



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**“Factores de riesgo para el desarrollo de Púrpura
Trombocitopénica Trombótica en pacientes con Lupus
Eritematoso Generalizado”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

R E U M A T O L O G I A

P R E S E N T A

DR. FRANCISCO JAVIER MERAYO CHALICO

ASESOR:

DRA. DIANA GOMEZ MARTÍN

AGOSTO 2013



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.

DR. JORGE ALCOECER VARELA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN

DIRECTOR DE TESIS
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar y sobre todas las cosas, a mi familia, quienes siempre me han apoyado en este camino en mi formación como médico y ahora como subespecialista.

A mis profesores de Reumatología, no tengo mas que palabras de gratitud, al Dr. Alcocer por ser un ejemplo de vida a seguir en todos los aspectos, gracias por marcar mi camino. A la Dra. Gómez, que, por segunda vez (y espero que no la última), fue mi brazo derecho en la realización de esta tesis. Además a ti Diana, porque eres una amiga y nunca habría palabras suficientes para expresarte mi agradecimiento, aun así gracias por aguantarme y tener paciencia infinita.

A mis compañeros residentes, Christian, Paola y Deshiré, de cada uno de ustedes me ilustré, pero sobre todo me llevo tres nuevos amigos. A Anita, que ya llevamos 6 años compartiendo experiencias en el Instituto, y aún no deja de ser mi mejor amiga y mi consejera en todo momento.

A Luis y a Sandrita, los cuales fueron de gran ayuda para la realización de esta tesis.

CONTENIDO

- I. INTRODUCCIÓN**
- II. MARCO TEÓRICO**
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**
- IV. HIPÓTESIS**
- V. OBJETIVOS DEL ESTUDIOS**
 - A) PRIMARIO
 - B) SECUNDARIOS
- VI. MATERIAL Y MÉTODOS**
- VII. RESULTADOS**
- VIII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**
- IX. ANEXOS**
- X. BIBLIOGRAFÍA**

I. INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es considerado el prototipo de las enfermedades autoinmunes, la cual afecta a población por lo general joven y en mayor medida a mujeres. La afección del LEG puede ser prácticamente en cualquier órgano; siendo sus principales manifestaciones las renales, articulares, cutáneas, cardiopulmonares, sistema nervioso y hematológicas.

Por otro lado, la Púrpura Trombocitopénica Trombótica es una patología poco frecuente, la cual se caracteriza por la péntada clásica de anemia microangiopática, trombocitopenia, fiebre, alteraciones neurológicas y disfunción renal. Previo al advenimiento de la plasmaféresis (PF) como tratamiento de elección, la mortalidad rebasaba el 80%.

La asociación de PTT y LEG (PTT/LEG) es muy poco frecuente, pero de gran impacto clínico, debido a la alta tasa de mortalidad asociada. La mayor parte de la información conocida, proviene en su mayoría de casos aislados. Existen algunas series de casos (la mayoría en población asiática), que han demostrado como factores de riesgo para el desarrollo de PTT en pacientes con LEG, la presencia de nefritis lúpica y los puntajes de actividad (SLEDAI) igual o mayor a 10 puntos.

Debido a la presentación clínica (y a los hallazgos de laboratorio) de estas dos patologías, es en la mayoría de las ocasiones complicado el diagnóstico de esta asociación, que conlleva a retraso en el tratamiento óptimo, y en consecuencia un aumento en la morbimortalidad de estos pacientes.

Es probable, que existan algunos otros factores de riesgo para el desarrollo de esta asociación, que facilite en cierta medida el diagnóstico adecuado. Además, no existe ninguna evidencia en la literatura actual de la asociación PTT/LEG en población de origen hispano.

II. MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una patología de carácter autoinmune con afección multiorgánica, la cual presenta una extensa gama de manifestaciones tanto clínicas como inmunológicas [1]. Hasta el 90% de los pacientes suelen ser mujeres en edad reproductiva (principalmente entre los 20 y 30 años de edad). El LEG se considera una enfermedad que presenta inflamación crónica que puede afectar piel, articulaciones, riñón, pulmón, células sanguíneas, sistema nervioso y serosas principalmente [2]. La diversidad de la expresión clínica del LEG, se ha atribuido a múltiples factores, tales como: genética, medio ambiente, estatus socio-demográfico, grupos étnicos (principalmente africanos americanos, hispanos, ciertas poblaciones asiáticas), entre muchos otros [3].

Las manifestaciones clínicas del LEG son extensas, y van desde síntomas generales inespecíficos, hasta manifestaciones graves como hemorragia pulmonar, glomerulonefritis rápidamente progresivas y múltiples manifestaciones a nivel sanguíneo [4,5]. Las alteraciones a nivel hematológico pueden encontrarse hasta en el 80-90% de los pacientes a lo largo de su evolución [6,7]. La anemia hemolítica (que característicamente presente COOMBS positivo), tiene prevalencia hasta del 10%, y generalmente se presenta en las agudizaciones de la enfermedad con afección grave y multisistémica [8], la trombocitopenia (cifras menores a 100,000 cel/ μ l) es la manifestación más común (15% de prevalencia) y puede llegar a ser un problema recurrente, el cual, si bien se encuentra mediado por interacciones inmunes, aun no existe una correlación franca entre niveles de autoanticuerpos específicos y la cifra plaquetaria total [9].

Por otro lado, en 1924, Eli Moschowitz describió por primera vez lo que hoy conocemos como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) [10], la cual es una patología poco común, con una incidencia aproximada de seis casos por millón por año [11], multisistémica, caracterizada por la clásica (aunque poco frecuente) péntada de: fiebre, anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia, disfunción renal y alteraciones neurológicas [12]. Existen varios subgrupos de la PTT, siendo los principales: asociada a VIH, asociada al embarazo, asociada a fármacos, asociada a trasplante, asociada a malignidad, congénita o idiopática aguda [13]. El síndrome hemolítico urémico (SHU), se presenta por lo general asociado a disentería, con afección renal más grave que en PTT, y con predilección por población pediátrica, además de encontrarse en relación directa con la presencia de la toxina-Shiga de *Escherichia coli* [14].

El mecanismo fundamental de las manifestaciones clínicas de la PTT es la formación de trombos en la microvasculatura (capilares y arteriolas). Esto, principalmente se debe a la presencia de polímeros de alto peso molecular del factor de Von Willebrand (fVW) [15]. Normalmente el fVW circula en la sangre bajo la forma de multímeros pequeños resultantes de la degradación proteolítica [16]. La ADAMTS-13 (proteasa de escisión del fVW) es la enzima proteolítica más importante para esta función. Entre las forma adquiridas de PTT, la deficiencia de ADAMTS-13 se asocia a la presencia de auto-anticuerpos en su contra esta [17]. La mayor parte de estos anticuerpos son del isotipo IgG (aproximadamente 80%), sin embargo también se han descrito IgM e IgA. La trombocitopenia se debe al consumo plaquetario en los trombos recién formados, y la hemólisis es secundaria al daño mecánico de los eritrocitos a su paso por la microvasculatura [18].

Si bien, la deficiencia de ADAMTS-13 explica una parte importante de la fisiopatología de los casos de PTT, existen interrogantes aún no resueltas y otros mecanismos asociados al desarrollo de las microangiopatías trombóticas [15]. Asimismo la deficiencia de ADAMTS-13 no puede ser utilizada como prueba diagnóstica, ya que en diversos estudios el porcentaje de deficiencia grave de ADAMTS-13 en pacientes con diagnóstico de PTT ha sido variable (18 a 94%) al igual que el porcentaje de deficiencia parcial (34 a 100%) y la presencia de autoanticuerpos (44-95%) [19].

Se ha demostrado que la PTT puede tener relación más estrecha con diversas patologías autoinmunes, ya sean órgano-específicas o sistémicas, tal como demuestra ML-John [20] quien reportó en un grupo de 76 pacientes con diagnóstico de PTT una mayor prevalencia de tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, psoriasis, enfermedad celiaca y lupus eritematoso generalizado (LEG), al compararlo contra la población general. En el caso de la asociación de PTT y LEG (PTT/LEG), esta genera una importante complejidad para dilucidar entre ambas patologías, lo que provoca en la mayoría de las ocasiones un retraso en la identificación y el tratamiento específico de la PTT [21]. La mayoría de la información respecto a esta asociación, proviene de reportes aislados de casos [22-25], y se estima que la PTT "idiopática" puede ocurrir en alrededor de un 2.2% de los pacientes con LEG [26]. Si bien dicha asociación pareciera ser muy poco frecuente, en dos estudios clásicos postmortem, los resultados resultan controversiales. En el primero de ellos, Levine, et al, en 1964, demostró que 34 de 151 (23%) casos analizados de fallecimientos atribuidos a PTT, se encontraron datos histopatológicos compatibles con LEG

[27]. Posteriormente, Devinsky [28] en 50 autopsias practicadas a pacientes con LEG, demostró que 14 de ellos (28%) presentaron características postmortem compatibles con PTT, pero solo en uno de estos casos se sospechó PTT asociada a LEG previo al fallecimiento del paciente; el resto de los 13 pacientes se diagnosticaron de manera errónea como exacerbación del LEG, coagulación intravascular diseminada o vasculitis; si bien, todos ellos fueron tratados con dosis altas de glucocorticoides, ninguno fue sometido a plasmaféresis (PF). Lo anterior, abre la posibilidad de que la asociación PTT y LEG se encuentre infradiagnosticada y por lo tanto, sea tratada de manera parcial o tardía. A este último respecto es importante mencionar, que previo al advenimiento de la plasmaféresis (PF), la mortalidad alcanzada por los eventos de PTT solía superar el 90%, pero, actualmente la administración de PF a la brevedad ante la sola sospecha de PTT, puede disminuir dicha mortalidad a menos del 20%. [29]. Debido a la importancia de iniciar tratamiento específico (PF) ante un evento de PTT de manera temprana, actualmente se encuentra validado el sospechar del diagnóstico ante la sola presencia de anemia microangiopática, trombocitopenia y elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) [30].

Como queda de manifiesto en dos de las más grandes series estudiadas en población con LEG y PTT [26,31], se observó que la presencia de nefritis lúpica y un puntaje de actividad medido por SLEDAI mayor a 10, fueron factores de riesgo independientes para la presencia de dicha asociación. Por otro lado, se encontró que la presencia de infección es un detonante principal para la asociación de estas dos patologías de manera simultánea, así mismo fue la principal causa de muerte intrahospitalaria, según Kwok [26].

En el único estudio comparativo entre pacientes con asociación de PTT y LEG vs. PTT idiopáticas, el cual fue realizado en población asiática [32], se observó que la mortalidad en pacientes con LEG es más elevada (62% vs. 50%) y el tiempo en alcanzar remisión completa más prolongado (31 vs. 16 días).

Existe un único estudio realizado en 2005 en una cohorte en Nueva Orleans [33] en donde se estudiaron de manera consecutiva 114 pacientes con diagnóstico de LEG, en donde su objetivo principal era diferenciar entre anemia hemolítica microangiopática (AHMA), como cuadro de exacerbación de LEG y un episodio de PTT como tal. En dicho estudio, 15 pacientes (13%) presentaron datos de AHMA (cabe mencionar que 14 de estos pacientes eran de origen afroamericano); ningún caso de AHMA se presentó como evento debutante de LEG, la trombocitopenia fue moderada y en ninguno de sus 15 casos, las cifras plaquetarias se encontraron por debajo de

50,000 cel/ μ l; además de esto, ninguno de esos 15 pacientes presentó recidiva a los 3 años de seguimiento. El 73% de los pacientes presentaron 3 o menos datos clínicos de PTT (de los cinco descritos de manera inicial como la péntada clásica [12]), por lo que sugieren los autores que estos pacientes fueron solo cuadros de LEG exacerbados y no cuadros de PTT. Sumado a lo anterior solo sometieron a tratamiento con PF al 40% de sus pacientes (a los que se encontraban críticamente enfermos, con alteraciones mentales graves o coma) y a el resto solo se le dio tratamiento “estándar” con esteroides a dosis altas. En este estudio, el 100% de los pacientes presentaron respuesta adecuada a tratamiento y no hubo ningún fallecimiento. Finalmente los autores, sugieren que ante la presencia de AHMA y trombocitopenia moderada, se puede intentar solo tratamiento con dosis altas de esteroides, y esperar la progresión clínica del paciente, ya que no es necesario el manejo con PF en la mayoría de las ocasiones.

Si bien este último estudio demuestra datos interesantes, es importante mencionar que en ciertas ocasiones los pacientes son ingresados a los servicios de urgencias con dos o tres datos clínicos compatibles con una exacerbación de LEG (Vg. anemia microangiopática, trombocitopenia leve a moderada y deterioro rápidamente progresivo de la función renal con criterios dialíticos), lo cual amerita manejo con esteroides a dosis altas pero, ante la sospecha de que no estemos solamente frente a una exacerbación de LEG, y sea un cuadro de PTT, se deberá iniciar sesiones de PF a la brevedad. Más aún, si tomamos en cuenta los resultados del estudio previamente mencionado [33], queda de manifiesto que los pocos pacientes que fueron sometidos a PF, fueron aquellos que presentaron manifestaciones más graves (como pacientes en estado de coma), por lo que el juicio clínico deberá imperar ante este grupo de pacientes en específico con LEG y datos de AHMA, ya que el tratamiento se deberá iniciar en muchas ocasiones sin tener un cuadro clínico tan florido como en pacientes sin autoinmunidad sistémica de base.

Si bien hasta un 40% de los pacientes con LEG pueden presentar anticuerpos antifosfolípido [34], en los principales estudios de asociación de PTT y LEG son excluidos pacientes con serología positiva [31] o los resultados no han presentado diferencias significativas [26], pero, como bien apunta Musio et al [40] el síndrome antifosfolípido además de ser una patología a ser tomada en cuenta como diagnóstico diferencial de PTT por sus manifestaciones clínicas y de laboratorio, es probable que dichos anticuerpos jueguen un papel directo en la trombogénesis y en el daño endotelial encontrados en cuadros de PTT, y de hecho, en este estudio de revisión de 40 pacientes, se

encontró un 50% de casos con PTT y LEG una serología positiva para SAF, lo que sugiere una contribución al desarrollo de la microangiopatía trombótica.

Por todo lo anteriormente expuesto y debido a la controversia que existe entre la sola asociación de estas dos graves patologías, los diferentes criterios para iniciar tratamiento específico y la poca información en general sobre PTT asociada a LEG, es de gran relevancia conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de PTT en pacientes con LEG, así como el perfil epidemiológico de este grupo de pacientes, lo cual constituye el objetivo del presente trabajo.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones clínicas y de laboratorio en pacientes con PTT y LEG, por lo general confunden el diagnóstico de ambas patologías, siendo en muchas ocasiones las alteraciones de un cuadro de PTT atribuidas de manera errónea a actividad propia del LEG, y esto puede traducirse en un retraso en el inicio del tratamiento o emplearlo de manera parcial, lo cual provoca elevados índices de morbi-mortalidad en este grupo de pacientes.

Se desconoce si la presencia de ciertas manifestaciones del LEG (hematológica, neurológica, renal, etc.) o la asociación a síndrome antifosfolípidos (ya sea serología o clínico) predispone a estos pacientes a desarrollar eventos de microangiopatía trombótica; aunado a lo anterior no existe información concluyente de si esta asociación es una complicación temprana o tardía en la evolución de pacientes con LEG, o incluso si la PTT es una manifestación clínica frecuente de debut en pacientes con LEG.

Si bien se conocen las pautas generales de tratamiento para PTT, en los casos asociados a LEG, no existen esquemas de tratamiento específicos, y tampoco se conoce el número de fármacos inmunosupresores que se requieren para alcanzar la remisión, el número de sesiones de plasmaféresis, la cantidad de dosis acumulada de fármacos inmunosupresores, el tiempo de respuesta posterior al inicio de tratamiento, la tasa de respuesta al tratamiento farmacológico y no farmacológico, las principales complicaciones asociadas al tratamiento y la mortalidad de esta asociación, en comparación a otros tipos de PTT no asociadas a autoinmunidad.

IV. HIPÓTESIS

Los pacientes con LEG con mayores índices de actividad, serología positiva para síndrome antifosfolípidos, historia de actividad renal, anemia hemolítica y trombocitopenia tendrán mayor riesgo para el desarrollo de PTT en comparación con aquellos que no presentan estos factores.

Los pacientes con PTT y LEG tendrán cifras más bajas de hemoglobina, plaquetas, leucocitos y menores índices de hemólisis en comparación con aquellos que presentan PTT no autoinmune.

V. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

A) Primario

Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de púrpura trombocitopénica trombótica en pacientes que padecen lupus eritematoso generalizado.

B) Secundarios

Comparar el perfil epidemiológico, las estrategias terapéuticas y los desenlaces clínicos en los eventos de PTT en los pacientes con LEG en comparación con aquellos sin presencia de autoinmunidad sistémica.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles; se reclutaron un total de 92 pacientes. Se definieron tres grupos de estudio: pacientes con asociación de PTT y LEG (Casos, con una n=22) y dos grupos control: 1) pacientes con PTT de origen no autoinmune (PTT-NA, n=22) y 2) pacientes con LEG sin presencia de PTT (n=48).

Los datos obtenidos se recabaron retrolectivamente de pacientes pertenecientes al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". El periodo de estudio fue en un lapso de 19 años (enero 1994 a junio de 2013). Aquellos pacientes con diagnóstico de LEG contaban con al menos cuatro o más criterios del Colegio Americano de Reumatología [35]. Se emplearon como criterios de clasificación de PTT los siguientes: anemia

microangiopática, trombocitopenia $<100,000$ cel/ μ l y elevación de DHL [30]. La remisión del cuadro de PTT se determinó cuando se obtuvieran por lo menos dos determinaciones consecutivas de cifra plaquetaria mayor a $150,000$ cel/ μ l, con niveles normales de DHL, sin presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica [13].

Criterios de inclusión

CASOS (PTT asociada a LEG):

- Pacientes de ambos sexos mayores de 16 años, con expediente clínico completo.
- Diagnóstico de LEG según criterios de Colegio Americano de Reumatología [33]
- Diagnóstico de PTT ante la presencia de cuando al menos anemia microangiopática, trombocitopenia $< 100,000$ cel/ μ l y elevación de DHL [30]

CONTROL (PTT no asociada a autoinmunidad):

- Pacientes de ambos sexos mayores a 16 años, con expediente clínico completo.
- Diagnóstico de PTT ante la presencia de cuando al menos anemia microangiopática, trombocitopenia $< 100,000$ cel/ μ l y elevación de DHL [30].
- Se incluyeron PTT de origen no autoinmune (PTT-NA) a aquellos pacientes que cumplieron criterios de PTT ya mencionados, y que no se demostrara previo, al momento del diagnóstico o en su seguimiento posterior, evidencia de patología autoinmune sistémica. En este grupo fueron incluidas: asociadas a embarazo, a cáncer, a fármacos, a VIH e idiopáticas [13]

CONTROL (LEG sin presencia de PTT)

- Pacientes de ambos sexos mayores a 16 años, con expediente clínico completo.
- Diagnóstico de LEG según criterios de Colegio Americano de Reumatología [34].
- Misma fecha de hospitalización (+/- 4 semanas) que los casos reclutados consecutivamente.
- Ajustados con los casos por género.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico concomitante de otra enfermedad autoinmune sistémica diferente a LEG (excepto síndrome antifosfolípido).

- Diagnóstico de otras patologías causantes de trombocitopenia persistente (cirrosis hepática de cualquier etiología, otras causas de hiperesplenismo, púrpura trombocitopénica idiopática, deficiencias vitamínicas, infecciones en médula ósea, fármacos).

Recolección de datos: Se elaboró una hoja de captura, con los siguientes datos:

1. Número de registro.
2. Sujeto (PTT/LEG, PTT-NA o LEG sin PTT)
3. Edad (años).
4. Género.
5. Tiempo del diagnóstico de LEG al evento (meses).
6. Historia de tipo de actividad del LEG (mucocutánea, articular, renal, hematológica, sistema nervioso central y otras). Se incluyó como actividad en SNC a historia de psicosis lúpica, cefalea por LEG, crisis convulsivas o encefalopatía posterior reversible. En historia de actividad hematológica se incluyó: anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia persistente, leucopenia persistente y linfopenia persistente (cifras plaquetarias menores a 150,000cel/ μ l, leucocitos menores a 3,500 mm^3 y linfocitos totales menores a 1,000 mm^3 en por lo menos tres determinaciones previas en el último año)
7. Serología para LEG y SAF (anticuerpos antinucleares, anti-DNA doble cadena, anti-nucleosomas, niveles de complemento C3 y C4; anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM, antibeta2 glicoproteína I IgG e IgM).
8. Índice de actividad de LEG (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SLEDAI], por sus siglas en inglés) previo al evento [36] (ver Anexo 1).
9. Historia y número de eventos asociados a SAF (eventos obstétricos, hipertensión del embarazo, preclampsia, eclampsia; trombosis arteriales o venosas)
10. Variables de la biometría hemática al momento del evento (hemoglobina, ancho de distribución eritrocitaria, leucocitos totales y diferenciales, plaquetas).
11. Variables asociadas a hemólisis (niveles de DHL, porcentaje de reticulocitos corregidos haptoglobinas, bilirrubinas totales con diferencial, esquistositos por campo en frotis, COOMBS).
12. Otras variables de laboratorio (niveles séricos de creatinina, cifras de transaminasas, tiempos de coagulación, VSG, PCR).

- 13.** Variables clínicas al momento de PTT (fiebre, síntomas neurológicos incluidos accidente cerebro-vascular, síntomas gastroenterológicos incluidos dolor abdominal/abdomen agudo y sangrado de tubo digestivo, síntomas cardiovasculares incluidos disnea, palpitaciones y dolor precordial, síndrome anémico, púrpura cutánea y presencia de péntada clásica).
- 14.** Tratamiento inmunosupresor y dosis previo al evento de PTT (esteroides, antipalúdicos, azatioprina, mofetil micofenolato y ciclofosfamida).
- 15.** Tratamiento de la PTT; se incluyó tratamiento inmunosupresor con dosis acumulada de los siguientes fármacos: prednisona (o su equivalencia en mg de cualquier otro esteroide), azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, vincristina, ciclosporina, inmunoglobulina y rituximab. El tratamiento no farmacológico incluyó esplenectomía y utilización de plasmaféresis (en donde se analizaron los días transcurridos entre el evento de PTT e inicio de plasmaféresis, número de sesiones y complicaciones asociadas).
- 16.** Variables intrahospitalarias asociadas a PTT (tiempo requerido para remisión completa del cuadro, estancia en unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva, terapia de sustitución renal, estancia intrahospitalaria total).
- 17.** Variables infecciosas asociadas al evento (aislamiento microbiológico, tipo de infección, localización, tratamiento antibiótico)
- 18.** Requerimiento de sustitución renal (hemodiálisis) al alta.
- 19.** Causa de muerte en caso pertinente.
- 20.** Meses de seguimiento posterior al evento de PTT
- 21.** Fecha exacta en la que ocurrió evento de PTT (en caso de los controles del grupo C, fecha aproximada +/- 4 semanas).

Para los niveles de corte de los estudios serológicos sobre todo de carácter inmunológico, se tomaron las cifras de referencia del laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” según el periodo de tiempo en el que se obtuvieron los datos. No se analizó ningún dato de laboratorio que no se encontrara validado dentro del Instituto.

Análisis estadístico: Las variables se describieron en términos de media y desviación estándar o proporciones. Para la comparación entre grupos se utilizó prueba de χ^2 para variables categóricas o t de Student para variables cuantitativas. Se empleó como medida de asociación la razón de momios con IC 95%.

Todas las variables que presentaron significancia estadística en el análisis univariado o aquellas que pudieran tener traducción clínica importante se incluyeron para el análisis multivariado, el cual se realizó mediante análisis de regresión logística binaria.

Así mismo, se realizó análisis de sobrevida mediante método de Kaplan Meier y prueba de log Rank.

Se consideraron valores de p significativos aquellos ≤ 0.05 . Los datos fueron analizados con apoyo del programa estadístico SPSS versión 21.

VII. RESULTADOS

1. PTT asociada a LEG vs. PTT no autoinmune Se estudiaron un total de 44 episodios de PTT, con un total de 22 pacientes en cada grupo. De los pacientes con PTT asociada a LEG, dos de ellos presentaron recidiva (9%). La mayoría de los pacientes con PTT fueron mujeres en ambos grupos (100% de casos de PTT/LEG vs. 78% en el grupo de PTT-NA). Los pacientes con LEG y PTT fueron significativamente más jóvenes que los controles (29.7 ± 2.1 años vs. 40.6 ± 3.2 ; $p = 0.006$).

1.1 Factores de Riesgo para el diagnóstico de LEG en PTT

De acuerdo al análisis univariado, las variables que presentaron asociación significativa entre PTT y LEG fueron las siguientes: Hemoglobina $< 7 \text{g/dl}$ [$\chi^2 = 6.37$, $p = 0.012$; OR = 5.31 (IC 95% 1.38 - 20.4)], linfopenia $< 1,000/\text{mm}^3$ [$\chi^2 = 3.72$, $p = 0.001$; OR = 8.25 (IC 95% 2.18 - 31.2)] y bilirrubina indirecta < 2 [$\chi^2 = 8.67$, $p = 0.003$, OR = 6.65 (IC 95% 1.78 - 24.7)]

Las variables que resultaron significativas en el análisis univariado y aquellas que pudieran ser de significancia clínica relevante (Coombs, edad y bilirrubina indirecta), fueron incluidas en el análisis multivariado, el cual fue realizado mediante regresión logística binaria.

Posterior al análisis multivariado (Tabla 1), las variables que permanecieron como significativamente asociadas a LEG y PTT fueron Hg<7g/dl, linfopenia<1,000/mm³ y cifras bajas de bilirrubina indirecta.

1.2 Variables clínicas y de laboratorio al evento de PTT

Al momento del diagnóstico de la PTT, la péntada clásica fue más frecuente en pacientes con LEG y PTT vs. PTT-NA (12% vs. 4%), aunque sin lograr significancia estadística (Ver Tabla 2).

Con respecto a los parámetros de laboratorio evaluados al diagnóstico de PTT (Ver Tabla 3), se observó que los pacientes con LEG presentaban menores cifras de hemoglobina (Hg), leucocitos y linfocitos totales, en comparación con el grupo de PTT-NA (p= 0.006, 0.013 y 0.002 respectivamente). Interesantemente, encontramos que en los pacientes con PTT asociada LEG varios parámetros utilizados para valorar hemólisis (porcentaje de reticulocitos corregidos, niveles de DHL y bilirrubina) fueron significativamente menores al ser comparados contra el grupo de PTT de origen no autoinmune. Aunado a lo anterior, se evidenció una mayor cantidad de esquistocitos por campo en frotis de sangre periférica en los pacientes con LEG vs. PTT-NA (p= 0.046) al momento del diagnóstico. En cuanto a las manifestaciones renales, los pacientes con PTT asociada a LEG mostraron una tendencia a mayor deterioro de la función renal.

1.3 Estrategias terapéuticas para PTT

En la Tabla 3 se observan las variables correspondientes con el tratamiento utilizado en el evento de PTT. La gran mayoría de los pacientes con PTT en ambos grupos recibieron tratamiento con plasmaféresis (87% en LEG y 95% PTT-NA) y esteroide como manejo inmunosupresor de primera línea (95% y 86% respectivamente). Los pacientes con PTT asociada a LEG requirieron un mayor número de fármacos inmunosupresores (p= 0.015), así como dosis acumulada de PDN (3412±531mg vs. 1545±326mg; p= 0.006). La ciclofosfamida y la azatioprina solo se utilizaron en pacientes con PTT asociada a LEG.

No se encontraron diferencias en el tiempo de inicio de plasmaféresis (3.83 ± 1.27 vs. 3.50 ± 0.85 días; $p=0.83$) ni en el número de sesiones recibidas (10.35 ± 1.72 vs. 11.59 ± 1.98 sesiones; $p=0.63$).

1.4 Desenlaces clínicos. Morbi-mortalidad en PTT asociada a LEG vs. PTT no autoinmune

En la Tabla 5 se agrupan las diferentes variables evaluadas en la estancia intrahospitalaria asociada al evento de PTT en ambos grupos. Durante el seguimiento se documentó que más de la mitad de los pacientes en ambos grupos (62% y 59% respectivamente) lograron remisión completa del cuadro. Sin embargo, la estancia en unidad de cuidados intensivos (UTI) asociada al evento de PTT fue de más del 50% en ambos grupos. Los pacientes con PTT de origen no autoinmune requirieron más frecuentemente ventilación mecánica invasiva (50%) que los pacientes con LEG (33%). Por otro lado, la terapia de sustitución renal con hemodiálisis fue necesaria con mayor frecuencia en pacientes con PTT y LEG, tanto durante la hospitalización (37% vs. 18%), como al alta hospitalaria (16% vs. 9%). Sin embargo ninguna de estas diferencias logró significancia estadística.

Se presentó una tasa de infección intrahospitalaria similar entre ambos grupos, siendo 59% en el grupo PTT/LEG y un 54% en las PTT-NA; las infecciones pulmonares y urinarias fueron las más frecuentes, con gérmenes de alta virulencia en la mayoría de los casos (*Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli* BLEE).

El tiempo de estancia intrahospitalaria fue mayor en pacientes con LEG en comparación con pacientes con PTT-NA ($p= 0.042$). En el grupo de PTT y LEG 5/24 (20%) fallecieron y 7/22 (31%) en las PTT de origen no autoinmune. Más aún, el análisis de supervivencia mostró que los pacientes con LEG asociada a PTT presentaron una mayor sobrevivencia en comparación con pacientes con PTT no autoinmune (mediana 61 vs. 34 días, $p= 0.033$) (Ver Figura 1).

2. PTT asociada a LEG vs. LEG sin PTT

Se estudiaron un total de 70 pacientes, siendo 22 de ellos pacientes con asociación de PTT y LEG, y 48 con LEG hospitalizados por otra cualquier otra causa (excepto PTT), los cuales fueron tomados como el grupo control.

El 25% de los eventos de PTT asociados a LEG (6/24), presentaron este cuadro como evento inicial o desarrollaron 4 o más criterios de clasificación para LEG en los doce meses siguientes al evento de PTT.

En la Tabla 6 se observa la comparación entre las principales características demográficas, clínicas y serológicas para ambos grupos. Cabe destacar que los pacientes con PTT asociada a LEG mostraron índices de actividad más elevados en el período comprendido por los 3 meses previos a la hospitalización (SLEDAI: mediana de 12 vs. 5 puntos, $p=0.002$).

2.1 Factores asociados al desarrollo de PTT en pacientes con LEG

Las variables evaluadas que se asociaron significativamente al desarrollo de PTT en LEG fueron: plaquetas menores de 50,000, linfopenia (menor de 1000), historia de actividad hematológica, historia de trombocitopenia persistente y serología positiva para SAF. En la Tabla 7 se observan las principales características clínicas y bioquímicas asociadas a la presencia de PTT en pacientes con LEG. Cabe mencionar que no existió ninguna asociación significativa con la presencia de tratamiento (ni inmunosupresor, AINE o aspirina) al ingreso a hospitalización.

Las variables cuya diferencia mostró diferencia estadísticamente significativa posterior al análisis univariado y aquellas que pudieran tener relevancia clínica, fueron incluidas en el análisis multivariado el cual se realizó mediante regresión logística binaria.

Posterior al análisis multivariado, las variables que permanecieron significativas para el desarrollo de PTT en pacientes con LEG fueron: linfopenia menor de $1000/\text{mm}^3$ [(Exp B) OR 19.84, (IC 95% 1.19 - 32.89), $p=0.037$]; puntaje de SLEDAI elevado previo a la hospitalización [(Exp B) OR 1.54, (IC 95% 1.04 - 2.27), $p=0.028$] y las cifras plaquetarias bajas al momento del evento [(Exp B) OR 0.98, (IC 95% .0.878 -0.991), $p=0.009$].

2.2 Desenlaces clínicos en pacientes con PTT y LEG vs. LEG sin PTT

Los pacientes ingresados con diagnóstico de PTT presentaron una estancia intrahospitalaria más prolongada al ser comparados contra los ingresos por otra etiología (mediana 35 vs. 19 días, $p=0.023$). El tiempo de seguimiento posterior a la hospitalización ya fuera por PTT o por otra causa fue en promedio de 4.2 años para los casos y de

3.9 años para los controles, ninguno de los controles presentó durante su seguimiento cuadros compatibles con microangiopatía trombótica. No se encontró diferencia significativa en días de estancia en UTI ($p=0.27$), días con ventilación mecánica invasiva ($p=0.29$) ni días de requerimiento hemodialítico intrahospitalario ($p=0.37$) al comparar entre ambos grupos. Sin embargo, los pacientes con LEG y PTT presentaron mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos hospitalizados por otras causas [$\chi^2 = 7.36$, $p= 0.007$, OR 10.01 (IC 95% 1.23 – 20.39)].

VIII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio se analizan los factores de riesgo que guardan relación entre la poco frecuente, pero grave asociación de lupus eritematoso generalizado y púrpura trombocitopénica trombótica. En población pediátrica se ha observado que la mayoría de los casos de PTT se presentan como manifestación inicial del LEG (de hecho se sugiere una muy alta sospecha de LEG en pacientes en edad pediátrica con PTT y proteinuria) [39], lo cual coincide con nuestros hallazgos en población adulta. En nuestro estudio corroboramos que el 25% de los casos de PTT se presentaron como eventos asociados al diagnóstico inicial de LEG, o desarrollaron criterios de clasificación en los próximos doce meses. Si bien en la serie descrita por Chen [31] solo 8% presentaron PTT previo o al mismo tiempo del diagnóstico de LEG, nuestros resultados son compatibles con los datos descritos por Musio en 1998 en una extensa revisión de la literatura de cuarenta casos [40]. Lo anterior indica que si bien la mayoría de los casos de PTT ya tendrán diagnóstico previo de LEG (mediana de 4.4 años en nuestro estudio), siempre se deberá de llevar a cabo una valoración clínica detallada y de laboratorio extensa al momento del evento de PTT y en el año posterior al mismo para descartar su asociación con LEG, ya que puede ser una manifestación temprana de la enfermedad. Según reportes de la literatura [41], hasta un tercio de los pacientes con PTT idiopática pueden presentar recurrencias del cuadro, existe escasa información sobre recaídas en pacientes con LEG; la mayoría provenientes de reportes de casos [25, 42]. Nosotros encontramos que en el 9% de los pacientes con LEG se presentó recurrencia.

Como se observa en la comparación de pacientes con PTT y LEG vs. PTT-NA, los pacientes con LEG tuvieron una tendencia de requerir mayor cantidad de días en alcanzar remisión completa, una estancia más prolongada en UTI y un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria. Es probable que la explicación central de lo anterior gire en torno a la interacción de la respuesta celular en pacientes con LEG y las infecciones sistémicas. Como bien se observa, las infecciones estuvieron presentes casi en el 60% de los pacientes con PTT asociada a LEG, y como ya ha sido descrito previamente y demuestra un trabajo reciente de Morgand et al [43] existe una importante asociación de las infecciones como un disparador y factor que se asocia a exacerbaciones de eventos de PTT; aunado a lo anterior, y como ya ha sido demostrado por nuestro grupo de trabajo [44] la linfopenia (la cual se presenta de manera constante durante este estudio como un factor de riesgo para el desarrollo de PTT) es uno más de los elementos en pacientes con LEG que pueden predisponerlo a infecciones graves, y asociado a lo anterior, el tratamiento

inmunosupresor previo al evento de PTT puede tener un efecto adverso sobre la respuesta inmune contra diversos microorganismos. A pesar de las tendencias previamente descritas, la supervivencia fue significativamente mayor al ser comparada contra PTT-NA (61 días vs. 34 días, $p = 0.003$). Lo anterior puede tener varias explicaciones; si bien el grupo control fue en su mayoría (70%) conformado por PTT idiopáticas, existieron varios casos con comorbilidades importantes (como cáncer o VIH) que pudieran explicar la menor supervivencia de los pacientes con PTT-NA. Por otro lado, y como ya ha sido bien estudiado por un grupo francés altamente experimentado [45], posterior a un análisis minucioso, reportan una serie de parámetros que ayudan a predecir mortalidad en PTT. Dentro de éstos, nuestros pacientes con LEG y PTT presentan varios factores que explicarían de manera razonable el porque de una supervivencia más prolongada: 1) menor edad al evento, 2) menores cifras de DHL, 3) mayor frecuencia de uso de esteroides (dosis más altas) y 4) menor frecuencia de alteraciones neurológicas. Cabe mencionar que si bien se conoce que el retraso en el inicio de tratamiento con plasmaféresis incide directamente con el pronóstico [46], en este estudio, no se presentaron diferencias significativas entre los grupos con respecto al inicio de la plasmaféresis posterior al diagnóstico. Más aún, es probable que nuestra serie presente una mortalidad más baja en pacientes con PTT y LEG (20%) comparada contra otras series, en donde la mortalidad oscila entre el 46-62% [26, 31-32], debido al inicio temprano de la terapia con plasmaféresis, además de que los pacientes con LEG recibieron mayor cantidad de fármacos inmunosupresores para el manejo de la PTT, incluyendo ciclofosfamida y azatioprina, las cuales fueron de uso exclusivo en pacientes lúpicos, estos hallazgos son similares a los reportados por Letchumanan [32], aunque cabe hacer la observación que nuestros pacientes con PTT de ambos grupos tuvieron una mediana de 10 a 11 sesiones de plasmaféresis, mientras que en la serie ya comentada, se requirieron más de 23 en ambos casos.

Como ya se ha discutido con anterioridad [21], uno de los problemas mayores es la complejidad para discernir o asociar estas dos patologías y consecuentemente el ofrecer un tratamiento óptimo y oportuno. En el presente estudio se observó que los pacientes con LEG que concomitantemente presentaron PTT tuvieron como factores de riesgo independientes para presentar dicha asociación menores cifras de hemoglobina ($<7\text{g/dl}$), menores cifras de linfocitos totales ($<1,000\text{mm}^3$) y menores cifras de bilirrubina indirecta ($<2\text{mg/dl}$). Los pacientes con LEG y PTT presentan anemia más profunda (con mayor cantidad de esquistocitos por campo), linfopenia y parámetros de hemólisis menos evidentes (menos cifras de DHL, menores índices de regeneración eritrocitaria, mayor cantidad de haptoglobinas y menores cifras de bilirrubinas) en comparación con aquellos que presentan PTT-NA. Con lo

anteriormente mencionado, se deberá de ser aún más acucioso al momento de evaluar pacientes con LEG y sospecha de PTT, ya que rara vez cumplirán con criterios clínicos completos (péntada) (12% en nuestra serie), pero además, las alteraciones de laboratorio con respecto a la valoración de hemólisis (que en muchas ocasiones es el parámetro clave para tomar decisiones terapéuticas) son mucho menos evidentes en pacientes con LEG, por lo que el índice de sospecha deberá ser aún más elevado. Los niveles de Hg más bajos, pudieran ser explicados partiendo del punto que un importante porcentaje (incluso hasta el 60%) de los pacientes con LEG tienen de base anemia por enfermedad crónica [7] y por lo anterior los niveles desciendan aún más con la asociación de la PTT.

Cuando se realizó la comparación previa al evento de PTT (u otra causa de hospitalización) en pacientes con LEG; se observó que aquellos que presentaron PTT mostraron una tendencia a niveles más altos de anti-DNAc e hipocomplementemia (C3 y C4), VSG más elevadas y mayores dosis de inmunosupresión. Si bien lo anterior no alcanzó significancia estadística, los cifras de puntaje por SLEDAI previo al evento resultaron más elevados (12.3 vs. 5.9), lo anterior permaneció con significancia estadística en el análisis uni y multivariado (OR IC 95% 1.54 [1.04 - 2.27]). Lo anterior confirma lo descrito en estudio previos [26, 31, 33], aunque cabe mencionar que en nuestra serie, a diferencia de otras, la historia de actividad renal, síndrome antifosfolípidos o serositis no presentaron asociación independiente con el evento de PTT. Estas diferencias pueden estar relacionadas con la etnicidad de nuestro grupo de estudio, lo cual a su vez se asocia por ejemplo a una mayor incidencia de actividad renal, lo cual explicaría que tanto los casos como los controles tuvieran historia de actividad renal.

Por otro lado la historia de actividad hematológica (trombocitopenia persistente) si presentó asociación en nuestra serie en el análisis univariado (OR IC 95% 3.51 [1.11 – 11.11]) con relación a PTT, y si bien el síndrome antifosfolípidos no presentó asociación, si la serología positiva para anticuerpos antifosfolípidos (OR IC 95% 3.03 [1.10 – 8.39]). Por lo tanto, ante un paciente con LEG con cuadro compatible con PTT, que tenga historia de trombocitopenia persistente, perfil de SAF positivo y con altos índices de actividad medida por SLEDAI previo al evento, la sospecha de microangiopatía trombótica deberá ser más elevada.

Este es el primer estudio en el cual se reporta a la linfopenia como factor de riesgo independiente para la asociación entre PTT y LEG. La linfopenia es una de las manifestaciones más comúnmente encontradas en los pacientes con LEG cuando se encuentran sin tratamiento [47], pero también se ha encontrado como manifestación

de actividad durante el seguimiento [48] o asociada al uso de fármacos inmunosupresores [49-50]. Asimismo, el potencial papel fisiopatogénico de la linfopenia y su asociación con diversas alteraciones de la respuesta inmune adaptativa en LEG continúan siendo materia de controversia. Recientemente se ha descrito la asociación de diversos autoanticuerpos y manifestaciones clínicas que guardan relación con la linfopenia, según la etnicidad de los pacientes con LEG [51]. En dicho estudio, se encontró que los pacientes hispanos presentaron con mayor frecuencia manifestaciones inmunológicas (según criterios de clasificación del ACR) y que la presencia de diversos autoanticuerpos (RNP 68, RNP A, cromatina, Sm/RNP) mostró una relación directamente proporcional al grado de linfopenia. Estos datos sugieren que en LEG, la linfopenia se asocia al desarrollo de un perfil específico de autoanticuerpos. Dentro del esquema fisiopatogénico de la PTT, la presencia de autoanticuerpos inhibitorios contra la metaloproteasa ADAMTS13 ha demostrado tener un papel clave para el desarrollo de microangiopatía trombótica aislada [52], y aquella asociada con enfermedades del tejido conectivo [53], e incluso correlaciona con recurrencias [54]. Por lo anterior, podríamos sugerir que la linfopenia en pacientes con LEG pudiera asociarse al desarrollo de autoanticuerpos inhibitorios contra ADAMTS13.

Sin embargo, también existen otros potenciales blancos para explicar esta asociación. Recientemente se ha reportado que el 37% de los pacientes con LEG presentan positividad en el suero para la forma extracelular de IFI16 [55]. IFI16 es un sensor de DNA, cuya expresión génica es inducida por interferón tipo I. Guglieshi F et al demuestran que la forma extracelular de IFI16 es capaz de regular la actividad migratoria y morfogénesis tubular en las células endoteliales y asociarse a daño vascular, lo cual podría constituir un nuevo elemento dentro del esquema fisiopatogénico en PTT, particularmente en aquella asociada a LEG. En este esquema, el incremento en los niveles de IFN tipo I y de los genes inducibles por esta citocina, como IFI16 pueden formar parte del mecanismo molecular por el cual la linfopenia pudiera favorecer el daño vascular y el desarrollo de microangiopatía trombótica.

Por otra parte, es importante mencionar que el presente estudio es el primero realizado en población de origen hispano, y como ya se ha mencionado con anterioridad, e incluso puesto de manifiesto en estudios de alta calidad [51], la etnicidad puede influir en las distintas manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes que padecen LEG, por lo cual, este estudio agrega información adicional sobre lo ya conocido en población asiática [26,31-32] y caucásica [33] con un grupo étnico no descrito con anterioridad en asociación con PTT.

El carácter retrospectivo de este estudio es una de sus principales limitaciones; por otra parte el no contar con un grupo del todo homogéneo en las PTT no asociadas a autoinmunidad sistémica, y que en algunas de ellas (por ejemplo asociadas a VIH) también existiera trastornos del sistema inmune. Por otro lado, si bien las mediciones de ADAMTS-13 no son determinantes para integrar el diagnóstico de PTT [19], las recomendaciones actuales en el diagnóstico de PTT [13] sugieren la medición de ADAMTS-13 y anticuerpos anti-ADAMTS-13 previo al inicio del tratamiento como una recomendación 1B. Desafortunadamente en el presente estudio, no se fue posible dicho análisis, ya que nuestra Institución no cuenta de manera rutinaria con la determinación de estos elementos, estando presente solo en 2 de 46 casos de PTT estudiados.

Si bien, según las guías sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica y otras microangiopatías [13] proponen subgrupos de PTT (congénita, idiopática aguda, asociada a VIH, asociada al embarazo, asociada a malignidad, asociada a fármacos, asociada a pancreatitis, asociada a trasplantes y síndrome hemolítico-urémico) no existe un subgrupo de PTT asociada a enfermedades del tejido conectivo (sobre todo a LEG, aunque se cuenta con ya con información en otras patologías autoinmunes sistémicas), por lo que se deberá tomar en cuenta como un subgrupo adicional de PTT a los mencionados, ya que en muchas ocasiones el diagnóstico requiere de herramientas adicionales y el tratamiento puede diferir del convencional.

En la práctica clínica, nuestros hallazgos sugieren que la linfopenia junto con otros elementos tanto inmunológicos (como niveles de anticuerpos anticromatina, los cuales se han visto guardan relación inversamente proporcional con el riesgo de padecer anemia hemolítica autoinmune), como clínicos, tales como niveles previos de SLEDAI y cifras de plaquetas pueden ser de utilidad para distinguir entre un cuadro de LEG con actividad hematológica contra uno de PTT asociada, que actualmente sigue siendo el principal problema para el ofrecer tratamiento de manera rápida y eficaz. Asimismo, nuestros hallazgos sugieren que la linfopenia puede no solo representar una asociación epidemiológica, sino relacionarse con un sustento fisiopatogénico para el desarrollo de PTT en LEG.

IX. ANEXOS

Tabla 1. Análisis multivariado. Factores asociados a PTT y LEG

VARIABLE	(ExpB) OR (IC 95%)
Hg<7g/dl	6.81 (1.72 - 26.9)
Linfopenia<1,000/mm ³	5.76 (1.23 - 26.8)
Bilirrubina indirecta(mg/dl)	0.51 (0.31 - 0.83)

Tabla 2. Variables clínicas evaluadas al diagnóstico de PTT

VARIABLE CLINICA	PTT/LEG n=24 (%)	PTT-NA n=22 (%)	<i>p</i>
Fiebre	10/24 (41)	9/22 (40)	n.s
Alteraciones neurológicas (no EVC)	11/24 (45)	15/22 (68)	n.s
Evento Vascular Cerebral	4/24 (16)	6/22 (27)	n.s
Síndrome anémico	13/24 (54)	7/22 (31)	n.s
Síntomas gastrointestinales	13/24 (54)	9/22 (40)	n.s
Síntomas cardiopulmonares	12/24 (50)	12/22 (54)	n.s
Púrpura cutánea	10/24 (41)	13/22 (59)	n.s
Péntada	3/24 (12)	1/22 (4)	n.s

n.s = no significativa

Tabla 3. Variables de laboratorio al diagnóstico de PTT

VARIABLE	PTT/LEG (n=24)	PTT-NA (n=22)	<i>p</i>
Biometría hemática			
Hg(g/dl)	6.98±0.4	8.72±0.4	0.006*
Leucocitos(mm ³) (x10 ³)	7.4±0.79	12.2±1.75	0.013*
Linfocitos Totales(mm ³)	829±155	1639±186	0.002*
Neutrófilos Totales(mm ³)	5805±682	8457±1454	0.09
Plaquetas(ce/μl) (x10 ³)	36±6.6	25±5.1	0.18
Parámetros hemólisis			
Reticulocitos corregidos(%)	3.7±0.8	8.1±1.1	0.003*
Haptoglobinas(mg/dl)	91±59	20±9	0.43
Esquistocitos (por campo)	5.11±1.4	1.89±0.26	0.046*
DHL(u/ml)	746±103	1383±182	0.003*
Bilirrubina Total(mg/dl)	1.8±0.36	4.3±1.22	0.048*
Bilirrubina Indirecta(mg/dl)	1.3±0.26	2.82±0.77	0.074
Función renal			
Creatinina sérica(mg/dl)			
°Depuración renal(ml/min)	3.39±1.05 56.3±9.5	1.88±0.42 70.7±8.03	0.20 0.26

* *p* < 0.05 estadísticamente significativo

° Calculado por Cockcroft-Gault

Tabla 4. Tratamiento en el evento de PTT

VARIABLE CLINICA	PTT/LEG n=24 (%)	PTT-NA n=22 (%)	<i>p</i>
------------------	---------------------	--------------------	----------

Fármaco inmunosupresor			
Esteroides	23/24 (95)	19/22 (86)	n.s
Ciclofosfamida	4/24 (16)	0/22 (0)	0.045*
Azatioprina	8/24 (33)	0/22 (0)	0.003*
Vincristina	7/24 (29)	7/22 (31)	n.s
Ciclosporina	0/24 (0)	1/22 (4)	n.s
Rituximab	1/24 (4)	0/22 (0)	n.s
Inmunoglobulina	2/24 (8)	0/22 (0)	n.s
Tratamiento no farmacológico			
Esplenectomía	2/24 (8)	3/22 (13)	n.s
Plasmaféresis	21/24 (87)	21/22 (95)	n.s

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

Tabla 5. Desenlaces clínicos evaluados durante la hospitalización por el episodio de PTT en ambos grupos

VARIABLE (días)	PTT/LEG	PTT-NA	p
Tiempo en alcanzar remisión completa	36.9±6.1	26.9±4.5	0.31
Tiempo de estancia en UTI	12.5±3.3	8.8±3.3	0.55
Duración de VMI	6.5±1.6	6.7±2.6	0.25
Duración de Hemodiálisis	5.3±2.3	1.9±1.3	0.20

Duración de estancia intrahospitalaria	34.4±4.8	23.1±2.5	0.042*
--	----------	----------	--------

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

Tabla 6. Variables demográficas, clínicas y serológicas previas a la hospitalización

VARIABLE	PTT/LEG n=24	LEG sin PTT n=48	p
Edad (años)	29±2.1	28.9±1.4	0.76
Tiempo evolución del LEG (años)	4.46±1.25	5.85±0.87	0.35
++Anti-DNA _{dc} (Ui/ml)	1370±1069	548±266	0.28
++Niveles C3 (mg/dl)	42±6.05	54±4.9	0.20
++Niveles C4 (mg/dl)	7.04±1.3	11.8±1.7	0.11
++VSG (mm/h)	40.7±10.7	36±5.1	0.69
++ACL IgG (UGPL)	11.7±2.6	23±5.4	0.20
++ACL IgM (UMPL)	8.5±2.13	24.7±6.3	0.09
++AB2 IgG (U/ml)	3.1±0.47	30.9±19.3	0.36
++AB2 IgM (U/ml)	4.8±0.91	31.6±17.8	0.30
++Esteroides (mg prednisona)	32.5±4.9	27.9±3.7	0.48
++Hidroxicloroquina(mg)	200	206±15	0.78
++Azatioprina(mg)	104±21	90±11	0.54

^o ++CFM(grs)	5.5±3.5	1	0.10
++Mofetil micofenolato(mg)	1250±250	1250±661	1
++SLEDAI (puntos)	12.3±2.4	5.9±0.7	0.002*

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

^o Dosis acumulada en los últimos seis meses

++ Variables recolectadas en la última consulta previa a su ingreso a hospitalización (ya sea por PTT en los casos o cualquier otro motivo en los controles).

Tabla 7. Factores de Riesgo para el desarrollo de PTT en pacientes con LEG. Análisis univariado

VARIABLE	χ^2	p	OR (IC 95%)
Hg<7 g/dl	16.3	<0.0001*	10.1 (2.98 - 34.6)
Plaquetas<50,000cel/ μ l	24.1	<0.0001*	18.3 (4.91 - 68.3)
Leucocitos<4,000mm ³	2.62	0.10	2.86 (0.77 - 10.6)
Linfocitos totales<1,000mm ³	24.57	<0.00016	16.46 (4.84 - 55.9)
Neutrófilos totales<1,000mm ³	0.50	0.57	1.51 (1.27 - 1.78)
Historia de actividad mucocutánea	0.76	0.38	0.63 (0.23 - 1.75)
Historia de actividad articular	0.33	0.58	0.74 (0.25 - 2.14)

Historia de actividad SNC	1.51	0.21	2.05 (0.64 - 6.58)
Historia de actividad renal	0.25	0.61	1.28 (0.48 - 3.43)
Historia de actividad hematológica	4.87	0.02*	3.08 (1.11 - 8.50)
Historia de anemia hemolítica	1.33	0.24	1.90 (0.63 - 5.69)
Historia de trombocitopenia persistente	4.86	0.02*	3.51 (1.11 - 11.11)
Historia de leucopenia persistente	1.75	0.18	0.25 (0.02 - 2.20)
Historia de linfopenia persistente	1.38	0.23	0.54 (0.19 - 1.50)
Historia de fenómeno de Raynaud	0.18	0.66	1.31 (0.37 - 4.56)
SLEDAI \geq 6 puntos	1.90	0.16	2.10 (0.72 - 6.07)
SAF secundario	2.28	0.31	0.21 (0.02 - 1.85)
†Serología SAF positiva	4.75	0.02*	3.03 (1.10 - 8.39)
Hemodiálisis al alta	1.17	0.27	1.95 (0.57 - 6.63)

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

† Por lo menos uno de los tres anticuerpos característicos de SAF

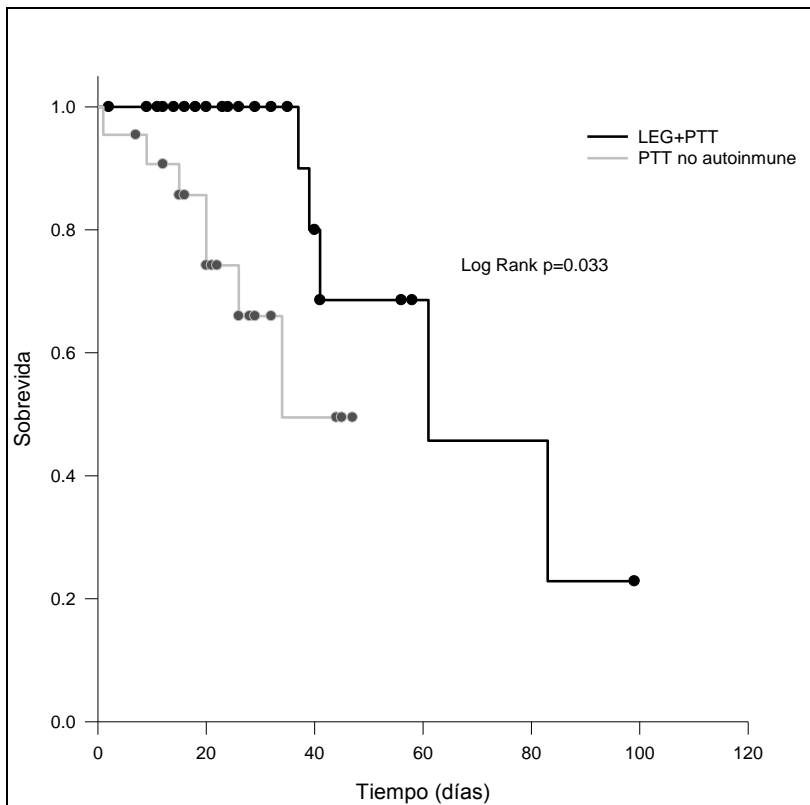


Figura 1. Sobrevida en pacientes con LEG y PTT vs. PTT no autoinmune.

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.

X. BIBLIOGRAFIA

- 1) Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1994; 330: 1871-1879.
- 2) Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression of a cohort of 1000 patients. The European working party in systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore) 1993; 72: 113-127.
- 3) Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Claire EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1714-1724.
- 4) Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995; 97 (4): 79, 83, 86.
- 5) Al Arfai As, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* 2009; 18: 425.
- 6) Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991; 80 (291): 605.
- 7) Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993; 7(4): 199.
- 8) Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Gleen S, Kamen DL, Kelly J, Reichlin M, Harley JB, Sawalha AH. Haemolytic anemia in multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus* 2008; 17(8): 739.
- 9) Pujol J, Ribera A, Vilardell M, Ordi J, Feliu E. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1995; 89 (1): 137.
- 10) Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arteriales and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc. N. Y. Pathol. Soc.* 1924, 24, 21-24.
- 11) Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, Bevan D, Mackie I, Machin S. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008 Sep;142(5):819-26.
- 12) Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura--then and now. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Mar;32(2):81-9.

- 13) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(3):323-35
- 14) Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1073-86.
- 15) Han-Mou Tsai, Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2010; 91: 1-19.
- 16) Hassan MI, Saxena A, Ahmad F. Structure and function of von Willebrand factor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012 Jan;23(1):11-22
- 17) Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, Zimmermann K, Scharrer I, Peyvandi F, Galbusera M, Remuzzi G, Böhm M, Plaimauer B, Lämmle B, Scheifflinger F. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1262-7
- 18) George JN, Sadler JE, Lämmle B. Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002:315-34
- 19) Kiss J., Thrombotic thrombocytopenic purpura: recognition and management. *Int J Hematol*. 2010; 91:36–45
- 20) John M.L, Scharrer I. Autoimmune disorders in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura. *Hämostaseologie* 2012; 32 (Suppl 1): s86-89.
- 21) George JN, Vesely SK, James JA. Overlapping features of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South Med J*. 2007 May;100(5):512-4
- 22) Stricker RB, Davis JA, Gershow J, Yamamoto KS, Kiproff DD. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasmapheresis era. *J Rheumatol*. 1992 Sep;19(9):1469-73.
- 23) Guvenc B, Unsal C, Gurkan E, Canataroğlu A, Saritas B, Evran M. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfus Apher Sci*. 2004 Aug;31(1):17-20
- 24) Starck M, Abedinpour F, Dendorfer U, Wagner-Czekalla J, Pachmann M, Mann JF, Nerl C. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura as the presenting symptom of systemic lupus erythematosus. Successful treatment with plasma exchange and immunosuppression--report of two cases. *Eur J Haematol*. 2005 Nov;75(5):436-40

- 25) Yuen LK, Lai WM, Tong PC, Poon WT, Tse KC, Chiu MC. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura in a young boy with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2007 Aug;13(4):224-8
- 26) Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus*. 2009 Jan;18(1):16-21
- 27) Levine S, Shearn MA. Thrombotic Thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1964 Jun;113:826-36.
- 28) Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol*. 1988 Apr;23(4):380-4
- 29) Lara PN Jr, Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wun T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med*. 1999 Dec;107(6):573-9.
- 30) Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002 Aug 22;347(8):589-600.
- 31) Chen MH, Chen MH, Chen WS, Mu-Hsin Chang P, Lee HT, Lin HY, Huang DF. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: a cohort study in North Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Apr;50(4):768-75
- 32) Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):399-403
- 33) Dold S, Singh R, Sarwar H, Menon Y, Candia L, Espinoza LR. Frequency of microangiopathic hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus exacerbation: Distinction from thrombotic thrombocytopenic purpura, prognosis, and outcome. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec 15;53(6):982-5
- 34) Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990 May 1;112(9):682-98
- 35) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725
- 36) Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivations of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee of Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630.

- 37)** Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306.
- 38)** Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):241-5
- 39)** Brunner HI, Freedman M, Silverman ED. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2346-55],
- 40)** Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1998 Aug;28(1):1-19
- 41)** Willis MS, Bandarenko N. Relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura: is it continuum of disease? *Semin Thromb Hemost.* 2005 Dec;31(6):700-8.
- 42)** Maruoka H, Koga T, Inoue Y, Honda S, Takeo M, Fukuda T, Aizawa H. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2007;17(5):426-8
- 43)** Morgand M, Buffet M, Busson M, Loiseau P, Malot S, Amokrane K, Fortier C, London J, Bonmarchand G, Wynckel A, Provôt F, Poullin P, Vanhille P, Presne C, Bordessoule D, Girault S, Delmas Y, Hamidou M, Mousson C, Vigneau C, Lautrette A, Pourrat J, Galicier L, Azoulay E, Pène F, Mira JP, Rondeau E, Ojeda-Urbe M, Charron D, Maury E, Guidet B, Veyradier A, Tamouza R, Coppo P; Thrombotic Microangiopathies Reference Center. High prevalence of infectious events in thrombotic thrombocytopenic purpura and genetic relationship with toll-like receptor 9 polymorphisms: experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Transfusion.* 2013 May 27 [en prensa] Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez A, Santana-De Anda K, Alcocer-Varela J. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *QJM.* 2013 May;106(5):451-7
- 44)** Benhamou Y, Assié C, Boelle PY, Buffet M, Grillberger R, Malot S, Wynckel A, Presne C, Choukroun G, Poullin P, Provôt F, Gruson D, Hamidou M, Bordessoule D, Pourrat J, Mira JP, Le Guern V, Pouteil-Noble C, Daubin C, Vanhille P, Rondeau E, Palcoux JB, Mousson C, Vigneau C, Bonmarchand G, Guidet B, Galicier L, Azoulay E, Rottensteiner H, Veyradier A, Coppo P; Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Development and

- validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica*. 2012 Aug;97(8):1181-6
- 45) Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martínez A, Ordinas A, Castillo R. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol*. 1995 Jun;70(6):319-23
- 46) Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD, Lumina Study Group. *Arthritis Rheum* 2006; 55 (5): 799
- 47) Rivero SJ, Díaz-Jouanen, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978; 21 (3): 295
- 48) Winfield JB. Antilymphocyte autoantibodies. In Wallace DJ, Hahn BH eds. *Dubois' lupus erythematosus*. Williams and Wilkins, 1997: 505
- 49) Song WC. Membrane complement regulatory in autoimmune and inflammatory tissue injury. *Curr Dir Autoimmun* 2004; 7: 181 Lu R, Robertson JM, Bruner BF, Guthridge JM, Neas BR, Nath SK, Kelly JA, Moser Sivils KL, Chakravarty EF, Kamen DL, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Scofield RH, Harley JB, James JA. Multiple Autoantibodies Display Association with Lymphopenia, Proteinuria, and Cellular Casts in a Large, Ethnically Diverse SLE Patient Cohort. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:819-34
- 50) Klonizakis P, Tselios K, Sarantopoulos A, Gougourellas I, Rouka E, Onufriadou Z, Kapali P, Kyriakou D, Boura P. ADAMTS-13 metalloprotease abnormalities in systemic lupus erythematosus: is there a correlation with disease status? *Lupus*. 2013 Apr;22(5):443-52
- 51) Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost*. 2009 Aug;102(2):371-8
- 52) Froehlich-Zahnd R, George JN, Vesely SK, Terrell DR, Aboufatova K, Dong JF, Luken BM, Voorberg J, Budde U, Sulzer I, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):297-303

53) Gugliesi F, Bawadekar M, De Andrea M, Dell'Oste V, Caneparo V, Tincani A, Gariglio M, Landolfo S. Nuclear DNA sensor IFI16 as circulating protein in autoimmune diseases is a signal of damage that impairs endothelial cells through high-affinity membrane binding. *PLoS One*. 2013 May 14;8(5) [en prensa]