



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES
QUE CURSAN CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
Y PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DRA. ELSY YAHELI ALTAMIRANO ALCOCER

TUTOR DE TESIS

DR.FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO.

AÑO 2017.



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.

TÍTULO DE LA TESIS

**MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS PACIENTES
QUE CURSAN CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA**



**DR JOSE N REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA**



**DR FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI
TUTOR DE TESIS**

DEDICADO A:

MIS PADRES Y HERMANO, gracias a ellos, los pilares más fuertes de mi vida, quienes me han formado y educado con amor, cuyas enseñanzas continúan...No hay palabras para expresar todo mi amor, respeto, admiración y agradecimiento por TODO lo que diario han hecho y continúan haciendo por mí.

OMAR pedazo de mi alma, gracias por estar a mi lado, con tu amor, apoyo y estímulo para continuar en todo momento superándome.

A mis maestros, en especial al Dr. Rivas, Dr. Yamazaki, y mis maestras Selma y Sari, quienes con su paciencia me enseñaron, guiaron y ayudaron para lograr este objetivo.

A mis amigos de Pediatría, por estar ahí en las buenas y las no tan buenas a pesar del tiempo. Al igual que a mi única compañera de equipo pero sobre todo amiga de subespecialidad. Sin ustedes no hubiera sido lo mismo, gracias por su ayuda y alegrar los días difíciles.

A nuestros niños por ser ejemplo de vida.

GRACIAS, MIL GRACIAS POR TODO.

ÍNDICE

I. RESUMEN	4
II. JUSTIFICACIÓN:	4
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	5
IV. OBJETIVO	5
V. MATERIAL Y MÉTODOS	5
V-1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	6
V-2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	6
VI. MARCO TEÓRICO	6
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA	7
FISIOPATOLOGÍA.....	9
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	13
LABORATORIO.....	15
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	17
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	18
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA	20
TRATAMIENTO.....	25
PRONÓSTICO.....	27
COMPLICACIONES.....	28
VII. RESULTADOS	28
<u>CASO 1</u>	29
<u>CASO 2</u>	30
<u>CASO 3</u>	31
VIII. DISCUSIÓN	35
IX. CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA	41

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES QUE CURSAN CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA

I. RESUMEN

Objetivo:

Describir las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Púrpura Trombocitopénica Trombótica adquirida (PTTa).

Material y Métodos:

Estudio Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, realizado en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) de diciembre de 2005 a diciembre de 2015 y un caso reportado de un Hospital Privado en la Ciudad de México.

Se revisarán los expedientes de pacientes de 0 a 18 años con LES y PTTa durante los años arriba señalados y se obtendrán las manifestaciones clínicas que presentaban al momento del diagnóstico de PTT adquirida.

Resultados:

Se revisaron 161 expedientes, encontrando 2 casos de pacientes con LES y PTT adquirida en el INP y un caso en un Hospital Privado en la Ciudad de México.

II. JUSTIFICACIÓN:

El LES es una de las enfermedades autoinmunes de etiología y presentación clínica variable, que a lo largo de los años gracias a un mayor conocimiento de los complejos mecanismos patogénicos involucrados, así como a un diagnóstico y tratamiento temprano, se ha podido mejorar el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, su asociación con otras patologías como PTT, dificulta aún más su oportuno diagnóstico y tratamiento.

Actualmente, el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad diagnosticada de manera más frecuente en edad pediátrica. En la clínica de LES del Instituto Nacional de Pediatría se tienen registrados más de 100 casos. Presentando algunos de ellos, sobreposición con otras afecciones, que han complicado su diagnóstico.

Una de estas entidades que pueden presentar los pacientes con LES, es la Púrpura Trombocitopénica Trombótica adquirida (PTTa), quienes requieren tratamiento especializado con plasmaféresis de manera temprana para mejorar su sobrevivencia. Es de suma importancia realizar un diagnóstico prematuro, identificando las manifestaciones clínicas que presentan y evitar un desenlace fatal en pacientes que no reciben tratamiento oportuno.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con LES y PTT adquirida?.

IV. OBJETIVO

Describir las manifestaciones clínicas que cursan los pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Púrpura Trombocitopénica Trombótica adquirida (PTTa)

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, realizado en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría de diciembre de 2005 a diciembre de 2015. Se revisarán los expedientes de pacientes con LES y PTT adquirida de diciembre del 2005 a diciembre del 2015 con edades de 0 a 18 años, de donde se obtendrán las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes al momento del diagnóstico de PTT adquirida. Y un caso de un hospital privado de la Ciudad de México.

V-1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes de 0 a 18 años
2. Pacientes con diagnóstico de LES y PTT adquirida.
3. Cualquier género.

V-2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes que no cuenten con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de ACR.
2. Pacientes que no cuenten con PTT adquirida al momento de la recolección de datos.

VI. MARCO TEÓRICO

La microangiopatía trombótica (MAT) es un síndrome cuyo término fue utilizado por primera vez por Symmers en 1952¹, para definir una lesión en el engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos, principalmente arteriolas o capilares con edema o desprendimiento de células endoteliales desde la membrana basal y el espacio subendotelial, trombos plaquetarios de fibrina intraluminal y obstrucción parcial o completa del lumen vascular de varios órganos. Siendo esta lesión común en varias enfermedades como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH), clasificadas dentro de las microangiopatías trombóticas que se caracterizan por trombocitopenia, fragmentación de eritrocitos y niveles elevados de deshidrogenasa láctica.^{1,2,3,11}.

Tanto la PTT como el SUH se distinguen por la triada de anemia microangiopática con fragmentación de eritrocitos, trombocitopenia y daño renal. A estos síntomas se agregan en la PTT síntomas neurológicos y fiebre en ausencia de otra causa que lo explique. Sin embargo, la distinción clínica entre PTT y SUH no es siempre clara, ya que se han descrito casos de SUH asociado a manifestaciones

neurológicas y PTT desencadenada por infecciones gastrointestinales, sugiriendo una sobreposición entre estas dos enfermedades.^{2,3,6}

Los eritrocitos fragmentados (esquistocitos o células en casco) se producen al pasar el flujo sanguíneo a través de áreas turbulentas de la microcirculación que se encuentran parcialmente ocluidas por la agregación plaquetaria. Esto da como resultado anemia hemolítica microangiopática.²

La deshidrogenasa láctica es derivada de la isquemia o células de tejido necrótico derivados de la lisis de glóbulos rojos.²

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

La PTT fue descrita por primera vez por Moschowitz en 1924 al reportar el caso de un paciente femenino de 16 años de edad con anemia, fiebre, petequias, parálisis, falla cardíaca y coma. La autopsia reveló arterias terminales y capilares con trombos hialinos en varios órganos⁹. En 1947 Karl Singer sugirió el término de PTT y en 1964 Amorosi y Ultmann definieron las cinco características clínicas de dicha enfermedad: 1. Púrpura Trombocitopénica en grados variables; 2. Anemia Hemolítica Microangiopática (AHMA); 3. Fiebre; 4. Alteraciones neurológicas (fluctuación en el estado mental) y 5. Daño renal agudo, en ausencia de otras causas que la expliquen.^{1,3,4,5,8,11,12,32}

La PTT puede ser hereditaria (como la deficiencia congénita en el Síndrome de Upshaw-Shulman)⁶ o adquirida y ocurrir como casos esporádicos. A pesar de ser una enfermedad rara, es de las causas más comunes de daño renal agudo en pacientes pediátricos no hospitalizados.^{6,10,11,14}

En este trabajo, nos enfocaremos a la PTT adquirida (PTTa), descrita predominantemente en adultos y de manera rara en niños. Se caracteriza por un episodio agudo, que puede recurrir en más de un tercio de los pacientes, con intervalos de un mes hasta cinco años después del diagnóstico inicial.^{2,3,4,13}

La PTT tiene una incidencia anual de entre 3.7 a 11 casos por millón. Predomina en mujeres de raza negra (3:2) más que en las de raza blanca (3:1), de los 18 a 50 años de edad, con un pico de incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida.^{5,6,9,13} La incidencia en Estados Unidos de Norteamérica es de 1 en 500 a 2000 egresos al año.^{11,13} La incidencia de PTT adquirida es mayor en adultos que en niños con 2.9 casos por millón por año en adultos, comparado con 0.1 casos por 1 millón por año en niños.^{14,15}

Steele et.al. reportaron que la PTT adquirida ocurre aproximadamente 15 veces más en adultos que en niños. Se reporta que 10% de los casos ocurren en niños.¹⁵ En niños puede presentarse PTT familiar o adquirida. La PTT familiar, se distingue de la PTT adquirida por su presentación clínica antes del año de edad, niveles bajos de actividad de ADAMTS13 y ausencia de enzimas inhibidoras que confirman el diagnóstico.¹⁶

Además de casos idiopáticos, la PTTa puede originarse por diversas patologías: infecciones virales como VIH (el cual debe tenerse en cuenta, más en los casos refractarios),^{11,17} cáncer, fármacos, embarazo (especialmente en el último trimestre o periodo postparto), y enfermedades autoinmunes. Dentro de éstas últimas, asociadas con PTT, han sido reportados el síndrome antifosfolípidos, ANCA asociado a vasculitis, síndrome de Sjögren, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad de Still, esclerodermia, espondilitis anquilosante y más frecuentemente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES),¹⁹ presentándose con características de microangiopatía trombótica tanto en adultos como en pacientes pediátricos. Reportes recientes sugieren que más del 18% de los pacientes con estas enfermedades reumatológicas desarrollarán MAT.^{1,2,6,7,8,10}

Moake demostró que la PTT se debe a niveles anormales de multímeros ultra largos de FvW debido a una disminución congénita o adquirida de la actividad de ADAMTS13, lo cual apoya el diagnóstico de dicha patología. Sin embargo, recientes estudios sugieren que una deficiencia reportada de ADAMTS13 podría no ser suficiente para concluir la presencia de PTT adquirida en pacientes con LES.^{6,13}

Sin tratamiento, la PTT se asocia con una alta tasa de mortalidad (>90%). Con tratamiento a base de infusión de plasma o plasmaféresis, hay una sobrevivencia de episodios agudos del 70 al 90%.⁸

FISIOPATOLOGÍA

En todas las MAT existe un evento desencadenante que da paso al daño endotelial, permitiendo la presencia de trombosis y hemólisis. Existe un amplio rango de eventos desencadenantes de esta patología, en la que el daño endotelial se considera que generalmente, es el primer evento.^{5,8}

En la fisiopatología de la PTT se encuentra alterada la glicoproteína sintetizada en células del endotelio vascular, así como en megacariocitos, el llamado factor de Von Willebrand (FvW) que es importante para la activación, adhesión y agregación plaquetaria en el sitio de lesión de un vaso. Se cree que estas propiedades del FvW se deben a su estructura molecular ultra larga de multímeros, de muy alto peso molecular de 280kD, los cuales son almacenados como α -gránulos en las plaquetas y como multímeros ultra largos en los cuerpos de Weibel Palade en el endotelio.^{5,6} Los multímeros son de conformación flexible en respuesta al daño endotelial.

Cuando el FvW se encuentra unido a los componentes de la matriz de los vasos sanguíneos en el sitio de una lesión, es expuesto a altos niveles de tensión cortante en el límite entre el flujo sanguíneo y la pared del vaso, lo cual despliega

la conformación del FvW de una forma globular a una alargada, proporcionando el sustrato para mantener la adhesión y agregación plaquetaria.

Debido a que los multímeros largos son conformacionalmente más sensibles a la tensión cortante que los pequeños, el tamaño de los multímeros del FvW es un determinante mayor de su actividad. Este cambio conformacional es mucho menos eficiente cuando el FvW entra a la circulación. De esta manera, ante una falla de FvW particularmente de multímeros largos (formas hiperactivas), se reclutan plaquetas sobre la superficie celular, la cual a su vez produce activación, agregación y finalmente formación de trombos intravasculares, y con esto se presenta diátesis hemorrágica caracterizada por sangrado capilar mucocutáneo.^{2,4,5,7,8,10,11}

Varios estudios, han demostrado que cuando las células endoteliales están expuestas a moléculas citoactivas como histamina o calcio ionizado, la secreción de factor vW puede estar anclada a la superficie endotelial, dando como resultado un sustrato para la adhesión de plaquetas.^{4,6}

Por lo anterior, ante una falla de FvW, se producirá la formación de trombos hialinos intravasculares en la microcirculación, que pueden dar lugar a manifestaciones isquémicas en diversos órganos y tejidos que consisten en agregados plaquetarios con poca fibrina o sin ella. Por inmunohistoquímica se ha observado que los trombos son ricos en plaquetas y FvW, pero pobres en fibrina, mientras que los trombos plaquetarios en la coagulación intravascular diseminada contiene fibrina sin FvW. Además, el tipo de anomalía varía, ya que muchos pacientes tienen menos multímeros largos que normales, mientras que otros tienen niveles normales de multímeros largos o inusualmente formas largas, estos hallazgos apuntan a la presencia de un defecto en la proteólisis del FvW.^{1, 2,4,7,11}

Otro elemento importante en esta patología es el ADAMTS13 una desintegrina, que pertenece a la familia de metaloproteasas extra-celulares con 8 dominios de trombospondina uno tipo 13, dependiente de zinc y calcio, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 9q34 y se produce principalmente en hepatocitos². ADAMTS13 necesita cationes bivalentes y condiciones de bajo flujo iónico para su activación, siendo inhibida por agentes quelantes de calcio.¹ Dicha metaloproteasa es constitutivamente activa en la circulación con un rango de actividad normal de 79% a 127%.⁴ Esta metaloproteasa en condiciones normales, se une al FvW dentro de uno o más de sus sitios de unión expuestos durante el daño epitelial, produciendo una proteólisis que escinde los multímeros ultra largos de FvW, evitando así que se formen agregados plaquetarios, es decir, el ADAMTS13 produce separación de plaquetas por la escisión del anclaje del factor de FvW, limitando su tamaño y actividad, previniendo su acumulación en el torrente sanguíneo^{2,4,6,11,13,15}.

Moake demostró que la PTT se debía a niveles anormalmente elevados de multímeros ultra largos de FvW producidos por la disminución (adquirida o congénita) de la actividad del ADAMTS13.² Por lo anterior, una deficiencia o disminución de su actividad por debajo del 5² al 10%⁴ de lo normal da como resultado que las plaquetas persistan y por consecuencia la formación de trombosis, trombocitopenia, y multímeros largos, ya que al no presentarse la escisión de las proteasas, no se limita el tamaño y actividad del FvW.^{4,11}

Han MouTsai reportó que con niveles de ADAMTS 13 menores de 15% a 20% de lo normal, se detecta un cambio de los multímeros de FvW a tamaños más largos. Mientras que una disminución del 10% da como resultado trombosis clínica, trombocitopenia y reducción progresiva de los multímeros largos.⁴

El porcentaje de pacientes con deficiencia de ADAMTS13 se reporta del 13 al 100%, esta variación en la prevalencia es atribuida al menos a dos razones: El rigor de los criterios para definir los casos de estudio y al método para medir la

actividad de ADAMTS13. En algunos estudios los casos fueron clasificados basados en el diagnóstico dado por la referencia médica o los hallazgos al momento de la presentación.⁴

Cuando un paciente parece tener PTT pero sin deficiencia de ADAMTS13, es imperativo investigar la presencia de causas subyacentes que no son aparentes al momento de la presentación. Han MouTsai describe varias etiologías observadas, como LES o patologías relacionadas, metástasis, hemoglobinuria paroxística nocturna con trombosis microvascular mesentérica y formas atípicas de SUH.⁴

En la PTT adquirida, la deficiencia de ADAMTS13 parece ser consecuencia de autoanticuerpos específicos que se desarrollan de manera transitoria y desaparecen durante la remisión de la enfermedad.¹ Los pacientes con PTT familiar frecuentemente tienen nula actividad de ADAMTS13, como consecuencia de una de las más de 55 mutaciones congénitas homocigóticas (o doble heterocigótico) reconocidas de la enzima ADAMTS13 en el gen 9q34.^{2,11}

Se han identificado dos tipos de deficiencia de ADAMTS13, una autoinmune con inhibidores IgG y otra, por mutaciones en el gen que la codifica, siendo la primera de éstas, la más frecuente hasta en 90% de los casos. En la PTTa, la deficiencia de ADAMTS13 se debe a los anticuerpos inhibidores IgG o IgM.^{4,10,13}

La síntesis de anticuerpos puede ser secundaria a enfermedades autoinmunes, inflamación sistémica o medicamentos como el clopidogrel.⁶ En pacientes con anticuerpos inhibidores demasiado bajos para ser detectados en estudios de plasma, el aislamiento de IgG no específica puede producir la inhibición positiva. Los anticuerpos anti-ADAMTS13 son detectables por método de ELISA en 97 a 100% de los pacientes con deficiencia adquirida. Sin embargo, este método puede dar falsos positivos en 5 a 15 % de la población general sin PTT. Estos falsos positivos pueden ser identificados por agregación de la proteína de

ADAMTS13 que bloquea la unión de anti ADAMTS13 IgG, pero no de la IgG no específica. La etiología de los anticuerpos inhibidores de ADAMTS13 es desconocida en muchos casos.⁴

Considerando que pueden haber pacientes con niveles normales de ADAMTS13, se han propuesto otros mecanismos autoinmunes que predisponen el desarrollo de PTTa dentro de los cuales se encuentran la presencia de factores agregantes plaquetarios en sangre, complejos inmunes circulantes, daño endotelial, autoanticuerpos contra células endoteliales microvasculares y contra ADAMTS13.²⁰ Una de estas hipótesis incluye una deficiencia del factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF), el cual aparentemente se encuentra involucrado en la microangiopatía trombótica renal⁵. En esta teoría el ADAMTS13 se une a plaquetas y células endoteliales por medio de un polipéptido de membrana, el CD36, por lo cual su deficiencia, podría disminuir la actividad del ADAMTS13 a pesar de niveles séricos normales produciendo una predisposición para el desarrollo de PTTa.^{5,9}

El descubrimiento de la participación de ADAMTS13 ha sido de utilidad para comprender la patogénesis de PTT, no obstante, el juicio clínico sigue siendo fundamental para la evaluación inicial y decisión de tratamiento, aun cuando la medición menor del 10% de actividad de ADAMTS13 es característico de la PTT, no es por sí solo suficientemente sensible, ni específico para determinar la decisión de iniciar o no plasmaféresis.¹³ Las pruebas para antígeno ADAMTS13, anticuerpos anti ADAMTS13 e inhibidores de su actividad no tienen un papel estandarizado en el diagnóstico de PTT adquirida.³²

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La PTT se presenta con la péntada clásica de manifestaciones clínicas antes comentadas (AHMA, trombocitopenia, daño renal agudo, alteraciones neurológicas y fiebre), de las cuales la AHMA, la trombocitopenia y las

anormalidades neurológicas se identifican hasta en 75% de los pacientes. Siendo las primeras dos, las manifestaciones más consistentes.¹⁰ No todos los pacientes cumplen estos criterios y esperar a que se presenten las 5 manifestaciones completas, puede significar un retraso en el tratamiento y resultados peores para los pacientes.^{15,32}

En un estudio realizado en 68 pacientes con PTT, sólo 3 (5%) presentaron los cinco criterios, refiriendo síntomas no específicos como fatiga, malestar o fiebre durante días o semanas previos al diagnóstico y de 10 a 40% presentaron un cuadro de infección de vías aéreas superiores durante este periodo.^{5,11}

Singh et. al. reportaron que la péntada clásica se observa únicamente en 40% de los pacientes, mientras que la triada de anemia, trombocitopenia y alteraciones neurológicas se presentan en 75%.³⁹ Otros reportes han descrito una presentación de sólo 5% de los casos.⁴³

La presencia de falla renal aguda, alteraciones neurológicas y fiebre pueden indicar una enfermedad más severa. De esta manera, observamos que en la PTT al afectarse la microvasculatura, se pueden dañar varios órganos, principalmente el cerebro y el riñón. Los síntomas neurológicos pueden ser leves, como cefaleas o confusión, hasta tan graves como convulsiones, hemorragia cortical, hemiparesia, o coma. Dentro de las manifestaciones renales, puede haber hematuria, hipertensión, proteinuria, anuria y falla renal. La mayoría de los pacientes presentan una recuperación de esta última, tras un episodio de MAT, algunos quedan con daño permanente residual y otros progresan a una falla renal terminal.⁶ La fiebre parece ser poco común, una temperatura mayor a 38.9, podría hacer sospechar de una sepsis, antes que en una PTT.^{5,10}

En un inicio la falla orgánica puede estar ausente y se pueden presentar síntomas inespecíficos como dolor abdominal, náuseas, vómito o debilidad, con la anemia microangiopática y trombocitopenia.¹⁴ La diversidad de características clínicas se

encuentra relacionada con la presencia de trombosis microvascular en varios órganos.¹⁰ El corazón y otros sistemas vitales también pueden encontrarse dañados, dando como resultado disfunción miocárdica, pancreatitis o falla hepática.^{4,5} La afectación cardíaca debe ser sistemáticamente investigada en pacientes diagnosticados con PTT, ya que su asociación incrementa la mortalidad y la presencia de casos refractarios.¹⁴

Es importante resaltar que el diagnóstico de PTT es clínico, su temprana detección es imperativa para iniciar tratamiento con plasmaféresis tan pronto como sea posible, y así mejorar el pronóstico de estos pacientes.^{11,14}

LABORATORIO

Las características de laboratorio como la anemia trombocitopénica y la anemia hemolítica están casi invariablemente presentes en pacientes con lesiones de microangiopatía trombótica, reflejan el consumo y ruptura de plaquetas, así como de eritrocitos en la microvasculatura, en ausencia de causas identificables como Coagulación Intravascular Diseminada (CID), cáncer o preclampsia.^{1,7}

La anemia hemolítica microangiopática se diagnostica con la presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica. La observación al microscopio de 2 o más esquistocitos, sugiere hemólisis microangiopática.¹⁰ La producción de la fragmentación de los glóbulos rojos (esquistocitos) con el aspecto típico de células en casco, junto con la prueba de Coombs negativa (excepto con *Streptococcus pneumoniae* asociado a SUH), son necesarias para confirmar el origen microangiopático de hemólisis.^{5,15,17} La anemia usualmente grave, se reporta con niveles de hemoglobina menores a 10mg/dl, hasta en 99% de los casos y menos de 6.5 mg/dl en 40% de ellos.^{1,5}

La trombocitopenia es la segunda característica más importante para el diagnóstico de PTT y puede ser usualmente menor a 20,000/mm.^{1,2,5} Generalmente se encuentra por debajo de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$.⁷

La elevación de productos de degradación de fibrina y la ausencia de esquistocitos, ayuda a diferenciar a los pacientes con PTT adquirida y CID.³² Una elevación de TP/INR, TTP y niveles de fibrinógeno podría también sugerir la presencia de sepsis o cáncer con metástasis.¹⁰ De cualquier modo, puede haber activación de la ruta fibrinolítica con incremento de los niveles de productos de degradación de fibrina en estos pacientes.⁶

La combinación de hemólisis e isquemia tisular da como resultado niveles elevados de DHL (deshidrogenasa láctica) en todos los pacientes con SUH y PTT, lo que expresa no sólo hemólisis, sino también la presencia de isquemia en diferentes tejidos. De igual forma, se puede detectar hiperbilirrubinemia (principalmente no conjugada o indirecta), reticulocitosis, hemoglobina libre circulante y bajos o indetectables niveles de haptoglobina, que son indicadores específicos adicionales de la ruptura y producción acelerada de eritrocitos.^{7,10}

La prueba de Coombs directa es generalmente negativa,¹⁰ sin embargo, se han descrito casos en los que existe una prueba de Coombs positiva, junto con niveles altos de DHL y niveles séricos bajos de haptoglobulina en pacientes con PTT.³²

El complemento es usualmente normal, excepto para pacientes con SUH en quienes la hipocomplementemia puede ser clave fundamental.⁶ Además, en el examen general de orina puede encontrarse proteinuria.⁵

La medición de ADAMTS13 en suero no se realiza para diagnóstico, ya que esperar el resultado puede retrasar el tratamiento temprano.^{5,15} Sin embargo, su medición se puede realizar con el fin de dilucidar la etiología y el riesgo del paciente con una deficiencia severa de ADAMTS13 de desarrollar PTT

nuevamente.^{5,10} Los niveles por debajo de 10% de ADAMTS13 podrían ser un determinante mayor para el diagnóstico de PTT y ayudar para determinar la heterogeneidad de la enfermedad, sin embargo, no todos los pacientes que cumplen los criterios clínicos de PTT tienen niveles bajos de ADAMTS13.^{6,15} Jayabose et.al. reportaron que los pacientes con disminución severa de ADAMTS13 menor a 10% al momento del diagnóstico o niveles indetectables persistentemente durante la remisión, tienen un mayor riesgo de recaída. Aun en pacientes sin PTT, pero con SUH atípico.¹⁵

Por otro lado, pacientes con niveles normales o moderadamente disminuidos (10 a 40%) de ADAMTS13 pueden tener PTT, como en casos secundarios a trasplante de médula ósea, infección por HIV, o pacientes que recibieron quimioterapia.^{10,15}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la PTT es extenso e incluye la MAT inducida por medicamentos, embarazo, infecciones o enfermedades autoinmunes. De los medicamentos, la quinina es la más común, sin embargo, también se han reportado casos con uso de ciclosporina, tacrolimus y gemcitabine.⁹ Las pacientes embarazadas con síndrome de HELLP (por sus siglas en inglés de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) o eclampsia pueden presentar manifestaciones de PTT. La infección por E. Coli O157: H7 desencadena un SUH, que puede también confundirse con PTT. Finalmente, el LES puede presentarse con síntomas de PTT o simultáneamente.^{5,9}

Roriz et. al reportaron 60 casos de autoinmunidad en pacientes con PTTa, siendo el LES la enfermedad más frecuente con un total de 26 casos, dos de ellos asociados con síndrome antifosfolípidos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con hidroxicloroquina. La presencia ANA positivo y anticuerpos anti SSA estuvieron presentes en 12 de ellos. Todos tenían manifestaciones cutáneas,

articulares y fenómeno de Raynaud, ocho presentaron glomerulonefritis, alteraciones neurológicas, pleuritis o pericarditis.¹⁹

Además, es importante continuar la valoración de estos pacientes, después del diagnóstico de PTTa, ya que el Registro Oklahoma de PTT y SUH mostraron que hasta en 10% de los casos con diagnóstico inicial de PTTa, tenían sepsis o cáncer.¹⁰

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un padecimiento multisistémico causado por mecanismos autoinmunitarios desencadenados por agresores medioambientales en la presencia de genes de susceptibilidad. Tiene una importante mortalidad, pero la mayoría de los pacientes con el tratamiento adecuado llevan una vida normal.²⁰

Los primeros criterios diagnósticos de LES fueron desarrollados por la Asociación Americana de Reumatología (predecesor del Colegio Americano de Reumatología-CAR) en 1971. A comparación del CAR, el Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) comprende once criterios clínicos y seis inmunológicos, requiriendo al menos uno clínico y uno inmunológico para el diagnóstico de LES.¹²

La prevalencia de LES en EUA en mujeres caucásicas es de 71 en 1000000 y en afroamericanos es de 283 en 100000. En general, es de 1 en 2000 caucásicos y de 1 en 250 afroamericanos asiáticos e hispanos. Con una incidencia de 1.8 a 7.6 casos por 100 000 personas por año. En adultos existe un predominio en género femenino en 90% de los casos, iniciando un 20 a 30% en edad pediátrica.²⁰

En niños la incidencia de LES es de 0.3 a 0.9 por 100000 y prevalencia de 3.3 a 8.8 por 100000, con una edad media de 11 a 12 años de edad, predominantemente en niñas.²¹

TABLA 1. Criterios diagnóstico de LES

De acuerdo al Colegio Americano de Reumatología, el diagnóstico de LES se realiza con cuatro o más de los siguientes criterios diagnósticos²¹:

CRITERIO DIAGNÓSTICO	DEFINICIÓN
1. Rash malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre eminencias malares, que respeta el pliegue nasogeniano.
2. Rashdiscoide	Eritema elevado en placas con incremento de queratosis adherente y tapones foliculares; podría ocurrir cicatrización atrófica.
3. Fotosensibilidad	Eritema que se presenta posterior a la exposición con luz solar, referido por el paciente u observado por un médico.
4. Úlceras orales	Úlceras oral o nasofaríngeas, usualmente no dolorosas.
5. Artritis	Artritis no erosiva, que afecta 2 o más articulaciones caracterizado por tumefacción, dolor a la palpación o derrame.
6.Serositis	-Pleuritis: Antecedente claro de dolor pleurítico o frote en auscultación o signos de derrame pleural o -Pericarditis: Demostrado por electrocardiograma, ecocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Alteraciones renales	- Proteinuria persistente > 0.5g/d o mayor de 3 + si no se ha cuantificado. - Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Alteraciones neurológicas	- Convulsiones en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas ó - Psicosis en ausencia de medicamentos ó alteraciones metabólicas.
9. Alteraciones hematológicas	Anemia hemolítica con reticulocitosis ó Leucopenia <4000/mm ³ en 2 o más ocasiones ó Linfopenia <1500/mm ³ en 2 o más ocasiones, ó Trombocitopenia < 100,000/mm ³ .
10.Alteraciones inmunológicos	Presencia de: Anticuerpo contra DNA nativo positivo ó Anticuerpo contra antígeno nuclear Sm ó Anticuerpos antifosfolípidos: anticuerpos anticardiolipina, presencia de anticoagulante lúpico, o prueba serológica falso-positiva para sífilis.
11. Anticuerpos antinucleares	Presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia o análisis equivalentes.

Tomado de referencia 21

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA

Dentro de las manifestaciones hematológicas del LES, puede haber leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune y PTT. La asociación PTT y LES es muy raro, con manifestaciones clínicas variadas, que pueden no siempre presentarse con la pñntada clásica de PTT. El LES puede ocurrir antes, al mismo tiempo o después del diagnóstico de PTT.¹⁹ Existe una considerable sobreposición de características clínicas entre el LES y PTT, con un promedio de diagnóstico de PTT en pacientes con LES de 1 a 4%.⁷ Devinsky et.al., en el examen patológico postmortem de pacientes con LES sugirieron un mayor número de pacientes con esta asociación. Generalmente, son pacientes con actividad lúpica intensa y afectación renal.³⁴

Diferentes patrones de asociación han sido sugeridos en varios reportes clínicos. En adultos se ha reportado que usualmente el diagnóstico de LES precede al de PTT, hasta 2 a 5 años¹¹, aun cuando se pueden presentar casos de PTT previo a LES o simultáneamente durante su diagnóstico.^{15,12}

Reportes recientes sugieren que más del 18% de los pacientes con enfermedades reumatológicas pueden desarrollar MAT, como el LES. En pacientes pediátricos se ha descrito que el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un disparador de PTTa.^{6,13}

García Boyero et.al, reportaron el caso de una paciente femenina de 47 años de edad, con diagnóstico de LES, 11 años previos a la presentación de PTT que inició con epigastralgia inespecífica, y posteriormente desarrolló afectación neurológica, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, disminución de los niveles de ADAMTS13, pero sin datos de actividad lúpica, ni afectación renal.³⁴ Por lo cual, una descripción de las características clínicas de estos pacientes es de suma importancia para su pronto diagnóstico y oportuno tratamiento que es de vital importancia para un mejor pronóstico.

Los pacientes con LES que desarrollan PTT adquirida empeoran significativamente más que los que presentan PTT idiopática. Letchumanan et.al., estudiaron 18 casos, de los cuales 10 presentaron PTT idiopático y 8 LES y PTT adquirida con datos de actividad de LES y mayor compromiso renal que los pacientes con PTT idiopática. Además, de un retraso en el diagnóstico de 2 semanas.³⁵ Esto puede estar relacionado con los anticuerpos que se encuentran en el LES y que pueden producir activación de células endoteliales, del complemento y otras rutas inmunológicas para la producción de microangiopatía, que sería la diferencia de presentación en pacientes con LES y PTT adquirida de aquellos con PTT idiopática.³²

Roriz et.al. reportó 60 casos de autoinmunidad con PTT de los cuales 17 desarrollaron una patología autoinmune en un promedio de 22 meses después del diagnóstico de PTT, 10 (58.8%) con ANA positivo y 8 diagnóstico definitivo de LES.¹⁹ Simeon describió el caso de una paciente con PTT que 9 años después desarrollo LES.²² Musio et al. refirieron 41 pacientes adultos con LES asociado a PTT, de los cuales 73% presentaron PTT después del diagnóstico de LES, 15% previo al LES, y 12% al momento del diagnóstico de LES.²³ Ferro et.al. reportaron 3 casos de mujeres con PTT asociado a LES simultáneamente.²⁴ Por su parte Hamasaki et. al. exponen el caso de un paciente masculino con LES 12 años previos al diagnóstico de PTT, caracterizado por fatiga, hemoptisis y trombocitopenia progresiva.²⁵ Mientras que Jiang en 2014 describió 105 casos de 1999 al 2011 de pacientes con LES y PTT adquirido.²⁶

Respecto a lo reportado en nuestro país, en el INNSZ, Merayo et. al., realizaron un análisis de pacientes con PTT y LES desde 1994 al 2013, encontrando manifestaciones clínicas como anemia severa, gran cantidad de esquistocitos por campo, linfopenia, trombocitopenia, así como haptoglobulina alta, con menos datos de hemólisis, niveles bajos de DHL, índice de reticulocitos, y bilirrubinas, probablemente secundarios al estrés oxidativo severo presente en el LES. Además de datos de laboratorio menos evidentes, y que normalmente son

parámetros claves para la decisión terapéutica en estos pacientes. Describieron que la linfopenia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LES asociado a PTT y que esta asociación junto con la presencia de varios autoanticuerpos (RNP68, RNP, cromatina, Sm) y manifestaciones clínicas, dependen de la etnia de los pacientes con LES, con mayor frecuencia en Hispanos. Particularmente, se ha observado que la linfopenia en LES se encuentra relacionada con un incremento de la carga de vesículas apoptóticas, específicamente en células T CD95+.^{36,37}

George et. al. basados en el registro de Oklahoma de PTT y SUH en donde se tomaron en cuenta todos los pacientes que requirieron intercambio de plasma, en dicha región desde 1989 al 2011 identificaron 427 pacientes, de los cuales 23% (setenta pacientes) tuvieron una deficiencia severa de ADAMTS13 (menor a 10%) y de estos, cuatro presentaron LES, concluyendo que probablemente el incremento en la frecuencia de dicha enfermedad, relacionada con PTTa, se encuentra asociada con una deficiencia severa de ADAMTS13. Además de que podría ser el reflejo de la demografía de dichos pacientes (pues ambos se presentan predominantemente en mujeres jóvenes de raza negra), así como del riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune en pacientes con una enfermedad autoinmune previa.¹³

Además de la alteración de ADAMTS13 en pacientes con LES y PTT adquirida, se han estudiado otros mecanismos por los cuales se produce la microangiopatía y que pudieran explicar el por qué el ADAMTS13 en estos pacientes no tiene la atención central, como en los casos de PTT idiopática. Un mecanismo sugerido, es la presencia de PTT como resultado de la eliminación de óxido nítrico de la circulación por acarreadores de hemoglobina libre. El exceso de hemoglobina no removida por haptoglobulina durante la hemólisis intravascular, actúa como un poderoso agente de unión de óxido nítrico, interfiriendo con la acción vasodilatadora y de regulación del tono microvascular. La hemoglobina podría ser un inhibidor de la actividad de ADAMTS13 lo cual podría ayudar a la presencia

de multímeros de fVW y con esto la agregación plaquetaria. Sin embargo, aun se necesitan más estudios.^{32,33} Entre los genes sobre regulados en la PTT particularmente en el contexto de LES, se encuentran el interferón Gamma que induce la proteína Interferón 16, sensor de DNA, hallado hasta en 37% del suero de pacientes con LES.^{36,38,44}

Respecto a la presentación de PTT adquirida y LES en pacientes pediátricos, se reporta que el escenario más frecuente es el desarrollo de esta última enfermedad, en quienes se han recuperado de PTT, desde 3 meses hasta 5 años después, lo cual enfatiza la necesidad para un seguimiento a largo plazo en niños con PTT.¹⁵ Se han descrito casos en los que la mayoría de los niños presentan PTT antes de LES o concomitantemente, a comparación de los adultos que generalmente se presenta PTT después de un diagnóstico de LES.⁴⁰ Como el estudio realizado por la Dra. Brunner et.al, en Toronto, donde describieron a 35 pacientes pediátricos con PTT, cinco con LES, en años posteriores a dicha enfermedad; tres dentro de los primeros 3 años y los otros dos completaron criterios diagnósticos en los 4 años siguientes, concluyendo que la PTT en niños es comúnmente asociado con LES, más que lo observado en pacientes adultos.²⁷ Chaket.al. expone el caso de una niña de 12 años con falla renal progresiva, pancitopenia, disfunción cerebral y PTT, realizando una revisión de la literatura de 1968 al 2003, de 21 casos en pacientes pediátricos con 17 niñas, edad promedio entre los 10 y 19 años y quienes en ningún caso se presentaron ambas enfermedades simultáneamente. Dentro de las características clínicas, principalmente se describieron 18 casos alteraciones renales (síndrome nefrótico y falla renal aguda) y neurológicas caracterizadas por crisis convulsivas, estupor, confusión y/o coma.²⁸ Yuen et.al reportaron el caso de un niño de 8 años de edad con antecedente de enfermedad de Kawasaki cuatro años previos a la presentación de LES asociado a PTT con Coombs directo positivo y más de 8 recaídas en 2 años sin alteraciones neurológicas y medición de ADAMTS13 e inhibidor negativo, por lo tanto no útil para el diagnóstico, ni tratamiento de emergencia. Esto ha sido reportado en otros estudios.^{40,41,42}

Por otra parte, Muscal et. al., describieron 8 casos en niños con PTT adquirido, de los cuales, seis tuvieron disminución de actividad de ADAMTS13 (< 5%), tres presentaron inhibidor de ADAMTS13 detectado, con desarrollo de enfermedad sistémica autoinmune, siete con LES y uno con SAF, cuyas manifestaciones clínicas fueron principalmente renales con proteinuria y falla renal en 6 pacientes, y neurológicas con cefaleas, parestesias y un caso con hemorragia cerebral. Además, la presencia de síntomas constitucionales caracterizados por fatiga y fiebre.²⁹

En Brasil, Campos et.al., reportaron dos casos de PTT adquirida y LES con una edad de 10 años, un femenino y un masculino ambos con fiebre, epistaxis y petequias generalizadas. Donde el varón presentó además hematuria macroscópica, hematemesis, así como convulsiones con hemiparesia y disartria secundaria a un infarto cerebral en área frontal derecha. La paciente femenina, presentó vomito, hematomas, cefalea y artritis en rodillas.³⁰

Se han descrito casos de LES y PTT adquirido, relacionados con otras manifestaciones iniciales como pancreatitis, podocitopatías, trombosis venosa profunda, y previamente a la presentación de LES un caso de cardiomiopatía de Takotsubo^{39,44, 45,46}.

Hayashino et.al, concluyeron que en pacientes con LES que presenten anemia hemolítica con Coombs negativo o trombocitopenia, debe ser considerado el diagnóstico de PTT adquirida, así como en aquellos en los que se detecte esquistocitos y trombocitopenia inexplicable, aún sin completar la presentación clínica de la péntada clásica de dicha enfermedad (Púrpura Trombocitopénica, Anemia Hemolítica Microangiopática (AHMA), Fiebre, Alteraciones neurológicas - fluctuación en el estado mental- y daño renal agudo), en ausencia de otras causas que la expliquen.^{31,40}

TRATAMIENTO.

La presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia con púrpura sin causa evidente, pueden ser suficientes para comenzar un tratamiento oportuno de PTT⁵, independiente del nivel de haptoglobina o de la actividad de ADAMTS13, debido al mal pronóstico de esta enfermedad.¹¹

Tsai y Chun-Yet en 1998, describieron que pacientes con PTT en los que se encuentran anticuerpos inhibidores de factor de Von Willebrand y de proteasa de escisión, responden a plasmaféresis, así como a la infusión de plasma, reportando que probablemente la plasmaféresis sin administración de plasma es relativamente inefectiva, debido a que no incrementaba la actividad de la proteasas rápidamente.⁷

El protocolo de tratamiento usualmente incluye un intercambio de plasma diario. Sin embargo, el régimen puede ser intensificado con un incremento en el intercambio de volumen o frecuencia de tratamiento en pacientes con poca respuesta. La plasmaféresis es el tratamiento de elección, ya que mejora la sobrevivencia de pacientes con PTT adquirida, en más del 80%.^{10,26} Estudios controlados han confirmado la superioridad de la plasmaféresis comparada con la infusión de plasma.⁶

Trachtman describió que los pacientes pediátricos tienen mayor probabilidad de responder al tratamiento de soporte, por lo que la plasmaféresis puede ser reservada para pacientes con indicadores de mal pronóstico.^{6,7}

Por lo tanto, podemos observar que el intercambio de plasma se enfoca en 2 objetivos que se requieren para la remisión de PTT: 1. Remover el inhibidor ADAMTS13 (IgG) y 2. Reemplazar la deficiencia de ADAMTS13.⁵

El intercambio de plasma se cree que controla la trombosis por la reposición de la enzima faltante hasta recuperar el ADAMTS13 endógeno sobre los inhibidores declinados. Muchos pacientes continúan teniendo disminución de ADAMTS13 durante la remisión, indicando que la respuesta inmune no disminuye completamente y los pacientes se encuentran en riesgo de recaída.⁴

En la PTT crónica, el inhibidor de ADAMTS13 persiste elevado, evitando la recuperación endógena. Hay evidencia de la utilidad de la plasmaféresis en pacientes sin déficit severo de ADAMTS13. Vesely demostró que la efectividad en este grupo fue de 75% en comparación a 88% en el grupo con déficit severo de ADAMTS13.^{4,5,11} Mientras que Hayashino et. al reportaron 2 casos de LES y PTT que remitieron sin necesidad de plasmaféresis.

La plasmaféresis debe continuarse hasta que se normalice el recuento de plaquetas hasta 150 mil por 2 días consecutivos.^{10,11}

El tratamiento con corticoesteroides puede ser útil en adición (no como monoterapia) al intercambio de plasma, en pacientes con autoanticuerpos a ADAMTS13, especialmente en quienes parecen tener una PTT idiopática o no responden a un primer tratamiento, produciendo la remisión, hasta en 30% de los pacientes. Se ha utilizado prednisona a dosis de 1 a 2 mg/kg/día o metilprednisolona 1 gr IV por 3 días.^{4,5,6,11,15} Sin embargo, un estudio sugiere que altas dosis de esteroide a 10mg/kg de metilprednisolona por tres días seguidos a 2 mg / kg / día podría estar asociado a mayores tasas de remisión en comparación con dosis de 1 mg/kg día.^{17,18}

Otros tratamientos como esplenectomía, agentes antiplaquetarios (aspirina, dipyridamol), o agentes inmunomoduladores como vincristina, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, y gammaglobulina intravenosa, pueden ser utilizados si no hay una adecuada respuesta al tratamiento inicial.^{5,6,10}

El rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20) ha sido utilizado para reducir células B e inducir remisión. George et.al. reportaron que el uso conjunto de plasmaféresis, con corticoesteroides en todos los pacientes con deficiencia severa de ADAMTS13, además de rituximab en pacientes con pobre respuesta inicial al tratamiento con plasmaféresis o con exacerbación de PTT al terminar la plasmaféresis, tuvieron una mejor evolución con menos complicaciones, sugiriendo que podría retrasar las recaídas.^{13,17} Jayabose reportó el uso de ciclosporina en forma aislada, o asociada al rituximab en casos de PTT refractario en niños, con adecuada respuesta.¹⁴ Su principal aplicación es en el PTTa asociado a LES.^{11,16} Sin embargo, la eficacia del rituximab en pacientes con PTT refractaria requiere rigurosas investigaciones.^{4,5,8,11}

PRONÓSTICO

El pronóstico de PTTa ha mejorado significativamente después de la introducción del intercambio de plasma, aun cuando hay factores que incrementan el riesgo de recaída, como la afección neurológica, cardíaca, trombocitopenia grave con la presencia de menos de 15 mil plaquetas en el segundo día de tratamiento y edad mayor a 60 años.⁵

A pesar de que muchos pacientes con PTT responden a la terapia inicial, cerca del 40% tendrán recaídas en un intervalo de 20 meses desde el episodio inicial. La mortalidad después del intercambio de plasma es menor a 10%. Algunos factores que incrementan la mortalidad es la edad mayor de 60 años, elevación persistente de DHL después de 2 tratamientos y síntomas neurológicos graves.^{5,6,11}

Además, se ha reportado que posterior a la presentación de PTT, muchos pacientes pueden presentar disminución en la actividad física y un incremento del riesgo para desarrollar hipertensión.⁵

COMPLICACIONES.

Las complicaciones se relacionan más frecuentemente con el intercambio de plasma y son debidas al catéter venoso como infección, hemorragia u obstrucción del mismo. Menos frecuente es la anafilaxia, enfermedad del suero o hipotensión.⁵

VII. RESULTADOS

Se revisaron 161 expedientes, encontrando dos casos de pacientes con LES y PTT adquirido simultáneamente. Un paciente era del sexo femenino quien se presentó en un inicio con datos de PTT adquirido a los 13 años de edad, 2 años previos al diagnóstico de LES; el otro masculino de 10 años de edad quien desde un inicio se presentó con datos de PTT adquirido y LES; el tercer caso fue en un hospital pediátrico del sector privado, correspondiente a una paciente del sexo femenino de 9 años de edad, quien presentó datos de PTT adquirido y LES al mismo tiempo (Tabla 2).

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

CASO	EDAD	GÉNERO	SÍNTOMAS INICIALES	SÍNTOMAS PRESENTES DURANTE EVOLUCIÓN
1	13 años	FEMENINO	Cefalea, escalofríos, fiebre, equimosis, petequias, epistaxis, hematemesis, ictericia.	Crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas Hematemesis.
2	10 años	MASCULINO	Dolor en epigastrio, gingivorragia, fiebre, ictericia, astenia, adinamia, hematoquecia, hematomas en piernas.	Hipertensión, retinopatía hipertensiva de ojo izquierdo, hematoma epidural frontal derecho sin complicaciones.
3	9 años	FEMENINO	Fiebre, cefalea, petequias, equimosis, dolor abdominal	Crisis convulsivas, ictericia, palidez, hematuria, insuficiencia renal.

CASO 1.

Paciente femenino de 13 años de edad, presentó en el 2010, palidez generalizada, cefalea, escalofríos, fiebre no cuantificada, equimosis y petequias diseminadas, acompañado de artritis y mialgias por lo que acude a su Hospital, donde se reporta hemoglobina de 10mg/dl y plaquetas de 10,000. Posteriormente presentó epistaxis, hematómesis y descenso de hemoglobina a 7.9 mg/dl, con crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas en una ocasión y TAC normal.

Es referida al INP donde se reporta DHL en 1192. El servicio de Hematología realizó diagnóstico de PTT, recibiendo tratamiento con plasmaféresis en 6 ocasiones y metilprednisolona, con mejoría.

Asintomática hasta julio del 2012 cuando tenía 15 años de edad, siendo valorada nuevamente por malestar general, palidez, pérdida de peso de 2 kg, edema de pies y manos, disnea, mialgias y artralgias. A la exploración con anasarca, derrame pericárdico y pleural.

En recolección de orina presencia de proteinuria mayor a 500mg, con lo que se realiza diagnóstico de LES y se inició tratamiento con pulsos de esteroide. A su ingreso al INP presentaba dolor óseo generalizado, úlceras orales y petequias en miembros pélvicos, por lo que se tomó biometría hemática que reportó hemoglobina de 8.3mg/dl y 125 000 plaquetas.

En el Ecocardiograma se encontró derrame pericárdico leve sin repercusión hemodinámica. Durante su estancia, presentó vasculitis retiniana, serositis, afección renal con proteinuria en rango nefrótico (2.5 g/día), anemia con Coombs positivo, linfopenia 500, ANA +++ difuso. Biopsia renal reportó nefritis lúpica clase IV.

Con los criterios de anemia hemolítica, úlceras orales, artritis, nefritis, derrame pleural y pericárdico, así como la presencia de Anticuerpos Antinucleares positivos, se realizó el diagnóstico de LES con antecedente de PTTa (con los criterios de anemia hemolítica microangiopática, púrpura trombocitopénica, fiebre y alteraciones neurológicas), iniciando tratamiento con bolos de Ciclofosfamida y Metilprednisolona con mejoría.

CASO 2.

Paciente masculino de 10 años de edad, con antecedente familiar de tía paterna con LES. Inició su padecimiento 15 días previo a su ingreso al hospital, con astenia, adinamia, hiporexia, dolor epigástrico irradiado en cinturón de intensidad 7/10, fiebre cuantificada hasta 39°C, evacuaciones melénicas, vómito y 7 días previos presencia de hemorragia gingival leve y equimosis. Dos días antes, presentó edema de extremidades inferiores sin desencadenantes aparentes. En su primera valoración en el INP se encontró con adenomegalias cervicales de 0.5 cm, 2 ganglios supraclaviculares izquierdos, gingivorragia e hígado de 3x3x3 del reborde costal. En estudios se reportó una Hemoglobina de 7.5, plaquetas 129 mil. Tiempo de Protombina (TP) de 58 y Tiempo de tromboplastina (TTP) sin coagular. Se descarta malignidad por AMO (aspirado de médula ósea) normal y se inicia tratamiento con transfusiones de plasma fresco congelado, paquete globular y vitamina K.

Persiste con sangrado activo y fiebre, con cuadro compatible de neumonía tratado con ceftriaxona y dicloxacilina, sin complicaciones. Se le toman laboratorios con resultado del frotis de sangre periférico de 1 eritrocito fragmentado cada 5 a 6 por campo, ANA ++, Examen General de Orina (EGO) con hematuria y proteinuria, recolección de orina de 24 hrs con proteinuria en rango nefrótico 2.9 gr/día, DNA doble cadena ++, C3 25, C4 3.4, IGG 1690, IGM 172, IGA 318. ANTIB2 glicoproteína IGA 30.45, IGG 81.63, IGM 98.6, ACL IGA 5.7 (-), IGG POSITIVO 25.4, IGM 28.5 y linfopenia de 1500, hipergammaglobulinemia, Coombs positivo por anticuerpos fríos. Se realizan estudios para hepatitis B, C, HIV-1-2, Sífilis y Chagas todos con resultado negativo, así como anticuerpos anti ADAMTS13 con resultado de 36 (positivo mayor 15). Ultrasonido abdominal, sin alteraciones. Se realizó TAC de cráneo simple por cefalea y datos de sangrado activo, reportándose hematoma epidural de 0.9 cm, frontal derecho. Durante su evolución en el INP, presentó hipertensión y retinopatía hipertensiva en ojo izquierdo, sin datos de vasculitis lúpica. Valorado por los servicios de neumología, hematología y cardiología por presencia de soplo inocente sin complicaciones. Fue tratado con bolos de metilprednisolona.

Tuvo incremento de creatinina de 0.7 a 1.2, con datos de sobrecarga hídrica, edema de extremidades superiores, hipoalbuminemia de 2.1, triglicéridos elevados y proteinuria de 11gr/día,

Haptoglobina 6.62 (nivel bajo), no se identifican clonas con fenotipo de HPN deficiente. Anti B2 glicoproteínas IGA 30.45, IGG 81.03, IGM 98.6, subpoblaciones para CD3+/CD4-/CD8 en niveles altos 5%. Autoanticuerpos de tipo IgG (inmunoglobulina G) contra la proteína de clivaje ADAMTS13 y una disminución en el porcentaje de actividad.

De acuerdo a los criterios hematológicos (trombocitopenia, linfopenia, anemia), renales (proteinuria), derrame pleural derecho, Coombs +, ANA ++, SAF (Anti B2 IgA + 32.2) se realizó el diagnóstico de LES, con PTTa, ante la presencia de anticuerpos IgG contra proteína de clivaje anti ADAMTS13 positivo en 36, actividad de ADAMTS13 en límites bajos normales, reporte de células en casco ++, plaquetopenia, anemia (presencia de 1 eritrocito fragmentado cada 5 a 6 por campo. Se administraron siete bolos de metilprednisolona, gammaglobulina intravenosa en dos ocasiones y ciclosporina que se suspende por presencia de hipertensión. Posteriormente tratado con ácido micofenólico, y tres dosis de rituximab, con posterior determinación de ADAMTS13 de 81.96%, con anticuerpos IgG anti ADAMTS 13 en 23.5 y haptoglobina en 94.7 mg/dl, hemoglobina de 10.1, plaquetas 150 mil, DHL 257, sin anemia microangiopática trombótica y sin recaídas.

CASO 3.

Paciente femenino de 9 años de edad, previamente sana, con antecedente familiar (papá) de vitíligo y primo materno con diagnóstico de púrpura no especificada.

Inició su padecimiento 3 meses previos a su ingreso con lesiones vesiculares en cavidad oral y 2 semanas previas a su primera valoración en hospital, con lesiones en cavidad oral, tipo úlceras acompañado posteriormente de artralgias de predominio en codo derecho, sin artritis con palidez de tegumentos y petequias con equimosis a nivel de extremidades inferiores, así como cefalea frontal tipo pulsátil holocraneana, siendo valorada por facultativo, le toman biometría hemática

que reportó trombocitopenia y anemia (Hb de 10.4 y plaquetas de 18,000). Se le tomó AMO con reporte de celularidad normal, megacariocitos normales a disminuidos y con reporte de incremento de serie roja y granulocítica a expensas de formas maduras, sin blastos. Dentro de los laboratorios con proteinuria de 899 mg/día, ANA positivo patrón moteado fino 1: 2560, anticuerpos contra DNA nativo doble cadena positivo de 381.6 U (rango normal <100), C3 29.4 (rango normal 50-100), C4 3.66 (rango normal 16-20), Coombs directo POSITIVO, DHL 4790 (máxima de 5730), TGP 90, TGO 117, BT 3.4, BD 0.2, BI 3.2, así como inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA en rangos normales, ENA-6, anticuerpos antifosfolípidos, panel viral de hepatitis, anti HIV, anticuerpos contra Herpes y parvovirus negativos. Se realizó USG que reportó derrame pleural bilateral de predominio izquierdo y piocolecisto que requirió colecistectomía laparoscópica. En ecocardiograma se observó derrame pericárdico no compresivo con ligera hipertensión pulmonar pero buena función ventricular izquierda FEVI 88%. Durante su evolución presentó, además de crisis convulsivas, hematuria macroscópica.

Con base en criterios hematológicos (trombocitopenia y anemia), cutáneos (úlceras orales), afección a serosas (derrame pleural y pericárdico) y afección renal (proteinuria) con resultado laboratorio ANA y DNA nativo POSITIVOS, se realizó el diagnóstico de LES, aunado con PTT caracterizado por anemia hemolítica microangiopática con reporte de esquistocitos +++, púrpura trombocitopénica trombótica y niveles de haptoglobulinas < 26.

Tratada a base de plasmaféresis en 4 ocasiones, rituximab 4 dosis, pulsos de metilprednisolona y dosis de gammaglobulina intravenosa con mejoría clínica. Últimos laboratorios, biometría hemática con Hb de 9.5, Hto 30.1, plaquetas de 326 mil, DHL 652, GGT 23, BT 1, BD 0.4, BI 0.6, TGO 16 y TGP 29.

La presentación simultánea de PTT adquirido y LES fue en 2 casos, uno de sexo masculino y otro femenino.

Los síntomas reportados durante la evolución de la enfermedad, fueron variables (TABLA 3). Los 3 pacientes iniciaron con síntomas generales, fatiga, fiebre y cefalea, aunados a datos de sangrado en distintos aparatos y sistemas, con presentación desde equimosis, petequias, gingivorragia o epistaxis. Además, presentaron datos de afectación en sistema gastrointestinal caracterizado por hematoquecia, hematemesis y dolor abdominal.

En el caso número uno (paciente femenino) debutó con PTTa, presentando síntomas principalmente a nivel de sistema nervioso central con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, pero TAC de cráneo normal. Dos años después, presentó criterios clínicos de LES. Los casos segundo y tercero debutaron con PTTa y LES concomitantemente; el caso número 2 se trataba de un masculino de 10 años de edad quien desde un inicio tuvo datos de PTT adquirido y LES con la presencia de sangrado en diferentes sistemas (petequias, epistaxis, hematemesis), además presentó hipertensión y como consecuencia retinopatía hipertensiva y hematoma epidural sin crisis convulsivas; el tercer caso ocurrió en un hospital pediátrico del sector privado, correspondiente a una paciente del sexo femenino de 9 años de edad, quien presentó datos de PTT adquirido y LES simultáneamente, con datos para diagnóstico de PTTa.

TABLA 3. SÍNTOMAS POR SISTEMAS

CASO	Generales				Derma- tológicos	Oronaso- faríngeo	Gastrointestinales			Neurológicos	
	Fiebre	Fatiga	Artralgias	Edema de extremidades inferiores			Petequias o equimosis	Dolor abdominal	Náuseas	Vómitos	Cefalea
1	Si	Si	Si	Si	Petequias	Epistaxis	No	No	Hematemesis	Si	Si
2	Si	Si	No	Si	Equimosis	Gingivorragia	Si	No	no	Si	no
3	Si	Si	Si	No	Petequias y equimosis	Úlceras orales	Si	Si	Si	Si	Si

Respecto a los estudios de laboratorio, llama la atención que nuestros 3 pacientes, tuvieron reporte de Coombs positivo (Tabla 4). En el primer caso no presentaba en ese momento PTTa, pero en los otros 2 casos sí tuvieron datos de LES y PTTa al mismo tiempo. Además, presentaron tiempos de coagulación alargados.

TABLA 4. ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS

CASO	COOMBS	Anticuerpos antinucleares (ANA)	Anticuerpos AntiDNA nativo Doble cadena (Positivo >100)	C3 (Normal 50-100)	C4 (Normal 16-20)	AntiB2 Glucoproteína	AntiCardiolipinas	Niveles de ADAMTS13	Anticuerpos Anti ADAMTS13 (Positivo >15)
1	(+) 1:2	+++ DIFUSO	-	24.7	5.7	Negativos	Negativos	-	-
2	(+) 1:8	++ MOTEADO	(++)	23	3.4	IGA:30.45(+) IGG:81.03(+) IGM:98.6 (+)	IGA: 5.7 (-), IGG:25.4(+), IGM: 28.5 (+).	30-40%	36
3	(+) 1:8	1:2560	381	29	3.6	Negativos	Negativos	< 5%	-

(+):POSITIVO,Número de cruces positivo, -: No se cuenta con resultado. < : Menor

En nuestros 3 pacientes se realizó AMO para descartar malignidad (Tabla 5). En el primer paciente se observó hiperplasia de serie roja y megacariocitos no productores de plaquetas. En los otros dos pacientes se reportó celularidad normal, sin presencia de blastos. En dos de los casos se reportó el frotis de sangre periférica con datos de anemia hemolítica.

TABLA 5. ESTUDIOS HEMATOLÓGICOS

CASO	FSP*	AMO	HAPTOGLOBULINA
1	Anemia hemolítica microangiopática.	Hiperplasia de serie roja, megacariocitos no productores de plaquetas	No se realiza
2	1 eritrocito fragmentado cada 5 a 6 p por campo.	Celularidad normal, megacariocitos normales sin producción de plaquetas, no se observan células inmaduras ni células anormales.	6.62
3	-	Celularidad normal, megacariocitos normales a disminuidos, incremento de serie roja, sin blastos.	< 26

*FSP: Frotis de sangre periférico; AMO: Aspirado de Médula Ósea; -:No se cuenta con información.

A nuestros 3 pacientes se les realizó TAC de cráneo (Tabla 6), ante los datos de trombocitopenia y cefalea, reportándose solo en el caso número dos, un hematoma epidural frontal derecho, sin repercusión y sin presentar crisis convulsiva o algún deterioro neurológico. Y en nuestro caso número tres, a pesar de haber presentado crisis convulsivas, la TAC de cráneo se encontró sin alteraciones.

TABLA 6. ESTUDIOS DE IMAGEN

CASO	ULTRASONIDO	Tomografía Axial Computarizada (TAC)	Ecocardiograma
1	No se realiza	Cráneo: Normal	Derrame pericárdico leve sin repercusión hemodinámica
2	USG abdominal: Normal	Cráneo: Hematoma epidural frontal derecho de 0.9 cm	Normal, sin derrame. FEVI 75%
3	USG abdominal: Pícolecisto, derrame pleural derecho, líquido libre en ambas fosas ilíacas de predominio derecho, hepatomegalia, colecistitis alitiásica.	Cráneo: normal.	Derrame pericárdico no compresivo con ligera hipertensión pulmonar, pero buena función ventricular izquierda FEVI 88%.

VIII.DISCUSIÓN

La presentación de PTTa en la mayoría de los adultos precede al diagnóstico de LES hasta 25 años después de un episodio inicial de PTTa^{23,27}. Sin embargo, respecto a lo reportado en la literatura para la población pediátrica, así como en nuestros tres pacientes, es la presentación simultánea de ambas enfermedades lo más frecuente, ya que sólo en 5 casos se ha reportado primero un cuadro de LES y posteriormente PTTa.

TABLA 7. CASOS REPORTADOS CON PTTa Y LES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

AÑO	Autor/ País.	Diagnóstico inicial	Edad años	Sexo	Características clínicas antes de diagnóstico	Características clínicas durante la evolución.	Tratamiento	Evolución
1968	Lusher et. al. (Estados Unidos)	Simultáneo	14	F	Fiebre, náusea, vomito, diarrea, sangrado generalizado, ictericia, hematuria, proteinuria	-Ictericia, Falla renal aguda, cefalea, rigidez de cuello.	-Heparina. -Esteroides oral e intravenoso.	Remisión parcial
1968	Alpert et. al. (Estados Unidos)	LES por 5 años y PTT como evento terminal	16	F	Fiebre, artralgias, sangrado vaginal y piel, convulsiones, síndrome nefrótico, falla renal aguda, gangrena en pierna derecha.	-	-	Finalizado (Trombosis generalizada y hemorragia)
1974	Dekker et. al. (Estados Unidos)	LES 2 años antes de PTT.	17	M	Sangrado, convulsiones, confusión.	-	-Esteroides. -Aspirina, -Plasmaféresis	Remisión completa
1980	Oenet. al. (Canada)	LES, 5 años antes.	17	F	Rash malar, purpura, ictericia, dolor abdominal, hipertensión, hematuria, proteinuria, convulsiones, confusión, hemiparesia.	-	-Pulsos de MPD -Plasmaféresis.	Remisión a los 12 meses
1981	Gatenby et. al. (Estados Unidos)	PTT 3 años previos.	12	F	Fiebre, proteinuria, somnolencia, fotosensibilidad, vasculitis, síndrome nefrótico.	- Nefritis lúpica	-Aspirina. -Dipiridamol -PDN oral.	Remisión completa.
1990	Jonhsson y Fink et. al. (Estados Unidos)	Simultáneo	10	F	Fiebre, rash, sangrado, proteinuria, hematuria, artritis.	-	-Plasma fresco congelado. -Plasmaféresis. -PDN oral.	Remisión completa.
1994	Brayet. al. (Estados Unidos)	PTT 3 meses antes de LES.	18	F	Fatiga,menorragia y diarrea (2 semanas previas). Astenia, ortostasis, náusea, vómito biliar.	-	-PDN oral. -Plasmaféresis	Remisión completa.
1996	Myunget. al. (Korea)	PTT 2 años antes.	17	M	Fiebre, úlceras orales, afasia, hipertensión	Proteinuria, hematuria, falla renal aguda, convulsiones, alopecia.	- PDN oral -Pulsos de MPD -Plasmaféresis. -Ciclofosfamida.	Remisión completa.
1998	Caramaschi et. al. (Italia)	Simultáneo	14	F	Fiebre, rash malar, vasculitis, artritis	Proteinuria, falla renal aguda.	-PDN oral. -Plasmaféresis.	Finalizado (hemorragia pulmonar).
1999	Perez-Sanchez et. al. (España)	LES 3 años previos.	16	F	Hipertensión, proteinuria, hematuria	Falla renal aguda, papiledema, convulsiones, confusión, fiebre.	-Pulso de esteroide. -Plasmaféresis. -Ciclofosfamida intravenosa.	Remisión parcial.
1999	Pérez-Sánchez et. al. (España)	Simultáneo	17	M	Malestar general, petequias, cefalea, edema.	Hematuria, hipertensión, proteinuria, falla renal aguda, melena.	-Pulsos de esteroide. -PDN oral. -Plasmaféresis. -Ciclofosfamida intravenosa.	Remisión completa a los 2 años.
1999	Brunner et. al. (Canadá)	PTT 4 meses previos.	11	F	Fiebre, epistaxis, petequias y fatiga.	Hipertensión, mialgias,artritis, fofobia y dolor abdominal con cefalea persistente.	-Esteroides -Plasmaféresis.	Remisión completa

1 9 9 9	Brunner et.al. (Canadá)	PTT 18 meses antes.	15	F	Ictericia, Petequias con múltiples equimosis y menorragia. Mareo, entumecimiento peri oral, hemiparesia y afasia.	Estupor, esplenomegalia y debilidad de hemicuerpo izquierdo. 18 meses de primer evento tuvo datos de artritis con rash en dorso de manos compatible con LES cutáneo.	-Plasmaféresis. -Aspirina -Dipiridamol.	Remisión completa
	Brunner et.al. (Canadá)	PTT 5 años previos.	14	F	Mareos, fatiga, cefalea bitemporal, dificultad para respirar, dolor abdominal, artralgias, rigidez masculina, Petequias, equimosis y esplenomegalia.	Hemiparesia derecha, hematuria macroscópica. Hipertensión, cefalea con escotoma.	-GGIV. -Plasmaféresis. -Plasma fresco congelado. -Esteroides orales.	Remisión completa a los 5 años.
	Brunner et.al. (Canadá)	PTT 3 años previos.	10	F	Ictericia, Petequias, epistaxis severa y dolor abdominal generalizado. Petequias.	Artritis, rash maculopapular, cefalea y proteinuria.	-Aspirina. -Plasmaféresis. -Esteroides -Plasma fresco congelado.	Remisión completa
	Brunner et.al. (Canadá)	PTT 4 meses previos.	16	F	Fatiga, pérdida de peso, Petequias y equimosis. Cefalea con escotoma y episodios de ceguera izquierda por una 1 hora.	Cefalea con escotoma. Dolor abdominal Uveítis, artralgias, foto sensibilidad, y vasculitis en hombro. Fenómeno de Raynaud.	-Plasmaféresis -Esteroides.	Remisión completa
2 0 0 1	Gungoret.al (Suiza)	Simultáneo	12	F	Fatiga, rash malar, Petequias,	Fiebre, hematuria, afasia, debilidad de extremidad.	-Esteroides -GGIV	Remisión completa
2 0 0 1	Sakarcanet.al.	Simultáneo	15	F	Estado epiléptico	Falla renal aguda, ictericia.	-Esteroides orales. -Plasmaféresis -Ciclofosfamida	Remisión completa
2 0 0 2	Tsaoet.al (Taiwán)	Simultáneo	13	M	Fiebre, ictericia, síndrome nefrótico, hematuria, proteinuria	Falla renal aguda.	-Pulsos de MPD. -Ciclofosfamida intravenosa.	Remisión completa
2 0 0 2	Taheret.al. (Libano)	Simultáneo	16	F	Cefalea, Hemiparesia	Convulsiones, coma, rash malar.	-PDN oral. -Plasmaféresis.	Remisión completa.
2 0 0 3	Chak (Hong Kong)	Simultáneo	12	F	Rash malar, úlceras orales, proteinuria, hematuria, edema generalizado, hipertensión. Derrame pleural y pericárdico.	Hipertensión, Anemia y trombocitopenia persistente. Oliguria (falla renal aguda) Estado mental alterado (confusión).	- Antihipertensivos -Pulsos de MPD -Ciclofosfamida, y -Plasmaféresis.	Remisión completa.
2 0 0 7	Yuenet.al (Hong Kong)	Simultáneo Enf. de Kawasaki 8 años previos.	8	M	Dolor de rodillas por 2 semanas y rash vasculítico en pulpejos de dedos y pabellones auriculares, fiebre, Petequias, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia e hipertensión.	Nefritis	-Plasmaféresis. -PDN -Ciclofosfamida -Esteroides oral.	9 recaídas, 8 con baja actividad de LES

2008	Eyminet.al (Chile)	PTT	15		Petequias, epistaxis. Orina oscura.	Estable.	Plasmaféresis Esteroides	Remisión
2011	Thampiet.al (Estados Unidos)	LES	9	F	Esquistocitos y niveles bajos de ADAMTS13. Datos de LES.	Choque séptico	Plasmaféresis	Remisión
2013	Campos et.al (Brasil)	Simultáneo	10	M	Fiebre, Rash petequeial, sangrado nasal y oral, hematuria macroscópica, hematemesis.	Convulsiones, hemiparesia y disartria secundaria a infarto frontal izquierdo. Anorexia, fotosensibilidad, eritema malar y palmar, artralgia y hepatomegalia.	-Pulsos de MPD -Plasmaféresis. -Cloroquina.	Remisión con hemiparesia como secuela.
	Campos et.al (Brasil)	Simultáneo	10	F	Palidez de tegumentos, rash petequeial, hematomas, epistaxis, fiebre, alopecia, vómitos, cefalea y artritis de rodillas	Estable.	-Pulsos de MPD -Plasmaféresis -Azatioprina -Cloroquina.	Remisión completa a los 6 meses.

PDN: Prednisona; MPD: Metilprednisolona; GGIV: Gamaglobulina Intravenosa; - no se cuenta con información.

Datos tomados de 11, 16,25,28,30,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57.

Dentro de las características clínicas en nuestros niños, así como lo reportado por autores como la Dra. Brunner, et.al., encontramos síntomas iniciales inespecíficos como fiebre, cefalea, fatiga, malestar general y datos de sangrado caracterizado por epistaxis y/o petequias, como sintomatología inicial.² Presentándose posteriormente afectación gastrointestinal con sangrado y daño renal observado por proteinuria. La sintomatología a nivel de sistema nervioso central, generalmente se presenta en una etapa avanzada de la enfermedad, y en algunos casos no se ve afectado.

Respecto a los estudios de laboratorio, concuerda con lo reportado en la literatura, ya que los 3 pacientes presentaron DHL elevado durante la enfermedad. Asimismo, encontramos la presencia de Coombs positivo en 2 de nuestros pacientes simultáneamente con la presencia de PTTa, respecto a esto, se ha descrito que la anemia hemolítica en pacientes con LES descarta PTTa, por lo que si existe anemia, pero Coombs negativo, se debe buscar sistemáticamente esquistocitos. Sin embargo, también hay reportes de casos de LES y PTTa con Coombs positivo como en el caso de nuestros tres pacientes. Jiang reporta 22.5% de casos con Coombs directo positivo con características clínicas de PTTa,

lo cual refiere -podría ser parte del fenómeno autoinmune de LES y no en contra del diagnóstico de PTTa-.²⁶ Como hallazgo en nuestro estudio encontramos la presencia de TTP alargado, lo cual no se encuentra reportado en la literatura, pero que pudiera también ser parte de los mecanismo autoinmunes desencadenados durante PTTa y LES.

En lo que respecta a los niveles de ADAMTS13, Moore encontró un déficit de la enzima ADAMTS13 en 6 de 20 pacientes con PTT inmunológico. 5 de 10 con trombocitopenia asociada a LES, pero no se hace referencia a los valores de actividad de ADAMTS13. Mientras que Han Mou Tsai⁴ describe dentro de las varias etiologías observadas en pacientes con datos clínicos de PTTa pero sin deficiencia de ADAMTS13, al LES, por lo que es imperativo investigar la presencia de causas subyacentes en pacientes sin deficiencia de ADAMTS13 y datos de PTTa. En nuestros pacientes sólo contamos con la medición de ADAMTS13 en 2 de ellos, cuyos valores fueronde 30 a 40% en el primer caso, y de < 5% en el caso número tres, estadística que concuerda con lo reportado en la literatura, respecto a que no todos los casos de PTT y LES presentan una deficiencia de ADAMTS13, esto probablemente sea secundario a los sistemas inmunológicos involucrados en ambas patologías, por lo tanto, no hay que retrasar el tratamiento ante la espera de dicho resultado.¹¹

IX. CONCLUSIONES

El diagnóstico oportuno entre LES y PTTa, a pesar de su reconocimiento hace más de 70 años, continúa siendo un reto. Aun cuando la PTTa se define por presencia de la péntada clásica de manifestaciones (Púrpura Trombocitopénica, AHMA, fiebre, alteraciones neurológicas <fluctuación en el estado mental> y daño renal agudo), el inicio del tratamiento debe considerarse lo más pronto posible ante la presentación única de AHMA y púrpura trombocitopénica que son 2 criterios considerados mayores, esto debido a que los otros componentes de la péntada pueden o no aparecer durante la evolución de la enfermedad.

La presentación de una enfermedad autoinmune como el Lupus Eritematoso Sistémico, que se sabe puede afectar varios órganos o sistemas, complica aún más el diagnóstico de PTTa por la sobreposición de manifestaciones clínicas entre estas dos enfermedades, en especial pacientes pediátricos en quienes, muchas veces, no se sospechan estas patologías.

Como herramienta inicial para el diagnóstico, la trombocitopenia es mucho más fácil de detectar que los esquistocitos en sangre periférica, por lo que se vuelve útil para sospechar una microangiopatía trombótica en pacientes con LES, ante quienes, siempre debemos pensar en PTT como diagnóstico diferencial cuando exista trombocitopenia aunado a la variable presentación clínica de cada paciente, quienes pueden iniciar con datos de sangrado en diversos sistemas, predominantemente neurológico, gastrointestinal y renal. Por lo tanto, es necesario estar atentos ante entidades autoinmunes y datos de sangrado.

Respecto a los estudios de laboratorio que apoyan el diagnóstico de PTTa, se debe tener cautela al no encontrar parámetros como una deficiencia de ADAMT13, que puede no estar presente al momento del diagnóstico. Respecto a esto último, también se debe considerar que los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el LES pueden afectar la presentación de PTTa, con resultados que no son esperados cuando se presenta cada patología aisladamente, pero que si se han reportado en pacientes con ambas patologías, como es el Coombs positivo que no es habitual encontrarlo en pacientes con PTTa sin LES.

Concluimos que para el diagnóstico de PTT adquirido y LES, la clínica es parte fundamental. El tener una alta sospecha en pacientes pediátricos con malestar general y datos de sangrado a cualquier nivel, puede ser el camino para iniciar un abordaje certero con la toma de estudios de laboratorio que apoyen el diagnóstico de PTTa y LES, los que pueden ser positivos o no en estos pacientes al inicio de la enfermedad. Lo anterior, con el objetivo de no retrasar un tratamiento oportuno y evitar un desenlace fatal en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggenenti P, Noris M., Remuzzi G., Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*, 2001.60:8-31-846.
2. Moake J. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*.2002 Aug 347 (8): 589-600.
3. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325:398-403
4. Han-Mou Tsai. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*, 2006. Jul; 70(1): 16-23.
5. Said A., Haddad R., Stein R., Lerma E. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Dis month*: 2014 (60); 500-504.
6. Trachtman H. HUS and TTP. *PediatrClin North Am*. 2013 60(6): 1513-1526.
7. Han Mou Tsai, Chun Yet E. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med*. 1998.
8. Furlan M, Robles R, Galbusera M. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *NEJM*. 1998. 339 (22): 1578-1584.
9. George J., Nester C. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Eng J Med*: 2014, 371(7);654-66.
10. George J. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Eng J Med*: 2006, 354(18); 1927-35.
11. Eymin G., Andrade A., Andresen M., Pereira J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: experience in 18 cases and literature review. *Rev. Med. Chil*. 2008 Dec; 136(12): 1518-1527.
12. Fayyaz A, Igoe A., Kurien B, Danda D., et. Al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus science and medicine* 2015; 1-17.
13. George J., Al-Nouri Z. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology* 2012: 604-609.

14. Mariotte E., Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: from diagnosis to therapy. *Curr Opin Crit Care*: 2015 (21); 593-601.
15. Jayabose S., Nowicki T., Dunbar J., Levendoglu O., Ozkaynak M., Sandoval C. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Children: A Single Institution Experience. *Indian J Pediatr*: 2013; 80(7): 570-575.
16. Steele M., Chen H, Steele J, Chan A, Lau K, Thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatric patients. *Chin J Contemp Pediatr*. 2012; 14 (11);803-810.
17. Reza M. Review of Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Post-Renal Transplant TMA. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2006; 17(2):235-244.
18. Balduini C., Gugliotta L, Luppi M, et. al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010: (89); 591-596
19. Roriz m, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et.al. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine* 2015; 94(42) : 1-6.
20. Berrón RD. Et.al. Enfermedades autoinmunitarias en el niño. *Alfil*: 2007. Cap 3. Pag. 19-43
21. Levy D., Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin N Am*. 2012. P 345-364.
22. Simeon Aznar C., Cuenca R., Fonollosa V., Bosch J., Thrombotic thrombocytopenic purpura preceding systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51:396-398.
23. Musio F., Bohlen EM, Yuan CM, et.al. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 1-19.
24. Ferro H., Roel J., Lantos J., Grassi D., Korin J. Púrpura trombocitopénica trombótica y lupus eritematoso sistémico tres casos con presentación simultánea. *Med*. 1999; 59: 739-742.
25. Hamasaki K., Mimura T., Kanda H., Kubo K., Setoguchi K., Satoh T., Misaki Y., Yamamoto K. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*: 2003; 22: 355-358.

26. Jiang H, An X, Li Y, Sun Y, Shen G, Tu Y, Tao J. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011. *Clin Rheumatol* 2014; 33 (3): 419-27.
27. Brunner H., Freedman M., Silverman D. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthritis and rheumatism*. 1999. 42 (1): 2346-2355.
28. Chak WK, Lam DS, Lo WH, Hui CM, Wong SN. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a rare complication in childhood systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Hong Kong Med J* Vol 9 No 5 October 2003. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a rare complication in childhood systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Hong Kong Med J*. 2003 Oct;9(5):363-8.
29. Muscal E., Edwards R., Kearney D., Hicks J, Myones B., Teruya J. Thrombotic Microangiopathic Hemolytic Anemia with Reduction of ADAMTS13 activity.
30. Campos I, Spadoni M, Michelin C., Jesus A., Carneiro J., Almeida cl. Thrombotic thrombocytopenic purpura at presentation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. Case report. *Rev. Bras Reumatol* 2013; 53(1); 120-126.
31. Hayashino Y, Ishimaru H., Hatta K. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an etiology of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: case report. *Mod Rheumatol* 2003; 13: 256-260.
32. Lansigan F., Isufi I., Tagoe C. Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: the role of ADAMTS13. *Rheumatology* 2011;50:824-829.
33. Thachil J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: is there more than ADAMTS13?. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 634-5.
34. García R., Mas E, Mas M., Milla M., Marco J, Beltran J., Cañigral G., Belmonte. Lupus eritematoso sistémico y púrpura trombótica trombocitopénica: un caso refractario sin actividad lúpica asociada.

35. Letchumanan P., Ng H., Lee L., Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2009; 48: 399-403.
36. Merayo J., Demichelis R., Rajme S., Aparicio L., Barrera A., Alcocer J., Gómez D. Risk factors and clinical profile of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus patients. Is this a distinctive clinical entity in the thrombotic microangiopathy spectrum?: A case control study.
37. Bohm I. Apoptosis: the link between autoantibodies and leuko/lymphopenia in patients with lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2004; 33 (6): 409-16.
38. Gugliesi F, Bawadekar M., De Andrea M, Dell'Òste V, Caneparo V, Tincani A, et. Al. 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, 8(5): e63045.
39. Singh R., Saunders B., Scopelitis E. Pancreatitis leading to thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. *Lupus* 2003; 12; 136-139.
40. Yuen L., Lai W., Tong P., Poon W, Tse K., Chiu M., Recurrent Thrombotic thrombocytopenic Purpura in a Young Boy with Systemic Lupus Erythematosus. *JCR* 2007; 13 (4); 224-228.
41. Blum D, Blake G. Lupus associated thrombotic thrombocytopenic purpura like microangiopathy. *World J Nephrol*. 2014;4(5): 528-531.
42. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fukimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microrangiopathies in patients with connective tissue disease. *ThrombHaemost* 2009; 102: 371-378.
43. Changcharoen B., Bolger D. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of systemic lupus erythematosus with acquired ADAMTS13 antibody. 2015: *BMJ*.
44. Delgado G., Cámara C., Infante A., Colunga P., Alarcón G., Armenta A., Villarreal H. Pure lupus podocytopathy first presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura like syndrome. *ClinRheumatol* 2015:

45. Mashhadi M., Bari Z. Thrombotic thrombocytopenic purpura and deep vein thrombosis as the presenting manifestations of systemic lupus erythematosus: A case report and review of literature. *J Res Med.* 2011; 16(8): 1082-1088.
46. Georgiades F., Demosthenous S., Braimi M., Tsitskari T., Psarelis S. Takotsubo cardiomyopathy and thrombotic thrombocytopenic purpura preceding a lupus diagnosis: a case report. *Lupus* 2015; 24; 1443-1447.
47. Lusher J. Bachmann F., Robson AM, Kahn L. The hematological aspects of a case of systemic lupus erythematosus. *Clin. Pediatr (Phila)* 1968; 7: 203-15.
48. Alpert LI. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *J Mount Sinai Hosp NY* 1968, 35: 165-173.
49. Dekker A, O'Brien ME, Cammarata RJ. The association of thrombotic thrombocytopenic purpura with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 1974; 267: 243-249.
50. Oen K, Petty RE, Scoroder ML, Briggs EJ, Bishop AJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a girl with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980; 7:727-729.
51. Gatenby PA, Smith H., Kirwan P, Leuer CS. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and review of literature. *J Rheumatol* 1981; 8: 504-550.
52. Jonhsson OG., Fink CW. Systemic lupus erythematosus presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Rheumatol* 1990; 17: 973-974.
53. Bray VJ, West SG, Kristo DA. Simultaneous presentation of thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South med J*: 1994 87: 827-830.
54. Myung SJ, Yoo B., Lee KH, et.al. A case of systemic lupus erythematosus developing two years after remission of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Korean J Intern Med* 1996; 11: 178-182.
55. Caramaschi P., Riccetti MM., Pasini AF., Savarin T. Biasi D., Todeschini G. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of three cases and review of the literature. *Lupus* 1998; 7: 37-41.

56. Perez-Sanchez I., Anguita J., Pintado T. Use of cyclophosphamide in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus: report of two cases. *Ann Hematol*: 1999, 78: 285-287.
57. Gungor T., Furlan M., Lammle B., Kuhn F., Seger RA. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient suffering from acute systemic lupus erythematosus (letter) 2001: 40: 940-942.
58. Sakarcan A., Stallworth J. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case and review. *Pediatr Nephrol* 2001: 16: 672-674.
59. Tsao CH. Hsueh S, Huang JL. Initial presentation of hemolytic uremic syndrome in a boy with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2002; 21: 161-4.
60. Taher A. Badreddine R., Deeb J, Uthman I. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood: comment on the article by Brunner et. al. (letter) *Arthritis Rheum* 2002: 46: 1410.
61. Thampi S., Salmi D., Imashuku S., Ducore J., Satake n. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a child with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011; 33(3): 221-223.