

Microangiopatías trombóticas primarias

Primary thrombotic microangiopathies.

Natalia Henao-Piedrahita

Resumen

La microangiopatía trombótica es un síndrome en el que hay formación de microtrombos en la circulación que llevan a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia con insuficiencia multiorgánica debido a isquemia de los tejidos. Genera gran morbilidad y mortalidad y puede tener diferentes causas ya sean hereditarias o adquiridas. Las microangiopatías trombóticas son trastornos que requieren diagnóstico y tratamiento oportunos para disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes que la padecen. Este artículo describe las características principales de las tres microangiopatías trombóticas primarias más importantes (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico debido a toxina Shiga y microangiopatía trombótica mediada por complemento).

PALABRAS CLAVE: Microangiopatías trombóticas; púrpura trombocitopénica trombótica; síndrome hemolítico urémico; anemia hemolítica; trombocitopenia.

Abstract

Thrombotic microangiopathy is a syndrome characterized by a formation of microthrombi in the circulation leading to microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia with multiorgan failure due to tissue ischemia. It generates a great mortality and can be produced by inherited or acquired causes. The thrombotic microangiopathies are disorders that require timely diagnosis and treatment to reduce morbidity and mortality in patients who suffer from them. This paper describes the main characteristics of the three most important primary thrombotic microangiopathies (thrombotic thrombocytopenic purpura, Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome and complement mediated thrombotic microangiopathy).

KEYWORDS: Thrombotic microangiopathies; Thrombotic thrombocytopenic purpura; Hemolytic uremic syndrome; Hemolytic anemia; Thrombocytopenia.

Médico general egresada de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Sabaneta, Colombia.

Recibido: diciembre 2020

Aceptado: marzo 2021

Correspondencia

Natalia Henao Piedrahita
natalia.henao.pi@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Henao-Piedrahita N. Microangiopatías trombóticas primarias. Hematol Méx. 2021; 22 (1): 18-29.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.4820

ANTECEDENTES

El término microangiopatía trombótica describe un síndrome en que las anormalidades de las paredes de las arteriolas y capilares llevan a trombosis microvascular que ocasiona lesiones isquémicas de los tejidos y generan morbilidad y mortalidad altas sin un tratamiento oportuno. El diagnóstico se establece por biopsia de los tejidos; sin embargo, puede inferirse su diagnóstico con la observación de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y Coombs negativo en un escenario clínico adecuado. Entre las microangiopatías trombóticas primarias se encuentran la púrpura trombocitopénica trombótica producida por el déficit de la actividad del ADAMTS13, el síndrome hemolítico urémico producido por la infección por *Escherichia coli* enteropatogénica productora de toxina Shiga y síndrome hemolítico urémico producido por alteraciones en la regulación del complemento (síndrome hemolítico urémico atípico). Las microangiopatías trombóticas también pueden ser secundarias a enfermedades tóxicas, infecciosas, gestacionales, neoplásicas, entre otras. El tratamiento de esta enfermedad se enfoca en el manejo de las condiciones desencadenantes, soporte hemodinámico, transfusional y tratamiento de la causa específica cuando es identificada. El objetivo de este artículo es describir las principales microangiopatías trombóticas primarias con insistencia en el enfoque inicial de los pacientes y en el inicio oportuno del tratamiento, especialmente en la púrpura trombocitopénica trombótica que tiene morbilidad y mortalidad altas.

CLASIFICACIÓN

Las microangiopatías trombóticas pueden ser hereditarias o adquiridas, primarias o secundarias. Entre las microangiopatías trombóticas primarias se incluyen enfermedades con causa fisiopatológica claramente establecida, como

la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico y la microangiopatía trombótica asociada con la alteración del complemento (antes denominada síndrome hemolítico urémico atípico). Las microangiopatías trombóticas secundarias se dan en el contexto de enfermedades sistémicas sin una fisiopatología clara. Entre estas causas secundarias se encuentran medicamentos, tóxicos, enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, enfermedades asociadas con el embarazo (síndrome HELLP), cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas, entre otras.¹

FISIOPATOLOGÍA

En las microangiopatías trombóticas primarias hay un defecto heredado o adquirido que promueve cambios como edema de células endoteliales y del espacio subendotelial, engrosamiento de la pared del vaso y microtrombos de plaquetas en arteriolas pequeñas y capilares.² La trombosis de grandes vasos no es típica de las microangiopatías trombóticas primarias.

CARACTERÍSTICAS

Hallazgos hematológicos

Las características principales de las microangiopatías trombóticas son la anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia:

Anemia hemolítica microangiopática no autoinmunitaria

Es causada por una fragmentación mecánica de los glóbulos rojos que ocurre cuando atraviesan trombos ricos en plaquetas en la microcirculación. Se observan hallazgos de hemólisis como disminución de hemoglobina y haptoglobina, aumento de deshidrogenasa láctica, reticulocitos y bilirrubina indirecta y esquistocitos en el extendido de sangre periférica, aunque su au-

sencia no descarta microangiopatía trombótica. El Coombs directo en general es negativo, pero en la microangiopatía trombótica secundaria a infección por neumococo, lupus eritematoso sistémico o en pacientes politransfundidos puede ser positivo.^{1,3}

Trombocitopenia

Se debe al consumo de plaquetas en los microtrombos en la microcirculación.

Por lo general, no se requiere la biopsia de la médula ósea, pero si se realiza puede mostrar una maduración normal de las tres líneas celulares con incremento de la eritropoyesis y trombopoyesis para compensar el consumo de plaquetas y eritrocitos en la circulación. Esta evaluación de la médula ósea generalmente se realiza si los hallazgos de la microangiopatía trombótica no son claros y se sospecha un diagnóstico alternativo como una malignidad sistémica.⁴

Otras líneas celulares

El conteo de células blancas es normal en las microangiopatías trombóticas y la existencia de leucocitosis o leucopenia debe llevarnos a pensar en otros diagnósticos diferenciales, como malignidades sistémicas o mielodisplasia.⁵

Alteraciones en la coagulación

Las anormalidades de la coagulación son poco comunes en las microangiopatías trombóticas primarias. Éste es un hallazgo que distingue a las microangiopatías trombóticas primarias de otras causas de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia como las infecciones sistémicas o malignidad que frecuentemente se asocian con coagulación intravascular diseminada. Ésta se distingue por prolongación del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina activado (TTPa), incremento en dímero D y dis-

minución de fibrinógeno. En algunos pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, la isquemia orgánica puede ser tan severa que puede causar coagulación intravascular diseminada, pero generalmente es rara.⁵

Afectación de órganos

Los sitios típicos de afectación son:

Riñón

El daño renal agudo severo es un hallazgo prominente de las microangiopatías trombóticas, excepto en la púrpura trombocitopénica trombótica en la que es rara. En el uroanálisis los pacientes pueden tener hematuria, hemoglobinuria, proteinuria o las tres.⁵

Sistema nervioso central

La afectación neurológica puede ser común en los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. Pueden tener manifestaciones leves como cefalea y confusión o pueden ser severas con convulsiones, accidente cerebrovascular o coma.⁵

Otros órganos también pueden estar afectados, como el corazón, el aparato gastrointestinal o la piel porque se han obtenido hallazgos clínicos, como síndrome coronario agudo, dolor abdominal, disentería o lesiones purpúricas en la piel. También se han encontrado trombos microvasculares en los pulmones, pero rara vez es clínicamente evidente.⁶ La autopsia de los pacientes con microangiopatía trombótica generalmente muestra trombos microvasculares en la mayor parte de los órganos.²

Enfoque

La evaluación inicial debe estar enfocada en confirmar la existencia de anemia hemolítica

microangiopática no autoinmunitaria, trombocitopenia y excluir trastornos sistémicos que manifiesten estos hallazgos.² Una vez que se haya realizado lo anterior, debemos encontrar la microangiopatía trombótica primaria que más se ajusta a nuestro paciente:

- La probabilidad de púrpura trombocitopénica trombótica puede ser calculada por medio del índice PLASMIC.⁷ Una vez que estén disponibles las pruebas de actividad del ADAMTS13, éstas también son incorporadas (recordar que la medición de la actividad no debe retrasar el tratamiento con intercambio plasmático).
- La probabilidad de microangiopatía trombótica mediada por complemento requiere la exclusión de otras causas de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociada con daño renal agudo severo como el síndrome hemolítico urémico típico y causas secundarias. Debido a que el eculizumab puede prevenir la enfermedad renal en estadio terminal y revertir el daño renal agudo, su administración empírica es apropiada en pacientes con insuficiencia renal aguda de rápido avance.⁵

Los estudios iniciales necesarios son el hemograma completo con plaquetas, extendido de sangre periférica, Coombs directo, LDH, bilirrubinas y conteo de reticulocitos. También se requieren pruebas de coagulación que nos ayudan a diferenciar las microangiopatías trombóticas primarias de la coagulación intravascular diseminada; función renal, enzimas hepáticas, estudios infecciosos (VIH, sífilis, hepatitis B y C), perfil autoinmunitario completo y otros exámenes que se envían según la clínica del paciente y para descartar microangiopatías trombóticas secundarias.⁸

Si se sospecha púrpura trombocitopénica trombótica debe tomarse la muestra para la medición de la actividad del ADAMTS13 y debe iniciarse tratamiento con plasmaféresis. Una actividad del ADAMTS13 inferior al 10% confirma el diagnóstico posteriormente.

Si se encuentra infección por *E. coli* enteropatógena en coprocultivo o se encuentra la toxina Shiga se establece el diagnóstico de síndrome hemolítico urémico típico y debe darse tratamiento de soporte.

Si se encuentra causa secundaria asociada con la microangiopatía trombótica se establece el tratamiento de la misma.

Si se descartó todo lo anterior o el paciente no responde al manejo prescrito contra otro tipo de microangiopatía trombótica, debe considerarse microangiopatía trombótica mediada por complemento e iniciar tratamiento con eculizumab

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Otras enfermedades pueden tener características similares a las de la microangiopatía trombótica.

Cuadro 1

Púrpura trombocitopénica trombótica

La púrpura trombocitopénica trombótica es una emergencia médica que casi siempre puede ser fatal si no se inicia un tratamiento apropiado de forma oportuna.

Definición

Es un trastorno oclusivo microcirculatorio que se caracteriza por aglomeración plaquetaria sistémica, isquemia de órganos asociados con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia profunda.⁹ La púrpura trombocitopénica

Cuadro 1. Diagnósticos diferenciales de las microangiopatías trombóticas

Enfermedades infecciosas	Bacterias grampositivas, <i>Rickettsiae</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Legionella</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Mycobacteria</i> , <i>Cytomegalovirus</i> , virus de la hepatitis, VIH, influenza A, parvovirus B19, varicela zoster, HHV6, EBV, dengue, Coxsackie virus, norovirus, <i>Aspergillus</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Babesia</i> , malaria, endocarditis infecciosa, sepsis
Enfermedades autoinmunitarias	Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, esclerodermia (esclerosis sistémica), vasculitis sistémica, síndrome de Evans, enfermedad de Graves
Enfermedades malignas	Síndrome mielodisplásico, leucemia aguda, tumores de pulmón, mama, próstata, páncreas o gastrointestinales
Enfermedades relacionadas con el embarazo	Preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP
Trasplante	Órgano sólido y de células hematopoyéticas
Trastornos genéticos	Síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome MYH9 (síndrome de May Hegglin, síndrome de Fechtner, síndrome de Sebastián y síndrome de Epstein)
Otras	Hemodiálisis, hipertensión maligna, válvulas cardíacas protésicas, radiación ionizante, quimioterapia, anafilaxia, insuficiencia renal, deficiencia de vitamina B ₁₂ o folatos, enfermedad hepática, hemoglobinuria paroxística nocturna, linfohistiocitosis hemofagocítica, anemia de células falciformes

trombótica se define por una deficiencia severa de ADAMTS13 (típicamente con una actividad inferior al 10%).² Puede tener origen congénito (síndrome de Upshaw-Shulman) o puede ser adquirida debido a la producción de anticuerpos contra la enzima ADAMTS13.

Epidemiología

La púrpura trombocitopénica trombótica congénita o hereditaria (síndrome de Upshaw-Shulman) es poco frecuente y produce menos del 5% de todas las púrpuras trombocitopénicas trombóticas, mientras que la incidencia de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida es de 3 casos por millón de adultos por año, basado en datos del Registro de Oklahoma de púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico. La edad media del diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida es de 41 años con un amplio intervalo de 9 a 78 años. Es muy poco frecuente en niños (incidencia de 1 por 10 millones/año en menores de 18 años).¹⁰ En niños debe considerarse la posibilidad de una púrpura trombocitopénica trombótica

hereditaria en vez de una adquirida, mientras que en adultos la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida es 30 veces más frecuente que la hereditaria.⁵

Las características demográficas asociadas con mayor riesgo de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida incluyen el sexo femenino y la raza negra; éstas son las mismas características encontradas en pacientes con lupus eritematoso sistémico que tiene gran asociación con la púrpura trombocitopénica trombótica.¹¹

Fisiopatología

La púrpura trombocitopénica trombótica es causada por una deficiencia severa o inhibición de la actividad de la proteasa ADAMTS13 que es producida en el hígado, los riñones y las células endoteliales; esta enzima funciona como una proteasa de clivaje de los multímeros grandes del factor de Von Willebrand. Este clivaje a multímeros más pequeños previene que los multímeros grandes se acumulen, especialmente en áreas de estrés (arteriolas pequeñas y capilares).

Debido a la deficiencia de ADAMTS13 no se produce la adecuada eliminación de los multímeros grandes del factor de Von Willebrand y se produce acumulación en la superficie endotelial que produce adherencia de las plaquetas.¹² Esto genera trombos ricos en plaquetas y factor de Von Willebrand que generan destrucción de los glóbulos rojos con formación de esquistocitos, trombocitopenia y precipitan la isquemia orgánica.^{9,13}

La mayor parte de los casos de púrpura trombocitopénica trombótica (aproximadamente el 95%) son adquiridos debido a la formación de autoanticuerpos inhibitorios del ADAMTS13.^{2,14}

Clínica

Su manifestación es aguda y de curso grave si no se inicia tratamiento adecuado de manera oportuna. Los pacientes pueden manifestar síntomas prodrómicos, como fiebre, fatiga, artralgias, mialgias y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómito); también pueden manifestar síntomas asociados con la anemia y trombocitopenia, como disnea, fatiga, ictericia, coluria, petequias u otros sangrados.^{15,16} Debido a la isquemia producida por los microtrombos los pacientes pueden manifestar síntomas neurológicos que pueden ir desde cefalea hasta convulsiones, coma y muerte.

No todos los pacientes que se manifiestan con púrpura trombocitopénica trombótica se ven críticamente enfermos y en algunos pacientes el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica no se considera hasta que un hemograma completo con extendido de sangre periférica revela los hallazgos de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

Los pulmones típicamente no se afectan por el daño isquémico producido por la púrpura trombocitopénica trombótica.⁶ Aunque no es usual, puede observarse afectación cardíaca con infarto

agudo de miocardio, arritmias y muerte súbita, además de daño gastrointestinal.

Hallazgos de laboratorio

Los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica suelen manifestar trombocitopenia severa (conteos por debajo de 30,000 plaquetas/mm³). Además, la púrpura trombocitopénica trombótica es única entre los síndromes de microangiopatía trombótica primarios porque produce mínimas anormalidades en la función renal a pesar de que se han encontrado microtrombos renales en autopsias de pacientes con esta enfermedad (rara vez la creatinina pasa de 2.3 mg/dL y rara vez los pacientes requieren terapia de reemplazo renal).⁹

Diagnóstico

El diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica es clínico y la medición de la actividad del ADAMTS13 no debe retrasar el inicio del tratamiento específico contra esta enfermedad que es urgente. Sin embargo, el diagnóstico debe confirmarse con la medición del ADAMTS13 que tendrá una actividad inferior al 10%. Debe asegurarse la toma de la muestra para este examen antes del inicio del tratamiento para evitar confusiones.

En centros donde esté disponible pueden medirse los anticuerpos contra la enzima ADAMTS13 y realizar la prueba genética, lo que permite distinguir si la púrpura trombocitopénica trombótica es congénita o adquirida.²

No se requiere la biopsia de los tejidos para hacer diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica, pero si se realiza pueden encontrarse los hallazgos clásicos de la microangiopatía trombótica con microtrombos de plaquetas en las arteriolas pequeñas o capilares de los diferentes tejidos.⁵

Tratamiento

El tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica se prescribe con intercambio plasmático diario (1.5 a 2 vollemias) hasta normalizar la actividad hemolítica (plaquetas y LDH normales). El intercambio plasmático permite remover los anticuerpos contra el ADAMTS13 o reemplazar la ADAMTS13 mutada por una ADAMTS13 normal. Cuando se inicia la plasmaféresis por un diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica, generalmente también se inician glucocorticoides porque la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (autoinmunitaria) es la más frecuente. En casos resistentes puede prescribirse rituximab y ciclofosfamida.¹⁷

Por lo general, se suspende la plasmaféresis luego de que el paciente ha tenido un conteo de plaquetas normal por 2 días. Sin embargo, pueden ocurrir exacerbaciones (disminución del conteo de plaquetas) cuando la plasmaféresis es suspendida y esto usualmente ocurre en la primera semana.⁵

Si no se cuenta con la terapia de intercambio plasmático de forma inmediata, puede ser útil la administración de plasma fresco congelado o concentrado de factor VIII.

Pronóstico

La mortalidad es de incluso el 90% si no se inicia tratamiento oportuno y del 22% si se realiza el manejo adecuado.²

Síndrome hemolítico urémico típico

Definición

El síndrome hemolítico urémico típico fue descrito por primera vez en 1962 debido al reporte de varios casos de colitis hemorrágica en pacientes con previa alteración en la función

renal. La toxina Shiga es producida por *Shigella dysenteriae* y algunos serotipos de *Escherichia coli*, como la O157:H7 y O104:H4 (como la reciente epidemia en Alemania), entre otras.¹⁸

Epidemiología

En Estados Unidos y Europa, el organismo responsable del síndrome hemolítico urémico típicamente es *E. coli*, como la O157:H7, O111 u O104:H4.¹⁹⁻²² Las especies de *Shigella* pueden ser más comunes como fuente de toxina Shiga en Asia.⁵ Es una enfermedad extremadamente rara que afecta usualmente a niños menores de 5 años con incidencia de 5 a 6 casos por cada 100,000 habitantes y con mortalidad cercana al 3%, la distribución es similar en uno y otro sexo y es una de las principales causas de lesión renal aguda en lactantes.²³ Los pacientes frecuentemente tienen antecedente de exposición a animales de granja, carne poco cocinada o agua contaminada; típicamente esto ocurre varios días antes del inicio de los síntomas.

En adultos es menos común y se asocia con brotes de disentería; sin embargo, su manifestación es más grave con tasa de mortalidad mayor que en los niños.²⁴

Fisiopatología

La infección inicia posterior al consumo de alimentos contaminados con *E. coli* productora de toxina Shiga; ésta se une a los enterocitos e induce diarrea y posteriormente es translocada a la circulación llegando al riñón donde inicia la expresión de sustancias protrombóticas e inflamatorias, como factor de Von Willebrand, P-selectina, además de citocinas que producen activación del complemento y que producen daño orgánico. La administración de algunos antibióticos favorece la liberación de toxina Shiga por *E. coli* y empeoran el cuadro clínico.²⁵

Clinica

Los pacientes manifiestan diarrea acuosa que progresa a disentería entre 2 y 12 días después de la exposición a la toxina. El dolor abdominal, las náuseas y el vómito son frecuentes y a medida que se alivian estos síntomas aparece la afectación renal, la anemia y la trombocitopenia.¹⁹ Los pacientes pueden manifestar síntomas de la anemia, como palidez mucocutánea, ictericia, fatiga y síntomas asociados con el daño renal, como oliguria, edema y disnea. Los síntomas neurológicos pueden sobrevenir en el 20% de los niños y el 50% de los adultos e incluyen confusión, diplopía, disfagia, parálisis facial, coma, convulsiones y muerte.²⁶

Diagnóstico

Es clínico en un paciente con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, daño renal y episodio previo de diarrea. Es importante demostrar la existencia de *E. coli* productora de la toxina Shiga que puede aislarse en el coprocultivo, estudios de FilmArray gastrointestinal (PCR para *E. coli* enteropatógena) o por la demostración de la toxina en la materia fecal.²⁷

Tratamiento

El síndrome hemolítico urémico típico es tratado con terapia de soporte que incluye transfusiones sanguíneas, control de la hipertensión (preferiblemente con nifedipino o nicardipino), hidratación y corrección de trastornos hidroelectrolíticos y hemodiálisis cuando esté indicada.¹⁵ Es incierto el beneficio del plasma y del tratamiento anticomplemento porque en la mayoría de casos los pacientes mejoran con terapia de soporte. Sin embargo, en los adultos con frecuencia es necesario utilizar estas medidas porque tienen cuadros más agresivos y resistentes al tratamiento.

El intercambio plasmático no tiene muy buen soporte en niños con síndrome hemolítico urémico típico y es muy controvertido en adultos. A pesar de la falta de evidencia, esta terapia puede considerarse cuando hay anomalías neurológicas severas.⁸

Pronóstico

En una revisión sistemática y metanálisis realizados por Garg y su grupo de 49 estudios y 3476 pacientes, encontraron que la muerte o la insuficiencia renal en estadio terminal ocurrieron en el 12% de los pacientes 4 años después del síndrome hemolítico urémico asociado con diarrea y el 25% de los que sobrevivieron demostraron secuelas renales a largo plazo. La severidad de la enfermedad aguda, particularmente de los síntomas neurológicos y de la necesidad de diálisis, está estrechamente relacionada con un peor pronóstico a largo plazo.²⁷

Microangiopatía trombótica mediada por complemento

Anteriormente se le denominaba síndrome hemolítico urémico atípico.

Definición

Es una microangiopatía trombótica primaria producida por la regulación defectuosa del complemento debido a una alteración genética que puede ser desencadenada por infecciones, trastornos autoinmunitarios, malignidad sistémica, embarazo, entre otros.² Se evita usar el término "síndrome hemolítico urémico atípico" para describir a la microangiopatía trombótica mediada por complemento porque originalmente fue descrito como un diagnóstico no específico para niños con síndrome hemolítico urémico sin diarrea. El término síndrome hemolítico urémico atípico no especifica un mecanismo o una terapia apropiada.⁵

La microangiopatía trombótica puede ser hereditaria por una mutación genética o puede ser adquirida por un autoanticuerpo que inhibe la actividad de las proteínas reguladoras.

Epidemiología

Es un trastorno poco frecuente, con incidencia de 2 por un millón de personas al año. Afecta a individuos de todas las edades, pero principalmente a niños y adultos jóvenes. La incidencia de microangiopatía trombótica mediada por complemento en niños es de aproximadamente el 5% de todos los síndromes hemolíticos urémicos inicialmente clasificados como típicos. La mayoría se debe a mutaciones de los factores del complemento y los anticuerpos contra las proteínas del complemento se han implicado en la causa del 6 al 10% de los pacientes con microangiopatía trombótica mediada por complemento.^{28,29,30}

Fisiopatología

La cascada del complemento puede causar lisis de las células diana formando poros en la membrana celular. Cualquier célula puede ser una diana para el complemento, incluyendo microorganismos y células del huésped. La vía alterna protege a las células propias de un ataque inapropiado del complemento y la falla de los mecanismos de control normales para regular a la baja esta vía puede llevar a daño endotelial. Las proteínas reguladoras de la vía alterna del complemento incluyen factores solubles como el factor H, proteína de cofactor de membrana CD46, factor I, factor B, C3 y factores unidos a la membrana como la trombomodulina, entre otros.^{31,32} La pérdida de función de estos factores reguladores causa una producción excesiva de C3b y C3 convertasa y aumenta la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-C9) con progresión a lesión endotelial, trombosis y daño de órgano blanco.²⁵

Las células del riñón parecen ser especialmente sensibles a la activación del complemento, lo que puede explicar el predominio del daño renal agudo en la microangiopatía trombótica mediada por complemento.⁵

Clínica

El inicio de la microangiopatía trombótica mediada por complemento es generalmente súbito. Puede haber una infección precedente (incluyendo enfermedad diarreica aguda) hasta en el 80% de los niños y 50% de los adultos. Los síntomas incluyen palidez, malestar general y poco apetito; el edema también puede estar presente. La hipertensión arterial y el daño renal son frecuentes y las manifestaciones extrarrenales pueden observarse hasta en el 20% de los pacientes e incluyen manifestaciones en el sistema nervioso central (hallazgo extrarrenal más común), eventos de isquemia cardiaca, hemorragia pulmonar, pancreatitis y sangrado gastrointestinal.^{32,33}

La microangiopatía trombótica generalmente es precipitada por una causa infecciosa, inmunológica, traumática o medicamentosa en una persona que ya tenía predisposición genética, lo que ocurre en el 50% de los niños y en el 70% de los adultos.^{26,34}

Diagnóstico

Deben descartarse otras microangiopatías trombóticas primarias más frecuentes, como púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico típico antes de considerar a la microangiopatía trombótica por alteración en la regulación del complemento. Deben realizarse estudios de ADAMTS13, coprocultivo, hemocultivos, toxina Shiga, perfil inmunológico completo, búsqueda de enfermedades infecciosas frecuentes (VIH, hepatotropos y sífilis) y otros según la clínica. Las concentraciones bajas de C3

se encuentran hasta en el 30% de los casos, por lo que un valor normal no descarta la existencia de esta microangiopatía trombótica.³⁵

Una vez que se prescribe el tratamiento de soporte y se estabiliza el paciente, es necesaria la realización de un estudio genético para establecer el pronóstico, proporcionar asesoría genética a la familia y hacer un plan de tratamiento a largo plazo. Se identifica mutación genética hasta en el 70% de los casos, pero esto no indica que el 30% restante no tenga la enfermedad (también tienen disregulación del complemento, pero no se identifica la mutación genética).

Tratamiento

La terapia es de soporte con intercambio plasmático, antihipertensivos, transfusiones, diálisis y manejo de complicaciones mientras se establece el diagnóstico etiológico específico. Cuando se sospecha la microangiopatía trombótica mediada por complemento, la terapia anticomplemento (eculizumab) debe iniciarse tan pronto como sea posible (preferiblemente, en las primeras 24 a 48 horas).⁵ El objetivo principal es limitar el daño renal irreversible.

Antes de iniciar el eculizumab (anticuerpo contra la fracción C5 del complemento), los pacientes deben recibir vacunación encapsulados (meningococo, *Haemophilus influenzae* tipo B y neumococo) y terapia antibiótica profiláctica durante dos semanas posterior al inicio del fármaco.⁵

El tratamiento con eculizumab en general es de por vida para pacientes con mutaciones en el factor H, factor I, C3 y factor B; sin embargo, la discontinuación del fármaco podría considerarse en pacientes con mutación MCP-CD46 o en quienes no se identificó alguna mutación después de 6 a 12 meses de terapia continua y posterior a tres meses de recuperación de la función renal.²⁵

En los niños es razonable iniciar una terapia anti-complemento como primera línea de tratamiento si padecen anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal no asociada con diarrea sanguinolenta que sugiera un síndrome hemolítico urémico y sin otros diagnósticos alternativos.⁵

El eculizumab es removido por la plasmaféresis y diluido por la infusión de plasma. Por ello, si estas terapias son prescritas de manera concomitante, se requieren dosis adicionales de eculizumab siguiendo cada procedimiento de plasmaféresis.⁵

Pronóstico

En la fase aguda de la enfermedad la mortalidad es de incluso el 30% y la mayoría de pacientes (más del 80%) requieren terapia de reemplazo renal. Sin tratamiento, el 70% de los pacientes a un año de seguimiento están muertos o en diálisis y si el paciente es trasplantado sin tratamiento tiene una recurrencia en el injerto renal hasta del 80%.³⁶

CONCLUSIONES

Las microangiopatías trombóticas requieren un diagnóstico y tratamiento oportunos para disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes que las padecen.

El diagnóstico de las microangiopatías trombóticas es clínico, pero requiere confirmación con algunas pruebas de laboratorio disponibles.

Ante la sospecha de púrpura trombocitopénica trombótica debe tomarse muestra sanguínea para medir la actividad de ADAMTS13 e iniciar tratamiento inmediato con intercambio plasmático.

El síndrome hemolítico urémico mediado por toxina Shiga es una causa rara de microangio-

patía trombótica en niños y su tratamiento es de soporte.

La microangiopatía trombótica mediada por complemento se sospecha cuando se han descartado la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico mediado por toxina Shiga y microangiopatías trombóticas secundarias. Su tratamiento incluye eculizumab.

REFERENCIAS

- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* [Internet] 2002; 347 (8): 589-600. DOI: 10.1056/NEJMra020528.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* [Internet] 2014; 371 (7): 654-66. DOI: 10.1056/NEJMra1312353.
- Tsai H-M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27 (3): 565-84. doi. 10.1016/j.hoc.2013.02.006.
- George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park)* [Internet]. 2011; 25 (10): 908-14.
- George JN, Nester CM. Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). Uptodate 2019 23.
- Nokes T, George JN, Vesely SK, Awab A. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2014; 92 (2): 156-63. doi. 10.1111/ejh.12222.
- Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* [Internet] 2017; 4 (4): e157-64. doi. 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010; 116 (20): 4060-9. doi. 10.1182/blood-2010-07-271445.
- Kremer-Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Prim* 2017; 3 (1): 17020. doi. 10.1038/nrdp.2017.20.
- Reese JA, Muthurajah DS, Hovinga JAK, Vesely SK, et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: Comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (10): 1676-82. doi. 10.1002/pbc.24612.
- Terrell DR, Vesely SK, Hovinga JAK, Lämmle B, et al. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol* 2010; 85 (11): 844-7. doi. 10.1002/ajh.21833.
- Zander CB, Cao W, Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol* 2015; 22 (5): 452-9. doi. 10.1097/MOH.000000000000169.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339 (22): 1578-84. doi. 10.1056/NEJM199811263392202.
- Scully M, Blombery P. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2014; 15. doi. 10.2147/JBM.S46458.
- Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32 (3): 649-71. doi. 10.1016/j.emc.2014.04.008.
- Griffin D, Al-Nouri ZL, Muthurajah D, Ross JR, et al. First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: what are they and when do they occur? *Blood* 2010; 116 (21): 1427. <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.1427.1427>.
- Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, et al. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999; 81 (1): 8-13.
- Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, et al. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85 (38-39): 905-9.
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1073-86. doi. 10.1016/S0140-6736(05)71144-2.
- Witham PK, Yamashiro CT, Livak KJ, Batt CA. A PCR-based assay for the detection of *Escherichia coli* Shiga-like toxin genes in ground beef. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62 (4): 1347-53. doi. 10.1128/AEM.62.4.1347-1353.1996.
- Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994; 272 (17): 1349-53.
- Buchholz U, Bernard H, Werber D, Böhmer MM, et al. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med* 2011; 365 (19): 1763-70. DOI: 10.1056/NEJMoa1106482.
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4): 1035-50. doi. 10.1681/ASN.2004100861.
- Karpac CA, Li X, Terrell DR, Kremer-Hovinga JA, et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an

- adult and paediatric comparison. *Br J Haematol* 2008; 141 (5): 696-707. doi. 10.1111/j.1365-2141.2008.07116.x.
25. Manrique-Caballero CL, Peerapornratana S, Formeck C, Del Rio-Pertuz G, et al. Typical and atypical hemolytic uremic syndrome in the critically ill. *Crit Care Clin* 2020; 36 (2): 333-56. doi. 10.1016/j.ccc.2019.11.004.
 26. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017; 390 (10095): 681-96. doi. 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
 27. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *JAMA* 2003; 290 (10): 1360. doi. 10.1001/jama.290.10.1360.
 28. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148 (1): 37-47. doi. 10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x.
 29. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JAE, Dorresteyn EM, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (8): 1283-91. doi. 10.1007/s00467-012-2131-y.
 30. Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, Riedl M, et al. Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor h antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (3): 407-15. doi. 10.2215/CJN.01260212.
 31. Makou E, Herbert AP, Barlow PN. Functional anatomy of complement factor H. *Biochemistry* 2013; 52 (23): 3949-62. <https://doi.org/10.1021/bi4003452>.
 32. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (10): 1844-59. doi. 10.2215/CJN.02210310.
 33. Sellier-Leclerc A-L, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M-A, Macher M-A, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (8): 2392-400. doi. 10.1681/ASN.2006080811.
 34. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91 (3): 539-51. doi. 10.1016/j.kint.2016.10.005.
 35. Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, et al. Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. *Blood* 2014; 123 (24): 3733-8. doi. 10.1182/blood-2013-12-547067.
 36. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2009; 361 (17): 1676-87. doi. 10.1056/NEJMra0902814.