especialmente el lupus eritematoso sistémico) o al embarazo.

2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA PTT

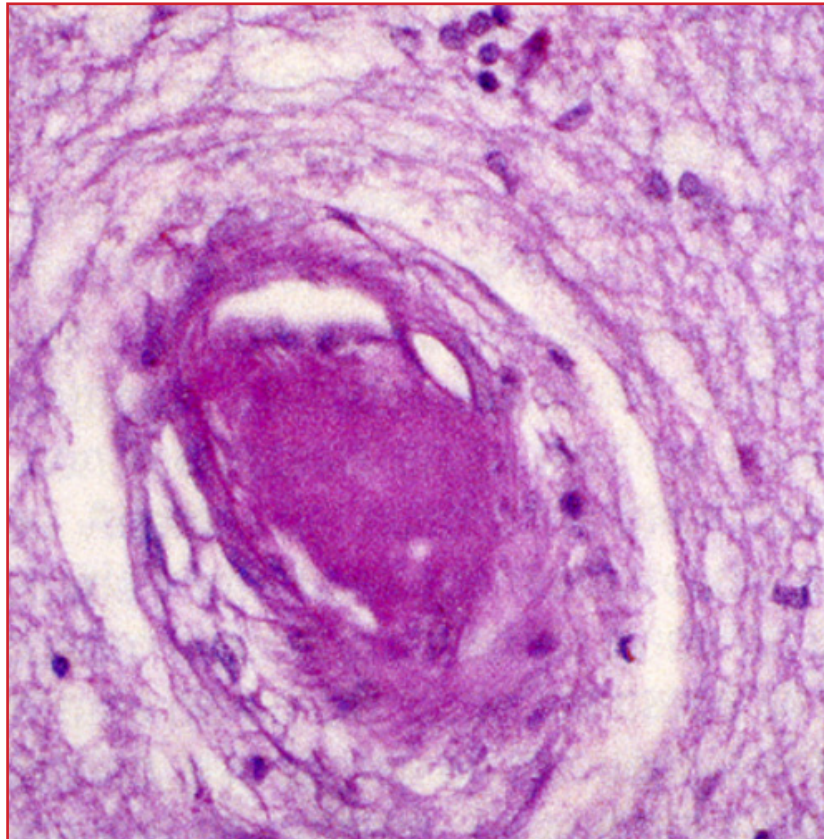
La mayoría de los enfermos con PTT idiopática presenta un déficit absoluto de la metaloproteasa del factor von Willebrand (FvW) denominada ADAMTS-13 *. La función fisiológica de la ADAMTS-13 es degradar los multímeros de alto peso molecular del FvW, los cuales tienen una gran afinidad por las plaquetas. Cuando hay un déficit de ADAMTS-13, el FvW recién secretado por la célula endotelial y que permanece anclado a ésta conserva esos multímeros de alto peso y desencadena la agregación plaquetaria en el interior del vaso sanguíneo (Figura 1). Esto da lugar a un consumo acelerado de plaquetas, que se manifiesta por trombocitopenia y diátesis hemorrágica. Los hematíes forzados a transitar a presión por el vaso semiocluido se rompen causando así una anemia hemolítica intravascular y las imágenes de hematíes fragmentados o esquistocitos, típicos del síndrome microangiopático. La oclusión vascular da lugar, además a fenómenos isquémicos distales al trombo, los cuales son más evidentes en el sistema nervioso central pero pueden afectar también a otros órganos como el miocardio, el intestino, el páncreas, las suprarrenales, etc. El agregado plaquetario de la microcirculación típico del déficit de ADAMTS-13 se origina en la pared del vaso, crece alargándose en la dirección del flujo sanguíneo y con frecuencia se rompe, lo que repermeabiliza el vaso sanguíneo y produce microembolias distales. Este fenómeno dinámico de trombosis, embolia, repermeabilización y nueva trombosis explica el carácter transitorio y multifocal típico de las manifestaciones neurológicas de la PTT. Sin tratamiento, el trombo acaba por estabilizarse y produce una isquemia permanente.

Figura 1. Fisiopatología de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). En condiciones fisiológicas el factor von Willebrand (FvW) recién secretado por la célula endotelial posee multímeros de muy alto peso molecular que tienen una gran afinidad por las plaquetas. Estos multímeros son degradados por la enzima ADAMTS-13 (**panel A**) de modo que el FvW resultante no interaccionará con las plaquetas si no se añade algún agonista. El agonista habitual es el colágeno subendotelial que queda expuesta cuando se lesiona el vaso sanguíneo. Si no existe actividad ADAMTS-13, los multímeros de muy alto peso quedan expuestos al flujo sanguíneo (**panel B**) y desencadenan la formación de un trombo plaquetario que ocluye la arteriola (**panel C**). El trombo crece en la dirección del flujo sanguíneo y acaba rompiéndose, lo que provoca una microembolia a distal repermeabiliza el vaso sanguíneo (**panel D**). El trombo vuelve a crecer (**panel C**) y se repite el ciclo.



La anatomía patológica de estos trombos estables muestra que se acompañan de lesiones importantes de la pared vascular, con desprendimiento del endotelio y proliferación de la íntima (Figura 2).

Figura 2. Trombo hialino intrarteriolar típico de la PTT. Obsérvese la desestructuración de la pared arteriolar, típica de los trombos consolidados



En la gran mayoría de los enfermos adultos el déficit de ADAMTS-13 es adquirido y está causado por autoanticuerpos inhibidores de la enzima. En cambio, en los niños es más frecuente el déficit congénito, que se manifiesta como PTT recidivante. En el adulto, el déficit congénito es infrecuente pero debe sospecharse en los enfermos con PTT recidivante en los que no se encuentren anticuerpos inhibidores de la ADAMTS-13 y cuando la enfermedad debute durante el embarazo.

3. CLÍNICA DE LA PTT

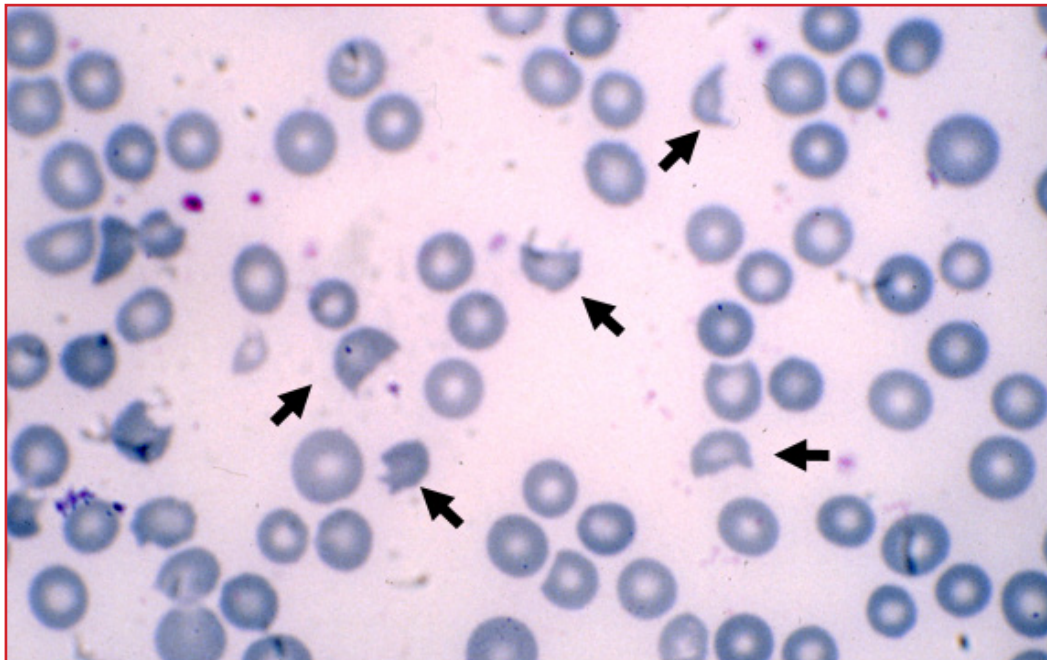
El perfil clínico de la PTT ha cambiado a lo largo del tiempo debido a que el diagnóstico es cada vez más temprano y a que esta entidad se ha segregado de otras microangiopatías, como el SUH, que hasta no hace mucho se consideraban dentro de la misma categoría nosológica. Así, la presentación clínica de la PTT se describía tradicionalmente con la péntada constituida por fiebre, anemia hemolítica, trombocitopenia, trastornos neurológicos y afección renal. En cambio, en las series recientes la fiebre es muy rara y las manifestaciones neurológicas faltan inicialmente en la mitad de los enfermos. La frecuencia de afección renal y de los signos y síntomas derivados de

ésta, como la hipertensión, varía con los criterios diagnósticos. Mientras que en algunas series recientes se exigió la ausencia de insuficiencia renal como criterio diagnóstico de PTT idiopática, en otras, generalmente más antiguas, se incluyó a enfermos con SUH y por eso se sigue pensando que la PTT puede producir insuficiencia renal. En cualquier caso, la afección renal es rara en los enfermos que presentan un déficit absoluto de ADAMTS-13, que son los que constituyen el paradigma de la PTT idiopática y los que responden al RPM con plasma fresco congelado (PFC). Así pues, debe considerarse el diagnóstico de PTT en el enfermo que se presente con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia por consumo que no se expliquen por otra causa.

Las manifestaciones clínicas y analíticas de la PTT se explican fácilmente desde la fisiopatología de la enfermedad y son de tres tipos: las relacionadas con la hemólisis por fragmentación mecánica de los hematíes, las debidas a la trombocitopenia secundaria al consumo acelerado de plaquetas en los trombos microvasculares y las de causa isquémica por trombosis y microembolias en los pequeños vasos. La presentación más frecuente es la del enfermo que consulta por diátesis hemorrágica cutaneomucosa de reciente aparición, acompañada o no de síndrome anémico. La diátesis suele consistir en petequias y equimosis, más raramente hemorragias mucosas (epistaxis, hematuria, gastrointestinal) o hematomas. Las hemorragias en los tejidos se deben tanto a la trombocitopenia como a la trombosis de los pequeños vasos cutáneos y mucosos. En las recidivas de la PTT, la diátesis cutánea suele ser el primer signo de reactivación de la enfermedad.

La hemólisis es intravascular y suele acompañarse de hemoglobinemia y, a veces, de hemoglobinuria. El dato analítico típico de la PTT e imprescindible para el diagnóstico es la presencia de esquistocitos en la extensión de sangre (**Figura 3**).

Figura 3. Extensión de sangre que muestra abundantes esquistocitos (**flechas**)



Los esquistocitos se producen por fragmentación mecánica de los hematíes en las zonas de flujo turbulento próximas a los trombos microvasculares. Pueden verse también en otras patologías que dan lugar a condiciones reológicas similares, como las prótesis valvulares disfuncionantes u otros implantes intravasculares, los grandes trombos, las metástasis intravasculares de algunos adenocarcinomas, la esclerodermia, el SUH, etc. (**Tabla 1**). Así pues, aunque la presencia

de esquistocitos es una condición necesaria para el diagnóstico de PTT no es suficiente para confirmarlo, pues lo único que indica es el origen microangiopático de la anemia. No es raro seguir observando esquistocitos en la extensión de sangre tras la remisión de la PTT, lo que no parece tener ningún significado pronóstico.

Tabla 1. Causas de microangiopatía trombótica además de la PTT

Anomalías cardíacas o de los grandes vasos
– Prótesis valvulares cardíacas disfuncionantes
– Endocarditis
– Grandes trombos intracardíacos o intravasculares
– Prótesis intravasculares
Enfermedades hipertensivas del embarazo
– Preeclampsia y eclampsia
– Síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas)
Enfermedades autoinmunes
– Síndrome antifosfolípido catastrófico
– Vasculitis
– Esclerodermia (crisis renal)
Neoplasias (metástasis endovasculares)
– Adenocarcinoma gástrico
– Otros adenocarcinomas mucoscretorios
Microangiopatías secundarias a infección
– Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
– Escherichia Coli productor de verotoxina (O157:H7)
– Enterocolitis por Shigella
Microangiopatías secundarias a fármacos o a drogas de abuso
– Ticlopidina y clopidogrel
– Citostáticos (mitomicina C, bleomicina, otros)
– Ciclosporina
– Tacrolimús
– Cocaína
Otras microangiopatías
– Síndrome urémico-hemolítico
– Microangiopatía asociada al trasplante de precursores hematopoyéticos
– Hipertensión maligna

Las manifestaciones neurológicas de la PTT se deben a isquemia por trombosis y microembolias y, en concordancia con el modelo fisiopatológico explicado antes, son típicamente multifocales, transitorias y recurrentes. El enfermo suele referir diplopía, disartria, paresia de una extremidad o cualquier otra focalidad que dura unos minutos u horas y luego desaparece para volver a manifestarse más tarde o seguirse de otra focalidad. Puede verse afectado cualquier territorio del sistema nervioso. La progresión a estupor, que puede llegar a ser muy rápida, es un signo de mal pronóstico que obliga a instaurar de inmediato el tratamiento con plasma fresco. El coma establecido que no se explique por estupor poscomicial traduce la presencia de lesiones isquémico-hemorrágicas múltiples en el sistema nervioso central y confiere un pronóstico infausto. Más raramente las manifestaciones neurológicas de la PTT se deben a hemorragia en el sistema nervioso central, favorecida por la trombocitopenia. Debe descartarse esa causa mediante las pruebas de imagen pertinentes.

La trombosis plaquetaria típica de la PTT es un fenómeno generalizado que afecta en mayor o menor grado a la microcirculación de todos los órganos y tejidos, aunque sea más frecuente y marcada en el sistema nervioso central. No es extraño, pues, que la PTT se acompañe en ocasiones de signos y síntomas de isquemia intestinal, pancreática, muscular, miocárdica, etc. Por razones desconocidas, la microtrombosis de la PTT suele respetar el hígado y el pulmón.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS NECESARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PTT

El diagnóstico de PTT sólo puede establecerse una vez confirmado el carácter microangiopático de la anemia y tras haber descartado otros diagnósticos alternativos que pudieran explicar la clínica del enfermo. En la [tabla 2](#) se exponen las exploraciones complementarias esenciales para establecer el diagnóstico. La necesidad de exploraciones adicionales depende de los antecedentes y de la clínica del enfermo así como del resultado de la anamnesis y las exploraciones básicas. El examen microscópico de la extensión de sangre es una prueba esencial y ha de solicitarse explícitamente al laboratorio, pues no forma parte del análisis hematimétrico de rutina. El examen microscópico informa sobre la presencia de esquistocitos ([Ver figura 3](#)) y confirma la trombocitopenia. La tomografía computarizada (TAC) craneal, o la resonancia magnética (RM), es obligatoria para descartar la hemorragia cerebral cuando existan manifestaciones neurológicas. También hay que pensar en la posibilidad de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o de lupus eritematoso sistémico, pues ambas entidades predisponen a la PTT y requieren un tratamiento específico.

La determinación de la actividad ADAMTS-13 confirma el diagnóstico de PTT cuando existe un déficit absoluto (actividad < 5%). La presencia de actividad detectable, en el rango del 10% al 50%, no permite descartar el diagnóstico de PTT pero lo hace poco probable, sobre todo si la presentación clínica es atípica porque exista insuficiencia renal o porque la trombocitopenia sea sólo moderada. En estos casos hay que profundizar en el diagnóstico diferencial, aunque, por prudencia, se haya instaurado ya el RPM. También debe investigarse la posibilidad de que esa actividad ADAMTS-13 pueda ser exógena, es decir, aportada por transfusiones de plasma previas.

Tabla 2. Pruebas complementarias básicas para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica

Prueba	Motivo y hallazgo esperado
Examen de la extensión de sangre	Esquistocitos
Prueba de Coombs directa	Negativa en la PTT Descartar hemólisis autoinmune (síndrome de Evans)
PDF	Negativo en la PTT ^a Descartar CID
Aspirado medular	Aumento de megacariocitos en la PTT Descartar trombocitopenia de causa central (hipoproliferativa)
TAC cerebral	En la PTT: habitualmente sin hallazgos, aunque puede encontrarse alguna petequia La presencia de múltiples lesiones isquémico-hemorrágicas confiere un pronóstico infausto Descartar hemorragia cerebral
Anticardiolipina	Negativos en la PTT
Anticoagulante lúpico	Descartar síndrome antifosfolípido
Serología VIH	Descartar PTT secundaria a causas que requieran tratamiento específico
ANA/anti-ADN	
Actividad ADAMTS-13	El déficit absoluto, con frecuencia debido a autoanticuerpos inhibidores, confirma el diagnóstico de PTT
Anticuerpo inhibidor	La ausencia de déficit absoluto no descarta el diagnóstico de PTT si la clínica es típica. El déficit absoluto en ausencia de anticuerpo inhibidor sugiere una PTT congénita.

^a Los PDF pueden ser positivos en casos graves de PTT.

ANA: anticuerpos antinucleares; CID: coagulación intravascular diseminada; PDF: productos de degradación de la fibrina; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

5. FUNDAMENTO DEL TRATAMIENTO DE LA PTT

El tratamiento de la PTT se fundamenta en aportar la enzima ADAMTS-13 que está deficiente en el paciente y en eliminar el anticuerpo inhibidor. No existen concentrados de ADAMTS-13 por lo que el aporte tiene que hacerse mediante la infusión de plasma fresco, lo cual es suficiente en las formas congénitas de la enfermedad. En las adquiridas, la forma más rápida de eliminar el anticuerpo inhibidor es mediante plasmaféresis, generalmente acompañada de la administración

de corticoides. El RPM combina la administración de plasma con la eliminación de anticuerpo y constituye el tratamiento de elección, con frecuencia acompañado de la administración de corticoides. Últimamente suele añadirse otros inmunosupresores, como el rituximab, aunque no hay evidencia de que mejoren la respuesta.

6. RECAMBIO PLASMÁTICO

El tratamiento de elección es el RPM, empleando PFC como fluido de reposición. El RPT debe iniciarse tan pronto como sea posible tras haber confirmado el diagnóstico o cuando éste sea muy probable, aunque no se haya completado aún el diagnóstico diferencial. La demora en la instauración del RPM reduce drásticamente las posibilidades de que el enfermo responda a él y permite la aparición o la progresión de los trastornos neurológicos. El deterioro rápido del estado de conciencia constituye una emergencia médica que obliga a instaurar de inmediato la terapéutica con PFC.

Cuando no sea posible instaurar el tratamiento con RPM porque no se disponga de medios para la aféresis mecanizada, hay que transfundir PFC y remitir al enfermo sin demora a un centro que disponga de esa técnica terapéutica. El volumen de plasma a transfundir será el máximo que pueda tolerar el enfermo, y en cualquier caso ha de ser superior a los 15 ml/kg/24 h.

El tratamiento con RPM tiene que aplicarse de acuerdo con el régimen que se indica en la [tabla 3](#). El volumen de PFC a perfundir en cada sesión diaria de RPT ha de ser mayor de 40 ml/kg de peso del enfermo o equivalente a 1,5 veces el volumen plasmático del enfermo. El efecto terapéutico del RPM no mejora al prolongar la sesión más allá de 1,5 veces el volumen plasmático, pues hacia el final de la sesión la mayor parte del plasma que se extrae es el que se ha perfundido al principio de la sesión. En cambio, al prolongar el RPT aumenta el riesgo de efectos adversos. Entre estos últimos, los más frecuentes están en relación con la implantación del catéter venoso central necesario para realizar el RPT, en particular la hemorragia y la infección.

Tabla 3. Características del recambio plasmático masivo en el tratamiento de la PTT

Fluido de reposición	Preferentemente PFC cuarentenado. Evitar el uso de PFIAM
Intensidad (volumen recambiado)	> 40 mL/Kg/día o 1,5 veces el volumen plasmático estimado.
Frecuencia	Diario, sin interrupciones.
Retirada	Progresiva una vez alcanzada una remisión estable (plaquetas > 100 x 10 ⁹ /L durante 3-4 días, ausencia de síntomas y de necesidades transfusionales)
Tratamiento complementario	Corticoides (1 mg/Kg/día)
Signos de alerta de refractariedad	Falta de respuesta plaquetaria tras 5-7 sesiones de RPM. Empeoramiento neurológico. Recurrencias repetidas.

Aparte de la situación clínica del enfermo, el método más fiable para evaluar la respuesta de la PTT al RPM es el control diario del recuento de plaquetas. Lo habitual es que la cifra de plaquetas empiece a subir tras la tercera o cuarta sesión de RPM, aunque puede variar de un enfermo a otro. El tratamiento con RPM debe mantenerse en régimen diario hasta alcanzar una remisión estable, definida por la ausencia de síntomas atribuibles a la PTT, ausencia de actividad hemolítica y un recuento de plaquetas superior a $100 \times 10^9/l$ durante más de 3-4 días consecutivos. Una vez alcanzada la remisión, lo habitual es retirar el tratamiento con RPM de forma progresiva, pasándolo a días alternos durante una semana antes de suspenderlo definitivamente si no hay signos de recrudescencia de la PTT.

Algunos enfermos presentan una recrudescencia de la PTT con reaparición de la trombocitopenia y, a veces, de los síntomas neurológicos cuando se procede al espaciado de las sesiones de RPM o tras haber retirado el RPM. Estas recrudescencias obligan a instaurar de nuevo el régimen de RPM diario hasta alcanzar una nueva remisión estable. Siempre hay que investigar que la recrudescencia no haya sido desencadenada por una infección intercurrente, sobre todo del catéter empleado para el RPM. Por motivos que se desconocen, la recrudescencia es mucho más frecuente cuando se emplea plasma fotoinactivado con azul de metileno en lugar de PFC (ver más adelante).

Tipos de plasma disponibles para el tratamiento de la PTT

Las autoridades sanitarias españolas y de otros países obligan a que el plasma destinado a terapéutica se someta a medidas adicionales de seguridad para disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades víricas. En España esas medidas consisten en emplear PFC sometido a cuarentena o plasma que ha sido esterilizado por fotooxidación con azul de metileno y luz (PFIAM) y, más recientemente, con psoralenos y luz ultravioleta. El uso de uno u otro varía según la comunidad autónoma. En los países del centro y del norte de Europa suele emplearse plasma esterilizado con una mezcla de detergentes y disolventes orgánicos (plasma SD).

El PFIAM ha resultado ser menos efectivo que el PFC sometido a cuarentena en el tratamiento de la PTT. Así, los enfermos tratados con PFIAM requieren más sesiones de RPM para alcanzar la remisión, presentan recrudescencias de la PTT con más frecuencia y necesitan más tratamientos de rescate para consolidar la remisión. De hecho, en España en el momento actual el principal factor pronóstico de la respuesta de la PTT al RPM es precisamente el tipo de plasma empleado como fluido de reposición (PFIAM o PFC sometido a cuarentena).

7. TERAPIAS COMPLEMENTARIAS AL RECAMBIO PLASMÁTICO

El tratamiento con RPT suele complementarse con corticosteroides (p. ej., metilprednisolona, 1 mg/kg/24 h i.v.), a pesar de que no exista ninguna prueba formal de su efectividad en la PTT. Tras alcanzar la remisión, el tratamiento corticoideo se retira de forma paulatina.

Es necesario administrar ácido fólico (p. ej., 5 mg/24 h v.o.) para compensar el consumo acelerado de esta vitamina debido a la eritropoyesis compensadora de la hemólisis. No deben emplearse el ácido acetil salicílico u otros antiagregantes plaquetarios ya que no existen pruebas que avalen su eficacia y entrañan un riesgo alto de hemorragia mientras el enfermo esté con trombocitopenia.

En cuanto a la transfusión de plaquetas, conviene recalcar que es inefectiva para aumentar de

modo sostenido el recuento, y además podría agravar las manifestaciones isquémicas de la PTT. Sin embargo, la transfusión de plaquetas no deberá restringirse cuando exista hemorragia grave o cuando sea necesario prevenir su aparición, como, por ejemplo, antes de implantar catéteres venosos centrales que, en ocasiones, resultan imprescindibles para realizar el RPT.

8. PTT REFRACTARIA Y RECIDIVANTE

Se entiende por PTT refractaria la que no responde al tratamiento estándar con RPM. Deben considerarse como refractarios los enfermos que sigan presentando sintomatología neurológica tras cuatro o cinco sesiones de RPM o cuando la cifra de plaquetas se haya mantenido permanentemente por debajo de $20 \times 10^9/l$ durante los primeros 7 a 10 días de iniciado el tratamiento. La refractariedad augura un pronóstico infausto y obliga a recurrir a tratamientos adyuvantes al RPM. Aunque es un tema sobre el que existen pocos estudios, los tratamientos de rescate que parecen tener alguna efectividad son el rituximab (375 mg/m² i.v. a la semana hasta un total de 4 dosis) y la esplenectomía. Estos tratamientos deben aplicarse a la vez que se continúa con el régimen diario de RPM. Algunos autores han recomendado intensificar el RPM con dos sesiones diarias en lugar de una, pero tal intensificación es mal tolerada por el enfermo, aumenta el riesgo de complicaciones y no hay pruebas de su efectividad. Se ha sugerido que la perfusión de N-acetil-cisteína (bolus i.v. de 150 mg/kg en 1 h. seguido de 150 mg/kg en perfusión a lo largo de 17 h) puede ser de utilidad en la PTT refractaria debido a su capacidad para degradar los multímeros de alto peso del FvW.

Alrededor del 30% de los enfermos con PTT que alcanzan la remisión completa presenta luego alguna recidiva de la enfermedad. Las recidivas son más frecuentes durante el primer año que sigue al episodio inicial o coincidiendo con situaciones de estrés biológico, como las infecciones graves, las intervenciones quirúrgicas o el embarazo. En general, las recidivas suelen responder al tratamiento con RPM pero ocasionalmente pueden comportarse como refractarias. La recidiva es más frecuente en los enfermos que siguen presentando un déficit absoluto de ADAMTS-13 tras la remisión clínica del primer episodio.

En los enfermos en los que la PTT adopta un curso recidivante, con agudizaciones periódicas, es obligatorio investigar si hay factores precipitantes (p. ej., infecciones) que puedan prevenirse y determinar la actividad ADAMTS-13 y el inhibidor. Si carecen de inhibidor, hay que descartar una presentación tardía de PTT congénita. Aunque éste es un tema poco estudiado, los tratamientos que parecen ser más efectivos para prevenir nuevas recidivas son el rituximab y la esplenectomía, sobre todo si el enfermo tiene anticuerpos inhibidores de la ADAMTS-13.

9. SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO TÍPICO

Se caracteriza por la aparición brusca de insuficiencia renal y síndrome microangiopático poco después de una enterocolitis hemorrágica. Es característico de la edad infantil pero también puede aparecer en el adulto, a veces en brotes epidémicos como el que aconteció en Alemania en el año 2011. Está producido por una toxina del tipo *shiga-like* que afecta al endotelio glomerular y provoca la formación de trombos de fibrina y plaquetas en los glomérulos renales. La causa más frecuente

es la infección por *E. Coli* que en más del 80% de los casos corresponde al serotipo O157:H7. La *E. Coli* enteropatógena tiene su reservorio en el intestino de los bóvidos y se transmite por la carne, la leche o el agua contaminada por heces de rumiantes. La dosis infectante es muy baja (< 100 organismos). Es típica la transmisión por la carne picada que se emplea para hacer hamburguesas.

Las manifestaciones de hemólisis e insuficiencia renal aparecen bruscamente cuando empezaba a resolverse la enterocolitis precedente que suele haber debutado 10-15 días antes. Los resultados del laboratorio son los propios de la microangiopatía (anemia hemolítica con esquistocitos) y la insuficiencia renal.

El SUH típico producido por toxinas *shiga-like* carece de tratamiento específico. Debe controlarse la hipertensión arterial, tratar la anemia severa con trasfusión y recurrir a la diálisis cuando sea necesario. Los antibióticos favorecen la liberación de la toxina *shiga-like* y, de hecho, su empleo durante la fase de enterocolitis aumenta el riesgo de que ésta se siga del SUH. En algunos casos se ha empleado recambio plasmático por analogía con la PTT pero no hay ninguna evidencia que avale su utilidad.

La mortalidad en el SUH infantil es muy baja y la mayoría de los pacientes se recupera sin secuelas.

10. SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO

Se denomina atípico para diferenciarlo del causado por toxinas *shiga-like*. El SUH atípico es una enfermedad muy infrecuente y afecta preferentemente a adultos jóvenes. En la gran mayoría de los casos está producido por una desregulación de la vía del complemento que lesiona el endotelio vascular renal y provoca la formación de trombos de fibrina y plaquetas.

La presentación clínica es la de una insuficiencia renal aguda acompañada de síndrome microangiopático. No son raras la hipertensión, que puede ser grave, y otras manifestaciones sistémicas. Al igual que en la variante típica, en el SUH atípico los resultados del laboratorio son los propios de la microangiopatía (anemia hemolítica con esquistocitos) y la insuficiencia renal. El diagnóstico es clínico-biológico aunque una vez se haya estabilizado al paciente conviene confirmarlo mediante biopsia renal. El hallazgo histopatológico típico es la presencia de trombos de fibrina y plaquetas en los vasos glomerulares y en las arteriolas. La inmunofluorescencia muestra la deposición de fibrina y complemento.

La mayoría de los casos de SUH atípico se deben a mutaciones de las proteínas reguladoras de la vía del complemento, lo que da lugar a una hiperactivación de la misma y a la deposición incontrolada del complejo lítico C5-9 sobre la membrana del endotelio con la consiguiente lesión del mismo y formación de trombos. Las mutaciones más frecuentes afectan tanto a las proteínas inhibitoras (disminuyéndolas) como a las activadoras (aumentando su función).

Mutación de proteínas inhibitoras

- CFH (en inglés: complement factor H). Potencia la inactivación del C3b a C3bi (junto con el CFI) y frena el paso de C3b a C3 convertasa, la cual a su vez cataliza la transformación de C5 en C5b y este último acelera la formación del complejo lítico C5b-9, también conocido como MAC

(membrane attack complex).

- MCP (en inglés: membrane cofactor protein). Se sitúa en las membranas celulares. Junto con el CFI acelera la degradación del C3b hacia la forma inactiva C3bi.
- CFI (en inglés: complement factor I). Cataliza la inactivación del C3b a C3bi con la ayuda del CFH y la MCP.
- THBH (Trombomodulina). Potencia la actividad inhibidora del CFI.

Mutación de proteínas activadoras (provocan una ganancia de función)

- C3
- C3B

El tipo de mutación afecta al pronóstico del SUHa. Así, el mejor pronóstico se observa en los portadores la mutación aislada de MCP (a los cinco años un tercio de los casos han progresado a insuficiencia renal terminal). Por el contrario, en las mutaciones de CFH, CFI, C3 y CFB, más del 80% de los pacientes han progresado a insuficiencia renal terminal o han fallecido a los 5 años. En cuanto a los resultados del trasplante renal, en los portadores de mutaciones de CFH o CFI el SUHa suele recidivar en el riñón trasplantado mientras que esa recidiva es rara en los afectados de mutaciones de la MCP.

En una minoría de pacientes (5%-10%), el SUH tiene una base autoinmune pues está causado por anticuerpos contra el CFH.

El tratamiento actual consiste en las medidas generales de soporte que requiera el paciente, principalmente diálisis, y en el empleo de medicamentos que frenan la activación del complemento. El tratamiento con infusión de plasma o recambio plasmático no ha demostrado ser eficaz en el SUHa pues la mayoría de los pacientes así tratados progresan a insuficiencia renal terminal o fallecen.

Los mejores resultados terapéuticos se han obtenido con eculizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado que inactiva a la proteína C5 del complemento.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Blasco-Pelicano M, Rodríguez de Córdoba S, Campistol JM. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Med Clin (Barc)* 2015; 145(10):438-445.
- George JN, Charania RS. Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 153-60.
- Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125: 3860-7.
- Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2010; 91: 1-19.
- Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21:609-32.