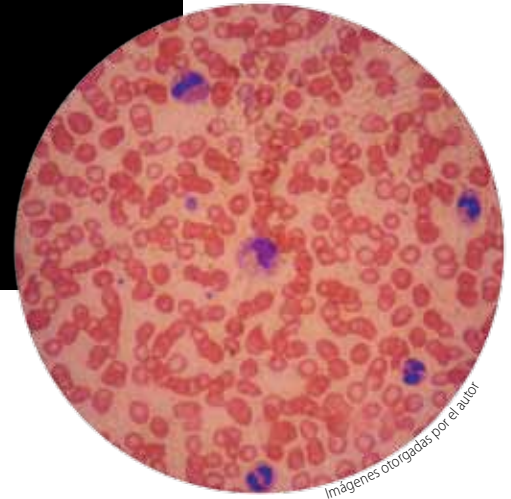


Púrpura trombocitopénica trombótica

Informe de un caso y revisión de la fisiopatología

Miguel Fernando Salazar Morales^a, María Magdalena Reyes Castro^a



Resumen

Se informa un caso compatible con púrpura trombocitopénica trombótica así como los hallazgos de autopsia con una breve revisión de la literatura.

Paciente de 19 años de edad con antecedente de HELLP en su primer embarazo, que cursó con alteraciones neurológicas, trombocitopenia y anemia hemolítica. Falleció a 15 días después de su hospitalización. El estudio posmortem reveló numerosos trombos en los vasos de pequeño calibre de diversos órganos.

La púrpura trombocitopénica trombótica es un padecimiento raro cuya expresión morfológica es la formación de microtrombos que obliteran el lecho capilar de diversas estructuras vitales. Moschcowitz fue el primero en informar el hallazgo de múltiples trombos hialinos en los vasos de pequeño calibre en una autopsia parcial. Se consideró la posible existencia de “un veneno con capacidad trombótica y aglutinante”, que más tarde se identificó como polímeros ultralargos del factor de Von Willebrand cuya persistencia se debe a la carencia de la metaloproteinasas ADAMTS13.

Palabras clave: Púrpura trombocitopénica trombótica, microangiopatía trombótica, fricción hemodinámica, factor de Von Willebrand, ADAMTS13.

^aDivisión de Anatomía Patológica. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. México, DF. Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080. México, DF. Teléfono: 4000 3000. Ext.: 3302

Thrombotic thrombocytopenic purpura. A case and review of its physiopathology

Abstract

We report a case compatible with thrombotic thrombocytopenic purpura, autopsy findings and make a brief review of the literature.

19 year old woman with HELLP syndrome in her previous pregnancy who presented with neurological signs, thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anemia until her pass away fifteen days after being admitted to the hospital. Autopsy findings showed multiple thrombi in small sized vessels of several organs.

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare disease with a morphological expression featured of many microthrombi in the terminal arterioles of several vital structures. Moschcowitz was the first to inform multiple hyaline thrombi as the primordial finding of a partial autopsy case. He proposed that “a powerful poison with both agglutinative and hemolytic properties” was the causative agent but it was identified years later as unusually large fragments of Von Willebrand factor caused by a deficiency of ADAMTS13, a newly discovered metalloproteinase.

Key words: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Thrombotic Microangiopathy, Shear Stress, Von Willebrand Factor, ADAMTS13.

Tabla 1. Variación de algunos parámetros de laboratorio a lo largo de 13 días de estancia hospitalaria. Las cifras en tinto muestran valores fuera del rango normal

| | Día 1 | Día 3 | Día 5 | Día 7 | Día 9 | Día 11 | Día 13 |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| Hb (g/dl) | 7.5 | 9.7 | 7.9 | 6.8 | 4.9 | 7.7 | 4.5 |
| Plaq (10 ³ /ml) | 3 | 11 | 8 | 4 | 3 | 4 | 11 |
| BUN (mEq/l) | 16.2 | 15.3 | 14.5 | 12.1 | 20.4 | 42.1 | 44.2 |
| Creat (mg/dl) | 0.76 | 0.63 | 0.5 | 0.55 | 0.71 | 0.83 | 1.06 |
| BT (mg/dl) | 5.15 | 1.27 | 3.22 | 4.11 | 3.8 | 5.83 | 2.97 |
| BI (mg/dl) | 4.68 | 0.96 | 1.88 | 2.26 | 1.38 | 2.26 | 1.17 |
| LDH (UI/l) | 1,243 | 887 | 1,036 | 907 | 1,280 | 2,036 | 5,159 |
| TP (s) | 15.3 | 15.5 | 15.6 | 15.8 | - | - | - |
| TTP (s) | 27.9 | 28.5 | 27.2 | 30.3 | - | - | - |
| INR | 1.13 | 1.14 | 1.15 | 1.16 | - | - | - |

BI: bilirrubina indirecta; BT: bilirrubina total; BUN: nitrógeno uréico en sangre; Creat: creatinina; Hb: hemoglobina; INR: cociente internacional normalizado; plaq: plaquetas; LDH: lactatodeshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial.

INTRODUCCIÓN

En 1924 se publicó, bajo el título de *Un episodio febril con anemia pleiocrómica*, un informe de caso de una mujer de 16 años quien en el transcurso de 15 días desarrolló anemia, alteraciones neurológicas y falla renal^{1,2}. Su autor, Eli Moschcowitz, detalló con gran exactitud los hallazgos anatómicos e histopatológicos de la autopsia parcial: palidez tegumentaria, congestión pulmonar basal, del parénquima hepático, esplénico y renal, e hipertrofia ventricular izquierda. A nivel microscópico se observaron numerosos trombos hialinos, en diversas fases de organización y cantidad variable, que ocluían la luz de los vasos de pequeño calibre de los órganos examinados. En aquel tiempo Moschcowitz concluyó *a priori* que los cambios a nivel microscópico ocurrían por la presencia en la sangre de algún factor humoral —“un veneno con capacidad a la vez trombótica y aglutinante”³.

CASO CLÍNICO

Mujer de 20 años de edad con antecedente de hospitalización a finales del 2010 por preeclampsia y síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y decenso de las plaquetas (HELLP) durante su primer y único embarazo. Inició su padecimiento final a la mitad del 2011 con cefalea intensa de tipo pulsátil acompañada de acufenos y fosfenos. Días después se agregaron a los síntomas movimientos involuntarios de la mandíbula y cuadros de ausencia

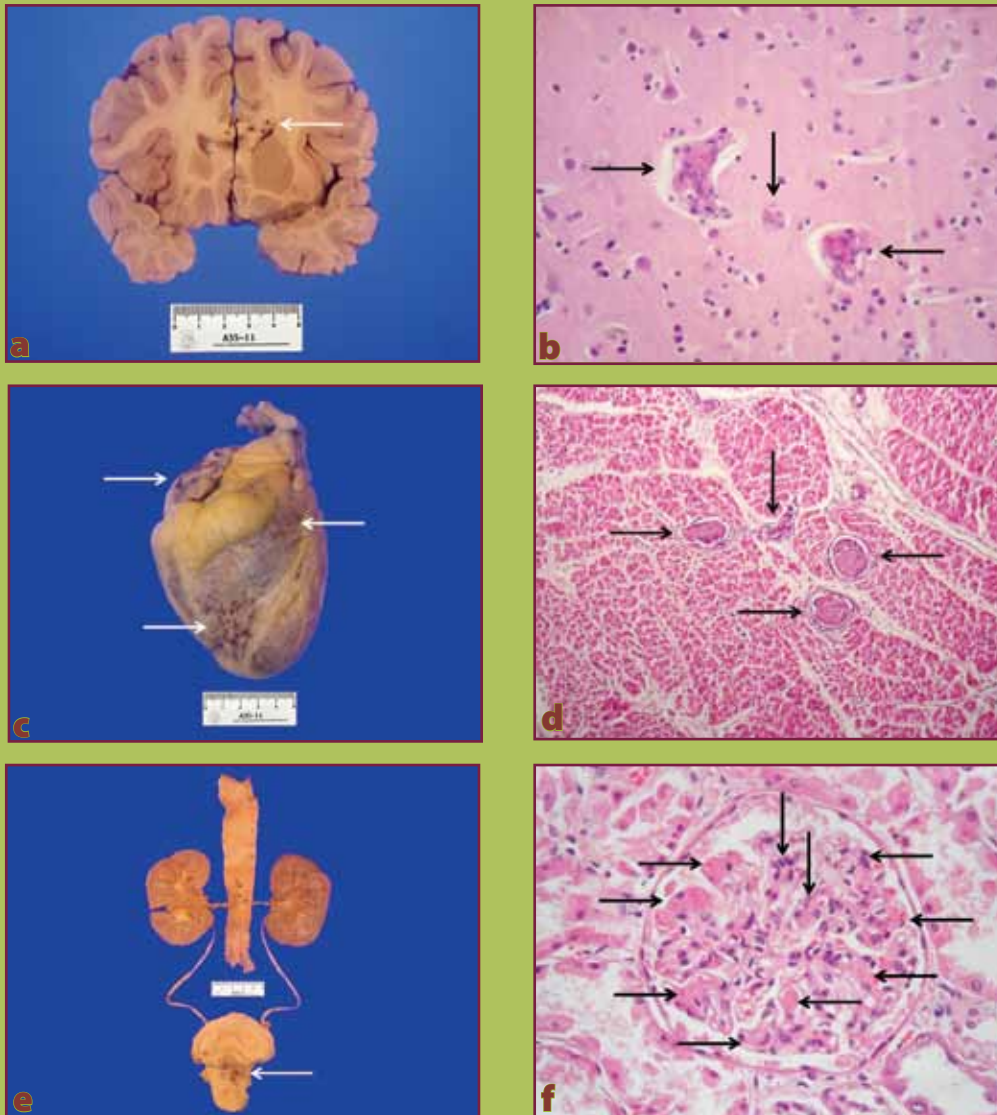
seguidos de un episodio de síncope. Se trasladó al servicio de urgencias y se encontró con desorientación en tiempo, lugar y persona además de habla farfullante. Se decidió su ingreso por sospecha de enfermedad vascular cerebral (EVC).

Durante su estancia y posterior pase a medicina interna los exámenes de laboratorio y gabinete mostraron: anemia y trombocitopenia graves, hiperbilirrubinemia indirecta (**tabla 1**), así como proteinuria, haptoglobina disminuida y edema cerebral en la tomografía axial computarizada. En el frotis de sangre periférica se observaron numerosos esquistocitos. Con esta información, además de los antecedentes obstétricos, se sugirieron los diagnósticos diferenciales de lupus eritematoso sistémico (neurolupus) frente a síndrome antifosfolípidos, sin embargo, hubo negatividad para anticuerpos antinucleares, antiADN, antiRNP, anticardiolipina, del anticoagulante lúpico y de la prueba directa de Coombs. Murió después de 13 días de estancia hospitalaria y se autorizó el estudio de autopsia.

Examen posmortem

Se llevó a cabo el protocolo de autopsia número 35 del año 2011 (A35-11) en el cuerpo de una mujer de edad aparentemente similar a la cronológica, íntegra, simétrica, de constitución endomórfica, con palidez tegumentaria intensa y con abundantes petequias en tórax, regiones deltoideas, pliegues axilares, flancos

Figura 1. Cambios a nivel macroscópico y microscópico en cerebro, corazón y riñones



(a) Corte coronal de encéfalo a nivel del cuerpo estriado. Se observan lesiones puntiformes hemorrágicas bilaterales confinadas al cuerpo calloso (flecha blanca).

(b) Corte histológico de corteza cerebral mostrando depósito de material eosinófilo de aspecto hialino en el interior de vasos de pequeño calibre (flechas negras).

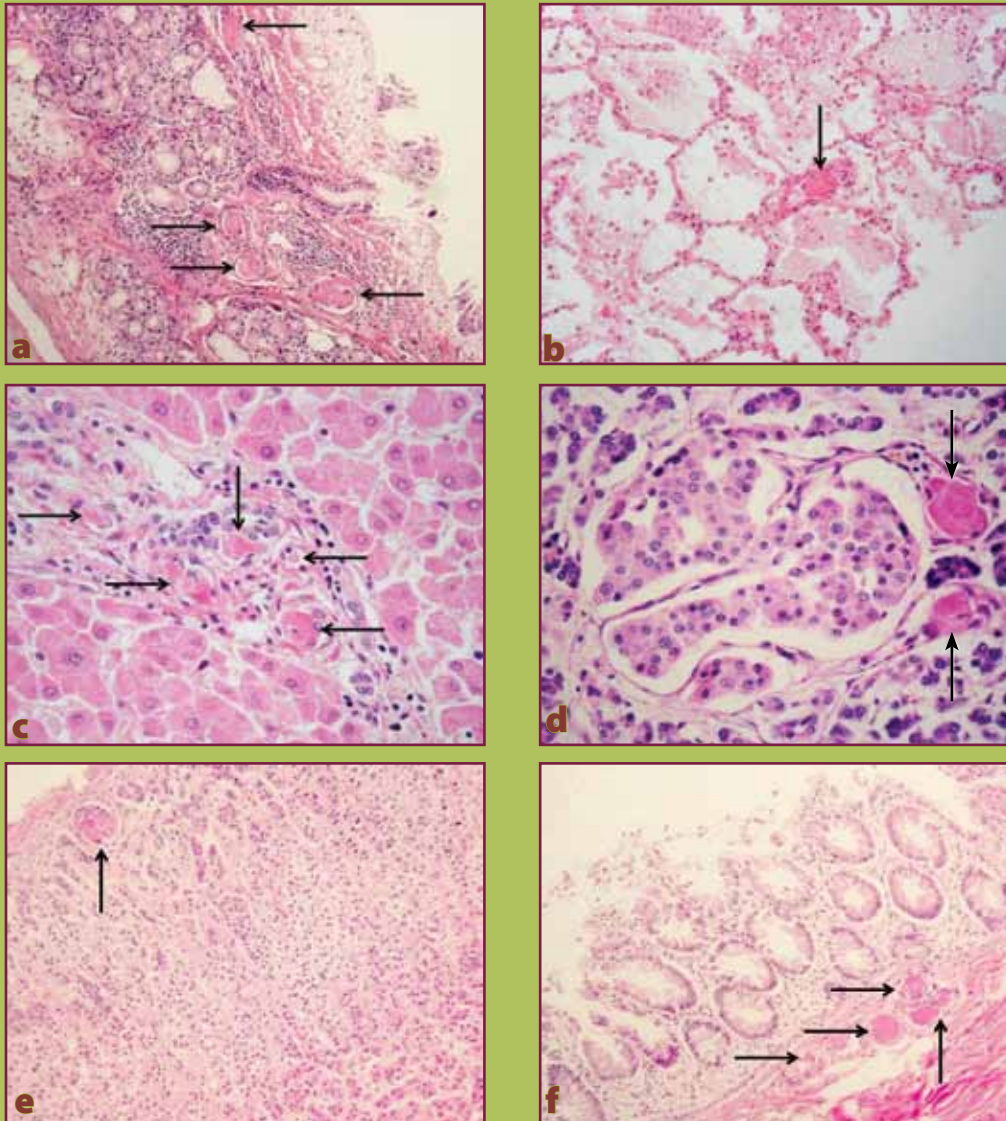
(c) Superficie epicárdica exhibiendo un fino puntillado violáceo y difuso (flechas blancas).

(d) Corte histológico de miocardio con microtrombos hialinos en las arteriolas terminales (flechas negras). Las hendiduras en los mismos sugieren recanalización parcial.

(e) Superficie de corte del bloque aortorenal. El parénquima renal evidencia borramiento discreto de la relación corticomédular a expensas de acentuada palidez. La muesca en el riñón izquierdo corresponde al área muestreada in fresco para inmunofluorescencia. La mucosa vesical exhibe manchas color vino que representan zonas de hemorragia (flecha blanca).

(f) Corte histológico de corteza renal con múltiples microtrombos en los capilares glomerulares (flechas negras). El resto del parénquima muestra esfacelación de las células tubulares (necrosis tubular).

Figura 2. Cortes histológicos de diversos órganos con microtrombos en vasos de pequeño calibre (indicados por flechas blancas para el corte de páncreas y por flechas negras para el resto de los órganos)



(a) Laringe. (b) Pulmón. (c) Hígado. (d) Páncreas. (e) Suprarrenal. (f) Colon.

abdominales y rótula derecha. La prosección posibilitó distinguir focos de hemorragia petequiral sobre la superficie de algunas estructuras como lengua, laringe y pericardio, en tanto que los cortes anatómicos permitieron descubrir otros en cerebro, bronquios, pulmones, miocardio, esófago, estómago, útero y vejiga (**figura 1**). Con excepción de palidez de los

parénquimas hepático y renal, así como congestión intestinal segmentaria y esplénica, el resto de los órganos no mostró alteraciones macroscópicas.

Por la microscopía de luz, el hallazgo primordial fueron múltiples corpúsculos redondos de temple hialino y realce eosinófilo, correspondientes a microtrombos, distribuidos en forma ubicua que ocu-

paban la luz de los vasos de pequeño calibre en diferentes órganos, aunque más numerosos en cerebro, corazón y el riñón (**figuras 1 y 2**). Los tejidos circundantes mostraron cambios por hipoxia e inclusive necrosis isquémica. Se conservó un fragmento en fresco de tejido renal para estudio de inmunofluorescencia que mostró positividad para cadenas λ en mesangio y asas capilares, para fibrinógeno en microtrombos y negatividad para inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA así como para las fracciones del complemento C_{1q} y C_3 . Asimismo llamó la atención la presencia de focos de eritropoyesis extramedular en el parénquima esplénico (**figura 3**).

Así, con base en este conjunto de hallazgos se llegó a la conclusión diagnóstica de microangiopatía trombótica compatible con púrpura trombocitopénica trombótica y falla orgánica múltiple como causa de defunción.

REVISIÓN: ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y FISIOPATOLOGÍA

No pasó mucho tiempo cuando comenzaron a proliferar casos anecdóticos, similares al que reportó Moschcowitz, en la práctica profesional de otros autores; incluso uno de sus contemporáneos, Max Lederer, informó sobre el beneficio clínico obtenido con el empleo de transfusión de sangre. Lamentablemente ninguno de sus 4 casos cursó con cifras notablemente bajas de plaquetas, hecho que hizo dudar del diagnóstico y acabó por velar su aportación^{4,5}. Fue hasta 1960 cuando Schulman reemprendió con éxito la terapia de transfusión en una niña de 8 años con episodios repetitivos de trombocitopenia y anemia hemolítica desde temprana edad⁴. Por desgracia, Schulman no hizo constar la presencia de esquistocitos, por lo que la relación entre esta forma aparentemente congénita de púrpura trombocitopénica trombótica (denominación acuñada por Singer en 1947)⁶ y el resto de los casos idiopáticos no resultaba obvia. Se requirió esperar hasta 1978 para que Upshaw reconociera formalmente esta semejanza en una joven de 16 años con cuadros desde la infancia de trombocitopenia y hemólisis microangiopática que remitían invariablemente con la transfusión de sangre⁴. Igualmente confirmó la utilidad de la infusión de plasma en 32 casos más.

Así, estas observaciones inevitablemente llevaron a Upshaw a concluir que la bondad de la transfusión sanguínea radicaba en la reposición de un factor plasmático faltante en estos pacientes. Si bien esta idea de ninguna manera excluyó la existencia del factor aglutinante de Moschcowitz, sí explicaba a la perfección los hallazgos de otros autores como Bukowski quien 2 años antes, en 1976, publicó su experiencia con la transfusión y el recambio. Un año después, Byrnes demostró que solamente el empleo de plasma o crioprecipitado era más que suficiente como tratamiento^{4,7}.

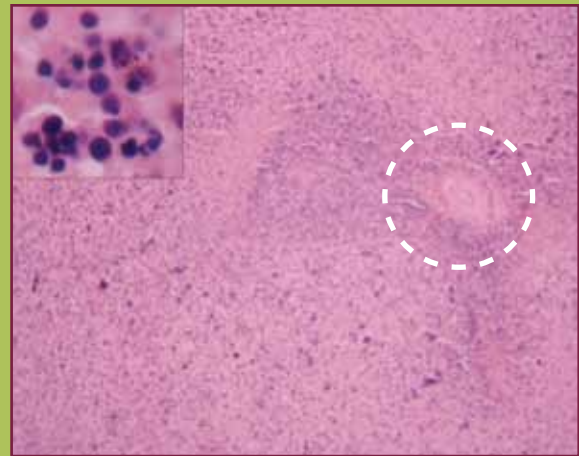
Para 1982, Moake dió a conocer la identificación de fragmentos inusualmente largos del factor de Von Willebrand en el plasma de individuos con púrpura trombocitopénica trombótica^{4,6} en 2 de los 4 sujetos de la cohorte analizada antes en su infancia por Schulmann y Upshaw. Dicho factor es una glucoproteína constituida por múltiples monómeros de 2,050 aa y 270 kDa que se encuentran unidos entre sí por puentes disulfuro⁸⁻¹⁰. Éstos se sintetizan en el retículo endoplásmico y se ensamblan como polímeros ultralargos (> 20,000 kDa) en el aparato de Golgi de megacariocitos y células endoteliales. Su almacén son los gránulos a plaquetarios y los cuerpos de Weibel-Palade respectivamente⁸⁻¹⁰. Se secreta constitutivamente hacia la matriz subendotelial y en forma inducida durante la activación plaquetaria o ante el daño endotelial. También se le considera un reactante de fase aguda al ser estimulada su secreción por interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹¹. También se sabe que los estrógenos promueven su liberación⁵. El factor de Von Willebrand tiene la capacidad de unión a colágena, FVIII, GPIb-IX-V, GPIIb/IIIa, P-selectina e integrina α Ib β III^{8,9}, no obstante, la afinidad hacia estos ligandos o receptores se encuentra limitada por la conformación que adopta la glucoproteína dependiendo de ciertas condiciones^{5,10-12}. Existen 2 formas nativas del factor de Von Willebrand: una globular o estrecha (en ocasiones comparada con una “madeja de estambre”) y otra extendida o abierta. Se reconoce que la fricción hemodinámica, como aquella que ocurre en los vasos de pequeño calibre, es estímulo suficiente para inducir un cambio conformacional que permite el desdoblamiento

y exposición de una serie de dominios como A1, A2 y A3. El dominio A1, por ejemplo, es responsable del anclaje al receptor plaquetario GPI-IX-V¹¹. Un efecto similar se consigue al emplear el antibiótico ristocetina o con agentes desnaturizantes como la urea o el hidrocloreto de guanidina^{9,10}.

Hasta este punto todo ocurre en concordancia con los “canones” fisiológicos, sin embargo, la irregularidad se debe a la persistencia de los polímeros ultralargos de Von Willebrand en el plasma o sobre la superficie endotelial (ya que al ser sumamente sensibles a la fricción hemodinámica son aptos para afianzarse con mayor avidez a las plaquetas¹²). El veneno “hemolítico y aglutinante” de Moschowitz se había identificado, aunque hacía falta explicar por qué no estaba presente en condiciones fisiológicas. Y de nueva cuenta fue Moake quien especuló acerca de la existencia de una despolimerasa del factor de von Willebrand⁴, propuesta que reforzaba la resolución de Upshaw sobre la utilidad del recambio plasmático al restituir la proteasa presente en la fracción plasmática.

En 1996, Furlan y Tsai, describieron de manera independiente una enzima con capacidad para escindir al factor de Von Willebrand en sus fracciones monoméricas^{4,7}. Un año después se demostró la ausencia de ésta en el plasma de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica⁴, pero fue hasta el 2001 que esta despolimerasa se reconoció como el miembro número 13 de una familia de metaloproteasas conocidas en conjunto bajo el acrónimo de ADAMTS (*a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motif*) cuya función, de este conjunto en general, parece ser el moldeamiento de la matriz extracelular durante los procesos de angiogénesis, reproducción y organogénesis¹³. ADAMTS13 es una glucoproteína de 1,427aa y 190kDa, con una vida media de 2 a 4 días, cuyo locus se ubica en 9q34. Se sintetiza por las células de Itoh (células estrelladas hepáticas del espacio perisinusoidal de Disse), células endoteliales y podocitos, además de megacariocitos y plaquetas^{9,13}. Su ácido ribonucleico mensajero (mARN), sin embargo, también se expresa en cerebro, músculo esquelético, placenta y ovarios^{9,12}. Funge como una metaloproteasa dependiente de cationes bivalentes

Figura 3. Focos de eritropoyesis extramedular en bazo



Microfotografía panorámica de tejido esplénico mostrando una extensa “sábana” de eritrocitos entre los cuales se distingue un puntillito basófilo difuso. A mayor detalle se observan grupos de células pequeñas con núcleo hiper cromático y escaso citoplasma que corresponden a precursores eritrocitarios (cuadro magnificado del lado izquierdo). El área encerrada en una línea blanca discontinua muestra un vaso arteriolar con necrosis fibrinoide.

(como Zn^{+2} , Ca^{+2} , Ba^{+2} o Cu^{+2})^{5,9} cuya única diana conocida es el factor de Von Willebrand, sin embargo, no actúa sobre ésta hasta que ocurre el cambio conformacional que expone los dominios A2 (donde escinde el enlace peptídico Tyr842-Met843) y A3 (donde se fija). El resultado son fragmentos proteolíticos de Von Willebrand entre 140kDa y 170kDa que son menos endebles al cambio conformacional inducido por la fricción hemodinámica. ADAMTS13 está conformada, partiendo del extremo amino y finalizando en el extremo carboxilo, por varios motivos (**figura 4**)^{4,5,9}: un péptido señal hidrofóbico, un propéptido, el dominio con función de metaloproteína, el dominio con función de desintegrina, un dominio de trombospondina tipo 1, un dominio rico en cisteína con una secuencia de arginina-glicina-aspartato (RGD), una secuencia espaciadora, 7 dominios adicionales de trombospondina y 2 dominios denominados CUB (*complement subcomponents C1r/C1s, embryonic sea*

Figura 4. Modelo simplificado de ADAMTS13

NH₃⁺: extremo amino terminal; Ps: péptido señal; Pp: propéptido; Mp: metaloproteasa; DInt: Desintegrina; T1 a T8: motivos de trombospondina; Cys-RGD: dominio rico en cisteína con secuencia arginina-glicina-aspartato; Esp: espaciador; CUB: *idem*; COO⁻: extremo carboxilo terminal. Modificado a partir de 4, 9 y 11.

urchin protein EGF, bone morphogenic protein-1). El dominio catalítico con función de metaloproteasa presenta 3 residuos de histidina que se coordinan con zinc, así como residuos de glutámico, cisteína y 2 aspárticos que lo hacen con calcio, lo que le proporciona estabilidad a ADAMTS13 para efectuar el corte en los residuos Tyr842-Met843 del factor de Von Willebrand. Los dominios CUB, en conjunto con algunos de los dominios de trombospondina adyacentes, propician la unión a A3^{5,11} mientras que el dominio espaciador se une a A2⁹. La regulación de ADAMTS13 se logra a través de su ruptura e inactivación por plasmina, trombina, hemoglobina, elastasa de neutrófilos y FXa¹¹. También se ha reportado que la citocina IL-6 inhibe su actividad al evitar la separación de los multímeros ultralargos⁹.

Las microangiopatías trombóticas son un conjunto de trastornos que se distinguen por una perturbación en la triada de Virchow cuya expresión morfológica es la trombosis microvascular^{9,14}. A su vez, ésta ocasiona trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e isquemia orgánica. Entre los padecimientos con el potencial para esbozar este cuadro figuran: el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípidos, la coagulación intravascular diseminada, la preeclampsia-eclampsia, la hipertensión maligna, la esclerodermia, el cáncer metastásico, la enfermedad valvular cardiaca, el síndrome hemolítico urémico y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Esta última se clasifica en 3 subtipos^{3-5,8,15}:

1. La forma congénita (síndrome de Upshaw-Schulman).
2. La forma idiopática adquirida.
3. La forma secundaria.

En todas estas variedades es posible cuantificar valores reducidos de ADAMTS13.

La variante congénita presenta un patrón de herencia autosómico recesivo e incidencia de 3 a 10 casos en 1'000,000 habitantes⁹. Más de 70 mutaciones fueron descritas para el gen de ADAMTS13 y la mayoría de ellas (50%) son mutaciones con pérdida del sentido (es decir, aquellas donde se altera un codón y un aminoácido diferente es codificado) y el resto, mutaciones sin sentido en el sitio de corte y empalme o con cambio en el marco de lectura^{9,11,12}. El efecto de gran parte de las mismas es inhibir la secreción de la enzima, mientras que sólo unas cuantas disminuyen su síntesis o su actividad proteolítica. Llama la atención que algunas poblaciones son heterocigotas para determinadas mutaciones, por ejemplo, P475S, como la japonesa (9.6%), china (1.7%) y caucásica (0.5%). Otras mutaciones han sido más bien descritas como polimorfismos de nucleótido único (SNP), por ejemplo, Q448E, y solas no presentan asociación significativa con PTT aunque combinadas pueden modular la actividad de ADAMTS13 en determinados casos⁹.

La forma idiopática adquirida ocurre debido a la presencia de autoanticuerpos (la gran mayoría del isotipo IgG y un escaso porcentaje de la subclase IgM) que funcionan como inhibidores enzimáticos. Los epítopos hacia los que se dirigen estas inmunoglobulinas corresponden a la región espaciadora, la región rica en cisteína, los dominios CUB, los motivos de trombospondina tipo 1, el propéptido y los motivos con función de desintegrina y metaloproteasa⁹.

La forma secundaria, en cambio, se encuentra asociada a alguna enfermedad de base como padecimientos hepáticos, infecciones bacterianas o vi-

rales, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias (enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, timoma, adenocarcinomas, cáncer de mama, sarcoma de Ewing, etc)^{8,9}, el trasplante de médula ósea o al consumo de fármacos como quimioterapéuticos (cisplatino, mitomicina C, bleomicina, gemcitabina), inmunomoduladores (ciclosporina), inhibidores de calcineurina (tacrolimus) y otros como ketorolaco, estrógenos conjugados, tamoxifen, quinina, sildenafil y valaciclovir^{14,16,17}. En estas situaciones, sin embargo, no siempre se obtienen cifras significativamente bajas de ADAMTS13⁴. Un caso especial está representado por los derivados de tienopiridina ticlopidina y clopidogrel, antagonistas del receptor plaquetario de ADP, cuya rara complicación terapéutica es la formación de una respuesta inmune que genera anticuerpos dirigidos específicamente en contra de la metaloproteasa¹⁷. También se han encontrado niveles disminuidos de ADAMTS13 en ancianos mayores de 65 años, en recién nacidos y en los últimos 2 trimestres del embarazo^{11,12} así como en los grupos étnicos ya comentados.

Por otra parte conviene hacer una breve mención acerca de la relación entre púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico (SUH) cuyas similitudes, tanto clínicas como morfológicas, postulan que ambas entidades representan en realidad un *continuum* de la misma alteración^{15,18,19}. Actualmente se reconoce que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son diferentes en ambos trastornos: el SUH se origina debido a los efectos de la toxina tipo shiga (verotoxina) producida por *Escherichia coli* O157:H7 o por la shigatoxina producida por *Shigella dysenteriae* serotipo 1. Ambas se anclan al receptor de globotriosil ceramida (Gb3) en la superficie glomerular, mesangial y de células tubulares e inhiben la síntesis de proteínas a nivel de las subunidades de ARN ribosómicas 28S¹². El SUH también se asocia a diversos defectos en la vía del complemento como deficiencias en los factores C3, B, H e I^{9,12,15}. Llama la atención el hecho de que la toxina tipo shiga también puede estimular la secreción de los polímeros ultralargos y de disminuir la capacidad de la proteasa para escindir al factor de von Willebrand¹¹.

El diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica es eminentemente clínico y se basa en la pentada clásica definida por Amarosi y Ullmann en 1966^{4,9,15}: fiebre, púrpura, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas y disfunción renal. Asimismo requiere del sustento de las pruebas paraclínicas cuyos resultados deben mostrar trombocitopenia, anemia, aumento de reticulocitos, cifras elevadas de hemoglobina libre, bilirrubina indirecta y lactato deshidrogenasa, niveles reducidos de haptoglobina, prueba de Coombs directa negativa, creatininemia variable y tiempos de coagulación normales^{3,4,15}. De ser posible se debe valorar la actividad de ADAMTS13, misma que cae en rangos inferiores a 5%^{3,5,9,12}.

CONCLUSIONES

Los hallazgos del estudio posmortem representan una demostración morfológica de la diátesis trombótica en la cual convergen las microangiopatías trombóticas y que, en última instancia, puede derivar paradójicamente en una diátesis hemorrágica. La composición de los trombos, sin embargo, es distinta y se determina por los mismos mecanismos fisiopatológicos subyacentes a su formación. Así, los microtrombos propios de la PTT deben su apariencia eosinófila hialina a los densos conglomerados de plaquetas entrelazadas por polímeros ultralargos del factor de Von Willebrand^{11,12,20}. En contraste, los microtrombos que se forman en otras situaciones (como la coagulación intravascular diseminada) se encuentran mayormente constituidos por fibrina. Asimismo, dada la similitud histopatológica que se observa entre la vasta pléyade de microangiopatías trombóticas, la correlación con los datos clínicos y paraclínicos resulta necesaria para la conclusión diagnóstica diferencial.

Al final, la púrpura trombocitopénica trombótica vista a través de un microscopio no es más que un abigarrado caleidoscopio rosa que, con el incesante giro de los años, se sigue recordando con el epónimo de síndrome o enfermedad de Moschowitz.

Resta exponer un hecho aparentemente obvio pero importante para la fisiopatología: ¿cuál es el ambiente hemodinámico que prevalece en la microvasculatura?, ¿podría explicar dicho ambiente que

la trombosis se manifieste en forma característica a nivel de los vasos de pequeño calibre?

La hidrodinámica (la parte de la física que estudia las propiedades de los fluidos en movimiento) proporciona las pautas básicas de la hemodinámica. Por tal motivo conviene retomar uno de sus principios elementales^{21,22}: el principio de Bernoulli, que postula, en términos sencillos, que en un fluido en movimiento la suma de las energías potencial y cinética (representada por la velocidad) es igual y constante en todas las secciones de un conducto. Cuando un líquido se mueve a través de un cilindro con el mismo diámetro en toda su longitud, su energía potencial no varía, sin embargo, si el tubo presenta un estrechamiento, el líquido aumenta su energía cinética y en consecuencia su velocidad a expensas de una pérdida en su energía potencial. De ahí que, en cuanto menor es el diámetro de un cilindro, mayor es la velocidad del líquido que transcurre por él. Se trata en esencia de una expresión de la ley de la conservación de la energía. Como consecuencia del principio de Bernoulli, cuando la sangre fluye a través de vasos de pequeño calibre ocurre un incremento en su energía cinética de tal forma que la fuerza de cizallamiento, rozamiento o fricción sobre la superficie del factor de Von Willebrand también aumenta, ocasionando por lo tanto un cambio conformacional que expone el dominio de unión a plaquetas desencadenando finalmente una trombosis sin control en situaciones que cursan con deficiencia de la metaloproteasa ADAMTS13. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc.* 1924;24:21-4.
2. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med.* 1925;36:89-93.
3. De la Rubia J, Contreras E, Del Río-Garma J. Púrpura trombocitopénica trombótica. *Med Clin (Barc).* 2011. doi:10.1016/j.medcli.2010.02.011
4. Sadler JE. Von Willebrand, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008; 112(1):11-8.
5. Moake JL. Von Willebrand, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology.* 2001;41(1):4-14.
6. Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood New York.* 1947;2:542-4.
7. Ma A. Molecular Basis of Disorders of Hemostasis and Thrombosis. In: *Molecular Pathology Library*, 2009, 1, Volume 4, *Molecular Pathology of Hematolymphoid Diseases*, Part 3, pp511-28.
8. Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H. Thrombotic Microangiopathy. *Rinsho Shinkeigaku.* 2006;46(11):902-5.
9. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:249-77.
10. Allford SL, Machin SJ. Current understanding of the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Pathol.* 2000;53:497-501.
11. Manea M, Karpman D. Molecular basis of ADAMTS13 dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:447-58.
12. Han-Mou Tsai. Deficiency of ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Hematology.* 2002;76 Suppl 2:132-18.
13. Banno F, Miyata T. Biology of an Antithrombotic Factor-ADAMTS13. In: Tanaka K, Davie EW. *Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis.* Springer; 2008. Pp 162-176.
14. Halevy D, Radhakrishnan J, Markowitz G, et al. Thrombotic microangiopathies. *Crit Care Clin.* 2002;18:309-20.
15. Ruggenti P, Chiurciu C, Remuzzi G. Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica. Disponible en: <http://www.uninet.edu/cin2001-old/conf/remuzzi/remuzzi.html>
16. Taleb A, Ayatollah S, Hamid M, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura associated with Clopidogrel: a case report and review of the literature. *J Res Med Sci.* 2011;16(3): 353-7.
17. Fabris F, Luzzatto G. A paradoxical side-effect of anti-aggregating treatment with ticlopidine: the Moschowitz syndrome. *Haematologica.* 1999;84(8):760-1.
18. Pinto JA, Suárez De Claudia B, Rumenoff Lila. Lesiones miocárdicas en púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Estudio clinicopatológico de 11 casos de autopsia. *Acta Anatomopatológica.* 1999;3(1):3-11.
19. Delgado C, Flores C, Silva C. Aspectos neurológicos del púrpura trombótico trombocitopénico. Presentación de un caso. *Rev Med Chile.* 2006;134:348-52.
20. Craig JM, Gitlin M. The Nature of the Hyaline Thrombi in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Pathol.* 1957;33(2):251-65.
21. Ganong WF. Biophysical considerations of blood and lymph flow. In: Ganong WF. "Review of Medical Physiology. 21st Edition McGraw-Hill 2003. Section VI Circulation Chapter 30 Dynamics of Blood & Lymph Flow; pp. 584-9.
22. Hewitt P. Principio de Bernoulli. En: Hewitt P. *Conceptos de Física. 1ª Edición Sexta Reimpresión Limusa 1997. Parte III Propiedades de la Materia. Capítulo 12 Gases y plasmas; pp. 231-236.*