Púrpura trombótico trombocitopénico: Revisión de la literatura a partir de 18 casos

Gonzalo Eymin L¹, Maricarmen Andrade A²,
Max Andresen H³, Jaime Pereira G⁴.

Thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience in 18 cases and literature review

Background: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is characterized by anemia, thrombocytopenia, neurological and renal involvement of variable severity and it has a dismal prognosis. Platelet-derived von Willebrand Factor-cleaving metalloprotease ADAMTS-13 activity may orient the diagnosis, but normal levels do not discard it. The most effective therapy thus known is plasmapheresis. **Aim:** To report the experience in 18 patients with TTP. **Material and methods:** Retrospective assessment of 11 patients and prospective assessment of seven subjects with TTP, aged 15 to 81 years. **Results:** All presented with anemia, thrombocytopenia and LDH elevation. Sixteen had neurological symptoms, five had fever, four had macroscopic urinary excretion of pigments, four had petechiae, and two had nosebleeds. Haptoglobin was low in 10 of 11 patients in whom it was measured. ADAMTS-13 had low activity in 15 of 17 patients (in 11, the inhibitor was found). Seventeen patients were treated with plasmapheresis and nine received steroids also. Seven patients died due to shock with respiratory involvement or multiple organic failure. **Conclusions:** TTP has heterogeneous modes of presentation. If the diagnosis is strongly suspected, plasmapheresis can be started without laboratory confirmation. An ADAMTS-13 activity below 6% is almost exclusive of TTP (Rev Méd Chile 2008; 136: 1518-27).

(Key words: Plasmapheresis; Purpura, thrombotic thrombocytopenic; von Willebrand factor)

Recibido el 11 de marzo, 2008. Aceptado el 19 de agosto, 2008.

¹Departamento de Medicina Interna, ²Residente de Geriátrica, ³Departamento de Medicina Intensiva, ⁴Departamento de Hematología y Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Las microangiopatías trombóticas se caracterizan por agregación plaquetaria sistémica e intrarrenal, trombocitopenia e injuria mecánica de los eritrocitos¹. Dentro de éstas se encuentran el púrpura trombótico trombocitopénico (PTT) (he-

reditario y adquirido), el síndrome hemolítico urémico (SHU) (primario y secundario), cuadros no SHU ni PTT como neoplasias metastásicas, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome de HELLP, coagulación intravascular diseminada y la fiebre de las montañas rocallosas.

El PTT es un cuadro poco frecuente y de presentación pleomórfica. Se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, grados variables

Correspondencia a: Gonzalo Eymin L. Marcoleta 367 5° piso, Santiago, Chile. Fax: 6394965. E mail: geymin@med.puc.cl

de trombocitopenia, compromiso neurológico, fiebre y deterioro de la función renal, en ausencia de otra causa que lo explique. La incidencia en Estados Unidos de Norteamérica es de uno cada 500 a 2.000 egresos hospitalarios al año. Sin tratamiento su mortalidad llega a 90%¹. En Chile no hay estadísticas.

El conocimiento del procesamiento normal del factor von Willebrand (FVW) es muy importante para entender la fisiopatología del PTT. En condiciones fisiológicas, el FVW es liberado por las células endoteliales en formas de muy alto peso molecular (ultragrandes), las cuales son escindidas por una proteasa (ADAMTS13), con el fin de limitar su tamaño y actividad. En el PTT la disminución cuantitativa o funcional de la ADAMTS13, resulta en un depósito y persistencia de estas formas ultragrandes del FVW sobre las células endoteliales. Estas formas hiperactivas del FVW son capaces de reclutar plaquetas sobre la superficie celular. La unión de las plaquetas al FVW determina una secuencia de eventos caracterizados por su activación, agregación y finalmente formación de trombos intravasculares. El déficit de actividad de la metaloproteinasa ADAMTS13 puede ser adquirido por acción de autoanticuerpos o congénito por mutaciones de la enzima, de la cual se han descrito más de 40 hasta la fecha²⁻⁵.

El PTT se puede desarrollar en pacientes con VIH. Antes de la instauración de la terapia antirretroviral, 50% de los PTT de centros urbanos se debía al SIDA⁶. Actualmente corresponde a menos de 10% de los casos. Dado lo frecuente del PTT en el VIH, hay que considerarlo como diagnóstico diferencial cuando el PTT se hace refractario a la terapia.

Dado el mal pronóstico de esta patología, no debe retrasarse el tratamiento. Es por esto que frente a una anemia hemolítica microangiopática sin causa evidente, independiente del nivel de haptoglobina o de la actividad de metaloproteinasa, deba iniciarse la plasmaféresis.

Su alta mortalidad ha disminuido considerablemente en los últimos años gracias a la terapia con plasma y principalmente a la plasmaféresis.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente 11 casos de microangiopatía trombótica atendidos en los Servi-

cios de Medicina, Intermedios e Intensivos del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre enero de 2001 y junio de 2006 cuyo diagnóstico de egreso fue púrpura trombótico trombocitopénico, basado en una clínica compatible y en el hallazgo de anemia hemolítica microangiopática sin causa evidente, apoyado con los niveles de actividad de ADAMTS13. Otros 7 pacientes se evaluaron en forma prospectiva. Se obtuvieron los siguientes datos de la ficha clínica: sexo, edad, comorbilidad, síntomas neurológicos y generales, antecedentes de consumo reciente de fármacos, exámenes de laboratorio, tratamiento recibido y evolución. Los resultados son expresados como promedio $\pm$ desviación estándar y se señala el intervalo entre paréntesis.

La revisión de la literatura se realizó en PubMed y Embase, bajo los términos "thrombotic microangiopathy", "thrombotic thrombocytopenic purpura", "hemolytic uremic syndrome", "plasmapheresis", "ADAMTS13".

RESULTADOS

Aspectos clínicos. De los 18 pacientes estudiados diez eran de sexo femenino. La edad promedio fue de 53 ± 21 años (15-81 años). Ocho pacientes habían usado medicamentos previo al diagnóstico (44%), destacando el uso de metronidazol en 3 (Tabla 1). Tres pacientes presentaban alguna neoplasia (17%). Quince pacientes presentaron algún síntoma neurológico (83%), destacando principalmente el compromiso de conciencia (Tabla 2). Cinco pacientes presentaron fiebre (28%), 1 calofríos (6%), 7 dolor abdominal (39%), 4 dolor lumbar (22%), 3 náuseas o vómitos (17%), 4 pigmenturia macroscópica (22%) y 2 epistaxis (22%). Al examen físico 4 pacientes presentaban Petequias o equimosis (22%).

Laboratorio. Entre los exámenes de laboratorio, destacaba hematocrito bajo 30% en 14 pacientes (78%), y bajo 20% en 8 (44%). El hematocrito promedio fue de $25\% \pm 7$ (17-45). Se observó leucocitosis mayor a $11.000/\text{mm}^3$ en 8 casos (44%), y leucopenia menor a $4.500/\text{mm}^3$ en 4 (22%), desviación izquierda (más de 5% de formas inmaduras) en 10 pacientes (57%). El 100% presentó trombocitopenia con un promedio de

Tabla 1. Características demográficas, co-morbilidad, fármacos usados y síntomas al inicio del cuadro

Caso	Edad (años)	Co-morbilidad	Fármacos	Sospecha de PTT (síntomas iniciales)
1	59	Metástasis hepáticas	(-)	Anemia y dolor lumbar bilateral
2	72	diarrea aguda, Enfermedad coronaria	(-)	Dolor abdominal y lumbar, orinas oscuras
3	26	Vulvovaginitis	Metronidazol óvulo vaginal/ Anticonceptivo	Cefalea, petequias, afasia, hemi-hipostesia
4	63	Celulitis/ disentería	Ceftriaxona, Cloxacilina y Metronidazol	Compromiso de conciencia cualitativo
5	79	Cáncer endometrio metastásico	(-)	Compromiso de conciencia cualitativo
6	78	Diarrea aguda/ Hipotiroidismo/ Mordedura de perro	Vacuna antirrábica	Compromiso de conciencia, dolor abdominal
7	81	Diabetes mellitus tipo 2, Daño hepático crónico Child A	(-)	Compromiso de conciencia cualitativo
8	26	(-)	(-)	Cefalea, hemiparesia, afasia
9	37	(-)	(-)	Cefalea, vómitos, dolor lumbar
10	58	Hipotiroidismo/ Amaurosis fúgax	Ticlopidina	Cefalea, petequias
11	43	Hipotiroidismo, epilepsia	(-)	Petequias, paresia, disartria, obnubilación
12	15	(-)	(-)	Petequias, epistaxis, orinas oscuras
13	80	Aines, Neumonía/ úlcera gástrica	Ceftriaxona y Metronidazol	Compromiso de conciencia cualitativo, convulsiones
14	32	(-)	Anticonceptivos	Epistaxis, orinas oscuras
15	60	VIH	Didanosina, Lamivudina, Nevirapina, Trimetroprim-sulfametoxazol	Compromiso de conciencia cualitativo, dolor lumbar, disartria
16	53	(-)	(-)	Compromiso de conciencia cualitativo, disartria, dolor abdominal
17	57	Insuficiencia renal crónica	(-)	Compromiso de conciencia cualitativo, alteración de la marcha
18	30	Obesidad, impétigo	Ampicilina y AINES	Compromiso de conciencia cualitativo, dolor abdominal, orinas oscuras

Tabla 2. Síntomas neurológicos

Clínica	Nº de pacientes	(%)
Compromiso de conciencia	13	68
Cefalea	7	37
Paresia	5	26
Hipostesia	2	11
Disartria	4	21
Convulsiones	3	16
Afasia	2	11
Alteración de la marcha	1	5
Parestesias	1	5
Signos meníngeos	1	5
Dismetría	1	5
Alteración visual	1	5

44.166/mm³ ± 32.051 (2.000-108.000). La VHS promedio fue de 54 mm/h ± 37 (11-140). Salvo en un paciente se observó esquistocitos en el frotis de sangre periférica. El 100% tenía LDH elevada en promedio 1.566 mg/dl ± 1.286 (290-5.296) y 16 pacientes tenían bilirrubina total elevada (89%), con un promedio de 2,7 mg/dl ± 1,7 (0,55-6,7). Sólo a 12 pacientes se les solicitó haptoglobina, siendo menor a 5,8 en 11 de éstos. En todos los casos la prueba de Coombs directa fue negativa. De los 17 pacientes que se les midió actividad de metaloproteinasas de FVW, 15 tenían un nivel bajo el punto de corte normal (88%). De éstos, en 14 se encontró valor ≤10% y en 12 de ellos presencia de inhibidor (80%).

Respecto a las alteraciones renales, excluyendo a un paciente que tenía insuficiencia renal crónica, 13 pacientes presentaron creatinina mayor a 1 (80%), con un promedio de 1,77 mg/dl ± 1,4 (0,73-5,23), 13 presentaron pigmenturia en el sedimento de orina (72%), y 5 proteinuria mayor a 150 mg en 24 h (28%). El detalle de los exámenes por paciente se describe en las Tablas 3 y 4.

Tratamiento. Se realizó plasmaféresis en 17 pacientes (94%), con un promedio de 11 ± 16 sesiones por paciente (1-70), y 9 (50%) recibieron tratamiento esteroideal (paciente 10 una sesión, y 18 setenta sesiones). La paciente que no recibió plasmaféresis se mejoró en forma espontánea.

Para el recambio plasmático se usó máquina de aféresis Cobe Spectra Apheresis System (Gambro BCT Inc.), *kit* de recambio plasmático Gambro y como anticoagulante ACD-B (Baxter Healthcare Corporation). El protocolo contempla la remoción de 1 volumen plasmático por sesión utilizando como fluido de reemplazo plasma fresco congelado, ocasionalmente libre de FVIII (sobrenadante de crioprecipitado).

Evolución. El 29% de los pacientes tuvo complicaciones asociadas a la plasmaféresis, reportándose una bacteremia asociada a catéter, tres casos de urticaria, cuatro de hipocalcemia sintomática, uno de hipotensión y uno de calofríos y náuseas. Siete pacientes fallecieron (39%), todos por compromiso hemodinámico, respiratorio o disfunción multiorgánica.

DISCUSIÓN

Casi todos los pacientes en nuestra serie presentaron algún tipo de síntoma neurológico, siendo el compromiso de conciencia de grado variable lo más frecuente, acompañado o no de diversas formas de focalización (Tabla 2). Se documentó fiebre en poco menos de un cuarto de los casos.

Si bien todos los pacientes presentaron trombocitopenia, sólo un cuarto de los pacientes

Tabla 3. Laboratorio

Caso	Hematocrito %	Plaquetas/mm ³	Creatinina mg/dl	Esquistocitos	LDH U/L	Bilirrubina mg/dl	Haptoglobina (mg/dl)
1	17,9	33.000	1,02	++	2.834	5,34	<5,8
2	44,7*	21.000	4,78	++	5.296	4,60	<5,8
3	23,0	25.000	0,73	++	1.216	1,06	<5,8
4	30,0	93.000	3,88	+	544	6,71	NR
5	31,8	108.000	1,49	+	688	0,55	312
6	21,0	27.000	1,76	+	838	1,75	<5,8
7	22,5	83.000	1,80	+	290	1,63	NR
8	22,5	20.000	1,29	++	1.189	2,30	NR
9	17,0	52.000	0,87	+	1.025	1,66	<5,8
10	20,0	22.000	0,95	++	985	1,24	<5,8
11	20,9	18.000	1,01	+	817	1,64	<5,8
12	19,6	2.000	0,84	-	480	1,58	NR
13	26,2	2.000	3,09	++	3.780	2,10	<5,8
14	36,6	7.000	1,18	+	1.143	4,51	NR
15	26,8	59.000	2,92	+	2.120	1,18	<5,8
16	17,0	47.000	0,80	+	1.680	4,09	<5,8
17	16,6	78.000	3,60	+	1.771	1,92	<5,8
18	18,9	26.000	1,63	++	2.084	3,85	NR

NR: no realizados

*Al ingreso. Los días siguientes 36%, 30% y 26%, respectivamente.

Valores normales de nuestro laboratorio: Hematocrito: 36%-46%. Plaquetas: 150.000-450.000/ mm³. Creatinina: 0,5- 1,0 mg/dl. LDH: 135-214 U/L. Bilirrubina: 0-1,0 mg/dl. Haptoglobina: 16-200 mg/dl

presentaba petequias o equimosis, y 22% hematuria macroscópica. El paciente que no presentó esquistocitos al frotis (Paciente 12), tenía hemoglobinuria intensamente positiva y actividad de ADAMTS13 bajo el límite de detección de nuestro laboratorio (6%), lo cual apoya fuertemente el diagnóstico de PTT (la observación al frotis es operador dependiente). En cuanto a la haptoglobina, de los 12 pacientes a los que se les solicitó sólo en uno era normal (Paciente 5). Está descrito que la haptoglobina puede ser normal en anemias hemolíticas, ya sea cuando la hemólisis es de baja cuantía y está compensada, o bien cuando el paciente cursa un cuadro inflamatorio importante (proteína de fase aguda). Esta paciente tenía una neoplasia de cuello uterino metastásica y cursó con una sepsis de origen pulmonar, lo cual podría

haber influido en la normalización de los valores, sin embargo tenía pruebas de coagulación no compatibles con CID, actividad de metaloproteínasa bajo el límite de detección y esquistocitos al frotis, lo cual es muy compatible con PTT.

En el estudio de Veyradier los 25 pacientes con PTT idiopático tenían muy baja actividad de ADAMTS13, a diferencia de los 17 con SHU idiopático que todos la tenían normal. En los con PTT secundario 7 de 41 tenían actividad de ADAMTS13 normal, en tanto que de los SHU secundario, 6 de 28 tenían un déficit parcial o total de la enzima⁷. Furlan reportó que 20 de sus 24 pacientes con PTT secundario tenían inhibidor de la actividad de ADAMTS13 (todos con actividad <5%). Los 6 pacientes con PTT idiopático no tenían inhibidor, probablemente reflejando un déficit congénito de ADAMTS13⁸.

Tabla 4. Laboratorio

Caso	ADAMTS13 (%)	Inhibidor	Protrombina %/INR	TTPA Seg mg/dl	Fibrinógeno*	Reumatológicos
1	<5	-	60/1,4	31	264	NS
2						AB2GP1
	75	-	76/1,1	27,7	NS	ACO, ACL (-)
3	7	+	80/1,1	27,5	NS	NS
4	3	+	62/1,3	32,7	NS	NS
5	<6	+	55/1,3	29	320	NS
6	<5	-	69/1,2	24,8	NS	NS
7	<7	+	45/1,5 *	35,9	NS	NS
8			82/1,1	25,5	NS	ANA,
	<6	+				anti ADN(-)
9			56/1,3	35		AB2GP1
	29	-				ACO, ACL (-)
10	NR	NR	100/1,0	30	NS	ACL (-)
11	<6	+	86/1,1	26,4	402	ANA, ACL (-)
12			62/1,3	24,8	NS	ANA,
	<6	+				anti ADN(-)
13			51/1,4	28,1	220	AB2GP1,
	47%	-				ACL (-)
14			98/1,0	23,8	NS	ANA,
	8%					+anti DNA (-)
15	6%	+	63/1,3	26,6	NS	NS
16	6%	+	100/1,0	23,5	NS	ANA (-)
17	11%	-	81/1,1	32,5	301	NS
18	10%	+	118/0,9	29	359	NS

*anticoagulante oral

Valores normales de nuestro laboratorio:

ADAMTS13: 41-180%. TTPA: 26-40 s. Fibrinógeno 210-425 mg/dl. ANA: Anticuerpos antinucleares. Anti ADN: Anticuerpos anti ADN. ACL: Anticuerpos anticardiolipinas. ACO: Anticoagulante lúpico. AB2GP1: Anti beta 2 glicoproteína 1

En nuestra serie sólo dos pacientes tuvieron actividad de metaloproteínasa normal (haptoglobina baja). Estos se presentaron con creatinina mayor a 3 mg/dl. Uno de ellos no cursó con síntomas neurológicos, lo que lo acerca más a un SHU (Paciente 13). El otro paciente debutó con compromiso de conciencia posterior a un síndrome diarreico agudo (PTT-SHU?) (Paciente 2). La paciente 4, a pesar de tener ADAMTS13 baja debutó con creatinina mayor a 3 mg/dl y con pocos síntomas neurológicos (somnolencia), lo cual la acerca más a SHU que a un PTT. Estos tres

pacientes se sometieron a plasmaféresis, falleciendo sólo el paciente 13.

En cuanto a la especificidad de valores bajos de ADAMTS13 Moore encontró un déficit de la enzima en 6 de 20 pacientes con púrpura trombocitopénico inmunológico (PTI), 6 de 10 con CID, 5 de 10 con trombocitopenia asociada a lupus, 1 de 5 con leucemia y en 2 de 20 controles sanos⁹. Sin embargo en este estudio no se hace referencia a los valores de actividad de ADAMTS13. Manucci reportó un déficit de ADAMTS13 en la cirrosis hepática, uremia, estados inflamatorios agudos y en el

Tabla 5. Terapia recibida, curso clínico y causa de muerte

Caso	Terapia	Curso clínico	Causa
1	Plasmaféresis y esteroides	Fallece	Shock séptico
2	Plasmaféresis	Recuperación	
3	Plasmaféresis	Recuperación	
4	Plasmaféresis y esteroides	Recuperación	
5	Plasmaféresis	Fallece	Falla respiratoria
6	Ninguna	Recuperación	
7	Plasmaféresis	Fallece	Shock séptico
8	Plasmaféresis y esteroides	Recuperación	
9	Plasmaféresis	Fallece	FOM*
10	Plasmaféresis	Recuperación	
11	Plasmaféresis y esteroides	Recuperación	
12	Plasmaféresis y esteroides	Recuperación	
13	Plasmaféresis	Fallece	Shock séptico
14	Plasmaféresis y esteroides	Recuperación	
15	Plasmaféresis	Fallece	FOM
16	Plasmaféresis y esteroides	Recuperación	
17	Plasmaféresis y esteroides	Fallece	Shock séptico
18	Plasmaféresis, esteroides, vincristina, rituximab	Recuperación	

FOM: Falla orgánica múltiple.

postoperatorio, sin embargo en ninguno de los casos menor a 6%¹⁰. Bianchi estudió la actividad de ADAMTS13 en 68 pacientes con trombocitopenia secundaria a sepsis severa o shock séptico, con o sin CID, trombocitopenia inducida por heparina, PTI, mielofibrosis idiopática, leucemia aguda, anemia aplásica y otras. De los 68, 12 tuvieron actividad de ADAMTS13 de 30% o menos, siendo la menor 10%. La media de actividad de ADAMTS13 de los pacientes con sepsis severa o shock séptico fue de 40% (15-80); de los con trombocitopenia inducida por heparina 70% (10-100); de los pacientes con varios desórdenes hematológicos entre 25% y 40%. De los 120 pacientes con actividad de ADAMTS13 <5% todos tuvieron PTT, salvo dos que eran parientes cercanos asintomáticos de pacientes con PTT idiopático y uno con SHU¹¹.

El año 2006 Tomoko et al encontraron, a diferencia de el estudio anterior, niveles de actividad de ADAMTS13 bajo 5% en 17 de 109 pacientes sépticos con CID, que a su vez fueron los que desarrollaron más falla renal¹².

La terapia que ha demostrado ser más efectiva es la plasmaféresis. El ensayo que validó esta

terapia, incluyó 102 pacientes. La mitad se randomizó a recambio de plasma (1 a 1,5 veces el plasma calculado para ese paciente), y la otra mitad a aporte de plasma (30 ml/K día). Después de 7 días 47% del primer grupo tenía recuento de plaquetas superior a 150.000/mm³ y ausencia de fenómenos neurológicos, versus 25% en el grupo control (p =0,02). La sobrevida a 6 meses fue de 78% en el primer grupo, versus 63% en el grupo control (p =0,04). Veinticuatro pacientes con falla renal que no se incluyeron en el estudio por riesgo de no tolerar el aporte de plasma, fueron sometidos a plasmaféresis, sobreviviendo veinte^{13,14}. Un metaanálisis que incluyó 7 estudios randomizados que compararon el uso de plasmaféresis y aporte de plasma, concluye que el riesgo relativo de mortalidad del primer grupo fue de 0,31 (0,12-0,79). En este estudio no se encontró diferencias en relación al fluido de recambio usado en la plasmaféresis¹⁵.

Hay evidencias de la utilidad de la plasmaféresis incluso en pacientes sin déficit severo de ADAMTS13. Vesely en 2003 demostró que la efectividad en este grupo era de 75% (25 de 32),

en comparación a 88% (14 de 16) en el grupo con déficit severo de ADAMTS13¹⁶.

En cuanto al uso de sobrenadante de crioprecipitado (pobre en multímeros de FVW) como recambio en vez del plasma fresco congelado, dos trabajos randomizados no encontraron diferencias en el uso de uno u otro producto en la respuesta a la plasmaféresis^{17,18}. La plasmaféresis debe realizarse hasta que se normalice el recuento de plaquetas (sobre 150.000/mm³) por 2 días consecutivos^{19,20}.

En aquellos pacientes que recaen una vez detenidas las plasmaféresis se ha usado prednisona 1 a 2 mg/kg día o metilprednisolona 1 g IV por 3 días. Esta recomendación se basa en experiencias y series clínicas, aunque otras series han reportado resultados similares con o sin corticoides^{13,21}. En pacientes refractarios a plasmaféresis y corticoides, habría beneficio del uso de rituximab, ciclofosfamida, vincristina y ciclosporina²².

Cataland comparó una cohorte de 12 pacientes con PTT tratados con plasmaféresis y corticoides como coadyuvante, con otra de 8 pacientes tratados con ciclosporina como coadyuvante. Ninguno de los pacientes con ciclosporina recurrió ni se exacerbó a 30 días, a diferencia de 6 pacientes en el grupo corticoides²³.

Fakhouri trató con 4 ciclos semanales de rituximab a 5 pacientes con PTT secundario refractario, definido como ausencia de remisión después de 3 semanas de terapia con plasmaféresis. Los 5 pacientes mejoraron, desapareciendo los anticuerpos inhibidores y recuperando la actividad de metaloproteinas entre 18% y 72%²⁴. Yomtovian publicó el caso de un paciente refractario a plasmaféresis, corticoides, vincristina y esplenectomía, que remitió después de 8 semanas de uso de rituximab²⁵.

En relación al uso de vincristina, Ziman publicó su experiencia en 12 pacientes consecutivos que se presentaron con PTT, a quienes se inició plasmaféresis dentro de las primeras 24 h del diagnóstico, asociada a vincristina 1,4 mg/m². Los 12 pacientes remitieron sin secuelas. En forma retrospectiva evaluó la respuesta de otros grupos que usaron vincristina asociada a plasmaféresis en forma precoz (dentro de los primeros 3 días (n =81), tardía (n =105), y la comparó con plasmaféresis sola (n =227). El porcentaje de pacientes que alcanzó remisión durable fue de 90,1%, 73,3% y

79,7%, respectivamente. El valor de p para vincristina precoz versus tardía fue de 0,01 y de precoz versus no vincristina de 0,05. Este fue el primer estudio prospectivo en relación a la vincristina²⁶.

Hay reportes del uso de ciclofosfamida en forma aislada, o asociada a rituximab en casos de PTT refractarios con buena respuesta. Su principal aplicación es en el PTT asociado a lupus eritematoso sistémico²⁷⁻³¹.

Basado en la experiencia de 27 pacientes con PTT tratados con rituximab descritos en la literatura, (con respuesta favorable en 25), se está llevando a cabo un estudio randomizado que intenta demostrar que la coadyuvancia con rituximab en forma precoz a la terapia estándar con plasmaféresis y glucocorticoides, disminuiría tanto la falla inicial al tratamiento, como la recaída a 3 años³².

A pesar de los avances en el tratamiento del PTT, faltan ensayos metodológicamente correctos con un número de pacientes suficiente para sacar conclusiones categóricas sobre cual es la mejor terapia coadyuvante en el PTT clásico y en aquellos refractarios a la terapia con plasmaféresis.

Las complicaciones asociadas a la plasmaféresis son reacciones alérgicas con hipoxemia, hipotensión y enfermedad del suero; asociadas al uso de catéter venoso central como bacteremia, obstrucción del catéter, hemorragia, fungemia, trombosis venosa, neumotórax. Otras complicaciones son urticaria, infección local del sitio de inserción del catéter, toxicidad por citrato³³. De los 17 pacientes que recibieron plasmaféresis en nuestra serie 7 fallecieron. La paciente que no la recibió se recuperó en forma espontánea.

Dado lo pequeño de la muestra no es posible sacar conclusiones respecto a la efectividad de la terapia, conclusiones que sí están avaladas en la literatura. Las complicaciones en relación al procedimiento en nuestra serie no se diferenciaron de las previamente descritas.

En conclusión: si bien la incidencia descrita de PTT en la literatura es baja, es un cuadro que se ve en centros hospitalarios de referencia, y dado que su presentación es pleomórfica, hay que tener un alto grado de sospecha en pacientes que se presentan con anemia, trombocitopenia, evidencias de hemólisis y síntomas neurológicos. Llama la atención que en nuestra serie tres pacientes habían utilizado metronidazol los días previos. En

cuanto al diagnóstico hay que considerar que niveles de haptoglobina normales alejan la posibilidad de anemia hemolítica, sin embargo dada su condición de reactante de fase aguda, no la excluye. En este mismo sentido dado los diferentes mecanismos patogénicos asociados a este cuadro, niveles normales de actividad de metaloproteínasa ADAMTS13 no excluyen el diagnóstico de PTT, aunque niveles menores de 10% con presencia de inhibidor, apoyan el diagnóstico de

PTT adquirido en ausencia de fenómenos de CID. El diagnóstico definitivo se hace con evidencias de anemia hemolítica microangiopática y ausencia de diagnóstico alternativo. A pesar que la plasmaféresis ha demostrado disminuir la mortalidad del cuadro, ésta sigue siendo alta, lo cual impone un nuevo desafío al mundo médico para avanzar en los mecanismos íntimos de la enfermedad y así ofrecer tratamientos más específicos, efectivos y con menos complicaciones.

REFERENCIAS

1. MOAKE J. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
2. LIU L, CHOI H, BERNARDO A, BERGERON A, NOLASCO L, RUAN C ET AL. Platelet-derived VWF-cleaving metalloprotease ADAMTS-13. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2536-44.
3. HAN-MOU TSAI. Current concepts in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2006; 57: 419-36.
4. HAN-MOU TSAI. Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1072-81.
5. SCHEIFLINGER F, KNOBL P, TRATTNER B, PLAIMAUER B, MOHR G, DOCKAL G ET AL. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 3241-3.
6. HYMES K, KARPATKIN S. Human immunodeficiency virus infection and thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1997; 34: 117-25.
7. VEYRADIER A, OBERT B, HOULLIER A, MEYER D, GIRMA J. Specific Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; 98: 1765-72.
8. FURLAN M, ROBLES R, GALBUSERA M, REMUZZI G, KYRLE P, BRENNER B ET AL. Von Willebrand Factor-Cleaving Protease in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578-84.
9. MOORE J, HAYWARD C, WARKENTIN T, KELTON J. Decreased Von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood* 2001; 98: 1842-6.
10. MANNUCCI P, CANCELANI M, FORZA I, LUSSANA F, LATTUADA A, ROSSI E. Changes in health and disease of the metalloproteinase that cleaves Von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98: 2730-5.
11. BIANCHI V, ROBLES R, ALBERIO L, FURLAN M, LÄMMLE B. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100: 710-3.
12. ONO T, MIMURO J, MADOIWA S, SOEJIMA K, KASHIWACURA Y, ISHIWAKA A ET AL. Severe secondary deficiency of Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood* 2006; 107: 528-34.
13. ROCK G, SHUMACK K, BUSKARD N, BLANCHETTE V, KELTON J, FAIR R ET AL. Comparison of plasma Exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991; 325: 393-7.
14. ROCK G, SHUMACK K, KELTON J, BLANCHETTE V, BUSKARD N, NAIR R ET AL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange. *Transfusion* 1992; 32: 710-4.
15. BRUNSKILL S, TUSOLD A, BENJAMIN S, STANWORTH SJ, MURPHY M. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007; 17: 17-35.
16. VESELY SK, GEORGE JN, LÄMMLE B, STUDDT JD, ALBERIO L, EL-HARAKE M. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; 102: 60-8.
17. ZEIGLER Z, SHADDUCK R, GRYN JF, RINTELS P, GEORGE J, BESA E ET AL. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis* 2001; 16: 19-22.
18. ROCK G, ANDERSON D, CLARK W, LEBLOND P, PALMER D, STERNBACH M ET AL. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol* 2005; 129: 79- 86.

19. ALLFORD S, HUNT B, ROSE P, MACHIN S. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anemias. *Br J Haematol* 2003; 120: 556-73.
20. GEORGE J. How I treat patients with Thrombotic thrombocytopenic purpura- hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96: 1223-9.
21. BELL W, BRAINE H, NESS P, KICKLER T. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura- hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403.
22. GEORGE J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1927-35.
23. CATALAND S, JIN M, FERKETICH A, KENNEDY M, KRAUT E, GEORGE J, WU H. An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007; 136: 146-9.
24. FAKHOURI F, VERNANT J, VEYRADIER A, WOLF M, KAPLANSKI G, BINAUT R ET AL. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005; 106: 1932-7.
25. YOMTOVIAN R, NIKLINSKI W, SILVER B, SARODE R, TSAI H. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2004; 124: 787-95.
26. ZIMAN A, MITRI M, KLAPPER E, PEPKOWITZ S, GOLDFINGER D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion* 2005; 45: 41-9.
27. ALLAN D, KOVACS M, CLARK W. Frequently relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cytotoxic immunosuppressive therapy. *Haematologica* 2001; 86: 844-50.
28. ZHENG X, PALLERA A, GOODNOUGH L, SADLER J, BLINDER M. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Intern Med* 2003; 138: 105-8.
29. FAKHOURI F, TEIXEIRA L, DELARUE R, GRÜNFELD J, VEYRADIER A. Responsiveness of thrombotic thrombocytopenic purpura to rituximab and cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 2004; 140: 314-5.
30. RAMÍREZ N, GARCÍA J, ANDREU J, MARTINO M. Thrombotic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and rescue treatment with cyclophosphamide. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 520-2.
31. KAPOULAS S, LIAKOS S, KARKAVELAS G, AGELOUDI M, GREKAS D, GIANNOULIS E. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated wit rapidly progressive lupus nephritis: report of two case. *Clin Nephrol* 2005; 63: 297-301.
32. GEORGE J, WOODSON R, KISS J, KOJOURI K, VESELY S. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the transfusion Medicine/ Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. *J Clin Apher* 2006; 21: 49-56.
33. RIZVI M, VESELY S, GEORGE J, CHANDLER L, DUVAL D, SMITH J, GILCHER R. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2000; 40: 896-901.