



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
DELEGACIÓN SURESTE DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN SIGLO XXI**



**“EXPERIENCIA DEL MANEJO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA
TROMBÓTICA CON RITUXIMAB”**

No. REGISTRO: F-2011-3601-57

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. LEGNA DENISSE VÁZQUEZ ZÚÑIGA

ASESOR: DRA. SUE CYNTHIA GÓMEZ CORTÉS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Diana G. Menez Díaz

Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepulveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Luis Antonio Meillón García

Profesor Titular del Curso de Hematología
U.M.A.E Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepulveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Sue Cynthia Gómez Cortés

Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Hematología
U.M.A.E. Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepulveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Legna Denisse Vázquez Zúñiga

Investigador Principal
U.M.A.E. Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepulveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

1. Datos del Alumno	
Apellido Paterno	Vázquez
Apellido Materno	Zúñiga
Nombres	Legna Denisse
Teléfono	2596 23 84
Universidad	UNAM
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Hematología
No. de Cuenta	9632753 - 3
2. Datos del Asesor	
Apellido Paterno	Gómez
Apellido Materno	Cortés
Nombres	Sue Cynthia
3. Datos de la Tesis	
Título	“EXPERIENCIA DEL MANEJO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA CON RITUXIMAB”
No. Páginas	50 páginas
Año	2011

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES, MI HERMANO Y MI ABUELA MIMI

Por apoyarme de forma incondicional durante todo este tiempo.

A MIS AMIGOS

Oliver, Chavita y Lalo, porque gracias a su ayuda he concluido esta etapa de mi vida.

A MIS COMPAÑEROS.

Por todos los momentos compartidos, y por ser mi familia durante estos 3 años.

A LA DRA. CYNTHIA GÓMEZ

Por sus enseñanzas y su ayuda para la realización de esta tesis

A TODOS LOS MÉDICOS DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

Dr. Alejandro Fernández, Dra Nancy López, Dr. Gutiérrez Espíndola, Dr. Fernando Pérez Rocha, Dr. Eduardo Terreros, Dra. Susana Guerrero, Dra. Elizabeth Sánchez, Dra. Margarita Contreras, Dr. Carlos Roberto Hernández, Dr. Kevin Nacho, Dr. Leonardo Mendoza, Dra Emma Alvarez y al Jefe del Servicio Dr. Luis Antonio Meillón. Por la paciencia que me tuvieron y por compartirme sus sabiduría y conocimientos.

Por todas las atenciones prestadas: A Brenda Pérez, a la Química Rocío Godínez y Laura Rabelo, al personal de enfermería en especial a Maru, Olivia y Ericka

A los doctores Mario Hernández y Mauricio González Avante por introducirme en el maravilloso mundo de la hematología.

INDICE

	Página
I.- RESÚMEN.....	1
II.- ANTECEDENTES	2
III.- DEFINICION DEL PROBLEMA	23
IV.- OBJETIVOS.....	23
V.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
VI.- ANÁLISIS.....	27
VII.-RESULTADOS.....	29
VII.-DISCUSIÓN.....	39
VIII.-CONCLUSIÓN.....	41
IX.- ANEXOS.....	43
X.- BIBLIOGRAFÍA.....	46

Experiencia del Manejo de la Púrpura Trombocitopénica Trombótica con Rituximab

L. Denisse Vázquez-Zúñiga, Sue C. Gómez-Cortes, Luis A. Meillon-García, Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

Resumen: La Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, con o sin la presencia de manifestaciones neurológicas, renales y fiebre. Está causada por la deficiencia de la metaloproteinasa ADAMTS13, que corta a los multímeros de factor de Von Willebrand, involucrados en la fisiopatología de la enfermedad.

La tasa de mortalidad, en ausencia de tratamiento es de 90 %. El tratamiento estándar incluye al recambio plasmático terapéutico, el cual ha reducido las tasas de mortalidad a cerca del 10 %. La documentación de una deficiencia severa de ADAMTS 13 definida como menos del 10 % de lo normal, no es esencial para el diagnóstico de la PTT, pero si predice a aquellos pacientes con riesgo de recaída.

El Rituximab, un anticuerpo monoclonal, dirigido contra el antígeno CD 20, presente en los linfocitos B es usado en pacientes con linfoma y con auge en padecimientos autoinmunes. Su acción se basa en el aclaramiento de los linfocitos B responsables de la producción de anticuerpos. El conocimiento de que la deficiencia de ADAMTS 13 pudiera estar mediada por anticuerpos, justifica el uso de este medicamento en algunos casos de PTT. Hasta el momento la experiencia con el uso de Rituximab está limitada a series de casos de pacientes con PTT en recaída o refractaria, en los que se ha demostrado, mejor respuesta terapéutica con modalidad combinada de tratamiento (plasmaféresis, Rituximab y esteroides), así como menor incidencia de recaídas.

Objetivos: Conocer el porcentaje de éxito del tratamiento de la PTT utilizando Rituximab asociado a tratamiento estándar.

Métodos: Se revisó una serie de casos. Entre 2006 y 2010, 6 pacientes con diagnóstico de PTT inicial, refractaria o en recaída recibieron manejo con Rituximab 375 mg/2 por 2 – 6 dosis, en modalidad combinada con recambio plasmático terapéutico, infusión de plasma fresco congelado y esteroides.

Resultados: En este reporte inicial, 6 pacientes fueron analizados, con una media de edad de 36 años (rango 24 – 54), 83 % de las pacientes fueron de sexo femenino. En 4 de las pacientes existía embarazo al momento del diagnóstico. 4 de los pacientes recibieron Rituximab durante el cuadro inicial, 1 paciente en recaída y uno en refractario. De las pacientes embarazadas que recibieron Rituximab, 3 de ellas lo recibieron al término del embarazo y una de ellas durante el mismo. El promedio de dosis de Rituximab recibidas fue de 3 (2 a 6). La mediana de seguimiento fue de 47 meses (rango 16 – 203). Se logró remisión en 100% de los pacientes (5 pacientes completa y 1 paciente parcial). En dos pacientes no pudo realizarse el RPT y recibieron únicamente infusión de plasma y rituximab, ambos alcanzaron RC. El tiempo de respuesta fue de 5.6 semanas. Se observó 1 recaída a los 197 meses de completar tratamiento, la cual respondió a 3 recambios plasmáticos. No hubo toxicidades graves asociadas al tratamiento, solo rash y fiebre asociada a la infusión en 1 paciente y linfopenia transitoria en 3 pacientes no asociada a infección clínica. No hubo efectos adversos en la paciente y en el producto que recibieron rituximab.

Conclusiones: El tratamiento con Rituximab mostro buenas tasas de respuesta en modalidad combinada con RPT y esteroides, las tasas de recaída fueron bajas y la tolerancia buena por lo que puede formar parte del tratamiento estándar para los pacientes con PTT.

PALABRAS CLAVE: Púrpura Trombocitopénica Trombótica, Rituximab

ANTECEDENTES

Introducción

Se llama Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), al espectro de síndromes caracterizados por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática en el contexto de una deficiencia hereditaria o adquirida de la metaloproteinasa ADAMTS13. ⁽¹⁾

En 1924, Eli Moschcowitz describió, el cuadro clínico en una paciente de 16 años, caracterizado por aparición progresiva de palidez y petequias, con evolución rápida hacia parálisis, coma y muerte; encontrando la presencia de trombos hialinos en capilares y arteriolas terminales en corazón y riñones como hallazgo histopatológico ⁽²⁾. Esta enfermedad conocida como Síndrome de Moschcowitz, se asoció por muchas décadas con un pronóstico pobre para los pacientes (mortalidad 80 – 90 %) ^(1,2). En 1966, Amorosi y Ultmann propusieron una péntada de síntomas clásicos para el diagnóstico de PTT: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, síntomas neurológicos, disfunción renal y fiebre ⁽³⁾. En aquellos años se reportaron algunos casos esporádicos de éxito terapéutico con el uso de infusión de plasma fresco congelado o criosupernadante ⁽⁴⁾. La introducción del recambio plasmático terapéutico en la época de 1970, llevó a un sorprendente incremento en el pronóstico de la enfermedad con incremento en la supervivencia de 10 – 20 % hasta 80 – 90 % ^(1,3). La presencia de multímeros inusualmente largos de factor de Von Willebrand (FvW), en pacientes con PTT se describió en 1982 ⁽³⁾. En 1998, esta característica fue atribuida a la deficiencia de una enzima específica: ADAMTS13. Estos hallazgos fueron cruciales para entender la fisiopatogenia de los diversos subtipos de PTT así como para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes ⁽⁴⁾.

Microangiopatía Trombótica

Varios síndromes pueden ser categorizados como Microangiopatía Trombótica (MT) de acuerdo a sus propiedades bioquímicas e histológicas similares. Cada uno de estos síndromes se caracteriza, por la presencia de trombocitopenia y hemólisis microangiopática, con signos y síntomas variables de isquemia de los órganos y tejidos (5). Esta hemólisis periférica, se caracteriza por la presencia de fragmentos de eritrocitos o esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Histológicamente existen trombos hialinos en arteriolas terminales y capilares. Las lesiones trombóticas, están acompañadas por proliferación y desprendimiento de las células endoteliales, y se encuentran presentes en todos los órganos y tejidos, principalmente en miocardio, riñón, páncreas glándulas adrenales y cerebro. Los vasos pulmonares y hepáticos usualmente no se afectan (5,6). La inmunohistoquímica revela que los trombos plaquetarios son ricos en FvW, pero contienen muy poca cantidad de fibrinógeno o fibrina. Comúnmente se encuentran inmunoglobulinas y componentes del complemento en los microtrombos, lo cual es consistente con la naturaleza autoinmune de algunos casos de MT adquirida (6).

Fisiopatología

El conocimiento de los procesos que regulan la interacción entre el FvW y las plaquetas es crítico para entender por qué ocurre trombosis microvascular en la PTT (7):

Papel del FvW y ADAMTS13

El factor de Von Willebrand (FvW) es una glicoproteína plasmática, que comprende una serie de multímeros con pesos moleculares que varían en 1×10^6 a 20×10^6 Da. Además de servir como acarreador del factor VIII, el FvW es el ligando para la adhesión y

agregación plaquetaria en los sitios de daño vascular, a través de la unión a las glicoproteínas plaquetarias Ib/IX/X y α IIb β 3. Dos características de la interacción plaquetaria son importantes para la fisiopatología de la PTT: La primera es que la interacción entre el FvW y las plaquetas se incrementa con el estrés constante y la segunda que los multímeros largos son hemostáticamente más efectivos que los multímeros pequeños (7).

El FvW se sintetiza en las células endoteliales vasculares y megacariocitos y se libera en el plasma y en el subendotelio de algunos vasos. La secreción por las células endoteliales, produce más del 90% del FvW plasmático (7).

El FvW endotelial es un homopolímero de polipéptido de 2050 residuos. El polipéptido básico consiste en una serie de dominios modulares (D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK), el epítipo de unión para la glicoproteína Ib esta localizado en el dominio A1, mientras que el epítipo de unión para la GP α IIb β 3 se encuentra en el dominio C1 (7,8).

El polímero de FvW se forma en 2 pasos: primero; en el retículo endoplásmico, dos monómeros de proFvW se juntan por uniones disulfuro cerca del extremo carboxilo terminal para formar dímeros. Luego, un grupo de dímeros se juntan por medio de uniones disulfuro en el dominio D3 para formar un polímero de alto peso molecular, esto inicia en el aparato de golgi, finalizando el almacenamiento de los en los cuerpos de Weibel Palade (WP) desde donde son liberados hacia el plasma [Fig 1(8)]. Se pueden observar también multímeros largos, como resultado de la polimerización incompleta, reducción de las uniones disulfuro o proteólisis del polímero de VW.

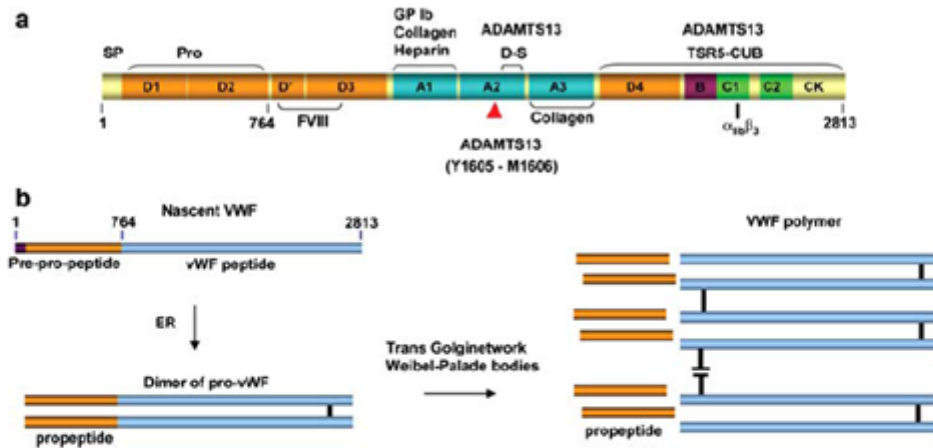


Fig. The biosynthesis and the domain structure of VWF. **a** The domain structure of VWF. The location of the Y1605-M1606 scissile bond and the regions of the A2 domain and the D4-CK domains that are involved in binding with ADAMTS13 exocites (distintegrin-spacer domains [D-S] and TSR5-CUB domains, respectively) are indicated. Also shown are the regions of the VWF polypeptide that are involved in binding factor VIII, GP1b, collagen, heparin and GPzIIb/3.

b Formation of VWF polymers. In the endoplasmic reticulum (ER), two pro-VWF polypeptides are linked by disulfide bonds near the C terminus to form a dimer of pro-VWF. The dimers are bonded by disulfide bonds near the N terminus to form a polymer for secretion from endothelial cells. The process of polymerization starts in the trans Golgi network and proceeds to completion in the Weibel-Palade bodies. The propeptide is cleaved before the VWF polymer is secreted

Figura 1. Tsai H.M; Int.J Hematol 2010, 91:1-19

En la circulación el polímero de FvW se convierte a multímeros plasmáticos por la enzima ADAMTS13, la cual, corta al FvW en el péptido de unión Y1605-M1606 en el dominio A2; creando fragmentos de 140 y 176 kD. Estos homodímeros representan los fragmentos más pequeños de FvW, que son detectados el plasma (7,8).

El ADAMTS 13 humano es una metaloproteínasa de zinc, que consiste en 1427 residuos de aminoácidos con una estructura que comprende un péptido de señal, un propéptido corto, un dominio metaloproteínasa (M), un dominio semejante a desintegrina (D), una repetición de trombospondina tipo 1 (TSR), un dominio rico en cisteína (C), un dominio espaciador, 7 TSR adicionales (TSR 2 – 8) y 2 dominios CUB. El sitio catalítico se encuentra en el dominio metaloproteínasa, sin embargo se requieren de todos los dominios para el funcionamiento correcto de la enzima [Fig 2 (8)]

Fig. The structure and function of ADAMTS13. a ADAMTS13 has a modular structure comprising of a signal peptide (*Sig*), a propeptide (*Pro*), a metalloprotease domain (*MP*), a disintegrin-like domain (*Dis*), a thrombospondin type 1 repeat (*TSR*), a cysteine-rich region (*Cys*), a spacer domain (*Spa*), 7 additional TSRs (TSR 2-8), and two CUB domains. The 10 glycosylated N residues are indicated. The catalytic site (HEIGHSFGL~~E~~HD) is in the metalloprotease domain. The underline residues are conserved in the ADAMTS metalloprotease family. The sequence between the disintegrin and

spacer domains interacts with regions of the VWF A2 domain downstream of the scissile bond. The sequence between TSR5 and CUB domains interacts with an epitope in the D4-CK region of VWF. This latter interaction has modest affinity and does not require shear stress. However, it may promote the other exocytic interaction and subsequent Y1605-M1606 cleavage.

Figura 2. Tsai H.M; Int.J Hematol 2010, 91:1-19

El ADAMTS13 deriva principalmente de las células esteladas del hígado, pero puede expresarse en niveles mucho más bajos en los podocitos, células tubulares, células endoteliales vasculares y plaquetas. Las concentraciones plasmáticas son de aproximadamente 1 µg/ml o 5 nmol/L, la vida media del ADAMTS13 es de 1 – 2 días y se encuentra en la fracción criosupernadante del plasma, siendo estable a temperatura ambiente o 37° por varias horas, pero puede ser inactivada por trombina o plasmina. La expresión de ADAMTS13 se puede afectar por la presencia de citocinas inflamatorias (8).

Deficiencia de ADAMTS13 como causante de PTT

La exposición del FvW y plaquetas, ante el daño endotelial, induce agregación plaquetaria. Normalmente hay una tendencia de las plaquetas y el FvW a formar agregados en las arteriolas y capilares como mecanismo hemostático, ante daño endotelial; sin embargo, esto crea un estado protrombótico en la microcirculación, el cual es mitigado por el ADAMTS13, previniendo la formación de trombos plaquetarios intravasculares, por lo tanto la deficiencia de ADAMTS13 causa agregación de FvW y plaquetas en la microcirculación,

característicos de la PTT. Las anomalías en los multímeros de FvW son comunes en la PTT. El tamaño de los multímeros cambia de forma rápida durante la enfermedad como resultado de la disminución de la proteólisis, lo cual causa aumento del tamaño del FvW, y el incremento de la unión plaquetaria, lo cual consume a los multímeros largos. Por lo anterior, la tendencia a formar trombos, se encuentra influenciada por 4 diferentes procesos: 1) Actividad plasmática del ADAMTS 13, 2) Liberación del FvW por el endotelio, 3) Daño endotelial (estrés), en la microcirculación y 4) Reactividad de las plaquetas ⁽⁹⁾.

Las causas de la deficiencia de ADAMTS13 pueden deberse a mutaciones genéticas en el caso de las formas hereditarias de PTT, o a la presencia de anticuerpos inhibidores, encontrados en las formas adquiridas de PTT.

En pacientes con PTT congénita se han encontrado mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas, que comprenden todo el gen del ADAMTS13 localizado en el cromosoma 9 (9q34). Se han descrito más de 90 mutaciones de las cuales, la mayoría son mutaciones con pérdida de sentido, sin sentido, en marco, inserciones, deleciones y en ajuste y empalme, causando disfunción en la síntesis proteica, secreción o actividad proteolítica del ADAMTS13 ⁽¹⁰⁾. La forma más común de PTT hereditaria es el Síndrome de Upshaw-Shulman ⁽¹¹⁾.

Los individuos heterocigotos, tienen actividad del ADAMTS13 entre 40 – 70 % de los valores normales, por lo que se ha propuesto la mutación por sí sola no es suficiente para causar PTT. Se han observado niveles reducidos de ADAMTS13 en numerosas circunstancias: enfermedad hepática, neoplasia diseminada, enfermedades inflamatorias crónicas, coagulación intravascular diseminada, embarazo y en el recién nacido ⁽¹¹⁾.

En pacientes con PTT adquirida, la deficiencia de ADAMTS13, resultado de la presencia de inhibidores adquiridos. Con la excepción de los pacientes con inhibidores secundarios al uso de ticiclopina, la etiología para la formación de los inhibidores es desconocida (9).

Muchos de los pacientes con PTT tienen reacciones inmunológicas positivas contra otros antígenos, lo que sugiere que una regulación inmune defectiva puede contribuir al desarrollo de la PTT.

Los inhibidores son principalmente IgG, sin embargo se han descrito IgA e IgM en casos ocasionales. Los niveles de inhibidores son usualmente bajos (< 10 U/mL) y transitorios, lo que sugiere que la respuesta inmune se induce por exposición a antígenos exógenos que tienen similitud molecular con el ADAMTS13. La presencia de niveles persistentemente altos de inhibidores puede correlacionar con falla al tratamiento y muerte en los pacientes con PTT (9,11).

Otros Mecanismos Patológicos en la PTT.

Se han investigado otros mecanismos fisiopatológicos en la PPT, los cuales incluyen defectos en la actividad fibrinolítica, niveles incrementados de trombomodulina, tPA o PAI-1, anticuerpos antiendotelio, complejos inmunes, proteínas agregantes plaquetarias, anti CD 36, cisteínproteasas dependientes de calcio, estos cambios pueden ser secundarios o no específicos de PTT. Otro estudio relaciona la presencia de HLA-DR53, como factor protector contra la presencia de PTT (10)

Incidencia

La incidencia de la PTT es relativamente rara, aproximadamente 4 - 11 casos por millón por año en la población general. Las formas secundarias, tienen mayor prevalencia que las idiopáticas.

Es más común en mujeres y en personas de raza blanca.

En mujeres embarazadas la incidencia es de 1 en 25 mil nacimientos ⁽¹²⁾.

Causas

La PTT se encuentra en 2 formas, la idiopática y la secundaria ⁽¹³⁾.

En la idiopática se encuentran actividad marcadamente disminuida (< 5% de lo normal) de ADAMTS13 hasta en 70 % de los pacientes, así como autoanticuerpos contra ADAMTS13 en 44 – 53 % de los pacientes ⁽¹³⁾.

La PTT secundaria cuenta hasta 40 % de todos los casos de PTT, los factores asociados son:

Cáncer

Principalmente adenocarcinoma gástrico, y otras formas diseminadas de cáncer (6%).

También se han reportado casos de cáncer de mama, células claras de pulmón, células escamosas, timoma, enfermedad de hodgkin, linfoma no hodgkin) ⁽¹³⁾.

Quimioterapia y Trasplante de órganos

Se observa tanto en trasplante de órganos sólidos, trasplante de médula ósea, principalmente alogénico, trasplante, la mortalidad es de hasta 60 % a pesar del tratamiento ⁽¹⁵⁾

Embarazo

La prevalencia de PTT en el embarazo se ha reportado hasta en 7 – 31 % en todas las series de casos.

Durante el embarazo los niveles de ADAMTS13 disminuyen a cerca de 52 % (rango 22 – 89 %) durante el tercer trimestre, lo anterior, aunado al incremento de factores procoagulantes como FvW y FVIII y el daño endotelial, explica la presencia de

exacerbaciones de la PTT en estas pacientes. El diagnóstico es difícil ya que se puede traslapar con otras microangiopatías asociadas al embarazo (preeclampsia, HELLP) (16).

Infecciones

La PTT se ha asociado con infecciones bacterianas (E. coli, shigella, salmonela, C. Jejuni, yersinia), así como virales (coxsakie B, echovirus, epstein barr, herpes, VIH) (13).

Enfermedades Autoinmunes

La asociación más común es con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) hasta en 23 %, sin embargo también se observa en pacientes con SAAF, vasculitis, síndrome de Sjogren, PTI, etc. (13).

Medicamentos

Entre los cuales se incluyen: quinidina, ticiclopin, clopidogrel, ciclosporina A, tacrolimus, mitomicina, trimetropim/sulfametoxazol, vancomicina, interferón α , entre otros (13, 17)

Clasificación de la PTT y Síndromes relacionados

Por muchos años, la distinción entre PTT y el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), se basó en la distribución preferencial de las lesiones histológicas; y por lo tanto sus manifestaciones clínicas, así como en algunas características fisiopatológicas. El SUH ocurría principalmente en niños con un episodio previo de diarrea con afección renal mayoritaria y la PTT mostraba mayor frecuencia en adultos y afección neurológica como síntoma más común (18). La idea del SUH y la PTT como dos síndromes distintos, se reforzó con el hallazgo de la toxina Shiga del E. Coli serotipo 0157:H7 como causante de SUH en 1982 (19).

En la literatura reciente se ha dejado en segundo plano la distinción entre PTT y SUH, debido a que existen muchos pacientes con Microangiopatía Trombótica que no pueden

ser clasificados como SUH o PTT, ya que muestran varias características del espectro de ambas enfermedades.

Se han realizado varias clasificaciones para la PTT, anteriormente se clasificó en 2 grupos: La PTT aguda e idiopática y la PTT crónica refractaria, tal clasificación cayó en desuso, ya que ambas categorías, pueden denotar la evolución natural de la enfermedad y la persistencia de anticuerpos contra ADAMTS 13 como marcador de mal pronóstico en el caso de la forma refractaria (18)

La clasificación de Sadler, incorpora además mecanismos fisiopatológicos, e implicaciones pronosticas y terapéuticas [Tabla 1 (18)]:

Diarrhoea-as:
Atypical HUS

Tabla 1 Verbeke L; Blood Coagulation and Fibrinolysis 2010, Vol 20 No 1

El primer tipo de la clasificación de Sadler, se llama PTT idiopática, encontrándose en aquellos pacientes con síntomas poco específicos, con falla renal mínima o ausente, presencia de deficiencia de ADAMTS13 en la mayoría de ellos, y buena respuesta a tratamiento con recambio plasmático (80%). El segundo tipo, engloba a pacientes con PTT secundaria, en ellos, la deficiencia de ADAMTS13 es muy rara, tiene pobre respuesta a recambio plasmático terapéutico y también peor pronóstico. En este grupo la excepción son los pacientes con enfermedad autoinmune, PTT relacionada a uso de ticlopidina y al embarazo, en quienes la actividad de la enzima ADAMTS13 está reducida, por lo que responden bien a recambio plasmático terapéutico (19).

El tercer y cuarto grupo engloba a pacientes con SUH y falla renal aguda como manifestación principal. Estos grupos se llaman respectivamente SUH asociado a diarrea (SUH D+) y SUH atípico (19, 20). El tercero es la forma clásica de SUH causada por la toxina shiga del E. coli, el cual esta precedido de un episodio de “diarrea sanguinolenta”, en estos pacientes no se ha demostrado utilidad del recambio plasmático terapéutico. En el cuarto, no se demuestra diarrea ni infección por E. coli, generalmente se presenta en adultos, con un pobre pronóstico para los pacientes (50% progresarán a falla renal crónica en etapas avanzadas o daño cerebral irreversible) y 25 % de mortalidad en la fase aguda. Se han encontrado mutaciones y presencia autoanticuerpos dirigidos contra proteínas reguladoras del complemento hasta en 50 % de los pacientes con SUH atípico, principalmente aquellas que comprometen al factor H, factor I, factor B y a la proteína cofactor de membrana (CD 46) (20).

Existe otra categoría con pacientes con PTT familiar, en la cual el inicio de la sintomatología es en la niñez o en adultos muy jóvenes, con manifestaciones poco floridas, tendencia a la recurrencia de los síntomas y alta incidencia de inhibidores contra ADAMTS13 (19).

Diagnóstico

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas son secundarias a la formación de trombos en la microcirculación, se caracterizan por la presencia de anemia hemolítica microangiopática (98 – 100%), trombocitopenia (96 – 100 %) con hemorragia observada hasta en 50% de los pacientes, alteraciones neurológicas (63%), las cuales se presentan como síntomas menores como cefalea y confusión (31%) o síntomas mayores como convulsiones, coma, hemiparesia, parálisis de pares craneales (35%) , nefropatía (6 – 20%), fiebre (30%) (20).

El comienzo de la sintomatología suele de forma súbita, las manifestaciones iniciales más comunes son las neurológicas y las hemorrágicas; principio la anemia y trombocitopenia suelen ser acentuadas. También pueden encontrarse dolor torácico, arritmias, y alteraciones gastrointestinales como manifestación de isquemia intestinal o pancreática.

Otras manifestaciones infrecuentes son fenómeno de Raynaud, hipertensión maligna, periarteritis y agammaglobulinemia (20, 23).

Algunos autores han propuesto la reducción de los criterios diagnósticos a 3 condiciones: trombocitopenia y anemia microangiopática en ausencia de causas alternativas, ya que en solo 5 % de los pacientes se observa la péntada clásica de síntomas (23).

Hallazgos de Laboratorio:

La anemia es severa con valores iniciales de hemoglobina menores a 10 gr/dL, usualmente se agrava durante la primera semana luego al diagnóstico. El recuento plaquetario oscila entre 8000 y 40 000 plaquetas. Existe como hallazgo bioquímico la presencia de marcadores de hemólisis como elevación de cuenta de reticulocitos en relación a la severidad de la anemia, elevación significativa de las cifras de DHL, hiperbilirrubinemia indirecta, elevación de hemoglobina libre en plasma, disminución de haptoglobina sérica, hemoglobinuria y hemosidenuria. La prueba de coombs directo es negativa (22).

En el frotis de sangre periférica se encuentra disminución o ausencia de plaquetas, presencia franca de esquistocitos como dato patognomónico de anemia microangiopática, otros hallazgos son policromasia, punteado basófilo, y eritroblastos (21,22).

Muchos pacientes, pero no todos, tienen niveles muy elevados de deshidrogenasa láctica (DHL). La falla renal ocurre en 9 – 45 % de los pacientes, sin embargo la elevación de la creatinina sérica no es mayor a 1.5 mg/dL, existe hematuria y proteinuria en el examen

general de orina. Puede haber elevación de troponina I como manifestación de compromiso cardíaco (23).

Las pruebas de coagulación son normales, a excepción de un leve aumento de los productos de degradación de la fibrina, lo que ayuda con el diagnóstico diferencial con otras enfermedades (22,23).

La documentación de deficiencia severa de niveles de ADAMTS13 por ensayo enzimático fluorescente, no confirma el diagnóstico de PTT. Hay pacientes con características clínicas de PTT que tienen niveles normales de la enzima ADAMTS13, y otros que a pesar de tener valores disminuidos de la enzima, no tienen datos clínicos de microangiopatía trombótica. Por lo anterior, se ha sugerido que existen otros elementos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad como inflamación, enfermedad hepática, embarazo, etc. Lo anterior, y la alta mortalidad asociada de no haber una intervención terapéutica temprana, determinan que no es estrictamente necesario probar la deficiencia de la enzima ADAMTS13 para hacer el diagnóstico de la PTT (24).

Ruutu, estableció los criterios diagnósticos de PTT asociada a trasplante de células hematopoyéticas (23), los cuales incluyen:

- Más de 4% de esquistocitos observados en la sangre periférica
- Trombocitopenia menor a $50 \times 10^9/L$ o reducción de más del 50% con respecto a conteos plaquetarios previos
- Elevación en la concentración de DHL
- Disminución en la concentración de hemoglobina o incremento en el requerimiento de transfusiones
- Disminución de la haptoglobina sérica

Diagnóstico Diferencial

Algunos padecimientos pueden confundirse con PTT, principalmente microangiopatías trombóticas asociadas al embarazo como el síndrome de HELLP y la preeclampsia, padecimientos inmunológicos como el síndrome antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia con afección renal, coagulación intravascular diseminada, sepsis, y cáncer entre otras [Tabla 2 (24)]

Common disorders that may mimic the clinical features of TTP	
Disorder	Comments
Preeclampsia, HELLP syndrome	Can cause microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal failure, and minor neurologic abnormalities. May first present after delivery. TTP diagnosed if major neurologic abnormalities occur or if abnormalities fail to resolve within 3 days after delivery. ²⁷
Autoimmune disorders	May be indistinguishable from TTP. Some patients may have both TTP and an additional autoimmune disorder, such as SLE or APLA. ³⁶
Systemic infection	Multiple etiologies of sepsis (bacteria, fungi, rickettsiae, and viruses) can cause thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia without signs of DIC. ³⁷ Sepsis suggested by high fever with chills and pulmonary infiltrates, which rarely if ever occur in TTP.
Systemic malignancy	Multiple malignancies can cause thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia without signs of DIC. Malignancy suggested by hepatic and pulmonary involvement, which rarely if ever occur in TTP. ¹⁰ Nucleated red cells and immature white cells on the peripheral blood smear suggest marrow involvement that may be diagnosed by marrow biopsy. ^{38,39}
Malignant hypertension	Can cause thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, renal failure, and severe neurologic abnormalities. ⁴⁵

APLA indicates antiphospholipid antibody syndrome; and DIC, disseminated intravascular coagulation.

Tabla 2. George JN; Blood 2010; 116 (20): 4060 - 4069

Tratamiento

Recambio Plasmático Terapéutico

El Grupo Canadiense de Aféresis, confirmó en 1991 la superioridad del recambio plasmático con reposición con plasma fresco congelado (PFC) o plasmaféresis, con respecto a la infusión de PFC con tasa de respuesta a los y días de 49 % versus 25% y sobrevida a 1 mes de 78 % versus 63%, por lo anterior se considera al RPT como el tratamiento de primera línea para los pacientes de PTT ⁽²⁵⁾. El fundamento del éxito con este tratamiento se debe a la reposición de ADAMTS13 contenido en el plasma sustituto, así como la remoción de multímeros de alto peso molecular de FvW y anticuerpos del plasma del paciente ⁽²⁴⁾.

El beneficio sobre la infusión de plasma puede también explicarse por que los pacientes pueden obtener mayor cantidad de ADAMTS 13 por el volumen de PFC que puede administrarse con el RPT ⁽²⁵⁾.

Se recomienda el reemplazo con 1 a 1.5 volúmenes de plasma cada 24 hrs, con intensificación del tratamiento hasta máximo de 1.5 volúmenes 2 veces por día de acuerdo a la gravedad del cuadro. No hay consenso sobre la duración óptima de tratamiento, sin embargo debe de continuar por lo menos 2 días luego de obtener la remisión, la cual se define por la normalización del estado neurológico, cuenta plaquetaria mayor a 150 mil, alza de los valores de hemoglobina y normalización de DHL. El principal marcador de respuesta es el aumento de la cifra plaquetaria ⁽²⁴⁾.

Algunos estudios demuestran que se requieren de 8 a 10 recambios para lograr respuesta y luego de obtenerla se pueden reducir las sesiones a cada 3 días, luego cada semana y finalmente cada 2 semanas. En algunos centros, por disponibilidad de recursos se limita la cantidad de RPT a 2 o 3 posteriores a que se logra la remisión ⁽²⁶⁾.

Todos los productos del plasma (plasma fresco congelado, plasma pobre en crioprecipitados), han demostrado similar eficacia. Dos estudios randomizados han evidenciado la eficacia de criosupernadante sobre el PFC, ya que proveen menor cantidad de mutímeros de alto peso molecular de FvW y mayor cantidad de ADAMTS13 sin embargo esto no se ha demostrado de forma fehaciente (25).

La infusión con PFC a dosis de 25 a 40 ml/kg/día, puede tener beneficios temporales, en pacientes en los cuales no se pueda iniciar de forma inmediata el RPT, o en aquellos con enfermedad severa, entre cada sesión de recambio plasmático. La principal desventaja es la sobrecarga de volumen particularmente en los pacientes con insuficiencia renal o cardiaca (24).

Complicaciones asociadas al Recambio Plasmático

A pesar de que el RPT se considera un procedimiento seguro, los riesgos en los pacientes con PTT son mayores, debido a la severidad de la enfermedad y a la necesidad de tratamiento prolongado (27).

Las principales complicaciones observadas son relacionadas con la realización del procedimiento, como hipotensión o hipocalcemia.

Pueden observarse muerte o arresto cardiaco secundarios a hemorragia, neumotórax o tamponamiento cardiaco por perforación secundarios a colocación de un catéter venoso central. Las reacciones alérgicas son comunes, así como la sepsis relacionada a la infección del catéter venoso central [Tabla 3 (24)]

Complications of plasma exchange treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).*

Complications	Percentage of Patients with Major Complications
Central venous catheter-related	
Insertion procedure	4%
Sepsis	15%
Thrombosis	10%
Plasma-related	
Allergic	4%
Infection	0
Instrument-related	
Unintentional plateletpheresis	Unknown

Tabla 3. George H.N, Hematology 2002; 315 - 334

Esteroides

Los esteroides son los medicamentos más utilizados en combinación con el RPT para el tratamiento de la PTT, a través de los años, muchas hipótesis se han planteado para justificar el uso racionalizado de los esteroides, entre ellas la inhibición de la actividad de macrófagos y la reducción de plaquetas sensibilizadas por IgG, incremento de la actividad de los linfocitos T supresores, con inhibición de la producción de anticuerpos y la estabilización de las plaquetas y membranas endoteliales, todo ello a favor de la etiología autoinmune del padecimiento. No hay estudios randomizados que demuestren el impacto positivo, en el pronóstico de los pacientes con PTT manejados con esteroides, sin embargo se acepta como tratamiento estándar para todos los pacientes a menos que existan contraindicaciones para su uso. Tampoco existe consenso sobre la dosis administrada, generalmente se utiliza metilprednisolona 1 – 2 mg/Kg/d o prednisona 1 mg/Kg/d hasta lograr remisión. Una excepción son los pacientes con PTT asociada a falla renal severa, SHU o PTT asociada a medicamentos en los cuales, el tratamiento con esteroides debe individualizarse (24, 28)

Agentes Antiplaquetarios

La característica patológica principal de la PTT es presencia de trombos en la microcirculación por lo que se han utilizado antiagregantes plaquetarios en el manejo.

Los 2 agentes más utilizados son ácido acetilsalicílico y dipyridamol, como monoterapia o en combinación. El uso de estos medicamentos permanece controversial, ya que el éxito reportado solo se ha valorado en algunas series de casos publicados en la literatura internacional. Existiendo mayor riesgo hemorrágico, sobre todo en pacientes con trombocitopenia severa. Además de que al utilizar otras modalidades de tratamiento junto con estos medicamentos, hace imposible evaluar su verdadera efectividad. Por lo anterior no se recomienda el uso rutinario de estos medicamentos en el tratamiento de la PTT (24,29,30).

Agentes Inmunosupresores

Son pocos los estudios que han demostrado éxito del uso de inmunosupresores e inmunomoduladores en el tratamiento de la PTT. Medicamentos como la Vincristina, ciclofosfamida y azatriopina se han utilizado en algunos casos de PTT recurrente o refractaria con éxito, por lo que el uso de los mismos se reserva para estas situaciones (24,31,32).

Esplenectomía

Anteriormente se maneja a algunos pacientes con PTT, refractarios a plasmaféresis con esplenectomía. No hay mucha evidencia sobre el éxito con este tratamiento, inclusive hay reportes de efectos deletéreos, particularmente en un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes, por complicaciones asociadas al procedimiento (24,28).

El papel del Rituximab en el tratamiento de la PTT

En los últimos años la inmunoterapia con rituximab, un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD 20 de los linfocitos B, ha emergido como un tratamiento promisorio en los pacientes con enfermedades de etiología autoinmune, incluyendo la PTT ⁽³³⁾. El rituximab depleta la clona de linfocitos B que produce anticuerpos contra ADAMTS13 y que presentan antígenos a los linfocitos T activados. Luego de el tratamiento con rituximab, se requieren de 6 a 12 meses para el restablecimiento de la clona de linfocitos B. Este último efecto explica el éxito del uso del medicamento en los casos refractarios de PTT. Una hipótesis interesante en ésta área, fue propuesta por Schlansky y Jones, quienes sugirieron la existencia de un sistema de retroalimentación negativa entre los anticuerpos circulantes y las células productoras de anticuerpos en los pacientes con enfermedades autoinmunes. Esta retroalimentación negativa, disminuye con el tratamiento con plasmaféresis, lo que explica la reaparición de las manifestaciones una vez que se detiene el RPT. En este sentido la asociación de rituximab puede prolongar la remisión de la enfermedad ^(33,34).

La experiencia con rituximab en el manejo de la PTT en este momento, está limitada a algunos reportes de casos y series de casos pequeñas de pacientes con enfermedad refractaria y en recaída. Sallah, describió éxito terapéutico en 3 pacientes con PTT en tratamiento con RPT y asociación de Rituximab, no solo en cuanto a remisión clínica, sino también aumento de la actividad del ADAMTS 13 y disminución de los anticuerpos contra el mismo ⁽³⁴⁾. En 2008 se publicó una serie de casos de 12 pacientes con PTT refractaria, los cuales presentaron respuesta completa luego de la asociación de rituximab al tratamiento estándar con RPT, en este estudio se sugirió una menor tasa de recaída con modalidad combinada de rituximab con RPT, que con RPT monoterapia ⁽³⁵⁾.

Existen reportes de éxito con rituximab como monoterapia en el tratamiento de la PTT refractaria (36)

La dosis utilizada es 375 mg/m² en dosis semanal por 2 – 8 dosis (promedio de 4), existen estudios con éxito ante administración de dosis menores (100 mg/m²) (37, 38), el inicio de la respuesta se observa a las 2 a 4 semanas de inicio del tratamiento en la mayoría de los pacientes, sin embargo hay reportes de respuesta a los 6 – 8 meses (37, 38, 39)

Los efectos adversos se han observado en 4 a 10 % de los pacientes, siendo los más frecuentes los relacionados a la infusión del medicamento (fiebre, escalofríos), son raras las reacciones anafilácticas graves caracterizadas por angioedema, hipotensión transitoria y arritmias. La frecuencia de estos efectos disminuye con las dosis subsecuentes

Puede haber toxicidad hematológica con citopenias moderadas y transitorias, también se observa depleción de linfocitos B y disminución transitoria de inmunoglobulinas, lo cual se traduce en la presencia de infecciones (32).

En menos del 1% de los pacientes se puede observar: dolor abdominal distensión abdominal, hipertensión, hipotensión ortostática, bradicardia, taquicardia, vasodilatación, diarrea, dispepsia, anorexia, hiperglucemia, edema periférico, incremento LDH, pérdida de peso, hipocalcemia, hiperuricemia, artralgias, mialgias, mareo, ansiedad, depresión, parestesia, hiperestesia, agitación, insomnio, somnolencia, neuritis, tos, sudoración, sequedad de piel, alteraciones lacrimales, disgeusia, otalgia, disuria, hematuria (32, 38).

Tratamiento de Soporte

Al tratarse de una enfermedad con manifestaciones clínicas graves, el tratamiento de soporte es indispensable. El manejo de las transfusiones es de particular importancia.

La transfusión de plaquetas, ha sido punto de controversia a lo largo de los años ya que se consideraba que la administración de plaquetas podría agravar la formación de trombos en

la microcirculación. La trombocitopenia por sí misma no es una indicación para transfusión. Se justifica el uso de transfusión de plaquetas en aquellos pacientes con alto riesgo de hemorragia o con hemorragias graves que comprometan la vida, o aquellos con trombocitopenia grave que ameriten procedimientos invasivos ⁽⁴⁰⁾

Pronóstico

La mortalidad asociada ha disminuido drásticamente en los últimos años, hasta 10 – 20 %, lo cual va en relación con un diagnóstico e iniciación de tratamiento tempranos.

La etiología juega un papel importante en el pronóstico ya que los pacientes con algunas causas secundarias de PTT como cáncer o postrasplante, tienen peores pronósticos que los pacientes con etiología idiopática ⁽⁴³⁾.

Se ha sugerido valor pronóstico de la actividad de ADAMTS 13, ya que los pacientes con deficiencia severa (menos del 5 % de actividad), tienen un riesgo de recaída de hasta 50 % en los primeros 5 años, particularmente en el 1er año luego de la remisión, se han observado recaídas hasta el los 10 años posteriores ⁽⁴¹⁾. También se ha observado mayor presencia de anticuerpos o inhibidores (33%) en los pacientes con deficiencia severa ⁽⁴²⁾. La respuesta a plasmaféresis en estos pacientes es de 89 – 100 %, en comparación con los pacientes en los que no se demuestra deficiencia de la enzima (54 – 82 % de respuesta) ⁽⁴²⁾.

Las recaídas pueden sospecharse ante la presencia de trombocitopenia persistente por lo que el seguimiento de los pacientes es importante luego de su recuperación.

Algunos pacientes describen recuperación incompleta de sus habilidades físicas y cognitivas, lo que sugiere que el efecto de la isquemia en los órganos puede continuar por largo tiempo a pesar de la recuperación hematológica ⁽⁴³⁾.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) es una enfermedad hematológica poco frecuente, sin embargo la mortalidad en ausencia de tratamiento es del 90 %. El tratamiento estándar consiste en recambio plasmático terapéutico, lo que ha permitido una disminución significativa de la mortalidad hasta cerca del 10 %.

Recientemente se ha introducido el uso del Rituximab al manejo de la PTT en casos refractarios o en recaída. Aunque existen pocos estudios sobre el uso racional del Rituximab en la PTT, estos tienen resultados prometedores en cuanto a las tasas de respuesta y la poca incidencia de efectos adversos asociados al uso del fármaco, aún falta determinar los efectos a largo plazo de este medicamento en este tipo de pacientes y establecer las dosis y la frecuencia de administración de las mismas.

En México no existen estudios acerca del uso de Rituximab en los pacientes con PTT, solo algunos reportes de casos aislados, por lo que es de gran importancia, reportar la experiencia del uso del Rituximab en esta enfermedad en los centros hematológicos del país, siendo nuestro hospital una unidad de concentración para gran parte de los casos.

Este estudio pretende ser una referencia para futuros estudios sobre la aplicación del fármaco en la PTT.

OBJETIVO GENERAL

Conocer el porcentaje de éxito del tratamiento de la PTT, utilizando Rituximab en asociación a tratamiento estándar con recambio plasmático y esteroides

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar los resultados del tratamiento con Rituximab en los pacientes con diagnóstico de PTT

- Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de PTT
- Conocer si existen o no etiologías asociadas al cuadro de PTT
- Determinar la tasa y el tiempo de respuesta al tratamiento con Rituximab en modalidad combinada con plasmaféresis, infusión de plasma fresco y esteroides.
- Evaluar si existieron efectos adversos asociados a la administración de Rituximab

MATERIAL PACIENTES Y METODOS

Diseño de Estudio

Se trata de una serie de casos, con un estudio, no aleatorizado, unicéntrico, retrospectivo, epidemiológico y descriptivo, donde se incluirán todos los pacientes ingresados en el Servicio de Hematología del H. Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, serán sujetos de este estudio los ingresos de primera vez y los subsecuentes, con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Trombótica que fueron manejados con Rituximab, independientemente de la etiología y de si se trató de cuadro inicial, padecimiento refractario o en recaída.

Universo de Trabajo

Se estudiarán los pacientes atendidos en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI del 1ero de Enero de 2006 al 31 de Septiembre de 2010 con diagnóstico de PTT, que hayan sido tratados con Rituximab.

Descripción de las Variables

Variable Independiente: Tratamiento con Rituximab

Variable Dependiente: Resolución del cuadro de PTT

Definición de Variables

Púrpura Trombocitopénica Trombótica

Espectro de síndromes caracterizados por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática en el contexto de una deficiencia hereditaria o adquirida de la metaloproteína ADAMTS13

Rituximab

Se administró anticuerpo monoclonal anti CD20 a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal semanal por 3 a 6 dosis a los pacientes con diagnóstico de PTT inicial, recaída o refractaria a RPT.

Resolución del Cuadro de PTT

Se define por los criterios de remisión de la enfermedad, ya sea completa o parcial:

- Se considera remisión completa cuando se cumplen todos los criterios de forma persistente luego de completar manejo con rituximab
 1. Resolución en la sintomatología
 2. Plaquetas mayores a 150 mil
 3. Hemoglobina mayor a 12 gr/dL
 4. Reticulocitos corregidos menores a 1.5%
 5. Ausencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica
- Se considerará remisión parcial cuando se cumplen los requisitos para remisión completa, excepto cifra plaquetaria, la cual será entre de 50 - 100 mil.
- Se tomarán en cuenta la cifra plaquetaria y las cifras de DHL como los valores predictores con mayor importancia para la resolución del cuadro.

Fracaso

Si cumple con cualquiera de los siguientes criterios, luego de completar el tratamiento con Rituximab:

1. Persistencia de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la PTT
2. Agravamiento del cuadro de PTT
3. Muerte secundaria a PTT

Recaída

Pacientes con datos clínicos y de laboratorio de PTT, presentados luego de cumplir criterios de resolución del cuadro

Efectos adversos

Son los relacionados a la administración del Rituximab, se dividen en hematológicos y no hematológicos, se clasificarán de acuerdo a su gravedad.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tamaño de la muestra

Todos los pacientes con diagnóstico de PTT establecido en los últimos 5, manejados con rituximab

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Se incluirán todos los pacientes con episodio agudo de PTT caracterizado por la presencia de anemia (Hb menor a 10 gr/dL), trombocitopenia (plaquetas menores a 100 mil) y presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica.

3. Se incluirán pacientes con diagnóstico de PTT inicial, recaída o refractaria.
4. Que hayan recibidos tratamiento con rituximab durante el periodo del estudio

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que no cumplan criterios diagnósticos de PTT
2. Pacientes con diagnóstico de PTT que no han recibido tratamiento con rituximab

PROCEDIMIENTOS

El investigador se basará en los datos obtenidos en el expediente clínico, a través de este documento se deberá corroborar si el paciente cumple con los criterios para el diagnóstico de PTT, así como la respuesta al tratamiento y los efectos adversos relacionados. Lo anterior se recabará en una hoja de recolección de datos para el análisis posterior.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los porcentajes obtenidos y la interpretación de los mismos serán expresados en gráfica de barras y tablas, estimando las características de los pacientes y los porcentajes de éxito. Se realizó un análisis descriptivo de frecuencia expresada en medias y porcentajes.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

a) Recursos Humanos

Médicos del servicio de hematología del Hospital de Especialidades del CMN siglo XXI, autores de este proyecto de investigación

b) Recursos Materiales

Expedientes clínicos

c) Recursos Financieros

Ninguno

ASPECTOS ÉTICOS

Serán revisados los expedientes clínicos, dicha información será manejada de manera confidencial.

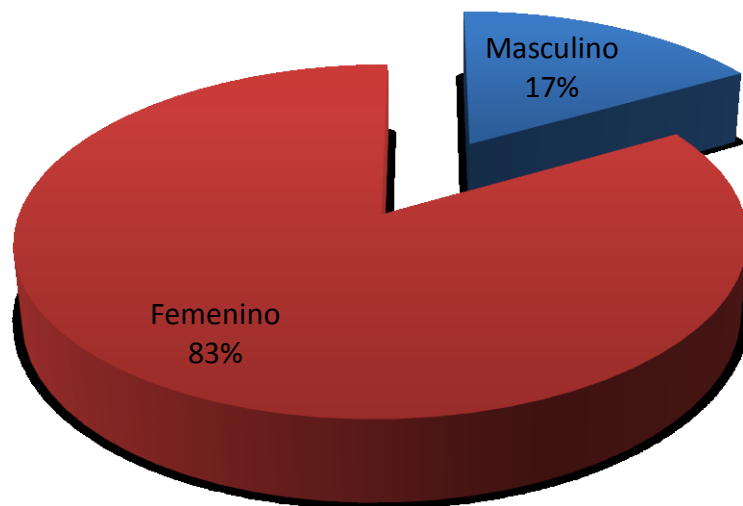
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se realizará la recopilación de datos del mes de Julio a Diciembre de 2010 y el análisis de resultados a partir del mes de Enero de 2011.

RESULTADOS

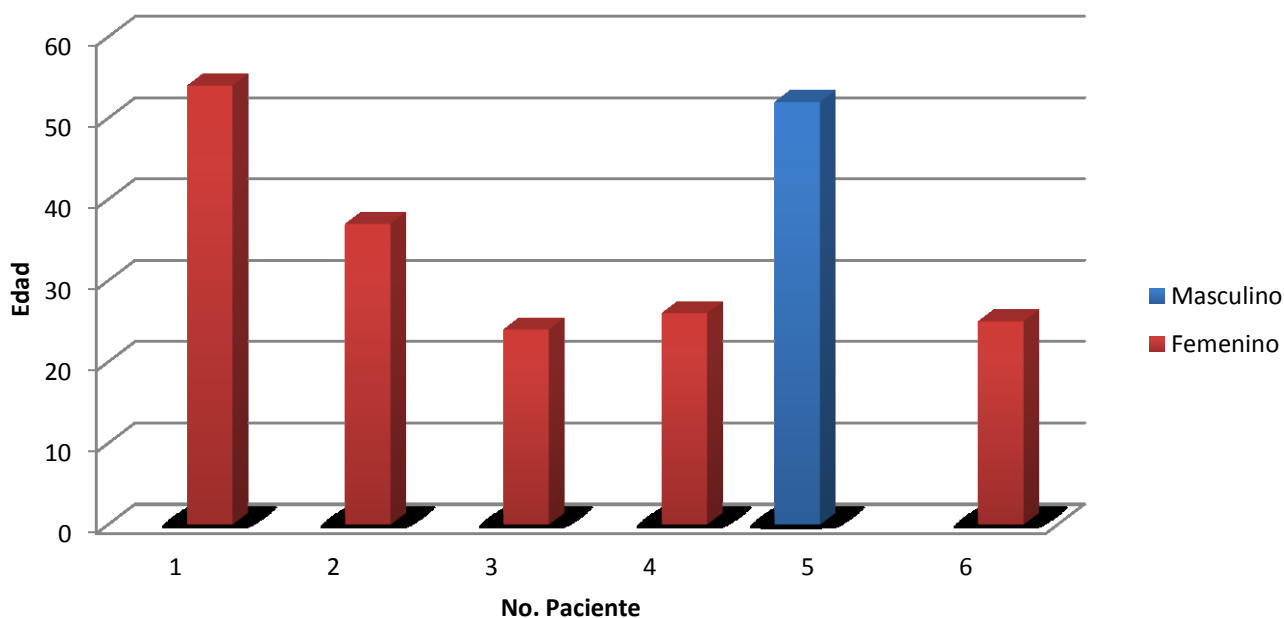
El estudio se realizó durante el periodo comprendido entre el 1ero de Enero de 2006 al 31 de Septiembre de 2010. En este reporte inicial, 6 pacientes fueron analizados con diagnóstico de PTT y tratamiento con Rituximab en modalidad combinada con tratamiento estándar (recambio plasmático terapéutico, esteroides e infusión de plasma fresco congelado). La distribución por sexo fue de 83 % de mujeres y 17 % de hombres (Gráfica 1). La mediana de edad de 36 años (rango 24 – 54) (Gráfica 2).

Distribución por Sexo.



Gráfica 1. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

Distribucion por Edad y Sexo.



Grafica 2. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

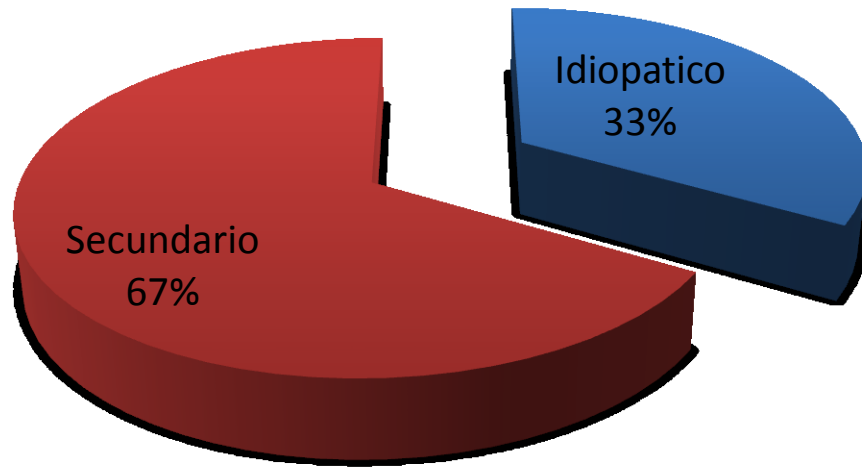
Tabla 1 Características de los pacientes al Diagnóstico

Paciente	Sexo	Edad	Estado al Diagnóstico	Etiología	Otros
1	Femenino	54	Refractario	Idiopático	No
2	Femenino	37	Inicial	Secundario	Embarazo
3	Femenino	24	Inicial	PTI	Embarazo
4	Femenino	26	Inicial	AR	Embarazo
5	Masculino	52	Inicial	Idiopático	No
6	Femenino	25	Recaída	Secundario	Embarazo

Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

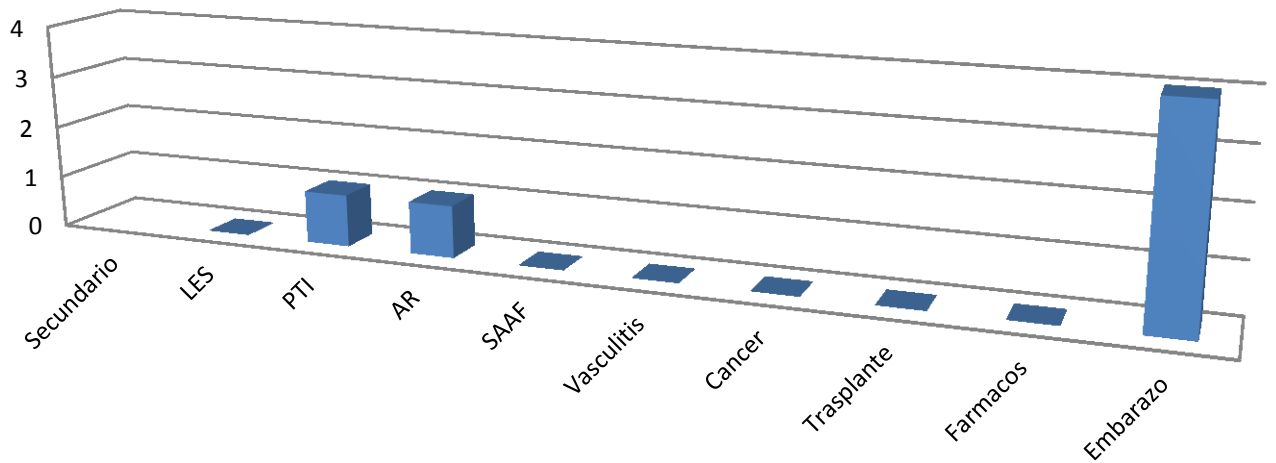
Se encontró PTT idiopática en 33 % de los pacientes y secundaria a otras causas en 67 % de los pacientes, entre las cuales destacan enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y PTI en 2 de los pacientes (Gráficas 3 y 4). Se observó gran incidencia de PTT asociada al embarazo (67 % de los casos) con edades gestacionales entre las 23 y 28 SDG comprobadas por estudio ultrasonográfico (Tabla 1).

Etiologia



Grafica 3. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

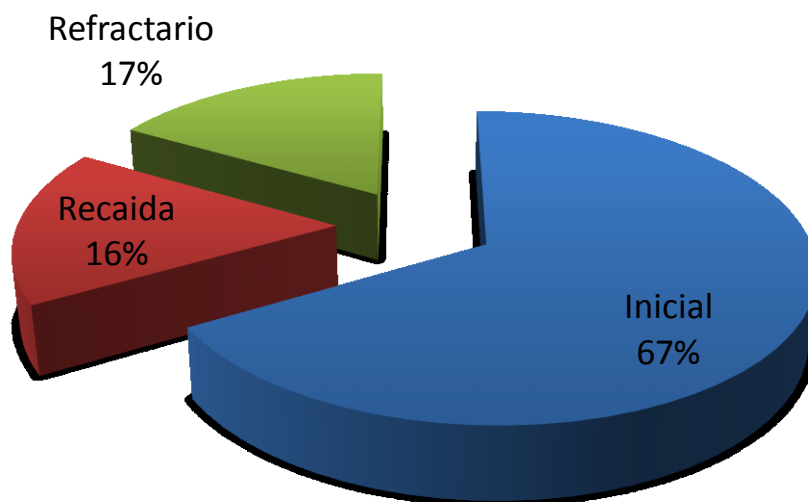
Causas Asociadas a la PTT



Grafica 4. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

Al momento del inicio del tratamiento con rituximab, 67 % de los pacientes tenían diagnóstico inicial de PTT, 17 % (1 paciente) refractariedad a tratamiento estándar y 17 % (1 paciente) recaída a las 4 semanas del cuadro inicial (Gráfica 5).

Características al inicio del Tratamiento



Gráfica 5. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

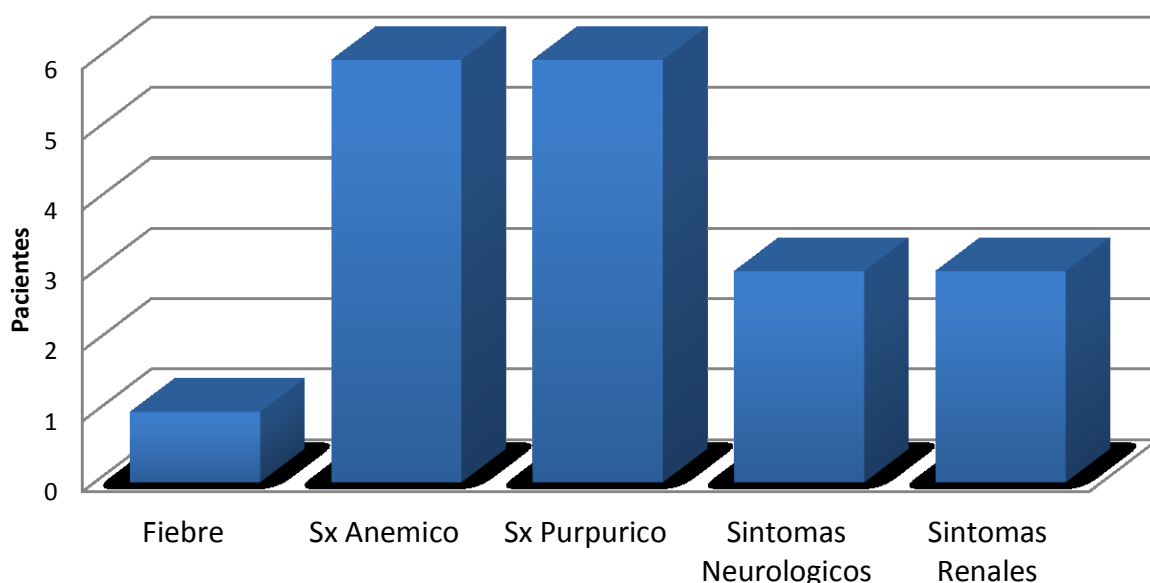
Todos los pacientes presentaron a su diagnóstico anemia coombs directo negativa con presencia de esquistocitos en sangre periférica y valores de hemoglobina promedio de 9.03 gr/dl (rango 7.1 – 11.9), así como trombocitopenia con cifra promedio de 42,000 (rango 5000 – 105,000) (Tabla 2).

Las manifestaciones neurológicas se presentaron en 50 % de los pacientes, siendo las más comunes cefalea y confusión. Ninguno de los pacientes presentó manifestaciones graves como focalización o crisis convulsivas. A todos los pacientes se les realizó estudio tomográfico a su ingreso sin demostrarse lesión anatómica evidente (Gráfica 6).

50 % de los pacientes presentaron deterioro de la función renal demostrada por elevación de azoados con valores de creatinina promedio entre 2.1 y 2.8 mg/dl, ninguno de los pacientes cumplió criterios para SUH típico.

Solo 17 % de los pacientes presentaron fiebre como manifestación clínica (Gráfica 6).

Manifestaciones Clínicas.



Gráfica 6. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

Tabla 2. Hallazgos de Laboratorio

Paciente	Hb (gr/dL)	Reticulocitos (%)	Plaquetas (mm3)	DHL (U/L)	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)
1	8.9	6.3	42,000	819	106	2.1
2	11.9	2.7	11,000	1441	21	0.5
3	8.8	8.1	5,000	1525	132	2.2
4	7.1	4.1	105,000	2418	142	2.8
5	8.2	NR	104,000	10969	43	0.9
6	9.3	9.5	29,000	927	44	0.8

Paciente	Hematuria	Proteinuria	Esquistocitos	Coombs Directo
1	Si	Si	Si	Negativo
2	No	No	Si	Negativo
3	Si	Si	Si	Negativo
4	Si	Si	Si	Negativo
5	No	No	Si	Negativo
6	Si	No	Si	Negativo

Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar con esteroides e infusión de plasma fresco congelado previos al inicio de Rituximab (Tabla 3). Se realizó recambio plasmático terapéutico en 67% de los pacientes con una media de 3 procedimientos previos al inicio del Rituximab (rango 2 – 14). En total recibieron un promedio de 8.5 recambios (rango 2 – 20), durante el periodo completo de tratamiento (Tabla 4). Dos de los pacientes no pudieron recibir RPT, una de ellas por hemotórax asociado a colocación de catéter y el otro por no tener disponibilidad de plasmas frescos congelados por tener grupo sanguíneo B +.

Tabla 3. Tratamientos Administrados

TRATAMIENTO ESTÁNDAR	CASOS / PORCENTAJES
Recambio Plasmático Terapéutico	4/6 (67 %)**
Esteroides	6/6 (100 %)
Infusión de Plasma Fresco Congelado	6/6 (100 %)
** 2 Pacientes no recibieron RPT	

Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

Tabla 4. Recambios Plasmáticos Realizados

Paciente	Número de RPT previos a inicio de Rituximab	Total de RPT realizados durante el tratamiento
1 *	14	20
2	2	2
3	4	5
4	3	7
5	0	0
6	0	0
* Refractaria a RPT ** Intervalo de 48 – 72 hrs entre cada procedimiento		

Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

Todos los pacientes recibieron Rituximab a 375 mg/Kg peso semanal con una media de 3 dosis (rango 2 a 6 dosis) con intervalo de 48 a 72 hrs entre cada procedimiento por dificultades técnicas en su realización (Tabla 5). En una de las pacientes se decidió la administración de 2 dosis adicionales a las 4 estándar por no lograr respuesta deseada.

Tabla 5. Dosis de Rituximab Administradas

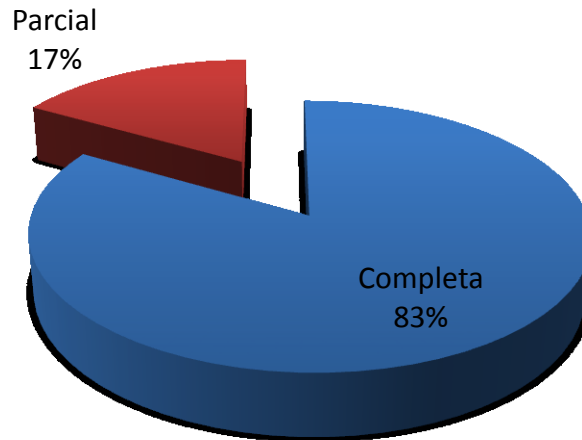
Paciente	Número de Dosis de Rituximab Administradas
1	4
2	4
3	3
4	2
5	4
6	6

Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

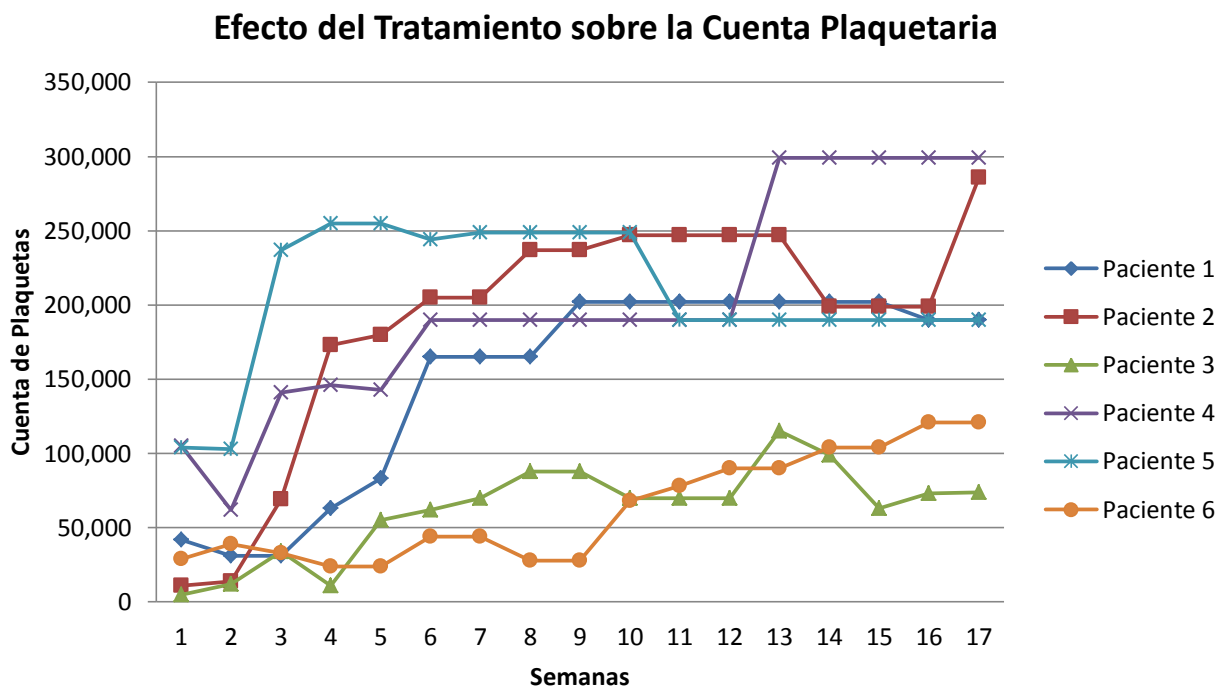
A 3 de las pacientes embarazadas se les realizó interrupción del embarazo previo al inicio del tratamiento con Rituximab por datos de sufrimiento fetal. Una de las pacientes continuó embarazada durante la administración del tratamiento.

Se logró remisión del cuadro en 100 % de los pacientes, siendo completa en 83 % y parcial en 17 % (1 paciente, que persistió con trombocitopenia siendo la paciente con diagnóstico previo de PTI) (Gráfica 7). Con un tiempo de respuesta de 5.6 semanas (rango 2 – 11.3 semanas) (Gráficas 8, 9, 10) (Tabla 7).

Tipo de Remision.

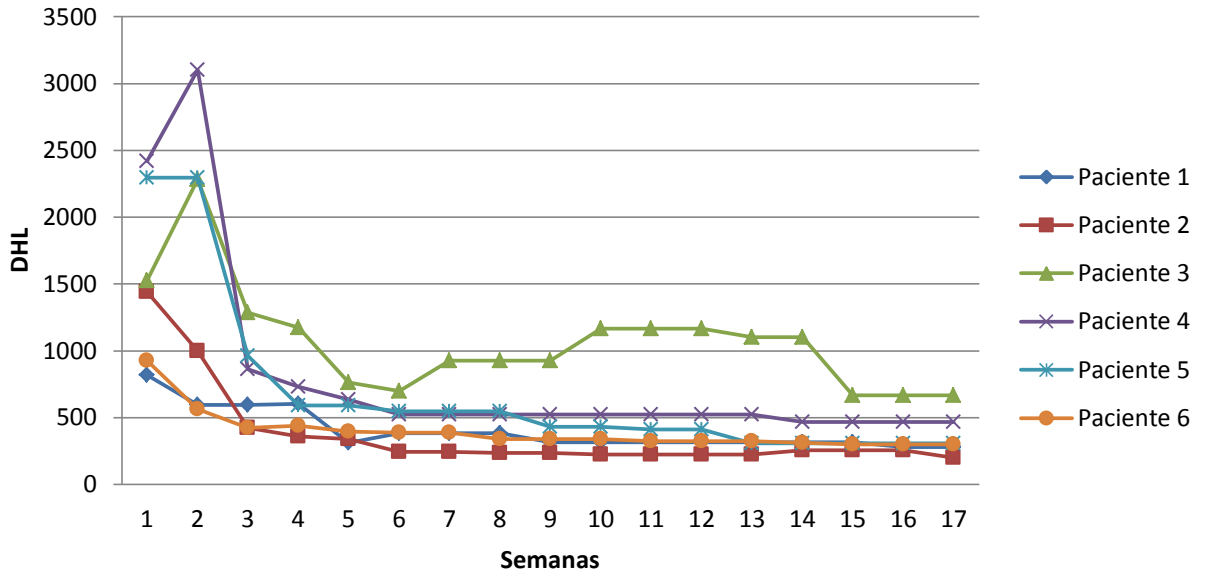


Gráfica 7. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI



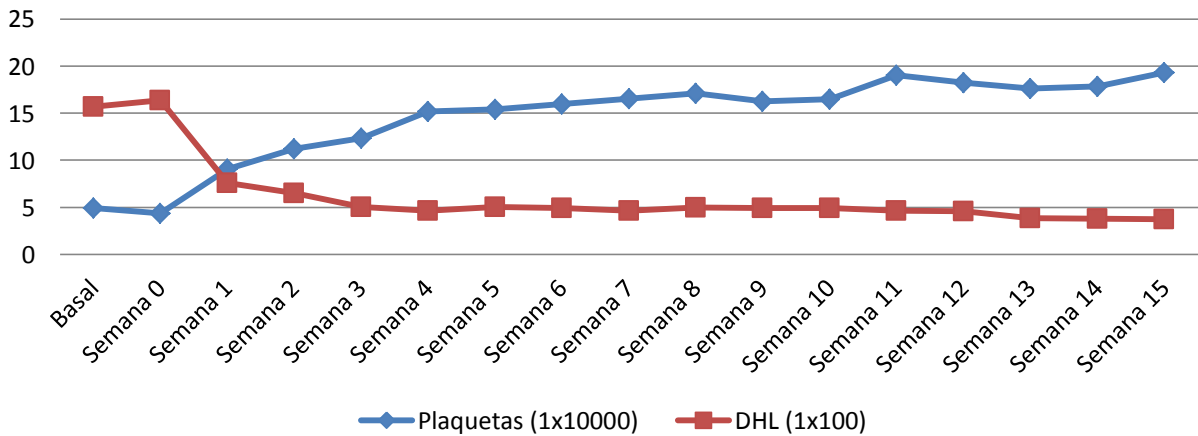
Gráfica 8. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

Efecto del Tratamiento Sobre los Valores de DHL



Gráfica 9. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

Respuesta a Tratamiento en el Total de los Pacientes



Gráfica 10. Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

Como efectos adversos se presentó toxicidad hematológica en 50 % de los pacientes, caracterizada por linfopenia leve y transitoria que no se asoció a procesos infecciosos. 1 paciente (17 %) presentó rash y fiebre durante la administración de Rituximab la cual se trató con antipiréticos y antihistamínicos de forma satisfactoria (Tabla 6). No hubo ningún efecto adverso para la paciente embarazada y el producto durante todo el seguimiento.

Tabla 6. Efectos Adversos Asociados

Efectos Adversos	Pacientes / Porcentaje
Hematológicos	3/6 (50 %) *
Infecciones	0/0
No Hematológicos	1/6 (17 %) **
* Linfopenia transitoria	
** Rash y fiebre durante la infusión de rituximab	

Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

En el seguimiento realizado de 16 a 203 semanas, 1 paciente presentó recaída a las 196 semanas posteriores al tratamiento, la cual respondió a 3 procedimientos de recambio plasmático terapéutico y esteroides ya que la paciente no aceptó tratamiento con Rituximab. El resto de los pacientes (83 %) continuó en remisión hasta el término del estudio (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados

Paciente	Sexo	Edad	Tiempo de Remisión (semanas)	Exito	Fracaso	Recaída	Tiempo de Seguimiento (semanas)
1	Femenino	54	6	Si	No	Si **	203
2	Femenino	37	3.1	Si	No	No	16
3	Femenino	24	10.1	Si	No	No	47
4	Femenino	26	2	Si	No	No	45
5	Femenino	52	1.1	Si	No	No	24
6	Femenino	25	11.3	Si	No	No	16
** Recaída a las 197 semanas del término de tratamiento							

Fuente: Expedientes Clínicos del Servicio de Hematología CMN SXXI

DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) constituye una enfermedad hematológica grave, que aún en la actualidad es difícil de tratar. El tratamiento estándar consiste en la realización de recambios plasmáticos terapéuticos, realizados de forma diaria hasta la resolución de la sintomatología y normalización de los parámetros de laboratorio (recuperación de la cifra plaquetaria, incremento en los valores de hemoglobina, disminución de la DHL y ausencia de esquistocitos en sangre periférica) (4).

El descubrimiento de que la deficiencia de ADAMTS13, se relaciona con la severidad y el pronóstico de la enfermedad, ha puesto en relieve la necesidad de detectar este marcador al diagnóstico y/o durante la remisión para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída, sin embargo hasta la actualidad no existe evidencia suficiente de que el manejo de la PTT deba ser basado en la determinación de ADAMTS13 (22). En nuestro país, no existe determinación rutinaria de ADAMTS13 en todos los pacientes con diagnóstico de PTT.

A pesar de la mejoría significativa en la sobrevida con la iniciación temprana de los recambios plasmáticos, algunos pacientes tienen respuesta incompleta o retardada, o no responden al tratamiento estándar. Cerca de 10 a 20 % de los pacientes son refractarios (a pesar de la realización de múltiples recambios plasmáticos) o recaen algunos años después del tratamiento (17). No existe una definición de enfermedad refractaria, sin embargo, debe considerarse cambiar la modalidad de tratamiento si no hay respuesta luego de 7 a 14 días de tratamiento con RPT diario y esteroides, en estos casos debe considerarse tratamiento adicional con otros medicamentos como inmunosupresores y rituximab (25).

Existe un incremento en la evidencia de que el Rituximab tiene un papel en el manejo de la PTT aguda refractaria o en recaída, particularmente en aquellos casos en los que se

demuestran anticuerpos inhibitorios contra ADAMTS13. El mecanismo de acción del Rituximab en esta patología se basa en el aclaramiento de los linfocitos B responsables de la producción de anticuerpos contra ADAMTS13. Existen muy pocos estudios en relación a la administración de rituximab en PTT de diagnóstico inicial, sin embargo se sugiere que en estos pacientes podría tener efecto en cuanto a la menor incidencia de recaídas ⁽³⁶⁾.

Todos nuestros pacientes lograron remisión clínica y normalización de los parámetros de laboratorio, luego de algunas infusiones de rituximab sin experimentar reacciones adversas graves. Se observó linfopenia transitoria la cual no se asoció a procesos infecciosos concomitantes. En una paciente se administró Rituximab durante el embarazo y tampoco observamos efectos adversos graves en la paciente ni en el producto. Solo hubo una recaída presentada a los 3 años de recibir tratamiento con Rituximab.

Nuestros resultados y los de los estudios reportados en la literatura, sugieren que el Rituximab es un tratamiento muy útil en la PTT pero aún falta determinar consensos sobre el esquema de tratamiento con respecto al número de infusiones, la dosis a recibir y la duración del mismo, así como los efectos del tratamiento a largo plazo. Por lo anterior, al administrar Rituximab como tratamiento en la PTT, se debe considerar el riesgo beneficio de su uso, ya que es un medicamento de alto costo y que se puede asociar a algunas complicaciones graves principalmente asociadas a la infusión del medicamento.

CONCLUSIONES

La Púrpura Trombocitopénica Trombótica constituye una verdadera urgencia hematológica en la cual, el retardo en el diagnóstico e inicio de tratamiento, pueden llevar a la muerte del paciente.

Hasta el momento el recambio plasmático terapéutico sigue siendo la primera opción de tratamiento en estos pacientes, ya que además de remover los multímeros de alto peso molecular del factor de Von Willebrand y anticuerpos contra ADAMTS13, proporciona grandes cantidades de la enzima deficiente.

Actualmente solo se ha estudiado la utilidad del Rituximab como modalidad terapéutica para los pacientes con PTT refractaria o en recaída y generalmente como tratamiento combinado ya que por la gravedad de la enfermedad y la respuesta más tardía con este medicamento no sería factible administrarlo como modalidad única de tratamiento

Dado que el RPT no está exento de complicaciones, principalmente en aquellos pacientes que no pueden tolerar grandes cantidades de volúmenes de plasma administrado, o en aquellos en los que por otras causas no se puede realizar el procedimiento y por otro lado puede favorecer la presencia de infecciones (Hepatitis B, C, VIH); por lo cual el Rituximab es una alternativa que, usada en forma conjunta con el RPT o infusión de plasma, ayuda a reducir el número de RPT necesarios para lograr la RC.

En nuestra serie de casos se administró Rituximab asociado a esteroides e infusión de plasma fresco congelado a pacientes en los que no se pudo realizar RPT de primera intención mostrando buenas tasas de respuesta.

Reportamos una tasa de respuesta completa de 87 %, sin embargo en realidad la tasa de respuesta observada fue de 100%, ya que la paciente reportada como respuesta parcial, tuvo antecedente de PTI previa al diagnóstico de PTT por lo que la cifra plaquetaria baja, podría estar asociada a la púrpura inmunológica. No tenemos datos comparativos con

respecto a la respuesta del Rituximab, ya que en otros estudios no se valora la respuesta clínica global, sino la respuesta reflejada por un aumento en los valores de ADAMTS13 y en la reducción de anticuerpos circulantes.

En esta serie de casos se observó que hubo un inicio más temprano del tratamiento con Rituximab, justificado por las dificultades técnicas para realizar el RPT de forma diaria.

La tolerancia al fármaco en general fue muy buena, con efectos adversos mínimos, como se ha reportado también en otros estudios relacionados.

Aún falta determinar los datos en relación a la dosificación del fármaco, ya que se ha manejado una dosis estándar de 375 mg/m² semanal por 4 dosis, al igual que la utilizada en el tratamiento de los linfomas. Probablemente se necesite una menor dosis del fármaco para lograr respuesta, sin embargo se ha sugerido que se debe administrar dosis estándar por la remoción de cierta cantidad del fármaco de la circulación, especialmente en los casos en los que se utiliza RPT ⁽³⁶⁾.

En pacientes refractarios, el rituximab permitió prolongar la RC por más de 2 años, e incluso si se presentó recaída posterior, esta respondió en forma rápida al RPT.

Los resultados de nuestro estudio son similares a los reportados en la literatura, con una baja incidencia de la enfermedad en nuestro medio. Solo un mayor porcentaje de PTT secundaria que la observada.

ANEXOS

Hoja de Recolección de Datos

No. Progresivo _____

Nombre _____

No. Expediente _____

Edad _____ Sexo _____

Diagnóstico:

Inicial _____ Fecha del Dx _____ Subsecuente _____ Fecha del Dx _____

Recaída _____ Tiempo entre el Dx Inicial a la recaída _____

Refractario _____

Tx en cuadro previo _____

Idiopático: Sí _____ No _____

Enfermedades Asociadas Previas: No _____ Sí _____

LES _____, Síndrome de EVANS _____, PTI _____, SAAF _____, Vasculitis _____,

Cáncer _____, Trasplante _____. Otros _____

Ingesta previa de fármacos No _____ Sí _____ ¿Cuál?: Clopidogrel _____,

ticlopidina _____, quinina _____, cocaína _____, alendronato _____, ciclosporina _____,

tacrolimus _____, interferón α _____

Preeclampsia _____ HELLP _____

Otros _____

Embarazo durante el cuadro de PTT: Si _____ No _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Fiebre Si _____ No _____

Síndrome anémico Si _____ No _____

Síndrome purpúrico Si _____ No _____

Síntomas neurológicos Si _____ No _____

Síntomas renales Si ____ No ____

Hallazgos de laboratorio al diagnóstico (del cuadro en que se maneja rituximab)

Hemoglobina (g/dL) _____

Reticulocitos corregidos (%) _____

Plaquetas (mm³) _____

DHL (U) _____

Urea (mg/100 ml) _____

Creatinina mg/ 100 ml _____

EGO: Hematuria ____ Proteinuria ____

Esquistocitos en frotis de sangre periférica (%) Si ____ No ____

TRATAMIENTO EMPLEADO

Recambio plasmático Si ____ No ____

Procedimientos previos al inicio de Rituximab _____

Procedimientos en total _____

Esteoides _____

Infusión de PFC _____

Rituximab _____ Fecha de Inicio _____ # de dosis aplicadas _____

Fecha de Término _____

TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO

Sí ____ No ____

Cual

Hematológica _____

Anemia _____

Trombocitopenia _____

Linfopenia _____

Infecciones _____

No hematológica

Durante la Infusión (Rash, hipertensión, reacción anafiláctica, fiebre) _____

Otros _____

RESPUESTA A TRATAMIENTO

Remisión: Sí ____ No ____

- Remisión Completa ____ Remisión Parcial ____

Tiempo en que logró remisión (semanas) _____

Toxicidad:

- Hematológica Sí ____ No ____ Cual? _____
- No hematológica Sí ____ No ____ Cual? _____

Semanas de seguimiento posteriores a la administración de Rituximab _____

¿Continua en remisión? Si ____ No ____

Fracaso: Sí ____ No ____

Recaída posterior a tratamiento con Rituximab: Sí ____ No ____

Tiempo de la Recaída _____

BIBLIOGRAFIA

1. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354:1927–1935.
2. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924;24:21–24.
3. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966;45:139–159.
4. Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 415–420.
5. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008;3: 249-277.
6. Nishi H, Fujita T. Pathogenesis and prognosis of thrombotic microangiopathy. *Clin Ex Nephrol* 2007; 11:107–114
7. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112(1):11-18
8. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2010;91: 1- 19.
9. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor- protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585-94.
10. Mannucci PM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome: much progress and many remaining issues. *Haematologica* 2007; 92:878–880
11. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413(6855):488-494.

12. Terrell DR, Vesely SK. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol.* 2010;85(11):844-847.
13. George JN. Platelet: thrombotic thrombocytopenic purpura; *Hematology* 2002; 315-334
14. Francis KK, Kojouri K, George JN. Occult systemic carcinoma masquerading as thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Commun Oncol.* 2005;2(4):339-343
15. George JN. Hematopoietic stem cell transplantation- associated thrombotic microangiopathy: defining a disorder. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(11):917-918
16. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(5):339-344.
17. Gottschall JL, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome: a new clinical entity. *Blood.* 1991;77(2):306-310.
18. Verbeke D, Delfore M. Current insight into thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagulation and fibrinolysis* 2010.21:3 -10
19. Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009; 94:166–170.
20. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1676- 1687.
21. George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP/HUS. *Semin Hematol.* 2004;41(1):60-67.

22. Rock G, Kelton JG, Shumak KH. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1998; 103:1031-6.
23. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European LeukemiaNet. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007; 92:95–100.
24. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura:2010. *Blood*. 2010;116(10):4060-4069.
25. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393-7.
26. Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair RC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1996; 94:383-6.
27. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*. 2000;40(8):896-901
28. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 407–423
29. Del Zoppo GJ. Antiplatelet therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987; 24:130-9.
30. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997; 82:429-35.

31. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, et al. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP. *Eur J Haematol* 1994; 52:222-6.
32. Bird JM, Cummins D, Machin SJ. Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1990; 336:565-6
33. George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K, Vesely SK. 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.
34. Sallah S, Husain A, Wan JY, Nguyen NP. Rituximab in patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2004; 2:834–836.
35. Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poiesz B. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher* 2008; 23:151–156.
36. Reddy PS, Deauna-Limay D, Cook JD, Ganguly SS, Blecke C, Bodensteiner DC, et al. Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Haematol* 2005; 84:232–235.
37. Chow KV, Carroll R, Branley P, Nicholls K, Becker G, Hogan C. Anti-CD20 in thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma exchange. *Intern Med J* 2007; 37:329–332.
38. Yomtovian R, Tsai HM. Rituximab for chronic recurring of thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2004; 124:787–795.
39. Fakhouri F, Vernant JP. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005; 106:1932–1937.

40. Swisher KK, Terrell DR. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2009;49(5):873-887.
41. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 132:66–74.
42. Tsai HM, Li A, RockG. Inhibitors of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab* 2001; 47:387–392
43. Kremer JA, Vesely SK, Terrell DR. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500-1511