



EL CLUB DE NEFROLOGÍA

Fracaso renal agudo con fallo multiorgánico secundario a síndrome hemolítico-urémico-púrpura trombótica trombocitopénica

R. Sánchez, I. Blanco*, F. Mampaso, S. Macías***, M. Heras, C. Mon, M. J. Fernández Reyes y F. Álvarez-Ude**

Servicio de Nefrología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Segovia. **Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal. ***UCI. Hospital General de Segovia.

Mujer de 71 años que acudió al servicio de urgencias por diarrea sanguinolenta de 3 días de evolución, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Entre sus antecedentes personales destacaban: Hipertensión arterial esencial en tratamiento con valsartán e hidroclorotiazida; apendicetomía y un síndrome depresivo tratado con amitriptilina.

La exploración física a su ingreso mostraba: TA 90/60 mmHg; deshidratación cutáneo-mucosa; auscultación cardiaca arritmica; abdomen doloroso a la palpación con signos de irritación peritoneal y heces sanguinolentas en el tacto rectal. Datos analíticos iniciales: Hto 31%; Hb 10 g/dL; plaquetas: 28.000; actividad de protrombina: 81%, tiempo de cefalina: 34", fibrinógeno: 640, dímero D: 6 ng/ml; leucocitos 13.000 con desviación izquierda; Cr: 4 mg/dL con patrón de isquemia renal (Na^+ : 10 mEq/L, Cr_0 : 277 mg/dL); sedimento con microhematuria y proteinuria ++. En el frotis de sangre periférica aparecieron abundantes esquistocitos y el estudio hemolítico mostró: LDH: 1044; haptoglobina inapreciable; hemopepsina: 1 gr/L, Coombs directo y anticuerpos antiplaquetarios negativos y punción de médula ósea con hiperplasia megacariocítica y cambios reactivos en el resto de las series.

Correspondencia: Dra. Rosa Sánchez

Servicio de Nefrología
Hospital General de Segovia
Ctra. de Ávila, s/n
40002 Segovia
E-mail: rsanchez@hgse.sacyl.es

Con el diagnóstico inicial de fracaso renal agudo por síndrome hemolítico urémico-púrpura trombótica trombocitopénica (SHU/PTT), fibrilación auricular y depleción de volumen, se intentó inicialmente mejorar la hemodinámica con digitalización y expansión de volumen. Posteriormente se realizó colonoscopia de urgencia donde se observaron áreas isquémicas irregulares en fase precoz y un TAC abdominal donde se evidenciaban asas intestinales edematosas y engrosadas, líquido libre en fondo de saco de Douglas con captación de contraste por la arteria mesentérica superior. Ante el empeoramiento hemodinámico, oligoanuria y aumento del dolor abdominal, se realizó laparotomía que mostró una isquemia intestinal extensa procediéndose a la resección de 39 cm de intestino delgado con aspecto necrótico y coloración pardo-hemorrágica al corte. El estudio anatomopatológico mostró áreas extensas de hemorragia en mucosa y submucosa e infiltrado inflamatorio crónico inespecífico sin trombos intraluminales.

Tras la intervención ingresó en UCI precisando drogas vasoactivas, respiración asistida y sedación, hemodiafiltración continua y alguna sesión de hemodiálisis. Simultáneamente, se inició plasmáferesis (12 en total) reponiendo con plasma fresco congelado (1 litro y medio por sesión), metilprednisolona intravenosa (1 mg/kg/día) y antibioterapia de amplio espectro. Hemocultivos, coprocultivos, urocultivos y serología viral, incluyendo VIH fueron negativos. El estudio inmunológico mostró complemento discretamente disminuido (C_3 : 77 mg/dl; C_4 : 12 mg/dl) y proteína C reactiva de 9 mg/dl.

Durante los 14 días que permaneció en UCI se mantuvo en respiración asistida necesitando varias

Este caso fue presentado como «Caso Especial» en la Reunión de Nefropatología celebrada en San Lorenzo de El Escorial (Madrid) el 27 y 28 de marzo de 2004. Esta reunión está patrocinada por Novartis Pharma.

transfusiones por anemia severa (Hto<15%) con persistencia analítica de hemólisis y plaquetopenia. El deterioro de función renal persistió y desarrolló un estatus epiléptico tratado con difenilhidantoína intravenosa con TAC cerebral normal. Además presentó fiebre con condensación pulmonar y hemorragia digestiva severa con úlcus sangrante en la gastroscopia. Tras retirar la sedación, se mantuvo en coma arreactivo y falleció en situación de fallo multiorgánico.

Se realizó necropsia, limitada a cavidad abdominal (condicionada por la familia) con los siguientes hallazgos: ascitis y gran hematoma retroperitoneal con riñones, hígado, bazo, páncreas y suprarrenales de tamaño y peso normal y aspecto congestivo. El estudio anatomopatológico mostró lesiones de microangiopatía trombótica (MAT) con trombos intraluminales en arteriolas y capilares localizados a nivel de riñón, bazo, hígado, suprarrenales y pulmones. Los riñones fueron los órganos más afectados. La microscopía óptica renal mostró MAT con afectación a nivel glomerular y difusa de capilares dilatados, a veces congestivos, con trombos y mesangiólisis (fig. 1). De forma llamativa y generalizada aparecieron trombos intraluminales constituidos por hematíes y fibrina (fig. 2) y más llamativos con la tinción de PTHA (fig. 3). De forma ocasional se evidenciaron imágenes de doble contorno (fig. 4). Otros hallazgos necróticos: neumonía intersticial aguda y restos de membrana hialina; úlcera duodenal y arteriosclerosis leve en grandes vasos.

En base a los datos obtenidos, fue diagnosticada de MAT que clínica e histológicamente se comportó como un SHU con amplia afectación sistémica que, finalmente, causó la muerte de la paciente.

DISCUSIÓN

SHU/PTT son microangiopatías trombóticas que se caracterizan por la tríada: anemia hemolítica micro-

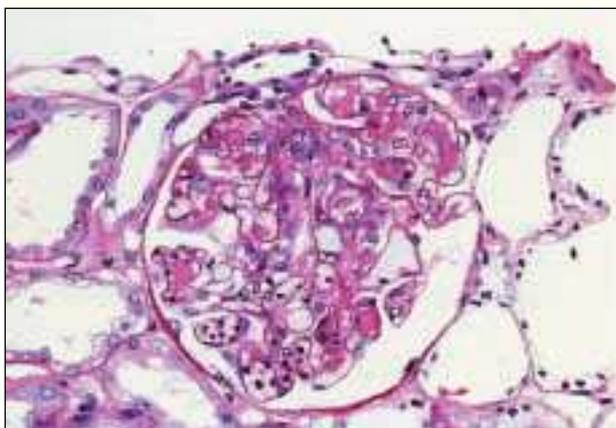


Fig. 1.—MAT glomerular. Dilatación vascular y espacio mesangial de aspecto fibrilar (mesangiólisis). Técnica de PAS.

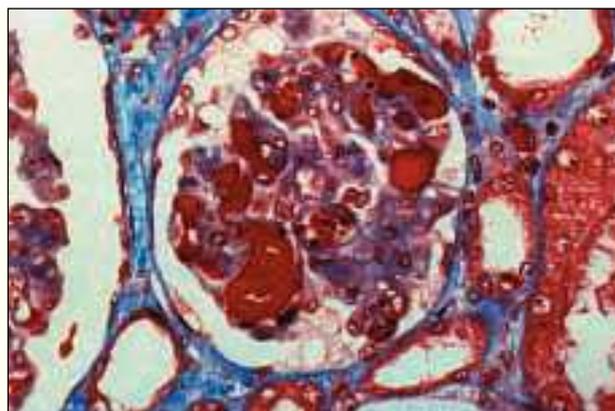


Fig. 2.—MAT glomerular. Trombos intraluminales (Masson).

angiopática, trombocitopenia y agregados plaquetarios que ocluyen la luz de arteriolas y capilares a distintos niveles causando daño isquémico. Ambas entidades se distinguen básicamente por la clínica, siendo el riñón el órgano predominantemente afectado en el SHU mientras que en la PTT es el sistema nervioso central y, en general, existe una mayor afectación sistémica¹.

El conocimiento del SHU/PTT ha evolucionado de forma progresiva a lo largo del último siglo. La PTT fue descrita por primera vez por Moschovitz en 1925 como una enfermedad caracterizada por la presencia de trombos hialinos en distintos órganos². Posteriormente Gasser en 1955 usó el término de SHU en 5 niños con fracaso renal agudo severo con necrosis cortical y desenlace fatal. En los últimos años ha habido importantes avances en el estudio patogénico y genético del SHU/PTT. En 1982, se describe que la formación de trombos plaquetarios es consecuencia del acúmulo de largos multímeros del Factor Von Willebran (vWF). Kamali y colaboradores en 1985, asocian SHU con infecciones entéricas por *Escherichia Coli* productor de la toxina de Shiga. Warwicker relaciona deficiencias genéticas en el Factor H del sistema del complemento con el SHU y Levi la PTT, con mutaciones en la proteasa del vWF. Tsai señala que algunos casos de PTT pueden ser debidos a la presencia de anticuerpos dirigidos frente a la proteasa del vWF³⁻⁵.

En la patogénesis de la PTT ha sido implicada la deficiencia en la proteasa del vWF, también denominada metaloproteína *ADAMTS13* (A-Disintegrin-like And Metalloprotease con TromboSpondin tipo 1), encargada de fragmentar los multímeros ultralargos del vWF. Esta proteasa es sintetizada predominantemente en el hígado, codificada en el cromosoma 9q34 y su actividad puede estar reducida por mutaciones en el gen o bien ser inactivada por inhibido-

res de origen autoinmune. Pero estas deficiencias de *ADAMTS13* no son específicas de la PTT dado que los niveles pueden estar reducidos en ciertas condiciones patológicas como cirrosis, uremia, estados inflamatorios agudos, postoperados, recién nacidos, etc... En condiciones normales los multímeros de vWF secretados por las células endoteliales, son degradados por esta proteasa. La actividad de *ADAMTS13* se ha visto reducida en pacientes con PTT (incluso por debajo de 0.1 U/ml en casos severos) debido a mutaciones genéticas de *ADAMTS13* en las formas familiares de PTT y presencia de inhibidores autoinmunes en las formas adquiridas. Estas deficiencias serían responsables del acúmulo de los multímeros VL-vWF que al unirse con la glicoproteína Ib α de las plaquetas induciría su agregación. Se ha visto que en los pacientes con PTT, los trombos plaquetarios son ricos en vWF produciendo oclusión de arteriolas y capilares de la mayoría de los órganos^{1,4,5,6,7}.

En el 90% de los casos el SHU «típico» se asocia a diarrea producida por *E. Coli* 0157:H7 productor de la toxina de Shiga. Esta potente toxina, se uniría al receptor Gb3 de las células del epitelio, intestinal y tubular renal, endotelio glomerular, monocitos y plaquetas provocando, directamente o a través de la activación de mecanismos inflamatorios y procoagulantes, daño oxidativo, trombosis microvascular y destrucción de las mismas^{1,8,9}. Mutaciones de ciertos genes situados en el cromosoma 1q32 codifican la síntesis de *Factor H* (gen HF1) y de proteínas MCP encargadas de la protección celular (genes RCA). Estas deficiencias explicarían que en presencia de alguna situación patológica, se vería mermada la capacidad de proteger las superficies celulares de la acción del sistema del complemento produciéndose así daño endotelial, inflamación y trombosis¹⁰.



Fig. 3.—MAT glomerular. Trombos de fibrina en la luz vascular que se tiñen específicamente con al técnica de PTHA (phosphotungstic acid-hematoxylin).

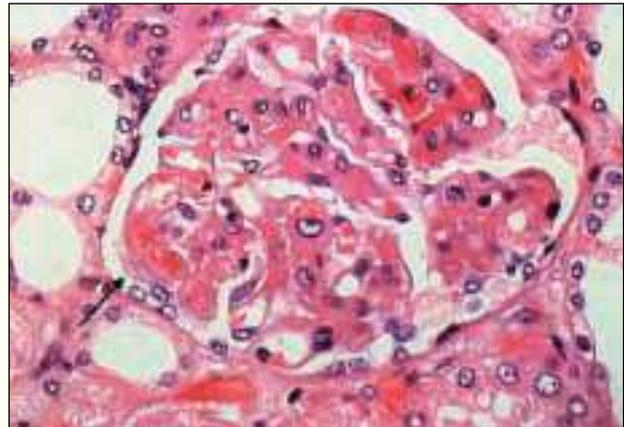


Fig. 4.—MAT glomerular. Neoformación de membrana basal con imagen de doble contorno (flecha) (H&E).

Aunque la mayoría de los casos de SHU/PTT son idiopáticos, la etiología de estos desórdenes microvasculares puede ser variada entre las que se encuentran: la toxina de Shiga liberada por el *E. Coli* 0157:H7, infecciones neumocócicas y víricas, incluido VIH. También se ha asociado con neoplasias, sobre todo con adenocarcinomas del tracto gastrointestinal, páncreas y próstata, presencia de anticuerpos antifosfolípido y embarazo. El uso de anticonceptivos orales y fármacos como la quinidina, mitomicina c, ciclosporina, tacrolimus, OKT3, sirolimus, ticlopidina y clopidogrel también ha sido descrito como factores precipitantes de éstos síndromes así como la existencia de casos familiares¹¹⁻¹⁴. La tabla I resume la etiología y patogénesis del SHU/PTT.

SHU/PTT puede debutar con pródromos gastrointestinales, en forma de diarrea aguda, hemorragia digestiva, abdomen agudo con ocasional perforación

Tabla I. Etiopatogenia SHU/PTT

| Formas genéticas | Formas adquiridas |
|--|--|
| PTT: Déficit de ADMST13 | Toxina de Shiga |
| - Mutaciones cromosoma 9 | Neuroaminidas |
| - Autoanticuerpos | Asociada a fármacos: |
| - Déficits funcionales | - Clopidogrel/Ticlopidina; anticonceptivos |
| | - Antineoplásicos |
| | - Ciclosporina, OKT3, rapamicina |
| SHU atípico | Neoplasias |
| Mutaciones cromosoma 1: | Embarazo: PTT, SHU, HELLP |
| Sistema RCA | Gen HF1: Déficit Factor H |
| | Enfermedades sistémicas |
| Gen MCP: Déficit en protección celular | - LES, Esclerodermia, VIH |
| | - HTA maligna, antifosfolípido |
| Déficit Factor V Leiden | Trasplante de órganos |

intestinal, pancreatitis o diabetes insulino dependiente. Son frecuentes la fiebre y presencia de púrpura. La lesión renal suele cursar con hipertensión y oliguria. La afectación cardíaca puede desencadenar arritmias e insuficiencia cardíaca y la neurológica convulsiones y coma. Los hallazgos del laboratorio demuestran anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos, aumento de LDH y bilirrubina indirecta, disminución de haptoglobina y hemopepsina, trombocitopenia que suele ser severa y test de Coombs negativo (excepto en el caso de SHU asociado a *Streptococcus pneumoniae*). Los niveles de fibrinógeno y sus productos de degradación (PDF) suelen estar normales o elevados con el resto de los parámetros de la coagulación en los límites normales. En el estudio realizado por Chandleret y colaboradores observaron que niveles elevados de PDF, del plasminógeno tisular (t-PA) y del activador-inhibidor del plasminógeno indicaban daño vascular y desarrollo de SHU en niños^{15,16}.

SHU/PTT se han definido como microangiopatías trombóticas, con alteraciones patológicas similares y manifestaciones clínicas diferentes. Las lesiones vasculares van a ser diferentes dependiendo del momento evolutivo. Ambas se caracterizan por daño endotelial con formación de trombos intraluminales de plaquetas y de fibrina que ocluyen arteriolas y capilares en distintos órganos. Hosler y colaboradores basándose en el estudio histológico de 56 autopsias de pacientes con SHU y PTT, distinguen ambos síndromes basándose en la diferente severidad y distribución de los trombos así como por la composición de los mismos. En la PTT encuentran que los trombos son predominantemente plaquetarios y en el SHU son ricos en fibrina. Además, la afectación sistémica en la PTT es más amplia con afectación variable de vasos cerebrales, cardíacos, esplénicos, intestinales, suprarrenales y renales mientras que en el SHU la afectación renal suele ser severa y son excepcionales las lesiones cardíacas¹⁷. En el riñón, las lesiones histológicas pueden afectar predominantemente a los glomérulos (*MAT glomerular*), a las pequeñas arterias (*MAT vascular*) o expresarse como una necrosis cortical. En las formas glomerulares puede aparecer, dependiendo de la severidad y la duración de las lesiones, un engrosamiento de la pared capilar en las fases iniciales, con posterior interposición de células mesangiales que dan lugar a imágenes de doble contorno; en la luz capilar pueden verse hematíes fragmentados, fibrina y trombos plaquetarios; el mesangio puede aparecer hiper celular y en casos más graves, mesangiólisis con imagen de dilatación capilar. Los trombos intraluminales se ven sólo en algunos glomérulos y si la lesión glomerular es muy importante pueden producir ne-

crosis cortical parcheada. Las formas de predominio vascular afectan a las arterias interlobulares y arteriolas y se caracterizan por la presencia de trombos intraluminales, proliferación intimal e hiperplasia simulando hojas de cebolla, que, a veces, originan cambios isquémicos glomerulares con retracción del ovillo e imagen glomeruloquística, cuando la afectación es difusa. Las secuelas crónicas tras la fase aguda pueden manifestarse histológicamente en forma de glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Estos cambios son similares a las lesiones microvasculares que aparecen en la nefroangiosclerosis maligna y la esclerodermia^{15,18}.

Se han descrito como factores de mal pronóstico del SHU/PTT: la severidad de la enfermedad aguda, el desarrollo de fracaso renal agudo, hipertensión arterial y de colitis isquémica; la afectación del sistema nervioso central; la necesidad de tratamiento dialítico durante más de 4 semanas con persistencia de oliguria; los niveles de Proteína C Reactiva, IL6, IL10, IL1Rc y leucocitos así como la presencia en la biopsia renal de MAT vascular, afectación glomerular mayor del 50% y necrosis cortical. En un metaanálisis realizado por Garg y colaboradores, analizan los factores pronósticos en 3.476 pacientes con SHU asociado a diarrea señalando que un 9% de los casos mueren, el 3% precisan diálisis crónica y en el 25% de los pacientes quedan secuelas en forma de hipertensión, proteinuria mayor de 1gr/día o IRC establecida. La muerte y la aparición de secuelas renales se correlacionó de forma directa con la afectación del sistema nervioso central y con la necesidad inicial de tratamiento dialítico objetivándose un mejor pronóstico en los pacientes tratados con plasmáferesis¹⁹.

El diagnóstico diferencial inicial entre ambos síndromes es difícil dado que los síntomas de la PTT son similares a los del SHU. Actualmente, el instrumento más eficaz para establecer el diagnóstico y tratamiento más adecuado de la PTT es medir la actividad clínica de la proteasa *ADAMTS13* e identificar las mutaciones genéticas responsables de las formas de PTT congénitas^{7,20,21}. De manera similar, en el SHU atípico la cuantificación de la actividad del *Factor H* y la identificación de mutaciones en dicho factor y en el sistema MCP, puede ser de gran utilidad diagnóstica¹⁰. En el SHU asociado a diarrea evaluar la infección por *E. Coli* en cultivos o bien la toxina de Shiga mediante test serológicos²².

El tratamiento preventivo del SHU consistiría en: prevenir la infección por *E. Coli* mediante medidas higiénico-sanitarias; evitar antibióticos y antidiarreicos en la fase aguda de la gastroenteritis y enviar a los pacientes a centros con unidad de cuidados intensivos haciendo un adecuado aporte de líquidos y

electrolitos y soporte hemodinámico. El tratamiento de elección del SHU/PTT es la plasmaféresis diaria y reposición con plasma fresco o criosobrenadantes, hasta que el recuento de plaquetas se normalice y cese la hemólisis. Una excepción a la plasmaféresis es el SHU en niños tras episodio diarreico dado que la evolución suele ser favorable y el inducido por neuroaminidasa. La infusión aislada de plasma fresco (25-30 ml/Kg/día) es menos efectiva que la plasmaféresis pero puede ser temporalmente una alternativa terapéutica. Otras medidas de eficacia dudosa son: corticosteroides, inmunosupresores como vincristina, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, anticuerpos monoclonales como el rituximab e inmunoglobulinas intravenosas. La esplenectomía y la nefrectomía bilateral se han utilizado con éxito en algunos casos seleccionados. El tratamiento dialítico debe instaurarse precozmente así como el control de la hipertensión arterial con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El beneficio del tratamiento con esteroides y agentes antiplaquetarios ha sido cuestionado y las transfusiones de plaquetas pueden empeorar el pronóstico por inducir más daño orgánico.

Las terapias futuras del SHU/PTT irían enfocadas en las formas genéticas hacia el desarrollo de: *Factor H* purificado, moléculas recombinantes inhibitoras del complemento y proteasa *ADAMTS13* recombinante y en las formas adquiridas: vacunas frente al *E. Coli157:H7*, resinas con capacidad de unión a la shigotoxina o bien anticuerpos neutralizantes de la misma como el ácido aurin tricarbóxico.

DISCUSIÓN

Dr. Ramón Vilalta (Barcelona): ¿Consideras que la hemodiálisis al aclarar citoquinas y/o toxinas circulantes como la de *Shiga* podría contribuir a disminuir el daño glomerular y evitar el uso de plasmaféresis?

Dra. Sánchez: No hay duda que las técnicas de depuración renal, sobre todo las continuas, pueden ser útiles en casos de FRA secundario a SHU asociado a la toxina de *Shiga*, para aclarar citoquinas y mediadores inflamatorios. Recientemente se ha visto que las técnicas extracorpóreas (CVVH y CVVHD) utilizando hemofiltros de alto flujo, permiten un buen aclaramiento de IL-1ra, IL-1β y IL-6 en pacientes críticos con sepsis²⁵. Aplicando estas técnicas a casos de SHU severos, la eliminación de citoquinas podría atenuar las lesiones en otros órganos y mejorar la evolución y el pronóstico, pero no de forma aislada. La plasmaféresis ha demostrado su

eficacia en el SHU por ser una técnica capaz de eliminar los multímeros largos del vWF, posibles anticuerpos circulantes y aportar mediante la infusión de plasma fresco o derivados, posibles deficiencias de *Factor H* o bien de *ADAMTS13*. Ambas técnicas serían complementarias. Una hipotética alternativa terapéutica, que podría llevarse a cabo, sobre todo en los casos de SHU-PTT recidivantes, que precisan hemodiálisis, sería el aporte de plasma fresco intradialítico.

Dr. Francisco Rivera (Ciudad Real): En numerosos pacientes con SHU/PTT no se evidencia ninguna etiología con base inmunológica, por ello, ¿podrías concretar algo más sobre las indicaciones y mecanismo de acción de los bolos de esteroides en el tratamiento del episodio agudo?

Dra. Sánchez: El tratamiento fundamental y de primera línea en ambos síndromes es la plasmaféresis. Los corticoides están indicados sobre todo en las formas adultas, como terapia adicional cuando la respuesta inicial al tratamiento con plasmaféresis es pobre con persistencia de plaquetopenia, hemólisis o exacerbación de la enfermedad aguda. El objetivo del tratamiento con esteroides sería disminuir el secuestro de plaquetas a nivel esplénico, limitar el daño vascular al frenar los mecanismos proinflamatorios y protrombóticos que se ponen en marcha ante el daño endotelial y limitar la producción de autoanticuerpos. No obstante, su eficacia es dudosa dado que las remisiones con corticoides son similares a los no tratados^{1,7,15,23}.

Dr. Rafael Poveda (Barcelona): ¿Por qué no se planteó el diagnóstico de PTT desde que se conoció la presencia de afectación extrarrenal?

Dra. Sánchez: En adultos, ambos síndromes son considerados de forma conjunta por algunos autores¹. En el caso que hemos presentado, el debut clínico inicial con FRA severo, así como los hallazgos anatomopatológicos con predominio de la afectación renal sobre el resto de los órganos, nos orientan hacia el diagnóstico de SHU. La distinción clínica entre ambos síndromes a veces es difícil por las siguientes razones: no todos los casos de trombocitopenia y hemólisis microangiopática son secundarios a PTT/SHU; segundo, no hay bases para excluir un caso de PTT por la presencia de creatinina elevada, y tercero, algunos casos de SHU asociados a diarrea o bien por deficiencias en el factor H pueden acompañarse de complicaciones neurológicas. Tsai propone eliminar el término SHU/PTT y definir la PTT como un estado protrombótico microvascular causado por una deficiencia severa de *ADAMTS13*. El análisis de la actividad de la metaloproteasa y de sus inhibidores, del *Factor H* del sistema del complemento, así como el estudio de las mutaciones ge-

néticas, conduciría al correcto diagnóstico, ayudaría a identificar a los pacientes predispuestos a desarrollar las complicaciones trombóticas y también a la aplicación de un tratamiento correcto con plasmaféresis y/o infusión de plasma o bien inmunosupresores, cuando las deficiencias fueran de origen adquirido^{7, 10, 20, 21}.

Dr. Rafael Poveda (Barcelona): ¿Se detectó en la paciente alguna infección por *E. Coli*?

Dra. Sánchez: Todos los estudios microbiológicos realizados fueron negativos: hemocultivos, coprocultivos y urocultivos. No obstante, no se realizaron test serológicos específicos ni en sangre ni en heces para enterobacterias.

Dr. Miguel Ángel de Frutos (Málaga): ¿Tiene alguna utilidad en la práctica clínica determinar la presencia de anticuerpos anti-vWF-clearing proteasa para precisar la etiología de la microangiopatía trombótica y, en su caso, tendría alguna implicación terapéutica?

Dra. Sánchez: En un 70-80% de los casos de PTT adquiridas se han encontrado inhibidores autoinmunes de la actividad de ADAMTS13 de tipo Ig G. Estos pacientes típicamente tienen niveles de ADAMTS13 por debajo de 0,1U/ml. La detección y cuantificación de estos anticuerpos puede ser de gran utilidad en la clínica para valorar la eficacia y sesiones de plasmaféresis que debe recibir el paciente y, sobre todo, para detectar casos refractarios y recurrentes en los que se pueden aplicar otras medidas antes de que el desenlace sea fatal. Recientemente se han utilizado con éxito Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, por su capacidad para reducir el título de inhibidores de la proteasa induciendo remisiones en pacientes con PTT refractaria y recurrente⁷.

Dr. Rafael Poveda (Barcelona): ¿Cómo se puede explicar la ausencia en el estudio necrópsico de lesiones vasculares en el intestino?

Dra. Blanco: En la resección del intestino delgado y en los cortes realizados en la autopsia, no se evidenciaron trombos intraluminales, aunque sí existían signos de extravasación hemática, que quizá se pueda explicar por la lesión endotelial. En la literatura la presencia de trombos vasculares en el intestino es poco frecuente, estando ello más descrito en la PTT.

Dra. Isabel García (Málaga): ¿Tenía esplenomegalia? y ¿qué tipo de lesiones aparecieron en el estudio microscópico del bazo?

Dra. Blanco: No presentaba esplenomegalia. El bazo pesaba 160 g sin alteraciones macroscópicas llamativas, salvo la presencia de un aspecto congestivo. Histológicamente se observaron de forma difusa trombos intraluminales en el bazo constituidos por un material granular eosinófilo que se teñía con

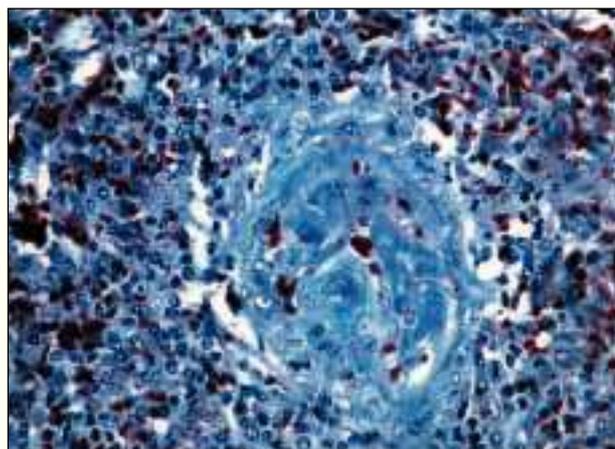


Fig. 5.—Bazo: arteriola con engrosamiento parietal y fibrosis laxa (Masson).

la técnica de Masson y, de forma ocasional, un engrosamiento vascular parietal subendotelial de aspecto fibrinoide (fig. 5), o más evolucionado con fibrosis laxa (fig. 6).

Dr. Miguel Ángel de Frutos (Málaga): Algunos estudios animan a aumentar la frecuencia o volumen de plasmaféresis en casos refractarios. ¿Se consideró en este caso, a la vista de la escasa respuesta, la posibilidad de realizar dos plasmaféresis diarias?

Dra. Sánchez: En casos refractarios, algunos autores recomiendan aumentar el volumen de infusión y/o frecuencia a dos sesiones diarias de plasmaféresis^{23,24} y fraccionando el volumen de plasma a infundir en un litro por sesión con el objetivo de evitar que el plasma infundido se recicle. Se consideró esta posibilidad, pero no fue posible debido a la falta de infraestructura y al mismo tiempo la necesidad de tratamiento hemodialítico continuo diario.

Dr. Miguel Ángel de Frutos: ¿Sigue indicado recurrir a la esplenectomía en casos de SHU/PTT refractarios?

Dra. Sánchez: La esplenectomía podría tener una indicación en pacientes con autoanticuerpos dirigidos frente a la proteasa del vWF que persisten en la circulación a pesar de la plasmaféresis y el tratamiento inmunosupresor. Actualmente se ha indicado en casos de SHU/PTT inducido por mitomicina C donde se ha visto que la plasmaféresis no es efectiva^{1,14}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moake JL: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347: 589-600, 2002.
2. Moschowitz E: An acute febrile pleiromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch Inter Med* 36: 89-93, 1925.

3. Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, Turnpenny P, Goodship JA: Genetic studies into inherited and sporadic haemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 53: 836-844, 1998.
4. Levy GG, Nichols WC, Lian EC: Mutations in member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 413: 488-494, 2001.
5. Tsai HM, Lian ECY: Antibodies to Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339: 1585-1594, 1998.
6. Richards A, Goodship JA, Goodship THJ: The genetics and pathogenesis of haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 431-435, 2002.
7. Tsai, HM: Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 14: 1072-1081, 2003.
8. King AJ: Acute inflammation in the pathogenesis of haemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 61: 1553-1564, 2002.
9. Ruiz Torres MP, Casighari F, Noris M, Macconi D, Galbusera M, Remuzzi G: Mecanismos del daño endotelial en la microangiopatía trombótica. *Nefrología* 23 (Supl. 3): 25-31, 2003.
10. Rodríguez de Córdoba S, Peña A, Rivera F, López Trascasa M, Sánchez Corral P: Factores genéticos de predisposición al síndrome hemolítico urémico. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología* 24: 9-12, 2004.
11. Tostivint I, Mougnot B, Flahault A, Vigneau C, Costa MA, Haymann JF, Sraer JD, Rondeau E: Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1228, 2002.
12. Schwimmer J, Nadasdy TA, Spatnik PF, Kaplan KL, Zand WS: The thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipients: a comparison of haemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 41: 471-479, 2003.
13. Barone GW, Gurley BJ, Abul-Ezz SR, Gokden N: Sirolimus induced thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis*, 42: 202-206, 2003.
14. Chiurciu C, Remuzzi G: Microangiopatía trombótica. *Nefrología* 23 Supl 3: 13-20, 2003.
15. Ruggeneti P, Noris M, Remuzzi G: Thrombotic microangiopathy. Hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 60: 831-846, 2001.
16. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, Ciol MA, Williams GD, Watking SL, Igarashi T, Tarr PI: Protrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 346: 23-32, 2002.
17. Picazo ML, Pérez B, Esteban I: El riñón como órgano diana en la microangiopatía trombótica. *Rev Esp Patol* 35: 259-268, 2002.
18. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes RB, Clark WF: Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *JAMA* 290: 1360-1370, 2003.
19. Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, Miura M, Hayashi S, Fujii Y, Ito E, Tsuji Y: Molecular characterization of ADAMTS gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood* 103: 1305-1310, 2004.
20. Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T: VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood* 103: 607-612, 2004.
21. Sjogren AC, Kaper JB, Caprioli A, Karpman D: Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of shiga toxin producing escherichia coli infection by antibodies to escherichia coli secreted protein B in children with haemolytic uremic syndrome. *Eur J Microbiol Infect Dis* 23: 208-211, 2004.
22. George JN: How treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura haemolytic uremic syndrome. *Blood* 151: 223-1229, 2000.
23. Von Baeyer H: Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 6: 320, 2002.
24. Morgera S, Slowinski T, Mmelzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, Zuckerman-Becker H, Wegner B, Müller JM, Baumann G, Kox WJ, Bellomo R, Neumayer HH: Renal replacement therapy with high-cut-off hemofilters: impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* 43: 444-453, 2004.