

CLÍNICO PATOLÓGICA

Microangiopatía trombótica

MSc. Dra. Clara García Enríquez, Dr. Daniel Artiles Martínez, Dra. Tamara Riverol Díaz

Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Se trata de una paciente femenina de 26 años de edad, con antecedentes patológicos personales de glaucoma congénito y ceguera del ojo derecho que tres días antes de su ingreso en el Hospital “Arnaldo Milián Castro” comenzó con escalofríos, fiebre de 39-41°C, cefalea universal, náuseas, vómitos en proyectil y orinas oscuras fétidas, razones por las que fue ingresada en el Hospital “Celestino Hernández Robau” con el diagnóstico presuntivo de dengue; evolucionó mal, por lo que fue remitida al Hospital “Arnaldo Milián Castro”, con iguales síntomas y toma de la conciencia. En el examen físico del sistema nervioso central se apreció rigidez nucal ++, Babinsky bilateral, somnolencia, desorientación y Glasgow 13/15. Se le realizó una tomografía axial computadorizada que mostró hipodensidad de ambos tálamos mal definida, en línea media de ambos hemisferios cerebelosos una imagen de similares características y III ventrículo colapsado. Se planteó vasculitis con infartos cerebrales múltiples y posible meningoencefalitis y falleció a los 26 días de ingresada. Los hallazgos anatomo patológicos permitieron el diagnóstico de daño y fallo multiorgánico en paciente que padecía microangiopatía trombótica.

Palabras clave: microangiopatía trombotica, anemia hemolítica microangiopática

ABSTRACT

A female patient of 26 years old, with personal pathological history of congenital glaucoma and blindness in the right eye that three days before his admission to “Arnaldo Milian Castro” Hospital began with chills, fever of 39-41°C, universal headache, nausea, projectile vomiting and fetid dark urine, for those reasons she was admitted in the “Celestino Hernández Robau” Hospital with the presumptive diagnosis of dengue; she evolved bad, so she was sent to “Arnaldo Milian Castro” Hospital with the same symptoms and taking consciousness. On physical examination of the central nervous system, It was appreciated nuchal rigidity ++, bilateral Babinsky, somnolence, disorientation and Glasgow 13/15. An axial computerized tomography was realized that showed hypodense of both thalamuses badly definite, in the midline of both cerebellar hemispheres an image of similar characteristics and III ventricle collapsed. It raised vasculitis with multiple several cerebral infarctions and possible meningoencephalitis and died 26 days admitted. Pathologic findings allowed the diagnosis of damage and multiple organ failure in patient suffering thrombotic microangiopathy.

Key words: thrombotic microangiopathy, microangiopathic hemolytic anaemia

PRESENTACIÓN DEL CASO

Datos generales:

Ingresa: 14-3-16 Falleció: 9-4-16 Estadía: 26 días

Servicios implicados: Medicina Interna, Nefrología, Hematología y Neurología.

Paciente femenina de 26 años, mestiza, de procedencia urbana, con 70Kg de peso y 160cm de talla, con antecedentes de glaucoma congénito y ceguera del ojo derecho, por lo que fue intervenida en varias oportunidades en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" de la Provincia Ciudad de La Habana, alérgica a la penicilina y con la última menstruación el 12 de marzo de 2016. Tres días antes de su ingreso en el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, comenzó con escalofríos, fiebre de 39-41°C, cefalea universal, náuseas, vómitos - algunos en proyectil- y orinas oscuras fétidas, razones por las que fue ingresada en el Hospital Asistencial "Celestino Hernández Robau" de la misma ciudad y provincia, con diagnóstico presuntivo de dengue -el intento de realizar punción lumbar (PL) fue fallido en dos oportunidades-; como no mejoraba y presentaba, además, toma de la conciencia, fue remitida a este centro. Se recibió en la Unidad de Cuidados Intensivos de Emergencia (UCIE) una enferma con vómitos en proyectil, cefalea y tendencia al sueño. Al examen físico: piel y mucosas normocoloreadas, tejido celular subcutáneo (TCS) no infiltrado, no vasculitis, orinas oscuras concentradas, temperatura 37.1°C, abdomen negativo; aparato respiratorio normal, frecuencia respiratoria 20xminuto; aparato cardiovascular normal, tensión arterial 120/70mmHg, tensión arterial media (TAM) 86.6mmHg, frecuencia cardíaca central 59xminuto, presión venosa central 9.5cmH₂O; sistema nervioso central (SNC): rigidez nucal ++, reflejo de Babinsky bilateral, somnolencia, desorientación, escala de coma de Glasgow 13/15, APACHE II puntaje 4. Fue valorada por el Especialista en Oftalmología: ojo derecho, midriasis paralítica; ojo izquierdo, córnea transparente, opacidad de cápsula posterior. No se lograron definir detalles del fondo de ojo debido a su enfermedad de base.

Se realizaron los siguientes complementarios:

Hemoglobina (Hb): 11.2g/l

Hematocrito: 0.41vol%

Leucocitos: 11 200x10⁹/l

Polimorfonucleares neutrófilos: 82

Linfocitos: 15

Monocitos: 001

Eosinófilos: 002

Plaquetas: 200 000x10⁹g/l

Glicemia: 7.2mmol/l

Gasometría arterial: Ph: 7.38, P_aO₂: 94.6, P_aCO₂: 34.2, HbO₂: 97.9, SB: 19.1mmol/l, EB: 2.8mmol/l, Na: 155, K: 3.9, Cl: 104.2, Ca: 1.22

Electrocardiograma: ritmo sinusal, eje izquierdo, frecuencia cardíaca 60xminuto, no necesariamente patológico.

Tomografía axial computadorizada (TAC) de cráneo -cortes tomográficos de cráneo de 10mm de espesor sin contraste-: hipodensidad de ambos tálamos mal definida, en la línea media de ambos hemisferios cerebelosos se observó una imagen de similares características, estrechamiento de las cisternas basales, no lesión ósea y III ventrículo colapsado; se sugirió realizarle una resonancia magnética nuclear (RMN).

Fue ingresada en la Unidad de Cuidados Intermedios (UCIM) con los diagnósticos de vasculitis cerebral con infartos cerebrales múltiples y posible meningoencefalitis bacteriana; se le puso tratamiento (hidratación, ceftriaxona, fenitoína y manitol). Evolutivamente se mantenía estable, pero con excitabilidad, balance hidromineral positivo, presión venosa central y otros parámetros vitales normales, escala de coma de Glasgow en ocho puntos y hemogasometría arterial con acidosis metabólica con alcalosis respiratoria con criterios de corrección; dos días después presentó escala de coma de Glasgow en tres puntos y fue intubada y ventilada.

Se le realizó, al otro día, una RMN que mostró hiperintensidad en espejo de ambos tálamos y hemisferios cerebelosos, así como otra imagen hiperintensa en flair de pequeño tamaño, de un milímetro frontal, alta izquierda subcortical; todas restringían la difusión. Llamó la atención la dilatación ventricular (triventricular) con un III ventrículo que medía 11mm y astas temporales de 9mm, así como la hiperintensidad periventricular, probablemente por edema intersticial, y el descenso de ambas amígdalas cerebelosas en agujero magno, mejor visualizado en cortes coronales con probable enclavamiento amigdalino.

Se le realizaron otros complementarios:

Anticoagulante lúpico: positivo

Factor reumatoideo: positivo

INR: 2.46

Tiempo parcial de tromboplastina activado con kaolín (TPTK): C 28" P 30"

Tiempo de protombina: control 14seg, paciente 20seg

Complementos C3 0.81, C4 0.17

Células LE -lupus eritematoso-: negativo

Creatinina: 747micromol/l

Urea: 41.8mmol/l

Ácido úrico: 854mmol/l

Glicemia: 7.64mmol/l

Albúmina: 25.6g/l

Transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 121.9UI/l

Transaminasa glutámico oxalacética (TGO): 743.2UI/l

Punció ncefalorraquídea (PCR): negativa

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH): negativo

Conteo de plaquetas: normal

Por varios días presentó cifras de tensión arterial (TA) elevadas de 180/150mmHg y 130/110mmHg. Se rediscutió como vasculitis primaria del SNC, infarto cerebral extenso, insuficiencia respiratoria tipo II y posible glomerulonefritis difusa aguda rápidamente progresiva; se agregaron al tratamiento nifedipina, metilprednisona y aciclovir. El día 23 se planteó fallo multiórgano y se solicitó interconsulta con el

Especialista en Nefrología, que indicó un ultrasonido abdominal: vesícula de paredes normales, sin cálculos, vías biliares no dilatadas, con diámetro transverso de 3.6cm; hígado con aumento de la ecogenicidad, grado I, de aspecto micronodular; páncreas y bazo normal; riñón izquierdo: 11x53cm, con parénquima de 18mm, con aumento de la ecogenicidad grado I, no dilatación, no litiasis y riñón derecho: 11x4.5cm, con parénquima de 16mm, sin dilatación, ni litiasis, ambos con disminución de la relación córtico-medular; vejiga vacía, con sonda de balón en su interior y escasa cantidad de líquido en fondo se saco; aorta de calibre normal.

El día 30 se le realizó una RMN (la secuencia imagenológica mostró una mejoría en comparación con estudios anteriores): persisten la hiperintensidad a nivel de ambos tálamos, así como de ambos hemisferios cerebelosos, y el estrechamiento de las cisternas báseales, el sistema ventricular normal, la hiperintensidad a nivel de las celdas etmoidales y los senos maxilares por posible sinusopatía; unión cráneo espinal normal.

Un complementario realizado el día 4 mostró una Hb de 3.9g/l, por lo que se solicitó una interconsulta con el Especialista en Hematología, que planteó enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico -LES-) con anemia normocítica normocrómica que conservaba las otras líneas celulares, características de las anemias por procesos crónicos, y sugirió agregar infusión de eritropoyetina y reevaluar.

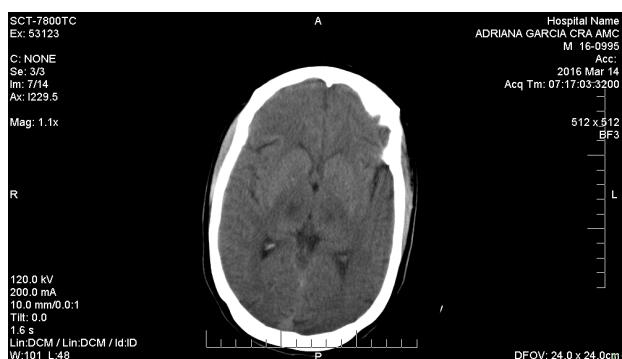
En un ecocardiograma que se le realizó el día 6 se apreció: corazón hiperdinámico, aparatos valvulares sin alteraciones, motilidad del ventrículo izquierdo en reposo conservada, función sistóloca global conservada, no trombo, no derrame pericárdico, no vegetaciones.

Un conteo de plaquetas que se le repitió el día 5 reveló una cifra de 130×10^9 mg/l y macroplaquetas. En un cultivo de secreciones traqueobronquiales (día 7) se aisló Acinetobacter multirresistente y se cambió el antibiótico que tenía indicado por trifamox.

El día 9 tuvo una parada cardiorrespiratoria y falleció pese a la reanimación. Se plantearon infartos cerebrales múltiples, vasculitis sistémica vs enfermedad del colágeno y bronconeumonía bacteriana nosocomial.

DISCUSIÓN CLÍNICA

Dra. Yisel González Rios, Residente de Imagenología



Las imágenes de la TAC y de la resonancia magnética muestran hallazgos que indican una mejoría radiológica (figuras 1, 2, 3, 4 y 5).

Figura 1. TAC de cráneo en equipo monocorte (14-03-2016)

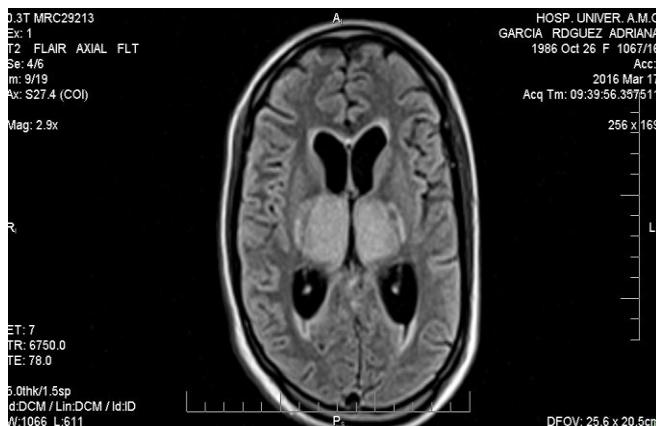


Figura 2. Resonancia simple T2 FLAIR AXIAL (17-03-2016)

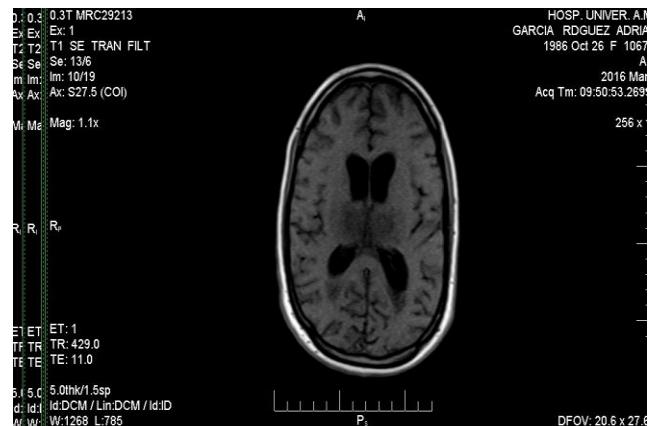


Figura 3. RMN T1 (17-03-2016)

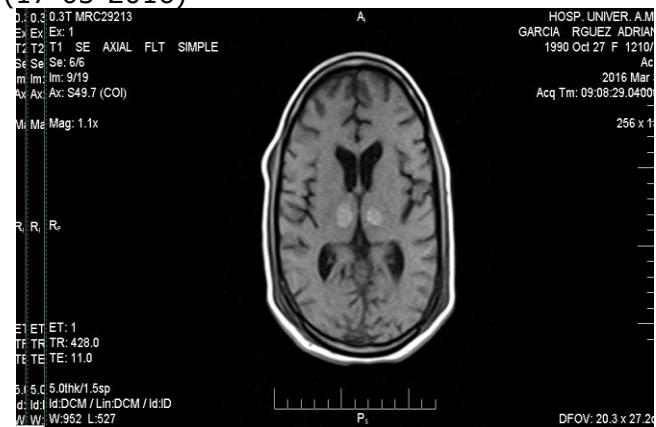


Figura 4. Enclavamiento RMN (17-03-2016)

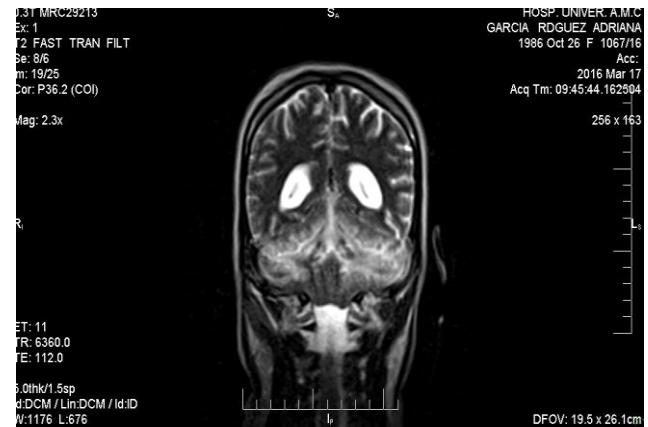


Figura 5. RMN T1 (30-03-2016)

Dr. Daniel Cabrera Hernández, Residente de Hematología

Se plantea un estado trombofílico congénito pues es una paciente joven, de menos de 40 años de edad y con presentación clínica de la trombosis en sitios infrecuentes, pero en contra está la aparición de la trombosis en múltiples sitios, lo que no es común en esta enfermedad. En este caso también se pueden plantear el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico porque es de la raza negra, tenía un anticoagulante lúpico positivo y el deterioro fue en menos de tres semanas, con afectación de más de tres sistemas, aunque no se realizó una confirmación histopatología; la enfermedad neoplásica, que debuta con anemia hemolítica autoinmune entre ellas y, en esta edad, hay que pensar en los procesos linfoproliferativos, y en este caso fue Coombs negativa, porque existe un por ciento que lo son, así como también puede haber estado modificada por el uso de esteroides o tratarse de un síndrome de aglutininas frías, que en las pruebas convencionales que se hacen no se detecta; otra neoplasia a pensar, con daño multiorgánico secundario a la coagulación intravascular diseminada es la leucemia mieloide aguda (M3), descartada porque no había presencia de promielocitos en la periferia. Finalmente el diagnóstico más probable es el de síndrome antifosfolipídico catastrófico secundario o no a LES.

Dra. Elizabeth Díaz Mederos, Residente de Nefrología

Se afectan diferentes sistemas como el nervioso, el hepático y el renal; no hay complementarios del perfil renal que permitan pensar en una glomerulonefritis. No se debe plantear insuficiencia renal aguda porque complementarios como los de la creatinina, la urea y el ultrasonido renal son normales. Se descartan causas postrenales como la obstrucción por cálculos o neoplasias, la causa renal como lesión renal aguda parenquimatosa (la más frecuente es la necrosis tubular aguda hemodinámica y tóxica) y el mieloma múltiple (no tiene el cuadro clínico). Las causas renales de la nefritis tubulointersticial aguda causada por enfermedades sistémicas como el LES, la sarcoidosis, la crioglobulinemia y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos no son descartables; aunque faltan datos para estos planteamientos. No se pueden descartar la glomerulonefritis rápidamente progresiva y la vasculitis de pequeños vasos.

Dra. Dianelí Lorely Reyes Hernández, Especialista de I Grado en Medicina Interna

El síndrome antifosfolipídico catastrófico es un probable diagnóstico en esta paciente joven con fiebre elevada, cefalea, síntomas neurológicos y afectación de varios sistemas; también la cirrosis hepática, pues en un ultrasonido abdominal se apreció hígado micronodular y, en una mujer de 26 años, se debe pensar en hepatitis autoinmune, enfermedad que se acompaña de glomerulonefritis rápidamente progresiva y de lesiones vasculíticas. Otros de los diagnósticos posibles son la colangitis esclerosante primaria y el linfoma no Hodgkin del sistema nervioso central.

Dr. Luis Alberto Santos Pérez, Especialista de I Grado en Medicina Interna, Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencia

Faltan exámenes complementarios que ayuden a un mejor diagnóstico, pero en esta paciente femenina joven y negra, con evolución rápida y lesiones vasculíticas, se puede pensar en procesos infecciosos y neoplásicos que se descartan, pero hay que pensar en enfermedades autoinmunes que son las más importantes debido al cuadro clínico, al daño hepático, a la afectación del complemento, al anticoagulante lúpico positivo y a las manifestaciones neurológicas y, dentro de las enfermedades autoinmunes, hay que plantear el LES como principal diagnóstico en esta paciente.

INFORME FINAL. DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

MSc. Dra. Clara García Enríquez, Especialista de II Grado en Anatomía Patológica

Dr. Daniel Artiles Martínez, Especialista de I Grado en Anatomía Patológica

Dra. Tamara Riverol Díaz, Especialista de I Grado de Medicina General Integral, Residente de Anatomía Patológica

Autopsia

Hábito externo: cadáver femenino, mestizo, normolíneo; tinte ictérico generalizado; edema generalizado (anasarca), petequias en el tronco y la cara, respeto extremidades; hematomas en sitios de punción (región inguinal y miembros superiores); áreas de hemorragia a nivel del panículo adiposo.

Hallazgos anatomo-patológicos por sistemas

Sistema nervioso

Encéfalo y cerebelo: peso de 1 400gr, presencia de hernias amigdalinas, coloración blanquecina de la aracnoides (aracnoiditis crónica), no trombosis de los senos venosos. Marcada congestión de las venas corticales, enrojecimiento de espacios subaracnoideos.

Al corte del encéfalo: focos de hemorragia en ambos tálamos, la mayor en el derecho, de 8mm, que en su centro presenta aspecto en papilla de color rojizo (figura 6).

Al corte del cerebelo: áreas de hemorragia y necrosis en ambos hemisferios y de vermix (la mayor en el derecho) que confluyen y forman una zona alargada; tallo sin alteraciones (figura 7).

El estudio histológico reveló que las áreas encontradas macroscópicamente se correspondían con zonas de necrosis en correspondencia con vasos sanguíneos de pequeño calibre con congestivos y con trombosis (figura 8).



Figura 6. Cortes macroscópicos del encéfalo, áreas de hemorragias con aspecto en papilla

Sistema respiratorio

Laringe: mucosa con punteado hemorrágico y presencia de coágulos, así como de pseudomembranas.

Pulmones: derecho: peso de 510gr; izquierdo: 500gr.

Tráquea y bronquios: permeables, mucosa con petequias y mucosa marcadamente congestiva.

Pleura: petequias en pleura visceral y parietal (figura 9).

Parénquima consolidado con áreas focales friables al tacto que resumen escaso líquido serohemático.

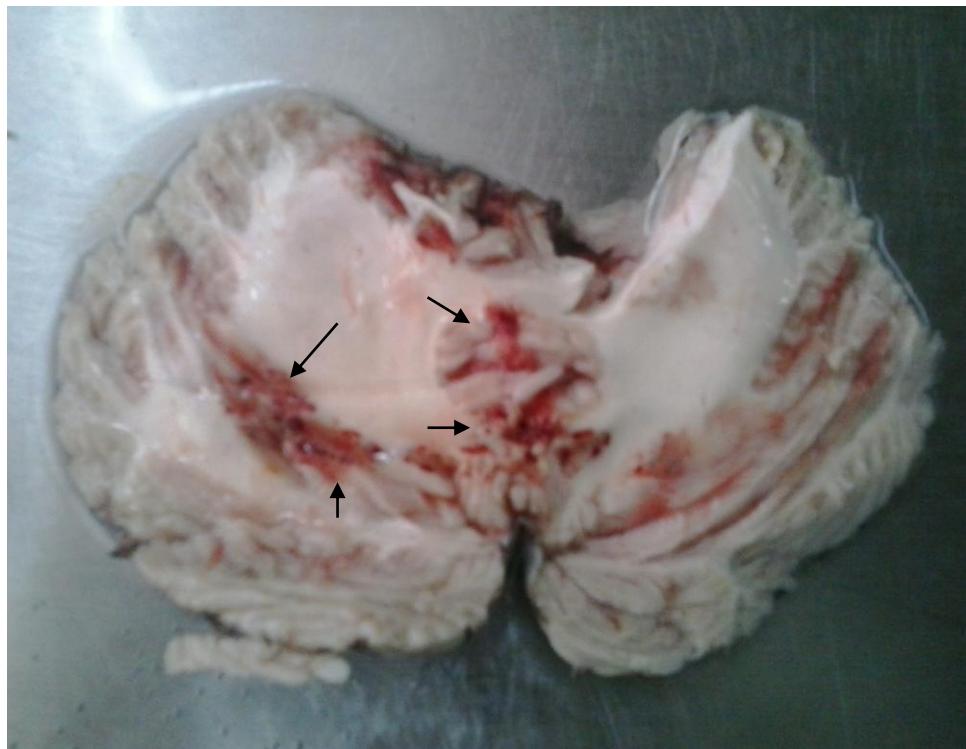


Figura 7. Áreas de hemorragia y necrosis en ambos hemisferios cerebelosos y de vermix

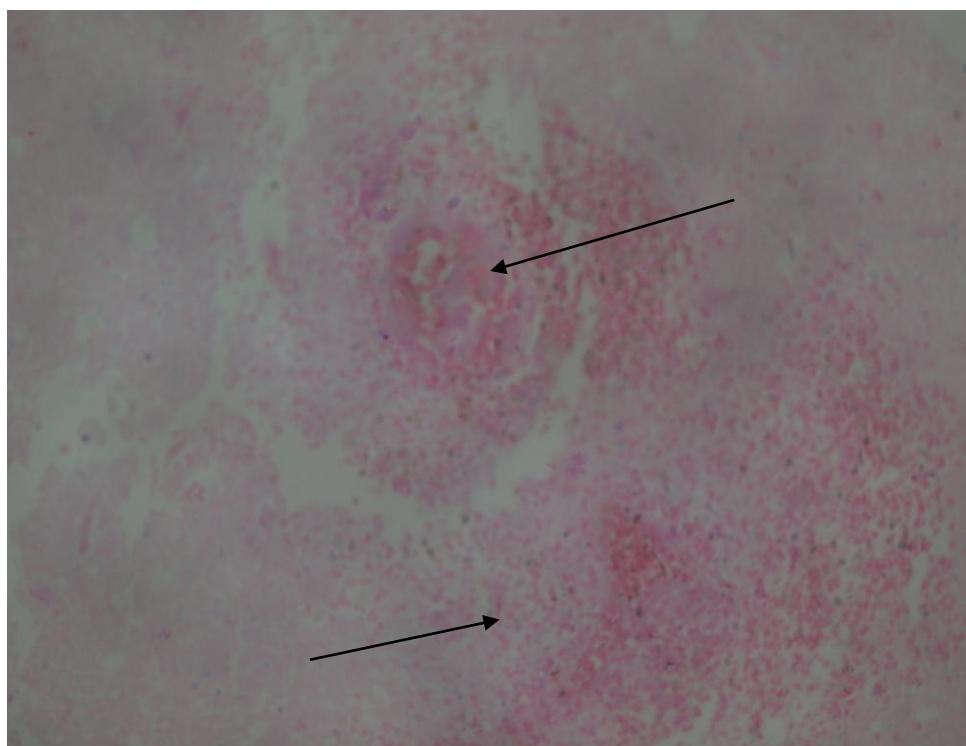


Figura 8. Corte histológico con vaso sanguíneo arterial de pequeño calibre trombosado con necrosis del tejido adyacente

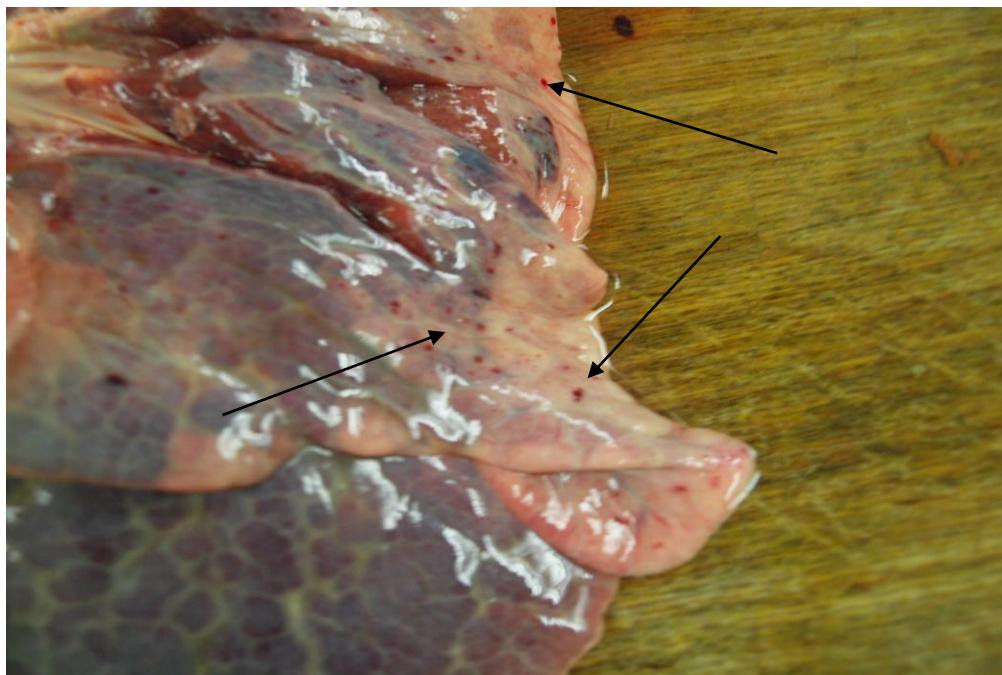


Figura 9. Superficie de pleura visceral con petequias

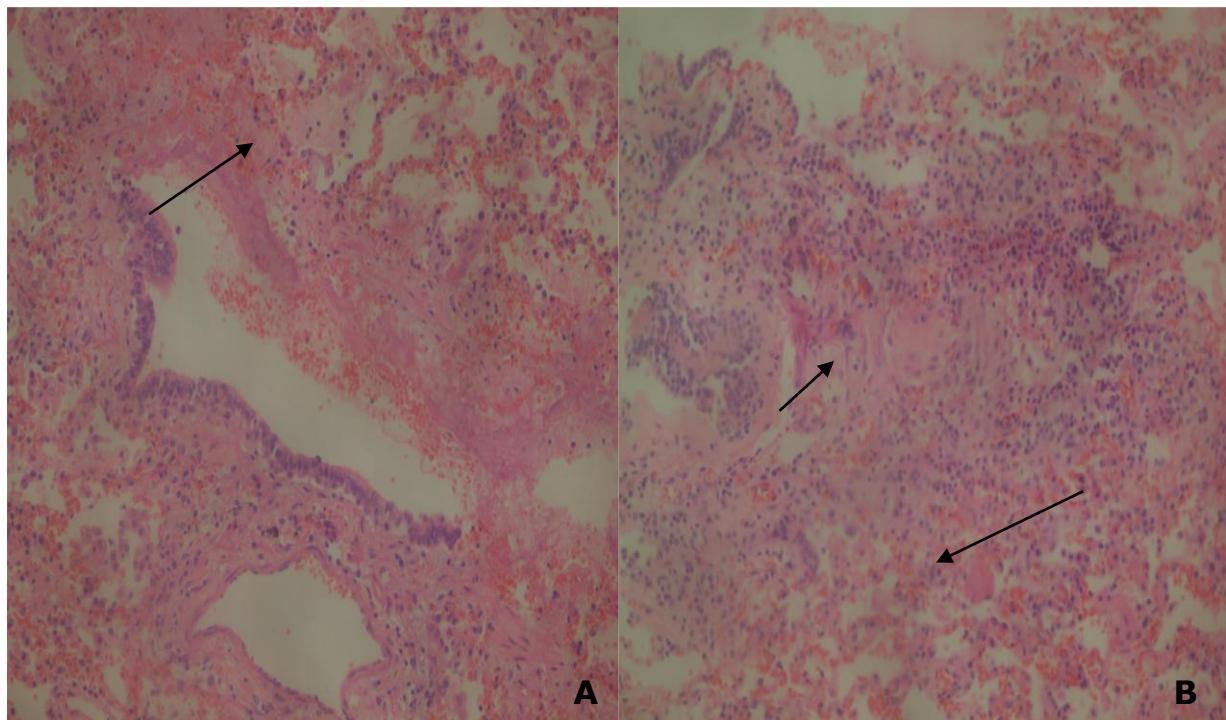


Figura 10. Cortes histológicos del pulmón de distress. **A)** se observa edema hemorragia intraalveolar y fibrina. **B)** se aprecia un pequeño trombo de fibrina (flecha)

Sistema cardiovascular

Corazón: peso de 400gr.

Saco pericárdico: sin contenido patológico.

Epicardio: liso y brillante, con petequias (figura 11).

Endocardio mural: color blanquecino, con petequias.

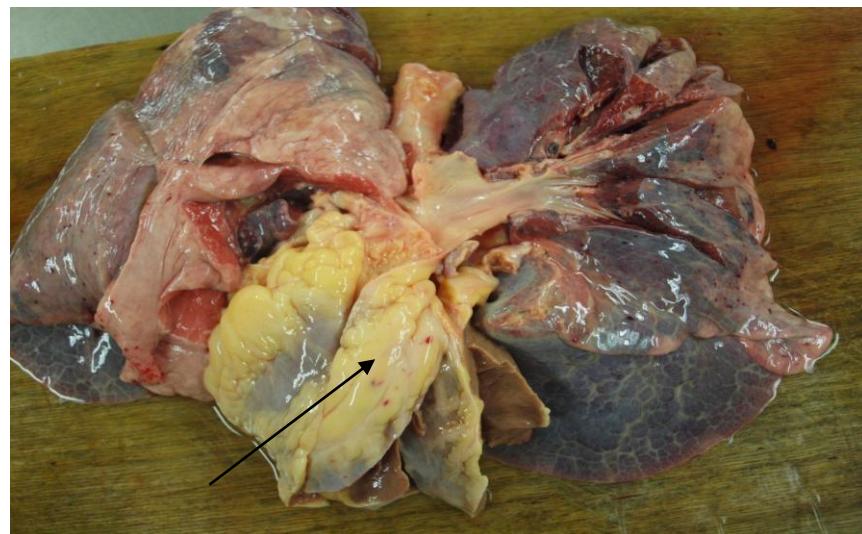


Figura 11. Epicardio liso y brillante con petequias

Sistema digestivo

Estómago: escaso contenido sanguinolento, mucosa congestiva difusa, hacia cuerpo dos lesiones ulceradas superficiales, la mayor de 4cm de diámetro, con estigmas de sangrado (figura 12).

Duodeno: mucosa marcadamente congestiva, con dos lesiones ulceradas superficiales de fondo oscuro.

El estudio histológico de la pared del tubo digestivo mostró hemorragia y trombosis de vasos sanguíneos (figura 13).

Hígado: peso de 2 690gr, aumentado de tamaño, superficie lisa, con petequias en la superficie y al corte, así como color pardo rojizo y firme (figura 14). Al microscopio mostró trombosis en el interior de los vasos sanguíneos y fibrosis de espacios portas; colestasis intrahepática y esteatosis discreta (figura 15).

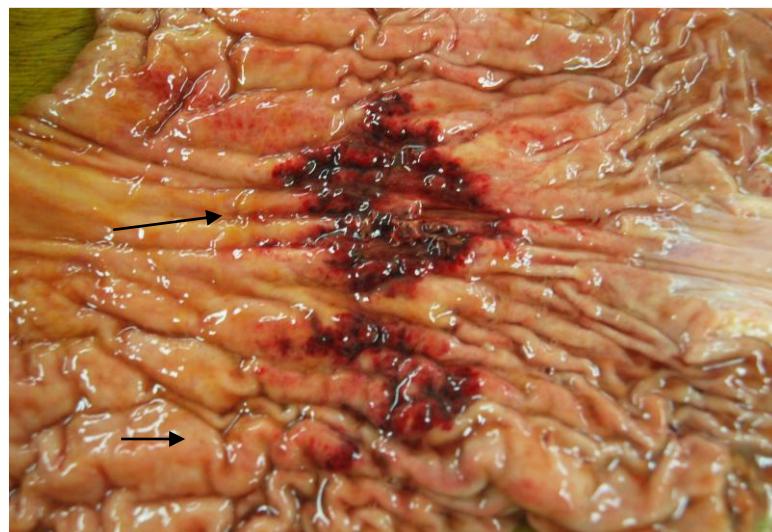
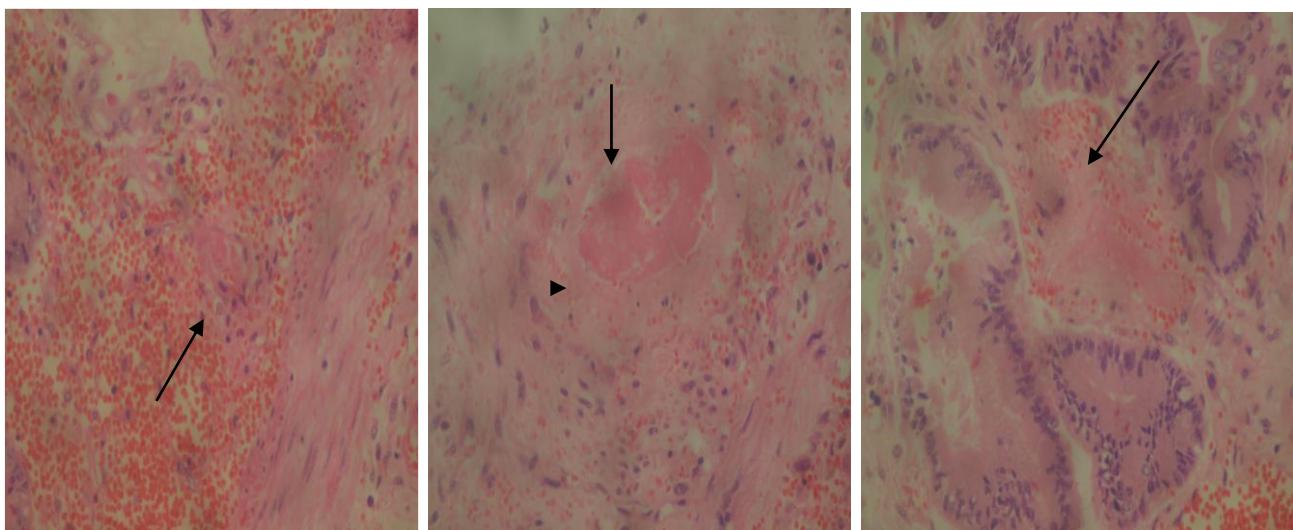


Figura 12. Aspecto macroscópico del estomago, hacia cuerpo dos lesiones ulceradas superficiales, la mayor de 4cm de diámetro con estigmas de sangrado



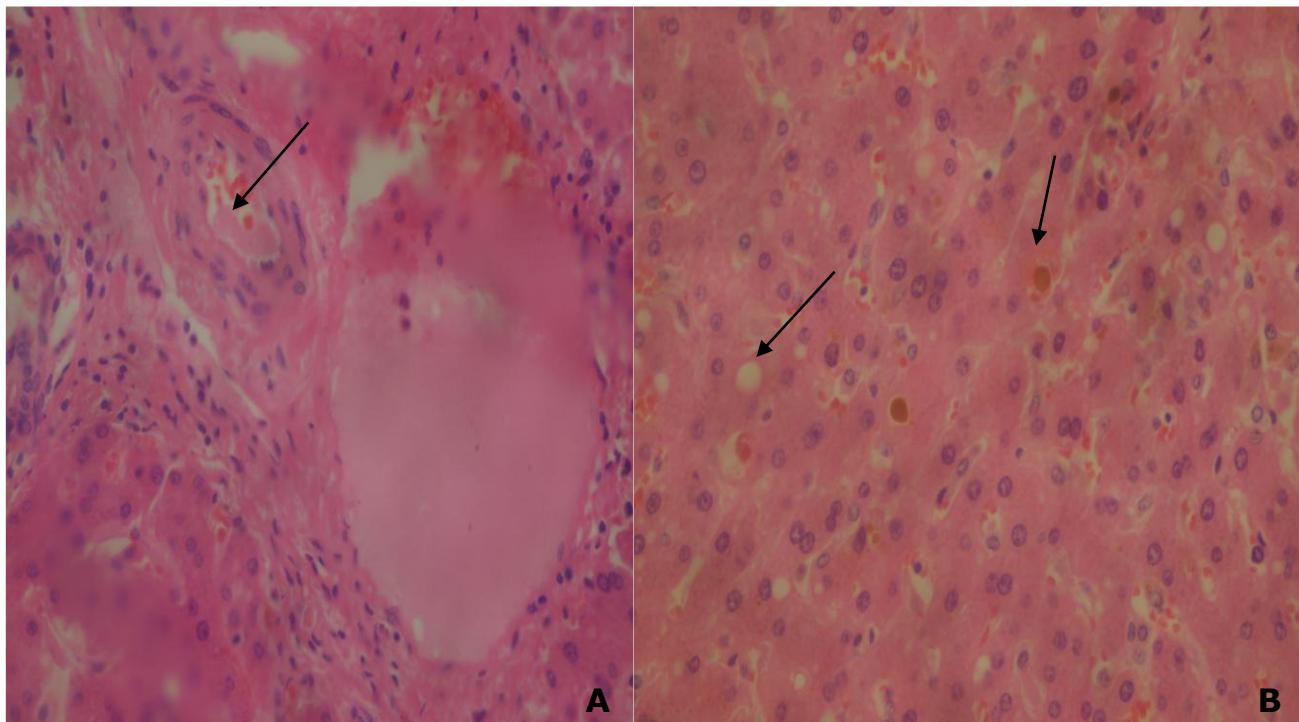
Figuras 13. Aspecto microscópico de la pared del tubo digestivo con hemorragia de la pared y trombosis de vasos sanguíneos



Figura 14. Aspecto macroscópico del hígado. Cápsula de color blanquecino (glisonitis crónica) y superficie con petequias

Sistema genitourinario

Riñones derecho e izquierdo: peso de 210gr, simétricos, descapsulan sin dificultad, superficie lisa con persistencia de lobulaciones fetales (figura 16A). Al corte conservan la relación córtico-medular con ligera congestión periférica de las pirámides. Sistema pielocalcial permeable y ligero punteado hemorrágico en la mucosa (figura 16B).



Figuras 15. Aspecto microscópico del hígado. **A)** Trombosis en el interior de los vasos sanguíneos y fibrosis de espacios portas **B)** Colestasis intrahepática y esteatosis discreta

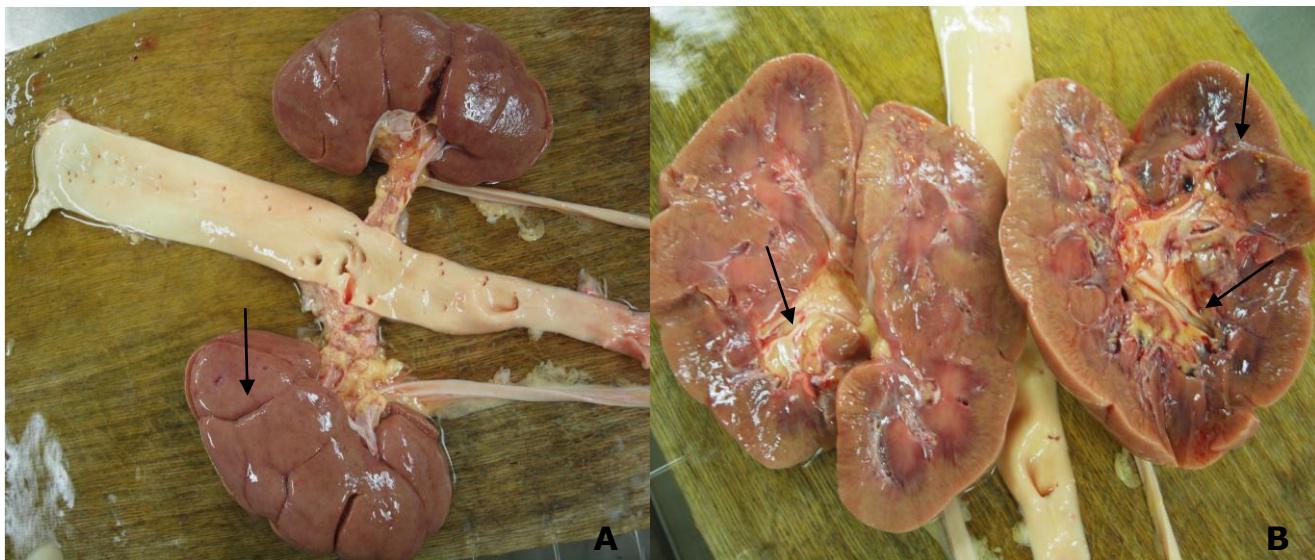


Figura 16. **A)** Riñones simétricos con superficie lisa y persistencia de lobulaciones fetales. **B)** Corte de ambos riñones con ligera congestión medular y ligero punteado hemorrágico en la mucosa de cálices y pelvis

Sistema hemolinfopoyético

Bazo: peso de 330gr, aumentado de peso y tamaño, superficie lisa. Al corte congestivo ligeramente friable (figura 17)

Los cortes histológicos mostraron congestión y hemorragia del parénquima y vasos de pequeño calibre trombosados.

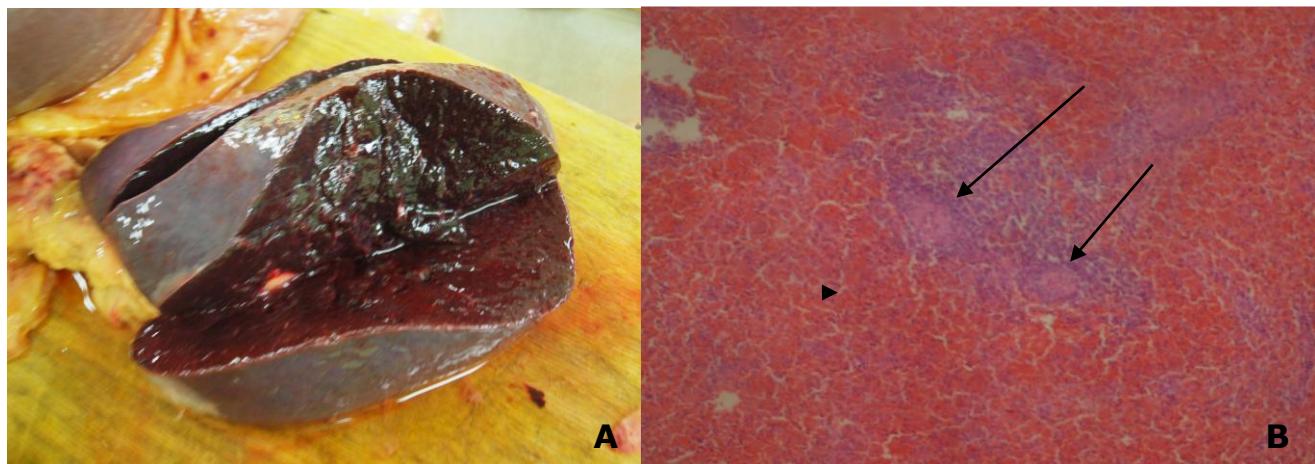


Figura 17. **A)** Bazo aumentado de volumen al corte congestivo. **B)** Cortes histológicos del vaso con hemorragia y trombosis en vasos de pequeño calibre

Sistema endocrino

Glándulas suprarrenales: de forma y tamaño normal y pérdida del color amarillo ocre, con áreas de hemorragias en la superficie y al corte (figura 18).

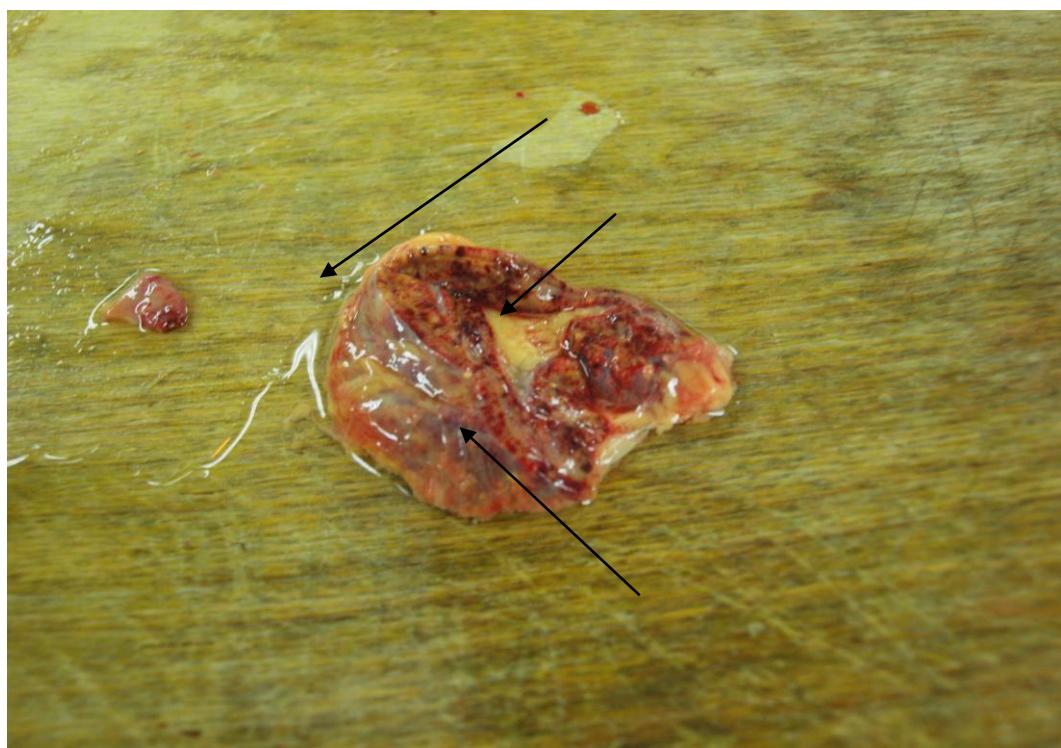


Figura 18. Aspecto macroscópico de las suprarrenales, con evidentes áreas de hemorragia de aspecto petequial

Con todos los hallazgos autópsicos se realizó la caracterización histopatológica, que permitió llegar al diagnóstico y se resumió en los siguientes aspectos:

- Presencia de trombos hialinos intravasculares en vasos de pequeño calibre, con denudación del revestimiento endotelial y ausencia de infiltrado

inflamatorio (figura 19), así como infartos hemorrágicos en el cerebro, el cerebelo, el pulmón y el aparato digestivo.

- Degeneración mucoide e hiperplasia endotelial en los vasos lesionados (figura 19).
- Hemorragia intersticial difusa en relación con el daño de la pared vascular en los vasos trombosados.
- Afectación preferente del encéfalo, los riñones, la piel, el tubo digestivo, las glándulas suprarrenales, el hígado y el pulmón.
- Ausencia de fenómenos vasculíticos (figura 19).
- Ausencia de hiperplasia linfoide en el bazo o el ganglio linfático, como suele ocurrir en enfermedades autoinmunes como el LES o el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- Hematíes con bordes angulados, fragmentados y extravasados (figura 20).
- Macrófagos con hemosiderina a nivel del encéfalo que señalan mayor tiempo de evolución de las lesiones.
- No signos histológicos de LES u otra enfermedad causal de microangiopatía trombótica (MAT).

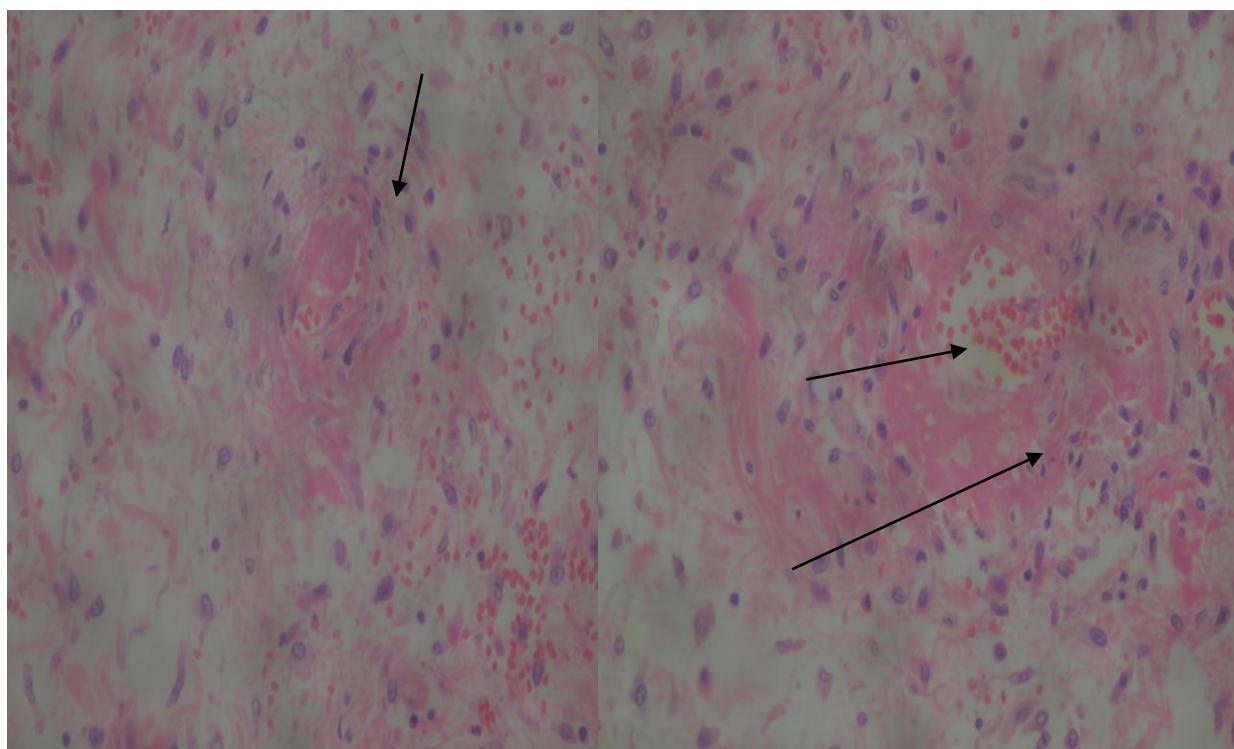


Figura 19. Presencia de trombos hialinos intravasculares en vasos de pequeño calibre, con denudación del revestimiento endotelial y ausencia de infiltrado inflamatorio, degeneración mucoide e hiperplasia endotelial en los vasos lesionados. Nótese la ausencia de fenómenos vasculíticos

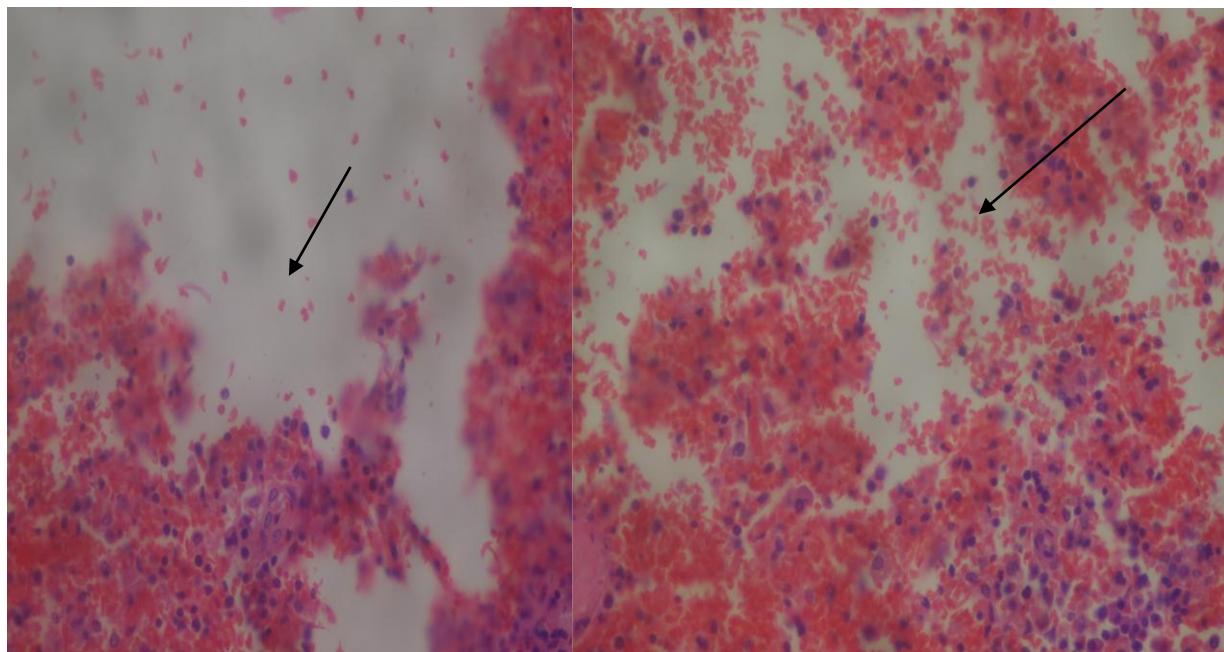


Figura 20. Hematíes con bordes angulados, fragmentados y extravasados

Discusión anatomo patológica

En 1924 se describió, por primera vez, la asociación entre un episodio febril agudo y las posteriores manifestaciones neurológicas, la anemia y el fallo renal con desenlace fatal y curso rápido en una mujer joven. Su autor, Eli Moschcowitz, detalló los hallazgos microscópicos encontrados: trombos hialinos en diversas fases de organización y cantidad variable que ocluían la luz de los vasos de pequeño calibre de los órganos examinados; lo asoció, *“a priori,”* con la existencia de un veneno con actividad trombótica.¹⁻³

Años después muchos otros autores comenzaron a encontrar casos similares con factores comunes y particularidades individuales. Destacable fue la serie presentada por Max Lederer con cuatro pacientes en los que no fue significativa la pancitopenia, que es una constante variable en magnitud entre las diferentes formas clínicas,^{3,4} así como la presencia de esquistocitos, que apoyan el origen de la anemia mediante un daño mecánico microangiopático de los hematíes en su travesía por los pequeños vasos de la economía y la mejoría clínica tras la plasmáferesis y la transfusión de sangre, lo que evidenciaba el papel de algún factor humorral presente en la sangre.^{2,3}

En 1982 Moake reconoció fragmentos inusualmente largos del factor de Von Willebrand en el plasma de individuos aquejados de similares manifestaciones. Este factor es una glucoproteína constituida por múltiples monómeros que se encuentran unidos entre sí por puentes disulfuro.^{2,4,5}

El factor de Von Willebrand se almacena en gránulos plaquetarios y los cuerpos de Weibel-Palade en células endoteliales. Se secreta constitutivamente hacia la matriz subendotelial y en forma inducida durante la activación plaquetaria o ante el daño endotelial; también se le considera un reactante de fase aguda al ser

estimulada su secreción por interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).^{2,6,7}

Existen dos formas nativas del factor de Von Willebrand: una globular o estrecha (en ocasiones comparada con una "madeja de estambre") y otra extendida o abierta. Se reconoce que la fricción hemodinámica, como aquella que ocurre en los vasos de pequeño calibre dañados en la anemia microangiopática, es estímulo suficiente para inducir un cambio conformacional que permite el desdoblamiento del factor y la exposición de dominios. De esta forma el veneno "hemolítico y aglutinante" de Moschcowitz se había identificado.^{2,6-8}

Con posterioridad, en 1996, Furlan y Tsai describieron, de manera independiente, una enzima con capacidad para escindir el factor de Von Willebrand en sus fracciones monoméricas inactivas, pero no fue hasta 2001 que esta despolimerasa se reconoció como el miembro número 13 de una familia de metaloproteasas conocidas en conjunto bajo el acrónimo de ADAMTS (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motif).^{3,9}

Las microangiopatías trombóticas son un conjunto de trastornos que se distinguen por una perturbación en la tríada de Virchow, que tiene como expresión morfológica la trombosis microvascular^{8,10} y a su vez ocasiona trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e isquemia orgánica. Entre las causas con el potencial para esbozar este cuadro figuran el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, la coagulación intravascular diseminada, la preeclampsia-eclampsia, la hipertensión maligna, la esclerodermia, el cáncer metastásico, la enfermedad valvular cardíaca, el síndrome hemolítico urémico y la púrpura trombocitopénica trombotica (PTT). La PTT se clasifica en tres subtipos que, en todas estas variedades, es posible cuantificar en valores reducidos de ADAMTS13:^{2,3-5,8}

1. La forma congénita (síndrome de Upshaw-Schulman)
2. La forma idiopática adquirida
3. La forma secundaria.

La variante congénita tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y una incidencia de tres a 10 casos en 1 000 000 de habitantes. Más de 70 mutaciones fueron descritas para el gen de ADAMTS13 y la mayoría de ellas (50%) son mutaciones con pérdida del sentido, es decir, se altera un codón y un aminoácido diferente que es codificado.^{3,7,8} La forma idiopática adquirida ocurre por la presencia de autoanticuerpos (la gran mayoría del isotipo IgG y un escaso por ciento de IgM) que funcionan como inhibidores enzimáticos. La forma secundaria se asocia a alguna enfermedad de base como padecimientos hepáticos, infecciones bacterianas o virales, enfermedades del tejido conectivo y neoplásicas (enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, timoma, adenocarcinomas, cáncer de mama, sarcoma de Ewing, etc.)^{5,8} y al trasplante de médula ósea o al consumo de fármacos como quimioterapeúticos (cisplatino, mitomicina C, bleomicina, gemcitabina), inmunomoduladores (ciclosporina), inhibidores de calcineurina (tacrolimus) en el trasplante pulmonar¹¹ y otros como ketorolaco, estrógenos conjugados, tamoxifen, quinina, sildenafil y valaciclovir.^{10,16,17} En estas situaciones, sin embargo, no siempre se obtienen cifras significativamente bajas de ADAMTS13.^{3,4}

En este trabajo quedan descartadas todas las causas secundarias porque no existen datos clínicos ni morfológicos que apoyen tales planteamientos como el LES, el síndrome antifosfolípido catastrófico, coagulación intravascular diseminada, las neoplasias, la hipertensión maligna y los estados relacionados con el embarazo. Por tal motivo, y al tratarse de una microangiopatía trombótica con bases morfológicas identificadas en el estudio microscópico posmorten y las manifestaciones clínicas descritas, en una mujer joven con un síndrome purpúrico hemorrágico presente en la piel y demás órganos de la economía, el debut con síntomas neurológicos, el fallo renal de instauración progresiva y una anemia aguda microangiopática no autoinmune, queda por exclusión el planteamiento de una púrpura trombocitopénica trombótica idiopática, con plaquetopenia discreta, que se demostró cuatro días antes de su fallecimiento.

Las cifras no significativamente bajas de plaquetas en esta paciente pueden explicarse si se tiene en cuenta que los dos únicos momentos en que se realizó su conteo fueron al ingreso, cuando la enfermedad estaba solo limitada a las manifestaciones neurológicas, y posterior al uso de hemoderivados para tratar la anemia grave que, además, forman parte del tratamiento de la microangiopatía trombótica y enmascara el verdadero grado de trombocitopenia que pudiera haber sufrido. En la necropsia los hallazgos demostrados, tanto los microtrombos diseminados como los infartos y las hemorragias, inducen a pensar que la trombocitopenia estaba presente; también es importante recordar la serie descrita por Max Lederer con cuatro pacientes en los que no fue significativa la pancitopenia, que es una constante, variable en magnitud, entre los diferentes pacientes.

Conclusiones anatomo-patológicas. Cronopatograma:

- Causa directa de muerte: daño y fallo multiorgánico
- Causa intermedia de muerte: anemia hemolítica microangiopática
- Causa básica de muerte: microangiopatía trombótica (MAT).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med.* 1925;36:89-93.
2. De la Rubia J, Contreras E, Del Río-Garma J. Púrpura trombocitopénica trombótica. *Med Clin (Barc).* 2011. doi:10.1016/j.medcli.2010.02.011
3. Salazar Morales Miguel F, Reyes Castro María M. Púrpura trombocitopénica trombótica. Informe de un caso y revisión de la fisiopatología. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* Vol. 56, N.o 1. Enero-Febrero 2013.
4. Sadler JE. Von Willebrand, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008; 112(1):11-8.
5. Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H. Thrombotic Microangiopathy. *Rinsho Shinkeigaku.* 2006;46(11):902-5.
6. Allford SL, Machin SJ. Current understanding of the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Pathol.* 2000;53:497-501.

7. Manea M, Karpman D. Molecular basis of ADAMTS13 dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:447-58.
8. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:249-77.
9. Banno F, Miyata T. Biology of an Antithrombotic Factor-ADAMTS13. In: Tanaka K, Davie EW. *Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis*. Springer; 2008. Pp 162-176.
10. Halevy D, Radhakrishnan J, Markowitz G, et al. Thrombotic microangiopathies. *Crit Care Clin*. 2002);18:309-20.
11. Reig Mezquida Juan P. Solé Jover Amparo, et al. Microangiopatía trombótica asociada a tacrolimus en trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):e23-e24. Disponible en: <http://www.archbronconeumo.org>.
12. Taleb A, Ayatollah S, Hamid M, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura associated with Clopidogrel: a case report and review of the literature. *J Res Med Sci*. 2011;16(3): 353-7.

Recibido: 27-5-16

Aprobado: 16-6-16

Dra. Clara García Enríquez. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270000 clarage@infomed.sld.cu