



Universidad Nacional de Rosario
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera especialización Clínica
Médica



MICROANGIOPATÍA **TROMBÓTICA EN UN HOSPITAL** **DE TERCER NIVEL**

Autor: Alonso Virginia. Alumna de la carrera de posgrado de especialización en Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Ex residente del Hospital Provincial del Centenario.

Tutor: Lagrutta Mariana. Especialista en Clínica Médica. Docente de la carrera de especialización en Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

2017

FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un conjunto de enfermedades que cursan con una alteración del endotelio vascular produciendo desordenes oclusivos microvasculares asociados a anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y daño orgánico¹. Podemos nombrar una péntada clásica diagnóstica: plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática, signos neurológicos fluctuantes, insuficiencia renal y fiebre. Siendo estos tres últimos signos inconstantes, se considera actualmente la tríada diagnóstica de anemia microangiopática y plaquetopenia. La lista de entidades asociadas a MAT es amplia, con mayor importancia podemos nombrar la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), en sus variantes congénita y adquirida (autoinmune), el síndrome urémico hemolítico (SUH) asociado a infección por bacterias productoras de toxina Shiga y el SUH asociado al complemento, o también llamado atípico (congénito y adquirido). Además podemos nombrar dos patologías muy raras con prevalencia en lactantes, la MAT mediada por metabolismo, asociada a enfermedad de la cobalamina (vitamina B12), y la MAT mediada por factores de la coagulación, por alteración genética de la trombomodulina. Diferentes drogas pueden desencadenar una MAT, ya sea por reacción inmune o por reacción tóxica relacionada con la dosis. En el primer grupo encontramos principalmente la quinina, quetiapina y gencitabina. El segundo grupo se relaciona con los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)⁴.

No debemos olvidar que las MAT pueden ser secundarias a otras patologías, siendo difícil su diagnóstico diferencial con las causas primarias. En este grupo podemos nombrar las infecciones sistémicas, neoplasias, patologías asociadas al embarazo como preeclampsia severa, eclampsia y síndrome HELLP, hipertensión severa, trastornos autoinmunes y trasplante de órgano sólido o de células madres hematopoyéticas¹.

En los últimos años se han producido avances notables en el conocimiento de la fisiopatología de las MAT. Estos avances nos han permitido pasar de un diagnóstico sindrómico con un tratamiento similar en todos los casos, a buscar un diagnóstico etiológico y un tratamiento acorde a cada entidad, mejorando la morbimortalidad¹.

Al examen histológico encontramos lesión en arteriolas y capilares que se caracterizan por engrosamiento e inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales, ensanchamiento subendotelial por acúmulos de proteínas y material de lisis celular, y la presencia de trombos plaquetarios ocluyendo luces vasculares². Esta alteración de la luz vascular por inflamación y trombos genera hemólisis intravascular con los característicos esquistocitos que se pueden observar en frotis de sangre periférica¹.

SUH relacionado con toxina Shiga, también llamado SUH típico. Es la entidad más frecuente. Se presenta principalmente en la niñez (edad media 2 años) con una mortalidad del 3%, en los adultos es menos frecuente, con una incidencia anual de 2 casos/cien mil habitantes. Clínicamente los pacientes comienzan con diarrea sanguinolenta asociada a insuficiencia renal aguda (IRA). Como causa encontramos la toxina Shiga de la E. coli o157:H7. Su tratamiento se basa en medidas de sostén. El beneficio del tratamiento con recambio plasmático es incierto¹.

MAT mediada por el complemento (SUH atípico). Es una patología muy rara, con una incidencia anual en EE.UU de 1 a 2 casos/millón de habitantes pediátricos, sin datos definitivos en adultos¹¹. Resulta de la desregulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares, de causa hereditaria o adquirida. Los pacientes presentan insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia con actividad normal de la enzima

ADAMTS 13 y análisis de materia fecal negativo para infección por germen productor de toxina Shiga. El tratamiento dirigido se realiza con un agente anticomplemento Eculizumab³.

MAT mediada por déficit de ADAMTS 13, también llamada purpura trombocitopénica trombótica (PTT). Puede tener un origen hereditario o adquirido. El primero, infrecuente, se produce por una mutación genética de la enzima ADAMTS 13. La PTT adquirida es una enfermedad autoinmune causada por la inhibición de autoanticuerpos de la actividad de dicha enzima, es la causa más frecuente de MAT en pacientes adultos, teniendo una incidencia en adultos anual de 4 a 6 casos/millón de habitantes en EE.UU.¹⁰, no existiendo datos fiables en Argentina. Tiene un pico máximo en la cuarta década de la vida con un discreto predominio en mujeres (3:2). La enzima ADAMTS 13 cliva multímeros de factor de Von Willebrand que son secretados desde las células endoteliales vasculares. Su déficit resulta en multímeros de Von Willebrand inusualmente grandes, con riesgo de trombos plaquetarios en vasos de pequeño calibre. Los pacientes con PTT adquirida pueden presentar un cuadro diverso, caracterizado por astenia, cefalea, alteraciones neurológicas focales transitorias, púrpura y afectación gastrointestinal. Es infrecuente la falla renal. Los pacientes con MAT hereditaria generalmente presentan síntomas desde la infancia. El tratamiento de primera línea es el recambio plasmático y los corticoides, como segunda línea encontramos el rituximab.

Si bien consideramos a las MAT patologías infrecuentes, encontramos escasos datos en nuestro país por lo cual nos pareció importante estudiar las características de dichas patologías en nuestro medio.

OBJETIVOS

Primarios

Describir las características epidemiológicas, clínicas, inmunológicas, etiológicas y evolutivas de pacientes con MAT primarias internados en el Hospital Provincial del Centenario, un hospital de 3° nivel.

Secundarios:

- Evaluar manifestaciones clínicas iniciales y hallazgos analíticos que condujeron al diagnóstico de MAT y a su etiología.
- Evaluar los factores asociados a los diferentes subtipos (PTT vs SUH)
- Evaluar factores asociados a mala evolución.
- Correlacionar tiempo desde el inicio de los síntomas y diagnóstico con evolución.

MATERIAL Y MÉTODO.

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico. Realizado en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fé, Argentina. El mismo es un hospital de 3° nivel. Se analizaron de forma consecutiva los casos con diagnóstico clínico de MAT que cursaron internación en el Hospital Provincial del Centenario entre noviembre de 2009 y septiembre de 2016.

Se utilizó la base de datos del servicio de Hemoterapia, Clínica Médica y Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Se analizaron las historias clínicas. Se evaluaron todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico clínico de egreso de MAT primarias.

Población.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 16 años que cursaron internación en sala general o terapia intensiva del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina, con hallazgos clínicos y de laboratorio sugestivos de MAT primarias.

Criterios de exclusión: No tener historia clínica completa. MAT asociada al embarazo, Hipertensión maligna, Pacientes con antecedentes de trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos por considerarlo causas secundarias.

Variables utilizadas y definiciones.

Se realizó el análisis de las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes personales y familiares de MAT y de enfermedades inmunológicas. Ingesta de medicamentos y enfermedades infecciosas en los últimos 30 días (reflejadas en la historia clínica). Días entre el comienzo de los síntomas y la consulta del paciente y días en que se demoró en realizar el diagnóstico de la MAT. Primer síntoma referido por el paciente. Aparición de los siguientes signos y síntomas al inicio y a los 14 días de internación (los cuales se encuentran especificados en la historia clínica a criterio del médico tratante): Fiebre, síntomas neurológicos, cefalea, déficit motor o sensitivo, convulsiones, alteraciones del habla, diarrea con sangre. Sangrado mayor: sangrado asociado a muerte, o el que ocurre en localizaciones críticas (intracraneal, medular, ocular, gastrointestinal, pericardio, articular, retroperitoneal o intramuscular con síndrome compartimental), disminución de la Hb mayor a 2 g/dl, transfusión mayor a 2 unidades de glóbulos rojos, o discapacidad permanente). Sangrado menor, oliguria, anuria e insuficiencia renal aguda.

Primer frotis de sangre periférica (FSP). Parámetros analíticos por contador automático al ingreso, a los 7 y a los 14 días: Hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb), glóbulos blancos, bilirrubina indirecta, urea, creatinina y enzima Lactato deshidrogenasa (LDH). Recuento de plaquetas por FSP al ingreso, a los 7 y a los 14 días.

Otros parámetros de laboratorio al ingreso: encima ADAMTS 13, complemento: CH50, C3, C4; FAN, antiDNA, ANCA, Coombs directa, HIV, HVB, HVC, hemocultivos, urocultivo, coprocultivo, presencia de E. coli en materia fecal.

Tratamiento realizado, duración y motivos de suspensión del mismo: corticoides, plasmaféresis, rituximab, vincristina, eculizumab.

Requerimiento dialítico, duración del mismo, función renal al alta.

Tiempo en días en alcanzar un valor de plaquetas superior a 150.000, LDH mayor a 480mg/dl y de negativizar esquistocitos en el FSP.

Días totales de internación. Internación en UTI, requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y drogas vasoactivas. Días de internación en UTI.

Complicaciones infecciosas durante la internación interpretadas por el médico tratante. Complicaciones hemorrágicas durante la internación: sangrado mayor o menor. Complicaciones trombóticas durante la internación.

Evolución del paciente: Favorable (función renal normal sin alteraciones neurológicas en el último control), desfavorable (muerte o insuficiencia renal o secuelas neurológicas en el último control).

Función renal al alta normal, insuficiencia renal sin requerimiento de hemodiálisis y con requerimiento de hemodiálisis al alta.

En los casos de PTT: *Respuesta clínica*: valores sostenidos de plaquetas por encima del límite inferior de la normalidad ($>150 \times 10^9 /L$) y LDH < 1.5 veces por encima del valor normal, luego de haber suspendido el recambio plasmático. *Recaída*: disminución de las plaquetas por debajo del límite inferior establecido asociado o no a síntomas clínicos, luego de 30 días de haber realizado la última plasmaféresis, requiriendo reinicio de la misma. *Enfermedad refractaria*: cuando continúa con plaquetopenia ($<50 \times 10^9 /L$) y LDH aumentada (>1.5 veces el límite superior de normalidad) luego de haber realizado 5 sesiones de plasmaféresis y tratamiento con corticoides, siendo severa si el valor de las plaquetas es $<30 \times 10^9 /L$. Según Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies 2016⁶.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa IBM SPSS Statics versión 22 Editor. Los datos se expresaron como porcentajes, o como media \pm desvío estándar según corresponda. La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la t de Student o pruebas no paramétricas según corresponda. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimaron mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba de significancia exacta de Fisher cuando la primera no resultase aplicable. Se consideraron diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de “p” era inferior a 0,05.

RESULTADOS

Se identificaron 17 pacientes, de los cuales 12 eran mujeres. La edad promedio fue $32 \pm 12,3$ años (mínimo de 18 y máximo de 57). Los diagnósticos finales de MAT fueron 7 PTT, 8 SUH típicos y 2 SUH atípicos.

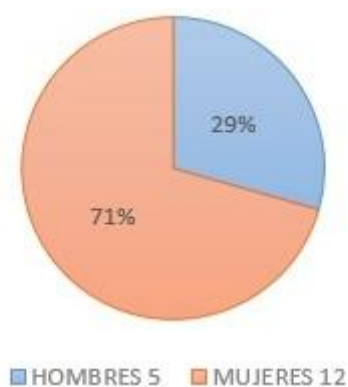


Grafico N°1: distribución según el sexo.

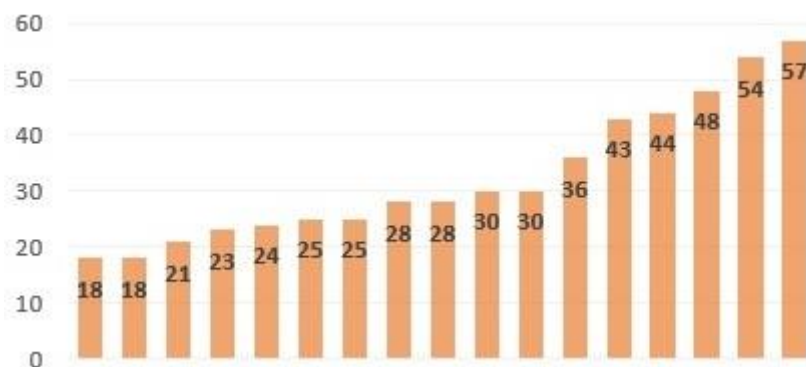


Grafico N°2: distribución etaria.

El 59% (10/17) de los pacientes recibieron al ingreso hospitalario un diagnóstico diferente al de MAT. En siete casos, con diagnóstico final de SUH típico, los diagnósticos iniciales fueron: apendicitis, gastroenteritis, infección urinaria, IRA y colitis ulcerosa. En cambio en un solo caso de PTT se planteó el diagnóstico de convulsiones en estudio. En los otros 6/7 casos de PTT dicho diagnóstico se sospechó desde el ingreso. En ninguno de los dos casos de SUH atípicos se sospechó inicialmente el diagnóstico. El FSP constituyó el examen complementario que orientó hacia dicho diagnóstico mostrando presencia de esquistocitos, excepto en un caso de SHU atípico.

Antecedentes:

En cuanto a los antecedentes de jerarquía, sólo un paciente presentaba antecedente personal y familiar de MAT (SUH típico en la infancia con diagnóstico final de SUH atípico), un paciente tenía el antecedente de hipotiroidismo, uno glomerulopatía focal y segmentaria y otro artritis reumatoide, hipotiroidismo y síndrome de Sjögren.

Seis pacientes habían consumido medicamentos 30 días previos al comienzo de los síntomas, dos enalapril, uno bisoprolol, uno clonazeman, uno anticonceptivos orales, uno azitromicina, uno levotiroxina y uno tacrolimus. En ninguno de los casos se interpretó como causa desencadenante. Aclarando que en uno de los pacientes con diagnóstico final de SUH atípico se descartó como causa desencadenante el tacrólimus con una biopsia del injerto con MAT luego de suspensión del fármaco.

Dos pacientes habían presentado una infección respiratoria 30 días previos al comienzo de los síntomas, las cuales no se interpretaron como desencadenantes de MAT.

Dos pacientes con IRC en hemodiálisis tuvieron diagnóstico final de SUH atípico. Un caso se trató de un paciente con antecedente en la infancia de SUH típico, presentó a los 23 años de edad IRC con requerimiento dialítico. Se evidenció anemia y esquistocitos en FSP, hipocomplementemia, descenso de haptoglobina, ADAMTS 13 normal y anticuerpos negativos para dicha enzima. Se llegó al diagnóstico clínico de SUH atípico. Posteriormente se realizó un trasplante renal, requiriendo eculizumab hasta la actualidad, para evitar recidiva de la enfermedad en el injerto. El segundo caso fue un paciente en hemodiálisis con diagnóstico previo de glomerulopatía focal y segmentaria en la infancia, presentó rechazo de un primer trasplante con MAT aguda. En el FSP presentó anemia sin formas hemolíticas con plaquetas normales, hipocomplementemia, estudio de enzima ADAMTS 13 normal (actividad y anticuerpos). Se realizó estudio genético con evidenció la portación del haplotipo de riesgo para SUH atípico para el gen CFH en heterocigosis y 3 cambios en heterocigosis en los genes C3 y CFI. Se confirmó el

diagnóstico de SUH atípico por lo que en el segundo trasplante realizó eculizumab con buena evolución.

Síntomas:

El promedio entre la aparición de los síntomas y la consulta al sistema de salud fue de 10 ± 12 días y hasta la realización del diagnóstico fue de 11 ± 12 días.

En el gráfico N° 3 se muestra el primer síntoma referido por el paciente. El compromiso gastrointestinal fue referido por 7 pacientes (dolor abdominal, diarrea, y vómitos), 2 síntomas neurológicos (cefalea y convulsiones), 3 oliguria, 1 hematomas, 1 fiebre y 3 astenia.

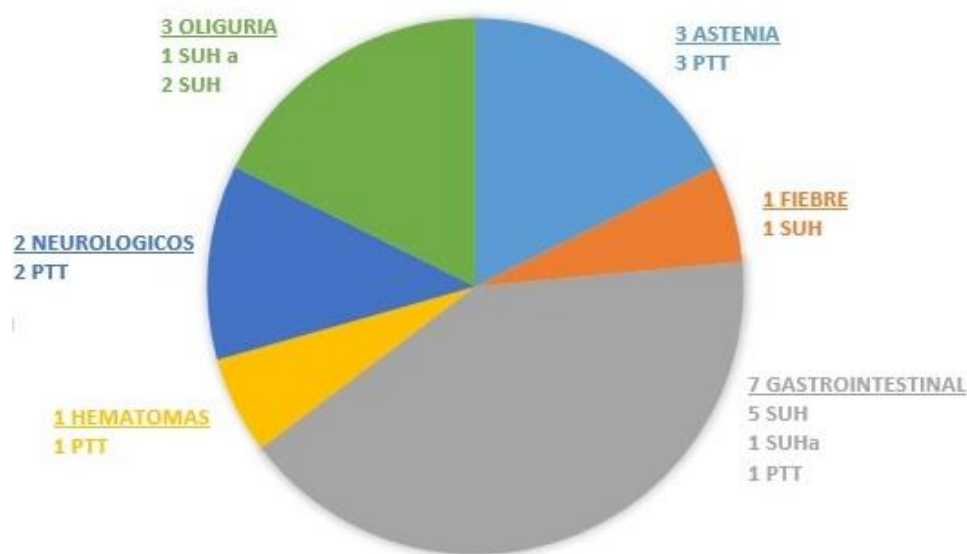


Gráfico N°3: primer síntoma referido por el paciente.

Los síntomas presentados al ingreso hospitalario se esquematizan en el gráfico N° 4. Los síntomas renales (oliguria y/o anuria) se presentaron solo pacientes con síndrome urémico, los síntomas neurológicos (cefalea, convulsiones, foco motor o sensitivo) solo en casos de PTT. Dentro de los síntomas gastrointestinales, la diarrea con sangre se presentó solo en SUH típico.

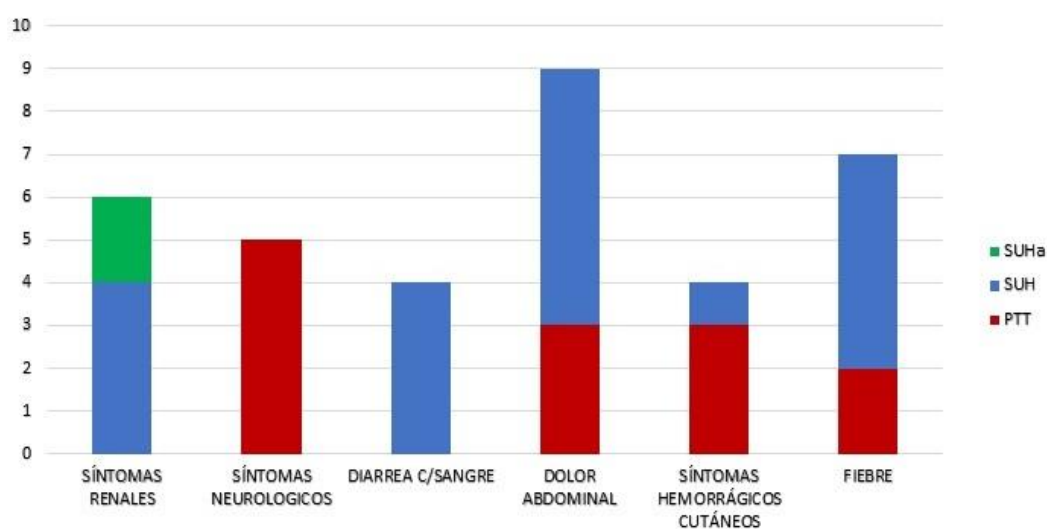


Gráfico N°4: síntomas presentados al ingreso hospitalario.

La péntada clásica (fiebre, síntomas neurológicos, IRA, anemia hemolítica y plaquetopenia) fue presentada por 2/17 pacientes (12%), los cuales tuvieron diagnóstico final de PTT. La dupla actualmente aceptada (anemia hemolítica no inmune de tipo mecánica con presencia de esquistocitos y plaquetopenia por consumo) fue presentada al ingreso en 13/17 pacientes (76%). Dos pacientes (12%) la agregaron en los días siguientes de la internación. En 2 pacientes (12%) estuvo ausente.

Analizamos los síntomas neurológicos y renales al ingreso con el diagnóstico final, podemos decir que 5/17 pacientes presentaron síntomas neurológicos, todos con diagnóstico final de PTT. 6/17 pacientes presentaron falla renal, de los cuales 4 fueron SUH t picos y 2 SUH atípico.

Durante la internación 9 pacientes agregaron fiebre (5 SUH t picos y 4 PTT), 6 compromiso neurológico (2 SUH t picos y 4 PTT), 6 dolor abdominal (4 SUH t picos y 2 PTT), 2 sangrado mayor (1 SUH típico con ACV hemorrágico y 1 PTT con ACV isquémico con transformación hemorrágica), 9 oliguria y/o anuria (7 SUH típico, 1 SUH atípico y 1 PTT).

Analítica:

Quince (88%) pacientes presentaron en el primer hemograma anemia ($Hto < 36$ en mujeres y < 42 en hombres), siendo $24 \pm 9\%$ el Hto medio al ingreso (mínimo de 10% y máximo de 49%). Los dos casos restantes agregaron anemia en los días siguientes. Catorce (82%) pacientes presentaron plaquetopenia en el primer FSP, con una media de plaquetas de 95.176 ± 122.009 (mínimo de 9.000 y máximo de 400.000). Un paciente agregó plaquetopenia en los días siguientes, el resto (2 SUH atípicos continuaron con plaquetas normales). Todos los pacientes presentaron esquistocitos en el primer FSP, excepto uno (SUH atípico). Los valores de Hto y plaquetas al ingreso se evidencian en la tabla N  1 y en los gráficos N  5 y 6.

N	DIAGNÓSTICO	HTO %	PLAQUETAS/ mm ³	LDH UI/L
1	SUH	24	70.000	6.470
2	PTT	18	18.000	1.594
3	PTT	10	13.000	4.350
4	PTT	26	41.000	1.277
5	SUHa	18	296.000	454
6	SUHa	27	400.000	362
7	SUH	40	323.000	293
8	SUH	27	120.000	1.086
9	SUH	19	79.000	2.800
10	PTT	18	12.000	1.521
11	PTT	15	11.000	1.886
12	PTT	25	9.000	2.530
13	SUH	49	80.000	1.702
14	SUH	17	49.000	2.180
15	SUH	30	40.000	3.000
16	SUH	19	37.000	8.750
17	PTT	25	20.000	2.119
MEDIA		24 \pm 9	95.176 \pm 122.009	2.492 \pm 2.218

Tabla N 1: laboratorio al ingreso.

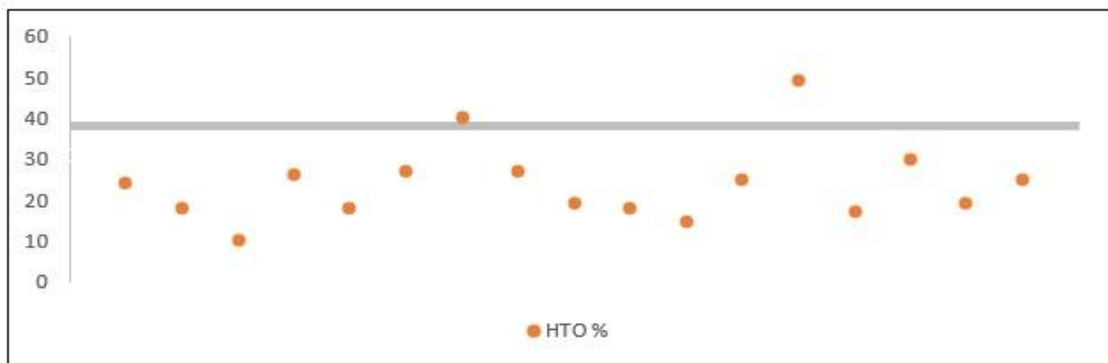


Gráfico N°5: valores de Hto al ingreso.

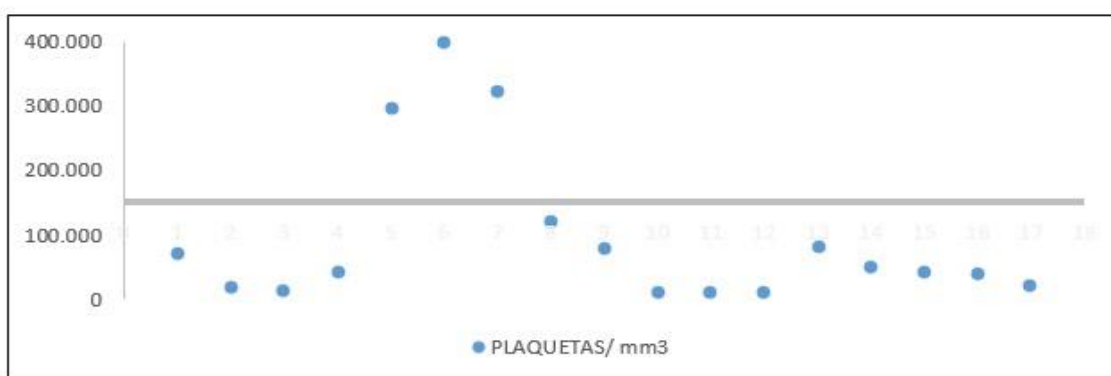


Gráfico N°6: valores de plaquetas al ingreso.

Trece (76%) pacientes presentaron insuficiencia renal al ingreso (creatininemia > 1,2 mg/dl y uremia > 50 mg/dl), siendo la media de la urea de 125 ± 106 mg/dl (mínimo 23 y máximo 323) y de la creatinina $4,6 \pm 4,6$ mg/dl (mínimo 0,6 y máximo 16). Seis de los trece requirieron hemodiálisis al ingreso hospitalario, uno lo requirió por 14 días y otro por 5 días, tres se externaron con necesidad dialítica, de los cuales 2 eran SUH atípico con posterior trasplante renal y función renal normal en el último control, 1 falleció con requerimiento dialítico.

Otros parámetros analizados fue la LDH al ingreso la cual se encontró alterada (>480 UI/L) en catorce (82%) pacientes, siendo la media 2.492 ± 2.218 (mínimo 293 y máximo 8.750). Un paciente con LDH normal al ingreso presentó aumento de la misma en los días siguientes. Los dos casos restantes (SUH atípico) continuaron con LDH normal. Los valores de LDH al ingreso se evidencian en la tabla N° 1 y en el gráfico N° 7. La bilirrubina indirecta se encontró alterada (> 1,2 mg/dl) en 9 pacientes, media $1,84 \pm 2,2$ (mínimo 0,1 y máximo 8,5).

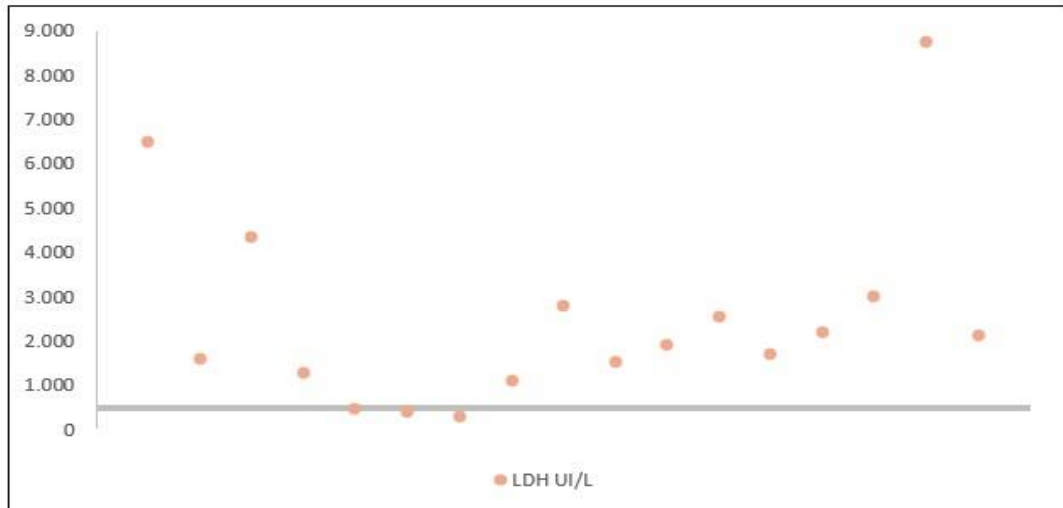


Gráfico N°7: valores de LDH al ingreso.

Al analizar los laboratorios del ingreso comparando los casos de PTT y SUH típicos se observó que los pacientes con PTT presentaron una tendencia de valores medios de hto menores que los pacientes con SUH: $19 \pm 6\%$ vs $28 \pm 11\%$ (P 0,09). Tabla N° 2.

	Diagnóstico de MAT	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Hto al ingreso	PTT	7	19,57	6,024	2,277
	SUH TIPICO	8	28,13	11,269	3,984

Tabla N°2

Se observaron resultados estadísticamente significativos en la comparación de los valores medios de las plaquetas $17.714 \pm 10.980/\text{mm}^3$ (PTT) vs $99.750 \pm 94.142/\text{mm}^3$ (SUH típico) P 0,04. Tabla N° 3.

	Diagnóstico de MAT	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Plaquetas al ingreso	PTT	7	17714,29	10980,502	4150,240
	SUH TIPICO	8	99750,00	94142,369	33284,354

Tabla N° 3

En cuanto a los valores de LDH se observó que la media de las PTT (2.185 ± 1045 UI/dl) fue menor que la de los SUH (3.285 ± 2.873 UI/dl) no siendo estadísticamente significativos (P 0,3). Tabla N° 4.

	Diagnóstico de MAT	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
LDH al ingreso	PTT	7	2182,43	1042,001	393,840
	SUH TÍPICO	8	3285,13	2874,555	1016,309

Tabla N° 4

A dos pacientes se les solicitó dosaje de haptoglobina, siendo el resultado patológico (disminuido). El estudio de Coombs directo fue solicitado en los 17 pacientes siendo todos negativas. El estudio del complemento fue solicitado en 7 pacientes, de los cuales 3 obtuvieron valores por debajo del límite de la normalidad, dos de ellos fueron los casos de SUH atípico, y el otro, SUH típico. De los 4 restantes los valores fueron normales. El estudio de la enzima ADAMTS 13 fue solicitado en 3 pacientes, siendo patológico en uno de ellos, con diagnóstico definitivo de PTT. El dosaje de FAN fue solicitado en 10 pacientes siendo normal en su totalidad, antiDNA fue solicitado en 7 casos, todos normales, ANCA en 9 pacientes, todos normales, FR en 3 pacientes, 1 patológico. A 10 pacientes se les realizó estudio de HIV, fueron todos negativos.

De los 4 pacientes que habían ingresado con diarrea, se solicitó coprocultivo en 2, siendo en uno de ellos positivo para E. coli. (SUH típico), sin evidencia del serotipo o157:H7.

Tratamiento:

Todos los pacientes, excepto dos (SUH atípico) realizaron recambio plasmático. La media de sesiones de plasmaféresis fue de 9 ± 5 (mínimo 1 máximo 20), y de días de plasmaféresis fue de 10 ± 7 (mínimo 1 máximo 22). El motivo de suspensión en 12 pacientes fue la mejoría del cuadro hematológico, en 2 (PTT), la inestabilidad hemodinámica, con posterior muerte y en 1 (PTT) shock anafiláctico, con mejoría posterior. Nueve pacientes (7 PTT, 1SUH típico y 1 SUH atípico) realizaron terapia con corticoides, de los cuales 8 habían realizado además plasmaféresis. Cuatro pacientes (PTT) realizaron rituximab, luego de no responder al tratamiento con recambio plasmático y corticoide de los cuales 1 PTT realizó además vincristina sin respuesta, con posterior muerte. Los 2 pacientes con diagnóstico de SUH atípico realizaron Eculizumab en el trasplante renal y posteriormente. Siete pacientes (4 PTT, 2 SUH atípico y 1 SUH típico) requirieron transfusiones de glóbulos rojos y dos (PTT) de plaquetas durante la internación. Los tratamientos se evidencian en el gráfico N° 8.

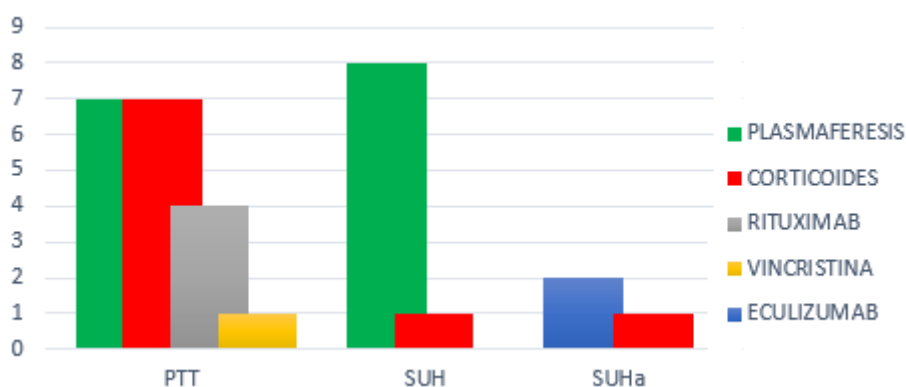


Gráfico N° 8: tratamientos realizados.

Analizando solo los casos de PTT, 2 pacientes obtuvieron respuesta clínica realizando plasmaféresis y corticoides (al 7° y 17° sesión de plasmaféresis), 5 pacientes fueron refractarios a la primera línea de tratamiento, (2 fallecieron, de los cuales uno a los 7 días del ingreso sin realizar otro esquema terapéutico y el otro a los 21 días siendo refractario a segunda línea). Los 3 restantes respondieron luego de realizar rituximab asociado a la plasmaféresis (respuesta clínica: luego de la 12°, 15° y 13° sesión de plasmaféresis). Los pacientes que obtuvieron remisión de la enfermedad requirieron una media de 14 ± 3 sesiones de plasmaféresis.

Evolución:

Tres pacientes murieron (PTT), de los cuales dos presentaron plaquetopenia, LDH aumentada y esquistocitos positivos al momento de la muerte, el otro solo con estas dos últimas alteraciones.

Los dos pacientes con diagnóstico de SUH atípico presentaron al ingreso y al egreso de la internación plaquetas y LDH normales, de los cuales uno solo no presentó esquistocitos en el FSP. Un paciente fue externado con plaquetopenia (SUH típico). La media en días en mejorar el recuento de plaquetas durante la internación de los doce pacientes restantes fue de 9 ± 5 días (mínimo 2 y máximo 17). Dos pacientes (SUH típicos) se externaron con LDH alterada. La media en días en mejorar los valores de LDH durante la internación de los diez pacientes restantes fue de 16 ± 9 (mínimo 6 máximo 29). Solo cuatro pacientes (2 PTT, 1 SUH típico y 1 SUH atípico) lograron ausencia de esquistocitos en sangre periférica durante la internación con una media de días de 19 ± 5 (mínimo 15 y máximo 22), nueve pacientes (7 SUH y 2 PTT) se externaron presentando dichas alteraciones. En la tabla N°5 podemos observar los valores del ingreso y egreso de LDH, esquistocitos y plaquetas, resaltando los pacientes con evolución desfavorable.

MAT	LDH UI/L		ESQUISTOCITOS		PLAQUETAS/mm ³	
	INGRESO	EGRESO	INGRESO	EGRESO	INGRESO	EGRESO
PTT	1.594	2.740	POSITIVO	POSITIVO	18.000	2.000
PTT	4.350	309	POSITIVO	NEGATIVO	13.000	400.000
PTT	1.277	765	POSITIVO	POSITIVO	41.000	330.000
PTT	1.521	2.384	POSITIVO	POSITIVO	12.000	30.000
PTT	1.886	394	POSITIVO	POSITIVO	11.000	280.000
PTT	2.530	362	POSITIVO	POSITIVO	9.000	500.000
PTT	2.119	366	POSITIVO	NEGATIVO	20.000	450.000
SUH	6.470	365	POSITIVO	NEGATIVO	70.000	500.000
SUH	293	400	POSITIVO	POSITIVO	323.000	476.000
SUH	1.086	341	POSITIVO	POSITIVO	120.000	400.000
SUH	2.800	569	POSITIVO	POSITIVO	79.000	380.000
SUH	1.702	435	POSITIVO	POSITIVO	80.000	420.000
SUH	2.180	651	POSITIVO	POSITIVO	49.000	120.000
SUH	3.000	383	POSITIVO	POSITIVO	40.000	420.000
SUH	8.750	430	POSITIVO	POSITIVO	37.000	150.000
SUHa	454	450	POSITIVO	NEGATIVO	296.000	159.000
SUHa	362	370	NEGATIVO	NEGATIVO	400.000	207.000

Tabla N° 5

Considerando evolución favorable a aquellos pacientes que presentaron función renal normal sin alteraciones neurológicas en el último control, observamos una tendencia no significativa a menor tiempo desde el inicio de los síntomas a la consulta en los pacientes con buena evolución (8 ± 9 días) respecto a los que presentaron mala evolución ($13,5 \pm 21$ días) $P 0,6$. Iguales resultados obtuvimos al comparar el tiempo demorado hasta realizar el diagnóstico, en los pacientes con buena evolución ($10 \text{ días} \pm 10$) respecto a los que presentaron mala evolución (15 ± 20 días) $P 0,6$.

Analizando sólo los pacientes con PTT, encontramos una tendencia no significativa a menor tiempo del inicio de los síntomas al inicio del tratamiento con plasmaféresis en los pacientes con buena evolución (14 ± 8 días) respecto a aquellos con mala evolución (20 ± 21 días). $P 0,6$.

En cuanto las variables analíticas, los pacientes con buena evolución tuvieron una media de plaquetas al ingreso significativamente mayor que los pacientes con mala evolución: 116.153 ± 13.312 vs 27.000 ± 14.165 ($P 0,03$). Tabla N° 6.

	Evaluación binaria	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Plaquetas al ingreso	buena evolución	13	116153,85	133312,194	36974,150
	mala evolución y muerte	4	27000,00	14165,686	7082,843

Tabla N° 6.

El promedio de días de internación fue de $21,88 \pm 14,8$ días (mínimo 5 máximo 64). Quince pacientes requirieron terapia intensiva, la estadía promedio fue de $12,8 \pm 7,5$ días (mínimo 1 máximo 30), de los cuales seis requirieron drogas vasoactivas y/o ARM. 6/17 presentaron complicaciones infecciosas (tres neumonías asociadas a ventilador y tres sepsis asociada a catéter), solo dos presentaron complicaciones hemorrágicas mayores (en SNC).

Observamos mala evolución en 3/7 pacientes (42%) con diagnóstico de PTT (muertes) mientras que solo 1/8 (12,5%) presentó mala evolución de los casos de SUH típico (hemodiálisis trisemanal).

Se constataron en total 3 muertes (17%) todos PTT. Las causas de muerte fueron ACV isquémico con transformación hemorrágica, shock hipovolémico asociado a sangrado digestivo e inestabilidad hemodinámica asociado a sepsis e hipovolemia.

Se realizó un seguimiento de los pacientes externados durante una media de 25 ± 24 meses (mínimo 1 máximo 79). De los 14 pacientes externados 13 se encuentran realizando vida normal en el último control, con función renal normal (2 posteriores a trasplante renal), sin secuelas neurológicas y 1 se encuentra en hemodiálisis.

DISCUSIÓN

Las MAT son enfermedades raras que se presentan principalmente en pacientes jóvenes. En nuestro estudio analizamos los casos diagnosticados durante 7 años solo las MAT primarias que cursaron internación en un hospital de tercer nivel. Pudimos diferenciar 7 PTT, 8 SUH típico y 2 SUH atípicos. Con una media de edad de 32 años y una clara prevalencia en el sexo femenino.

Sabemos que la presentación clínica de las MAT es muy variada siendo difícil el diagnóstico inmediato, confundiendo la patología con enfermedades de mayor prevalencia de similares

características. Destacamos en nuestro estudio que el 59% de los casos recibieron un diagnóstico diferente al de MAT al ingreso, confundiendo la patología con apendicitis, gastroenteritis, infección urinaria, IRA y colitis ulcerosa. Similares dificultades se observaron en una serie de casos reportados en Buenos Aires, donde el 50% de los pacientes no habían recibido el diagnóstico de MAT al ingreso¹³.

Observamos un predominio de los síntomas neurológicos en los casos de PTT y las insuficiencias renales en los SUH, coincidiendo con diferentes series de casos reportadas¹²⁻¹³. Estas características clínicas son debidas a la oclusión microvascular que se produce principalmente en SNC (PTT) y en los pequeños vasos renales (SUH)¹⁻⁷.

Analizando solo los casos de PTT, resaltamos que la mortalidad fue del 46%, teniendo en cuenta que son pocos pacientes no permitiendo generar conclusiones generales de mortalidad, observamos similares resultados en otras series de casos latinoamericanas¹²⁻¹³. Destacamos que en trabajos publicados en países desarrollados la mortalidad fue inferior al 15%¹⁴⁻¹⁵. Creemos que estas diferencias se deben no solo a la facilidad del acceso tecnológico en los países desarrollados y nuestras dificultades, sino fundamentalmente a la demora en la consulta médica por parte de nuestros pacientes y de la derivación oportuna a centros de alta complejidad. Como podemos ver cuando analizamos la evolución desfavorable en todos los casos de MAT, tenían un retraso promedio de 14 días desde la aparición de los síntomas a la consulta médica en nuestro hospital, en comparación con la mitad de días en los enfermos que evolucionaron favorablemente. Si bien estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas, por el bajo número de pacientes, creemos que la tendencia que muestra tiene una relevancia clínica de jerarquía. Consideramos fundamental estimular la consulta temprana y la sospecha clínica en centros de baja complejidad para una rápida derivación con el fin de instaurar el tratamiento tan pronto como realizado el diagnóstico.

Podemos mencionar diferentes fármacos como causantes de MAT. Drogas por reacción inmune, principalmente la quinina, quetiapina y gencitabina, y por reacción tóxica relacionada con la dosis como los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus). Resulta inevitable la suspensión del fármaco como parte de la terapéutica y medidas de sostén¹⁻⁴. Solo uno de nuestros pacientes se encontraba en tratamiento con tacrolimus al momento del diagnóstico de la MAT, al suspender el mismo, no se evidenció mejoría del cuadro, por lo que no se lo consideró agente causal. En el resto de los casos no hemos encontrado asociación con los fármacos consumidos (enalapril, bisoprolol, clonazeman, anticonceptivos orales, azitromicina y levotiroxina) y las causas de MAT.

Queremos destacar que solo 2 pacientes presentaron la péntada clásica diagnóstica (fiebre, síntomas neurológicos, IRA, anemia hemolítica y plaquetopenia) y 13 la dupla de anemia hemolítica no inmune de tipo mecánica con presencia de esquistocitos y plaquetopenia por consumo. En 2 casos estos signos se agregaron en la primera semana del ingreso. Similares resultados observamos otras series de casos¹²⁻¹³. Numerosos estudios demostraron la baja frecuencia de los casos de MAT donde se observan los 5 signos cardinales. La anemia hemolítica con presencia de esquistocitos y la plaquetopenia son signos constantes que se presentan frecuentemente desde el inicio del cuadro por lo cual deben utilizarse para efectuar el diagnóstico e instaurar el tratamiento inmediato.

Resaltamos dentro de las alteraciones analíticas, la anemia y trombocitopenia. Como podemos observar el 86% de los pacientes presentaron anemia con una media del hto de $24 \pm 9\%$ y el 82%

presentó plaquetopenia con una media de 95.176 ± 122.009 . Es de destacar que al comparar los hemogramas de las diferentes entidades encontramos tendencia a mayor anemia y trombocitopenia significativamente más severas en las PTT que en los SUH típicos, coincidiendo con los reportes bibliográficos encontrados⁶⁻¹²⁻¹³. Consideramos al hemograma una herramienta de gran ayuda en la sospecha diagnóstica de estas patologías, observando el déficit más severo en las PTT.

Es característico en las PTT adquiridas un descenso en la actividad de la enzima Adamts13 (<10%). Lamentablemente, en nuestro estudio sólo se la solicitó en 3 pacientes, de los cuales 1 presentó actividad disminuida. El diagnóstico de las PTT se realizó teniendo en cuenta la clínica del paciente y el frotis de sangre periférica. En nuestra ciudad no se dispone de ningún laboratorio que realice esta prueba, por lo cual la muestra debe ser enviada a Buenos Aires. Esto genera dificultades a la hora de solicitar este estudio por lo cual en la mayoría de los casos no se realiza, contrariamente a lo que sucede en países desarrollados. Muchas publicaciones hacen referencia a la enzima Adamts 13 como crucial para realizar el diagnóstico de PTT, y poder diferenciarla tanto de los SUH como de las causas secundarias¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸.

Teniendo en cuenta que Argentina es uno de los países con mayor incidencia de SUH asociado a *E. coli* productora de verotoxina, en nuestro estudio hemos encontrado un solo paciente (12%) con coprocultivo positivo para dicho germen, sin evidencia del serotipo o157:H7. Por lo contrario podemos observar en un estudio pediátrico publicado en nuestro país en el año 2010, donde el 46% de los SUH tuvieron evidencia de este germen¹⁹.

El tratamiento específico de las MAT primarias varía según la etiología. Según las recomendaciones actuales⁵⁻⁶⁻⁷⁻²⁰ el tratamiento de primera línea en las PTT es el recambio plasmático, éste debe ser indicado tan pronto como se realice el diagnóstico. Además se recomienda el uso de corticoides (prednisolona 1mg/kg/día). En nuestra serie los 7 pacientes con PTT realizaron plasmaféresis inmediatamente al diagnóstico asociado a corticoides. Dos casos obtuvieron respuesta clínica luego de 7 y 17 sesiones. Un paciente falleció durante la primera semana de plasmaféresis. La duración de la plasmaféresis es variable, se recomienda continuar hasta la remisión completa, entendiéndose como plaquetas normales en dos controles seguidos. Los cuatro pacientes restantes fueron refractarios a la primera línea. Como segunda línea terapéutica se encuentra el rituximab y otros inmunosupresores como la vincristina, ciclofosfamida y azatioprina. En nuestra serie, los 4 pacientes refractarios realizaron rituximab, con buena respuesta en 3. Uno realizó además vincristina sin alcanzar la remisión, finalmente falleció.

Destacamos que los 8 pacientes con SUH típico realizaron plasmaféresis y tratamiento de sostén. Probablemente por no disponer de enzima Adamts 13 que permite diferenciar estos casos con PTT, se decidió el tratamiento. Las recomendaciones actuales en cuanto a la terapéutica son las medidas de sostén, ya que no se ha demostrado superioridad con el recambio plasmático²¹.

En nuestro trabajo hay dos pacientes con el diagnóstico de SUH atípico. Uno de ellos se presentó con un cuadro de anemia hemolítica no inmune asociado a IRA. Según estudios, estos signos sumados a trombocitopenia leve, es la forma más frecuente de presentación³⁻⁷⁻²², aunque puede también afectar la microvasculatura de otros órganos, produciendo síntomas extrarenales. El otro paciente presentó en el postrasplante inmediato una MAT en el injerto. Según bibliografía existe un elevado porcentaje de recurrencia de la enfermedad postrasplante (50%), con una tasa de pérdida del injerto del 80-90%, estos resultados varían según el tipo de mutación genética²³.

Coincidiendo con las recomendaciones terapéuticas actuales³⁻⁷, ambos pacientes se trasplantaron realizando Eculizumab, para prevenir la recidiva en el injerto, con buena respuesta.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Encontramos como limitación el número reducido de pacientes incluidos lo cual dificultó el análisis estadístico. Así mismo, como todo estudio retrospectivo la recolección de datos fue dificultosa, dependiendo de los datos obtenidos según el criterio del médico tratante. La dificultad en el acceso a ciertos estudios complementarios por parte de los médicos tratantes, ya que la mayoría de los pacientes no tenían solicitado el estudio de enzima Adamts13 (fundamental para realizar el diagnóstico de PTT). De todos modos, creemos que se logró realizar un análisis permitiendo obtener conclusiones que podrán ser utilizadas como punto de partida para la elaboración de otros estudios futuros.

CONCLUSIÓN

Las MAT son enfermedades raras e infrecuentes en la población adulta, con presentaciones clínicas diversas, consideramos a estas entidades un desafío diagnóstico. Creemos importante sospecharlas ante un paciente con anemia y plaquetopenia, y realizar una derivación oportuna a un centro de mayor complejidad para realizar confirmación diagnóstica a través del FSP. Los síntomas neurológicos asociados a anemia y plaquetopenias más severas nos guían hacia una PTT, en cambio la insuficiencia renal con ausencia o escaso compromiso neurológico nos orienta hacia SUH.

Creemos que una de las medidas más importante en los casos de PTT es el comienzo inmediato de la plasmaféresis. Como pudimos observar en nuestro trabajo una tendencia a evolución desfavorable en pacientes con demora en el comienzo del tratamiento reflejado fundamentalmente en el retraso de la consulta médica. Si bien es una patología infrecuente la alerta en los centros de baja complejidad podría disminuir el tiempo en la consulta a los centros de alta complejidad.

Consideramos importante la realización de estudios multicéntricos prospectivos para conocer la incidencia en nuestro país y tener un mejor conocimiento de estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- James N. George; Carla M. Nester. Syndromes of thrombotic microangiopathy. NEJM 2014; 371:654-66.
- 2- Chantal Loirat; Véronique Frémeaux-Bacchi. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:60.
- 3- Josep M. Campistol; Manuel Arias; Gema Ariceta; Miguel Blasco; Mario Espinosa; Josep M. Grinyó; Manuel Praga; Roser Torra; Ramón Vilalta; Santiago Rodríguez de Córdoba. Actualización en síndrome urémico hemolítico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Sociedad Española de Nefrología 2013;33(1):27-45.
- 4- Zayd L. Al-Nouri; Jessica A. Reese; Deirdra R. Terrell; Sara K Vesely; James N. George. Drug – induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. Blood, 22 January 2015. Volume 125, number 4.

- 5- Jill Adamski. Thrombotic microangiopathy and indications for therapeutic plasma exchange. American Society of Hematology. 5 dic 2014. Vol N°1: 444-449.
- 6- M Scully; S Cataland; P Coppo; J de la Rubia; KD Friedman; J Kremer Hovinga; B Lämmle; M Matsumoto; K Pavenski; E Sadler; R Sarode; H Wu; Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 2016. doi: 10.1111/jth.13571.
- 7- A Sanchez Lucero. Actualizaciones en microangiopatía trombóticas. Sociedad Argentina de Hematología Vol19:51-58 Número extraordinario XXII congreso Octubre 2015.
- 8- Moschkowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. Proc NY Pathol Soc; 1924: 24: 21-4.
- 9- Jessica A. Reese; Darrshini S. Muthurajah; Johanna A. Kremer Hovinga; Sara K. Vesely; Deirdra R. Terrell; James N. George. Children and Adults With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated With Severe, Acquired Adamts13 Deficiency: Comparison Of Incidence, Demographic and Clinical Features. Blood Cancer 2013; 60:1676.
- 10- D. R. Terrell; L. A. Williams; S. K. Vesely; B. La Mmle; J. A. K. Hovinga; J. N. George. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3: 1432–1436.
- 11- Alex R. Constantinescu; Martin Bitzan; Lynne S. Weiss; Erica Christen; Bernard S. Kaplan; Avital Cnaan; Howard Trachtman. Non-Enteropathic Hemolytic Uremic Syndrome: Causes and Short-Term Course. American Journal of Kidney Diseases, Vol 43, No 6 (June), 2004: pp 976-982.
- 12- Gonzalo Eymin; Maricarmen Andrade; Max Andresen; Jaime Pereira. Púrpura trombótica trombocitopénica: Revisión de la literatura a partir de 18 casos. Revista Médica Chile 2008; 136: 1518-1527.
- 13- Barrientos Gonzalo; Michelangelo Hernan. Microangiopatía trombótica en adultos. MEDICINA (Buenos Aires) 2006; 66: 289-295.
- 14- William R. Bell; Hayden G. Braine; Paul M. Ness; Thomas S. Kickler. Improved Survival in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura–Hemolytic Uremic Syndrome — Clinical Experience in 108 Patients. N Engl J Med 1991; 325:398-403 August 8, 1991.
- 15- A. Deroux; M. Sirodot; N. Daguindau; C. Barro; L. Coppo; Bouillet L. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura in two French centers: A series of 27 patients. Rev Med Interne. 2016 Jan; 37(1):13-8. Doi: 10.1016/j.revmed.2015.05.003. Epub 2015 Jun 9.
- 16- Sara K. Vesely; James N. George; Bernhard Lämmle; Jan-Dirk Studt; Lorenzo Alberio, Mayez A. El-Harake; Gary E. Raskob. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. BLOOD, 1 July 2003. Volume102, Number 1.
- 17- X. Long Zheng. ADAMTS13 and von Willebrand Factor in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Annu Rev Med. 2015; 66: 211–225.

- 18- Valentina Bianchi; Rodolfo Robles; Lorenzo Alberio; Miha Furlan; Bernhard Laëmmle. Von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *BLOOD*, 15 July 2002 Volume 100, Number 2.
- 19- Mariana Alejandra Rivero; Juan Antonio Passucci; Edgardo Mario Rodriguez; Alberto Ernesto Parma. Role and clinical course of verotoxigenic *Escherichia coli* infections in childhood acute diarrhoea in Argentina. *Journal of Medical Microbiology* (2010), 59, 345–352.
- 20- James N. George. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *BLOOD*, 15 August 2000 z Volume 96, Number 4.
- 21- Mini Michael; Elizabeth J. Elliott; Jonathan C. Craig; Greta Ridley; Elisabeth M. Hodson. Interventions for Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 53, No 2 (February), 2009: pp 259-272.
- 22- Ve´ronique Fremeaux-Bacchi; Fadi Fakhouri; Arnaud Garnier; Frank Bienaime; Marie-Agne`s Dragon-Durey; Ste´phanie Ngo; Bruno Moulin; Aude Servais; Francis Provot; Lionel Rostaing; Ste´phane Burtey; Patrick Niaudet; Georges Desche´nes; Yvon Lebranchu; Julien Zuber; Chantal Loirat. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 554–562, April, 2013.
- 23- Elena Bresin; Erica Daina; Marina Noris; Federica Castelletti; Rumen Stefanov; Prudence Hill; Timothy H.J. Goodship; Giuseppe Remuzzi. Outcome of Renal Transplantation in Patients with Non–Shiga Toxin–Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Prognostic Significance of Genetic Background. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 88–99, 2006.