

Marvila Intriago B.  
Becada Hematología  
Hospital del Salvador

## PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO TROMBÓTICO (PTT) RECONOCIMIENTO Y MANEJO

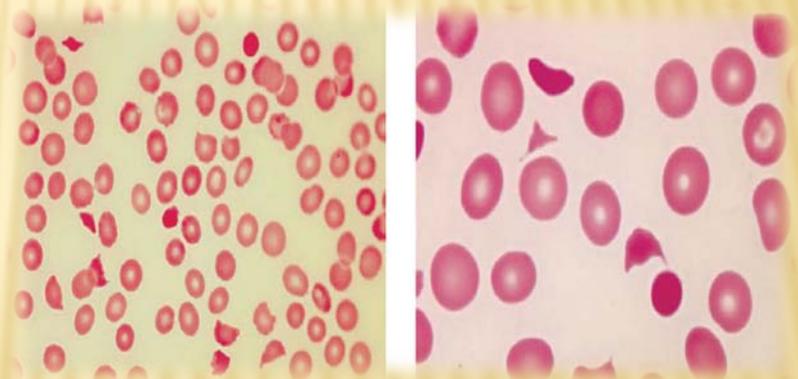
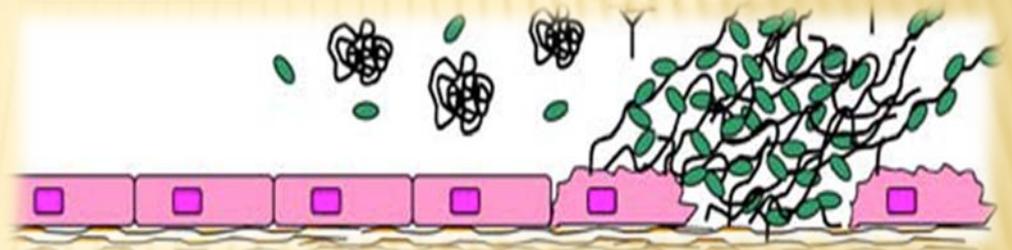
# CASO CLÍNICO

- ✘ Mujer 21 años, sin antecedentes mórbidos, usuaria de anticonceptivos orales, tabaquismo crónico activo de 30 paq/año. Un día de evolución de náuseas, vómitos. Al examen físico ictericia y petequias en extremidades inferiores.
- ✘ Hemograma: Hb 6.3 g/dl, Rcto de leucocitos  $14.9 \times 10^9$ , plaquetas  $6.0 \times 10^9$ , esquistocitos ++, policromasia ++, reticulocitos 24%. Test de coombs directo e indirecto negativo, LDH 1.265 mg/dl, bilirrubina total 4.6, indirecta 3.9mg/dl. P. coagulación normal.
- ✘ Sin síntomas neurológicos, ni falla renal.
- ✘ *¿cómo debería ser manejado este caso?*

# MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS (MAT)

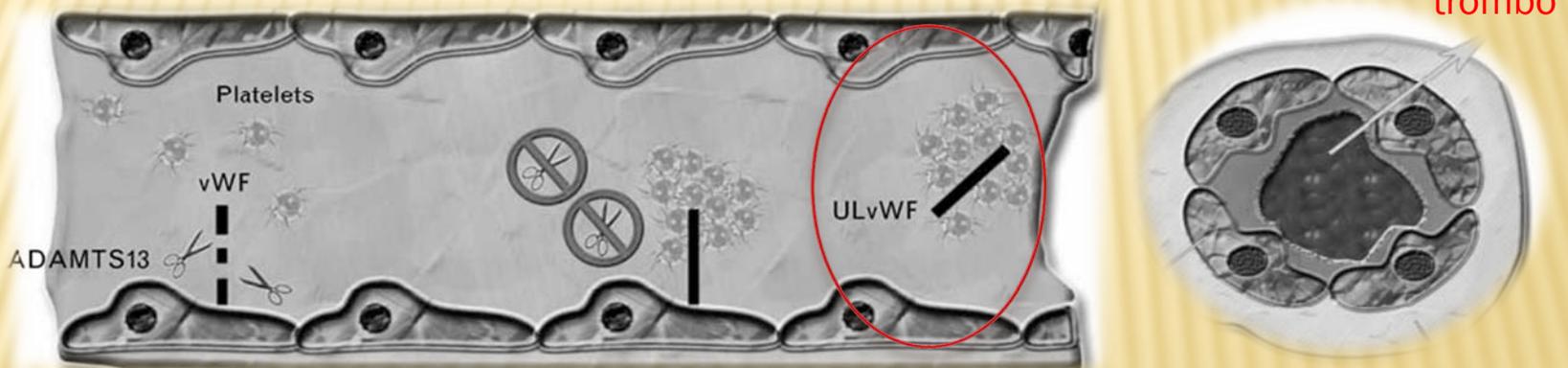
Grupo heterogéneo de enfermedades que comparten :

- + Injuria endotelial
- + Formación de trombos
- + Hemólisis microangiopática
- + Trombocitopenia
- + Disfunción orgánica



# PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO TROMBÓTICO (PTT)

- ✘ El PTT es una enfermedad multisistémica grave, infrecuente caracterizada por el desarrollo en arteriolas y capilares de trombos hialinos ricos en factor de von Willebrand (vWF) y plaquetas



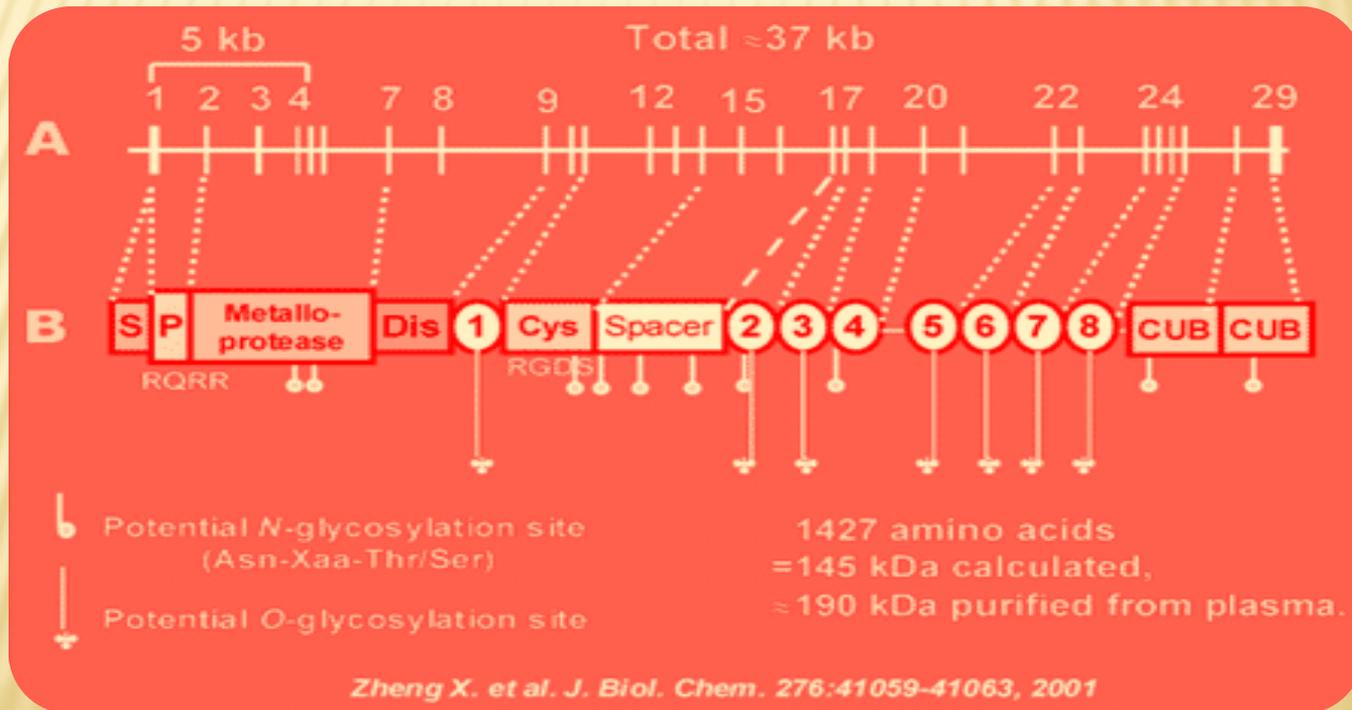
- ✘ En enero 1924 → Moshcowitz describió por primera vez el PTT
- ✘ En 1955 → Gasser describió por primera vez el SHU

# PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO TROMBÓTICO (PTT)/ SINDROME HEMOLÍTICO ÚREMICO (SHU) EN EL ADULTO

- ✗ La interrelación entre ambas ha sido ampliamente discutida
- ✗ La única distinción puede ser:
  - + *La afectación renal casi constante en los casos de **SHU** y su aparición tras infecciones.*
  - + *En la **PTT** suele existir una variedad más amplia de afectación de órganos y sistemas con predominio de la afectación neurológica.*

# MOAKE Y COLABORADORES EN 1982 EN HOUSTON.....

- ✘ 1996-2004 → ADAMTS-13 (metaloproteasa y desintegrina, con dominios tipo Trombospondina-1). Dependiente de Ca y zinc, el gen que la codifica está en el cromosoma 9q34.



# REALACIÓN DE ADAMTS 13 Y PTT

## ADAMTS13 Plasma Activity Absent\*

## Clinical Presentation

ADAMTS13 mutations

Familial TTP; chronic relapsing TTP

Disease presentation in infancy/childhood

Disease presentation delayed

Autoantibodies against ADAMTS13

Acquired idiopathic TTP

Transient

Single episode TTP

Recurrent

Recurrent (intermittent) TTP

Thienopyridine-associated

Ticlopidine/clopidogrel-TTP

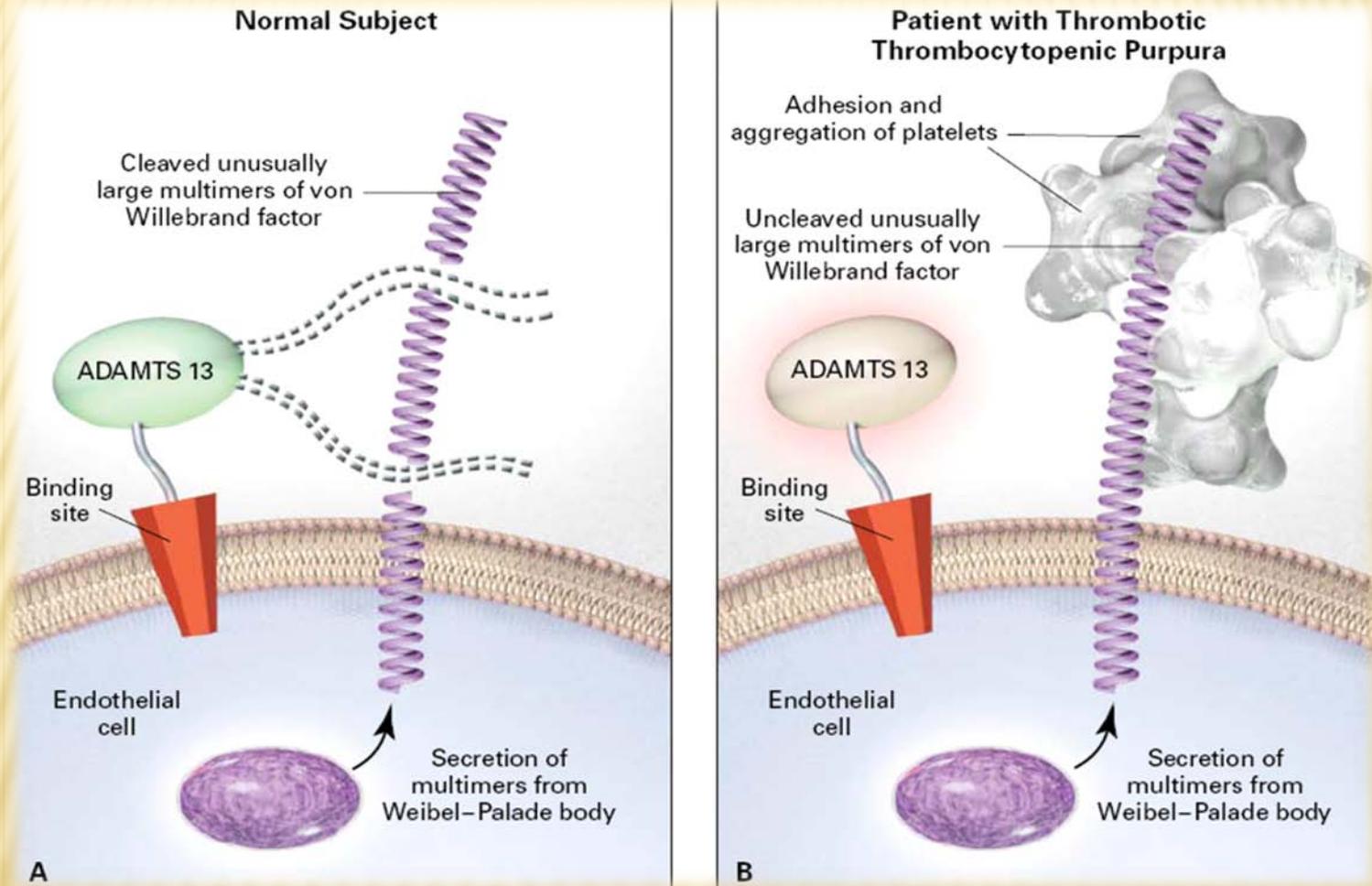
ADAMTS13 transient production  
or survival (?) defect

Acquired idiopathic TTP (?)

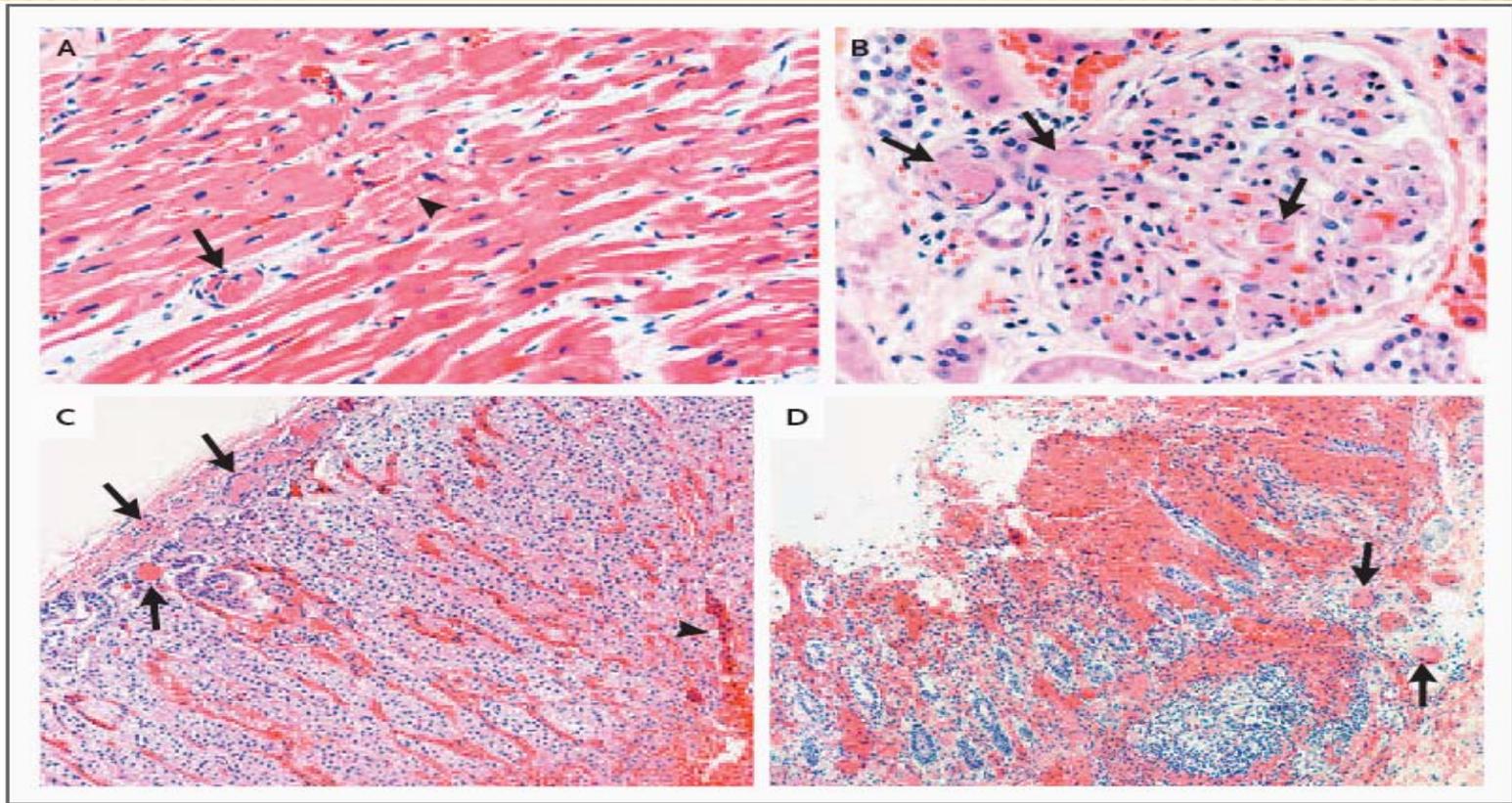
Pregnancy<sup>+</sup>

Pregnancy-associated TTP

# ¿QUÉ OCURRE EN PTT?



# ANATOMÍA PATOLÓGICA



Lesión característica → trombos sin inflamación

# CAUSAS Y SUBTIPOS CLÍNICOS

- × PTT Agudo idiopático
- × PTT Crónico recurrente
- × PTT Familiar
- × PTT Secundario a:
  - + Post trasplante de MO
  - + Lupus Eritematoso Sistémico
  - + Neoplasias
  - + Embarazo
  - + Infecciones

- + PTT Secundario a:
  - + Drogas:
    - × Anticonceptivos orales
    - × Ciclosporina
    - × Clopidogrel
    - × Ketorolaco
    - × Mitomicina C
    - × Quinina
    - × Tacrolimus
    - × Ticlopodina
    - × Valaciclovir

# IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

- Incidencia anual en USA → 4-11 casos x 1.000.000 habitantes
- En Chile no hay estudios que indiquen su real incidencia
  - 90% mortalidad sin tratamiento
  - 90% se recuperan completamente con tto adecuado

ALTA SOSPECHA CLÍNICA



DIAGNÓSTICO PRECOZ

# PRESENTACIÓN CLÍNICA

## ■ Población:

- Adultos entre 20 y 50 años
- Mujeres
- Raza negra
- Obesos

## ■ Inespecífica

- Debilidad, dolor abdominal, náuseas y vómitos
- Síntomas neurológicos
  - (50%) → déficits focales variables y convulsiones
- Fiebre → poco común

# CRITERIOS TRADICIONALES

Descritos desde 1966 por Amorosi y Ultmann

- Anemia hemolítica microangiopática
- Trombocitopenia
- Falla renal
- Compromiso neurológico
- Fiebre
  - >39°C improbable

## APROXIMACIÓN ACTUAL:

*Anemia hemolítica microangiopática + Trombocitopenia.  
Sin otra causa evidente*

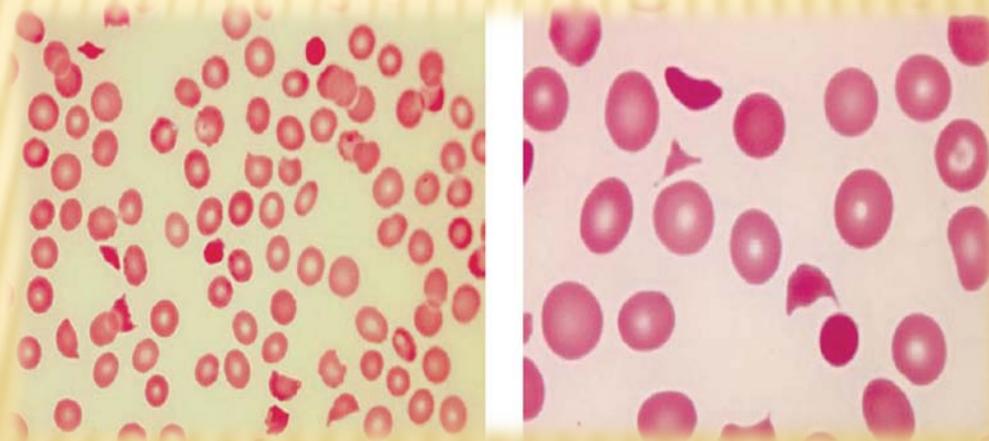
# EXÁMENES

## ■ Hemograma

- Anemia
- Trombocitopenia
- Sin leucopenia
- Índice reticulocitario aumentado

## × *Frotis*

- Esquistocitos
  - N <0,5% de población de GR
  - >1% sugerente de anemia hemolítica microangiopática
- Policromasia



# EXÁMENES

- Hiperbilirrubinemia de predominio indirecto
- LDH aumentada → hemólisis e injuria tisular
- T. Coombs directo (-)
- Haptoglobina disminuida
- P. Coagulación normales
- Creatininemia y BUN (alterados 35%)
- Orina completa
  - Microhematuria
  - Proteinuria en rango no nefrótico → 1-2gr/día
- Hipocomplementemia (50%)

# ACTIVIDAD DE ADAMTS 13.....

- Manifestaciones de déficit severo son heterogéneas
  - Puede ser normal en cuadro severos y estar bajo en personas sin enfermedad, en pacientes con enfermedad hepática y maligna
- En pacientes con episodios agudo de PTT:
  - Existe una reducción severa en el plasma de la actividad de vWF-cleaving (5%–10% del nivel normal en citrate-pooled plasma)

# ADAMTS 13 EN PTT AL DIAGNÓSTICO

**Table 2** Prevalence (%) of ADAMTS 13 deficiency in patients clinically diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

Investigators	Year	No. of patients	Percentage of pts. w/severe ADAMTS 13 deficiency <sup>a</sup>	Percentage of pts. w/partial ADAMTS 13 deficiency <sup>b</sup>
Furlan et al./Tsai and Lian [63, 64]	1998	37/30	94	100
Veyradier et al. (prospective cohort) [65, 66]	2001	66	71	89
Mori et al. [28]	2002	18	72	100
Vesely et al. (prospective cohort) [1]	2003	142	18	34
Peyvandi et al. [67]	2004	100	48	72
Coppo et al. [68]	2004	46	67	80
Zheng et al. (prospective cohort) [27]	2004	37	43	72
Matsumoto et al. (retrospective, "idiopathic TTP") [5]	2004	108	52	100
Scully et al. (retrospective, "idiopathic TTP") [4]	2008	158	73	93

# ADAMTS 13.....¿CUÁNDO?

Table 3. ADAMTS13 activity and anti-ADAMTS13 as predictors of outcome during the acute phase of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

Factors compared	Authors	Study design	Outcomes (% of patients)	
			Remission	Death
Severe vs nonsevere ADAMTS13 deficiency*	Vesely et al <sup>18</sup>	Prospective	84 vs 55	16 vs 45
	Zheng et al <sup>20</sup>	Prospective	82 vs 49	18 vs 51
	Mori et al <sup>17</sup>	Retrospective	85 vs 20	15 vs 80
	Coppo et al <sup>19</sup>	Retrospective	NA†	13 vs 0
	Raife et al <sup>35</sup>	Retrospective	NA†	8 vs 18
Present vs absent anti-ADAMTS13	Zheng et al <sup>20</sup>	Prospective	75 vs 100	25 vs 0
	Coppo et al <sup>37</sup>	Retrospective	81 vs 100	19 vs 0
	Mori et al <sup>17</sup>	Retrospective	67 vs 100	33 vs 0
	Bohm et al <sup>36</sup>	Retrospective	84 vs 100	16 vs 0

\*Severe ADAMTS13 deficiency identifies patients with plasma levels of less than 10% of normal; nonsevere deficiency, all levels above

†Denotes information not available or not retrievable from the manuscript.

# ESTUDIOS EN CURSO Y A FUTURO.....

- ✘ Su deficiencia identifica el mecanismo específico del PTT idiopático.
- ✘ Un alto título de anti-ADAMTS 13 se correlaciona con enfermedad refractaria y mortalidad
- ✘ Predice recaídas
- ✘ Su medición nos sirve para el uso de terapia inmunosupresora
  
- ✘ *En el futuro → su análisis nos podrá ayudar a decidir que pacientes se benefician de plasmaféresis y quienes de terapia inmunosupresora.*

# RECORDAR QUE.....

- ✗ Técnicas no completamente estandarizadas
- ✗ No siempre disponible
- ✗ Alto costo (62.000 pesos)
- ✗ Medición en términos de actividad
  - + < 5% (Rangos normales: 41% a 180 % de actividad), medición en Chile con método fluorométrico.

**Confirmación no debe retrasar el tratamiento**

# TRATAMIENTO

- ✘ Sin tratamiento mortalidad superior al 90%
- ✘ Con tratamiento mortalidad 12 - 14 %
- ✘ Tratamiento de elección
  - + Plasmaféresis
- ✘ Otras opciones terapéuticas
  - + Agentes antiplaquetarios
  - + Terapia inmunosupresora

Objetivo terapéutico:  
bloquear la progresión de  
los fenómenos trombóticos

El uso de.....  
Concentrado de plaquetas  
está contraindicado en PTT

## Thrombotic thrombocytopenic purpura: recognition and management

**Table 3** Randomized clinical trials in acute TTP

Investigators	N	Comparison	Results	Comment
Rock et al. [35]	103	TPE versus PI 3× more plasma in TPE arm	Survival 78% versus 63% $p = 0.036$	TPE superior; volume overload in PI group
Henon [36]	40	TPE versus PI Plasma dose equal	Survival 85% versus 57%	TPE superior
Bobbio-Pallavincini et al. [69]	72	Antiplatelet Rx: ASA + dipyridamole 15 days versus SOC, then ticlopidine maintenance 1 year	Survival day 15: 97.2% versus 86.5% (NS)	Bleeding not worse using antiplatelet drugs
Zeigler et al. [70]	27	FFP versus CSP	Response comparable; survival 23% versus 21% (NS)	Underpowered
Rock [71]	52	FFP versus CSP	Response: 82% versus 85% (NS)	Underpowered
Mintz et al. [72]	35	FFP versus PCT FFP	Response: 89% versus 82% (NS)	Underpowered

TPE therapeutic plasma exchange, PI plasma infusion, SOC standard of care, CSP cryosupernatant plasma, PCT photochemical treated

# ROL DE LA PLASMAFÉRESIS

- ✘ Revierte el consumo de plaquetas y formación de trombos responsable del trastorno
- ✘ Remoción autoanticuerpos contra ADAMTS-13 si existen y remoción de multímetros
- ✘ Reposición de ADAMTS-13

# ESQUEMA...

- × Plasmaféresis diaria: 1-1.5 L de plasma/día
  - + Hasta normalización de recuento de plaquetas
    - × Continuar por 2 días
  - + Disminución de hemólisis
  - + En promedio, son necesarias entre 7 y 16 plasmaféresis para lograr remisión
    - × Ampliamente variable
  - + ¿distanciar temporalmente plasmaféresis en vez de suspender de golpe?

En general, lo primero en bajar es la LDH, después desaparecen los síntomas neurológicos, luego de varios días las plaquetas. Lo que menos se recupera es la falla renal

## × EXCEPCIONES PARA PLASMAFÉRESIS:

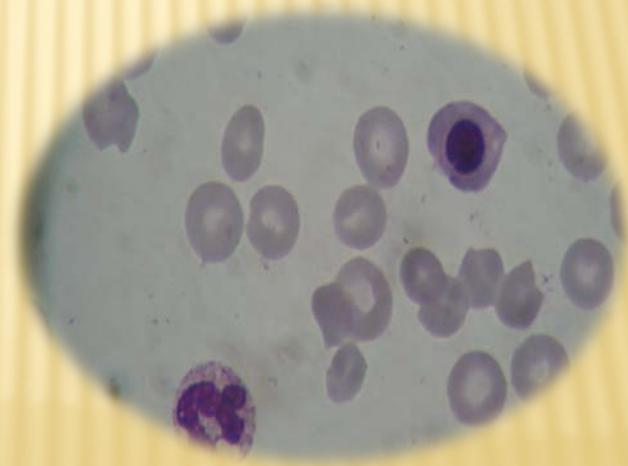
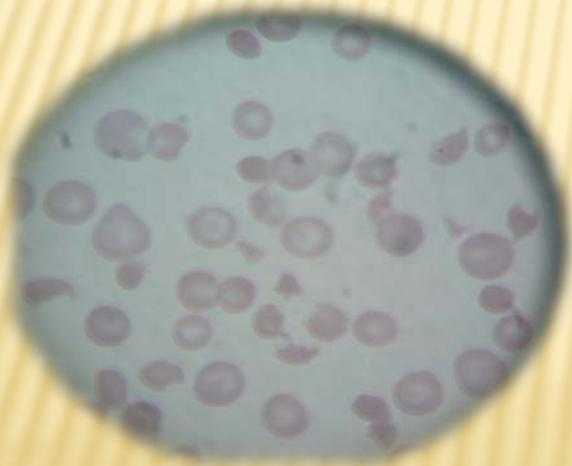
- + SHU post diarrea en niños
- + Quimioterapia o trasplante progenitores hematopoyéticos

## × COMPLICACIONES:

- + Infecciones
- + Hipotensión
- + Obstrucción de catéter venoso
- + Hemorragias
- + Trombosis venosas

# CASO CLÍNICO TRATAMIENTO.

- ✘ Nuestra paciente se trató con Tx. de GR, corticoides e inició plasmaferesis....Después de la N° 10 persistía con signos de hemólisis en el frotis, trombocitopenia y LDH elevada
- ✘ Se considera PTT REFRACTARIA A TRATAMIENTO.....





# RFRACTARIEDAD Y RECAÍDA PTT

## × Refractariedad:

- + Persistencia de trombocitopenia y LDH elevada, no respuesta a plasmaféresis después de 1 semana de PMF diaria con PFC.

## × Recaída:

- + Al menos una recurrencia después del episodio de PTT agudo en cualquier momento

# POBRE RESPUESTA, RESISTENCIA O RECAIDA

- × En pobre respuesta, intentar aumentar plasmaféresis a 2 veces día
- × Uso de tratamiento inmunosupresor
  - + Corticoides
    - × Prednisona (1 a 2 mg/kg/día)
    - × Metilprednisolona (1 gr/día x 3 días)
  - + **Rituximab**
    - × Asociación o no a ciclofosfamida
  - + Ciclosporina
  - + Otros
    - × Vincristina
    - × Inmunoglobulina

## SCULLY ET AL 2006.....

- × 14 pacientes
- × entre 23 y 65 años
- × 10 mujeres y 4 varones
- × con déficit de ADAMTS 13 de hasta 12%
- × Tratados por 7 días con Plasmaféresis y corticoides
- × Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, 4 dosis
- × Obtuvo Remisión completa
- × No presentó efectos adversos a RTX
- × Seguimiento 25 meses
- × sin recaída

RESULTADO DE ESTUDIO PUBLICADO DE RITUXIMAB EN  
PACIENTES CON UN EPISODIO DE PTT REFRACTARIO

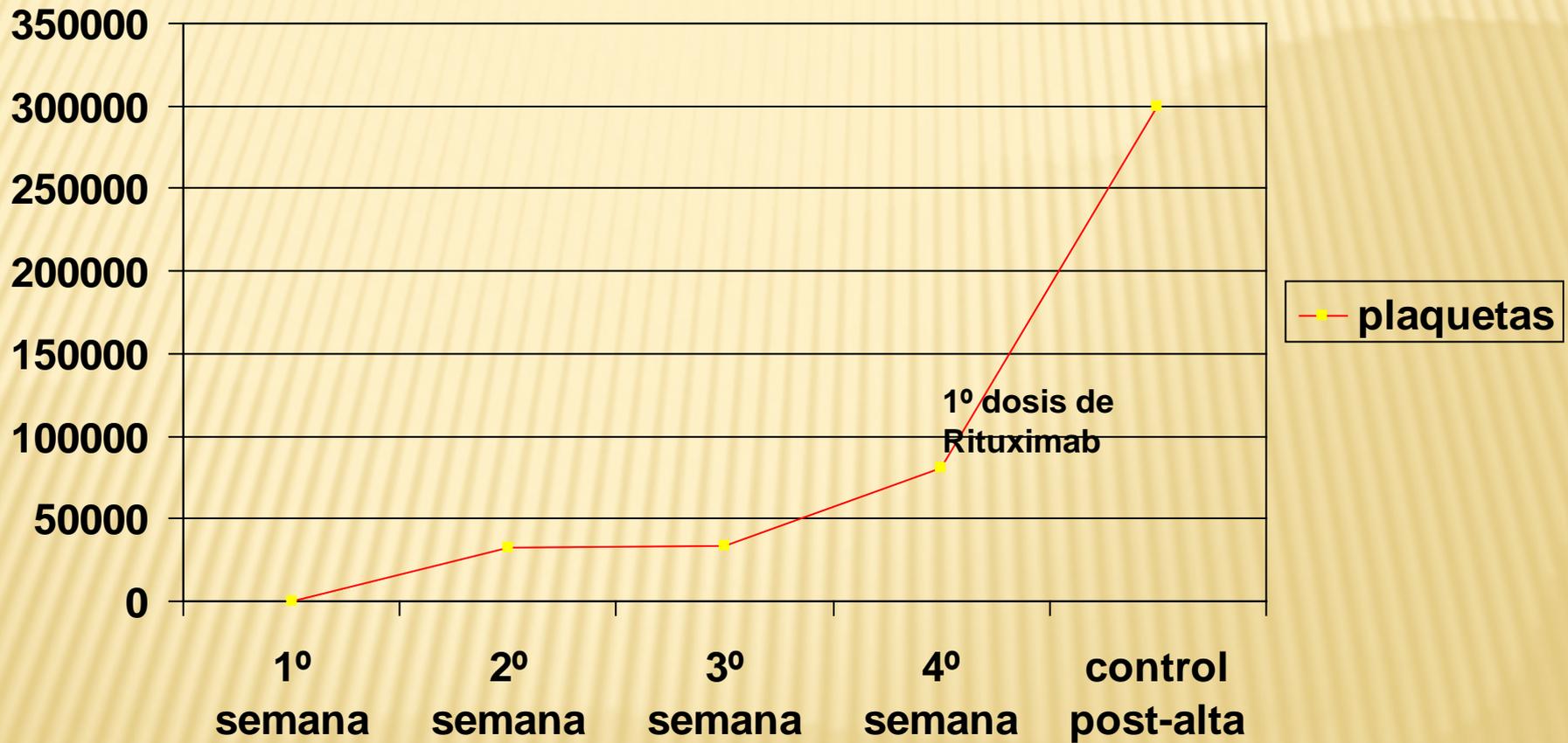
# RITUXIMAB

- ✘ Tiene un rol en el tratamiento de PTT refractario agudo inducido por anticuerpos.
- ✘ Normaliza la actividad de ADAMTS 13
- ✘ Se asocia con desaparición de inhibidores de ADAMTS 13

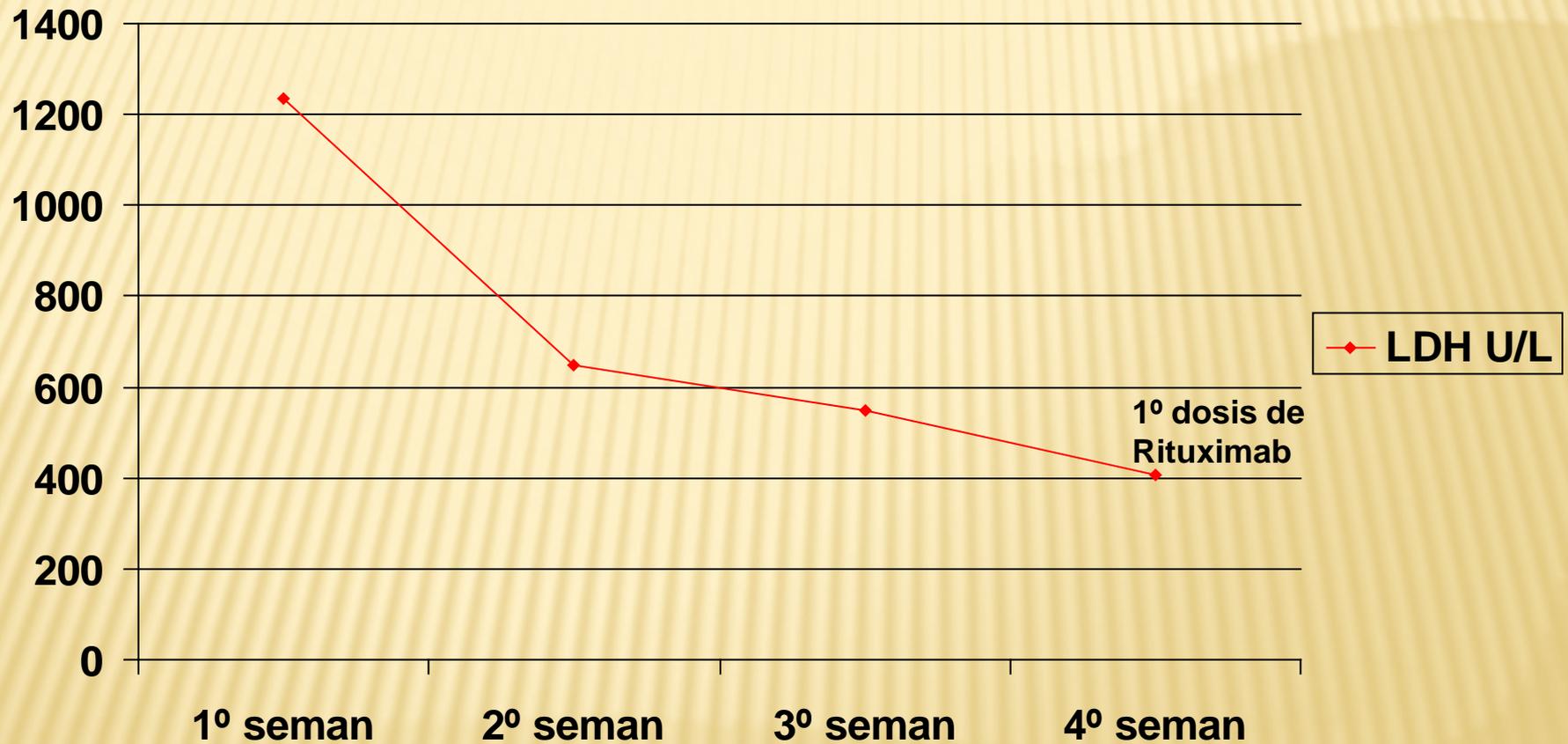
# CASO CLÍNICO TRATAMIENTO.

- ✘ Se programó 4 dosis de Rituximab
- ✘ Después de la 1º dosis, hubo mejoría clínica franca, aumento del número de plaquetas y disminución de la LDH, el frotis demostró disminución de esquistocitos y reticulocitos.
- ✘ Es dada de alta después de recibir la 1º dosis de Rituximab, tras permanecer 33 días hospitalizada
- ✘ 1 año después del alta, tras controles regulares, se encuentra bien y no ha presentado recaídas.

# Recuento de plaquetas caso clínico



# Niveles de LDH caso clínico





GRACIAS.....