

Púrpura trombótica trombocitopénica hereditaria

María Mas Esteve. Hematología. Hospital General, Castellón

PALABRAS CLAVE: Púrpura, trombosis, trombocitopenia, hemólisis, hereditaria, insuficiencia renal, ictus, hiperbilirrubinemia, embarazo, plasma, ADAMTS13.

KEYWORDS: *Purpura, thrombosis, thrombocytopenia, hemolysis, hereditary, renal failure, stroke, hyperbilirubinemia, pregnancy, plasma, ADAMTS13.*

Especialidades: Hematología y Hemoterapia, Medicina Interna, Ginecología y obstetricia, Pediatría, Neurología, Nefrología.

Enlace a la revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31644845>

ABSTRACT

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), también conocida como síndrome de Upshaw-Schulman, es una enfermedad rara autosómica recesiva producida por mutaciones ADAMTS13, que suponen la ausencia o déficit severo en el plasma de la metaloproteasa ADAMTS13. ADAMTS13 se necesita para romper los multímeros del factor de von Willebrand recién sintetizados. La disminución de la actividad ADAMTS13 se asocia con multímeros del factor de von Willebrand de gran tamaño y un riesgo incrementado de trombosis microvasculares. Los pacientes con PTT hereditaria pueden parecer sanos, pero presentan un riesgo incrementado de trombosis. Esta revisión describe la historia, la patogénesis, la prevalencia, las características clínicas y el manejo actual de la PTT hereditaria, así como los posibles tratamientos futuros.

Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), also known as Upshaw-Schulman syndrome, is a rare autosomal recessive disorder caused by ADAMTS13 mutations that result in the absence or severe deficiency of the plasma metalloprotease ADAMTS13. ADAMTS13 is required for cleavage of newly synthesized von Willebrand factor multimers. Decreased ADAMTS13 activity is associated with an increased size of von Willebrand factor multimers and an increased risk of microvascular thrombosis. Patients with hereditary TTP may appear to be healthy, but their increased risk of critical thrombosis is always present. This review describes the history, pathogenesis, prevalence, clinical features, and current management of hereditary TTP, as well as potential future treatments.

ARTÍCULO

El gen ADAMTS13 se localiza en el cromosoma 9q34 y codifica para la metaloproteasa ADAMTS13. El sustrato de ADAMTS13 es el factor de von Willebrand que, tras su síntesis, se almacena como multímeros. Con el estímulo por estrés de cizallamiento, catecolaminas, citoquinas o histamina, los multímeros se exponen en la superficie de las células endoteliales o se liberan a plasma y ADAMTS13 rompe los multímeros. En ausencia de ADAMTS13, los multímeros provocan adherencia y agregación plaquetar espontánea.

Los pacientes con PTT hereditaria y niveles de ADAMTS13 indetectable pueden estar años asintomáticos. En situaciones con incremento del factor de von Willebrand como infección, inflamación o embarazo se pueden desencadenar episodios trombóticos. Pueden presentarse infartos isquémicos silentes sin situaciones inflamatorias concomitantes y sin incremento de los niveles de factor de von Willebrand.

Se han descrito más de 200 mutaciones de ADAMTS13, algunas se dan más frecuentemente en algunas áreas geográficas.

Los pacientes con PTT hereditaria presentan un riesgo incrementado de trombosis microvasculares a lo largo de toda su vida, pero hay 2 períodos que se asocian con un riesgo extremo, al nacimiento y durante el embarazo. El diagnóstico se debe considerar en todos los neonatos con hiperbilirrubinemia severa, especialmente cuando se acompaña de trombocitopenia. Durante la gestación deberemos sospecharla en pacientes con preeclampsia de inicio temprano (<25 semanas). Las infecciones, los traumatismos, el uso de drogas o una ingesta alcohólica excesiva pueden incrementar el riesgo de trombosis por aumento de la secreción endotelial de factor de von Willebrand. No obstante, los episodios agudos pueden no tener un desencadenante y las trombosis microvasculares pueden ser silentes. Ante pacientes jóvenes con un accidente isquémico transitorio o un ictus, sobre todo cuando hay trombocitopenia (aunque puede presentarse sin trombocitopenia y sin hemólisis), se debe considerar el diagnóstico de PTT. Es menos frecuente el infarto de miocardio. Puede presentarse como enfermedad renal aguda o crónica.

La PTT hereditaria se diagnostica más frecuentemente en la infancia. La presencia de un inhibidor funcional de ADAMTS13 o un elevado título de anti-ADAMTS13 IgG son datos en contra de la PTT hereditaria. La excepción es la presencia de hemólisis severa con una elevada concentración de hemoglobina libre en plasma que puede causar falsos positivos en la determinación del inhibidor funcional de ADAMTS13. La ausencia de inhibidor no excluye el diagnóstico de PTT adquirida. El dato más determinante para el diagnóstico de PTT hereditaria es la persistencia de un déficit severo de ADAMTS13 en remisión.

La infusión de plasma es suficiente para tratar los episodios agudos de PTT hereditaria. No obstante, en manifestaciones severas, debe realizarse recambio plasmático. En pacientes con síntomas recurrentes, la profilaxis con infusión de plasma es de utilidad, aunque la decisión de iniciar una profilaxis es difícil. Se sugieren infusiones de plasma a intervalos de 14 a 21 días, pero el umbral de ADAMTS13 que se requiere para prevenir el daño orgánico a largo plazo es desconocido. El desarrollo de aloanticuerpos inhibidores de ADAMTS13 en pacientes que reciben tratamiento con plasma se ha comunicado, pero no parecen afectar a la recuperación del nivel de ADAMTS13.

COMENTARIO

Durante los últimos 20 años se ha aprendido mucho sobre las causas de la PTT hereditaria. Sabemos muy poco sobre el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, que deberían ser seguidos regularmente para conseguir entender el riesgo de daño orgánico (fallo renal, riesgo cardiovascular, alteraciones neuropsicológicas) [1] y la supervivencia. Asimismo, parece que la

prevalencia podría ser mayor a la estimada en la actualidad (0,5-2 casos/millón de habitantes) si se implementaran estrategias de búsqueda activa de casos [2].

También sabemos poco sobre las manifestaciones clínicas como la hiperbilirrubinemia neonatal o la preeclampsia temprana [1], donde un registro prospectivo de estos casos con determinaciones de la actividad de ADAMTS13 mejoraría la supervivencia de los pacientes con PTT hereditaria con este debut. En cuanto a la presentación de la enfermedad como ictus o como deterioro de la función cognitiva secundaria a infartos silentes con trombopenia moderada y sin hemólisis [3], la determinación de la actividad de ADAMTS13 sería crucial en el diagnóstico. Además, en pacientes con el diagnóstico establecido de PTT hereditaria la realización de resonancia magnética cerebral, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento, mejoraría la detección de infartos silentes.

En un estudio [4], la frecuencia de ictus isquémico fue significativamente más elevada en pacientes con actividad disminuida de ADAMTS13 (70% de la actividad normal) comparado con aquellos pacientes con actividad de ADAMTS13 elevada (114% de la actividad normal). Esta observación sugiere que el riesgo de trombosis puede estar elevado en familiares heterocigotos y en hermanos de pacientes con PTT hereditaria.

En el futuro, el tratamiento con infusiones de ADAMTS13 recombinante, la terapia génica o las drogas anti-factor von Willebrand como el caplacizumab pueden disminuir costes y mejorar la calidad de vida de estos pacientes [5].

Con la disponibilidad de un tratamiento efectivo para estos pacientes es previsible que, durante los próximos 20 años, la PTT hereditaria sea reconocida más frecuentemente y manejada más efectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anne Sophie von Krogh, Anders Waage, Petter Quist-Paulsen. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016 Sep 27;136(17):1452-7.
2. von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, Langseth O, Thorstensen K, Brudevold R, Tjønnfjord GE, Lariadè CR, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost*. 2016 Jan;14(1):73-82.
3. Beauvais D, Venditti L, Chassin O, Joly B, Ameri A, Boisseau P, Lambotte O, Coppo P, Veyradier A, Denier C. Inherited Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Revealed by Recurrent Strokes in a Male Adult: Case Report and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jun;28(6):1537-1539.
4. Sonneveld MA, de Maat MP, Portegies ML, Kavousi M, Hofman A, Turecek PL, Rottensteiner H, Scheiflinger F, Koudstaal PJ, Ikram MA, Leebeek FW. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood*. 2015 Dec 17;126(25):2739-46.

5. Plautz WE, Raval JS, Dyer MR, Rollins-Raval MA, Zuckerbraun BS, Neal MD. ADAMTS13: origins, applications, and prospects. *Transfusion*. 2018 Oct;58(10):2453-2462.