

Diagnòstic i Maneig Clínic de la **Púrpura Trombocitopènica Trombòtica**

Segon protocol de consens
Grup Català de PTT
Febrer 2022

Hospital Universitari de Bellvitge
Hospital Germans Trias i Pujol
Hospital Clínic de Barcelona
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital del Mar
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Hospital Universitari Joan XXIII
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Hospital Universitari de Bellvitge

Nadia García Muñoz
Sandra Ortega Sánchez
Xavier Solanich Moreno

Hospital Germans Trias i Pujol

Águeda Ancochea Serra
Joan Ramon Grifols Ronda
Inés Hernández

Hospital Clínic de Barcelona

Miquel Lozano Molero
Joan Cid Vidal
Maribel Díaz-Ricart

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Gonzalo José Ferrer Garrido
Laura Medina Marrero
Jordi López Pardo

Hospital del Mar

Gabriela Simone Ene

Hospital Universitari Vall d'Hebron

David Valcárcel Ferreiras
Verónica Pons Escoll

Hospital Universitari Arnau de Vilanova

Juan Manuel Sánchez Villegas
Armando Luaña Galán

Hospital Universitari Joan XXIII

José García-Arroba Peinado
Lourdes Escoda Teigell

Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Mireia Santos Gómez
Nadia Martin Alemany
Johana Alejandra Díaz Santa



1 Índex

2. Introducció	4
3. Definicions d'interès	5
4. Actuació a urgències davant d'una sospita de MAT	6
4.1. Tractament d'un primer episodi de PTT immune	7
4.1.1. Davant d'alta sospita clinicoanalítica o alta puntuació del PLASMIC Score	7
4.1.2. Si la sospita clínica de PTT immune és moderada/baixa	11
5. Seguiment ambulatori de la PTT immune	13
6. PTT congènita (o síndrome d'Upshaw-Schulman)	14
7. Bibliografia	15
8. Annex 1	18
9. Annex 2	19

2 Introducció

La púrpura trombocitopènica trombòtica (PTT) és una malaltia de baixa prevalença (10 casos/1.000.000 habitants/any)^{1,2} que es presenta com una **microangiopatia trombòtica** (MAT) amb afectació orgànica greu. Es comporta com una malaltia d'extrema gravetat si no s'instaura el tractament adequat de manera precoç. La mortalitat sense el tractament estàndard arriba al 90 %.

Es caracteritza per un dèficit sever d'ADAMTS13 (*A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motifs, 13rd member*), enzim encarregat d'escindir els multímers de molt alt pes molecular (MMAPM) del factor de Von Willebrand (FvW)³ secretats per l'endoteli vascular.

Aquest dèficit pot ser congènit per mutacions del gen de l'ADAMTS13, que impedeix la seva síntesi (síndrome d'Upshaw-Shulman), o de naturalesa autoimmunitària amb presència d'anticossos anti-ADAMTS13, majoritàriament de tipus IgG.⁴

La disminució severa de l'ADAMTS13 (< 10 %), segurament unida a un segon esdeveniment necessari (infecció, cirurgia, procés inflamatori, embaràs), perquè s'iniciï la clínica^{5,6} ens porta a l'agregació plaquetària espontània i massiva i, per tant, a la formació de microtrombes hialins que obstrueixen la microvasculatura. Per tant, hi ha un dany per alteració de la perfusió tissular que pot produir isquèmia a tots els òrgans i teixits i afectar de manera especialment sensible el sistema nerviós central i el cor. L'afectació renal sol ser moderada (creatinina sèrica < 200 umol/L). Així mateix, el consum de plaquetes porta a **plaquetopènies severes (habitualment plq < 30 x 10E9/L)** amb el corresponent risc per sagnat. L'obstrucció del petit vas provoca també la lisi de les hematies durant la circulació, la qual cosa produeix una **hemòlisi mecànica** (amb presència d'esquizòcits). Habitualment cursa amb episodis aguts, recaigudes i exacerbacions.

El diagnòstic diferencial pot resultar tot un repte, ja que les manifestacions clíniques i analítiques es poden superposar a moltes altres situacions que haurem de descartar.

Els darrers 25 anys el coneixement fisiopatològic de la PTT immune ha permès el desenvolupament de nous fàrmacs d'utilitat, fonamentalment en l'episodi agut, ja que és en els primers deu dies quan es produeix un augment de la morbimortalitat.

Aquesta revisió pretén consensuar l'actuació d'urgència i el posterior maneig dels casos de PTT immune unificant i homogeneïtzant terminologia, criteris i pràctica clínica a tots els hospitals de Catalunya on es realitzen recanvis plasmàtics d'urgència.

Les recomanacions recollides en aquest document s'han dut a terme seguint la metodologia AGREE. S'ha fet una recerca bibliogràfica de la literatura publicada durant els deu últims anys.

3

Definicions d'interès

Les definicions estandarditzades de resposta, exacerbació, remissió i recaiguda es van proposar per primera vegada el 2003 i, posteriorment, van ser modificades el 2017. Es basen principalment en el recompte de la xifra de plaquetes orientat a indicar la discontinuació del recanvi plasmàtic. Amb la introducció de noves estratègies terapèutiques la determinació de l'activitat d'ADAMTS13, es converteix en una eina fonamental i, per tant, cal una nova revisió i estandardització. ^{7,8}

Resposta clínica	La xifra de plaquetes es manté > 125 x 109/L + LDH < 1,5 ULN després de la suspensió dels RPT sense evidència de nou dany orgànic o empitjorament del dany orgànic ja causat. Cal considerar la xifra de plaquetes segons el context del pacient.
Exacerbació clínica	Caiguda de la xifra de plaquetes < 125 x 109/L després d'haver assolit la resposta clínica (en absència d'altres causes de plaquetopènia) amb o sense evidència de nou dany orgànic o empitjorament del dany orgànic ja causat, dins els 30 dies consecutius a l'últim recanvi plasmàtic o administració d'anti-FvW.
Remissió clínica	Resposta clínica mantinguda més enllà dels 30 dies de l'últim RP i última dosi d'anti-FvW o assoliment de resposta completa o parcial d'ADAMTS13 (el que passi abans).
Remissió parcial ADAMTS13	Remissió clínica i activitat d'ADAMTS13 ≥ 20 % (llindar relacionat amb protecció envers una recaiguda clínica).
Remissió completa ADAMTS13	Remissió clínica i activitat d'ADAMTS13 normal.
Recaiguda d'ADAMTS13	Disminució del nivell d' ADAMTS13 < 20 % després d'haver assolit remissió d'ADAMTS13 (parcial o completa).
Recaiguda clínica	Caiguda de la xifra de plaquetes < 125 x 109/L després d'haver assolit la remissió clínica (en absència d'altres causes de plaquetopènia) amb o sense evidència de nou dany orgànic o empitjorament del dany orgànic ja causat. Cal confirmació d'un dèficit sever d'ADAMTS13.
Refractarietat	Plaquetes < 50 x 109/L després dels primers 5 RPT o empitjorament clínic o analític durant el tractament diari amb RPT.

En la situació d'exacerbació clínica ens veurem obligats a reiniciar els recanvis plasmàtics. Una disminució del 10 % de la xifra de plaquetes en 24 hores després d'haver assolit la normalització ens obligarà a extremar les precaucions i el seguiment per l'alt risc d'exacerbació que comporta.

Es recomana realitzar dues determinacions de l'activitat d'ADAMTS13 per assegurar els valors.

4 Actuació a urgències davant d'una sospita de MAT

La sospita la tindrem davant de:

Anèmia hemolítica microangiopàtica Coombs directe negatiu amb trombocitopènia grau IV en absència d'altres causes

Analítica (proves obligatòries a urgències)

- Hemograma complet amb reticulòcits i coagulació (TP, TTPA, fibrinogen).
- Prova de Coombs directa.
- Frotis de sang perifèrica amb recompte d'esquizòcits.
- Bioquímica amb ionograma, funció renal i hepàtica, paràmetres d'hemòlisi (bilirubina total i LDH).
- Sediment urinari.
- Troponines (> 0,1 microg/L marcador pronòstic de gravetat i afectació orgànica).⁹
- ECG.
- ADAMTS13 (activitat i detecció d'anticossos) abans de cap infusió de plasma. (*Annex 1*)

Es completarà l'estudi amb les determinacions següents:

- Hemograma diari durant la fase aguda amb frotis de sang perifèrica per recompte d'esquizòcits periòdic segons criteri clínic.
- Bioquímica: ionograma, urea, creatinina, funció hepàtica i paràmetres d'hemòlisi (LDH, bilirubina total, directa i indirecta, haptoglobina). Els paràmetres d'hemòlisi s'hauran de monitorar de manera periòdica fins que s'estabilitzin.
- Serologies: HBsAg, anti-HBc, anti-VHC, anti-VIH.
- Estudi d'autoimmunitat: anticossos antinuclears. Ampliar l'estudi d'autoimmunitat si se sospiten trastorns més específics com, per exemple, el lupus o la síndrome antifosfolípida.

L'estudi del complement (C3, C4, CH50), la toxina de Shiga i els cultius de femta es demanaran en aquells casos que cursin amb afectació renal predominant o clínica digestiva en forma de diarrees. Sovint caldrà realitzar un despistatge de neoplàsia.

En l'interrogatori al pacient cal descartar la presa dels fàrmacs següents:

- tienopiridines (ticlopidina, clopidogrel)
- inhibidors de calcineurina (ciclosporina, tacrolimús)
- inhibidors de mTOR (sirolimús, everolimús)
- antineoplàstics (mitomicina, gemcitabina)

- quinina
- interferó
- estrògens, progesterona
- Recentment, s'han relacionat altres fàrmacs com bevacizumab, carfilzomib, ixazomib i palbociclib.

Davant d'una **alta sospita** d'un episodi agut de PTT immune (clínica suggestiva, paràmetres d'hemòlisi alterats, plaquetopènia < 30 x 10⁹/L, anèmia hemolítica microangiopàtica amb presència d'esquizòcits amb CD negatiu, sense cap altra causa que ho justifiqui) caldrà instaurar de manera **immediata** el tractament.

També ho sospitarem ràpidament si es presenta clínica suggestiva en una persona amb antecedents d'episodis de PTT immune.

El PLASMIC Score és un algorisme senzill que es correlaciona amb la probabilitat de documentar una activitat d'ADAMTS13 < 10 % en un pacient amb anèmia microangiopàtica i plaquetopènia. Una puntuació elevada (6-7) es correlaciona amb una sensibilitat del 90 % i especificitat del 92 %.^{10,11} (*Annex 2*)

La determinació de **l'activitat d'ADAMTS13 i anticossos anti-ADAMTS13** s'ha de fer de manera prioritària (i abans d'infondre plasma) i el seu resultat hauria d'estar disponible en un **termini màxim de 24-48 hores**.

4.1. Tractament d'un primer episodi de PTT immune

4.1.1. Davant d'alta sospita clinicoanalítica o alta puntuació del PLASMIC Score

Atesa la gravetat de la malaltia en la fase aguda i la patogènia intrínseca, proposem un tractament de primera línia amb:

Recanvi plasmàtic + Tractament Immunosupressor + Caplacizumab

Recanvi plasmàtic (permet eliminar l'anticòs i aportar ADAMTS13)

- **S'ha d'iniciar el RPT al més aviat possible**, idealment abans de les 4 hores i mai després de les 10 hores. Cal informar els especialistes de cada hospital que portin el

maneig d'una possible PTT, així com el Banc de Sang i Teixits.

- En aquells casos en què es prevegi un retard en el tractament (trasllat o altres situacions que impedeixin començar abans de les 10 hores), s'ha d'infondre plasma immediatament (**mínim de 20 ml/kg** idealment segons tolerància). Cal traslladar el pacient amb ambulància medicalitzada a un centre on es pugui fer el tractament d'afèresi d'urgència.
- S'han de recanviar 1-1,5 volèmies plasmàtiques (no hi ha un consens clar).
- Sempre que es tracti de manera concomitant amb caplacizumab, s'ha de dur a terme **un procediment diari fins que s'assoleixi una xifra de plaquetes > 125 x 10⁹ durant dos dies consecutius**. Posteriorment, s'han d'espaiar els RPT a dies alterns fins que es completi almenys un total de 6 RPT. Es valorarà continuar amb 3 recanvis plasmàtics més si en acabar el programa terapèutic anterior (6 RP) l'activitat ADAMTS13 és < 5 % i els autoanticossos anti-ADAMTS13 continuen sent positius.
- **Tipus de solució de reposició**
Es poden utilitzar indistintament els 3 tipus de plasma dels quals disposa el Banc de Sang:
 1. plasma fresc congelat inactivat amb blau de metilè o amb amotosalèn
 2. plasma quarantenat
 3. sobrenedant de crioprecipitat (combinat amb algun dels altres dos i monitorant factors de coagulació)

Es pot plantejar la realització dels RPT amb albúmina al 5 % un cop assolida la xifra de > 125 x 10⁹ plaquetes en dues ocasions consecutives.

En aquests casos cal valorar l'administració d'immunoglobulines ev (100 mg/kg post-RPT o 200 mg/kg cada 2 RPT).

Corticoides (immunosupressor)

- Inici immediat.
- **Metilprednisolona 1 mg/kg ev** a administrar després de l'RPT.
- Tapering segons criteri clínic.

Rituximab (modulació de limfòcits B)

- Inicialment el seu ús es va proposar per a malalts amb mala resposta al tractament inicial. El grup britànic va demostrar una disminució de les recaigudes i l'escurçament del temps d'ingrés amb el seu ús en primera línia. Aquests resultats van ser confirmats pel grup francès de referència i el registre d'Oklahoma.^{12,13}
- **Dosi: 375 mg/m² setmanal durant 4 setmanes**; sempre s'ha d'administrar 24 hores abans dels RP o després dels l'RP.

- S'ha d'iniciar un cop s'hagi documentat un dèficit sever d'activitat d'ADAMTS13 i presència d'anticossos anti-ADAMTS13.
- Abans de l'administració de rituximab cal comprovar les serologies per al VHB (necessitat de profilaxis antivírica si VHB core positiva).

Caplacizumab (ALX-0081 inhibició de la interacció plaquetes-FvW)

- Es tracta d'un nanoanticòs amb una regió variable amb un únic domini que reconeix la regió A1 del FvW i que inhibeix de manera específica la interacció entre aquest domini i la glicoproteïna Ib plaquetària. En els assajos clínics multicèntrics i aleatoritzats TITAN (fase II)¹⁴ i HERCULES (fase III)¹⁵ se'n va demostrar per primera vegada l'eficàcia i la seguretat en la PTT immune. El seu ús es va relacionar amb una recuperació més ràpida de la xifra de plaquetes, menys necessitat de RPT, disminució significativa dels dies d'ingrés, disminució de la taxa d'exacerbacions i recurrències i reducció dels esdeveniments tromboembòlics greus i precoços. El sagnat mucocutani i ginecològic van ser els efectes adversos més freqüents. Cal fer una valoració acurada del seu ús en pacients fràgils, tractats amb anticoagulants orals o antiagregants plaquetaris.¹⁶
- Va ser aprovat per l'EMA (setembre del 2018) i la US FDA (febrer del 2019) per al tractament de primera línia d'adults amb PTT immune associat a RPT i tractament immunosupressor. Es recomana lliurar i revisar amb el pacient el material adient per minimitzar els riscos associats a la seva utilització.

Posologia:

- **Dia 1: Dosi inicial** de càrrega de 10 mg endovenosa prèvia a l'RP. Posteriorment s'administraran 10 mg subcutanis post-RP.
- Es mantindrà la dosi diària de 10 mg subcutanis (post-RP, si se'n fan) fins que l'activitat de l'ADAMTS13 sigui **almenys superior al 10 %** i els autoanticossos siguin negatius en dues mostres consecutives.
- Es proposa disposar d'un estoc de caplacizumab a les farmàcies hospitalàries per garantir l'inici immediat del tractament.

Monitoratge d'ADAMTS13 i anticossos durant el brot (s'extraurà mostra de plasma en tub de citrat i s'enviaran totes les mostres al laboratori d'hemostàsia de l'Hospital Clínic) (*Annex 1*)

- Mostra a temps 0 (molt important que sigui prèvia a qualsevol infusió de plasma)
- A dia +7
- A dia +14
- A dia +21

- A dia +28
- Setmanal fins al dia 56 després de l'últim recanvi plasmàtic¹⁷

Tractament en cas de refractarietat/exacerbació/recaiguda clínica

Amb el tractament combinat amb RP + corticoides, el 10-15 % dels pacients seran refractaris i entre un 15-53 % dels pacients amb un episodi agut poden desenvolupar una exacerbació.

Amb les dades de les quals disposem actualment sabem que amb el tractament triple (RPT + IS + anti-FvW) iniciat en primera línia les exacerbacions, les recaigudes i la mortalitat en la fase aguda són significativament inferiors en comparació amb cohorts històriques.^{18,19}

Davant d'una situació de **refractarietat** cal revisar el diagnòstic amb nova determinació d'activitat d'ADAMTS13 + inhibidor. Caldrà descartar factors desencadenants, com poden ser situacions de sèpsia, neoplàsies subjacents i tractaments de base. S'ha d'individualitzar el tractament. Es proposen les opcions següents:

- Intensificar el tractament amb RP (processar 1,5 volèmies plasmàtiques) o reintroduir si s'havia aturat.
- Intensificar el tractament amb corticoides (metilprednisolona 1 g/dia ev durant 3 dies).
- Iniciar rituximab si no s'ha fet en primera línia (comprovar prèviament la detecció d'anticossos).
- Iniciar caplacizumab si no s'ha fet en primera línia. Reintroduïrem el tractament amb caplacizumab si aquest ja s'havia suspès (les mateixes dosis).

En cas de no resposta als punts previs:

- Valorar l'ús de ciclofosfamida, vincristina, bortezomib, N-acetilcisteïna, ciclosporina o esplenectomia.

Aquestes opcions són també vàlides per a les situacions d'exacerbació i recaigudes.

Altres punts rellevants

- Cal valorar la necessitat de fer el recanvi plasmàtic en un servei de crítics o a urgències amb monitoratge en cas que no hi hagi disponible llit a intensius.
- Es donarà tractament de suport si és necessari i ens plantejarem la transfusió d'hematies segons criteris clínics i analítics.
- La **transfusió de plaquetes** estarà contraindicada de manera profilàctica, només s'hauria de plantejar en cas de sagnat greu actiu amb plaquetopènia grau IV i/o necessitat de

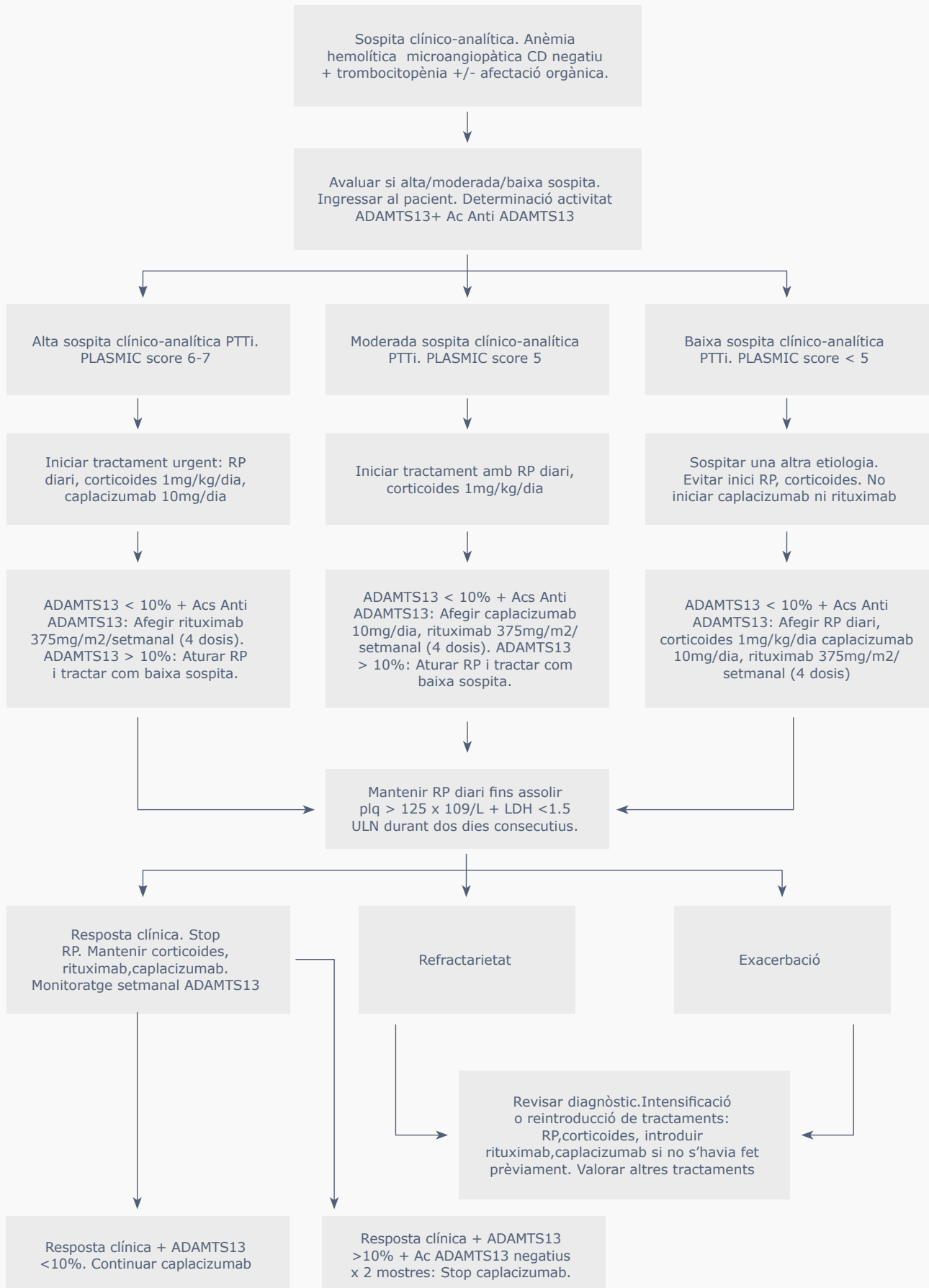
tècniques invasives. La transfusió de plaquetes profilàctiques prèvia a la col·locació d'una via central la considerarem en funció del risc/benefici i, per tant, recomanem que només es plantegi si la xifra de plaquetes està per **sota de 15 x 10⁹/L**.

- Es recomana l'administració **d'heparina** de baix pes molecular **profilàctica** si la xifra de plaquetes **és igual o superior a 50 x 10⁹/L**.
- Es valoraran els accessos venosos perifèrics; si són aptes, intentarem prioritzar aquesta via. Si és necessària la col·locació d'un CVC, aquest ha de ser de doble llum (de 8 a 12,5 F).
- Seria desitjable disposar d'un estoc mínim de caplacizumab a les farmàcies hospitalàries per garantir-ne l'ús en el període crític de la malaltia.

4.1.2. Si la sospita clínica de PTT immune és Moderada/Baixa

- S'ha d'ingressar el pacient per completar l'estudi de MAT amb monitoratge analític i l'ampliació de les proves complementàries.
- Cal cursar determinació d'activitat d'ADAMTS13 i anticossos anti-ADAMTS13.
- Cal aplicar el **PLASMIC Score**
 - ✓ Amb puntuació de 5 i justificació clínica es poden iniciar recanvis plasmàtics i tractament amb corticoides. S'ha de valorar l'inici de caplacizumab en espera dels resultats d'ADAMTS13.
 - ✓ Una puntuació inferior a 5 ens hauria de fer sospitar d'una altra etiologia.
 - ✓ Cal recordar que aquest score pot resultar menys eficient en casos associats a lupus eritematós sistèmic, primoinfecció per VIH o en dones embarassades.

Algoritme diagnòstic-terapèutic de la PTT immune



5 Seguiment ambulatori de la PTT Immune

Un cop el pacient rep l'alta, cal establir un seguiment ambulatori amb monitoratge de la resposta clínica i biològica.

Seguiment ambulatori	ADAMTS13 Activitat/Anticòs	Hemograma/ Paràmetres d'hemòlisi
1r mes	Setmanal	Setmanal
2n-3r mes	Mensual	Cada 2 setmanes
3r-6è mes	Trimestral	Mensual
6è-12è mes	Trimestral	Semestral
1r-2n any	Semestral	Semestral
> 2n any	Semestral	Anual

Com a efectes secundaris a llarg termini s'han descrit principalment complicacions psiquiàtriques (depressió), alteracions cognitives, hipertensió arterial i microalbuminúria, de les quals s'hauria de fer seguiment.²⁰



6 PTT Congènita (o síndrome d'Upshaw-Schulman)

Els pacients amb clínica de MAT amb **dèficit sever d'activitat d'ADAMTS13 i l'absència d'inhibidor** s'estudiaran per sospita de PTT congènita.²¹

Es tracta d'una malaltia rara amb una incidència menor a 1 cas/1.000.000 d'habitants. El seu diagnòstic precoç és fonamental per evitar les complicacions orgàniques.

Des del laboratori de l'Hospital Clínic es derivarà la mostra per a l'estudi genètic directament. El diagnòstic es confirmarà si es troba una mutació homozigota o dues d'heterozigotes en el gen de l'ADAMTS13 (se n'han descrit més de 200 mutacions),²² ja que fins en un 20-25 % dels casos de PTTa no s'identifiquen anticossos.

Tractament de les crisis agudes

La majoria de crisis agudes es desencadenen per infeccions (40 %), alcohol (10 %), embaràs (un 10 % del total, però representa fins al 40-60 % en dones adultes) i cirurgies. Es recomanen les infusions de plasma a dosis de 10-15 mL/kg/d durant 1-3 dies consecutius fins que s'assoleixi la normalització de les xifres de plaquetes.

Tractament crònic o profilàctic

Consisteix en les infusions periòdiques de plasma de manera que es mantinguin els nivells d'ADAMTS13 per sobre del 10 % per prevenir plaquetopènia i afectació orgànica. S'haurà d'individualitzar cada situació fent un monitoratge a l'inici per tal de determinar els intervals adequats entre infusions i la quantitat de plasma que cal infondre. Es recomana encaridament en les dones embarassades i es realitza amb freqüència en nens.

Se suggereix començar amb una **infusió de plasma fresc a dosis de 10-15 ml/kg/dia durant 1-3 dies fins a cada 3 setmanes de 3 plasmes** i, a partir d'aquí, valorar la necessitat d'intensificar o no el tractament.

7 Bibliografia

1. SCULLY M, HUNT BJ, BENJAMIN S, ET AL. «Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies». *Br J Haematol* (2012), 158(3):323-335.
2. MARIOTTE E, AZOULAY E, GALICIER L, ET AL. «Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy». *Lancet Haematol* (2016), 3(5):e237-e245.
3. LEVY GG, NICHOLS WC, LIAN EC, FOROUD T, MCCLINTICK JN, MCGEE BM, YANG AY, SIEMIENIAK DR, STARK KR, GRUPPO R, SARODE R, SHURIN SB, CHANDRASEKARAN V, STABLER SP, SABIO H, BOUHASSIRA EE, UPSHAW JD JR, GINSBURG D, TSAI HM. «Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura». *Nature* (octubre 2001).
4. FURLAN M, ROBLES R, SOLENTHALER M, LÄMMLÉ B. «Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura». *Blood* (15 d'abril de 1998), 91(8):2839-46. 413(6855):488-94.
5. ROCK G, CLARK WF, ANDERSON D, BENNY B, SUTTON D, LEBLOND P, STERNBACH M, SONTROP J; Members of the Canadian Apheresis Group. «ADAMTS-13 may not predict disease or outcome in patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura». *Thromb Res* (abril 2013), 131(4):308-12.
6. CLARK WF ET AL. CAG. «A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab». *BJH* (juliol 2015), 170(2):208-17.
7. SCULLY M, CATALAND S, COPPO P, DE LA RUBIA J, FRIEDMAN KD, KREMER HOVINGA J, LÄMMLÉ B, MATSUMOTO M, PAVENSKI K, SADLER E, SARODE R, WU H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. «Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies». *J Thromb Haemost* (febrer 2017), 15(2):312-322.
8. CUKER A, CATALAND SR, COPPO P, DE LA RUBIA J, FRIEDMAN KD, GEORGE JN, KNOEHL PN, KREMER HOVINGA JA, LÄMMLÉ B, MATSUMOTO M, PAVENSKI K, PEYVANDI F, SAKAI K, SARODE R, THOMAS MR, TOMIYAMA Y, VEYRADIER A, WESTWOOD JP, SCULLY M. «Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report». *Blood* (8 d'abril de 2021), 137(14):1855-1861.
9. JOLY BS, COPPO P, VEYRADIER A. «An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura». *Expert Rev Hematol* (juny 2019), 12(6):383-395.
10. COPPO P, SCHWARZINGER M, BUFFET M, ET AL. «Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience». *PLoS One* (2010), 5(4):e10208. (Publicat el 23 d'abril de 2010).
11. BENDAPUDI PK, HURWITZ S, FRY A, MARQUES MB, WALDO SW, LI A, SUN L, UPADHYAY V, HAMDAN A, BRUNNER AM, GANSNER JM, VISWANATHAN S, KAUFMAN RM, UHL L, STOWELL CP, DZIK WH, MAKAR RS. «Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic

- microangiopathies: a cohort study». *Lancet Haematol* (abril 2017), 4(4):e157-e164.
12. SCULLY M, McDONALD V, CAVENAGH J, HUNT BJ, LONGAIR I, COHEN H, MACHIN SJ. «A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura». *Blood* (18 d'agost de 2011), 118 (7):1746-53.
 13. HIE M, GAY J, GALICIER L, PROVÔT F, PRESNE C, POUILLIN P, BONMARCHAND G, WYNCKEL A, BENHAMOU Y, VANHILLE P, SERVAIS A, BORDESSOULE D, COINDRE JP, HAMIDOU M, VERNANT JP, VEYRADIER A, COPPO P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. «Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura». *Blood* (10 de juliol de 2014), 124 (2):204-10.
 14. PEYVANDI F, SCULLY M, KREMER HOVINGA JA, CATALAND S, KNÖBL P, WU H, ARTONI A, WESTWOOD JP, MANSOURI TALEGHANI M, JILMA B, CALLEWAERT F, ULRICHTS H, DUBY C, TERSAGO D; TITAN Investigators. «Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura». *N Engl J Med*. (11 de febrer de 2016), 374(6):511-22.
 15. ESTCOURT LJ. «Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (HERCULES trial)». *Transfus Med* (juny 2019), 29(3):146-148.
 16. PICOD A, VEYRADIER A, COPPO P. «Should all patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura receive caplacizumab?» *J Thromb Haemost* (gener 2021), 19(1):58-67.
 17. COPPO P, BUBENHEIM M, AZOULAY E, GALICIER L, MALOT S, BIGÉ N, POUILLIN P, PROVÔT F, MARTIS N, PRESNE C, MORANNE O, BENAINOUS R, DOSSIER A, SEGUIN A, HIÉ M, WYNCKEL A, DELMAS Y, AUGUSTO JF, PEREZ P, RIEU V, BARBET C, LHOTE F, ULRICH M, RUMPLER AC, DE WITTE S, KRUMMEL T, VEYRADIER A, BENHAMOU Y. «A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP». *Blood* (11 de febrer de 2021), 137(6):733-742.
 18. VÖLKER LA, KAUFELD J, MIESBACH W, BRÄHLER S, REINHARDT M, KÜHNE L, MÜHLFELD A, SCHREIBER A, GAEDEKE J, TÖLLE M, JABS WJ, ÖZCAN F, MARKAU S, GİRNDT M, BAUER F, WESTHOFF TH, FELTEN H, HAUSBERG M, BRAND M, GERTH J, BIERINGER M, BOMMER M, ZSCHIEDRICH S, SCHNEIDER J, ELITOK S, GAWLIK A, GÄCKLER A, KRIBBEN A, SCHWENGER V, SCHOENERMARCK U, ROEDER M, RADERMACHER J, BRAMSTEDT J, MORGNER A, HERBST R, HARTH A, POTTHOFF SA, VON AUER C, WENDT R, CHRIST H, BRINKKOETTER PT, MENNE J. «Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura». *Blood Adv*. (14 de juliol de 2020), 4(13):3085-3092.
 19. DUTT T, SHAW RJ, STUBBS M, YONG J, BAILIFF B, CRANFIELD T, CROWLEY MP, DESBOROUGH M, EYRE TA, GOODING R, GRAINGER J, HANLEY J, HAUGHTON J, HERMANS J, HILL Q, HUMPHREY L, LOWE G, LYALL H, MOHSIN M, NICOLSON PLR, PRIDDEE N, RAMPOTAS A, RAYMENT R, RHODES S, TAYLOR A, THOMAS W, TOMKINS O, VAN VEEN JJ, LANE S, TOH CH, SCULLY M. «Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP». *Blood* (1 d'abril de 2021), 137(13):1731-1740.

20. George JN. TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):548-552.
21. FUJIMURA Y, MATSUMOTO M, ISONISHI A, YAGI H, KOKAME K, SOEJIMA K, MURATA M, MIYATA T. «Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan». *J Thromb Haemost* (juliol 2011), 9 Suppl 1:283-301.
22. VON KROGH AS, QUIST-PAULSEN P, WAAGE A, LANGSETH ØO, THORSTENSEN K, BRUDEVOLD R, TJØNNFJORD GE, LARGIADÈR CR, LÄMMLE B, KREMER HOVINGA JA. «High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence». *J Thromb Haemost* (gener 2016), 14(1):73-82.

8 Annex 1

Protocol d'obtenció de mostres per a la determinació d'activitat ADAMTS13 en pacients amb Microangiopatia Trombòtica

Cal recordar fer l'extracció de la mostra abans de qualsevol infusió de plasma o recanvi plasmàtic.

1. Extreure 2 tubs de 2,7 ml (plàstic) de sang en citrat (tap blau).
2. Identificar la mostra amb el nom del pacient i la data d'extracció.
3. Centrifugar la sang per obtenir plasma durant 15 min a 2500-3000 rpm.
4. Recollir el sobrenedant (plasma) en tubs Eppendorf per fer 4 alíquotes.
5. Identificar els tubs amb les mateixes dades.
6. Congelar els tubs a -20 °C.
7. Enviar els tubs mantenint l'estat de la mostra congelada.
8. **Indicar una adreça electrònica en la petició** per rebre amb immediatesa els resultats.
9. Els hospitals que tenen el circuit ja establert amb el laboratori d'hemostàsia de l'Hospital Clínic ho han de fer de manera ordinària, i els que no el tenen establert ho han de fer enviant la mostra al banc de sang.

Sol·licitud de la determinació de l'activitat de l'enzim ADAMTS13 i presència d'inhibidor:

- Hospital que fa l'enviament:
- Facultatiu de contacte:
- Telèfon/adreça electrònica de contacte: **recordeu emplenar aquest camp**
- Número d'identificació del tub de citrat:
- **Nom del pacient i data d'extracció:**
- **Motiu de l'estudi:**
- Sospita clínica de PTT
- Sospita de SHU atípic



A/A Dra. Maribel Diaz-Ricart / Marc Pino

Adreça electrònica: mdiaz@clinic.ub.es / mpino@clinic.ub.es

Tel. 93-227 54 00 ext. 3373 / 2034

Laboratori d'Hemostàsia Primària (escala 3, planta 3)

Servei d'Anatomia Patològica, CDB. Hospital Clínic.

Villarroel 170. 08036 Barcelona

9

Annex 2

PLASMIC Score

Paràmetres	PLASMIC Score
Plaquetes < 30 x 10E9/L	+1
Creatinina < 2,0 mg/dL	+1
Hemòlisi Bilirubina indirecta > 2 mg/dL o reticulòcits > 2,5 % o haptoglobina indetectable	+1
No càncer actiu l'any anterior	+1
No antecedent de trasplantament (òrgan, TPH)	+1
INR < 1,5	+1
VCM < 90 fL	+1
Probabilitat de dèficit sever d'activitat ADAMTS13 (< 10 %)	0-4: risc baix 5: risc intermedi 6-7: risc alt VPP: 72 % VPN: 98 % Sensibilitat: 90 % Especificitat: 92 %

