

DOBLE ANOMALÍA MOLECULAR DE ADAMTS13 RESPONSABLE DE UN CUADRO FAMILIAR DE PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA. PAPEL DEL EMBARAZO EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA

C. Martínez^a, H. Cano^b, S. Nosari^c, F.J. Capote^d, E. Bresin^c, J. Corral^a, J. Rivera^a, R. Donadelli^c, M. Galbusera^e, M. Noris^c, V. Vicente^a y G. Remuzzi^{e,f}

^aCentro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia; ^bHospital Los Arcos, Murcia;

^cCentro de Investigación Clínica de Enfermedades Raras Aldo e Cele Daccò, Ranica, Italia;

^dHospital Puerta del Mar, Cádiz; ^eInstituto de Investigación Farmacológica Mario Negri,

Bergamo, Italia; ^fServicio de Nefrología y Dialisis, Hospital Riuniti, Bergamo, Italia.

En los últimos años se han identificado diferentes anomalías moleculares en la proteína ADAMTS13 responsables de un cuadro de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Presentamos la primera familia española donde se caracteriza una doble mutación molecular en heterocigosis compuesta en el gen de ADAMTS13 asociada con una severa expresión clínica. Se estudian cinco hermanas (SR, GR, SoR, NR, y LR), donde dos de ellas (SR y GR) presentan cuadros clínicos característicos de PTT (trombopenia y anemia microangiopática) en el transcurso de tres embarazos. El resto de hermanas no han estado embarazadas y no han tenido episodios de sospecha de PTT. Previamente, una hermana (BR) falleció en un episodio compatible con síndrome microangiopático tras una cesárea. Los padres no han tenido antecedentes clínicos de PTT. El estudio familiar se realizó en período de inexistencia de signos de microangiopatía. Los estudios de hemostasia y FvW (antigénico y funcional) fueron normales. La actividad de ADAMTS13 fue indetectable en SR, GR, NR, y LR, mientras que en la madre y SoR fue de 47% y 58%, respectivamente. El padre falleció a los 56 años de cirrosis hepática. La caracterización molecular de ADAMTS13 reveló dos mutaciones en heterocigosis en los pacientes con déficit de actividad de la proteasa: 1) una inserción de un nucleótido T en posición 82 en el exón 1 (82_83 insT) que causa un cambio de fase de lectura en el péptido señal después de C27 y la aparición de un codón stop prematuro; 2) un cambio C3178T en el exón 24 que causa el cambio aminoacídico R1060W en el dominio TSP1-7. La madre y la hermana mayor son heterocigotas para la mutación 82_83 insT. Los episodios de PTT de esta familia están asociados con un defecto de la actividad de ADAMTS13 causada por una mutación en el gen de esta enzima en heterocigosis compuesta. Esta pérdida de actividad es necesaria pero no suficiente para el inicio de los episodios agudos de PTT, ya que la enfermedad sólo afectó las portadoras de las dos anomalías moleculares coincidiendo con un evento protrombótico como el embarazo.