

# Microangiopatías trombóticas (SUH/ PTT)

Julio C. Sanchez Avalos

División Hematología, Hospital de Clínicas, UBA



SIMPOSIO

HEMATOLOGIA, Vol. 5 N° 2: 64-65  
Octubre-Noviembre, 2001

Las MAT son síndromes caracterizados por fiebre, alteraciones renales y neurológicas, plaquetopenia y anemia hemolítica traumática, provocados por trombosis plaquetarias o fibrinoplaquetarias en distintos órganos. El SUH y la PTT son a veces difíciles de distinguirlas y ambas tienen formas de presentación idiopáticas y secundarias o asociadas a diferentes causas (infecciones bacterianas o virales, drogas, hormonas, neoplasias, quimioterapia, embarazo y parto, trasplante de órganos, etc.) y pueden ocurrir en forma esporádica, recurrentes y familiares, a veces asociados a déficit del factor H del complemento. El SUH asociado a E.Coli, por cepas enterohemorrágicas productoras de toxinas tipo Shiga, es la más frecuente y ocurre en forma endémica en nuestro país predominantemente en niños y su fisiopatología es la mejor conocida, aunque todavía no es claro porque solamente un bajo porcentaje de niños que tienen esta infección desarrollan SUH.

La patogenia más aceptada para la trombosis de la microcirculación en el SUH/ PTT es la lesión o "activación" de la célula endotelial (CE). Las causas y los mecanismos que provocan esta lesión endotelial deben ser múltiples, considerando sus diferentes y variadas etiologías. En el caso del SUH asociado a E.Coli, la lesión de la CE es por la toxina Shiga, efecto que podría estar potenciado por endotoxinas, citoquinas inflamatorias, etc., y tal vez facilitado por condiciones inmunológicas, genéticas, etc.- En las demás formas de SUH/ PTT la lesión de la CE se ha relacionado a infección (HIV), lesión tóxica (quimioterapia) o a la aparición en plasma de complejos inmunes o tal vez con mayor importancia, anticuerpos anti-CE de la microcirculación (anti-CD36 u otros antígenos) o de

proteínas que inducen su apoptosis o por mecanismos no conocidos. No puede descartarse lesiones inducidas por "citoquinas inflamatorias" y tampoco la existencia de factores predisponentes o condicionantes inmunológicos, hormonales o genéticos.

En cuanto al mecanismo de la trombosis también debe ser consecuencia de múltiples alteraciones. Se ha postulado que el aumento de los niveles de "multímeros ultragrandes de FvW" (MUG - FvW), similar a los que existen en la CE (FvW endotelial) y que tiene potente actividad agregante plaquetaria sería la causa de la trombosis plaquetaria. Recientemente se ha descrito que en pacientes con PTT existe una deficiencia cuantitativa y/o cualitativa de la "proteasa del FvW" (Pr vW), que es una metaloproteinasa que normalmente degrada la molécula del FvW y disminuye los multímeros de alto p.m. Esta deficiencia sería hereditaria en las PTT familiares y por la aparición de un anticuerpo anti-proteasa, en las PTT esporádicas o recurrentes. Sin embargo, déficit de esta proteasa, no fue encontrada en pacientes con SUH y tampoco en PTT asociados a trasplantes de órganos, lo cual demuestra claramente que existen mecanismos alternativos para inducir el mismo tipo de trombosis de la microcirculación. Por otra parte su nivel puede estar descendido en neonatos, tercer trimestre de embarazo, cirrosis hepática, enfermedades inflamatorias y neoplasias, sin evidencias de MAT. Otros autores han descrito el hallazgo constante de "multímeros de bajo p.m." en la fase aguda, independientemente de las formas clínicas de SUH/PTT, que tendrían mayor actividad agregante plaquetaria y que serían consecuencia de una fragmentación de la molécula de FvW por proteasas al-

ternativas (calpaina, proteasas leucocitarias, plasmina, etc.)

En resumen, si bien la anormal proteólisis de la molécula del FvW (formación de multímeros ultragrandes o de bajo p. M.) por alteración de la proteasa normal (déficit o anticuerpos) o por aparición de proteasas alternativas, es seguramente un mecanismo intermedio importante en la trombosis de las MAT, creemos que esta trombosis debe ser consecuencia de un mecanismo más complejo y global cuya base es la lesión de la CE con pérdida de su tromboresistencia y aparición de múltiples actividades trombogénicas (expresión de FT, alteración del sistema de Ectoadepeasa, de trombomodulina prot. C-S, liberación de FvW endotelial, formación de "micropartículas" con alta actividad trombogénica, etc.), a veces tal vez asociados a factores genéticos de trombofilia, como F V Leiden.

La mejoría de estos pacientes con infusión de plasma o plasmaferesis, si bien puede explicarse por dar una proteasa deficiente y/o remover un anticuerpo antiproteasa, en otros casos podría remover

anticuerpos o sustancias tóxicas o apoptóticas para la CE o dar factores que modulen la función endotelial, etc., que también expliquen la influencia favorable de la plasmaferesis observados en algunos pacientes con SUH. Estudios futuros de las proteasas del FvW y de la función y polimorfismo genético de la CE, y del porque de la aparición de anticuerpos anti-CE de la microcirculación, permitirá seguramente conocer mejor la fisiopatología del SUH/PTT.

## BIBLIOGRAFIA

1. Eldor, A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. *Clin. Haematol.*, 1998, 11: 475-495.
2. Furlan, M., Lammie, B. Von Willebrand Factor in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Thromb. Haemostasis*, 1997, 82: 592-600.
3. Sanchez Avalos, J.C. Microangiopatías trombóticas: SUH/ PTT. Aspectos Fisiopatológicos- *Medicina (Bs. Aires)* 2000; 60: 46: 58
4. Raife, T, Lentz, S, Atkinson, B. Et al. Factor V Leiden: a risk factor for thrombotic microangiopathy. *Thromb. Haemostasis*, 2001, 86: Suppl, abstract: P. 1085.