

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

13

**SINDROME HEMOLITICO UREMICO (SHU)-PURPURA
TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA (PTT)**

Capítulo
13

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO (SHU)-PURPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA (PTT)

SINDROME HEMOLITICO UREMICO (SHU)-PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA (PTT)

Dr Cesar A Restrepo Valencia.

Medico Internista Nefrólogo, Profesor Asociado Universidad de Caldas.

DEFINICION

Se trata de dos entidades que afectan múltiples órganos y que tienen en común la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. La diferenciación entre las mismas está apoyada en la presencia de manifestaciones clínicas: cuando un paciente presenta además del dúo clásico, anormalidades neurológicas como síntomas predominantes y las alteraciones en la función renal son mínimas, se considera que presenta una purpura trombocitopénica trombótica clásica; en cambio cuando predominan las alteraciones renales principalmente falla renal aguda y las anormalidades neurológicas son mínimas se considera que el paciente tiene un síndrome hemolítico urémico clásico. Es importante anotar que algunos pacientes presentan una combinación de anormalidades neurológicas y alteraciones en las pruebas de función renal considerándose que presentan un cuadro mixto de síndrome hemolítico urémico - purpura trombocitopénica trombótica.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:

Se apoya en la presencia de anemia hemolítica microangiopática, cuya característica principal es la presencia en el extendido de sangre periférica de glóbulos rojos fragmentados o en casco (esquistocitos); es distintiva-

mente no inmune, de ahí que sea normocomplementemica y el test de Coombs directo sea negativo. Los pacientes presentan además signos típicos de hemólisis como son elevación en las concentraciones de bilirrubina indirecta, disminución en los niveles sérico de haptoglobina, reticulocitosis y aumento en los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (DHL). El porcentaje de esquistocitos compatible con la enfermedad es mayor del 1%, considerando que en las personas normales y en algunas otras patologías se ha encontrado que su valor normal es menor del 0.5%. La anemia hemolítica es debida a la fragmentación de los glóbulos rojos al pasar a través de vasos estrechos.

La trombocitopenia secundaria al aumento en la agregabilidad plaquetaria puede llegar a ser muy severa en algún grupo de pacientes. Las pruebas de coagulación como son el TTP y TP se encuentran normales al igual que las concentraciones de fibrinógeno. Se ha sugerido que como parte del DIAGNÓSTICO de laboratorio es importante determinar los niveles de ADAMTS 13, sin embargo los ensayos que se utilizan a la fecha para determinar esta proteasa no son muy confiables y difíciles de llevar a cabo, por lo tanto no es imprescindible que se practique este examen para diagnosticar el síndrome y solo con la clínica asociada a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia es suficiente.

DIAGNÓSTICO CLINICO:

A nivel neurológico se pueden presentar: confusión, cefalea intensa, focalización como manifestación de isque-

mia cerebral transitoria y accidente cerebro vascular, además de convulsiones y coma. Algunos pacientes presentan fiebre y en otros se ha detectado anormalidades en el sistema de conducción cardíaco con arritmias, infarto de miocardio, shock cardiogénico y falla cardíaca relacionadas con el compromiso de la vasculatura cardíaca. A nivel renal se puede presentar falla renal aguda con oliguria acompañada de proteinuria en un valor habitualmente menor a 2 gr al día; también puede presentarse hematuria, leucocituria y en un porcentaje muy bajo de pacientes, cilindros hemáticos.

PATOGENESIS:

Se consideran que 3 factores intervienen en el origen de esta enfermedad como son 1. Aumento en la agregabilidad plaquetaria. 2. Daño endotelial. 3. factores genéticos.

1. **Aumento en la agregabilidad plaquetaria:** puede ser el resultado de la deficiencia de ADAMTS 13, proteasa cuya función es fragmentar los grandes multímeros del factor Von Willebrand (FVW) sintetizados en el endotelio y luego liberados al plasma; esta proteasa que circula en la sangre es la encargada de garantizar el tamaño normal de dichos multímeros. Los grandes multímeros de VW favorecen la agregabilidad plaquetaria y la formación de trombos plaquetarios. En un porcentaje importante de pacientes con variedades idiopáticas de SHU-PTT se ha encontrado niveles séricos bajos de la proteasa ADAMTS 13. Estos niveles bajos pueden ser el resultado de una deficiencia hereditaria o una deficiencia adquirida y esta última puede ser generada por anticuerpos inhibidores de la ADAMTS 13. Se ha sugerido que los pacientes con PTT son el grupo que más demuestra deficiencia de la proteasa.
2. **Daño endotelial:** Una gran cantidad de factores desencadenantes del SHU-PTT tienen la capacidad de generar daño directo del endotelio y de esta manera favorecer las formaciones de trombos plaquetarios y las manifestaciones clínicas y de laboratorio descritas previamente.
3. **factores genéticos:** están relación con anormalidades en las proteínas que intervienen en la regulación de la activación del complemento

CAUSAS:

Diversos factores tienen la capacidad de generar SHU-PTT, los más claramente relacionados son: 1- exposición a drogas 2- infecciones principalmente gastrointestinales 3- embarazo y post-parto 4- trasplante de células hematopoyéticas 5- postquirúrgico de cirugía cardiovascular asociada a implantación de injertos 6- neoplasias diseminadas 7- alteraciones en las proteínas reguladoras del complemento y 8- idiopáticas. Entre los medicamentos que pueden generar estas patologías se ha identificado la Quinina (que esta presente en agua tónica

y productos herbáceos), agentes utilizados en quimioterapia del cáncer como Mitomicina C, anticuerpos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (Bevacizumab), Ciclofosfamida, medicamentos anticonceptivos que contienen dosis importantes de estrógenos, Valaciclovir, Ciclosporina, Tacrolimus, Interferón alfa y los agentes antiplaquetarios Ticlopidina y Clopidogrel.

Agentes infecciosos como factores causales pueden ser el Neumococo productor de Neuraminidasa (proteasa que expone antígenos preformados en la superficie de la célula endotelial a anticuerpos preformados), virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y principalmente cuadros infecciosos gastrointestinales generados por las bacterias E.Coli entero-hemorrágica (serotipo O157:H7) o Shigella disenteriae tipo 1, productoras de toxinas con alta afinidad por receptores glicolipídicos en las células endoteliales induciendo su destrucción.

Los cuadros de SHU-PTT que se presentan durante el embarazo o en el postparto son fácilmente confundidos con cuadros de pre eclampsia y síndrome HELLP. Los datos que ayudan a hacer su diferencial son la presencia en el SHU-PTT de anemia y trombocitopenia más severas, anormalidades neurológicas focales, falla renal aguda, y la persistencia del cuadro más allá de 3 días posterior a la inducción del parto.

En el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas no está claro a la fecha si son los factores previos al trasplante como la quimioterapia, o la irradiación corporal total los que pueden desencadenar la patología o el trasplante como tal. La patología también se ha descrito posterior a cirugía cardiovascular que implique la implantación de injertos como bypass coronarios, o bypass femoro poplíteos.

De las neoplasias diseminadas las que se han encontrado asociadas a SHU-PTT son los adenocarcinomas productores de mucina y carcinoma gástrico metastásico.

Mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento dan lugar a una variedad de Síndrome hemolítico urémico conocido como Atípico, e incluyen: mutación inactivante del factor H y proteína cofactor de membrana, déficit de factor I de complemento, trombomodulina, proteína fijadora de C4D y mutaciones en factor B y C3. La característica de todas entidades es la activación del complemento con generación de C5b9 (complejo de ataque de membrana), el cual da lugar a daño del endotelio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Otras patologías también tienen la capacidad de generar el cuadro mixto de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, por lo tanto siempre se deben de excluir antes de elaborar el DIAGNÓSTICO de SHU-PTT. De éstas las más importantes son: vasculitis sistémicas (principalmente el lupus eritematoso sistémico), hipertensión arterial maligna, coagulación intramuscular diseminada, síndrome antifosfolípido catastrófico, infecciones endémicas por Hantavirus y la crisis renal esclerodérmica.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:

Si la condición del paciente lo permite puesto que es importante corregir primero la trombocitopenia, se puede practicar biopsia renal y los hallazgos dependen de la fase en que se encuentre la enfermedad. En etapa temprana de esta patología se observan trombos glomerulares intracapilares múltiples. En una segunda etapa como consecuencia del daño endotelial a nivel de las arterias interlobares, se generan depósitos de fibrina subintimales sin inflamación. En la tercera etapa se detecta engrosamiento mucoso de la íntima, el cual representa la fase temprana de curación ante la injuria fibrinoide previa. La característica de última etapa es la presencia de un engrosamiento de las arterias de tipo concéntrico en aspecto de tela de cebolla que puede llevar inclusive a obliteración completa de la luz vascular con isquemia distal. La inmunofluorescencia a nivel renal no muestra depósitos de complejos inmunes y lo único que se detecta es la presencia de depósitos de fibrina cuando se utiliza anticuerpos contra la misma. La microscopía electrónica puede mostrar la presencia de inflamación de las células endoteliales, cuadro conocido con el nombre de endoteliosis y que es común a una gran cantidad de patologías cuyo blanco es la célula endotelial. Lesiones vasculares similares al SHU-PTT se han identificado en la esclerodermia, nefrosclerosis hipertensiva maligna, rechazo crónico del trasplante y nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus).

PRONÓSTICO:

Los pacientes con SHU-PTT siguen un curso progresivo que los lleva a falla renal aguda irreversible, progresivo deterioro neurológico y muerte. La tasa de mortalidad previa a los tratamientos actuales era cercana al 90% y se ha reducido hoy en día a un valor cercano al 12 - 14%. El pronóstico renal también ha mejorado en forma significativa y se calcula que solamente un 5 a 25 % de los pacientes pueden presentar alguna secuela manifestada por la presencia de hipertensión, proteinuria moderada y declinación lenta en la tasa de filtración glomerular.

TRATAMIENTO:

Su propósito es: 1- Remover anticuerpos circulantes contra la proteasa ADAMTS 13, 2- Restituir los niveles bajos de ADAMTS 13, 3- Remover drogas tóxicas para el endotelio, 4- Remover anticuerpos anti endotelio, 5-Remover grandes multímeros del FVW 6- Terapia de soporte cuando es necesaria.

Se ha sugerido que lo ideal en el SHU-PTT es establecer cuál de las 2 entidades predomina. En pacientes con predominancia de la PTT, y principalmente en las formas idiopáticas, en las cuales se ha detectado que un porcentaje importante de pacientes cursan con niveles bajos de ADAMTS 13, la plasmaferesis asociada a restitución del plasma eliminado con plasma fresco

se constituye en el tratamiento ideal. Este procedimiento logra remover los anticuerpos circulantes contra la proteasa ADAMTS 13, y al mismo tiempo restituir a lo normal los niveles bajos de la misma. La plasmaferesis ha demostrado resultados terapéuticos que superan a la infusión aislada de plasma fresco. El volumen ideal de plasma a remover es de 1 volumen plasmático diario hasta lograr obtener un recuento plaquetario normal y el cese de la hemólisis evidenciada por restauración de los niveles plasmáticos de la DHL a su valor normal. La plasmaferesis acompañada de reposición del plasma filtrado con otros productos como el crioprecipitado no ha dado lugar a mejores resultados. El número promedio de plasmaferesis utilizada fluctúa entre 7 a 16 intercambios (1/día) para inducir la remisión. Una vez que se han logrado los resultados anotados, la plasmaferesis se espacia a día de por medio para consolidar la remisión. Si durante este periodo no se observan deterioro nuevamente en el recuento de plaquetas ni hay evidencia de anemia hemolítica microangiopática, se suspende la plasmaferesis.

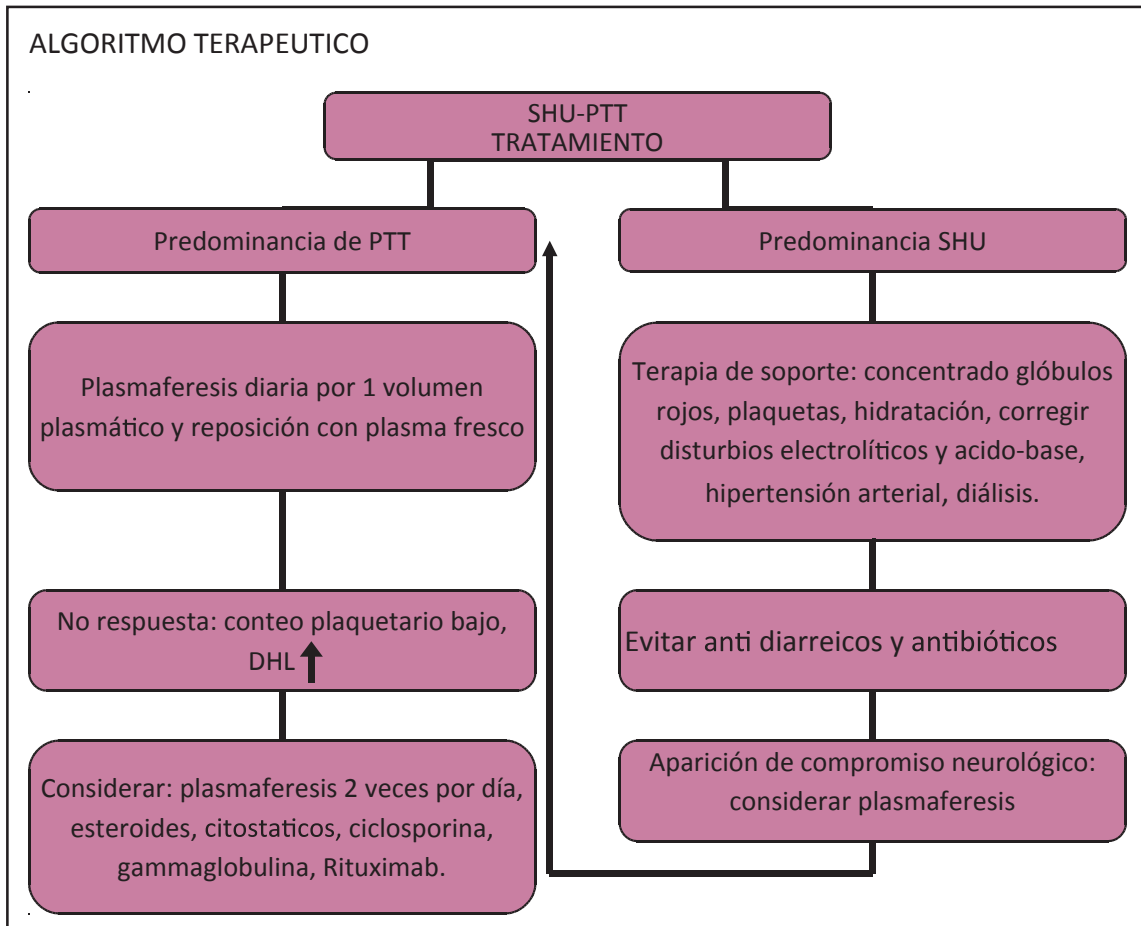
En pacientes en los cuales predomina el síndrome hemolítico urémico principalmente en las variedades conocidas como clásicas o típicas asociadas a infecciones gastrointestinales y diarrea sanguinolenta por E.Coli entero hemorrágica y Shigela productoras de toxina Shiga, y siempre y cuando predomine la patología renal, la trombocitopenia y la anemia hemolítica, la recomendación internacional es que en estos pacientes solo se practique terapia de soporte la cual básicamente incluye: transfusión de concentrado de glóbulos rojos, transfusión de concentrado de plaquetas (solamente en los casos en que el paciente tenga sangrado activo o requiera algún procedimiento invasivo), mantener un adecuado estado volumétrico, control de las alteraciones electrolíticas y ácido-base, terapia dialítica (bien sea hemodiálisis o diálisis peritoneal) cuando aparezcan indicaciones clásicas de diálisis en pacientes con falla renal aguda, manejo de la hipertensión arterial con bloqueante de los canales del calcio y en caso de presentarse manifestaciones neurológicas drogas antiepilépticas. Sin embargo en este último grupo de pacientes cuando se presentan signos neurológicos significativos, y con base en la experiencia obtenida con la PTT se debe de proceder a practicar plasmaferesis (ver: Algoritmo terapéutico).

En pacientes en quienes a pesar de llevar a cabo las terapias previas no se obtienen buenos resultados (aproximadamente el 10 % de los pacientes) se ha sugerido varias alternativas terapéuticas: llevar al paciente a plasmaferesis 2 veces al día, considerar el uso de agentes inmunosupresores como glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina, y finalmente considerar el uso de Rituximab (anticuerpo anti CD20) el cual tiene la capacidad de remover los linfocitos B activados, disminuyendo en forma importante los niveles circulantes de anticuerpos contra ADAMTS 13. También se ha sugerido que la Vincristina y la Gamaglobulina intravenosa podrían ser alternativas terapéuticas. La utilización de agentes antitrombóticos como la uroquinasa, heparina y dipiridamol, no ha demostrado que sea beneficiosa en diversos estudios. En pa-

cientes con SHU secundario a bacterias productoras de la toxina Shiga, los agentes fijadores intestinales de la toxina (Synsorb-Pk) no han modificado el curso de la enfermedad. La administración de agentes antibióticos o de agentes que disminuyan el peristaltismo intestinal en niños con síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea no se recomienda puesto que pueden agravar el curso de la enfermedad, al aumentar la liberación de toxinas por las bacterias destruidas y su contacto con la

mucosa intestinal. Una excepción serian pacientes con severa bacteremia sistémica quienes podrían requerir antibióticos específicos.

Para pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico bloquear la activación del complemento podría ser una alternativa terapéutica. El Eculizumab un anticuerpo monoclonal humanizado contra C5 podría inhibir su conversión a C5a y C5b previendo la generación de C5b9.



BIBLIOGRAFÍA

- 1- **ZHANG W, SHI H, REN H ET AL.;** Clinicopathological characteristics and outcome of Chinese patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a 9 year retrospective study. *Nephron Clin Pract* 2009; 112: c177-c183.
- 2- **MICHAEL M, ELLIOT E J, CRAIG J C ET AL.;** Intervention for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: A systemic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 259-272.
- 3- **NORIS M, REMUZZI G. HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME.;** *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035-1050.
- 4- **RESTREPO C A, MARQUEZ E, SANZ M F.;** Plasmaferesis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en Medicina Interna. *Acta Medica Colombiana* 2009; 34: 23-32.
- 5- **NUERNBERGER J, WITZKE O, SAEZ A O ET AL.;** Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 542-544.