

Actualización en Microangiopatías Trombóticas

Update in Thrombotic Microangiopathies

Analía Sánchez Luceros

*Jefe de División Trombosis, Investigador Adjunto CONICET, IMEX-ANM
Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex",
Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.*

sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar



**Purpuras
Trombocitopénicas**

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 51 - 58
Número Extraordinario
XXII CONGRESO
Octubre 2015

Palabras clave: ADAMTS13,
Púrpura Trombótica Trombocitopénica,
Síndrome Urémico Hemolítico Atípico.

Keywords: ADAMTS13,
Thrombotic Thrombocytopenic Purpura,
Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.

Introducción

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son entidades de naturaleza y formas de presentación heterogéneas, caracterizadas por la presencia de anemia hemolítica microangiopática no inmune y trombocitopenia. Estas manifestaciones son fácilmente identificables y permiten a los profesionales que inicialmente asisten a estos pacientes encuadrarlos dentro de grupos posibles de diagnóstico y, lo que es más importante, considerar rápidamente las necesidades de tratamiento en el paciente individual. Desde el punto de vista fisiopatológico, las causas que pueden conducir a hemólisis microangiopática con trombocitopenia son múltiples y muy variadas, y el término que las engloba, MAT, resulta de este modo insuficiente. Esta revisión presenta una actualización en las dos entidades características, Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) y Síndrome Urémico Hemolítico Atípico (SUHa).

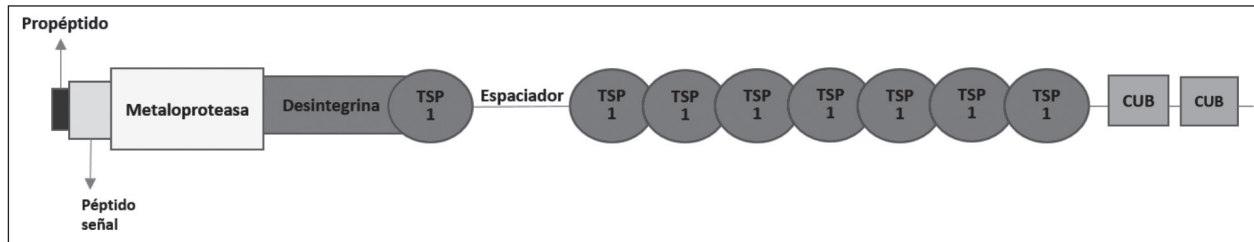
ADAMTS13 y regulación del factor von Willebrand

El factor von Willebrand (VWF) es una de las proteínas circulantes más grandes con un peso molecular que excede los 10000 kDa. El VWF es sintetizado como una cadena simple pre-pro-polipeptídica. Luego de removido el péptido señal en el retículo endoplásmico, el VWF forma dímeros y es sometido a un proceso de maduración y multimerización en el aparato de Golgi y post-Golgi, siendo depositado en los cuerpos de Weibel-Palade y los gránulos α plaquetarios. Los multímeros del VWF son referidos de acuerdo a su tamaño como pequeños, intermedios, grandes y extragrandes (ULVWF: ultralarge von Willebrand factor multimers). El VWF depositado en las células es rico en ULVWF, los cuales no circulan normalmente en plasma, o lo hacen en proporción limitada constituyendo sólo 5-15% de la población circulante. Esto se debe a que una vez

liberados por la vía regulada sufren una rápida proteólisis, por ADAMTS13, que reduce el VWF a formas multiméricas de menor tamaño. Los estímulos que activan la vía regulada son, entre otros, adrenalina, ADP, colágeno, histamina, proteínas del complemento, desmopresina, y shigatoxina. Cada subunidad multimérica del VWF tiene un sitio de enlace para el receptor GPIb de plaquetas no activadas y el receptor GPIIb/IIIa de plaquetas activadas, faci-

litando la adhesión y agregación plaquetaria. Este hecho explica en parte la relación directa entre el tamaño multimérico y la capacidad de agregación plaquetaria, especialmente en sitios donde actúan altas fuerzas de cizallamiento (shear stress) que conducen a que el VWF se despliegue y exponga sus sitios activos. ADAMTS13 es una desintegrina y metaloproteasa cuya estructura y dominios se muestra en la **figura 1**.

Figura 1: Estructura de ADAMTS13.



ADAMTS13 se liga a través del dominio espaciador/CUB al dominio A3 accesible en las subunidades monoméricas del VWF, y cliva el enlace peptídico 1605Tyr-1606Met en el dominio A2 del FVW adyacente, reduciendo el tamaño multimérico a formas de menor tamaño, impidiendo así la acumulación de ULVWF circulantes. ADAMTS13 es una proteína glicosilada, codificada en el cromosoma 9q34 y producida en humanos principalmente en hígado (90%), riñón (10%) y también en placenta humana. El transcripto sintetizado en el hígado es de 4,7Kb y el de placenta de 2,3 Kb. También está presente en plaquetas y HUVEC. Como la actividad de ADAMTS13 es inhibida in vitro por EDTA, los métodos funcionales de la enzima deben ser realizados en plasma anticoagulado con citrato. Los anticuerpos anti-ADAMTS13 se unen preferentemente a las regiones ricas en cisteína y al dominio espaciador de la molécula.

A diferencia de la mayoría de las proteasas hemostáticas, la actividad de ADAMTS13 no está sujeta a la regulación directa por un inhibidor específico. IL6 y hemoglobina libre pueden inhibir la función de ADAMTS13 en condiciones patológicas, pero no son reguladores fisiológicos. ADAMTS13 es sensible a la proteólisis mediada por serino-proteasas como trombina y plasmina. Estas y otras interacciones in vivo explicarían en parte la participación de ADAMTS13 en otras entidades no-PTT. Por otro lado, in vitro, VWF podría modular la activación del complemento vía los ULVWF⁽³⁾.

Púrpura Trombótica Trombocitopénica

La PTT es una enfermedad rara, con alta mortalidad

en ausencia de tratamiento, cercana al 90%⁽¹⁾. La incidencia de PTT adquirida (PTTa) es mucho mayor en adultos (2,9 casos/millón/año) que en niños (0,1 casos/millón/año)⁽²⁾. Descripta originalmente por Moschowitz en 1924, las primeras series de casos permitieron delinear la presentación clínica. Se definió de este modo una péntada de síntomas, entre ellos fiebre, anemia hemolítica mecánica, trombocitopenia, compromiso del sistema nervioso central y falla renal. Debido a que la fiebre, el compromiso neurológico y renal no son constantes en los pacientes, especialmente en formas tempranas de enfermedad, la definición fue cambiando hasta llegar a la dupla de anemia hemolítica microangiopática no inmune con fragmentación eritrocitaria y trombocitopenia por consumo, en ausencia de causas alternativas que expliquen estos hallazgos.

En 1982 Joel Moake describió la presencia de ULVWF circulantes en pacientes con PTT crónica recidivante, planteando que el mal procesamiento de estos multímeros estaba implicado en la trombosis microvascular. En el nuevo modelo de enfermedad, la PTT estaría vinculada a la deficiencia congénita o adquirida de ADAMTS13. En ausencia del mecanismo regulatorio del tamaño multimérico del VWF se generaría la trombosis plaquetaria microvascular, que conduce a fragmentación de glóbulos rojos, consumo de plaquetas en los trombos y aumento desproporcionado de LDH. Este aumento desproporcionado de LDH sería explicado por el aumento de la isoenzima 5, muscular y hepática, evidenciando la extensión de la isquemia tisular.

La PTT hereditaria (PTTh), también llamada Sí-

drome de Upshaw-Schulman, es causada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen de ADAMTS13. Hasta el momento, se han descrito más de 150 mutaciones de ADAMTS13⁽⁴⁾, que incluyen mutaciones de sentido erróneo (aproximadamente 60%), pequeñas deleciones e inserciones (aproximadamente 20%), así como sin sentido y mutaciones del sitio de empalme, aunque estudios de expresión se han realizado sólo para alguna de ellas⁽⁵⁾. La PTTa, que es la más frecuente, es provocada por el desarrollo de autoanticuerpos anti-ADAMTS13.

Manifestaciones clínicas

El curso clínico de la PTTa es generalmente agudo, con cierta tendencia a la recaída y frecuentemente asociación a otros trastornos autoinmunes. Las alteraciones hematológicas, con sus síntomas acompañantes son la primera clave para establecer la sospecha, aunque no son específicos. En las presentaciones leves la trombocitopenia puede ser la única manifestación, pero a medida que se profundiza la gravedad, aparecen parámetros de hemólisis con trombocitopenia más grave y daño de órganos y LDH típicamente muy elevada. Los principales órganos afectados son sistema nervioso central (SNC), corazón y riñones, aunque ocasionalmente puede haber otras manifestaciones. El compromiso neurológico (60%) característicamente es fluctuante e inespecífico, causando cefalea, alteración del estado mental, agitación, afasia, déficit sensitivo-motor, accidente isquémico-transitorio, ceguera súbita y convulsiones. La presencia de coma al inicio del cuadro se asocia a un pronóstico ominoso. Entre las complicaciones cardíacas se encuentran miocardiopatía, síndromes isquémicos agudos con elevación de la troponina, alteraciones electrocardiográficas inespecíficas, bradicardia, taquiarritmias y paro cardíaco, que puede presentarse en el contexto de las convulsiones. La afectación cardíaca en PTT suele ser sub-diagnosticada, siendo una causa frecuente de mortalidad temprana. El compromiso intestinal por isquemia puede conducir a la presentación con náuseas, vómitos, dolor abdominal e incluso diarrea sanguinolenta que puede confundir el cuadro clínico con SUH. El pulmón es raramente afectado, y los síntomas de este órgano deberían orientar la búsqueda de causas alternativas de MAT, como neoplasias, o bien asociación con infecciones. Del mismo modo, la fiebre en ausencia de infección es un síntoma infrecuente (20%). A diferencia del SUHa, el compromiso renal en PTTa no es grave, probablemente debido al efecto protector de ADAMTS13 local residual, y si se presenta con niveles de crea-

tinina superiores a 2,5 mg/dL debe orientar la búsqueda a otras causas. En PTTh, sin embargo, la falta de protección por ADAMTS13 local y el efecto acumulativo de insultos repetitivos podrían ser la causa de la insuficiencia renal, en ocasiones severa, vista en estos pacientes⁽⁶⁾. La PTTh puede tener presentaciones tempranas y tardías en la vida, y el embarazo puede actuar como un desencadenante para la primera crisis en mujeres portadoras. Se ha sugerido una correlación genotipo-fenotipo en el Síndrome de Upshaw-Schulman, que puede ser influido por la etnicidad⁽⁷⁻⁸⁾.

Diagnóstico

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de los mecanismos de enfermedad ocurridos en los últimos 15 años, el diagnóstico de PTT se basa en la historia clínica y examen del paciente junto al examen del frotis de sangre periférica (FSP). En el FSP, con lente de mediano aumento y estimando el porcentaje luego de contar 1000 glóbulos rojos, se deberían identificar > 1% de esquistocitos por criterios morfológicos específicos. Los criterios recomendados son: células más pequeñas que las intactas; pueden tener la forma de fragmentos con ángulos agudos y bordes rectos, pequeñas medialunas, células con forma de casco ("helmet"), queratocitos (espiculados) o microesferocitos. Los microesferocitos sólo se deberían contabilizar en presencia de las otras formas, no reemplazan a los esquistocitos. Si no se identifican y la sospecha de MAT es firme, debería repetirse el FSP y el recuento diariamente. Deben evaluarse causas alternativas de MAT, como CID, sepsis, infecciones virales, colagenopatías, etc, además de solicitar test de embarazo cuando el caso lo indique. Troponina T basal permitirá evaluar el compromiso miocárdico, aún asintomático.

El dosaje de ADAMTS 13 será de ayuda para confirmar el diagnóstico y seguir el curso de enfermedad y/o establecer la necesidad de tratamientos adicionales según se detecte la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13. Sin embargo, los niveles de ADAMTS13 disminuidos no son suficientemente sensibles para identificar a todos los pacientes con PTT, ni suficientemente específicos para excluir pacientes con enfermedades subyacentes de modo de posponer o evitar el inicio de plasmaféresis⁽¹⁾. La deficiencia severa define un grupo de pacientes con pronóstico más favorable, pero con mayor posibilidad de recaídas, aunque es detectada sólo en un 60-80% de los pacientes, constituyendo sólo 23% de los pacientes en el registro de Oklahoma⁽⁹⁾. Previo al inicio del tratamiento debe tomarse una muestra de sangre en citrato (proporción 1:10) para evaluar la

actividad de ADAMTS13 basal y la presencia de anticuerpos. Se deberá hacer una doble centrifugación y separar la muestra de plasma, rotulado (indicando que el anticoagulante es citrato) para el análisis posterior, pudiendo ser guardado en freezer por períodos prolongados de tiempo. En la actualidad, el método recomendado es la medición por ELISA con detección por sustrato cromogénico (Chr-VWF73), considerando como 100% un pool de plasma normal de al menos 30 sujetos (rango normal 40-130%). Este método ha reducido a 4 hs la obtención de resultados. Los autoanticuerpos inhibitorios pueden ser titulados *in vitro* usando pruebas de mezcla de plasma de estudio y medición de la actividad de ADAMTS13 (Chr-VWF73) y los anticuerpos no-neutralizantes pueden ser detectados por ELISA (IgG anti-ADAMTS13-VWF73, detección por sustrato cromogénico) (positivo > 15 UI/mL). Puede evaluarse también la presencia de ULVWF, aunque en la práctica requiere de anticoagulantes especiales (Gralnik), que inhiban la actividad de proteasas *in vitro* que puedan afectar el resultado.

Tratamiento

El tratamiento de la PTTa se basa en plasmaféresis y corticoides en altas dosis (prednisona 1mg/kg/día o pulsos de metilprednisolona), y debería ser iniciado en pacientes con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática en ausencia de otras causas⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Algunos autores indican que la plasmaféresis debería ser iniciada dentro de una hora de indicada, y, en ausencia de un acceso vascular central, por una vía periférica de adecuado calibre. Si esto no es posible, comenzar con la infusión de 25-30 mL/kg de plasma fresco congelado. Se realizará el recambio de 1 volumen plasmático por día hasta obtener respuesta. Esta se define cuando se alcanza recuento plaquetario de 150000/mL estable en dos días consecutivos, LDH normal o casi normal, con mejoría o estabilidad de los síntomas neurológicos⁽¹²⁾. Si en los primeros días no se obtiene respuesta, puede progresarse la plasmaféresis a 1,5 volúmenes diarios. Si no se obtiene respuesta del recuento plaquetario o la condición clínica del paciente se deteriora en 4-7 días de iniciada la plasmaféresis, es imperativo re-evaluar al paciente para excluir otras complicaciones, como sepsis secundaria a infección de catéter o trombocitopenia inducida por antibióticos u otras drogas. En este contexto, otras causas de MAT también deberían ser contempladas, y si el diagnóstico de PTT sigue siendo firme, el paciente debe ser considerado refractario. En este punto, un déficit severo de actividad de ADAMTS13 (5-10%) confirmará el diagnóstico, y la presencia de inhibi-

dor anti-ADAMTS13 hará posible considerar otras opciones de tratamiento. El incremento de plasmaféresis a 2 volúmenes diarios y/o la reposición con sobrenadante de crioprecipitados no tiene una eficacia clara demostrada.

El anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab (375 mg/m²/dosis/semana, total 4 dosis), se ha empleado con éxito en PTT refractaria y recaída, con una tasa de respuesta de 87 y 100% respectivamente, y una recuperación plaquetaria en promedio entre 11-14 días luego de la primera dosis. Puede aumentar la actividad de ADAMTS13, disminuir o lograr la desaparición de anticuerpos anti-ADAMTS13, reducir el tiempo necesario para la recuperación del recuento plaquetario y reducir la duración de la plasmaféresis. Podría ser eficaz para la prevención de recaídas. Un estudio está evaluando menores dosis (100 mg/semana, 4 semanas) asociadas al tratamiento estándar (NCT01554514, <http://clinicaltrials.gov>). Aún se desconoce si son necesarias infusiones más seguidas, ya que es removido por plasmaféresis. Los efectos adversos severos observados en pacientes con otros diagnósticos no han sido descriptos en pacientes con PTT.

Una herramienta que ha caído en desuso por el advenimiento de rituximab es la esplenectomía y la experiencia se limita a pequeñas series de casos. La tasa de respuesta es mayor al 70%, con sobrevida prolongada libre de recaídas. Sin embargo, debe considerarse sólo en pacientes estables, contemplando el riesgo del procedimiento quirúrgico y de infecciones a largo plazo. Al igual que la esplenectomía, ciclosporina, vincristina o azatioprina, antiguamente usadas con buena respuesta, hoy podrían ser consideradas sólo en pacientes refractarios a rituximab, debido en parte a sus efectos adversos.

Entre los nuevos tratamientos disponibles, se encuentra la N-acetilcisteína. Empleada para disminuir la viscosidad de las secreciones mucosas en enfermedades respiratorias, en modelos *in vitro* e *in vivo* deficientes de ADAMTS13, fue capaz de reducir el tamaño multimérico del VWF, inhibiendo la agregación plaquetaria dependiente de VWF⁽¹³⁾. Esta droga se está evaluando en un ensayo piloto, como adyuvante del tratamiento estándar (NCT01808521, <http://clinicaltrials.gov>).

Otra estrategia que ha sido ensayada es bloquear la unión de la GPIIb al dominio A1 del VWF, y de esta manera, evitar la formación de trombos en la microvasculatura. Entre estos, un aptámero, ARC1779, fue probado asociado a plasmaféresis, en un estudio doble ciego, placebo controlado que fue cerrado prematuramente. Hubo una mejoría del recuento pla-

quetario y descenso de LDH, sin embargo no previno la microtrombosis. El ALX-0681, caplacizumab, es un anticuerpo de cadena simple (llamado nanobody) que se une al dominio A1 e impide la interacción con la GPIb plaquetaria. El estudio de Fase 2 (Titan Trial) en PTTa fue completado, con 36 pacientes incluidos en la rama de tratamiento⁽¹⁴⁾. La recuperación plaquetaria fue más precoz (2,97 vs. 4,79 días).

En PTTth el tratamiento en agudo y a largo plazo se basa en el reemplazo de ADAMTS13 con infusiones de plasma fresco congelado o sobrenadante de crioprecipitados, con buena respuesta. En niños, en el Reino Unido, se han usado concentrados de baja pureza de Factor VIII, con la ventaja de menores volúmenes de infusión y tratamiento virucida más eficaz. Se encuentra en curso un estudio prospectivo piloto para evaluar seguridad y farmacocinética, con dosis escalonadas de ADAMTS13 recombinante (BAX930, Baxter) en pacientes con PTTth (N=14) (NCT02216084, <http://clinicaltrials.gov>). Se espera pueda completarse en diciembre de este año. Una hipótesis ha planteado que ADAMTS13 recombinante modificada, con cambios en los residuos más antigénicos, podría ser resistente a los anticuerpos anti-ADAMTS13 presentes en PTTa adquirida, conservando la capacidad de clivar ULVWF. Esta hipótesis aguarda confirmación.

Síndrome Urémico Hemolítico Atípico

El SUHa es una MAT renal, rara, causada por activación desproporcionada de la vía alternativa del complemento en la superficie de la microvasculatura renal. La activación del complemento afecta la integridad del endotelio y transforma el fenotipo endotelial en una superficie pro-coagulante, que contribuye al daño microvascular, y también macrovascular. Comprende alrededor del 5% de los casos de SUH pediátrico, habiéndose estimado en Europa una prevalencia 7/1.000.000 niños. Puede presentarse como casos esporádicos y como formas familiares. En un 60% de los casos podrá identificarse una alteración adquirida (10%), por presencia de anticuerpos, o congénita por mutaciones de componentes del complemento (50%)⁽¹⁵⁾. Estas últimas incluyen mutaciones de genes que codifican tanto para factores reguladores del complemento (Factor H, I, CD46 y trombomodulina) como activadores (C3 y Factor B). Una mayoría de las mutaciones son heterocigotas. Otras alteraciones, como polimorfismos o genes modificadores, pueden contribuir a la expresión de la enfermedad. La penetrancia de la enfermedad es baja, con sólo 50% de los portadores afectados⁽¹⁵⁾.

Manifestaciones clínicas

El debut puede ser visto tanto en niños pequeños como en población adulta. En la experiencia del registro Francés, la presentación en la vida adulta fue más frecuente⁽¹⁶⁾. Aunque el término atípico se refiere a la ausencia de manifestaciones gastrointestinales, frecuentemente el evento agudo es precedido por factores que gatillan la enfermedad, especialmente en la población pediátrica como infecciones de vía aérea superior (casi 80%) y/o diarrea (25%). En neonatos y niños menores a 3-6 meses debe ser siempre sospechado debido a la baja prevalencia de STEC (cepas productoras de toxinas tipo shiga) a esta edad. El comienzo en las formas no infecciosas es más insidioso y prolongado. La afectación renal es progresiva y permanente. Su evolución cursa con recaídas y debe investigarse la afectación familiar. La mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos relacionados con anemia. Como la trombocitopenia en general es más leve que en PTT, los síntomas de sangrado o síndrome purpúrico son infrecuentes. La insuficiencia renal aguda, con oliguria o anuria, puede manifestarse con síntomas de sobrecarga de volumen, edema, hipertensión y síntomas urémicos. La hipertensión arterial severa es característica. Son frecuentes la hematuria y proteinuria, y algunos pacientes tienen síndrome nefrótico asociado.

Un 20% de los pacientes puede presentar síntomas extra-renales de daño mediado por el complemento⁽¹⁷⁾. El SNC es la manifestación extra-renal más frecuente (10-48%) y una de las mayores causas de morbi-mortalidad, con síntomas variables: irritabilidad, somnolencia, convulsiones, encefalopatía, diplopía, ceguera cortical, hemiparesia o hemiplejía, estupor y coma. Para el manejo de estas complicaciones, es necesario diferenciar la afectación mediada por el complemento de los efectos secundarios causados por la falla renal, siendo útiles la RMN y angio-RMN cerebral.

Las complicaciones cardiovasculares se presentan en 10% de los pacientes, a diferencia de la PTT, en la que se demuestra compromiso cardíaco en 84% de los pacientes según datos de autopsia. Incluyen miocardiopatía, infarto, miocarditis y enfermedad coronaria. No siempre es posible distinguir la afectación por MAT de la secundaria a sobrecarga de volumen e hipertensión arterial. Los pacientes con anticuerpos anti-FH y mutaciones en C3 podrían ser los de mayor riesgo de compromiso cardiovascular, con el doble de mortalidad con respecto a no portadores. La hipertensión maligna puede ser tanto un gatillo como una manifestación de MAT y un sig-

nificativo porcentaje de pacientes con hipertensión maligna tendrán defectos regulatorios del complemento. De modo que en pacientes con hipertensión maligna no explicada por otra causa y con cualquier signo adicional de MAT, debería considerarse una evaluación de componentes del complemento, al menos funcional.

En cuanto al compromiso pulmonar sólo existen reportes anecdóticos. Un 5% de los pacientes con SUHa se presentan con falla multiorgánica y lesiones difusas de MAT en SNC, páncreas, hígado, sangrado gastrointestinal, rhabdomiólisis y hemorragia pulmonar difusa. La isquemia pancreática puede contribuir al dolor abdominal en pacientes con PTT y SUHa. Este tipo de afectación puede comprometer incluso la funcionalidad de células Beta (3-15% de los pacientes con SUH típico).

Diagnóstico

Al no contar con un test directo para el diagnóstico, éste se basa en la exclusión de enfermedades alternativas que causan MAT renal^(10-11, 15).

1. Infección por STEC: 90% de los casos de SUH en la infancia. Si bien el diagnóstico es clínico y de laboratorio, la demostración del patógeno confirmará el diagnóstico. Métodos: aislamiento y caracterización en muestra de materia fecal (o hisopado rectal) (MacConkey para *E. coli* O157:H7); PCR para genes *Stx* O157:H7 y otros serotipos; ELISA para detección de anticuerpos anti-LPS (anti-STECS) contra serotipos prevalentes de *E. coli*. En nuestro país, 60% de los casos son positivos.
2. Infección por neumococo: es la causa más frecuente de SUHa secundario. El diagnóstico se basa en la presentación clínica de formas invasivas de infección y se confirma con cultivo de fluidos corporales estériles
3. Excluir PTT: actividad plasmática de ADAMTS13 e inhibidor anti-ADAMTS13
4. Excluir defectos en el metabolismo de la coalamina: Raros, pueden manifestarse como SUH en neonatos y lactantes. La enzima convierte el ácido metil-malónico en succinil-CoA. Diagnóstico: cromatografía de aminoácidos en plasma y orina (hiperhomocisteinemia, hipometioninemia; aciduria metilmalónica homocistinuria); cromatografía de ácidos orgánicos en orina (aciduria metilmalónica); análisis de mutación en el gen *MMACHC*.
5. VIH: Serología y carga viral (PCR)
6. Virus H1N1: Cultivo y PCR
7. Asociado a embarazo: considerar síndrome HELLP, PTT. Test de embarazo, enzimas hepáticas. Medir actividad de ADAMTS13 e inhibidor anti-ADAMTS13.
8. Otros: Anticuerpos antinucleares, Anticuerpos antifosfolípidos (inhibidor lúpico, anticardiolípidinas, anti-β2 glicoproteína I)
9. Estudios del complemento. Aunque no es necesario para el diagnóstico clínico de SUHa, se recomienda la evaluación completa, incluyendo niveles plasmáticos de todos los factores del complemento y el análisis genético completo del paciente afectado. Se debe tomar el recaudo de tomar las muestras antes de iniciar el tratamiento y conservarlas. El análisis de las mutaciones (H, I, B, CD46 (proteína cofactor de membrana), C3) está indicado en todos los pacientes independientemente de los niveles séricos de C3 y Factor H, particularmente antes de considerar un trasplante. Se sugiere realizar la búsqueda de CD46 en leucocitos mononucleares por citometría de flujo de sangre periférica. Los anticuerpos anti-Factor H deberían ser investigados en todos los pacientes. Un test de Ham modificado, usando una línea celular TF1 mutada, más susceptible a la lisis mediada por complemento, parece un método simple y rápido para diferenciar SUHa de otras MATs, aún con suero de pacientes en agudo, durante la remisión, y aquellos con o sin eculizumab⁽¹⁸⁾.

Tratamiento

Plasmaféresis e infusión de plasma han sido empleados en el tratamiento del SUHa desde 1980⁽⁹⁻¹⁰⁾, a pesar de lo cual hasta 67% de los pacientes adultos requerirán diálisis. Según registros y estudios observacionales la mortalidad temprana es de 8-11% a 3 años, con variaciones de acuerdo al genotipo y edad de la población al diagnóstico. A pesar del trasplante renal, la recurrencia post-trasplante es alta conduciendo a falla del injerto. En pacientes con diagnóstico inequívoco de SUHa, adultos o pediátricos, se recomienda eculizumab para proteger la función de órgano⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad al componente C5, bloqueando la formación de C5b-9, conservando las funciones de opsonización y clearance inmune. Su utilidad fue demostrada en dos estudios prospectivos con un total de 37 pacientes con SUHa, produciendo una mejoría clínica de los signos hematológicos y la función renal, con 80% de reducción en la necesidad de diálisis. La dosis, expresada claramente en el inserto del medicamento de acuerdo a

edad y peso (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals), es administrada semanalmente el primer mes, y luego cada 15 días. Los pacientes deben recibir vacunación para meningococo (con antibióticos durante 14 días si no hay tiempo para esperar el desarrollo de respuesta inmune). Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen tasas menores de seroconversión, siendo el médico a cargo quien decida si asocia antibiótico-profilaxis a pesar de la vacunación. En condiciones óptimas, también deberían ser vacunados para Neumococo y Haemophilus Influenza. Recientemente se publicaron los resultados del seguimiento a largo plazo, bajo terapia de mantenimiento con eculizumab, de dos estudios iniciales de fase 2, uno en MAT progresiva y el otro en pacientes con SUHa prolongado y enfermedad renal crónica⁽¹⁹⁾. Se demostró inhibición de la activación del complemento y mejoría de la evolución a 36 semanas y 1 año. El beneficio obtenido en la función renal se sostuvo durante el seguimiento a 2 años. Ningún paciente con trasplante renal al ingreso al estudio requirió un nuevo trasplante. Ninguna infección por meningococo ocurrió durante el seguimiento. Cinco casos reportaron efectos adversos severos: esclerosis venosa en sitio de infusión (N=2), peritonitis, influenza, e hipertensión arterial severa. La seguridad a largo plazo está siendo investigada en un Registro Internacional Observacional. Al menos 1 año de tratamiento con eculizumab es recomendado por expertos, aunque se desconoce cuál es el plazo ideal. La posibilidad de trasplante renal merece una evaluación individual basada en características del paciente, genotipo, el riesgo de rechazo del injerto y la disponibilidad de eculizumab. Debería indicarse el estudio genético previamente y la búsqueda de anticuerpos anti-Factor H.

Agradecimientos

PIP 2013-2015, CONICET, MINCyT. ASL es Investigador Responsable del Grant Educacional Alexion Pharma para la Academia Nacional de Medicina.

Declaración de conflictos de interés:

Investigador responsable del Grant Educacional Alexion Pharma, otorgado a la Academia Nacional de Medicina

Bibliografía

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014; 371: 654-66.
2. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, y col. 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: 1676-82
3. Feng S, Liang X, Kroll MH, Chung DW, Afshar-Kharghan V. von Willebrand factor is a cofactor in complement regulation. *Blood* 2015; 125: 1034-37
4. Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum Mutat.* 2010; 31: 11-9.
5. Calderazzo JC, Kempfer A, Powazniak Y, López IR, Sánchez-Luceros A, Woods AI, Lazzari MA. A new ADAMTS13 missense mutation (D1362V) in thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosed during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2012; 108: 401-3.
6. Tsai HM. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev.* 2014; 28: 187-97
7. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, y col. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011;9 (Suppl 1): 283-301.
8. Camilleri RS, Scully M, Thomas M, y col. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. *J Thromb Haemost* 2012; 10:1792-801.
9. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:604-9
10. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol.* 2014; 164: 759-66.
11. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, y col. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med Clin (Barc).* 2015; 144:331.e1-331.e13.

12. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, y col. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013; 28: 145-284.
13. Chen J, Reheman A, Gushiken FC, y col. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest.* 2011; 121: 593-603.
14. Peyvandi F, Scully M, Knobl P, y col. Additional data from the titan trial with the anti-VWF nanobody caplacizumab in the treatment of acquired TTP. *J Thromb Haemost* 2015; 13(Suppl. 2): 85
15. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, y col. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol.* 2015; 67: 31-42.
16. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, y col. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 554-62
17. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014; 2:97
18. Gavrilaki E, Yuan X, Ye Z, y col. Modified Ham test for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2015; 125: 3637-46
19. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, y col. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015; 87: 1061-73