



Acta Médica Colombiana

ISSN: 0120-2448

actamedcolomb@etb.net.co

Asociación Colombiana de Medicina Interna  
Colombia

Olaya, Viviana; Montoya, Juan Pablo; Benjumea, Ángela María; Gálvez, Kenny; Combariza, Juan  
Felipe

Púrpura trombocitopénica trombótica. Descripción del diagnóstico y manejo de una entidad poco  
frecuente y de alta mortalidad.

Acta Médica Colombiana, vol. 37, núm. 4, octubre-diciembre, 2012, pp. 201-206

Asociación Colombiana de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163125377006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Púrpura trombocitopénica trombótica

### Descripción del diagnóstico y manejo de una entidad poco frecuente y de alta mortalidad.

## Thrombotic thrombocytopenic purpura

### Description of diagnosis and management of a rare entity with a high mortality.

VIVIANA OLAYA, JUAN PABLO MONTOYA, ÁNGELA MARÍA BENJUMEA, KENNY GÁLVEZ, JUAN FELIPE COMBARIZA • MEDELLÍN (COLOMBIA)

### Resumen

Presentamos dos casos con diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica idiopática refractarios al tratamiento con recambio plasmático y en los cuales fue necesario emplear un tratamiento adicional. En uno de los casos hubo una adecuada respuesta con rituximab. También analizamos el papel de los niveles de ADAMTS 13 para el manejo y diagnóstico de esta enfermedad. (*Acta Med Colomb* 2012; 37: 201-206)

**Palabras claves:** *púrpura trombocitopénica trombótica, recambio plasmático, rituximab.*

### Abstract

We report two patients diagnosed as having idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to plasma exchange in which the use of additional treatment was necessary. In one case there was an adequate response to rituximab. We also analyze the role of ADAMTS 13 levels for the management and diagnosis of this disease. (*Acta Med Colomb* 2012; 37: 201-206)

**Keywords:** *thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange, rituximab.*

Dra. Viviana Olaya: Internista Universidad Pontificia Bolivariana y Hospital Pablo Tobón Uribe; Dr. Pablo Montoya: Residente de Segundo Año Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana; Dra. Ángela María Benjumea Salgado: Residente Segundo Año Medicina Interna y Geriátrica, Universidad de Caldas; Dr. Kenny Gálvez: Internista de la Universidad de Caldas. Hematólogo Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hematólogo Hospital Pablo Tobón Uribe; Dr. Juan Felipe Combariza: Internista Universidad Javeriana. Hematólogo Universidad Nacional. Hematólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín (Colombia).

Correspondencia. Dra Viviana Olaya.

E mail: viviolayac@hotmail.com

Recibido: 04/VIII/2011 Aceptado: 25/X/2012

### Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una rara enfermedad con una incidencia de 4.4 pacientes por millón de habitantes año y en los asociados a déficit de ADAMTS 13 es de 1.76 por millón de habitantes (1) según estadísticas epidemiológicas de Estados Unidos, en Colombia no se tienen datos al respecto, ni existen reportes de caso publicados en el país de esta enfermedad.

Pertenece al grupo de las microangiopatías trombóticas de las cuales hacen parte otras enfermedades como: síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada, síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) e hipertensión maligna, entre otros. Es necesario tener una alta sospecha clínica del diagnóstico, debido a que la enfermedad tiene una mortalidad de 90% si no se inicia un tratamiento oportuno.

En este artículo presentamos dos pacientes con el diagnóstico de PTT manejados en el Hospital Pablo Tobón Uribe, los cuales se comportaron como refractarios al tratamiento

con recambio plasmático y requirieron manejo adicional con una terapia de segunda línea.

### Descripción de los casos

#### Primer caso

Mujer de 46 años sin ningún antecedente de importancia quien ingresa por presentar cuadro de 20 días de evolución consistente en malestar general, fiebre no cuantificada, cefalea ocasional, manejada inicialmente como sinusitis con analgesia y antibiótico oral sin presentar mejoría clínica. La paciente consulta nuevamente y se realiza hemograma en el cual documentan anemia y trombocitopenia severas, inician soporte transfusional con plaquetas, y remiten con sospecha de síndrome mielodisplásico.

Al ingresar a nuestra institución se documentó que había presentado desorientación, sin evidencia de foco clínico infeccioso en el examen físico ni alteraciones en el examen neurológico, no focalización, ni otras anomalías.

En los paraclínicos de ingreso se documenta anemia con reticulocitos altos, deshidrogenada láctica elevada, hiperbili-

rrubinemias indirecta y Coombs directo negativo. En el frotis de sangre periférica se documentan múltiples esquistocitos. No presentaba alteración de la función renal.

Ante los datos de paciente con anemia hemolítica no inmune catalogada como microangiopática por la presencia de esquistocitos en sangre periférica, asociado a trombocitopenia severa, fiebre y alteraciones neurológicas, se considera el diagnóstico de PTT; se solicitan estudios de HIV, hepatitis B y hepatitis C, los cuales fueron negativos y se solicitan niveles de ADAMTS 13, los cuales fueron reportados como menores de 5% (llegando a la institución posterior al fallecimiento de la paciente). Se inició manejo con metilprednisolona en bolos por tres días continuando posteriormente prednisona a dosis de 1 mg/kg día, y recambios plasmáticos con un volumen de 1.5 volemias durante los tres primeros días y posteriormente una volemia al día.

Se realizó restricción de soporte transfusional plaquetario, sólo cuando hubiera sangrado documentado independiente del número de plaquetas y transfusión de glóbulos rojos si la hemoglobina era inferior a 8 g/dL.

Presentó una evolución clínica tórpida, permaneciendo con trombocitopenia severa y hemólisis activa, sin mejoría del cuadro neurológico y deterioro progresivo de la función renal. Posterior al octavo ciclo de recambio plasmático presentó crisis convulsiva asociada a hipotensión, se realiza tomografía de cráneo simple documentando sangrado hacia la región occipital derecha con edema y borramiento de los surcos cerebrales, con control escanográfico a las 24 horas que evidencia gran hipointensidad temporoparietal derecha compatible con enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico en el territorio de la arteria cerebral media con mejoría del área de hemorragia occipital.

Por refractariedad al tratamiento posterior a ocho días de recambio plasmático, evidenciado por persistencia de LDH elevada, trombocitopenia, eventos isquémicos cerebrales de novo y aumento progresivo de azoados se adicionó al manejo vincristina y ciclosporina sin ninguna mejoría (Tabla 1).

## Segundo caso

Paciente masculino de 20 años de edad sin ningún antecedente importante quien ingresa por presentar cuadro de ocho días de evolución consistente en fiebre, náuseas, vómito, cambios en el comportamiento y que posteriormente presenta crisis convulsivas hasta el estatus, requiriendo sedación e intubación orotraqueal.

Se hizo diagnóstico clínico de PTT y se inició recambio plasmático 1.5 volemias por tres días luego una volemia al día asociado a metilprednisolona hasta recuperación del cuadro.

Recibió siete días de recambio plasmático con respuesta parcial evidenciada por mejoría del cuadro neurológico sin nuevos episodios convulsivos y se logra extubar. Presentó aumento del recuento plaquetario hasta 56000 y posteriormente descendieron nuevamente hasta 26000 permaneciendo con hemólisis activa con LDH elevada por lo que se adicionó al manejo rituximab semanal 375 mg/m<sup>2</sup>.

Tabla 1. Paraclínicos del primer caso.

Parámetro	Ingreso	+3	+7	+10 días
Hemoglobina (g/dl)	9	8.7	7.2	7.6
Hematocrito (%)	26.4			21.3
VCM (fl)	97			88
Plaquetas x ml	13000	15000	11000	15000
Leucocitos x ml	11400			22000
Neutrófilos (%)	70			72.2
Extendido de sangre periférica	Policromatofilia:+++ Esquistocitos: Escasos			Esquistocitos
Recuento Reticulocitos x ml	339 480			No datos
Índice de reticulocitos	7.5			No datos
PT (seg)	10.8/10.7			11.1/10.7
TPT (seg)	31/28.3			20.7/28.3
DHL (U/L)	1246	1120	1456	1512
Bilirrubina total (mg/dl)	2.46			No datos
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.88			No datos
Coombs directo	Negativo			No datos
ALT (U/L)	22			No datos
AST (U/L)	35			No datos
Creatinina (mg/dl)	0.9	1.0	1.7	2.7
BUN (mg/dl)	10			69

Posterior al inicio del tratamiento con rituximab el paciente presenta una mejoría lenta pero progresiva permaneciendo con recuentos plaquetarios bajos entre 20 mil y 30 mil durante los primeros siete días, pero posterior al día ocho y después de la segunda aplicación de rituximab, eleva el recuento plaquetario hasta niveles normales y sin evidencia de hemólisis, aumentando progresivamente la hemoglobina con disminución de los niveles de LDH. Recibió en total tres dosis de rituximab, permaneciendo en respuesta completa y sin necesidad de tratamiento adicional. Al lograr la respuesta completa continuó con los recambios plasmáticos de manera interdiaria por dos episodios más y posteriormente se suspendieron. El paciente completó en total 15 recambios plasmáticos y tres infusiones de rituximab.

Continuó la observación de manera ambulatoria sin ninguna evidencia de recaída de la enfermedad permaneciendo con recuento plaquetario normal, sin ninguna evidencia de hemólisis y sin presentar ninguna alteración neurológica.

Posterior al alta del paciente se reciben niveles de ADAMTS 13 con actividad menor 5%, lo cual nos confirma el diagnóstico clínico de PTT idiopática (Tabla 2).

## Discusión

Presentamos dos casos clínicos de PTT, una entidad de baja frecuencia y con una alta mortalidad en la cual no

Tabla 2. Paraclínicos del segundo caso.

Parámetro	Ingreso	+4 días recambio	7 días recambio Inicio rituximab	+8 días Inicio rituximab	Alta
Hemoglobina (g/dL)	8.1	6.6	8.3	10.5	12.1
Hematocrito (%)	24	19	26	31.1	35.7
Plaquetas x ml	7000	23000	26000	161000	217000
Leucocitos x ml	14900	22 000	17200	13200	14000
Neutrófilos (%)	71.5	72.2	68.5	732.6	75.6
Extendido de sangre periférica	Esquistocito	Esquistocito	Normal	Normal	Normal
Recuento de reticulocitos x ml	162120	No datos	No datos	No datos	No datos
Porcentaje de reticulocitos	8.4	No datos	No datos	No datos	No datos
PT (seg)	11.6/10.7	11.1/10.7	11.4/10.7	11.4/10.7	11.4/10.7
TPT (seg)	28.7/28.3	20.7/28.3	27.2/28.3	26/28.2	No datos
DHL (U/L)	2498	1512	880	225	No datos
Bilirrubina total (mg/dL)	1.7	No datos	No datos	No datos	No datos
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.7	No datos	No datos	No datos	No datos
Coombs directo	Negativo	No datos	No datos	No datos	No datos
ALT (U/L)	56	No datos	60	No datos	No datos
AST (U/L)	37	No datos	96	No datos	No datos
Creatinina (mg/dL)	1.6	2.7	1.07	1.32	1.1
BUN (mg/dL)	10	69	22	16	17

existen exámenes de laboratorio, ni de imágenes únicas para confirmar el diagnóstico y se debe tener una alta sospecha clínica para realización de exámenes selectivos y ante la presencia de anemia hemolítica microangiopática asociada a trombocitopenia se debe iniciar manejo de manera rápida con recambios plasmáticos, el cual es el manejo estándar inicial; la demora de inicio del mismo puede llevar a una mortalidad mayor de 90% (2).

La descripción inicial de esta enfermedad fue realizada en 1924 por el doctor Moschcowitz en una mujer de 16 años previamente sana quien presento fiebre, malestar general y dolor articular, sus síntomas empeoraron posterior a 10 días por lo que fue admitida en el hospital encontrando anemia, leucocitosis y petequias, posteriormente presenta hemiparesia, coma y finalmente fallece. En la autopsia se documentaron trombos hialinos en arteriolas terminales y capilares de corazón, riñón bazo, hígado y pulmones (3).

Posteriormente se describieron casos con mejoría posterior a la infusión de plasma, considerando que probablemente existía un déficit en alguna de las proteínas plasmáticas que podía ser reemplazado al transfundir el mismo, solo hasta 1976 se comenzó a hablar de manejo con recambio plasmático (4-7).

El diagnóstico de la enfermedad es clínico y se han propuesto cinco elementos claves para el diagnóstico dentro de los cuales están, la presencia de:

1. Anemia hemolítica microangiopática.

En la cual existe una hemólisis intravascular de causa no inmune y se confirma con la presencia de esquistocitos

en sangre periférica, deshidrogenada láctica elevada, reticulocitos elevados e hiperbilirrubinemia indirecta pero con coombs directo negativo.

2. Trombocitopenia.
3. Alteraciones neurológicas.
4. Fiebre.
5. Aumento de la creatinina.

Sin embargo, ante el mal pronóstico de la enfermedad y la alta mortalidad y debido a que sólo 20% de los pacientes clasificados como PTT cumplen con la pentada se consideró que con tener anemia hemolítica microangiopática asociado a trombocitopenia se podría iniciar manejo de la misma (8). Estos criterios diagnósticos no son específicos para el diagnóstico de PTT idiopática asociada a déficit de ADAMTS 13 (actividad menor de 5%). En los estudios se ha encontrado que pacientes con apariencia clínica de PTT idiopática pueden tener déficit de ADAMTS 13 menor de 5% entre 33 y 100% de los casos (9,16).

## Fisiopatología

En 1982 se documentó la relación del factor de Von Willebrand con la patogénesis de la PTT (17), encontrando en estos pacientes multímeros de Von Willebrand inusualmente grandes, los cuales se encontraban ausentes en personas sanas. La presencia de este factor inusualmente grande causa agregación intravascular de las plaquetas y trombosis que posteriormente lleva a anemia microangiopática y daño orgánico isquémico por trombosis hialinas plaquetarias.

En 1996 se descubrió una proteasa encargada de clivar el factor de Von Willebrand en el plasma humano, y se denominó ADAMTS 13 por al acrónimo del inglés de la familia de metaloproteasas (*a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin repeats*) y se ha encontrado que los pacientes que tienen déficit de esta proteasa con una actividad menor de 5% desarrollan PTT (18,19).

Las manifestaciones clínicas se desarrollan básicamente debido a la deficiencia severa (menor de 5%) de la actividad de la ADAMTS 13, metaloproteína encargada de fraccionar las moléculas de Von Willebrand de muy alto peso molecular recién sintetizadas principalmente por las células endoteliales y en menor grado por las plaquetas. Estas moléculas de gran tamaño del factor de Von Willebrand circulan libremente en los diferentes órganos produciendo adhesión plaquetaria con posterior agregación de las mismas y destrucción eritrocitaria intravascular, generando microtrombosis que dan lugar a la anemia hemolítica microangiopática con los clásicos esquistocitos visualizados en sangre periférica. Todo lo anterior genera un aporte deficiente de nutrientes y de  $O_2$  a nivel histico corporal por lo que se producen los hallazgos a nivel renal y del sistema nervioso central (SNC) (20-21).

Pacientes sin deficiencia severa de ADAMTS 13 no pueden ser catalogados con diagnóstico de PTT, la otra importancia de la determinación del ADAMTS 13 radica en que los niveles de actividad de ADAMTS 13 son indicadores de pronóstico; niveles mayores de 10% se asocian con mejoría clínica y hematológica, caso contrario sin son menores de 10% (22).

## Manejo

### Recambio plasmático

El recambio plasmático es el tratamiento inicial estandarizado para el manejo de la PTT, antes de su introducción la mortalidad se acercaba a 90% pero con el diagnóstico temprano y posterior inicio del recambio plasmático, la mortalidad disminuyó a un 20% (4-8).

El estudio inicial que compara como manejo inicial de la PTT la transfusión de plasma contra recambio plasmático incluyó 102 pacientes. El primer grupo se aleatorizó a recibir recambio de plasma (1 a 1.5 veces el plasma calculado para ese paciente), y el otro grupo recibió infusión de plasma (30 ml/kg/día). Al séptimo día, 47% del primer grupo tenía recuento de plaquetas superior a 150000/mm<sup>3</sup> y ausencia de fenómenos neurológicos, versus 25% en el grupo control ( $p=0,02$ ). La supervivencia a seis meses fue de 78% en el primer grupo, versus 63% en el grupo control ( $p=0,04$ ) (8).

Un metaanálisis que incluyó siete estudios aleatorizados que compararon el uso de recambio plasmático y transfusión de plasma, concluye que el riesgo relativo de mortalidad del primer grupo fue de 0.31 (0.12-0.79). (23)

La duración del recambio plasmático es ampliamente variable y generalmente se acepta que se lleve a cabo por lo menos hasta dos días después de lograr la remisión completa del paciente, la cual es definida como la obtención de

recuento plaquetario dentro del rango de normalidad, además de normalización de las cifras de LDH y por supuesto de la mejoría clínica del paciente, en términos de días totales de recambio plasmático, la media es de 15 días pero se han publicados rangos de tiempo que van desde los tres días hasta los 35 días (24-25).

### ¿Cuándo se considera que un paciente es refractario al recambio plasmático?

Se define como un recuento de plaquetas menor de 150000 o LDH persistentemente elevada o deterioro clínico del paciente, todo esto luego de por lo menos siete días de tratamiento con recambio plasmático diario asociado a uso de esteroides sistémicos (22).

En los paciente que al día siete no tiene buena respuesta al recambio plasmático se debe tomar alguna conducta adicional porque respuestas mayores a partir de este día sin un cambio en el manejo es difícil de encontrar; entre las alternativas terapéuticas se encuentran aumento de la frecuencia del recambio plasmático dos veces al día, recambio con sobrenadante del plasma, adición de vincristina, ciclosporina, ciclofosfamida, antiagregación plaquetaria y el rituximab.

El aumento de la frecuencia de los recambios plasmáticos a dos veces por día ha sido evaluado en el registro de Oklahoma en el cual se realizaron recambios plasmáticos en 31 episodios de 28 pacientes evaluados con alguna respuesta en 27 pacientes pero sólo respuesta completa en tres pacientes (26).

En el caso de la ciclofosfamida en forma aislada, se ha usado en casos de pacientes refractarios con respuestas cercanas de 50%. Se ha utilizado junto con esplenectomía y/o rituximab. Las recaídas son frecuentes posterior a la misma (27, 28).

Otra opción terapéutica es el uso de sobrenadante de crioprecipitado. Este tiene bajas cantidades de multímeros de Von Willebrand y se ha explorado su utilidad en el recambio plasmático en vez del plasma. Dos trabajos aleatorizados no encontraron diferencias en el uso de uno u otro producto en la respuesta al recambio plasmático (29, 30).

Cuando los pacientes con PTT no responden a manejo con recambio plasmático, se han considerado otras opciones terapéuticas como son el uso de ciclosporina, o vincristina, usados previamente en púrpura trombocitopénica inmune. Con respecto a estos dos medicamentos, existen reportes de series de casos con respuestas variables. En la mayoría de los casos reportados refieren respuesta con estos medicamentos aun sabiendo que la misma ciclosporina puede ser causa de PTT (31-40).

### Uso de rituximab

Por considerarse la PTT una enfermedad de origen inmune al documentar anticuerpos inhibidores contra el ADAMTS 13 se comenzó a utilizar el rituximab. Este medicamento es un anticuerpo monoclonal contra el CD20, el cual es utilizado en el manejo de varios tipos de linfomas y



en algunas enfermedades autoinmunes. Desde 2002 se han reportado casos de respuesta a PTT refractaria con el uso de este medicamento, los primeros artículos a este respecto fueron series de casos (41-46), con resultados alentadores en algunos de ellos.

Teniendo en cuenta los anteriores resultados con rituximab, un grupo canadiense realizó un estudio Fase II con rituximab en PTT refractaria o en recaída con el objetivo de determinar el papel de este medicamento en esta patología (47). En este trabajo se observó que el uso de rituximab disminuía la probabilidad de recaída con respecto al grupo control y además se relacionaba con un incremento en la actividad de la ADAMTS13. Este estudio demostró que el uso semanal de rituximab asociado a terapia estándar de recambio plasmático más esteroides es seguro, eficaz y bien tolerado en pacientes con PTT (47). Existen otros estudios que también han demostrado la efectividad del rituximab en combinación con otras terapias (48-52), los cuales convierten a este medicamento en una herramienta útil para manejar esta patología tan compleja y con una elevada tasa de mortalidad.

En el momento se encuentra en curso el análisis del estudio fase 3 (STAR) que evalúa la efectividad de la adición de rituximab a la terapia estándar (53).

## Conclusiones

En sólo uno de nuestros pacientes basados en la literatura disponible en el momento, decidimos administrar rituximab con resultados alentadores, dados por la mejoría clínica y la remisión de la enfermedad. El paciente se encuentra actualmente en seguimiento sin recaída de la enfermedad siete meses después del debut de ésta.

Esta es entonces nuestra experiencia en el manejo de esta enfermedad tan compleja tanto desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Haciendo énfasis en que lo más importante es tener una gran sospecha clínica e iniciar un tratamiento inmediato, debido a que el resultado de los niveles de ADAMTS13 que confirman el diagnóstico son muy demorados en nuestro medio. Por lo tanto con sólo la sospecha clínica se debe instaurar el tratamiento para intentar disminuir la mortalidad en esta enfermedad tan devastadora y con resultados a veces no tan favorables.

## Financiación y conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses. No fuente de financiación

## Referencias

1. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; **3**(7): 1432-6.
2. Amorosi EL, Ultman JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura :report of 16 cases and review of literature. *Medicine* 1966; **45**: 139-159.
3. Moschcowit E. Hyaline thrombosis of the terminal arteriales and capillaries : aitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924; **24**: 21-24.
4. Rubinstein MA, Kagan BM, Macgillivray MH. Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med* 1959; **51**: 1409-1419.
5. Bukowski RM, Hewlett JS, Harris JW. Exchange transfusions in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1976; **13**: 219-232.
6. Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1977; **50**: 413-417.
7. Byrnes JJ, Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med* 1977; **297**: 1386-1389.
8. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; **325**: 393-397.
9. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1585-1594.
10. Furlan M, Robles R, Galbusera M. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; **26**; **339**(22): 1578-84.
11. Vesely SK, George JN, Lammle B. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; **102**: 60-68.
12. Veyradier A, Obert B, Houllier A. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; **98**: 1765-1772.
13. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; **103**: 4043-4049.
14. Kremer Hovinga JA, Studt JD, Alberio L. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity determination in the diagnosis of thrombotic microangiopathies: the Swiss experience. *Semin Hematol* 2004; **41**: 75-82.
15. Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2004; **41**: 68-74.
16. Bohm M, Betz C, Miesbach W. The course of ADAMTS-13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine. *Br J Haematol* 2005; **129**: 644-652.
17. Moake JL, Rudy CK. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1432-1435.
18. Tsai H-M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996; **87**: 4235-4244.
19. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; **87**: 4223-4234.
20. Han-Mou Tsai. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Thrombotic Disorder Caused by ADAMTS13 Deficiency. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; **21**: 609-632.
21. Tsai HM. Shear stress and von Willebrand factor in health and disease. *Semin Thromb Hemost* 2003; **29**: 479-488.
22. Han-Mou Tsai. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Hemolytic-Uremic Syndrome, and Related Disorders. Chapter 52. Wintrobe's Clinical Hematology, 12th Edition.
23. Brunskill SJ, Tusold A. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007; **17**(1): 17-35.
24. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; **96**: 1223-9.
25. Howard MA, Williams LA. Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2006; **46**: 154-6.
26. Kahwash E, Lockwood WB. Twice daily plasma exchange in refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2005; **45**(1): 41-9.
27. Beloncle F, Buffet M, Coindre JP. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion* 2012. Mar 8. doi: 10.1111/j.1537-2995.
28. Stein GY, Zeidman A, Fradin Z. Treatment of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab and cyclophosphamide. *Int J Hematol* 2004; **80**(1): 94-6.
29. Zeigler Z, Shaddock R, Gryn JF, Rentéis P, George J, Besa E et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis* 2001; **16**: 19-22.
30. Rock G, Anderson D, Clark W. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol* 2005; **129**: 79-86.
31. Walia SS, Walia MS, Walia HS. Thrombotic thrombocytopenic purpura treated with vincristine in a Jehovah's witness. *Asian J Transfus Sci* 2011; **5**(2): 180-1.

32. **Jhaveri KD, Scheuer A, Cohen J, Gordon B.** Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura using multimodality therapy including splenectomy and cyclosporine. *Transfus Apher Sci* 2009; **41**(1): 19-22.
33. **Ziman A, Mitri M, Klapper E.** Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion* 2005; **45**(1): 41-9.
34. **Itälä M, Remes K.** Excellent response of refractory life-threatening thrombotic thrombocytopenic purpura to cyclosporine treatment. *Clin Lab Haematol* 2004; **26**(1): 65-7.
35. **Ferrara F, Annunziata M, Pollio F.** Vincristine as treatment for recurrent episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2002; **81**(1): 7-10.
36. **Chamouni P, Lenain P, Buchonnet G.** Difficulties in the management of an incomplete form of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura, the usefulness of vincristine. *Transfus Sci* 2000; **23**(2): 101-6.
37. **Schulz A, Sitzler G, Scheid C.** A case of thrombotic thrombocytopenic purpura in an adult treated with vincristine. *Ann Hematol* 1999 Jan; **78**(1): 39-42.
38. **Honda K, Hidaka S, Kobayashi S.** Successful treatment with cyclosporine of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids and plasma exchange. *Ther Apher Dial* 2011; **15**(2): 215-7.
39. **Nosari A, Redaelli R, Caimi TM.** Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2009; **84**(5): 313-4.
40. **Cataland SR, Jin M, Ferketich AK.** An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007; **136**(1): 146-9.
41. **Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, Dave HP, Kinsella V, Rick ME, et al.** Rituximab for treatment of refractory/ relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol* 2004; **77**: 171-176.
42. **Gutterman LA, Kloster B, Tsai H-M.** Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2002; **28**: 385-391.
43. **Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC.** Rituximab for refractory and/or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol* 2009; **83**(4): 365-372.
44. **Chemnitz J, Draube A, Scheid C, Staib P, Schulz A, Diehl V, Sohngen D.** Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol* 2002; **71**(2): 105-108.
45. **Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C.** Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol* 2010; **89**(10): 1029-1033.
46. **Dalia S, McNulty B, Colvin GA.** Rituximab in treating refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: three case reports. *Med Health R I* 2008; **91**(7): 226-228.
47. **Foley SR, Webert K.** A Canadian phase II study evaluating the efficacy of rituximab in the management of patients with relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2009; **112**: S55-8.
48. **Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, Schwarzinger M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira JP, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P.** Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012; **40**(1): 104-11.
49. **Kaneko H, Matsumoto M, Okamoto K, Chyonabayashi K, Hishizawa M, Watanabe M, Fujimura Y, Tsudo M.** Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with a combination of rituximab and vincristine. *Rinsho Ketsueki* 2007; **48**(2): 144-7.
50. **Boctor FN, Smith JA.** Timing of plasma exchange and rituximab for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol* 2006; **126**(6): 965.
51. **Tun NM, Villani GM.** Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2012; **34**(3): 347-59.
52. **Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF.** A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007; **17**(1): 17-35.
53. **Evaluating the Effectiveness of Adding Rituximab to Standard Treatment for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). (The STAR Study).** *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).* NCT00799773. Study in progress.