

Características clínicas, de laboratorio y tratamiento en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica

Clinical, laboratory and treatment characteristics of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura

EDWIN JESÚS ARIZA-PARRA, CARLOS JOSÉ ATENCIA-FLÓREZ, JUAN CAMILO JARAMILLO-ÁLVAREZ, MANUELA CARDONA-JARAMILLO, JOSÉ DOMINGO TORRES-HERNÁNDEZ • MEDELLÍN (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2760>

Resumen

Introducción: la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una enfermedad infrecuente, que se caracteriza por anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia y microangiopatía trombótica. En este estudio se describen las características clínicas, de laboratorio y el tratamiento de una serie de pacientes con PTT comparando según la presencia o ausencia de enfermedad asociada.

Material y métodos: estudio observacional descriptivo de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica en un centro de referencia en Medellín (Colombia), evaluados entre 2012 y 2021.

Resultados: se recolectaron 19 pacientes, con predominio de mujeres en 80%; las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron síntomas neurológicos (73.6%), afectación renal (68.4%), gastrointestinales (52.6%) y fiebre (47.3%), se asoció a lupus eritematoso sistémico (LES) en 47.6% e idiopático en 31.5%. La media de hemoglobina fue de 7.7 gr/dL \pm 1.7, la mediana del recuento de plaquetas de 12×10^9 /L (8-29) y una media de lactato deshidrogenasa (LDH) de 1509 UI/L \pm 862. Fueron clasificados como alta probabilidad por escala PLASMIC el 94.7%, se midió ADAMTS13 en 42% y todos recibieron terapia con recambio plasmático. La respuesta clínica se logró en 78.9%, con refractariedad en 31.5% y mortalidad 26.3%; en la comparación de PTT idiopática vs no idiopática se documentó una menor frecuencia de afectación renal ($p=0.04$) y mayor elevación de LDH ($p=0.02$).

Conclusión: en la presentación clínica de PTT se destaca el predominio de los síntomas neurológicos y gastrointestinales, la elevación marcada de lactato deshidrogenasa y la lesión renal en especial en el origen idiopático. Se recalca la necesidad de medir en todos los pacientes la actividad de ADAMTS13, previo al inicio de recambio plasmático o incluso en las primeras dos sesiones y buscar enfermedad autoinmune tipo LES. La mayor mortalidad y refractariedad comparada con otras series plantea la posibilidad de mejoras en el diagnóstico oportuno y la disponibilidad de todos los esquemas terapéuticos. (*Acta Med Colomb* 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2760>)

Palabras clave: *púrpura trombocitopénica trombótica, proteína ADAMTS13, anemia hemolítica, microangiopatías trombóticas.*

Abstract

Introduction: thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease characterized by non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia and thrombotic microangiopathy. This study describes the clinical, laboratory and treatment characteristics of a series of patients with TTP, comparing them according to the presence or absence of associated illnesses.

Materials and methods: a descriptive observational study of patients diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura at a reference center in Medellín, Colombia, evaluated between 2012 and 2021.

Dr. Edwin Jesús Ariza-Parra: Médico Internista Epidemiólogo. Fellow en Hematología Clínica, Universidad de Antioquia; Dr. Carlos José Atencia-Flórez: Médico Internista, Aspirante a Magíster en Epidemiología Clínica, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Docente Universidad de Antioquia; Dr. Juan Camilo Jaramillo-Álvarez: Residente de Medicina Interna Universidad de Antioquia; Manuela Cardona-Jaramillo: Estudiante de pregrado de Medicina Universidad de Antioquia; Dr. José Domingo Torres-Hernández: Hematólogo, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Docente Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia).

Correspondencia: Dr. Edwin Jesús Ariza-Parra. Medellín (Colombia).

E-mail: edwinriza@hotmail.com

Recibido: 28/X/2022 Aceptado: 28/IV/2023

Results: a total of 19 patients were collected, with 80% female predominance; the most frequent clinical manifestations were neurological symptoms (73.6%), kidney problems (68.4%), gastrointestinal problems (52.6%) and fever (47.3%). It was associated with systemic lupus erythematosus (SLE) in 47.6% and was idiopathic in 31.5%. The mean hemoglobin was 7.7 gr/dL +/- 1.7, the median platelet count was $12 \times 10^9 /L$ (8-29), and the mean lactate dehydrogenase (LDH) was 1,509 IU/L +/- 862. Altogether, 94.7% were classified as high probability according to the PLASMIC score, ADAMTS13 was measured in 42% and all received plasma exchange therapy. Clinical response was achieved in 78.9%, with refractoriness in 31.5% and 26.3% mortality; the comparison between idiopathic vs. non-idiopathic TTP showed lower kidney involvement ($p=0.04$) and higher LDH ($p=0.02$).

Conclusion: the clinical presentation of TTP is notable for the predominance of neurological and gastrointestinal symptoms, marked elevation of lactate dehydrogenase and kidney injury, especially in the idiopathic type. We emphasize the need to measure ADAMTS13 activity in all patients prior to beginning plasma exchange or even in the first two sessions and look for SLE-like autoimmune disease. The higher mortality and refractoriness compared with other series presents the potential for improvement in timely diagnosis and availability of all the treatment schemes. (*Acta Med Colomb* 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/abc.2023.2760>)

Keywords: *thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13 protein, hemolytic anemia, thrombotic microangiopathies.*

Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una enfermedad de curso agudo, amenazadora de la vida, caracterizada por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e isquemia de órgano, debido a microtrombos ricos en plaquetas, descrita por primera vez en 1925 por Elli Moschcowitz (1). Se origina por la aparición de autoanticuerpos dirigidos contra la proteasa desintegrina y trombospondina tipo 1 motivo 13 (ADAMTS13), responsable de fragmentar el factor de von Willebrand. La deficiencia de esta enzima conlleva al consumo de plaquetas en los agregados de plaquetas/factor von Willebrand, se genere trombosis microvascular, se fragmenten y se destruyan los eritrocitos a su paso a través de la microcirculación. La isquemia tisular y la disfunción multiorgánica resultante de la obstrucción microvascular puede conducir a eventos tromboembólicos y la muerte. La prevalencia en Estados Unidos y Europa ha sido reportada entre 13 y 21 casos por millón de personas, y su incidencia entre 1.5 y 6 por millón de personas, mientras que en Colombia se desconoce su frecuencia poblacional (2, 3).

La PTT en adultos es de etiología hereditaria en apenas 5% de los casos, debido a mutaciones en el gen que codifica la proteasa ADAMTS13 localizado en el cromosoma 9, o con mayor frecuencia, adquirida en 95% de casos, bien sea idiopática o relacionada con una enfermedad sistémica que lleva a la formación de autoanticuerpos que aumentan el aclaramiento o inhiben la función del ADAMTS13 (4). Como factores de riesgo se han descrito la exposición reciente entre dos y seis semanas a medicamentos (gemcitabina, oxaliplatino, vincristina, inhibidores de proteosoma, inhibidores de calcineurina, entre otros) y la pérdida de la tolerancia inmune posterior a la exposición a microorganismos con péptidos homólogos (VIH, virus hepatitis C, *S.aureus*) (5). La confirmación diagnóstica requiere demostrar la dis-

minución de la actividad de ADAMTS13 y la presencia de inhibidores; sin embargo, no son de fácil disponibilidad en nuestro medio y su resultado puede tardar entre una y dos semanas. Por esta razón, con base en el juicio clínico y el uso de factores predictores del déficit de ADAMTS13 como la escala PLASMIC, se inicia tratamiento emergente con recambio plasmático, mientras se confirma el diagnóstico en los pacientes con probabilidad de intermedia a alta de tener la enfermedad, junto con terapia inmunosupresora basada en los glucocorticoides y en ocasiones con rituximab, este último con el objetivo de reducir riesgo de recaída, con la limitante de no tener aprobación por la Institución Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para esta entidad; además se recomienda adicionar caplacizumab recientemente disponible en Colombia; sin embargo, con cuestionamiento por no ser costo-efectivo, dado a su alto costo y bajo impacto en recurrencia (6-8).

Respecto a estudios previos en Colombia, estos se limitan a reportes de caso, la serie de mayor número fue de nueve pacientes recolectada de 1992-1998; sin embargo, se incluyeron pacientes con síndrome hemolítico urémico sin confirmación diagnóstica por la ausencia de estudios de laboratorio disponibles para la fecha (9, 10). Dadas las limitaciones mencionadas, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, se busca aportar en el conocimiento sobre el espectro de la PTT en nuestro medio, con la descripción de las características clínicas, de laboratorio, estrategias terapéuticas utilizadas, frecuencia de complicaciones relacionadas, marcadores de respuesta al tratamiento y mortalidad intrahospitalaria, que permitan el planteamiento de estrategias encaminadas al reconocimiento temprano de la enfermedad, al desarrollo de las destrezas diagnósticas y la disponibilidad de los recursos terapéuticos que impacten el curso de esta enfermedad, aunque rara, potencialmente mortal.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo tipo serie de casos. Se seleccionaron aquellos pacientes mayores de 15 años de ambos sexos en Hospital San Vicente Fundación Sede Medellín, atendidos desde enero de 2012 hasta diciembre de 2021 con diagnósticos según la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) relacionados con púrpura trombocitopénica trombótica: microangiopatía trombótica (M311) y otras púrpuras no trombocitopénicas (D692). Además se efectuó una búsqueda a partir de la revisión de registros del banco de sangre de los pacientes que requirieron terapia con recambio plasmático con diagnóstico de PTT disponibles desde 2018. Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de PTT por historia clínica, caracterizada por anemia hemolítica no inmune (coombs negativo) asociada a presencia de esquistocitos en sangre periférica y trombocitopenia, con afectación orgánica de presunto origen isquémico, niveles de ADAMTS13 menores de 20% previo a inicio de recambio plasmático o niveles mayores en caso de realización posterior al recambio plasmático con exclusión de otras potenciales causas. Se verificó con doble chequeo por parte del investigador principal para corroborar la información registrada, y se excluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido catastrófico, síndrome hemolítico urémico y microangiopatía trombótica mediada por complemento de acuerdo al diagnóstico final en historia clínica y niveles de ADAMTS13 mayores de 20% previos al inicio de tratamiento. Se clasificaron como PTT idiopática aquellos que en estudios de evaluación complementaria no se les documentó enfermedad asociada descrita en literatura. Se describieron los datos de variables demográficas, clínicas, de laboratorio, esquemas de tratamiento y respuesta terapéutica, con comparación entre aquellos con PTT idiopática vs PTT no idiopática. Se definió como respuesta clínica aquellos que lograron una cifra de plaquetas mayor de $150 \times 10^9/L$ y niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) inferiores a 1.5 veces el límite superior de la normalidad en cualquier momento, siendo una respuesta mantenida el no requerir recambios plasmáticos por 30 días, mientras que la refractariedad se determinó ante la ausencia de incremento significativo en la cifra de plaquetas (se mantienen inferiores a $50 \times 10^9/L$) tras los cinco primeros días de recambios plasmáticos o deterioro clínico por laboratorio, durante el tratamiento con recambios plasmáticos diarios, y exacerbación en los que presentaron descenso de la cifra de plaquetas y elevación de LDH sin otra causa antes de los 30 días de la suspensión del recambio plasmático.

Los cálculos estadísticos se realizaron en el programa SPSS (IBM) versión 28.01.01. El estudio se consideró como investigación de bajo riesgo con la aprobación del comité de ética e investigación del Hospital San Vicente Fundación.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se determinó la distribución de frecuencias absoluta y relativa de cada una de las

categorías, y para las variables cuantitativas medidas de tendencia central como la media con su desviación estándar o mediana con su rango intercuartil, según su distribución a partir de la prueba de Shapiro-Wilk. Para relacionar dos variables cualitativas se utilizó el χ^2 o en su defecto el test exacto de Fisher cuando en la tabla de 2×2 se tuvieron valores menores de cinco, y para relacionar dos variables cuantitativas o una cualitativa y una cuantitativa se usó la *t de Student* o la U de Mann Whitney, según la distribución de los datos considerando la diferencia como estadísticamente significativa si $p < 0.05$.

Resultados

Se recolectaron 509 pacientes con base en los códigos CIE-10, se realizó revisión de las historias clínicas, con diagnósticos no incluidos como microangiopatía cerebral aislada y trombocitopenia no microangiopática, posteriormente se seleccionaron 65 pacientes con diagnóstico de microangiopatía trombótica, de los cuales 19 pacientes fueron finalmente clasificados como PTT, se excluyeron aquellos con sospecha inicial con niveles de ADAMTS13 previos al inicio de tratamiento mayores de 20%, síndrome hemolítico urémico con aislamiento microbiológico, microangiopatía trombótica mediada por complemento y síndrome antifosfolípido catastrófico (Figura 1).

En las características demográficas la afectación fue más frecuente en mujeres en 84.2%, con una relación mujer hombre de 5:1, una mediana de edad de 29 años con rango intercuartil (RIC) de 23-49 años y 52.6% eran procedentes de Medellín. Fueron clasificados como primer episodio 84.2%, presentaron una enfermedad asociada 68.4%, de las cuales la mayoría (76%) correspondían a LES, hubo un episodio de recaída de PTT relacionado con embarazo de 18 semanas, y no se encontraron otras enfermedades asociadas como neoplasia maligna, medicamentos, infección o trasplante (sólido o hematopoyético). Las manifestaciones clínicas más

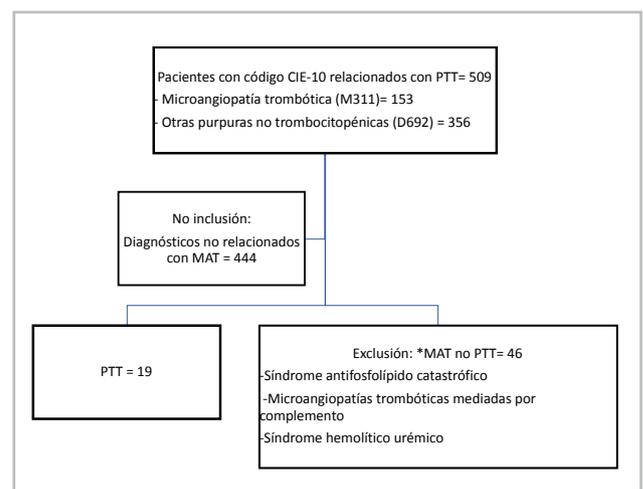


Figura 1. Flujograma de selección. Con base en diagnóstico final en historia clínica y niveles de ADAMTS13 previos al inicio de tratamiento menores de 20%.

frecuentes fueron las alteraciones neurológicas en 73.6% (cefalea y/o déficit focal en 47.3%), gastrointestinales 5.6% (dolor abdominal en 47.3%), fiebre en 47.3%, sangrado en 42.1% (88.8% mucocutáneo), en 15.7% se documentó accidente cerebrovascular isquémico, la pentada clásica (fiebre, trombocitopenia, lesión renal, encefalopatía, hemólisis) en 5.2% y la afectación renal se presentó en 68.4%, esta última siendo más frecuente en PTT asociada a LES que en PTT idiopática (100 vs 33%; $p=0.03$) (Tabla 1, Figura 2).

En los hallazgos de laboratorio se destaca la presencia de anemia normocítica con mediana de hemoglobina de 7.7 gr/dL \pm 1.7 gr/dL, y una mediana de recuento de plaquetas en 12×10^9 /L con RIC de $8-29 \times 10^9$ /L. Respecto a los signos de hemólisis el índice de producción reticulocitaria fue 2.6 ± 1.7 , con marcada elevación de LDH 1509 UI/L \pm 862 UI/L e hiperbilirrubinemia leve con bilirrubina total de 2.9 gr/dL (RIC: 1.6-4.1 gr/dL), además con una haptoglobina

Tabla 1. Manifestaciones clínicas según los sistemas afectados.

Manifestación clínica	Frecuencia (%)
Fiebre	10/19 (47.3)
Infección	3/19 (15.7)
HTA severa al debut	4/19 (21)
Afectación renal	13/19 (68.4)
*Lesión renal aguda	6/19 (31.5)
*Proteinuria sub nefrótica	1/19 (5.2)
*Síndrome nefrítico y/o nefrótico	6/19 (31.5)
Neurológico	14/19 (73.6)
*Cefalea y/o déficit focal	9/19 (47.3)
*Alteración de conciencia	2/19 (10.5)
*Convulsión asociada a cefalea y/o focalización	3/19 (15.7)
Gastrointestinales	10/19 (52.6)
*Dolor abdominal con o sin vómito	9/19 (47.3)
*Diarrea con o sin vómito	1/19 (5.2)
Sangrado	9/19 (47.3)
*Mucocutáneo (gingivorragia, púrpura)	8/19 (42.1)
*Melenas (Subjetivo y autolimitado)	1/19 (5.2)
Embolia pulmonar	1/19 (5.2)

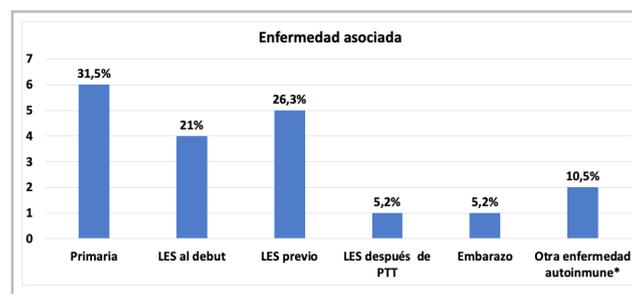


Figura 2. Entidades asociadas a PTT * Otra enfermedad autoinmune: síndrome de Sjögren y espondilitis anquilosante (autoinflamatoria).

baja en todos a los que se les midió (4/4). Respecto a los estudios solicitados para diagnóstico diferencial, los niveles de fibrinógeno no se encontraron reducidos en ninguno, mientras que a todos los que se midió el dímero D fue elevado y ninguno presentó prolongación de los tiempos de coagulación. Los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos en 63.1% del total de pacientes, sin diferencia respecto al origen idiopático vs no idiopático ($p=0.089$), siendo los patrones más frecuentes moteado fino y grueso (21%), homogéneo (15.7%), y mixto compuesto por citoplasmático con homogéneo o moteado (15.7%), todos con títulos altos de 1:160 a 1:2560. En los estudios adicionales se documentó hipocomplementemia en 47.3% (77.7% con LES y 22.3% PTT idiopática), todos los clasificados como idiopáticos que se les midió Anti Ro y Anti DNA fueron negativos, mientras que 100% de los Anti-DNA positivos tenían LES ($p=0.01$) (Tablas 2 y 3).

El promedio de tiempo de síntomas al diagnóstico fue de 10.4 ± 5.9 días, se clasificaron como alta probabilidad por escala PLASMIC en 94.7% y por escala French en 100%. Se le realizó medición de niveles de ADAMTS13 a ocho pacientes (42.1%), de los cuales cinco eran menores de 10 UI/mL (dos pacientes fueron realizados entre tres y diez días después del inicio de recambio plasmático), uno con valores entre 10 y 20 UI/mL previos al inicio de tratamiento y dos pacientes tuvieron niveles mayores de 20 UI/mL medidos 24 horas posterior al inicio de recambio plasmático.

Respecto al tratamiento, todos los pacientes recibieron recambio plasmático y glucocorticoide, combinado con ciclofosfamida en 42.1% en contexto de PTT asociada a LES y se les indicó rituximab al 31.5% (administrado al 50% de los idiopáticos), sin diferencia según el esquema terapéutico en aquellos con PTT asociado LES ($p=0.08$). Se inició el recambio plasmático en una mediana de 1.3 días (RIC: 0-3 días) posterior al diagnóstico de PTT, con un número promedio total de sesiones de recambio plasmático de 12.3 ± 9.8 , logrando respuesta clínica en un promedio de 9.6 ± 8.2 días, sin diferencias en el número de sesiones de recambio plasmático ($p=0.6$) ni en el tiempo en lograr respuesta clínica ($p=0.72$) en aquellos clasificados como PTT asociada a LES. Se documentó respuesta clínica en 78.9%, fueron refractarias 31.5%, presentaron exacerbación 36.8% y recaída 15.7%. Dentro de las complicaciones por la terapia se documentó infección bacteriana en 31.5% por bacteriemia (solo una asociada a catéter), sobrecarga de volumen en 105%, y 5.2% presentaron tanto hipocalcemia asociada a plasmaféresis como reacción alérgica a la transfusión. Además en un paciente se le documentó colitis por citomegalovirus y aspergilosis pulmonar angioinvasiva en contexto de pacientes con LES que recibieron tres terapias de inmunosupresión. Finalmente 26.3% presentó muerte intrahospitalaria, teniendo como características que todos fueron durante el primer episodio de PTT, 80% eran refractarios y ninguno de ellos recibió rituximab, sin diferencia en la mortalidad según el origen PTT idiopática vs no idiopática ($p=1.00$) (Figura 3, Tablas 4 y 5).

Tabla 2. Laboratorios para variables cuantitativas.

Laboratorios	Mediana (rango intercuartil)	Media ± desviación estándar
Hemoglobina *	7.8 gr/dL (6.9-8.8)	7.7 gr/dL ± 1.7
Hematocrito	22% (20 – 25.6)	2.5% ± 5%
Volumen corpuscular medio*	87 fL (82-93)	87.9 ± 7.9
Recuento de plaquetas	12 x 10 ⁹ /L (8-29)	25 x 10 ⁹ /L ± 27
Recuento de neutrófilos*	7,4 x 10 ⁹ /L (4.7-8.2)	7.8 x 10 ⁹ /L ± 4.8
Porcentaje de reticulocitos no corregidos*	6. % (4-144)	10.1% ± 6.3
Índice de producción reticulocitaria *	2.6 (4.7-8.2)	2.6 ± 1.7
Bilirrubina total	2.9 mg/dL (1.6- 4.13)	2.06 mg/dL ± 3.6
Bilirrubina indirecta	1.5 mg/dL (0.9-2.4)	2.35 mg/dL ± 2.9
Lactato deshidrogenasa*	1428UI/L (835-2.128)	1509 UI/L ± 862
Nitrógeno ureico	27 mg/dL(20-34)	31.3 mg/dL ± 16.3
Creatinina*	0.9 mg/dL (0.7-1.3)	1.05 mg/dL ± 0.38

* Determinadas como distribución normal con base en prueba de Shapiro-Wilk.

Tabla 3. Laboratorios complementarios.

Laboratorios	Positivo %	Negativo %	No medido %
ADAMTS13 reducido*	6 (26.3)	2 (10.5)	11 (57.8)+
Anticuerpos antinucleares	12 (63.1)	6 (31.5)	1 (5.2)***
Anti DNA	6 (31.58)	11 (57.8)	2 (10.5)
Anti Ro	6 (31.58)	8 (42.11)	5 (26.3)
Niveles de complemento reducidos	9 (47.3)	10 (52.6)	No aplica
Anticuerpos antifosfolípidos	4 (21)**	14 (73.6)	1 (5.2)

* 6 pacientes positivos distribuidos como 2= idiopático con niveles <10 UI/mL, 1= Idiopático con niveles entre 10-20 UI/mL y 3= asociado a LES con niveles <10 UI/mL
 **Solo positivo para anticoagulante lúpico confirmatorio, resto de anticuerpos negativos
 ***No medido durante episodio de PTT, sin embargo con antecedente de ANA positivo y LES.
 + El único paciente clasificado como riesgo intermedio por PLASMIC se encontraba en el grupo de ADAMTS13 no medido.

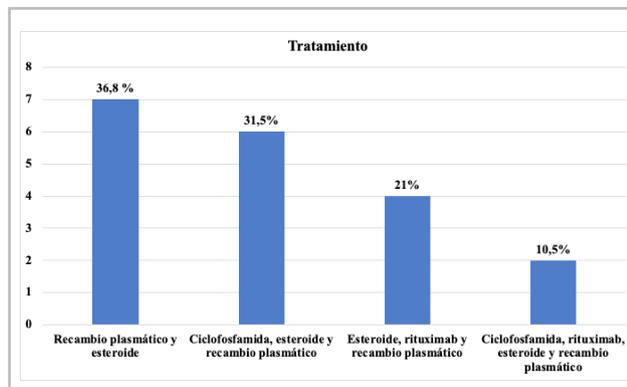


Figura 3. Esquemas de tratamiento.

Tabla 4. Respuesta al tratamiento y complicaciones.

Desenlaces relacionados con tratamiento	Frecuencia (%)
Respuesta clínica	15/19 (78.9)
Remisión clínica	11/19 (57.8)
Refractariedad	6/19 (31.5)
Exacerbación	7/19 (36.8)
Recaída clínica	3/19 (15.7)
Efectos adversos por inmunosupresión	8/19 (42.1)
Complicaciones relacionadas con el recambio plasmático	6/19 (31.5)
Muerte intrahospitalaria	6/19 (26.3)

Tabla 5. Características clínicas, de laboratorio y tratamiento en PTT idiopática vs no idiopática.

Características	PTT idiopática	PTT no idiopática	P
Afectación renal	2/6 (33.3%)	11/13 (84.6%)	0.04*
Afectación neurológica	6/6 (100%)	8/13(61.5%)	0.12
Síntomas gastrointestinales	5/6 (83.3%)	5/13 (38.5%)	0.14
Fiebre	5/6 (83.3%)	4/13 (30.8%)	0.05
Recuento de plaquetas menores de 20 x 10 ⁹ /L	6/6 (100%)	7/13 (53.8%)	0.10
Hemoglobina	7.5 gr/dL	7.7 gr/dL	0.78
LDH*	2164 UI/L	1207 UI/L	0.02**
Reticulocitos no corregidos	13.5%	8.5%	0.10
Creatinina	1.06 mg/dL	1.05 mg/dL	0.93
Bilirrubina total	4.4 mg/dL	2.1 mg/dL	0.05
Reticulocitos	13.5%	8.5%	0.10
ANA	2/6 (33.3%)	10/13 (76.9%)	0.12
Anti Ro	0/6 (0 %)	6/13 (46.2%)	0.10
Anti DNA	0/6 (0%)	6/13 (46.2%)	0.10
Respuesta clínica	4/6(66.6%)	11/13 (84.6%)	0.55
Exacerbación	3/6 (50%)	4/13 (30.7%)	0.61
Refractaria	3/6 (50%)	3/13 (23%)	0.32
Muerte intrahospitalaria	2/6 (3.3%)	3/10 (30%)	1.00

*p<0.05 en prueba exacta de Fisher **p<0,05 en prueba T de Student

Discusión

Nuestros resultados muestran que la PTT afecta con mayor frecuencia a las mujeres jóvenes, y está asociada a otra enfermedad en mayor proporción que la forma idiopática. En nuestra serie, respecto al registro más grande de PTT reportado por el centro de referencia francés de microangiopatías trombóticas, la mediana de edad fue menor (29 vs 43 años), con mayor predominio en mujeres (84.2 vs 68%), más frecuente el origen no idiopático (68.4 vs 51%)

y la presencia de enfermedad autoinmune asociada (63.1 vs 14%) (11). De algunas enfermedades autoinmunes se ha reportado que pueden preceder desde 15 años atrás, ser simultáneas o presentarse en el seguimiento hasta en 25.9% a 12 años (11, 12). En la presente serie a un paciente se le documentó LES a los cuatro años de seguimiento posterior al debut de PTT, aunque al inicio tenía ANA positivo patrón moteado con títulos en 1:320, los anti DNA y anti Ro fueron negativos. Sin embargo se resalta que en PTT asociada a LES vs PTT idiopática se documentó una mayor frecuencia de positividad para anti Ro (50 vs 11%; $p = 0.14$) y anti DNA (60 vs 0%; $p=0.01$), que concuerda con predictores descritos de LES como el anti DNA de doble cadena con *Hazard ratio* (HR) de 4.98; $p<0.001$) y anti Ro (HR 9.98; $p<0.001$) (11, 12).

Dentro del proceso de evaluación, se debe considerar la etiología -hereditaria en pacientes menores de 25 años y cuando los niveles bajos de ADAMTS13 se asocian con ausencia de inhibidores, pero se debe confirmar con la detección de la mutación bialélica del gen del ADAMTS13, el cual no se realizó en ninguno de nuestros pacientes. Reportamos un caso de PTT durante segundo trimestre del embarazo; la importancia de esto radica en que es una condición descrita en 12-25% de las PTT del adulto, por lo general primigestantes (76%), que cursan con mayor frecuencia con una causa heredada (24-66%), en estos casos se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial la preeclampsia con signos de severidad y el síndrome de HELLP, estos últimos se deben considerar en especial si tienen resolución clínica en las primeras 72 horas posparto, presentan relación LDH/AST menor de 10 y ocurren después del primer trimestre del embarazo (13-16).

En esta serie se destaca la alta ocurrencia de alteraciones neurológicas, inclusive en mayor proporción que el registro francés (73.6 vs 61%), así como también síntomas digestivos (52.6 vs 35%), mayor accidente cerebrovascular (15.7 vs 8%) y fiebre (47.3 vs 40%) (11). En los hallazgos de laboratorio se documentaron valores similares en la mediana de hematocrito (22 vs 21 %) y el recuento de plaquetas ($12 \times 10^9/L$ vs $10 \times 10^9/L$), con alta frecuencia de recuentos por encima de $30 \times 10^9/L$ (20% vs 4%) probablemente relacionados con la PTT asociada a LES (60 vs 0%; $p=0.01$) (11, 17). Como características que se asocian a una PTT idiopática se han descrito la presencia de síntomas digestivos con *Odds ratio* (OR) de 19.61, plaquetas menores de 20 000 /L (OR:3.18) y anticuerpos IgG anti ADAMTS13 (OR: 3.51); sin embargo en nuestra serie la ausencia de afectación renal y una mayor elevación de LDH fueron variables relacionadas con PTT idiopática, además fue más frecuente la afectación neurológica, tener fiebre, recuentos plaquetarios menores de $20 \times 10^9/L$ y mayor elevación de bilirrubina total en PTT primaria sin diferencia estadísticamente significativa, estos factores a definir su fuerza de asociación en estudios de mayor tamaño de muestra, que incluyan en especial a una proporción significativa de mayores de 60 años, los cuales suelen presentarse con síntomas neurológicos atípicos y disfunción orgánica sin citopenias severas (11, 18).

El diagnóstico de PTT es un verdadero reto con implicaciones de vida o muerte y con carácter urgente. Se basa en la asociación de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia por lo general grave por debajo de 30 000/L y manifestaciones clínicas o de laboratorio de afectación isquémica de grado variable de algún órgano, con mayor frecuencia cerebro, riñón, corazón o gastrointestinal. La confirmación de los niveles bajos de ADAMTS13 < 10 no están disponibles sino hasta varios días después, lo que no concuerda con la necesidad de tomar decisiones terapéuticas rápidas salvadoras de la vida. Además, después de verificar los niveles bajos de ADAMTS13, es preciso determinar la presencia de anticuerpos anti ADAMTS13 con el fin de establecer el origen inmune del padecimiento e instaurar un tratamiento dirigido. Sin embargo, en la mayoría de ocasiones no disponemos de estas herramientas de laboratorio pero se deben tomar las decisiones que dependerán entonces del juicio clínico. En este orden de ideas, cobra importancia las escalas de predicción como el PLASMIC (valor predictivo negativo de 92-98%, sensibilidad de 99% y especificidad de 57%) o la escala francesa (valor predictivo positivo de 85% y un valor predictivo negativo de 93.3%) (6, 19); si bien dichas escalas no reemplazan el juicio clínico, soportan el inicio temprano del tratamiento, teniendo en cuenta que las variables medidas dependen del grado de alteración de los laboratorios, severidad de la disfunción orgánica y la edad (menor sensibilidad del PLASMIC en mayores de 60 años 91.4 vs 76.9%); aunque recientemente se planteó la opción de mejorar su capacidad de discriminación con la adición de la relación proteinuria/ creatinuria menor a 1.2 gr/gr con área bajo la curva (AUC) de 0.76 vs 0.65 ($P=0.003$) (20-22). En nuestra serie solo un paciente fue clasificado por PLASMIC como probabilidad intermedia; sin embargo, sería reclasificado como alta en caso de incluir la variable adicional propuesta de ausencia de proteinuria. Respecto a laboratorios complementarios, se documentó la ausencia de reducción de niveles de fibrinógeno y prolongación de tiempos de coagulación, lo que sugiere su medición como aporte al diagnóstico diferencial con coagulación intravascular diseminada, aunque teniendo en cuenta que pueden haber coexistencia en caso de PTT asociada a infección o secundaria a la disfunción orgánica grave (23).

Dentro del proceso diagnóstico es de vital importancia establecer la presencia de hemólisis junto con los esquistocitos en sangre periférica (>1% en recuento de 1000 glóbulos rojos por campo de alto poder), en la serie todos presentaron algún marcador de hemólisis (reticulocitosis: 68%, hiperbilirrubinemia indirecta: 84%, haptoglobina reducida: 100%, elevación de LDH 100%), lo cual corrobora la necesidad de realizar una evaluación con todos los marcadores, en especial la combinación del consumo de haptoglobina e incremento de LDH (sensibilidad de 92% y especificidad 90%) e incluso considerar la corrección del límite superior de bilirrubina total con la relación hematocrito del paciente/45, dado

que una interpretación con solo algunas pruebas puede ser sesgada por otras causas como la haptoglobina elevada en contexto de inflamación o reticulocitopenia por reducción en la respuesta medular (infección, déficit vitamina B9/B12, enfermedad medular asociada) (24-26). La confirmación del déficit de ADAMTS13 se puede realizar por método de transferencia de energía por resonancia fluorescente, ELISA o quimioluminiscencia junto con los niveles de inhibidores por ELISA, idealmente antes del inicio del recambio plasmático o al menos dentro de las dos primeras sesiones (detección de 89% en primera sesión y 83% en segunda sesión), teniendo cuidado con potenciales falsas reducciones secundarias a la mezcla con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) que inhibe *in vitro* el ADAMTS13, una hiperbilirrubinemia marcada que genere interferencia por supresión de la emisión de fluorescencia o una falsa elevación por un periodo de incubación prolongado posterior a la toma de la muestra (27-31). En nuestra serie se les realizó niveles de ADAMTS13 por fluorimetría solamente a 42.8% encontrándose consumidos incluso desde 3-10 días después del inicio de recambio plasmático, y no se midió la presencia de inhibidor en ninguno, si bien los anticuerpos pueden ser negativos en 5-25% de los casos por títulos bajos, inhibidor no neutralizante o inhibidor neutralizado por ADAMTS13 de transfusiones, se resalta la necesidad de promover su medición conjunta sin importar el retraso en el reporte y/o tiempo del inicio de tratamiento (32).

Nuestra serie comparada con un estudio observacional de PTT en población asiática con o sin LES, la positividad para ANA fue menor (63 vs 71%), pero con mayor frecuencia de títulos mayores a 1:320 (81 vs 5.6%), y probablemente relacionado con la alta representación de pacientes con LES (11, 33). En los pacientes con LES se requiere sospechar de manera temprana la asociación con PTT, en aquellos con hemoglobina menor de 7 gr/dL (OR: 6.81 P=0.026), en contexto de actividad lúpica en últimos tres meses previos a hospitalización (OR: 1.54, p=0.026) y en PTT idiopático de origen inmune los que presentan menor recuento plaquetario (7.3×10^9 p=0.005) y mayor afectación del sistema nervioso central (100% p=0.003) (34-37). Si bien en PTT asociada a LES se ha descrito una menor afectación renal (creatinina promedio de 0.83 mg/dL vs 1.84 mg/dL; p<0.01) y menor mortalidad (0 vs 38.9%, p=0.03), está por definir si estos factores se replicarían en nuestra población, dada la mayor frecuencia de afectación renal en PTT no idiopática que encontramos en esta serie comparado con estudios previos (33).

En la actualidad el tratamiento se fundamenta en tres pilares: la reposición de ADAMTS13 con remoción de anticuerpos mediante el recambio plasmático, reducir la producción de anticuerpos con la inmunosupresión obtenida con altas dosis de esteroide-rituximab y el bloqueo de la adhesión plaquetaria con caplacizumab (2). Con base en los dos primeros pilares se obtuvo el gran hito terapéutico que convirtió una enfermedad casi siempre fatal a otra con tasa de supervivencia de 91%, con dosis de volumen del

recambio descritas en la literatura desde 40 cc/kg (1 volemia) a 60 cc/kg (1.5 volemia) una vez al día o inclusive dos veces al día en caso de déficit neurológico nuevo o trombocitopenia grave refractaria (38-40). El reemplazo se realiza con plasma fresco congelado, aunque existen reportes donde la combinación con 50% de albúmina en la primera mitad, o combinación con plasma pobre en crioprecipitado que podrían ahorrar la cantidad de unidades de plasma con una similar eficacia, mientras que efectuar desmonte del recambio plasmático luego de lograr respuesta clínica es controversial, pues en la mayoría de veces no parece modificar la frecuencia de exacerbaciones y si se asocia con más complicaciones relacionadas con el tratamiento (41-44). Si bien se recomienda iniciar dentro de las primeras cuatro a ocho horas del diagnóstico, la mortalidad no parece modificarse en aquellos que se realiza dentro de las primeras 24 horas HR ajustado de 0.63 (0.08–4.83), estrategia utilizada en la mayoría de nuestros pacientes, donde se documentó un promedio de tiempo desde el diagnóstico al inicio de recambio plasmático de 1.3 días (0-3); sin embargo, se debe continuar el fortalecimiento en estrategias para agilizar la capacidad de reacción en la orden y ejecución del inicio del tratamiento tan pronto se determine la probabilidad del diagnóstico de PTT (45).

La inmunosupresión está dirigida a obtener la remisión y reducir el riesgo de la recaída con la consiguiente mejoría de la tasa de mortalidad (46, 47). En nuestro país se requiere promover la inclusión de indicación INVIMA de rituximab y en consecuencia, impactar favorablemente los indicadores negativos con respecto a los registros internacionales, en especial los que hacen referencia a la mayor frecuencia de casos refractarios (31.5 vs 16.1%), exacerbaciones (3.6 vs 26%) y mortalidad (26.3 vs 12.4%) (16, 48). La reciente introducción del caplacizumab al arsenal terapéutico de la PTT constituye una estrategia adicional, se trata de un nanoanticuerpo dirigido contra el dominio A1 del factor von Willebrand que interactúa con el receptor de la glicoproteína Ib-IX-V de las plaquetas, y por consiguiente, reduce la adhesión plaquetaria y la trombosis microvascular. En los trabajos clínicos se ha encontrado que el uso de caplacizumab, comparado con el manejo estándar de plasmaféresis e inmunosupresión, exhibe una respuesta ligeramente más rápida (2.6 vs 2.8 días; p=0.01), menor recurrencia (12 vs 38%; p<0.001), menos exacerbaciones (4.5 vs 20.5%; p<0.05), menor refractariedad (4.5 vs 14.1%; p<0.05), y en caso de iniciar dentro de los primeros tres días del recambio plasmático logró un menor número de recambios (OR: 7.5; p<0.05) con reducción de 31% de la estancia en hospitalización (9.9 vs 14.4 días), y de 65% en unidad de cuidado intensivo (3.4 vs 9.7 días), aunque con un mayor riesgo de sangrado mucocutáneo leve a severo (49, 50). Sin embargo, a pesar de su aprobación por las agencias reguladoras, hay controversia acerca de su uso universal para esta enfermedad, generado entre otras razones por los cuestionamientos de su costo-efectividad y los análisis derivados de los en-

sayos clínicos, que han llevado a interrogar su aplicación en general a todos los pacientes, si se debe seleccionar los pacientes más graves con base a criterios por establecer o definir subgrupos de mayor beneficio, que permita postular uso en primera línea o como manejo de rescate según la selección individualizada del paciente (6).

El presente estudio presenta limitaciones inherentes al diseño retrospectivo, como el sesgo de confusión sin la posibilidad de determinar relación causal en los hallazgos, a la vez de potencial sesgo de selección, que aunque es una aproximación al escenario de la vida real, la falta de realización de confirmación con actividad de ADAMTS13 y medición de títulos de anticuerpos en todos los pacientes, no permite asegurar una adecuada clasificación. Sin embargo, una de las fortalezas es el número de pacientes y el tiempo prolongado de selección respecto a estudios previos en Colombia, siendo la serie de mayor población reportada en nuestro medio, el cual da una mirada de las características principales y refuerza el conocimiento en el abordaje del paciente con sospecha de PTT en nuestra práctica clínica, y evidencia la necesidad de plantear estrategias locales que mejoren los desenlaces clínicos.

Conclusiones

La PTT tiene una presentación clínica heterogénea, donde predominan los síntomas neurológicos y gastrointestinales, en el laboratorio se recalca la elevación marcada de lactato deshidrogenasa con incipiente elevación de bilirrubinas y reticulocitos. Su diagnóstico requiere la realización de actividad de ADAMTS13 previo al inicio de recambio plasmático o incluso después, interpretando su resultado con cautela según el contexto, además de evaluar los niveles de inhibidor. En el abordaje integral es clave evaluar la presencia de lupus eritematoso sistémico tanto en el debut como en el seguimiento a largo plazo, en especial en aquellos con enfermedad renal y anticuerpos antinucleares positivos, además de garantizar un adecuado seguimiento a la mujer en edad fértil con antecedente de PTT (pre-concepcional y durante gestación) junto con una adecuada clasificación de la etiología. La alta mortalidad y frecuencia de refractariedad amerita determinar potenciales causas, promover estrategias para un diagnóstico oportuno y ampliar la disponibilidad de todos los pilares terapéuticos.

Referencias

- Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch Intern Med (Chic)*. 1925;36(1):89-93. doi: 10.1001/archinte.1925.00120130092009.
- Pascual-Izquierdo C et al. Spanish Apheresis Group (GEA) and Spanish Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry (REPTT). Incidence, diagnosis, and outcome of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A nationwide survey by the Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2021 Aug;36(4):563-573. doi: 10.1002/jca.21894.
- Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adams13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1676-82. doi: 10.1002/pbc.24612
- Mingot Castellano ME, et al. Grupo Español de Aféresis (GEA). Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jul 12;S0025-7753(21)00332-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.03.040
- M. Subhan and M. Scully. Advances in the management of TTP. *Blood Reviews* (2021), Available online 17 February 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100945> (Article in Press, Corrected Proof).
- Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2020 Sep;60(9):2047-2057. doi: 10.1111/trf.15954
- Goshua G, Sinha P, Hendrickson JE, Tormey C, Bendapudi PK, Lee AI. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021 Feb 18;137(7):969-976. doi: 10.1182/blood.20200606052
- Laghmouchi A, Grac, a NAG and Voorberg J. Emerging Concepts in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Front. Immunol*. 2021;12:757192. doi: 10.3389/fimmu.2021.757192
- Torres JD, Toro LG. Púrpura trombótica trombocitopénica. Presentación de casos y discusión. *MedUNAB* 2008; 11:176-184
- John J. Orrego, Amado J. Karduss, Luis Rodolfo Gómez, Francisco Cuéllar. Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico en el adulto. *Acta Med Colomb* 1998;Vol. 23 N° 6 ~ Noviembre-Diciembre.
- Mariotte E, et al. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016 May;3(5):e237-45. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7
- Roriz M, et al. French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1598. doi: 10.1097/MD.0000000000001598
- Furlan M, Lämmle B. Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Baillieres Clin Haematol*. 1998 Jun;11(2):509-14. doi: 10.1016/s0950-3536(98)80064-4
- Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stephanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S, Coppo P, Veyradier A. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012 Jun 14;119(24):5888-97. doi: 10.1182/blood-2012-02-408914
- Delmas Y, et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Jun 17;15:137.
- Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood*. 2020 Nov 5;136(19):2125-2132. doi: 10.1182/blood.2019000962
- Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017 Apr 6;1(10):590-600. doi: 10.1182/bloodadvances.2017005124.
- Prevel R, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: prognosis and long-term survival. *Blood*. 2019 Dec 12;134(24):2209-2217. doi: 10.1182/blood.2019000748.
- Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5:e10208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010208>
- Imanirad I, Rajasekhar A, Zumberg M. A case series of atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2012;27(4):221-6. doi: 10.1002/jca.21216
- Liu A, et al. Reduced sensitivity of PLASMIC and French scores for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in older individuals. *Transfusion*. 2021 Jan;61(1):266-273. doi: 10.1111/trf.16188.
- Fage N et al. Proteinuria Increases the PLASMIC and French Scores Performance to Predict Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Patients with Thrombotic Microangiopathy Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2021 Nov 16;7(2):221-231. doi: 10.1016/j.ekir.2021.11.009.
- Park YA, Waldrum MR, Marques MB. Platelet count and prothrombin time help distinguish thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome from disseminated intravascular coagulation in adults. *Am J Clin Pathol*. 2010 Mar;133(3):460-5.
- Zini G, d'Onofrio G, Erber WN, Lee SH, Nagai Y, Basak GW, Lesesve JF. International Council for Standardization in Hematology (ICSH). 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and

- quantitation of schistocytes: Impact and revisions. *Int J Lab Hematol*. 2021 Dec;43(6):1264-1271. doi: 10.1111/ijlh.13682
25. **Marchand A, Galen RS, Van Lente F.** The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. *JAMA*. 1980 May 16;243(19):1909-11
 26. **Barcellini W, Fattizzo B.** Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:635670. doi: 10.1155/2015/635670.
 27. **Hubbard AR, Heath AB, Kremer Hovinga JA, Subcommittee on von Willebrand Factor.** Establishment of the WHO 1st International Standard ADAMTS13, plasma (12/252): communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13:1151-3. <https://doi.org/10.1111/jth.12881>.
 28. **Wu N, Liu J, Yang S, Kellett ET, Cataland SR, Li H, Wu HM.** Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2015 Jan;55(1):18-24. doi: 10.1111/trf.12762
 29. **Meyer SC, Sulzer I, Lämmle B, Kremer Hovinga JA.** Hyperbilirubinemia interferes with ADAMTS-13 activity measurement by FRETSS-VWF73 assay: diagnostic relevance in patients suffering from acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):866-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02438.x
 30. **Lencinas, G., Peres, S., Aranda, F. y de Larrañaga, G.** ADAMTS-13: diagnóstico de laboratorio. *Revista Hematología*. 2020 24(1), pp. 95-100
 31. **Zheng XL.** The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):1864-1871. doi: 10.1111/jth.15406.
 32. **Beranger N, Benghezal S, Joly BS, Capdenat S, Delton A, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A.** Diagnosis and follow-up of thrombotic thrombocytopenic purpura with an automated chemiluminescent ADAMTS13 activity immunoassay. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Dec 15;5(1):81-93. doi: 10.1002/rth2.12461
 33. **Yue C, Su J, Fan X, Song L, Jiang W, Xia J, Shi T, Zhang X, Li X.** Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Aug 28;15(1):225. doi: 10.1186/s13023-020-01510-9.
 34. **Jung JY, Kim JW, Suh CH, Kim HA.** Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasmapheresis and anti-CD20 antibodies in a patient with immune thrombocytopenia and systemic lupus erythematosus: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Feb 18;101(7):e28908.
 35. **Merayo-Chalico J, et al.** Risk factors and clinical profile of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus patients. Is this a distinctive clinical entity in the thrombotic microangiopathy spectrum?: a case control study. *Thromb Res*. 2014 Nov;134(5):1020-7. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.005
 36. **Yue C, Su J, Gao R, Wen Y, Li C, Chen G, Zhang X, Li X.** Characteristics and Outcomes of Patients with Systemic Lupus Erythematosus-associated Thrombotic Microangiopathy, and Their Acquired ADAMTS13 Inhibitor Profiles. *J Rheumatol*. 2018 Nov;45(11):1549-1556.
 37. **Jiang H, An X, Li Y, Sun Y, Shen G, Tu Y, Tao J.** Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):419-27. doi: 10.1007/s10067-013-2312-5
 38. **Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS.** Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398-403. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250605>
 39. **Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, Pichereau C, Maury E, Pène F, et al.** Twice-daily therapeutic plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Eur J Haematol* 2016;97:183-91. <https://doi.org/10.1111/ejh.12706>.
 40. **Mazepa MA, Raval JS, Brecher ME, Park YA.** Treatment of acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the U.S. remains heterogeneous: Current and future points of clinical equipoise. *J Clin Apher*. 2018 Jun;33(3):291-296. doi: 10.1002/jca.21600
 41. **Hou R, Tian W, Qiao R, Zhang J.** Efficacy of albumin and compounded plasma for plasma exchange in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2020 Jun;35(3):154-162. doi: 10.1002/jca.21771.
 42. **O'Brien KL, Price TH, Howell C, Delaney M.** The use of 50% albumin/plasma replacement fluid in therapeutic plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2013 Dec;28(6):416-21. doi: 10.1002/jca.21288
 43. **Padmanabhan A, et al.** Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019 Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705
 44. **Raval JS, Mazepa MA, Rollins-Raval MA, Kasthuri RS, Park YA.** Therapeutic plasma exchange taper does not decrease exacerbations in immune thrombotic thrombocytopenic purpura patients. *Transfusion*. 2020 Aug;60(8):1676-1680. doi: 10.1111/trf.15901
 45. **Sawler D, Parker A, Britto J, Goodyear MD, Sun HL.** Time from suspected thrombotic thrombocytopenic purpura to initiation of plasma exchange and impact on survival: A 10-year provincial retrospective cohort study. *Thromb Res*. 2020 Sep;193:53-59. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.045
 46. **Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al.** High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010;89:591-6. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0877-5>.
 47. **Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, Owattanapanich N, Ruchtrakool T.** Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029618825309. doi: 10.1177/1076029618825309.
 48. **Cuker A et al.** Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021 Apr 8;137(14):1855-1861. doi: 10.1182/blood.202009150.
 49. **Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK; HERCULES Investigators.** Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311
 50. **María Cristina Pascual Izquierdo y cols.** Real-world effectiveness of caplacizumab vs standard of care in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2022; blood advances.2022008028. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008028>

