



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ASPECTOS CLINICOS MAS RELEVANTES DE LA  
MICROANGIOPATIA TROMBOTICA PRIMARIA EN  
LA INFANCIA Y SU RESPUESTA TERAPEUTICA,  
EXPERIENCIA DE 20 AÑOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA LA

DRA. MARINA PILAR GÓMEZ NARVÁEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

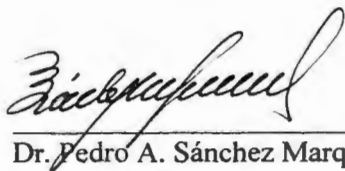
HEMATOLOGIA PEDIATRICA



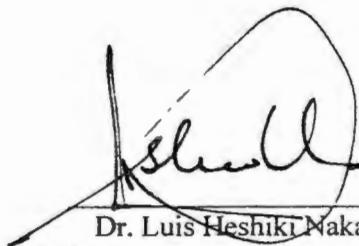
MÉXICO, D.F.

2003

ASPECTOS CLINICOS MAS RELEVANTES DE LA  
MICROANGIOPATIA TROMBOTICA PRIMARIA EN LA INFANCIA Y  
SU RESPUESTA TERAPEUTICA EXPERIENCIA DE 20 AÑOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



Dr. Pedro A. Sánchez Marquez  
Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Rogelio A. Paredes Aguilera  
Profesor titular del curso  
Jefe del Servicio de Hematología  
Asesor de tesis

*Ma De Los Angeles Del Campo Mtz*

Dra. Angeles Del Campo Martínez  
Investigador asociado intramuros  
Medico adscrito al Servicio de He -  
matología Pediatrica

## AGRADECIMIENTOS

ESPECIALMENTE A *DIOS TODOPODEROSO*. POR PERMITIRME REALIZAR Y FINALIZAR ESTE TRABAJO A PESAR DE TODOS LOS OBSTÁCULOS; LOS CUALES ME HAN ENSEÑADO A VALORAR MÁS LA VIDA...

CON TODO MI AMOR Y RESPETO A LA GRAN MUJER QUE ES *MI MADRE*, POR QUE SIN SU GRAN APOYO INCONDICIONAL NO PODRÍA HABER REALIZADO ESTE TRABAJO...

AL DR. ROGELIO PAREDES, POR HABERME PERMITIDO TENER EL PRIVILEGIO DE SER SU ALUMNA; A SU COMPRESIÓN DE MIS LIMITACIONES Y A SU ENORME ENSEÑANZA.

A LA DRA. ANGELES DEL CAMPO, POR SU GRAN APOYO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO, ASÍ COMO EN LA FORTUNA DE PODER SER SU AMIGA.

A LA DRA. SANDRA NIETO POR SU GRAN AYUDA INCONDICIONAL .

Y, A TODAS LAS AMISTADES QUE DE ALGUNA MANERA ME BRINDARON SU AYUDA Y APOYO EN LA ELABORACIÓN DE ESTE TRABAJO...ESPECIALMENTE A GLADHIS.

## INDICE

RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVO	8
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	9
GRAFICA Y CUADROS	10
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA	16

## RESUMEN

La microangiopatía trombótica primaria (MAT) como se le conoce actualmente fue descrita desde 1952 por Symmers, como un síndrome clínico en el que se presentaba anemia hemolítica microangiopática con fragmentación eritrocitaria y patología microvascular. Y que previamente había sido descrito por Moschcowitz en 1924 como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) caracterizada por una pentada clínica que incluye anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia periférica, afectación neurológica, fiebre y disfunción renal. Posteriormente Gasser y colaboradores reportaron un desorden similar que ocurría en niños llamándolo síndrome hemolítico úremico (SHU) caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia periférica y falla renal. Siendo esta entidad más frecuente en la infancia y no así la PTT. Y dado que esta patología a pesar de que es poco frecuente ha despertado interés por su presentación clínica dramática y alta tasa de mortalidad, los tratamientos han evolucionado de tal manera que la supervivencia se ha incrementado hasta un 90%. Por lo que se estudiaron los casos en 20 años de experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo que comprende Enero de 1981 a Diciembre del 2000, determinando las características más relevantes y la respuesta a los distintos tratamientos.

Se encontró un total de 14 pacientes que reunieron los criterios de inclusión para la microangiopatía trombótica primaria, 6 pacientes del sexo masculino (43%) y 8 pacientes del sexo femenino (57%); el promedio de edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 6.8 años, el tiempo de evolución del padecimiento fue en promedio de 1.8 meses, el cuadro clínico al momento del diagnóstico fue palidez de piel y tegumentos (100%), soplo cardíaco (78.5%), fiebre y vómito (64.2%), diarrea sanguinolenta (57%), dolor abdominal e ictericia generalizada (50%), falla renal (35.7%) y alteraciones neurológicas (21.4%) en forma característica; la biometría hemática al momento del diagnóstico reveló un promedio de Hb de 7.6g/dl, Hto de 23.7% con evidencia en el frotis de sangre periférica de eritrocitos fragmentados (células en casco); el promedio de plaquetas encontrado fue de 70,142 céls/mm<sup>3</sup>, además de elevación de azoados. En 4 pacientes se realizó biopsia renal, de las cuales 3 reportaron MAT.

El tratamiento inicial fue antitrombóticos y transfusión de paquete globular, 7 años después se agregó el uso de plasma fresco congelado y plasmaféresis, así como esteroides en algunos casos. Se encontró que 11 pacientes lograron remisión completa, un paciente logró remisión parcial y dos pacientes fallecieron. Por lo que se concluyó que el diagnóstico debe ser precoz así como el inicio de tratamiento con plasma fresco congelado, plasmaféresis, y en algunos casos antitrombóticos y esteroides, incrementándose la sobrevida.

## SUMMARY

The primary thrombotic microangiopathy (TAM) was described by Symmers in 1952 as a clinical syndrome in which patients presented hemolytic microangiopathic anemia with fragmentation of the erythrocytes and microvascular thrombosis. That and had been previously described by Moschcowitz in 1924 as thrombotic thrombocytopenic purpura (PTT) disease characterized by a pentad of symptom clinic that included hemolytic microangiopathic anemia, peripheral thrombocytopenia, neurological affection, fever and renal involvement. Gasser et al. reported a similar disorder that occurred in children naming hemolytic uremic syndrome (SHU) characterized by hemolytic microangiopathic anemia, peripheral thrombocytopenia and renal defect, being the most frequent entity in infancy and not thus the PTT. In spite of the fact that is not a frequent disease has awok it interest for its dramatic presentation and high mortality rate. Treatments has evolved in such a way that the survival has increased to 90%. In the moment study we analyzed 14 cases in a 20 years experience a Instituto Nacional de Pediatria in periodo between January of 1981 to December of 2000, determining the most relevant characteristics and response to the different treatments.

A total of 14 patient filled inclusion criteria for primary thrombotic microangiopathy, six patients were male (43%) and eight femaless (57%); mean age of the patients at the time of diagnosis was 6.8 years, the time interval from initiation of symptoms to diagnosis was 1.8 months, and clinical features at the time of diagnosis were pallor (100%), cardiac murmur (78.5%), fever, vomit (64.2%), bloody diarrhea (57%), abdominal pain generalized jaundice (50%), renal defect (35.7%) and neurological alterations (21.4%) . peripheral blood counts to revealed a mean Hb value of 7.6g / dl, hematocrit of 23.7% with the presence of helmet cells in blood smear ; the mean platelet count was of 70,142 céls / mm<sup>3</sup>, in addition to increase blood urea nitrogen. In 4 patients is we accomplished renal biopsy which reported TAM.

The initial treatment was antithrombotic and therapy red blood cells transfusions, in the last 14 years we added the use of fresh frozen plasma and plasmaferesis, as well as steroids in some cases. We found that eleven patients achieved complete remision, one patient achieved partial recovery and two patients expired. Therefore we conclude that the diagnosis must be prompt as well as initiation of treatment with fresh frozen plasma, plasmapheresis, and in some cases antiplatelet therapy and glucocorticoids therapy that as increased survival.

## ASPECTOS CLINICOS MAS RELEVANTES DE LA MICROANGIOPATIA TROMBOTICA PRIMARIA EN LA INFANCIA Y SU RESPUESTA TERAPEUTICA. EXPERIENCIA DE 20 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

### INTRODUCCION

Desde 1952 Symmers se refirió al síndrome clínico en el cual se presentaba anemia hemolítica microangiopática con fragmentación eritrocitaria y patología microvascular, y que actualmente es conocido también como microangiopatía trombótica, que incluye cuadros de anemia hemolítica, trombocitopenia y lesiones trombóticas de la microcirculación como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU) (1,2). La PTT, fue inicialmente descrita en 1924 por Moschcowitz como un síndrome caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombopenia periférica, afectación neurológica, fiebre y disfunción renal (pentada clínica). 3 décadas más tarde, Gasser y colaboradores, reportaron un desorden similar en niños al cual llamaron síndrome hemolítico urémico (SHU), caracterizándose este por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia periférica y falla renal (1,2,3,6). Actualmente PTT y SHU son reconocidos como parte de un espectro clínico consistente de hiperagregación plaquetaria, formando parte de un espectro de síndromes clínicos denominados microangiopatía trombótica (MAT), caracterizado por anemia hemolítica intravascular no inmune, trombocitopenia y disfunción orgánica múltiple en relación con trombosis de la microcirculación. Por lo que cuando esta microangiopatía trombótica no responde a una causa definida, se estaría refiriendo como el síndrome o complejo PTT-SHU y ante una causa reconocida del proceso se definirá la PTT y el SHU como secundario o atípico. (1,4,5).

Estos síndromes se consideran poco frecuentes, y de estos el síndrome hemolítico urémico se presenta con más frecuencia en niños, con una incidencia pico en menores de 5 años de edad (6.1/100,000/año), aunque se menciona la presencia de SHU después de los 6 meses de edad y antes de los 5 años, observándose en el adulto una incidencia menor, pudiendo llegar a presentarse a la edad de 50 a 59 años (0.5/100,000/año) (5, 6,9,). Por el contrario la presencia de púrpura trombocitopénica trombótica es más frecuente en el adulto, por lo que el conocimiento de esta patología es menor en niños. Alrededor de un 40% de los pacientes presentan la clásica pentada (trombocitopenia, hemólisis fragmentaria, fiebre, disfunción neurológica y daño renal) (2,9,).

El proceso de la enfermedad puede ser iniciado por varias toxinas bacterianas y virales, lo cual produce daño de la célula endotelial de los capilares glomerulares, arteriolas renales y en menor grado otros vasos. El síndrome hemolítico urémico puede ser clasificado en general dentro de 2 formas mayores, una "forma típica", la cual ocurre generalmente en el verano como epidemia, y que por esta razón ha sido llamada epidémica, y una "forma atípica", la cual ocurre en casos aislados considerada como esporádica (1,5,11.). Dado esto se considera pertinente mencionar el esquema de Drummond -

modificado. en donde se hace una clasificación del proceso tomando en cuenta la edad de inicio, la posible existencia de factores desencadenantes, los hallazgos clínicos sobresalientes y los mecanismos patogénicos (1).

La mayoría de los casos endémicos de SHU en niños son asociados con prodromos de diarrea sanguinolenta, predominantemente causada por la verotoxina que produce *E. coli* (O157 :H7), o por *Shigella dysenteriae* tipo I (toxina Shiga ). U na familia de 3 verocitotoxinas (VTs) se han descrito, verocitotoxina 1 o shiga-toxina I (SLT I), verocitotoxina 2 (VT-2) o shiga-like toxina II (SLT II ) ; y verocitotoxina -2 variante (VT-2c) (2, 10,11). La verotoxina puede dañar el endotelio, ya que existe un receptor funcional de VT, la glicofingolípido globotriaosilcolamida (GbOse3cer) quien juega un rol crucial en el daño a la célula endotelial. Este receptor ha sido encontrado expresado en el endotelio de la microcirculación del riñón, sistema nervioso, colon y en células endoteliales cultivadas. Además se ha reportado que el factor de necrosis tumoral(FNT) y la interleucina-1 (IL-1) pueden potenciar los efectos de la toxina VT-1 en las células endoteliales humanas, por inducción del incremento en la expresión de la GbOse3cer en estas células (2,11,).

Los mecanismos patogénicos del SHU pueden ser múltiples :

Activación plaquetaria y mecanismos de coagulación después del daño a la célula endotelial, proponiéndose ser mediado por el factor VIII :von Willebrand antigénico (VIII :Vw), el cual se libera después de la lesión endotelial, lo que refleja la magnitud del daño endotelial y liberación de multímeros de mayor peso molecular lo que facilita la adhesión y agregación plaquetaria. Existe incremento de las adhesinas plaquetarias, las cuales son rotas por la reductasa disulfito a fragmentos de diferente tamaño (2,4, 11,21).

Disminución en la producción de prostaglandina I-2 (PGI-2) en las paredes de los vasos . Presencia de un inhibidor de la síntesis de PGI-2. Un aumento de la degradación de PGI-2 o una disminución en la actividad fibrinolítica , y aumento de tromboxano. Aunque se ha reportándose además similares trombosis plaquetarias y lesiones endoteliales por otros agentes etiologicos, como bacterias, enfermedad inmune, infección por virus (VIH-1), neoplasias, trasplante de medula ósea, o drogas (2,4,11,14,27,28,35,37).

En las células endoteliales dañadas se produce apoptosis, como lo demuestran las pruebas en plasmas de pacientes con PTT Y SHU. Además de encontrarse plaquetas agregadas a las proteínas plasmáticas y múltiples factores incluyendo las selectinas ,las moléculas de superficie adhesiva (CDIIb/CD18), e interacciones plaqueta-leucocito y plaqueta eritrocito, quienes juegan un rol indeterminado (2,4,17,20,46).

La lesión ocurre en las arteriolas y capilares en todo el cuerpo y consiste en microtrombos de plaquetas y fibrina que parcialmente ocluyen la luz vascular, con proliferación de células endoteliales, resultando una hemodinámica alterada en el pasaje de la sangre lo que justifica la formación de eritrocitos fragmentados como son las células en casco, células triangulares, y células espiculadas, las cuales aparecen de acuerdo a la intensidad del flujo sanguíneo y el grado de obstrucción del flujo sanguíneo, esto es que la dimensión sea menor que el eritrocito circulante y que de acuerdo al punto de adhesión del eritrocito a la hebra de fibrina, ya sea simétricamente o asimétricamente será la morfología del eritrocito(2,14,15,16).



Se refieren otras causas posibles de estas alteraciones, como es la influencia de las toxinas bacterianas, en particular por que los receptores de los glucolípidos eritrocitarios para la verotoxina se asemejan a la secuencia glúcida terminal de los antígenos de grupo sanguíneo P1 y Pk (2). Así que la variabilidad de la hemólisis podría reflejar la densidad de los receptores de verotoxina en los eritrocitos. Y también estas alteraciones morfológicas podrían ser secundarias a la poliaglutinabilidad provocada por la neuraminidasa y la peroxidación de los lípidos de las membranas celulares (2).

En la población infantil el SHU típicamente es precedido por diarrea líquida que puede evolucionar a una colitis hemorrágica, la diarrea precede a la anemia hemolítica y trombocitopenia por 5 a 7 días. Varios días más tarde puede desarrollar oliguria hasta la completa anuria, llegando a presentar falla renal aguda, que sin embargo en la mayoría de los pacientes se logra normalizar esta función, la oliguria y la azoemia contribuye a la hipertensión. Algunos niños presentan dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. En raras ocasiones presentan una masa abdominal que refleja intususcepción o gangrena intestinal. Se ha reportado la presencia de insuficiencia pancreática en 4 a 15% de los pacientes que puede ser transitorio o permanente (diabetes mellitus). Puede haber fiebre o no. El sangrado no es común a pesar de la trombocitopenia. Las alteraciones neurológicas ocurren en 20 a 30% de los pacientes y pueden ser progresivas y variables, desde cefalea, confusión hasta signos de afectación cortical generalizada con coma y muerte, además de déficit focales como parestesia, afasia, o irritación cortical (convulsiones). Pueden ser dañados los nervios craneales y cursar con hemorragia cerebral e infartos en 3 a 5% de los niños (1,2,6,30,31,32,33).

Las alteraciones de laboratorio incluyen anemia (no relacionada con daño renal), con hemoglobina por lo regular menor de 10g/dl, eritrocitos fragmentados, niveles elevados de deshidrogenasa láctica (DHL), reticulocitos y bilirrubina no conjugada, lo que refleja la hemólisis intravascular. La haptoglobina disminuye, la fragilidad osmótica es normal. La cuenta plaquetaria puede ser de 5,000 a 50,000, y en un 50% de los pacientes se observa una cuenta de 100,000. La trombocitopenia puede tener una duración de 7 a 20 días, sin embargo las anomalías plaquetarias pueden persistir por varias semanas después de normalizarse la cuenta plaquetaria. En la mayoría de los casos se presenta leucocitosis, demostrándose en estudios realizados que el pronóstico empeora con cuentas mayores de 20,000. El tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) son generalmente normales. Niveles elevados de productos de degradación de fibrina y niveles de fibrinógeno discretos se pueden observar. Así como también niveles elevados de antígeno activador de plasminógeno tisular y actividad de plasminógeno inhibidor tipo I, que reflejan activación de daño en la célula endotelial. El urianálisis presenta proteinuria (de 1 a 2g /24hrs.), hematuria macro o microscópica y cilindros (1,2,6,).

Se ha observado mejoría en las tasas de supervivencia, atribuible al diagnóstico precoz, mejor manejo en la fase aguda con el uso de medidas de soporte sintomático y regímenes terapéuticos empíricos, y fundamentalmente la terapia con plasma.

El diagnóstico de sospecha debe ser la primera medida, ya que algunas de estas, son más eficaces en cuanto más rápido se inicien. En cuanto a las medidas sintomáticas están:

Transfusión de paquete globular, dependiendo del grado de anemia y la intensidad de la hemólisis. Con recuento plaquetario muy bajo y sangrado importante (hemorragia intracraneal), la transfusión de plaquetas puede ser necesaria. Ya que en ausencia de hemorragia grave la transfusión de plaquetas puede incrementar el proceso trombótico.

Controlar el daño renal, llegando a ser necesario la diálisis, manejar la hipertensión arterial y adecuado balance hidroelectrolítico. En caso de PTT secundario se debe actuar sobre el proceso primario.

El tratamiento con plasma ha sido el más eficaz, y se ha propuesto que este actúa aportando sustancias ausentes en el plasma de pacientes, que inhiben la agregación plaquetaria patológica. Entre las cuales están, factor liberador, estimulante de la síntesis o estabilizador de la prostaciclina, activador del plasminógeno tisular, e inmunoglobulina antiPAPp37 (1,2,6,39,40,41,42).

Desde 1959 Rubenstein y colaboradores reportaron una remisión inusual de un paciente con PTT después de una exanguinotransfusión. Esta observación encabezó el uso de Plasmaféresis. Posteriormente en 1982 y 1983 se publicaron una serie de reportes que remarcaban una respuesta adecuada con el uso de plasmaféresis con una supervivencia aproximada del 85%. Observándose además que el retardo en el inicio del manejo con plasmaféresis origina mayor probabilidad de falta de respuesta al tratamiento. (6,39,40,41,42). Se recomienda un recambio de 1 a 2 volúmenes de plasma por día (60-100ml/kg/recambio) (9,33,42).

Sin embargo se espera una respuesta con dosis inicial de 40ml/kg/día, mejorando la trombocitopenia, las anomalías neurológicas, estabilización de la hemoglobina y la normalización de la DHL con cese de la anemia hemolítica microangiopática. La función renal se resuelve de manera más lenta, y la persistencia de azoemia no necesariamente indica falla en la terapia (42).

La infusión de plasma fresco congelado de 30ml/kg/día el primer día, seguido de 15ml/kg/día, puede ser el tratamiento de inicio y usado en forma precoz determina unos índices de respuesta similares a la plasmaféresis, lo que simplifica el tratamiento, y se refiere más útil en los pacientes con PTT crónica o recurrente.

Otra modalidad de tratamiento en el caso de fracaso de la infusión de plasma o el recambio de plasma, se recomienda el sobrenadante de Crioprecipitado. Debido a que como se refirió previamente en la fisiopatología existe anomalía en la distribución de los multímeros de factor de von Willebrand en el plasma de pacientes con PTT, por la presencia de multímeros de peso molecular inusualmente grandes, que son más eficaces en promover la agregación plaquetaria en paciente en recaída y fase crónica, y dado que este sobrenadante no aporta factor de vW ni otros factores, pero sí podría aportar la actividad que procesa estos multímeros inusualmente grandes convirtiéndolos en las formas más pequeñas (1,42).

Como tratamientos adicionales a la terapia plasmática está el uso de corticoides lo cual ha sido muy controversial. La indicación ideal para el uso de esteroides sería una etiopatogenia inmune, refiriéndose además reportes de adecuado resultado usando como terapia única inicial. Dado que incrementan la actividad de los linfocitos T supresores e inhiben la producción de anticuerpos. Además de presentar capacidad de estabilizar la membrana -

plaquetaria y endotelial y modifican la actividad de el factor de necrosis tumoral, interleucina-1 e interleucina-6. por lo que en algunos reportes es recomendado el uso de esteroides en pacientes en la fase aguda del SHU, ya que refieren recuperación rápida de la función renal. Sin embargo se desaconseja su uso, ya que se ha descrito el SHU en infecciones, además de que su asociación a etiología inmune puede indicar que la alteración en la respuesta inmune haga más susceptible a estos pacientes a padecer una PTT, sin que medie un mecanismo inmune. Por lo que aún su utilización respecto a su beneficio es dudosa, sobre todo en pacientes pediátricos (1,6,38,42)

El uso de antiagregantes plaquetarios aun es controversial y no hay beneficios clinicos adecuados por lo que su uso es limitado (1,2,6,35,42)

Se ha demostrado in vitro la presencia de una sustancia exógena (PAPp37) proagregante, la cual es inhibida en personas normales por una inmunoglobulina G, que esta ausente en pacientes con PTT. Por lo que se refiere que el uso de altas dosis de Inmunoglobulina IV podría ser benéfica para estos pacientes, sin embargo su alto costo y el desconocimiento de la etiopatogenia exacta de esta síndrome limitan el uso de este tratamiento(1,6,42).

Otra modalidad terapéutica es el uso de vincristina a dosis de 1.4mg/m<sup>2</sup> IV el día 1 (no más de 2mg), seguido de 1mg los día 4,7 y 10. Ya que se refiere su utilidad, en la interacción con los microtubulos plaquetarios, que alteraría los receptores glicoproteicos de la superficie plaquetaria alterando su unión al factor de vW, disminuyendo la agregación plaquetaria (1,42,44).

Otra modalidad es la realización de esplenectomía, la cual se ha sugerido en pacientes con recaídas, por que se ha visto que los pacientes esplenectomizados responden uniformemente al tratamiento con plasma. Y su efectividad podría deberse a que se eliminan células productoras de autoanticuerpos frente a la membrana celular endotelial, sin embargo esta cirugía se reserva para pacientes que no responden a otros tratamientos, ya que es limitada por la presencia de trombocitopenia que afecta a los pacientes, además de que el apoyo plasmático se continua después de la cirugía hasta observar los efectos favorables de la esplenectomía (1,6,42,43)

El objetivo del trabajo fue determinar las características más relevantes de la microangiopatía trombótica primaria de la infancia así como la experiencia de los distintos tratamientos empleados en el Instituto Nacional de Pediatría.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron en forma retrospectiva todos los casos en 20 años, de pacientes en edad pediátrica que egresaron del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 1980 al 2000, ya sea por mejoría o defunción y que cumplan con los criterios de inclusión que fueron los expedientes clínicos de pacientes desde el mes de edad hasta los 17 años, del sexo femenino o masculino, pacientes en los cuales se haya corroborado la Microangiopatía Trombótica Primaria de la infancia por clínica y laboratorio. Los criterios de no inclusión fueron los pacientes con Insuficiencia renal aguda o Insuficiencia renal crónica de otra etiología, pacientes que tengan otra patología diferente a la Microangiopatía trombótica Primaria de la infancia y que sea la causante de la anemia y/o enfermedad renal y pacientes con alteraciones neurológicas de otra etiología. La evolución se catalogo de acuerdo a la respuesta al tratamiento que puede ser de tres tipos ; Remisión completa en donde hay ausencia total de la enfermedad, con cuenta plaquetaria por arriba de 150,000 por mm<sup>3</sup>, deshidrogenasa láctica normal y sin déficits neurológicos o renales. Remisión parcial cuando el paciente aún presenta datos de la enfermedad, como trombocitopenia pero con plaquetas por arriba de 20,000 por mm<sup>3</sup>, disminución de deshidrogenasa láctica pero no normal, creatinina sérica menor de 2.5mg/dl y déficit neurologico potencialmente reversible. Y fracaso cuando persiste la enfermedad a pesar de la terapéutica utilizada como trombocitopenia menor de 20,000 por mm<sup>3</sup>, deshidrogenasa láctica elevada, creatinina sérica mayor de 2.5mg/dl y deterioro neurológico progresivo. Además se consideraron complicaciones tardías cuando persistieron alteraciones después de 2 semanas y que afectaron principalmente al sistema renal y neurológico, con retención de azoados, elevación de la tensión arterial o persistencia del déficit neurológico. Se utilizo el análisis estadístico True Epistat de Tracy Gustafson MD, 1987.

## RESULTADOS

Se revisaron en 20 años pacientes con diagnóstico de Microangiopatía Trombótica Primaria de la Infancia de los cuales, 6 correspondieron al sexo masculino (43%) y 8 al femenino (57%), grafica 1; la edad vario de 5meses a 13 años 10 meses, con un promedio de 6.8 años +- 4.84, con una mediana de 7.5 años, el tiempo de evolución en los pacientes tuvo una variación de 3 días a 1 año con un promedio de 1.8 meses +- 3.1, con una mediana de 0.78 meses. El peso al ingreso vario de 6 kg. a 39 kg. con un promedio de 21.3kg. +- 11.5, con una mediana de 22.3kg.

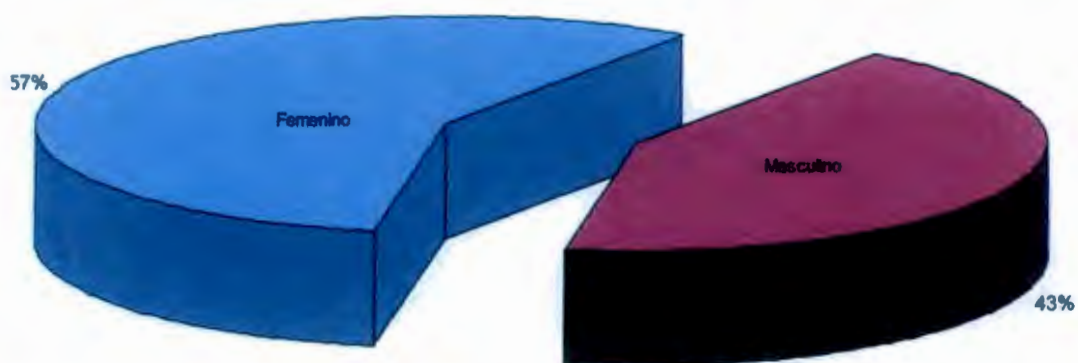
Con respecto al cuadro clinico se encontró que al momento del diagnóstico los pacientes presentaban característicamente palidez de piel y tegumentos (100%), soplo cardiaco (78.5%), fiebre (64.2%), vòmito (64.2%), diarrea sanguinolenta(57%), dolor abdominal(50%), ictericia generalizada(50%), datos de falla renal como edema, oliguria y/o anuria (35.7%), presencia de petequias y hepatomegalia en un 28.5%, además de alteraciones neurológicas (21.4%) como fue la presencia de cefalea, somnolencia, alucinaciones y crisis convulsivas; otros datos encontrados fue la presencia de coluria, acolia, astenia y adinamia.

Se analizaron características comunes del padecimiento, así como características más relevantes de la biometria hemática y de otros resultados de laboratorio como creatinina sérica, nitrogeno ureico y deshidrogenasa láctica las cuales se presentan en los cuadros 1,2 y 3. El tiempo de protrombina vario de 11.7% a 100 % con un promedio de 66.8 % +- 29.2, con una mediana de 72% . La bilirrubina total vario de 0.5 a 10.6 mg/ml con un promedio de 4.1 mg/ml +-3.6, con una mediana de 2.9 mg/dl, siendo a expensas de la bilirrubina indirecta. Se observo que en todos los pacientes el frotis de sangre periférica presentaban eritrocitos fragmentados (tambièn llamadas células en casco o esquizocitos) en el cuadro agudo de la enfermedad. En 4 pacientes se realizo biopsia renal de los cuales 3 se reportaron con microangiopatía trombótica con afección glomerular y 1 con nefritis lupica; Un diagnóstico por patología revelo microangiopatía trombótica con afectación multiorgánica.

Como tratamiento encontramos que inicialmente se utilizaron antitromboticos durante un promedio de 1 a 2 meses y transfusión de paquete globular, 7 años más tarde se agrego al manejo la transfusión de plasma fresco congelado durante un mínimo de 14 días y hasta un mes cuando fue necesario, plasmaferesis hasta un máximo de 4 ocasiones y esteroides los cuales se administraron en forma variada e irregular por un máximo de hasta 1 mes, y en 2 pacientes se utilizo exanguinotransfusión con lo que presentaron mejoría notable; además de las medidas de soporte como en los casos de falla renal la utilización de diálisis o hemodiálisis.

Un paciente evoluciono a Insuficiencia Renal crónica, dos pacientes desarrollaron Nefritis lupica de los cuales uno presento Remisión parcial y el otro Remisión completa, dos pacientes fallecieron de los cuales uno llego a Remisión completa y posteriormente presento reactivación de la enfermedad sin presentar respuesta al manejo y el otro paciente no recibio tratamiento oportuno. Once pacientes lograron Remisión completa.

**Gráfica 1. PACIENTES CON MICROANGIOPATIA TROMBOTICA PRIMARIA EN LA INFANCIA DE ACUERDO AL SEXO**



Cuadro 1. CARACTERÍSTICAS COMUNES DEL PADECIMIENTO ( n=14)

PARAMETRO ESTUDIADO	
Padecimientos previos	
Mediana	1.0
Variación	0 - 3
Tiempo de evolución del padecimiento ( meses )	
Mediana	0.7
Variación	0.1 - 12
Núm. Signos	
Mediana	5.0
Variación	3 - 9
Núm. Síntomas	
Mediana	5.0
Variación	3 - 8

Cuadro 2 . CARACTERISTICAS MAS RELEVANTES DE LA BIOMETRIA HEMATICA EN LOS CASOS ESTUDIADOS (n=14)

PARAMETRO ESTUDIADO	INICIAL	FINAL	VALOR DE X P *
Hemoglobina (g/dl) Variación Promedio +- Mediana	3.3 - 14.3 7.6 (+-3.1) 7.3	6.5 - 15.3 12.7 (+-3.0) 14.0	0.0009
Hematocrito (%) Variación Promedio +- Mediana	10 - 41.9 23.7(+ -9.2) 24.5	18 - 46 37.4 (+-9.3) 40.5	0.002
Reticulocitos (%) Variación Promedio +- Mediana	0.2 - 18 8.5 (+-11.1) 3.2	0.2 - 9.6 2.6 (+-2.9) 1.2	0.1 (NS)
Plaquetas (céls/mm3) Variación Promedio +- Mediana	6,000 - 400,000 70,142(+ -99,263) 43,500	30,000-610,000 256,214(+ -149,002) 245,000	0.0004
Leucocitos (céls/mm3) Variación Promedio +- Mediana	4,000 - 19,900 9,428 (+-4,404) 7,850	3,300 - 22,300 8,396 (+-5,343) 6,800	** 0.64 (NS)

\* Suma de rangos de Wilcoxon

\*\* t de Student para muestras pareadas

NS = no significativo



Cuadro 3. OTROS RESULTADOS DE LABORATORIO OBTENIDOS EN LOS CASOS ESTUDIADOS (n=14)

PARAMETRO ESTUDIADO	INICIAL	FINAL	p **
<p>Creatinina (mg/dl)</p> <p>Variación Promedio (+-) Mediana</p>	<p>0.31 - 9.4 3.6 (+-2.9) 2.2</p>	<p>0.3 - 3.4 0.9 (+-0.8) 0.64</p>	0.003
<p>Nitrógeno ureico (mg/dl)</p> <p>Variación Promedio (+-) Mediana</p>	<p>18.6 - 227.6 96.8 (+-63.1) 81.0</p>	<p>6.9 - 88 32.5 (+-27.2) 22.4</p>	0.001
<p>Deshidrogenasa láctica (u/ml)</p> <p>Variación Promedio (+-) Mediana</p>	<p>441 - 5286 1897 (+-1794) 895</p>	<p>113 - 1386 519 (+-442) 302</p>	0.004
<p>Volumen urinario (ml/24hrs)</p> <p>Variación Promedio (+-) Mediana</p>	<p>0 - 1267 538.9 (+-436.6) 479</p>	<p>84 - 1300 872 (+-364.3) 918</p>	0.09 (NS)

\*\* Suma de rangos de Wilcoxon

NS = no significativa

## DISCUSIÓN

La microangiopatía trombótica primaria de la infancia, forma parte de un espectro de síndromes clínicos, que con el paso del tiempo se han tratado de establecer la etiología y fisiopatología, así como también el tratamiento más adecuado para evitar la presencia de secuelas o la muerte, ya que como es referido en la literatura el diagnóstico precoz y el manejo en la fase aguda del padecimiento mejoran notablemente la tasa de supervivencia. Por lo que hemos analizado a lo largo de 20 años en el Instituto Nacional de Pediatría los aspectos clínicos y paraclínicos más relevantes así como su respuesta terapéutica. En nuestro estudio encontramos que la edad de presentación ha sido de acuerdo a lo referido en la literatura ya que en niños en etapa de lactancia ha predominado el síndrome hemolítico urémico (SHU) y en escolares y adolescentes la púrpura trombocitopenica trombótica (PTT). Dentro de las características clínicas observamos que predominó la presencia de palidez, soplo cardíaco, fiebre, vómito, diarrea con sangre, ictericia, dolor abdominal, hemoglobinuria, hematuria, y en los menos casos hepatomegalia, petequias, epistaxis, datos de falla renal (edema, oliguria, anuria) y alteraciones neurológicas (cefalea, somnolencia, alucines y crisis convulsivas), tal como es referido por diversos autores. Los hallazgos paraclínicos resultaron concordantes con lo ya descrito en la literatura como es la presencia de anemia hemolítica microangiopática de moderada a severa, con prueba de Coombs directa negativa, presencia de eritrocitos fragmentados en el frotis de sangre periférica de todos los pacientes, elevación de deshidrogenasa láctica y en algunos casos de bilirrubinas a expensas de la indirecta, así como también elevación de azoados en los pacientes que presentaron falla renal; en los que se observó la normalización clínica y paraclínica al implementarse el tratamiento adecuado.

Así también hemos encontrado que el tratamiento establecido precozmente como son las medidas de soporte sintomático, el uso de transfusión de plasma fresco congelado y/o plasmaféresis (en pacientes que se logró el acceso adecuado para la técnica) y en ciertos casos agregar esteroide más antitrombótico, presentaron una evolución favorable clínica y de laboratorio, llegando a una Remisión Completa. Se observó también que el uso de esteroide como único manejo sin plasma o plasmaféresis, la evolución fue torpida lo que al hacer uso de los manejos previamente mencionados presentaban una importante mejoría del padecimiento lo que concuerda con lo ya descrito por numerosos autores en las última década.

## CONCLUSIONES

1. El diagnóstico debe ser precoz, sospechándose ante la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, en especial si se asocian otros signos como son renales y neurológicos.
2. El inicio de tratamiento oportuno con plasma fresco congelado, plasmaféresis, antitrombóticos y en algunos casos esteroides incrementan la supervivencia.
3. Los tratamientos utilizados han sido diferentes a lo largo de 20 años y debido a que esta patología es poco frecuente, el número de pacientes es pequeño, por lo que consideramos necesario futuros estudios multicéntricos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Corte Buelga JR, Rodriguez Vicente P, García Gala JM, Alonso García AM, Martínez Revuelta E, Tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica. *Sangre* 1997 ; 42 : 53-61.
2. Lee JR, Thomas C, Bithel, Síndromes de fragmentación eritrocitaria. En : Wintrobe Hematología clínica Edición español 9a., 1054-1071.
3. Furlan M, Robles R, Galbusera M, y Cols. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-remic syndrome. *N Engl J of Med* 1998 ; 339: 1578-1584.
4. Kwaan HC, Ganguly P, Introduction :thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997 ; 34: 81-82.
5. Renaud C, Niaudet P, Gagnadoux MF, Broyer M, Habio R, Haemolytic uraemic syndrome : prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 24-29.
6. Kelton JG, Brain MC, Hayward CPM, Schistocytic hemolytic anemia with severe thrombocytopenia. En : Nathan , Oski's ed. Hematology of infancy and childhood Edición 5a. Philadelphia, Pennsylvania :Saunders WB company, 1999: vol :1, 531-537.
7. Martínez J, Microangiopathic hemolytic anemia. En :Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, ed Williams Hematology. Edición 5a. New York :McGraw-Hill, Inc.,1995 : 665-668.
8. Jernigan SM, Waldo FB,Racial incidence of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 545-547.
9. Remuzzi G, Ruggeneti P, The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998 ; 53, suppl.66, pp. S-54 -S-57.
10. HughesDA, Smith GC, Davidson JE, Murphy AV, Beattie TJ, The neutrophil oxidative burst in diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 445-447.
11. Sasseti B, VizcarguénagaMI, Zanaro NL, y cols. Hemolytic uremic syndrome in children : platelet aggregation and membrane glycoproteins. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 ; 21 : 123-128.
12. Tsai HM, Chun-Yet E, Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1585-1594.
13. Sarkodee-Adoo C, Gojo I, Heyman MR, von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med letter.* 1999 ; 340 : 1368-1369.
14. Brain MC, Daice JV, Hourihane O'B, Microangiopathic haemolytic anaemia :the possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Br. J. Haematol.* 1962 ; 8 : 358-374

15. Bull BS, Rubenberg ML, Dacie JV, Brain MC, Microangiopathic haemolytic anaemia : mechanisms of red-cell fragmentation : in vitro studies. *Br. J. Haematol* 1968 ; 14 : 643-652.
16. Symmers WSt, M.R.C.P. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 1952 ; 25 : 897-903.
17. Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, Hajjar KA, Soderland, and Laurence J, Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997 ; 1224-1233.
18. Laurence J, Mitra D, Apoptosis of microvascular endothelial cells in the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura/sporadic hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997 ; 34 : 98-105.
19. Moake JL. Studies on the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1997 ; 34 : 83-89.
20. Laurence J, Mitra D, Steiner M, Staiano L, Jaffe E, Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells. *Blood* 1996 ; 87 : 3245-3254.
21. Chow TW, Turner NA, Chintagumpala M, y cols. Increased von Willebrand factor binding to platelets in single episode and recurrent types of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1998 ; 57 : 293-302.
22. Wada H, Mori Y, Shimura M, Poor outcome in disseminated intravascular coagulation or thrombotic thrombocytopenic purpura patients with severe vascular endothelial cell injuries. *Am J Hematol* 1998 ; 58 : 189-194.
23. Raife TJ, Atkinson B, Aster RH, McFarland JG, Gottschall JL, Minimal evidence of platelet and endothelial cell reactive antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1999 ; 62 : 82-87.
24. Schultz DR, Arnold PI, Jy W, y cols. Anti-CD36 autoantibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic disorders : identification of an 85 Kd form of CD36 as a target antigen. *Br J Hematol* 1998 ; 103 : 849-857.
25. Keusch GT, Acheson DWK Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with shiga toxins. *Semin Hematol* 1997 ; 34 : 106-116.
26. Hori Y, Wada H, Mori Y, y cols. Plasma sFas sFas ligand levels in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and those with Disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1999 ; 61 : 21-25.

27. Turner ME, Kher K, Rakusan T, y cols. Atypical hemolytic uremic syndrome in human immunodeficiency virus-1-infected children. *Pediatr Nephrol* 1997 ;11 : 161-163.
28. Yospur LS, Sun NCJ, Figueroa P, Niihara Y, Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and immune thrombocytopenic purpura in an HIV-Positive patient :Case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1996 ;50 : 73-78.
29. Hymes KB, Karpatkin G, Human immunodeficiency virus infection and thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1997 ; 34 : 117-125.
30. Kelly PJ, McDonald CT, Neil GO, Thomas C, Niles J, Rordorf G, Middle cerebral artery main stem thrombosis in two siblings with familial thrombotic thrombocytopenic purpura, *Neurol* 1998 ; 50 : 1157-1159.
31. Lee MS, Kim WC, Intracranial hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenic purpura :report of seven patients and a meta-analysis. *Neurol* 1998 ;50 :1160.
32. Blum AS, Drislane FW, Nonconvulsive status epilepticus in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurol* 1996 ; 47 :1079-1081.
33. Lawlor ER, Webb DWM, Hill A, Wadsworth LD, Thrombotic thrombocytopenic purpura : A treatable cause of childhood encephalopathy. *J Pediatr* 1997 ; 130 :313-316.
34. Schlieper A, Orrbine E, Wells GA, Clulow M, McLaine PN, Rowe PC, Neuropsychological sequelae of haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 1999 ;80 :214-220.
35. Bennett CL, Kiss JE, Weinberg PD, y cols. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. *Lancet* 1998 ;352 : 1036-1037.
36. Leach JW, Pham T, Diamandidis D, George JN, Thrombotic thrombocytopenic purpura- Hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) following treatment with deoxycoformycin in patient with cutaneous T-cell lymphoma (Sezary syndrome) : A case report. *Am. J. Hematol* 1999 ;61 :268-270.
37. Poullin P, Lefevre P, Mixed connective tissue disease with hemolytic anemia and severe thrombocytopenia due to thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J of Hematol* 1998 : 275.
38. Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A, Larrubia C, Lasarte P, Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998 ;12 : 101-104.
39. Knobl P, Rintelen P, Kornek G, Plasma exchange for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1997 ;23 :44-50.
40. Sarode R, Gottschall JL, Aster RH, McFarland JG, Thrombotic thrombocytopenic purpura : early and late responders. *Am J Hematol* 1997 ; 54 : 102-107.

41. Bandarenko N, Brecher ME. United States thrombotic thrombocytopenic purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG) : Multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1998 ; 13 :133-141.
42. Kwaan HC, Soff GA, Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997 ;34 : 159-166.
43. Mant MJ, A. Turner R, Bruce D, Ritchie C, Larratt LM, Splenectomy during partial remission in thrombotic thrombocytopenic purpura with prolonged plasma exchange dependency. *Am J Hematol* 1999 ; 62 :56-57.
44. Mazzei C, Pepkowitz S, Klapper E, Goldfinger D, Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura : A role for early vincristine administration. *J Clin Apheresis* 1998 ; 13 : 20-22.
45. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WTA, Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157 :H7 outbreak. *Lancet* 1999 ; 354 :1327-1330.
46. Ahn YS, Jy W, Kolodny L, y cols. Activated platelet aggregates in thrombotic thrombocytopenic purpura decrease with plasma infusions and normalization in remission. *Br J Haematol* 1996 ; 95 :408-415