

---

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza gradua / Grado en Medicina

---

**Purpura tronbotiko tronbozitolopenikoaren  
berrikustea. Basurtuko ospitalean izandako  
kasuen analisisa.**

Egilea /Autor:

**Itziar de Ariño Hervas**

Zuzendaria / Director/a:

**Jon Ander Atucha Fernandez**

© 2018, Itziar de Ariño Hervas

Leioa, 2018ko apiriliaren 17a

**AURKIBIDEA**

<b>SARRERA</b>	<b>1</b>
<b>HELBURUAK</b>	<b>2</b>
<b>METODOLOGIA</b>	<b>2</b>
<b>EMAITZAK</b>	<b>6</b>
<b>MIKROANGIOPATIA TRONBOTIKOAK</b>	<b>6</b>
<b>ETIOLOGIA</b>	<b>9</b>
<b>FISIOPATOLOGIA</b>	<b>10</b>
<b>KLINIKA</b>	<b>11</b>
<b>FAKTORE PREZIPITATZAILEAK</b>	<b>13</b>
<b>DIAGNOSTIKOA</b>	<b>14</b>
<b>DIAGNOSTIKO DIFERENTZIALA</b>	<b>18</b>
<b>TRATAMENDUA: HARTUTAKO PTT</b>	<b>21</b>
<b>TRATAMENDUA: PTT KONGENITOA</b>	<b>26</b>
<b>PRONOSTIKOA</b>	<b>27</b>
<b>PREBENTZIOA</b>	<b>27</b>
<b>KASUEN AZTERKETA</b>	<b>28</b>
<b>ONDORIOAK</b>	<b>36</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>37</b>

## 1. SARRERA

Purpura tronbotiko tronbozitopenikoa (PTT) odoleko gaixotasun arraroa da, urteko 10 kasu/milioi prebalentziarekin eta 1 kasu berri/milioi-ko intzidentziarekin<sup>1</sup>. Emergentsia medikoa da eta tratamendua eman ezean hilkortasun tasa altua dauka (%90). Anemia hemolitiko mikroangiopatikoa, tronbozitopenia larriak eta plaketetan aberatsak diren tronboek eragindako organu iskemiak bereizten dute.

Mikroangiopatia tronbotikoen taldean sartzen den patologia honek azken urteetan erronka berriak suposatu ditu ikerketa arloan, fisiopatologia mekanismoa ulertu denetik tratamenduak suposatu duen aurrerapenagatik.

1924. urtean ezagutu zen lehen kasuan, Eli Moschcowitz-ek dekrabatua 16 urteko neska batean. Sintoma nagusiak ahultasuna, sukarra, zurbiltasuna, purpura, tronbozitopenia larria eta hemiparesia ziren. 14 egun pasata pazienteak hil zen bihotz hutsegiteagatik. Autopsian deskribatu egin ziren gorputz osoko arteriola eta kapilareetan tronbo hialinoak.

Baina XX. mende amaierararte, gaixotasun honen fisiopatologia ezezaguna izaten jarraitu zuen eta bere pronostikoa kasuen %90ean hilkorra zen. 1982. urtean pazienteen plasmak von Willebrand faktore (VWF) multimeru luzeak eta plaketek itsaskorrak zeuzkala ikusi zen, proteina honen zerikusia frogatuz. 3 urte beranduago, pazienteen autopsietan egindako ikerketa anatomopatologikoetan organu kapilareetan mikrotronboak identifikatu ziren, VWF luzeen elkarketaz osatuta. 1991. urtean plasma aldaketa terapiak erakutsi zuen efikazia izugarria, hilkortasun tasak jaitziz. Honek, VW faktorearen tamaina erregulatzeaz arduratzen zen plasma entzimaren falta iradoki zuen. 1996. urtean VWF multimeru luzeak espezifikoki mozten duen metaloproteasa giza plasman bereiztea lortu zen. 1998. urtean autoantigorputzek eragiten zutela VWF mozte-proteasaren defizientzia frogatu zen. 2001. urtean, genetika, gene azterketa tekniken aurrerapen eta proteina sekuentzia analisiari esker, proteina hau identifikatu zen, ADAMTS13 bezala ezaguna (*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13*), ADAMTS proteina familiako 13. kidea. Sortzetiko PTT pazienteen gene mutazioak identifikatzea lortu zen ere.

Gaixotasun honen eta ADAMTS13 proteinaren arteko erlazioa aurkitu denean lortu da benetako fisiopatologia ezagutzea, kasu gehiago diagnostikatuz eta erregistro mundiala ahalbidetuz. Diagnostiko eta tratamendu arloan aurrerakuntza garrantzitsuak lortu izan dira, hilkortasun eta konplikazio tasak hobetuz. Izan ere, 2001. urtetik aurrera ADAMTS13 proteinaren aktibitate neurketak eginez paziente guztietan, lortu da honen aktibitatea <10a baino baxuagoa dela frogatzea.

Errebisio bibliografiko honetan azken aurrerapen eta aurkikuntzak bateratu eta integratu egin dira, fisiopatologia hobeto ulertzeko eta horrek dakarren aurrerapen diagnostiko eta terapeutikoa ezagutzeko. Horrez gain, Basurtoko Ospitale Unibertsitarioan emandako hiru kasu aztertu egin dira.

## **2. HELBURUAK**

Lan honen helburuak hurrengoak dira:

- Purpura tronbozitiko tronbopenikoaren errebisio bibliografiko eguneratua egitea.
- Susmo diagnostikoa ezagutzea eta beste antzeko alterazio eta mikroangiopatia tronbotikoekin diagnostiko diferentziala egitea.
- Tratamenduaren pausu egokiak ezagutzea, baita farmako berrien egunerapena eta hauen indikazio berriak.
- Basurto Ospitale Unibertsitarioan 2000. urtetik diagnostikatuak izan diren PTT kasuen behaketa ikerketa erretrospektiboa egitea, gaixotasunaren aurkezpen klinikoa hobeto ulertzeko, diagnostikora heltzeko modua ezagutzeko eta kasu bakoitzean erabilitako tratamendua.

## **3. METODOLOGIA**

Artikulu honek bi atal dauzka. Lehenik, PTTari buruzko errebisio bibliografiko bat egin da informazio eguneratuarekin artikulu eta ikerketa ezberdinetatik lortutako informazioarekin. Bigarrenez, Basurtoko Ospitalean emandako PTT kasuak azaldu egin dira.

Errebisioa egiteko, 11 artikulua eta UpToDate datu basea erabili dira. Artikuluak bilatzea izan zen emandako lehen pausua. Internet bidez aurkitu egin dira orain azalduko diren pausuak jarraituz.

Lehen bilaketa 2017. urteko uztailean egin zen, 5etik 10era, biak barne. PubMed data basea erabilitako lehen aukera izan zen, sarbide libreko basea eta bilaketak egiteko MEDLINE datu basea erabiltzen duena. Estatu Batuetako Medikuntza Liburutegi Nazionalak eskaintzen du plataforma hau, Entrez-en eskutik. Artikulu bat lortzeko New England Journal of Medicine aldizkarian bilatu zen zuzenean.

Publikazioak bilatzeko, orokorrean 5 urteko publikazio epea ematea erabaki zen informazio eguneratua lortzeko.

Lehenengo, PTT-ari buruzko bi errebisio bilatu ziren gaia orokorki ezagutzeko. Horretarako lehenik PubMed bilatzailean, *thrombotic thrombocytopenic purpura AND review* konbinazioa erabili zen, 1334 emaitza lortuz. Artikulu kopurua murrizteko azken 5 urteetan argitaratutakoak, *Humans* eta *Free full text* aukeratu ziren, 49 artikulua lortuz. Beraz, bilatzailean hurrengo konbinazioa erabili zen: *((thrombotic thrombocytopenic purpura) AND review) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Filters: Free full text; Humans*. Abstract-ak irakurriz hurrengo artikulua aukeratu zen, Blood Journal-etik lortutakoa:

- Joly B, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;129(21):2836-2846.

Hurrengo bilaketa zuzenean *New England Journal of Medicine*-ean egin zen. Bilatzailean *thrombotic thrombocytopenic purpura* idatzi zen, *Hematology/Oncology* saila aukeratu zen, *review* eta azken 5 urteetako artikulua. Guztira 4 artikulua agertu ziren eta hortik hurrengoa aukeratu zen:

- George J, Nester C. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. New England Journal of Medicine. 2014;371(7):654-666.

ADAMTS13-ari buruzko informazioa sakontzeko hurrengo bilaketa egin zen berriz ere PubMed bilatzailean bueltatuz: *((Thrombotic thrombocytopenic purpura) AND ADAMTS13) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])*

*Filters: Review; Humans.* Bilaketa honen bidez 92 artikulua aurkitu ziren eta abstract-en arabera hurrengo biak aukeratu ziren:

- Akyol O, Akyol S, Chen C. Update on ADAMTS13 and VWF in cardiovascular and hematological disorders. *Clinica Chimica Acta.* 2016;463:109-118.
- Morici N, Cantoni S, Panzeri F, Sacco A, Rusconi C, Stucchi M et al. von Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13 balance in coronary artery vessels: Lessons learned from thrombotic thrombocytopenic purpura. A narrative review. *Thrombosis Research.* 2017;155:78-85.

PTTaren tratamenduan sakontzeko, *treatment* hitza erabiliz bilatzailean, 156 artikulua lortu ziren, baina *treatment* hitza izenburuan agertzea eskatu zenean berriz 17, artikulua espezifikagoak lortuz. Beraz, egindako bilaketa hau izan zen: *((Thrombotic thrombocytopenic purpura) AND treatment[Title]) AND review) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Filters: Humans.* 17 artikuluetatik hurrengoak aukeratu ziren:

- Coppo P. Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms. *Transfusion and Apheresis Science.* 2017;56(1):52-56.

Diagnostikoari buruz gehiago jakiteko, bilaketa hau burutu zen *diagnostic* hitza izenburuan agertzea eskatuz: *((Thrombotic thrombocytopenic purpura) AND diagnostic[Title]) AND review) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]).* Guztira 6 artikulua lortu ziren eta hauetatik bi aukeratu ziren:

- Contreras E, de la Rubia J, del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala J, Lozano M. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Medicina Clínica.* 2015;144(7):331.e1-331.e13.
- Kottke-Marchant K. Diagnostic approach to microangiopathic hemolytic disorders. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2017;39:69-75.

Lana aurrera jarraitu ahala, tratamenduari buruzko aspektu batzuk sakontzea erabaki zen beste bilaketa labur bat eginez 2018ko otsailetik aurrera. Horretarako, lehenik plasmaferesiari buruzko artikulua bat bilatu zen zertan datzan ulertzeko, PubMed bilatzailean egin zen hurrengo konbinazioa erabiliz: *((plasmapheresis[Title]) OR therapeutic apheresis[Title]) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Filters: Review; Free full text*. Lortutako 9 artikuluetatik hurrengo aukeratu zen:

- Bose N, Kanzariya H. Role of therapeutic apheresis and phlebotomy techniques in anaesthesia and critical care. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014;58(5):672-678.

Rituximab farmakoari buruzko tratamendu teknika berriak hobeto ezagutzeko hurrengo bilaketa egin zen: *((Thrombotic thrombocytopenic purpura) AND Rituximab[Title]) AND ("2015/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Filters: Free full text*. Aipatzekoa da, publikatze data epea txikiagotu zela ahalik eta informazio eguneratuena lortzeko, azken urteetan berrikuntza asko eman baitira. 14 emaitzetatik hurrengo bi artikulua aukeratu ziren:

- Chen H, Fu A, Wang J, Wu T, Li Z, Tang J et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of International Medical Research*. 2017;45(3):1253-1260.

Azken artikulua honetan Rituximab-en erabilera lehen mailako tratamendu bezala ikertzen da ensaio kliniko batean.

- Vendramin C, Thomas M, Westwood J, McGuckin S, Scully M. Rituximab-induced acute and delayed serum sickness in thrombotic thrombocytopenic purpura: the role of anti-rituximab antibodies. *British Journal of Haematology*. 2018;176:117-118.

Azkenik, errebisio berri bat bilatzea erabaki zen, azken urtean emandako berrikuntza berririk dagoen aztertzeko. Horretarako, publikazio datan azken 3 hilabeteetan PTTari buruzko errebisioak bilatu ziren hurrengo konbinazioa erabiliz: *((Thrombotic thrombocytopenic purpura) AND review) AND ("2017/10/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) Filters: Free full text*. 7 artikulua lortu ziren eta hurrengo aukeratu zen:

- Nagalla S, Sarode R. Recent advances in understanding and management of acquired thrombocytopenia. *F1000Research*. 2018;7:68.

*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) erabili zen Rituximab, Bortezomib eta Calpacizumab-en fitxa teknikoak kontsultatzeko.

Amaitzeko, kasuen analisi deskriptiboa egiteko 2000.urtetik aurrera Basurtoko Ospitale Unibertsitarioan diagnostikatutako PTT kasuak aukeratu ziren eta datu disoziatuak erabiliz errebisioan gehitu izan dira. Hematologia zerbitzuko datu basetik 3 paziente hautatu dira, zeinetan bik PTT diagnostikoa duten eta hirugarrenak PTT susmoa izan arren, azkenean ez zen diagnostiko horretara heldu.

## **4. EMAITZAK**

### **4.1 MIKROANGIOPATIA TRONBOTIKOAK**

Mikroangiopatia tronbotikoak (MAT) endotelio baskularren alterazio batek sortutako patologia multzoa dira, zenbait ezaugarri komunekin: anemia hemolitiko mikroangiopatikoa eskistozitoen presentziarekin (ikusi 1. eta 2. irudiak), erretikulozito eta laktato deshidrogenasa mailen igoera eta tronbozitemia maila aldakorak. Honek organo disfuntzio desberdinak eragingo ditu<sup>6</sup>.

Etiologiari dagokionez, MAT primario eta sekundarioak ezberdindu ditzakegu:

- Primarioak: purpura tronbotiko tronbozitemikoa eta sindrome uremiko hemolitikoa (SUH).
- Sekundarioak: gaixotasun autoinmunitarioak (lupus eritematoso sistemikoa (LES), esklerodermia...), neoplasiak, aitzindari hematopoietikoen transplantea, farmakoak, infekzioak, hepatopatiak eta beste hainbat patologia.

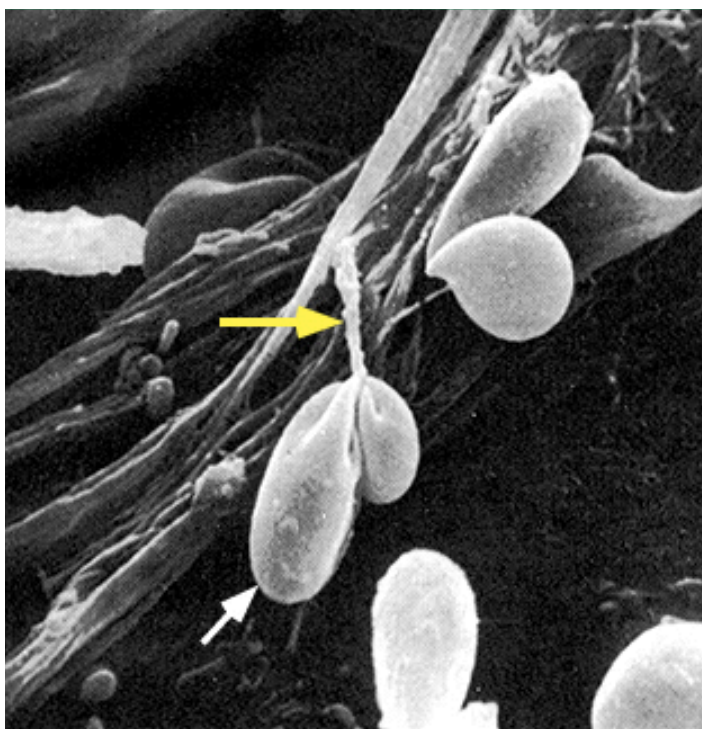
Histopatologiari dagokionez, MAT primario kongenito zein hartutakoetan, mikrobaskulaturan plaketa mikrotronboak sortuko dira. Odol hodiedan aldaketa txikiak emango dira: zelula endotelialen eta espazio subendotelialaren inflamazioa, odol hodien pareta inflamazioa eta plaketa mikrotronboak, batez ere arteriola txiki eta kapilareetan<sup>2</sup>. Aldaketa hauek zain lumena txikitu dezakete, batez ere zain txikienetan, oklusio hialinoa emango delarik. Kasu batzuetan, zelula endotelialen proliferazioa eta zain paretan dilatazioa ikusi egin da (mikroaneurismak sortuz,



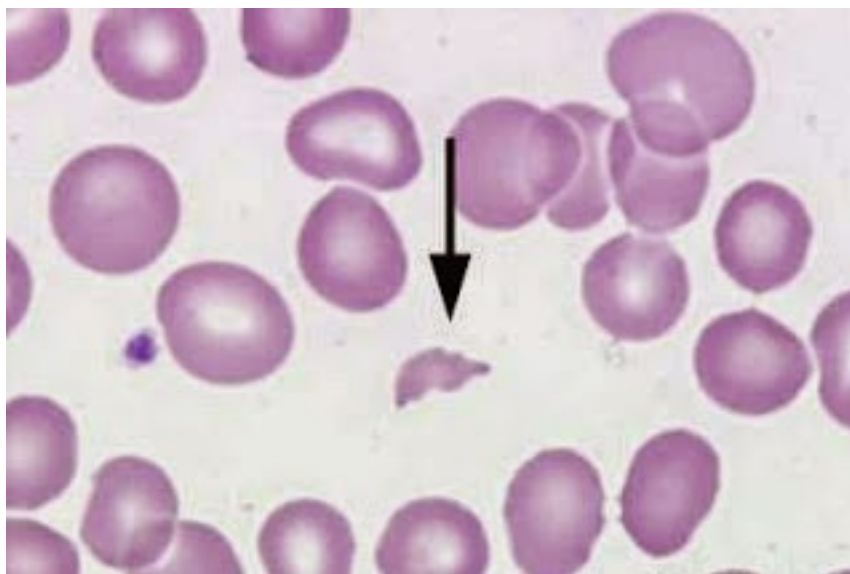
adibidez). Aurkikuntza histologiko hauek beste patologia batzuetan aurkitu daitezke ere: hipertentsio malignoa, LES, esklerodermia, sindrome antifosfolipidoa eta giltzurrun transplante errefusean<sup>1</sup>.

Mikroangiopatia tronbotikoetan eman daiteken organu kaltea oso zabala izan daiteke. Giltzurrunak kaltetzea tipikoa da, giltzurrun gutxiegitasun akutua agertuko delarik PTTan izan ezik, non gutxiegitasun akututrik ez da normalean egongo. Kalte neurologikoa ohikoagoa izango da PTTaren kasuan eta sintomak oso zabalak izango dira. Bihotza, larruazala eta sistema digestiboa ere kaltetuko dira. Salbuespen aipagarria birika kaltea da, normalean kaltetuko ez dena. Hala ere, pazienteen autopsietan organu gehienek mikrobaskulaturaren kalteak aurkitu egin dira<sup>3</sup>.

Kausaren presentziaz gain, batzutan beste egoera bat beharrezkoa izango da gaixotasuna klinikoki agertzeko (haurdunaldia, kirurgia, gaixotasun inflamatorioak...). Patologia hauek ume zein helduetan ikusi daitezke, heredagarriak edo hartutakoak dira eta agerpena bat-batekoa edo graduala izan daiteke.



1. Irudia: eskistozito baten sorrera mikroskopia elektronikoz. Eritrozittoa (gezi zuria) fibrina sare baten eraginez apurtzeaz dago (gezi horia). Eritrozitoak hartuko duen formari eskistozito deritzo.



1. Irudia: odol periferikoaren frotisean eskistozito bat gezi beltzez seinatua.

PTT gehien ikertutako eta ezagunena den mikroangiopatia da. Definizioak kriterio kliniko eta biologikoak barneratzen ditu: klinika aldetik, iskemia multiorganikoak eragindako sintomak eta biologikoki anemia hemolitiko mikroangiopatikoa eta tronbozitemia larria, guzti hau beste itxurazko kausa posible bat gabe<sup>1</sup>. Azken urteetan beste kriterio berri eta garrantzitsu bat gehitu da, patogenia azaltzen duena: ADAMTS13 entzimaren falta larria ( $\% < 10$ )<sup>3</sup>.

PTT gaixotasun arraroa da, intzidentzia bajukoa. Barietate kongenitoari dagokionez, 100 kasu inguru argitaratu dira literatura medikoan, baina intzidentzia eta prebalentzia zehatzak ez dira ezagunak, ziurrenik gutxietsita daudelarik<sup>3</sup>. Edozein adinetan agertu daiteke, baina ohikoagoa da ume eta nerabeetan.

Autoinmunitarioari dagokionez, Espainiar estatuan ez daude datu fidagarriak intzidentziari buruz. Estatu Batuetan eta Britaina Handian 6 kasu berri / milioi urteko da<sup>3</sup>. 4.hamarkadan ematen da intzidentzia pikua eta nagusitasun txikia dago emakumeetan (3:2) eta arraza beltzean.

## 4.2 ETIOLOGIA

Purpura tronbotiko tronbozopenikoaren etiologiari begira, bi motatakoa izan daiteke:

- Hartutakoa: ohikoena da. Mekanismo autoinmunea dauka eta paziente hauen odolean anti-ADAMTS13 IgG antigorputzak aurkituko dira %75eko kasuetan<sup>1</sup>. Azken hauek, ADAMTS13ren ekintza proteolitikoa inhibituko dute.

Antigorputzak kausarik gabe edo faktore laguntzaileen presentziagatik agertu daitezke: konektibopatiak, minbizia, haurdunaldia eta zenbait farmako<sup>3</sup>.

Populazio osasuntsuaren %5ean aurkitu dira ADAMTS13 kontrako IgG-ak, maila baxuan.

Hasierako aurkezpena gutxitan ematen da umeetan eta ondorio kliniko ohikoa organo iskemia da<sup>2</sup>.

Kasu gutxi batzuetan ez da antigorputzik aurkitu (%20-25), beste hainbat faktore ezezagunen parte hartzearen teoria sustatuz: IgG detektatzean sentsibilitate falta, beste Ig isotipoen presentzia, ADAMTS13 entzimaren sintesi edo sekrezio maila baxua, sepsi entzimen bidezko ADAMTS13 degradazioa eta hemoglobina edo interleukina askeen bidezko ADAMTS13 degradazioa<sup>1</sup>.

IgA eta IgM motako antigorputzak gutxitan aurkitu izan dira<sup>1</sup>.

Arrisku faktore batzuk identifikatu dira hartutako PTTarekin erlazionatuak: emakumezkoak, arraza beltza, obesitatea, 18-50 urte tartea eta HLA-DRB1\*11. Bestalde, HLA-DRB1\*04 haplotipoa babeslea da<sup>1-3</sup>.

- Sortzetikoa: %2 inguruko kasuak heredagarriak dira modu errezesiboan. ADAMTS13 genearen mutazio bialelikoen bidez, pazienteak homozigotikoak edo mosaiko heterozigotoak izango dira<sup>1,2</sup>.

Genearen 150 mutazio inguru identifikatu izan dira, gehienak N-terminal gunean. Mutazio guzti hauen penetrantzia aldakorra da<sup>1</sup>.

Hasierako aurkezpena normalean umeetan ematen da, baina helduetan ere agertu daiteke. Paziente heterozigotikoak asintomatikoak izango dira<sup>2</sup>.

#### 4.3 FISIOPATOLOGIA

XX. mende amaieran gaixotasun hau pairatzen zuten pazienteetan VWF multimeru luzeegiak identifikatu ziren odolean<sup>2</sup>. Honen ondorioz, ADAMTS13 entzima identifikatu zen, *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*. Zelula endotelial eta hepatikoetan sortutako proteasa honek, zelula endotelialek jariatutako VWF multimeru luzeak mozteaz arduratzen da, plaketekin duten afinitate handia galduz, izan ere, zenbat eta luzeagoa izan funtzio hemostatikoa indartsuagoa izango da<sup>3,4</sup>. Honi esker, VWF faktorea odolera askatuko da plaketekin elkarrekintza ekiditen duen morfologia aurkeztuz.

VWF multimeriko luzeak fisiologikoki bi zeregin hemostatiko dauzka. Alde batetik, endotelio baskularraren kalte ostean, plaketen atxikidura eragiten du. Bestetik, VIII faktorearekin elkartzen da molekula garraiatzaile gisa, faktorea degradaziotik babestuz eta honen erdibizitza luzatuz<sup>4</sup>.

PTT pairatzen duten pazienteetan entzima honen defizientzia larria identifikatu da, <10%<sup>1-3</sup>. Ondorioz, odolean VWF multimeru luzeegiak metatezen dira, plaketak itsaskorrak bihurtuz eta arteriola txikietan plaketetan aberatsak diren mikrotronboak sortuz<sup>1</sup>. Plaketen adhesioa GPIIb-IIIa konplexu glukoproteikoaren bidez emango da, fluxuaren norabide berdineko tronbo luzeak sortuz zeintzuk denborarekin apurtuko diren konplikazio klinikoak sortuz<sup>3</sup>. Alde batetik, odol fluxu zurrunbilotsuak hematien apurketa eragingo du. Bestetik, tronboen presentziak plaketen kopuru jeitsiera suposatuko du<sup>3</sup>. LDH mailen igoera serikoa ere emango da<sup>3</sup>.

PTT kausa bakarra ADAMTS13 entzimaren defizientzia larria izan arren, ez da beti nahikoa berez episodio akutu bat sortzeko. Bestelako egoera laguntzaileak beharrezkoak izango dira batzutan<sup>1</sup>. Hartutako PTT kasuetan, erremisioa lortzen duten pazienteen gehiengoan antigorputzak desagertzen dira eta ADAMTS13 mailak balore normalera bueltatzen dira. Baina paziente batzuk maila baxuak mantentzen dituzte, PTT episodio akuturako beste prozesu batzuen beharra frogatuz<sup>3</sup>.

#### 4.4 KLINIKA

PTT-k emergentzia mediko akutua suposatzen du eta zoritxarreko bilakaera izan dezake. Klinika tipikoa hurrengo pentadak osatzen du: sukarra, tronbozopenia, anemia hemolitiko mikroangiopatikoa, sintoma neurologikoak eta giltzurrun gutxiegitasuna. Hala ere, koadro osoa %<10 kasuetan soilik ikusiko da<sup>1</sup>. Batez ere, plasmaferesia agertu baino lehen agertzen zen pentada tipiko hau, horregatik gaur egun ez da ohikoa<sup>7</sup>. Paziente gehienetan ikusiko diren zeinuak tronbozopenia larria eta anemia hemolitiko mikroangiopatikoa dira, askotan azken honek suposatzen dituen sintoma ohikoekin (ahultasuna eta disnea)<sup>1</sup>.

Organu iskemiarekin erlazionatutako sintomak gehienetan neurologikoak izaten dira (%60 kasuetan<sup>1</sup>). Normalean klinika fokal, fluktuante eta errepikakorra izango da. Konfusioa, buruko mina, parestesiak, disartria, afasia, pertsonalitate alterazioak, alterazio kognitiboak, istripu iskemiko iragankorrak edo kontzientzia maila aldaketak, koma barne, zeina pronostiko txarraren adierazle den<sup>3</sup>.

Iskemia kardiakoa ere ematen da (%25 kasuetan<sup>1</sup>), elektrokardiograma aldaketa sinpleetatik infartura. Hala ere, zenbait autoreen ustez infradiagnostikatuta dago nekrosi miokardiko markagailuen faltagatik eta hilkortasun goiztiar kausa garrantzitsua da<sup>2,5</sup>.

Hainbat ikerketa egin dira afektazio kardiakoa aztertzeko. N. Morici et al.-ek<sup>1</sup> hainbat ikerketen emaitzak bateratu zituzten hurrengo puntuak ondorioztatuz: nekrosi miokardikoaren sintoma espezifikoak soilik kasuen heren batean deskribatuak izan ziren, baina troponina mailaren igoera portzentai altuago batean ikusi zen (%15-%60). Istripu zerebroaskularra gertatu zen kasuen %46an nekrosi miokardiko zabala deskribatu zen eta kasuen herenean tratamendu intentsiboa beharrezkoa izan zen. Arrisku hemorragiko altua dela eta, angiografia koronarioa ez zen normalean egiten. Aurrekoagatik, tronbosi koronarioen intzidentzia erreala ezin dela jakin ondorioztatu zuten. Azkenik, ADAMTS13 <%5 zenean ohikoagoa zen troponina maila altuak aurkitzea.

Iskemia mesenterikoa ere ohikoa da (%35<sup>1</sup>), min abdominala, gorakoak eta batzutan diarrea aurkeztuz.

Tronbozitopenia larria izan arren, sintoma hemorragikoak ez dira ohikoak<sup>2</sup>.

Glitzurrun sintomak ez dira hain larriak. Gehienetan isolatutako proteinuria edo hematuria kasuak baino ez dira ikusiko, baina gutxitan emango da giltzurrun gutxiegitasun akutua<sup>1-3</sup>. Hala ere, agertzekotan ezin da PTT diagnostikoa baztertu.

Hartutako PTT kasuak gehienetan gertaera akutuak izaten dira, berrerortzeekin eta beste patologia autoimmunitarioekin erlazionatuta. Tratamendurik gabe, hilkortasuna %90ekoa izango da, askotan lehen 24 orduak baino lehenago eta gehienetan istripu iskemikoengatik<sup>2</sup>. Bizirik dirautenen artean herenak berrerortzeak pairatuko ditu eta portzentai altu batek bere bizitzaren kalitatea kaltetuta ikusiko du depresio, antsietate eta kalte neurokognitiboekin<sup>2</sup>.

Hartutako PTT kasuen klinika eta laborategi datuen hurbiltze bat egiteko, Oklahoma TTP-HUS Registry-tik 78 pazienteen errebisioa egin zen<sup>7</sup>:

- Plaketen zenbaketa batzbestekoa: 10.000 / $\mu$ L. Soilik 3 pazienteek (%4) >30.000/ $\mu$ L zenbaketa izan zuten.
- Hematokrito batzbestekoa: %21, hau da, gutxi gora behera 7 g/dL-ko hemoglobina. Soilik 2 pazienteek (%3ak) >%30-eko hematokritoa zeukaten.
- 45 pazienteek sintoma gastrointestinalak aurkeztu zituzten (%69).
- 41 pazienteek ahultasuna pairatu zuten (%63).
- Hemorragiak edo purpura 35 pazienteetan agertu ziren (%54).
- Aurkikuntza neurologiko nagusiak (koma, alterazio fokal garrantzitsuak, aplopejia, konbultsioak) 41 pazienteetan (%53).
- Aurkikuntza neurologiko txikiak (konfusioa, buruko mina) 21 pazienteetan (%27).
- %20ak ez zuen sintoma neurologikorik izan.

Sortzetiko PTT kasueki dagokienez, gehienak kasu kroniko errekkurrenteak dira, patroikliniko berdina mantenduz. Autore batzuen ustez, genotipo-fenotipo arteko erlazioa dago. Hau da, ADAMTS13-ren aktibitate basal baxuagoa suposatzen duten mutazioek klinika goiztiarragoa eta berrerortze gehiago aurkeztuko dituzte<sup>3</sup>.

Klinikari dagokionez, giltzurrun kaltea batzutan nagusituko da eta sintoma neurologikoak ez dira hain ohikoak izango<sup>3</sup>. Zenbaitetan, helduetan aurkeztuko dira lehen episodioak, zenbait arrisku faktoreen presentziak eraginda (adibidez, haurdunaldia). Baita ere deskribatu izan dira kasu asintomatikoak eta tronbozitemia bakan kasuak<sup>3,4</sup>.

#### **4.5 FAKTORE PREZIPITATZAILEAK**

Paziente batzuetan PTT episodioak beste patologia edo egoera kliniko batekin erlazionatuta agertuko dira. Kasu hauei, “ez idiopatikoa” PTT deritze eta kasuen %50a suposatzen dute<sup>1</sup>. Gehienetan infekzio bakteriano eta gaixotasun autoinmuneekin erlazionatuta agertuko dira, baita haurdunaldia (eta zenbait konplikazio: preeklanpsia, eklanpsia, HELLP sindromea<sup>2</sup>), farmakoak, hipertentsio gaiztoa, giza immunoeskasiaren birusa (GIB), pankreatitisa, minbiziak eta organu transplasteetan<sup>1</sup>.

##### **4.5.1 Haurdunaldia**

Batez ere bigarren hiruhilabetean ikusiko dira PTT kasuak. Fetu galera portzentaia altua da, %40 ingurukoa, baina diagnostikatu gabeko kasu asko daudela uste da. Jakina da haurdunaldia ez dela gelditu behar, fetua ateratzeak ez baititu sintomak hobetuko. Jarraitu beharreko tratamendua, tratamendu ohikoa da<sup>1</sup>.

##### **4.5.2 Idiopatikoa edo beste gaixotasun autoinmuneekin erlazionatua**

PTT forma honen kasu tipikoa hurrengoa izango da: emakumea, episodio akutuetan ADAMTS13 antigorputzen positibotasun portzentai altua (%90 inguru) aurkeztuko duena. Horretaz gain, jarraipenean, pazienteen %10 inguruk beste gaixotasun autoinmuneen aurkako antigorputzak sortuko dituzte (batez ere anti - dsDNA eta LES)<sup>1</sup>.

##### **4.5.3 Giza Immunoeskasiaren Birusa**

Batzutan PTT kasu batek tratamendua behar duen GIB infekzioa desestaliko du. Hala ere, PTTaren pronostikoan ez du eraginik izango eta tratamenduaren erantzuna berdina izango da<sup>1</sup>.

#### **4.5.4 Minbizia eta organu transplantea**

Kasu hauek gutxitan ematen dira. Intzidentzia berdina izango da emakume eta gizonezkoen artean, aurkezpena pertsona helduagoetan emango da eta pronostikoa okerragoa izango da<sup>1</sup>.

#### **4.6 DIAGNOSTIKOA**

PTTaren diagnostikoa eta tratamendua urgenteak dira. Gure helburua, klinika eta hasierako laborategi datuak kontuan hartuz, ustezko diagnostikoa egitea eta tratamendua ahalik eta azkarren hastea izango da, beranduago konfirmatuko dugularik proba espezifikoekin. Honi esker, mortalitatea jeitsiko da.

ADAMTS13ren aktibitate maila garrantzitsua da, baina emaitzek denbora luzeagoa behar izango dute, beraz ez da beharrezkoa izango susmo diagnostikoa ezartzeko eta tratamenduarekin hasteko.

##### **4.6.1 Laborategia eta klinika**

Diagnostikoa susmatu behar da pazientean anemia mikroangiopatikoa hemolitiko eta tronbozitopeniarekin datorrenean kontsulta edo urgentzietara, sintoma sistemikoak agertu zein ez eta beste kausa posiblerik ez dagoenean.

Hurrengo probak eskatu beharko dira diagnostikora heltzeko:

- Hemograma eta erretikulozito kopurua
- Odol periferikoaren errebisioa
- Biokimika eta kreatinina
- Laktato deshidrogenasa
- Bilirrubina mailak
- Haptoglobina mailak
- Koagulazio testak (PT, TTPa, fibrinogenoa, D dimeroa)
- Coombs test zuzena eta ez zuzena
- ADAMTS13 aktibitatea eta inhibizio testa



Paziente hauei hemograma egitean anemia normozitikoa eta tronbozitopenia larria agertuko dira. Gehienetan, plaketen kopurua  $< 20.000/\mu\text{L}$  izango da<sup>6</sup>. Erretikulozito kopuru altuak ( $>120.000/\mu\text{L}$ ), haptoglobina maila oso baxuak, LDH eta bilirrubina ez-zuzen maila altuak hemolisi eta organu ehunen kaltearen adierazle izango dira.

Distribuzio eritrozitarioaren zabalera (DEZ) eta plaketa bolumena (MPV) normalean handituta daude<sup>6</sup>.

Coombs test zuzena eta ez zuzena negatiboak izango dira<sup>1,7</sup>.

Koagulazio probak normalak izango dira<sup>1</sup>. Hala ere, organu iskemia larria dagoenean, koagulazio intrabaskular barreiatua (KIB) gerta daiteke eta honek koagulazio probak asaldatuko ditu<sup>7</sup>.

Organu iskemiaren adierazleak ere agertu daitezke. Giltzurrunei dagokienez, proteinuria, hematuria eta batzutan urea eta kreatinina maila altuak agertu daitezke. Bihotz kaltearen adierazle diren troponina maila altuak  $>60\%$  kasuetan agertzen dira, baina gehienetan ez da klinika kardiakorik egongo<sup>1</sup>. Alterazio elektrokardiografikoak soilik  $10\%$  kasuetan agertuko dira<sup>1</sup>.

Odol periferikoaren azterketa morfologikoan eritrozito polikromasia eta eskistozitoen presentzia agerian geldituko dira<sup>1,6</sup>.

Beste aukera bat hezur muinaren azterketa egitea da beste kausa posible batzuk ezeztatzeko, baina normalean ez da beharrezkoa. Egitekotan, aurkikuntza ez espezifikoa eta megakariozito kopuru normal edo pixkat handituta baino ez dira agertuko<sup>6</sup>.

Zain txikien biopsia eginez gero, plaketa tronboak ikusiko dira, baina ez beti.

Autopsietan, plaketa tronboak aurkituko dira gorputzeko mikrobaskulatura eremu desberdinetan: garuna, bihotza, barea, area, giltzurrunak eta giltzurrungaineko muina, baina gutxitan gibel eta birikietan. Tronbo hauen egitura aztertuz gero, VWF-an aberatsak direla ikusiko da<sup>6</sup>.

PTT diagnostikora hurbiltzeko puntuetan oinarritutako predikzio markagailuak sortu dira (PLASMIC score)<sup>1,7</sup>. Puntu bat emango zaio hurrengo faktore bakoitzari<sup>7</sup>:

1. Plaketa zenbaketa  $<30.000/\mu\text{L}$
2. Hemolisi datuak: erretikulozito zenbaketa  $>2.5$ , antzeman ezin den haptoglobina edo bilirrubina ez-zuzena  $>2$  mg/dl.
3. Minbizi aktiborik ez
4. Organu edo aitzindari hematopoietikoen transplanterik ez
5. Bataz besteko bolumen korpuskularra (BBK)  $<90$  fL
6. INR  $<1.5$
7. Kreatinina  $<2.0$  mg/dL

Hurrengo parametro hauek 214 pazientetik egindako kohorte ikerketa batetik lortu ziren eta beste bi kohorte ikerketetan balidatu ziren<sup>12</sup>. Interpretazioa hurrengoa da:

- Puntuazio altu batek (6-7), ADAMTS13ren aktibitatea  $<10\%$ ekoa dela aurreikusten du,  $91\%$ ko sentsibilitatearekin.
- Puntuazio baxu batek (0-4), ADAMTS13 aktibitatea  $>10\%$ ekoa dela aurreikusten du,  $99\%$ ko sentsibilitatearekin.
- 4-5eko puntuazioak bestelako patologiak aurreikusten ditu.

Honekin, susmo diagnostikoa ezarri dezakegu eta tratamenduarekin hasi gaitzke. Hala ere, honek ez du diagnostiko definitiboa emango eta ADAMTS13 entzima aztertu beharko da.

#### **4.6.2 ADAMTS13 azterketa**

Proteasa honen aktibitate eta inhibizio probek informazio garrantzitsua emango dute diagnostikorako. Hala ere, oso garrantzitsua da plasmaferesi terapia ez atzeratzea proba hauen emaitzak itxaroten PTT susmoa badago, atzerapenak ondorio hilgarriak ekar ditzakelako.

Beraz, ADAMTS13arekin erlazionatutako hiru aspektu aztertu daitezke: aktibitatea, antigorputzen presentzia eta antigenoa. Lehen bietan zentratuko gara, erabilienak baitira. Zitrato sodikoan gordetako odol laginetatik lortuko dira plasma laginak. Ezin badira lehen lau orduetan erabili, plasma izoztuko da  $<70^{\circ}\text{C}$ -tan gehienez 6 hilabetez<sup>3</sup>.

Lehen pausua, ADAMTS13ren aktibitatea neurtzea izango da. <%10eko aktibitateak anemia mikroangiopatikoa eta tronbozitopenia aurkezten dituen paziente batean, PTT diagnostikoaren konfirmazioa suposatuko du. Horretarako, test ezberdinak erabiliko dira, zeinak VWF substratuaren degradazioan oinarritzen diren pazientearen plasmako ADAMTS13ren bidez<sup>1</sup>. Emaitzen baloreak portzentaien bidez aurkezten dira. %100a kasu bakoitzean egokitu egingo da World Health Organization (WHO) estandarraren arabera<sup>1</sup>.

Alde batetik, azterketa funtzionalak egingo dira ADAMTS13ren aktibitatea neurtzeko. Metodo manualak dira, esperientzia eta habilitatea beharrezkoak dira. Bere alde txarra ere badute test hauek, lan handia eta denbora behar dutelako. Horregatik, normalean laborategi berezietan egiten dira<sup>1</sup>.

Bestalde, kit komertzial berriak sortu dira ELISA bidezko test immunokimikoak erabiliz ADAMTS13 aktibitatea neurtzeko, aurrekoak baino azkarragoak direnak eta laborategietan errazago lortzen direnak, baina xehetasun eta fidagarritasun gutxiagorekin<sup>1</sup>. Beraz, froga sekundarioak dira, baina gertaera akutuetan diagnostikoa indartzeko baliogarriak dira.

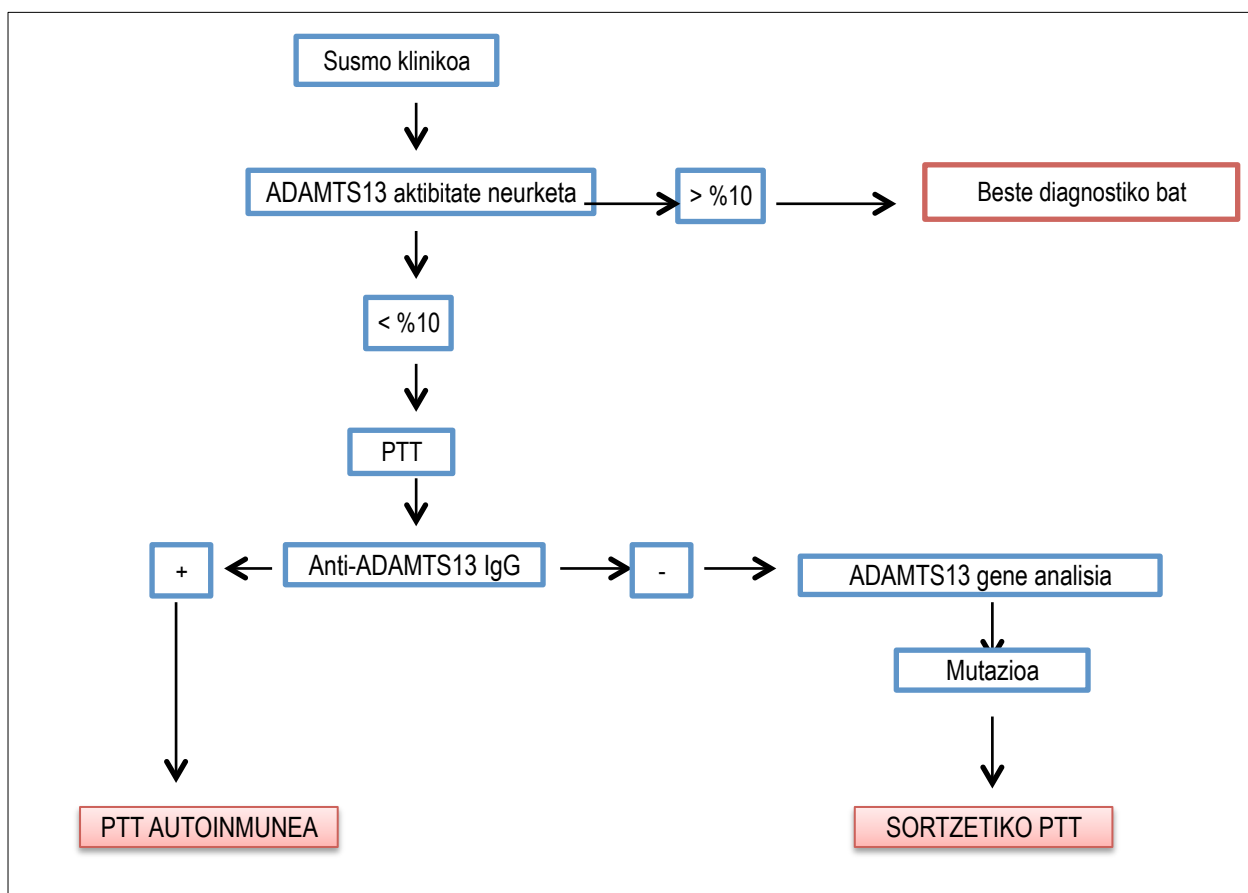
ADAMTS13 aurkako autoantigorputzen aktibitatea ere neurtu daiteke. Hartutako PTT kasuen %90 baino gehiagotan ADAMTS13 aurkako antigorputzak aurkituko dira, gehienetan IgG motakoak<sup>3</sup> (IgG4 azpimota batez ere). Proba funtzionaletan erabilitako teknika berdina erabiliko da, pazientearen plasma, plasma kontrolarekin neurtuko delarik (1:1) <sup>1,3</sup>. Gainera, gaur egun enzimoimmunoanalisi proba komertzialak daude ADAMTS13 birkonbinatua erabiliz antigorputzen detekzioa errazten dutenak<sup>3</sup>.

### 4.6.3 Besteak

#### TEST GENETIKOA

Sortzetiko PTT kasuak susmatzen direnean erabiliko da: aurrekari familiarrak, haurdunaldi edo umeetan aurkeztea, kasu errepikakor ugari, inhibitzaile ez egotea, ADAMTS13 maila baxuak mantentzea erremisioetan.

Mutazioen %59a *missense* motatakoak dira, %13a *nonsense*, %13a delezioak, %6a txertatzeak eta gainontzekoak bestelako motakoak<sup>6</sup>.



1. Eskema: **PTTaren algoritmo diagnostikoa**. Anemia hemotiliko eta tronbozitemia larria daukan pazienteak kontsultara datorrenean PTTan pentsatu beharko dugu, emergentzia bat baita. ADAMTS13ren aktibitate neurketa egingo dugu. >%10 bada, beste diagnostikoetan pentsatu beharko dugu. <%10 bada, PTT diagnostikatu dezakegu. Antigorputzen neurketa positiboa bada, jatorri autoinmunekoa izango da. Negatiboa izanez gero, gene analisia egingo dugu. Mutazioak aurituz gero, jatorri hereditarioa baieztatuko dugu.

#### 4.7 DIAGNOSTIKO DIFERENTZIALA

MAT taldean sartzen da beste zenbait patologiekin batera. Bere aurkezpen klinikoa aldatzen da eta hasieran zaila izan daiteke diagnostikoa zehaztea, beste hainbat gaixotasunekin nahastu ahal delako.

ADAMTS13 probak ez daudenez beti eskuragarri eta egon arren denbora behar denez emaitzak lortzeko, klinika eta bestelako probak erabiliz MAT ezberdinekin eta beste zenbait gaixotasunekin diagnostiko diferentzial egokia egitea garrantzitsua da, tratamendu egokia ahalik eta azkarren ezartzeko.

#### 4.7.1 Mikroangiopatia tronbotikoak

Larritasuna dela eta, honelako koadro kliniko bat agertzen denean baztertu beharreko lehen patologia PTT izango da. Maiztasunari dagokionez, MAT primarioak kasuen %49,5-a izango dira eta sekundarioak %50,5-a<sup>3</sup>.

Esan bezala, MAT desberdinen diagnostiko diferentziala klinikan oinarrituko da. Behin anamnesia zehazki eginda izan, laborategiko proba ezberdinetaz baliatuko gara. Hala ere, kasu akutu batean hasierako tratamendua ezartzeko soilik oinarritzko laborategi datuak izango ditugu, baina askotan oso lagungarriak direnak.

Eskistozitoen presentzia odol periferikoan MATen bereizgarria da, baina ez guztiz baztertzaila, bihotz balbula protesikoak dituzten pazienteetan, giltzurrun patologia dutenengan, KIB egoeretan eta beste zenbaitetan agertu egiten direlako, baina kopuru baxuagoan.<sup>3</sup> Horregatik kopurua aztertu beharko dugu, 100 hematieko eskistozito 1 aurkituz gero, MAT diagnostikoaren iradokitzaila izango da<sup>3</sup>.

Laborategi probetan tronbozitemia larria aurkitzea, PTTaren iradokitzaila izango da<sup>3</sup>.

MAT ezberdinen arteko diagnostiko diferentziala egin beharko da. Medikamentuek eragindako mikroangiopatia tronbotikoan kinina dependienteak diren antigorputzak identifikatuko dira eta medikamentu hori kentzean pazienteak osatuko da. Metabolismoaren bidezkoa kobalamina C patologian ikusiko da, non B12 bitaminaren metabolismo akats hereditarioa dagoen<sup>6</sup>.

##### 4.7.1.1 Sindrome uremiko hemolitikoa (SUH)

Aipagarriena da bere intzidentzia altuagatik umeetan. *Escherichia coli* O157:H7 motak eragindako infekzio baten ondorioz gertatzen da. Klinika nahiko inespezifikoa denez, Shiga toxinaren detekzioa beharrezkoa izango da diagnostikoa baieztatzeko. Gorotzetan toxina detekzioa, test genetikoak eta serologia O157:H7 serotipoa aurkitzeko egin daitezke<sup>6</sup>.

Hala ere, SUH baieztatzeko proba diagnostikoei denbora luzea beharko dute, beraz PTT-tik desberdintzeko hurrengo datu klinikoak kontuan izango ditugu: beheako aurrekaria eta giltzurrun afektazioa SUH diagnostikoaren alde egongo dira,

ADAMTS13 aktibitatea >%10 izango da. Aurrekoak betez gero, SUHaren tratamendu espezifikoa martxan jarri beharko da kontrakoa frogatu arte<sup>3</sup>.

SUH konplementuaren bidez ere eman daiteke, baita ere SUH atipiko bezala ezagutzen dena<sup>6</sup>. Kasu honetan, Shiga toxinen detekzioa negatiboa izango da. Laborategian C3a edo C5a konplementuaren frakzioen aktibazioa ikusiko da, baita konplementu faktore baten edo gehiagoren mutazioak. Hala ere, ikerketa hauek ez daude laborategi askotan erabilgarri eta gainera %30 kasuetan ez da mutaziorik aurkituko<sup>6</sup>.

#### **4.7.2 Besteak**

KIB eskistozitoen presentziarekin aurkeztuko da eta PTTarekin desberdintzeko koagulazio probetan oinarrituko gara. KIBaren kasuan, PT eta TTPa denborak luzatuta egongo dira, fibrinogenoa gutxituta eta D-dimeroa handituta.<sup>6</sup> Horretaz gain, orokorrean mikroangiopatia tronbotiko primarioetan, PTT kasu, tronboak plaketa eta VWF osatuak egongo dira, fibrina eta zelula gorriez beharrean. Gainera, PTTan normalean ez dira zain handietan tronboak agertuko<sup>8</sup>.

Tronbopenia immune primarioaren (PTI) kasuan ez da eskistozitorik aurkituko, ezta anemia hemolitiko zein organu hutsegitea<sup>6</sup>.

Transfusio ondorengo purpura, izenak dioen moduan transfusio aurrekaria egongo da eta batzutan plaketek genotipo konkretu bat aurkeztuko dute (HPA-1a/1b)<sup>6</sup>.

Zaila izan daiteke medikamentuek sortutako tronbozitolopeniatik bereiztea, baina azken hauek normalean ez dute ez tronbosi mikroangiopatikorik ez organu hutsegitea eragingo<sup>6</sup>.

Heparinak sorturiko tronbozitolopenian, pazienteak aurreko 5-14 egunetan heparina administrazio aurrekaria izango du. Gainera, zain luzeen tronbosiak eta faktore plaketario 4-aren aurkako antigorputzak agertzea tipikoa izango da<sup>6</sup>.

Gaueko hemoglobinuria paroxistikoak batzutan tronbozitolopenia eta hemolisi mikroangiopatikoa eman ditzake, baina ez da giltzurrun kalterik egongo. Horretaz gain, hematie eta granulozitoetan zeinbait proteinen expresioa gutxituta egongo da (CD55 eta CD59, adibidez)<sup>6</sup>.

Azkenik, zenbait kausa sistemiko baztertu beharko dira tronbozitopenia eta anemia hemolitiko mikroangiopatikoa aurkeztu dezaketelako: haurdunaldian hipertentsioa eragiten duten patologia, hipertentsio malignoa, patologia erreumatikoak, infekzioak eta zenbait tumore gaizto<sup>6</sup>.

Horretaz gain, sepsi eta zirrosiak ADAMTS13ren aktibitatea gutxiagotu dezakete, baina normalean %10a baino altuago mantenduko da<sup>11</sup>. Hiperbilirrubinemiak (>10 mg/mL) eta plasmako hemoglobina askeak ADAMTS13ren maila baxu faltsuak eman ditzakete fluoreszentzian gerta daitezkeen interferentziak direla eta<sup>11</sup>.

#### **4.8 TRATAMENDUA: HARTUTAKO PTT**

Helburua erantzun osoa lortzea izango da, plaketen kontaketa  $150 \times 10^9/L$  baino altuagoa izatea bi egun jarraiz gutxienez, LDHren balore normalkuntzarekin eta klinika errekupeazioarekin. Horrez gain, tratamendu erantzun iraunkorra lortu beharko da, gutxienez 30 eguneko plasmaferesi terapia amaitu ostean.

PTTaren susmo diagnostikoa azkarra izan behar da, tratamendua ahalik eta azkarren hasteko, urgentzia bat baita.

Zenbait faktore, tratamendu hutsegitearekin, berrerortzeekin edo heriotz tasa altuagoekin erlazionatuta daudela ikusi da, hala nola, adin altua, LDH maila altuak (organu kaltearen adierazle) eta troponina kardiako maila altuak<sup>7</sup>.

Lehen mailako eta tratamendu garrantzitsuena plasmaferesia izango da. Horrez gain beste hainbat farmako eta terapiaz baliatu ahal izango gara pazientearen egoera eta pronostikoa hobetzeko.

##### **4.8.1 Plasmaferesia**

Transfusio teknika terapeutikoetan aferesi teknologia erabiliz, paziente baten odoleko substantzia patologikoak deuseztatzea lortuko da. *Apheresis* hitza grekeratik *apairesos* zein latinetik *aphairesis* hitzetatik dator, zeinek indarrez kentzea esan nahi duten<sup>8</sup>. Plasmaferesian, plasma selektiboki garbitzen da. Erabili daiteke emaile osasuntsu baten plasma biltzeko edo paziente baten plasmaren osagai patologikoak ezabatzeko (antigorputzak, konplexu immuneak, paraproteinak, lipoproteinak, etab.)<sup>8</sup>. Honi esker, hainbat patologien morbiditatea gutxituko da.

Esan bezala tratamenduaren atal garrantzitsuena da eta PTT diagnostikoa susmatu bezain pronto hasi beharko da, ahal izanez gero lehen 4-8 orduetan, PTT-ak eragindako heriotzen %50a lehen 24 orduetan ematen baitira eta portzentai altu hau tratamendu hasieraren atzerapenarekin erlazionatzen da<sup>3</sup>. Terapia honi esker, ADAMTS13 kontrako antigorputzak ezabatu ahal izango ditugu eta baita falta den metaloproteasa gehitu.

Hasieran plasma bolumena x1,5 erabiliko da eta behin egonkortzea lortuta izan x1,0<sup>1,3,7</sup>. Hasieratik bolemia plasmatikoaren dosia erabiliz gero (x1), ez litzateke izango nahikoa. Bolumen plasmatikoaren bikoitza erabiliz gero (x2), bigarren mailako efektu garrantzitsuak agertuko lirateke<sup>3</sup>. Hala ere, kasu oso larrietan x2-ko dosia erabili daiteke, edo plasmaferesi bat egin 12 orduro<sup>3</sup>. Hala ere, hau gero eta gutxiago egiten da, ohikoagoa hasieratik farmako immunoezabatzaileak erabiltzea delarik.

Egunero egin beharreko prozedura da, behintzat organu kaltea desagertu, plaketa zenbaketa normala izan eta hemolisia desagertu ostean 2 egun arte mantendu beharko da<sup>1,3,7</sup>.

Zenbait autoreren ustez, plasmaferesi sesioak pixkanaka gutxitu egin behar dira berrerorketak sahiesteko, baina portaera hau eztabaidan dago beste zenbaiten ustez Rituximab baita eraginkorragoa helburu hau lortzeko eta pixkanako sesio gutxitzeak ez du erremisio tasa baxuagorik aurkezten<sup>1,3</sup>.

Mota askotako soluzioa erabili daiteke: plasma fresko izoztua, modifikaziorik gabekoa edo metodo ezberdinengatik inaktibatua<sup>3</sup>. ADAMTS13ren aktibitatea antzekoa da guztietan, esan genezake modifikaziorik gabekoan zertxobait altuagoa dela zenbaiten ustez<sup>3</sup>. Azken aldian plasma berezi baten erabilera hobea dela esan da, zehazki krioprezipitaturik gabeko plasma (*cryosipernatant plasma*<sup>7</sup>), baina ez da oraindik frogatu<sup>3,7</sup>. Beste zenbaiten ustez ezin da esan plasma mota bat guztien artean onena denik, baina bai ikusi izan da metileno urdinarekin inaktibatutako plasmak plasmaferesi sesio gehiago izan beharko dituela erremisioa lortzeko<sup>3</sup>. Zenbait autorek tratamenduaren lehen erdian %5eko albumina eta bigarren erdian plasma erabiltzea proposatzen dute, baina hau ez da oraindik aztertu<sup>3</sup>.

Plasmaferesia ezinezkoa izango balitz, plasma infusioa erabiliko beharko genuke 25-30 ml/kg-ko dosian.



#### 4.8.2 Kortikoideak

PTTaren jatorria autoimmunea denean, kortikoideak erabiltzea logikoa da. Plasmaferesia erabiltzen hasi aurretik, patologia hau kortikoideekin baino ez zen tratatzen, soilik kasu arinetan hobekuntza nabaria lortzen zelarik<sup>7</sup>.

Gaur egun, plasmaferesiarekin batera lagungarriak direla ikusi da, baina ez dago argi zein den erabili beharreko dosi egokiena. Badirudi metilprednisolona dosi altuak (10 mg/kg/egun x2 egun eta ostean 2,5 mg/kg/egun) dosi estandarra baino eraginkorragoak direla (1 mg/kg/egun)<sup>1,7</sup>. Hau ikerketa batean aztertu zen, tratamendua hasi eta 23 egunetara dosi altuak jasotakoek erantzun gehiago lortu zuten besteek baino (%46,6 eta %32 hurrenez hurren)<sup>3</sup>.

Hala ere, haien eraginkortasuna altua ez da guztiz frogatu, baina kontraindikaziorik ez badago hasieratik erabiliko dira plasmaferesiarekin batera. Kortikoideen erabilera bultzatzen duen ikerketa bakarra 1991. urtean Bell et al.-ek egindakoa da, John Hopkins Hospitalean egindakoa, non 30 pazienteek soilik prednisona hartu zuten eta beste 78 pazienteek prednisona eta plasmaferesia. Kortikoideak jaso zituzten erdiak baino gehiagok berrerorketa pairatu izan zuten<sup>3</sup>.

#### 4.8.3 Rituximab

Anti-CD20 antigorputz monoklonak honek, B linfzitoen eliminazioa odol periferikotik eragingo du, antigorputz patogenikoen produkzioa gutxiagotzeko. Nahiz eta bere erabilera printzipala zenbait linfoma edo bestelako patologia linfoproliferatibo izan, zenbait gaixotasun autoimmuneetan eraginkortasuna azaldu dute: TPI, artritis erreumatoidea, anemia hemolitiko autoimmunea eta hartutako hemofilia<sup>3,10</sup>.

Lehen, soilik plasmaferesiarekin erantzun txarra aurkezten zuten pazienteekin erabiltzen zen, hau da, kasu errefraktario edo berrerorketetan. Hainbat ikerketa egin ziren antigorputz monoklonal honen eraginkortasuna frogatzeko. Alde batetik, lau ikerketa erretrospektibok 57 paziente tratatu zituzten rituximabekin eta erremisioa %89 kasuetan eman zen, gehienetan lau aste baino arinago, sei pazienteetan ez zen erantzunik egon eta hiru hil ziren.<sup>1,7</sup> Hiru ikerketa prospektiboetan %98 kasutan erremisioa ikusi zen lehen hilabetean<sup>7</sup>. Ez zen albo efektu garrantzitsurik ikusi.

Hala ere, gaur egun ez dago argi kasu errefraktarioetan soilik erabili behar den ala probetxua lortuko genukeen beti erabiliz gero lehen mailako tratamendu bezala. 2011. urtean UK taldeak aztertu zuen Rituximab hasieratik emanez gero ospitalizazio denbora laburragoa zela eta berrerorketa kasu gutxiago zeudela<sup>1,7</sup>. Beranduago Frantziako *TMA Reference Center Network* eta Oklahomako *TTP registry* taldeek ere berrerorketa kasu gutxiago ikusi zituzten hasieratik erabilita farmako hau. Beraz, gero eta instituzio gehiagok erabiltzen dute lehen mailako farmako bezala, emaitzak etorkizun handikoak diruditelarik<sup>7</sup>.

2017. urtean Chen et al.-ek egindako ikerketa bat publikatu zen<sup>9</sup> non PTT autoimmunea pairatzen zuten 25 paziente identifikatu ziren eta horietatik 14k hartu zuten Rituximab lehen mailako tratamendu bezala, plasmaferesi eta kortikoideekin batera. 1-2 asteetara, ADAMTS13 mailak %50 baino altuagoak ziren Rituximab hartu zuten pazienteetan. Behar izandako plasmaferesi sesioak soilik 5 izan ziren, Rituximab hartu ez zutenek baino gutxiago. Ondorio bezala, nahiz eta ikerketa limitatua egon zen paziente kopuru baxuagatik, Rituximab-aren benefizioak ikusi ziren PTT akutuan. Hala ere, ikerketa kontrolatu eta randomizatuak beharrezkoak dira guzti hau hobeto aztertzeko.

Rituximab dosia plasmaferesia egin ostean eman beharko da eta hurrengo eguneko plasmaferesi terapiak ez du eraginkortasunean eraginik izango. Dosi eta frekuentziaren agindu argirik ez dagoen arren, normalean gaixotasun linfoproliferatibo batzuetan erabilitako berdina izango da (375 mg/m<sup>2</sup>/astean x4 aste). Hala ere, zenbaiten ustean dosi baxuagoekin nahikoa izango litzateke, beste gaixotasun autoimmuneetan erabiltzen den bezala (100 mg/m<sup>2</sup>/aste), baina ez dago ikerketarik dosien arteko ezberdintasuna aztertzen duena<sup>3</sup>.

Rituximab administrazioa bigarren mailako erreakzio infusionekin erlazionatu daiteke, gehienetan lehen infusioan. Serum gaixotasun izeneko erreakzioa eman daiteke, III motatako hipersentikortasun erreakzio atzeratua, immuno-komplexuek eragindakoa<sup>10</sup>. Bi forma detektatu izan dira, akutu eta atzeratuak. Nahiz eta biak Rituximab aurkako antigorputzek eraginda izan, soilik kasu akutu batzuetan aurkitu izan dira antigorputz hauek, ez kasu atzeratuetan. Zenbaiten ustez, honen azalpena antigeno gehiegik eragindako antigorputzen agorpena da<sup>10</sup>. Kasu akutuetan, sukarra,

artralgia, limfadenopatiak, azal erupzioa, gehiegizko izerdia, angioedema, takikardia, bradipnea, diarrea eta mialgia agertu daiteke. Kasu atzeratuetan berriz, sukarra, rash eta artralgia<sup>10</sup>.

Autore batzuen arabera, Rituximab-arekin tratatuak izango diren PTT pazienteei anti-rituximab antigorputzen testa egitea kontsideratu beharko litzateke, baita sintomei adi egotea serum gaixotasuna agertu bezain laster detektatzeko eta tratatzeko, gehienetan kortikoideekin<sup>10</sup>. Hala ere, esan bezala antigorputzak ez dira kasu guztietan agertuko. Antigorputz hauen presentziak beste zenbait terapien erabileraren beharra suposatu dezake PTT kasuetan erremisioa ziurtatzeko<sup>10</sup>.

#### **4.8.4 Beste immunomoduladoreak**

Rituximab agertu aurretik, Vincristina erabiltzen zen kasu errefraktarioetan. 56 ikerketa aztertuta, non 105 pazientek hartu zuten, %73 kasuetan lortu zen erremisioa Vincristina hartuta bigarren mailako tratamendu moduan, plasmaferesiaren porrotaren ostean<sup>7</sup>. Gaur egun, Rituximab erabiltzen da honen aurretik, beraz bere erabilera oso mugatua da.

A Ziklosporina PTT autoimmune errefraktarioan eta baita lehen mailako tratamendu bezala eraginkorra dela frogatua izan da<sup>7</sup>. ADAMTS13 aktibitatea areagotzen laguntzen du eta antigorputzak gutxitzen ditu. Hala ere, duela gutxiko ikerketa batean kortikoideek eraginkortasun handiagoa zutela frogatu zen, beraz ez dira asko erabiltzen gaur egun<sup>7</sup>.

#### **4.8.5 Tratamendu berriak**

PTTren fisiopatofisiologiaren ezagutza berriari esker, pixkanaka egokiagoak diren tratamenduak aurkitzen ari dira. Haien artean, N-azetilzisteina, zeinak VWFaren multimeroren arteko disulfuro zubiak gutxitzen dituen<sup>3,7</sup>.

Bortezomib, proteasomaren inhibitzailea ere aztertzen hasi da eta bere erabilera errezidiba kasuetan etorkizun handikoa da<sup>7,11</sup>. Gaur egun, zenbait autorek gomendatzen dute Bortezomib erabiltzea errezidiba bat izan duten eta Rituximab-arekin erantzunik izan ez duten pazienteetan<sup>11</sup>.

ADAMTS13 errekonbinantearen ikerkuntza bidean dago. Laborategian eta animalietan egindako ikerketek efikazia erakutsi dute bai hartutako PTT zein kongenitoan<sup>3</sup>.

Caplacizumab, VWF-aren A-1 domeinuaren kontrako antigorputza da, plaketen GPIb domeinuarekin interakzioa prebenitzen duena. Hau da, PTTaren fisiopatologia zuzenean eragozten duen farmakoa, nahiz eta sendabidea ez den VWF eta plaketen arteko interakzioa inhibitzen du eta mortalitatea gutxituko du<sup>11</sup>. Duela gutxi aztertu egin da TITAN ikerketa klinikoan<sup>7</sup>, plazebo bidez kontrolatutako II. faseko ikerketa batean, hartutako PTT autoimmunea duten pazienteekin. Farmakoa hartu zuten pazienteetan plaketen berreskuratze denbora laburragoa zen eta organu iskemia adierazten duten biomarkatzaileak ere azkarrago errekuperatu ziren. Horrez gain, larriagotzeen intzidentzia baxuagoa zen eta odol jario episodioak gutxiagotan ikusi ziren. Tratamendua plasmaferesia amaitu eta hilabete batera kendu zitzaizen paziente batzuei eta talde horretan berrerorketa tasa altuagoa izan zen<sup>7</sup>. Gaur egun, HERCULES ikerketan aztertzen ari da Caplacizumab farmakoa, III. faseko ikerketa<sup>7</sup>.

#### **4.8.6 Kasu larriak**

Bizitza arriskuan dagoen kasu errefraktarioetan, non plasmaferesi eta kortikoide ohiko terapiak eraginik ez duen, ezin dugu soilik Rituximab gehitu, bere eragina ikusteko 27 egun behar baitira<sup>7</sup>.

Momentuz eraginkorrena Rituximab gehitzeaz gain, plasmaferesi terapiaren intentsitatea handitzea da, bi terapia eguneko. Horrez gain, ziklofosfamida pultsuetan gehitu dezakegu, baita Bortezomib<sup>7</sup>.

Kasu oso larrietan esplenektomia egitea planteatu dezakegu, gehienetan arrakasta lortuko delarik.

#### **4.9 TRATAMENDUA: PTT KONGENITOA**

PTT kongenitoaren kasuak urriagoak direnez, tratamendua ez da hainbeste ikertu. Dakigunez gaur egun, plasma infusioa da lehen mailako terapia, 10-15 mk/kg-ko dosian<sup>3</sup>. Pazientearen fenotipoaren arabera dosi eta frekuentzia ezberdina ezarriko da.

Plasmarekin erreakzio alergiko larriak izan dituzten pazienteei, plasmatik lortutako VIII faktore kontzentratua emango zaie, zeinak ADAMTS13 daukan<sup>2</sup>.

#### **4.10 PRONOSTIKOA**

Gaur egun, plasmaferesiaren ezarpen azkarrari esker, biziraupen portzentaia igo egin da %80-90era<sup>1</sup>. Zenbait faktore pronostiko txarrarekin erlazionatzen dira: adin nagusikoak eta organu hutsegite handia (LDH edo troponina maila altuak).

PTT autoimmunea pairatzen duten pazienteen %40ak berrerorketa bat edo gehiago pairatu ditu, ADAMTS13 aurkako antigorputzen iraunkortasunagatik<sup>1</sup>. Horregatik pazienteei jarraipen luze bat egingo zaie kontsultan, ahal izanez gero ADAMTS13ren aktibitate monitorizazioarekin. ADAMTS13ren aktibitatea %10a baino baxuago mantentzea plasmaferesi saioen ostean pronostiko txarrarekin erlazionatuta egon daiteke<sup>11</sup>.

Behin episodio akutua pasa izana, nahiz eta azterketa fisiko eta laborategi emaitzak normalak izan, pazienteen proportzio garrantzitsu batek bizitza kalitatean jeitsiera bat nabaritu du: arazo neurologikoak, hipertentsio arteriala, LES eta depresio prebalentziak altuagoak dira populazio orokorrarekin konparatuz, eta hau mortalitate tasa altuagoarekin erlazionatzen da<sup>1,2</sup>. Gainera, zenbait pazienteetan afektazio neurologiko atzeratua gerta daiteke<sup>11</sup>.

#### **4.11 PREBENTZIOA**

Prebentzioa oso garrantzitsua da, berrerorketa bakoitzarekin konplikazio edo mortalitate arriskua handitzen baita.

Esan bezala, hartutako PTTan, kasuen %40an berrerorketak ematen dira. Alde batetik, frogatu da Rituximab erabiltzean tratamendu ostean ADAMTS13 aktibitate baxua mantendu zuten pazienteetan, berrerorketa tasa jeitsi zela antigorputz kopurua gutxitzea lortzen duelako. Hala ere, paziente hauen %30ak ez zuen lortu errekupeazio osoa eta Rituximab dosi gehiago behar izan zituen. Nahiz eta honek pazienteak infekzio gehiagotara arriskatu, farmako honek eragindako bigarren mailako efektuak minimoak direla ikusi da<sup>1,7</sup>.

Esplenektomiak ere berrerorketa tasak jeisten dituela ikusi da, baina hau ez da askotan egiten gaur egun<sup>1,7</sup>.

ADAMTS13ren aktibitatea erremisioetan neurtzeaz gain eta Rituximab erabileraz gain azken aldian zenbait pazienteetan lehen mailako tratamendu bezala ikerketa gehiago behar dira. Gomendagarria da medikuak paziente hauen jarraipen estua egitea batez ere episodio akutu ostean eta baita pazienteei azaltzea errezidiben klinika ahalik eta lasterren identifikatzeko. Gainera, errezidiba arrisku altuko pazienteei egindako jarraipena estuagoa izatea garrantzitsua da.

Sortzetiko PTT-an, normalean plasma infusioak nahikoak dira. Paziente batzuen kasuan 2-3 asteetan zehar luzatzea izango da terapia. Beste kasu batzuek plasma infusio profilaktikoa behar izango dute berrerorketak sahiesteko, hala nola, PTT kongenittoa duten emakume haurdunak. Horretaz gain, zenbait autoreen ustez plasma infusio profilaktiko hauek kasu zehatz batzuetan erabili beharko lirateke PTT kongenittoa duten umeetan: infekzioak, prozedura kirurgikoak eta txertoak<sup>1</sup>. Badirudi ADAMTS13 errekonbinantearen erabilerak lagunduko duela prebentzioan, momentuz ikerketek emaitza onak erakusten ari dira<sup>1,2,7</sup>.

#### **4.12 KASUEN ERREBISIOA**

Basurtoko Ospitale Unibertsitarioan ikusitako kasu batzuk aurkeztuko dira orain. Lortutako datu pertsonal guztiak, hematologiako zerbitzuak eskeiniak, datu disoziatuak dira.

##### **4.12.1 A Pazientea (2011.urtean)**

Kontsulta arrazoia: 24 urteko emakumea, urgentzietara doana hematuriatatik.

- Aurrekari pertsonal garrantzitsurik gabekoa. Medikamentu alergia ezagunik gabekoa.
- Azterketa fisikoa: petekiak enbor eta lau gorputz adarretan.
- Laborategi datuak:
  - Hb: 9,2 g/dL
  - Plaketak: 5.000/ $\mu$ L

- Koagulazio probak: normalak
- LDH: 1261 U/L
- Bilirrubina totala: 1,90 mg/dL
- Coombs negatiboa
- Odol frotisa: eskistozito ugari

Hematologia zerbitzuan ingresatu zen, PTT susmopean. Jarraian izoztutako plasma fresko infusioak jaso zituen eta kortikoterapia dosi altuetan. Nefrologia zerbitzuarekin hitz egin ostean, plasmaferesi 4 saio egin ziren (4.600 cc, 4.700 cc, 4.900 cc eta 4.200 cc ordezkatur). Horretaz gain, anemia larria dela eta hematie kontzentratuen ordezeko hemoterapia behar du.

Erantzun analitikoa oso ona izan zen, plaketen zifra errekupeazioarekin plasmaferesi hirugarren sesio ostean. LDH eta bilirrubina mailak ere normalizatu egiten dira eta hematuria guztiz desagertzen da.

Jarraipenak egin ziren hematologia kontsultan eta pazientea asintomatiko eta analitika normalekin mantendu zen alta eman arte.

#### DIAGNOSTIKOA: PTT IDIOPATIKOA

Kasu hau 2011.urtekoa da eta horregatik ez ditu aurrera eramaten gaur egun erabiliko liratekeen prozesu eta eskema diagnostiko eta terapeutikoak. ADAMTS13ren aktibitate neurketa eta antigorputzen zenbaketa ez zen orduan egiten eta beste metodo diagnostikoekin etiologia ezin bazen jakin, PTT idiopatikoa bezala diagnostikatzen ziren kasuak. Gainera, farmako berrien erabilera oraindik ikertzen ari ziren orduan eta soilik plasmaferesi eta kortikoterapia erabiltzen zen.

#### **4.12.2 B Pazientea (2016.urtean)**

28 urteko emakumea. Aurrekari pertsonalak: pielonefritis akutua (2009) koagulazio intrabaskular diseminatu episodioarekin ingresoan. Nodulu adenomatosoa LTD mailan, degenerazio kistikoarekin. Hepatitis kronikoa VHB birusagatik (e antígeno negatiboa), hipertentsio portala. Entecavir tratamendua hartu zuen 2012tik 2015era, haurdunaldi nahiagatik gelditutakoa. Horren ondorioz, errejidiba biroklogikoa izan du, digestiboarekin kontrolean dagoena.

Hematologia kontsultetara bidaltzen du ginekologoak haurdunaldiko analitikan tronbopenia aurkezteagatik (plaketak 41.000, hemoglobina 14,5 eta koagulazio proba normalak). Erditze aurretik immunoglobulina iv. sesioak egitea erabakitzen da anestesia epidurala eman ahal izateko eta erditze baginala posible izateko. Horretaz gain, plaketa 2 pool ere ematen zaizkio.

Erditze konplikatu baten ostean, analitikan tronbozitopeniak jarraitzen du baina oraingoan anemiarekin. Hematologia zerbitzuan ingresatzean laborategi datuak hurrengoak dira:

- Hemoglobina 6,7 g/dL
- Plaketak 25.000/ $\mu$ L
- Koagulazio probak: normalak
- LDH: 387 U/L
- Bilirrubina: 0,24 mg/dL
- Coombs negatiboa
- Odol frotisean: eskistozito gutxi eta esferozitoak

Anemia larria dela eta, 5 hematite kontzentratuen hemoterapia behar da. Horretaz gain, kortikoterapia dosi altuekin hasi egiten da (100 mg/egun). Ingresoan zehar, parestesiak agertzen dira beheko gorputz adarretan. TAC urgenteak ez du konpresio lunbarrik aurkezten.

Eskistoen presentzia eta klinika neurologikoa dela eta, nefrologia zerbitzuekin batera, PTT diagnostikoa planteatzen da plasmaferesia baloratzeko. Kriterio kliniko eta biologiko nahikorik ez daudenez, prednisona 50 mg/egun tratamendua mantentzen da soilik.

ADAMTS13 aktibitate azterketarako laginak bidaltzen dira Madrilera. Emaitzak aste batzuetara lortzen dira, %57.3ko aktibitatea erakusten dutenak.

Alta ematen zaio parametro analitikoaren hobekuntzarekin batera eta hematologia kontsultetan kontrolak egiten zaizkio, berrerorpenik gabe gaur egun arte.

**DIAGNOSTIKOA: HAURDUNALDIKO TRONBOZITOPENIA**



#### 4.12.3 C Pazientea (2017.urtean)

24 urteko emakumea, urgentzietara doa 24 orduko min abdominala, gorako eta goragale koadroagatik. Gernu kolurikoa.

- Aurrekari pertsonalak: VIH positibo, terapia antirretobiralarekin tratamenduan, karga biral positiboarekin. Hipotiroidismoa tratamenduan. Mioma uterinoa, 3-4 zm. CIN I kontrolean. Partu bat, zesarea VIH karga biral altuagatil. HTA post-parto.
- Ohiko tratamendua: Norvir, Prezista, Truvada, Eutirox, Burdina.
- Laborategi datuak:
  - Hemoglobina: 8,6 g/dL
  - Plaketak: 3.000/ $\mu$ L
  - Koagulazio probak: normalak
  - LDH: saiakera guztietan hemolizatua
  - Bilirrubina: 4,02 mg/dL
  - Kreatinina: 2.06 mg/dL
  - Coombs negatiboa
  - Odol frotisa: eskistozitoak

Odol laginak bidaltzen dira Madrilerako hurrengo emaitzak lortuz:

- ADAMTS-13 aktibitatea: 0%
- ADAMTS-13 aurkako antigorputzak: ++

PTT susmoagatik, erreanimazioan ingresatu egiten da plasmaferesia eta kortikoterapia martxan jartzeko. Eboluzio ona dela eta nefrologia zerbitzuan ingresatzen da eta guztira 10 plasmaferesi sesio egiten dira, plaketaren igoera eta normalkuntzarekin. Alta ematen zaio eta hematologia kontsultetan jarraipena egiten da.

DIAGNOSTIKOA: HARTUTAKO PTT

Hurrengo hilabetean zehar prednisona dosien jeitsiera egiten da pixkanaka, eta hilabete batera, kontrolean hurrengo datuak agertzen dira:

- Hemoglobina: 10.7 g/dL
- Plaketak: 12.000/ $\mu$ L
- LDH: 407 U/L
- Bilirrubina: 1.52 mg/dL
- Kreatinina: 0.87 mg/dL

Jada ezaguna den patologia dela eta, hematologian ingresatzea erabakitzen da. Plasmaferesi 5 sesio egiten dira, kortikoterapiarekin batera eta oraingoan Rituximab gehitzen da tratamenduan. Pazientearen datu analitiko eta klinikoak hobetzen dira eta alta ematen zaio.

Hematologia kontsultetan jarraitua izan da ordutik, asintomatiko mantenduz eta analitika normalekin gaur egun arte.

	Sexua	Adina	Plaketa kopurua / $\mu$ L	Eskisto -zitoak	LDH mg/dL	Hb g/dL	Bb mg/dL	ADAMTS13 aktibitatea	ADAMTS13 antigorputzak	Koagulazio probak	Hasierako klinika	Tratamendua	Eboluzioa
A	♀	24	5.000	++	1261	9,2	1,90	Egin gabe	Egin gabe	Normalak	Hematuria Petekak enbor eta gorputz adarretan	Plasmaferesi 4 saio Kortikoterapia Ordezkapenezko hemoterapia, hematietan aberatsa	Jarraipenak Urte 1 ostean → ALTA Asintomatiko gaur egun arte
B	♀	28	25.000	+	387	6,7	0,24	%57,3	Ez	Normalak	Haurdunaldiko tronbozitopenia Erditze ostean anemia Ingresoa zehar: parestesiak	Kortikoterapia Plaketa 4 pool Hematie 5 kontzentratu	Kortikoterapia amaitu Asintomatiko gaur egun arte
C	♀	24	3.000	++	?	8,6	4,02	0%	++	Normalak	Min abdominala Gorakoak Goitikak Gernu kolurikoa Giltzurrun gutxiegitasun akutua (kreatinina 2.06)	Plasmaferesi 10 saio Prednisona Berrerorketa: + Rituximab	Hilabete 1 ostean → berrerorketa Ttu berria: plasmaferesi 5 saio, kortikoidiak eta Rituximab. Gaur egun asintomatiko

**1. Taula: Ikertutako pazienteen datu bateratuak.** A eta C pazienteen datu analitikoak urgentzietara heldu zirenean eta ingresatu zirenean egindakoak dira. B pazientearenak erditze ostean hartutako datuak dira.

## 5. ONDORIOAK

Purpura tronbozitolopeniko tronbotikoa gaixotasun arraroa izanda zaila izaten da susmo diagnostikora heltzea eta tratamendu egokia ezartzea. Orokorrean, diagnostiko azkarra lortzea izango litzateke helburu nagusia. Hau zaila da aurkezpen klinikoa dela eta. Honek diagnostiko atzerapena eragin dezake, pronostikoa txarragotuz. Honi aurre egiteko, hainbat estatutan heziketa programa berriak sortu dira famili mediku, urgentzia eta beste hainbat espezialistentzat. Honi esker, gaixotasuna hobeto ulertzea lortzen da eta honek ere azaldu dezake gaixotasunaren prebalentziaren igoera diagnostiko zehatza lortzeko probak sortu zirenetik.

Larrialdi baten, ADAMTS13ren azterketak ezin du tratamendua atzeratu, susmoa izan bezain laster, tratamendua martxan jarriko da. Hala ere, ADAMTS13 aztertzeko laginak plasmaferesia hasi aurretik hartu egin beharko dira, bestela emaitzak faltsutu ahal direlako. Hasieran klinika erabiliko da soilik kriterio gisa tratamendua hasteko eta ostean laborategi probak egingo dira diagnostikoa konfirmatzeko.

Aipagarria da, fisiopatologia arloan lortutako ezagutza berriei esker azken urteetan diagnostiko eta tratamendu arloan aurrerakuntza izugarria lortu dela. Tratamendu eraginkorra lortzeak eragin zuen metodo diagnostiko efektibo eta azkarren beharra.

Horrez gain, farmako berri asko ikertzen eta erabiltzen ari dira, zeinek denbora eta ensaio kliniko gehiago behar dituzten efikazia probatzeko.

Guzti honi esker, gaur egun pazienteei tratamendu egokiagoa aurkeztu ahal zaie, pronostiko hobea izango dutelarik. Azken urteetan Rituximab-en erabilera gehitu da, indikazio moduan errezidiba kasuak direlarik. Baina azken ikerketetan ikusten ari den moduan errezidiba tasa, plasmaferesi saioak eta ospitaleko estantzia gutxiagotzen dituela frogatu da, beraz lehen mailako tratamendu bezala erabiltzen hastea interesgarria izango litzateke konplikazio tasa gutxitzeko. Hala ere, Rituximab lehen mailako terapia moduan erabiltzeak pazienteak gaintratatzeko ari direla pentsatzera eramanez ahal gaitu, baina honi esker lortutako errezidiba eta konplikazio tasa gutxitzeak argi uzten du merezi duela.

Horrez gain, beste hainbat farmako berri ikertzen ari dira eta etorkizun handikoak izango direla dirudi. Alde batetik Bortezomib eta bestetik Calpacizumab. Azken

honek gaixotasunaren fisiopatologia momentuan deuseztatzeko gai denenez mortalitatea gutxituko du.

Beraz, pixkanaka eta ahal den heinean ikerketak areagotuz gero eta gehiago dakigu gaixotasun honi buruz eta gero eta tresna gehiago dauzkagu honen aurrean diagnostiko eta jarrera egokia izateko.

## **6. BIBLIOGRAFIA**

1. Joly B, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836-2846.
2. George J, Nester C. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(7):654-666.
3. Contreras E, de la Rubia J, del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala J, Lozano M. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Medicina Clínica*. 2015;144(7):331.e1-331.e13.
4. Akyol O, Akyol S, Chen C. Update on ADAMTS13 and VWF in cardiovascular and hematological disorders. *Clinica Chimica Acta*. 2016;463:109-118.
5. Morici N, Cantoni S, Panzeri F, Sacco A, Rusconi C, Stucchi M et al. von Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13 balance in coronary artery vessels: Lessons learned from thrombotic thrombocytopenic purpura. A narrative review. *Thrombosis Research*. 2017;155:78-85.
6. Kottke-Marchant K. Diagnostic approach to microangiopathic hemolytic disorders. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2017;39:69-75.
7. Coppo P. Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56(1):52-56.
8. Bose N, Kanzariya H. Role of therapeutic apheresis and phlebotomy techniques in anaesthesia and critical care. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014;58(5):672-678.
9. Chen H, Fu A, Wang J, Wu T, Li Z, Tang J et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of International Medical Research*. 2017;45(3):1253-1260.

10. Vendramin C, Thomas M, Westwood J, McGuckin S, Scully M. Rituximab-induced acute and delayed serum sickness in thrombotic thrombocytopenic purpura: the role of anti-rituximab antibodies. *British Journal of Haematology*. 2018;176:117-118.
11. Nagalla S, Sarode R. Recent advances in understanding and management of acquired thrombocytopenia. *F1000Research*. 2018;7:68.
12. UpToDate