



## Artículo de revisión

# Anemia hemolítica microangiopática en lupus eritematoso sistémico: revisión narrativa de la literatura



Nicolás Coronel Restrepo<sup>a</sup>, Carolina Muñoz-Grajales<sup>b,\*</sup>, Carlos Jaime Velásquez<sup>b,c</sup>, Javier Márquez<sup>b</sup> y Luis Fernando Pinto<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>b</sup> Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>c</sup> Clínica Universitaria Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Antioquia, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de abril de 2015

Aceptado el 18 de mayo de 2015

On-line el 3 de julio de 2015

#### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Lupus

Púrpura trombocitopénica trombótica

Anemia hemolítica microangiopática

### R E S U M E N

**Introducción:** El espectro clínico de los trastornos microangiopáticos es muy amplio y se necesita de una gran habilidad clínica para determinar el origen, especialmente en el paciente con lupus eritematoso sistémico, en quien no solo se debe considerar púrpura trombocitopénica trombótica asociada, sino también: síndrome antifosfolípido; generalmente del tipo catastrófico; microangiopatía localizada o hipertensión maligna.

**Objetivo:** Describir, de acuerdo con lo reportado en la literatura; la frecuencia, las causas y las características clínicas de la microangiopatía trombótica en lupus eritematoso sistémico.

**Métodos:** Revisión estructurada no sistemática de la literatura.

**Resultados:** Se incluyeron 51 artículos (42 provenientes de la búsqueda en bases de datos y 9 referenciados en estos) para la revisión de los aspectos de interés mencionados.

© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Microangiopathic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus: narrative review

### A B S T R A C T

**Introduction:** The clinical spectrum of microangiopathy disorders is vast, and needs a great clinical skill to find the origin, especially in patients with systemic lupus erythematosus, in whom it is necessary to consider: associated thrombotic thrombocytopenic purpura, antiphospholipid syndrome, generally of the catastrophic type; localised microangiopathy, or malignant hypertension.

**Objective:** Using the results reported in the literature, the aim of this article is to describe the frequency, causes and clinical features of thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus.

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Lupus

Thrombotic thrombocytopenic purpura

Microangiopathic haemolytic anaemia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [reumatologacarolina@gmail.com](mailto:reumatologacarolina@gmail.com) (C. Muñoz-Grajales).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.05.004>

0121-8123/© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

*Methods:* Structured non-systematic review of the literature.

*Results:* The review included a total of 51 articles (42 from database searches and 9 referenced in these) on the previously mentioned variables, were included.

© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La microangiopatía trombótica se caracteriza por el desarrollo de microtrombos hialinos (en su gran mayoría compuestos por plaquetas aglutinadas) a lo largo de arteriolas y capilares<sup>1</sup>; el término anemia microangiopática trombótica<sup>2</sup> hace referencia a la presencia de anemia hemolítica acompañada de glóbulos rojos fragmentados (esquistocitos) en el contexto de una microangiopatía trombótica.

En pacientes con LES la microangiopatía trombótica puede ser debida a púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) asociada, síndrome antifosfolípido (SAF), generalmente del tipo catastrófico; microangiopatía localizada o hipertensión maligna<sup>3,4</sup>.

Cuando la microangiopatía trombótica se presenta en el contexto del lupus eritematoso sistémico (LES) la mortalidad es mayor; comparada con aquellos pacientes con PTT idiopática<sup>5</sup>.

## Metodología

Se realizó una revisión narrativa no sistemática de la literatura en idiomas inglés y español, que permitiera responder la siguiente pregunta: ¿en pacientes con LES, cuál es la frecuencia, las características clínicas y el mecanismo fisiopatológico subyacente de la PTT adquirida o anemia hemolítica microangiopática (AHMA)? en las bases de datos: Pubmed, Embase y Lilacs.

La búsqueda en Pubmed se desarrolló con los siguientes términos y descriptores: («Lupus Erythematosus, Systemic» [Mesh]) AND «Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic» [Mesh] OR («Lupus Erythematosus, Systemic» [Mesh]) AND «Anemia, hemolytic» [Mesh], encontrando 661 artículos, 104 de ellos publicados en los últimos 10 años. Con similar metodología se realizó búsqueda en Embase, sin encontrar artículos diferentes a los ya citados en Pubmed; en Lilacs se encontraron 6 artículos empleando la búsqueda: (lupus eritematoso sistémico) y (púrpura trombocitopénica trombótica); (lupus eritematoso sistémico) y (anemia hemolítica microangiopática) en idioma español.

También se utilizaron las siguientes palabras en inglés: lupus; thrombocytopenic; microangiopathic hemolytic anemia; thrombotic microangiopathies; thrombotic microangiopathy; microangiopathy; y en español: lupus; microangiopatía; anemia hemolítica microangiopática.

Se realizó la lectura del resumen de cada artículo y se seleccionaron los relacionados con las preguntas de interés; también se revisaron los escritos referenciados en los artículos resultantes de la búsqueda.

## Resultados

En total se incluyeron 51 artículos (42 provenientes de la búsqueda en bases de datos y 9 referenciados en estos). A continuación se hará una revisión de los aspectos de interés mencionados en la metodología.

## Conceptos generales

En algunos casos la microangiopatía trombótica no se debe al déficit de ADAMTS 13 (este déficit puede ser por anticuerpos anti-ADAMTS 13 o por deficiencia congénita, como se explicará más adelante), sino a una condición que induzca daño vascular, como SAF, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome hemolítico urémico, hipertensión maligna, sepsis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad maligna avanzada o algunos medicamentos quimioterapéuticos<sup>6</sup>.

Así, la AHMA en pacientes con LES no siempre se debe a PTT<sup>3,4</sup>.

Algunos autores sugieren que cuando se observe AHMA no inmune (caracterizada por reticulocitosis, esquistocitos y Coombs directo negativo) en el contexto de LES, en ausencia de déficit de ADAMTS 13, se prefiera el término de AHMA asociada y no el de PTT<sup>7</sup>, reservando el último para los casos por déficit de ADAMTS 13.

En biopsias de pacientes con nefritis lúpica sin PTT y sin SAF, se han descrito microtrombos (microangiopatía localizada), algunos de estos pacientes pueden cursar con hemólisis microangiopática (por el evento en capilares glomerulares) y con alteraciones neurológicas por hipertensión no controlada siendo, entonces, otro diagnóstico diferencial a considerar en el paciente con LES, deterioro renal y AHMA<sup>7</sup>.

## Púrpura trombocitopénica trombótica: aspectos fisiopatológicos

Fisiológicamente desde los cuerpos de Weibel-Palade y los gránulos alfa, ubicados en las células endoteliales y en los megacariocitos, respectivamente, se produce una liberación constitutiva del factor de von Willebrand (FvW), pero en los casos de activación endotelial (injurias e inflamación) se produce una gran liberación a demanda<sup>4</sup>.

El FvW contiene varios sitios de unión para diferentes ligandos, incluyendo el dominio A2 donde actuará una metaloproteasa conocida como ADAMTS 13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-1 repeats).

Al ser liberado el FvW tiene una conformación globular (plegado) que hará que los dominios A1 (sitio de unión de GPIIb/IIIa) y A2 estén parcialmente ocultos y el dominio A3 (sitio de unión a colágeno) esté expuesto. A medida que el FvW, en forma globular, pasa por la microcirculación cambia a una conformación filamentosa, exponiéndose los dominios A1, teniendo así la capacidad de capturar las plaquetas circulantes. A su vez, expresa el dominio A2, facilitando la interacción con ADAMTS 13, ejerciendo un control intrínseco proteolítico<sup>4</sup>.

El ADAMTS 13 (180 kDa) está libre en el plasma y hay una pequeña proporción unida al FvW; ejerce la función proteolítica del FvW en 3 momentos<sup>4</sup>: tras la secreción constitucional desde los cuerpos de Weibel-Palade controlando la salida de grandes multímeros a la circulación; en la microcirculación, donde unido a su sustrato convierte los multímeros del FvW en dímeros (con menor poder hemostático); y cuando hay disrupción endotelial y se activa la cascada de la coagulación, limitando la formación del coágulo plaquetario cuando aún no ha sido consolidado por trombina ni por fibrina<sup>4</sup>.

Hoy en día se sabe que la actividad del ADAMTS 13 puede verse afectada por mutaciones del gen que codifica su estructura y función (formas hereditarias de PTT) o por autoanticuerpos inhibidores de su función (formas adquiridas de PTT)<sup>3</sup>.

### Algunos aspectos generales sobre púrpura trombocitopénica trombótica

La PTT es una enfermedad rara (3,7 casos por un millón de personas año; en Estados Unidos de América)<sup>8</sup>. Pero algunas poblaciones son más susceptibles de desarrollarla, incluyendo los pacientes con LES (1 a 4%)<sup>9</sup>.

Es una enfermedad fatal si no se inicia el tratamiento oportunamente; y de aquellos que sobreviven casi el 60% recae<sup>10</sup>. Como se mencionó previamente, se conocen 2 formas, una congénita caracterizada por mutaciones en el gen que codifica la ADAMTS 13 (se han descrito formas heterocigotas que son asintomáticas, considerándose que ambos alelos deben de estar afectados para causar un déficit severo de la enzima)<sup>3</sup>; y otra adquirida o aguda idiopática que se caracteriza por estar mediada por autoinmunidad: se han descubierto anticuerpos inhibidores de la enzima frente a los dominios ricos en cisteína y dominio C terminal. Usualmente, estos anticuerpos son isotipo IgG y menos frecuente IgM o IgA<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista clínico la PTT es un síndrome caracterizado por la péntada AHMA, trombocitopenia, fiebre, déficit neurológico fluctuante y enfermedad renal, pero hasta el 35% de los pacientes no tienen síntomas neurológicos o el compromiso renal y la fiebre no están presentes<sup>3</sup>; debido a la alta mortalidad, en ausencia de tratamiento, solo con la presencia de trombocitopenia y AHMA se debería sospechar e iniciar la terapia para evitar desenlaces graves<sup>11</sup>.

El primer caso fue descrito por el doctor Moschowitz en 1924<sup>12</sup>, pero solo hasta 1982 el doctor Joel Moake<sup>13</sup> descubrió que el plasma de los pacientes con PTT recurrente continua tenía gran cantidad de multímeros ultra largos del FvW. En 1996, los trabajos de Furlan y Tsai<sup>14,15</sup> permitieron establecer que existía una proteasa con actividad catalítica sobre el FvW

y que se encontraba ausente en los sueros de los pacientes con PTT<sup>16-18</sup>.

Se ha definido como deficiencia grave de ADAMTS 13 una actividad de esta <5%, hallazgo que se ha reportado con mayor frecuencia en los pacientes con las formas hereditarias. En modelos murinos transgénicos se ha observado que el déficit de ADAMTS 13 es un factor de riesgo para el desarrollo de PTT y no necesariamente un factor desencadenante directo, lo que sugiere que es necesaria la exposición a un estímulo protrombótico adicional para el desarrollo de la enfermedad<sup>19,20</sup>.

En los pacientes con PTT adquirida, solamente en tres cuartas partes, se encuentran deficiencias graves de ADAMTS 13<sup>21</sup>.

En condiciones normales el ADAMTS 13 no tiene un inhibidor natural y es probable que su actividad se vea disminuida por la hemoglobina libre, la degradación proteolítica por la plasmina y trombina o por mutaciones del factor H del complemento. Tachil en 2007<sup>22</sup> enunció que los estados de hemólisis grave intravascular generan una saturación de los procesos protectores (haptoglobina y sistema monocito/macrófago), favoreciendo que la hemoglobina libre tenga la capacidad de unirse fuertemente al óxido nítrico, alterando la capacidad de vasorregulación, principalmente a nivel cerebral, explicaría esta situación la fluctuación neurológica propia de los pacientes con PTT y, además, los síntomas inespecíficos como dolor abdominal, disfagia y náuseas<sup>22</sup>. Es probable que otros productos de procesos hemolíticos puedan tener un efecto inhibitor sobre el ADAMTS 13<sup>22</sup>.

Lo anterior podría revelar por qué la plasmaféresis es útil en pacientes con clínica de microangiopatía trombótica con niveles normales de ADAMTS 13 –posiblemente removiendo los productos de la hemólisis y administrando óxido nítrico adicional–<sup>22</sup>.

### Anemia hemolítica microangiopática asociada a lupus eritematoso sistémico

Su asociación con LES se reconoció en la literatura médica en 1939 cuando fue descrito el primer caso por Gitlow y Goldmark<sup>23,24</sup>. Respecto a la fisiopatología subyacente, como en la mayoría de las series y reportes de caso, se observa un curso paralelo en la actividad del LES y de la AHMA y los pacientes con PTT en el contexto de LES, refractarios a recambios plasmáticos, responden al uso de citotóxicos, se ha sugerido un evento mediado por anticuerpos<sup>24</sup>, pero a pesar de que inicialmente se descubrieron anticuerpos IgG inhibidores de ADAMTS 13 en estos pacientes, posteriores estudios como el realizado por Pier Manucci et al.<sup>25</sup>; que evaluó en pacientes con enfermedades autoinmunes (LES y esclerosis sistémica) los niveles de la proteasa, el antígeno del FvW y en aquellos que tenían niveles de ADAMTS 13 < 40% se buscó anti-ADAMTS 13; demostraron que si bien los niveles de ADAMTS 13 fueron significativamente más bajos en los pacientes con LES (p=0,013) y con esclerosis sistémica (p=0,0002) en comparación con controles sanos, no había anti-ADAMTS 13 en los pacientes con los niveles de proteasa bajos; permitieron considerar que puede existir más de un mecanismo involucrado

en el desarrollo de AHMA en el paciente con LES (no se debe exclusivamente a anticuerpos anti-ADAMTS 13).

Es así como se reconocen 3 subgrupos de pacientes con PTT o AHMA en LES: los que tienen deficiencia grave de ADAMTS 13 por anticuerpos IgG inhibidores; los que tienen deficiencia moderada con o sin anticuerpos inhibidores y los que tienen niveles normales o subnormales sin anticuerpos inhibidores<sup>25,26</sup>.

Por ello se han planteado como mecanismos alternativos de microangiopatía trombótica en LES: oxidación del FvW, activación e injuria endotelial, defectos en la fibrinólisis (TPa) y vasculitis<sup>26</sup>.

Es importante mencionar que, entre 13 y 18% de los pacientes con LES o SAF pueden tener anticuerpos anti-ADAMTS 13 sin manifestaciones de AHMA<sup>27</sup> y algunos autores han observado presencia de ANA y anti-DNA en los pacientes con PTT idiopática sin ninguna característica de LES (71 y 9,7%, respectivamente); se relaciona con una deficiencia mayor de ADAMTS 13<sup>27</sup>.

### Consideraciones pronósticas

Ya desde el 2004<sup>28</sup> se había determinado cómo aquellos pacientes con PTT y ausencia de ADAMTS 13 (deficiencia grave) solían tener una buena respuesta a los tratamientos convencionales y aquellos con ADAMTS 13 presente un pronóstico más sombrío, con pobre respuesta a la plasmaféresis y con mortalidad del 60 al 90%. Este último grupo es característico de los pacientes con trasplante alogénico de médula ósea y pacientes con LES.

En un estudio realizado en Corea, en el que se encontraron como factores de riesgo para el desarrollo de PTT, en pacientes con LES: SLEDAI >10 y la coexistencia de nefritis, se describe una mortalidad cercana al 46% cuando hay concomitancia de LES y PTT, especialmente cuando se presentó infección (factor de riesgo independiente, para mortalidad)<sup>24</sup>. Otros estudios también han hallado como causa de mortalidad a los procesos infecciosos<sup>29</sup>.

Como factores de riesgo para desarrollar PPT en LES se han descrito: alta actividad de la enfermedad, presencia de anti-Sm, afección renal y ser joven (entre 30 años y 34 años)<sup>3,24</sup>.

### Consideraciones clínicas

En 2008 en la Universidad de Louisiana<sup>30</sup> se hizo un análisis retrospectivo de 114 pacientes con exacerbaciones de LES, comparando los que cursaron con AHMA respecto a los que no. Todos se presentaron con AHMA y trombocitopenia, y solo uno con la péntada clásica. Llamativamente y con significación estadística, los pacientes con microangiopatía tuvieron un SLEDAI más alto (15,3 vs. 6,4  $p = <0,0006$ ). De la misma manera, en un hospital de Singapur, entre enero de 2003 y diciembre de 2007, se comparó el comportamiento de los pacientes con PTT con o sin LES<sup>31</sup>, y se encontró que la duración media desde el primer síntoma de PTT hasta el diagnóstico de AHMA fue mayor en los pacientes con PTT asociada a LES (19,5 días vs. 7,7 días), los cuales, además, eran más jóvenes (34,5 años vs. 50,4 años).

Lansigan<sup>9</sup> observó que la PTT en el 73% de los casos aparece después de la instauración de LES y los resultados de Musio<sup>32</sup>, en 40 pacientes con PTT, demostraron que el 15% de los pacientes desarrollan LES después del diagnóstico de PTT y 12% concomitantemente.

Jiang et al.<sup>33</sup>, realizaron un trabajo en el cual analizaron los pacientes con PTT asociado a LES desde 1999 hasta 2011. Se incluyeron 105 pacientes y se compararon aquellos que sobrevivieron (92 pacientes) con aquellos que no lo hicieron (13 pacientes). Se hizo diagnóstico de PTT en aquellos que tuvieran AHMA y trombocitopenia no explicada por otras causas, asociada a como mínimo uno de los tres siguientes: fiebre, déficit neurológico o disfunción renal. En este trabajo en 50,5% de los pacientes la instauración de LES fue precedida por la PTT. El 100% de los pacientes que falleció tuvo síntomas neurológicos en comparación con 72,8% del grupo que sobrevivió ( $p = 0,035$ ). Solamente en 52 pacientes se tomó biopsia renal, revelando microangiopatía trombótica en 5,8%. La microangiopatía trombótica renal apareció con más frecuencia en el grupo que falleció ( $p = 0,042$ ). La presencia de anticuerpos antifosfolípido (33,3 vs. 29,7%), el déficit grave de ADAMTS 13 <5% (66,7 vs. 40,6%) y anti-ADAMTS 13 (100 vs. 91,7%), se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que no sobrevivió, pero no fueron estadísticamente significativos.

Cuando la PTT está asociada a LES, la mortalidad es mayor comparada con aquellos pacientes con PTT idiopática; el doctor Pagalavan Letchumanan et al., en el 2009<sup>31</sup>, en una población de Singapur que incluía 10 pacientes con PTT idiopática y 8 pacientes con PTT asociada a LES, encontró que la mortalidad para la forma idiopática era del 50% (95% IC 19%, 81%) y para la PTT secundaria del 62,5% (95% IC 29%, 96%). Los autores consideraron que la mayor mortalidad se debía a: 1) presencia de 2 enfermedades fatales concomitantes, 2) el compromiso multisistémico del LES tiene un espectro de presentación clínica similar a la PTT, retardando el diagnóstico e instauración del tratamiento oportuno, y 3) los pacientes con PTT secundaria suelen ser refractarios a la plasmaféresis.

Dada la alta mortalidad, se debe estar alerta en los pacientes con LES que presenten anemia hemolítica con Coombs directo negativo, indagando por la presencia de esquistocitos que sugieran microangiopatía<sup>34</sup>.

### Tratamiento

Los recambios plasmáticos disminuyen la mortalidad en PTT (pasa de ser cercana al 90 a 20%), por ello es necesario su implementación en todo paciente, incluso en los pacientes con LES<sup>3</sup>.

Hasta 2001, para el manejo de la AHMA en LES, algunos autores habían utilizado esteroides con recambios plasmáticos o esteroides con citotóxicos (ciclofosfamida o vincristina) y recambios plasmáticos (concomitantemente o primero los recambios y luego los citotóxicos si había refractariedad)<sup>24,35-45</sup>. Vasoo et al., compararon en 2002 la efectividad de estas dos estrategias terapéuticas, encontrando una mortalidad del 33 y del 25%, respectivamente, siendo las principales causas de muerte la PTT refractaria y las infecciones<sup>24</sup>, estas últimas más frecuentes en quienes usaron

citotóxicos, por ello se sugería el uso de citotóxicos solo si había refractariedad a los recambios plasmáticos o si la manifestación lúpica concomitante (e.g. nefritis lúpica) lo requería; favoreciendo el uso de ciclofosfamida sobre vincristina, por contar con más experiencia de uso en pacientes lúpicos<sup>24</sup>.

Sin embargo, observaciones posteriores han demostrado que los pacientes con PTT y LES suelen ser refractarios a los recambios plasmáticos: mientras la remisión completa en PPT idiopática se logra en el 50% de los pacientes en 16,8 días de recambios plasmáticos, en PPT asociada a LES esta solo llega a ser del 37,5% a los 31,3 días de uso de plasmaféresis<sup>46</sup>, por lo que se considera, en la actualidad, necesario el uso de esteroides, recambios plasmáticos y ciclofosfamida para el tratamiento de la PTT asociada a LES. Otros inmunosupresores descritos en PTT asociada a LES han sido: ciclosporina, azatioprina, micofenolato, inmunoglobulina e inmunoadsorción<sup>7,46,47</sup>.

Más recientemente, y extrapolando el efecto favorable en PTT idiopática, se han descrito casos con respuesta satisfactoria a rituximab en pacientes con PTT y LES refractarios a plasmaféresis<sup>46-50</sup>, siendo especialmente útil para disminuir el número de días de recambios plasmáticos requeridos para lograr la estabilidad y remisión, y para disminuir el número de recaídas<sup>46,48-51</sup>.

## Conclusiones

El espectro clínico de los trastornos microangiopáticos es muy amplio, se necesita de una gran habilidad clínica para diagnosticarlos, especialmente en el paciente con LES.

En un paciente con LES y microangiopatía trombótica no solo se debe considerar PTT asociada, también se debe descartar SAF asociado, generalmente del tipo catastrófico; microangiopatía localizada e hipertensión maligna.

La presencia de 3 subgrupos de pacientes con PTT o AHMA en LES: los que tienen deficiencia grave de ADAMTS 13 por anticuerpos IgG inhibidores; los que tienen deficiencia moderada con o sin anticuerpos inhibidores y los que tienen niveles normales o subnormales sin anticuerpos inhibidores; sugiere que existe más de un mecanismo fisiopatológico en el desarrollo de AHMA en LES.

Cuando la PTT está asociada a LES, la mortalidad es mayor y es menor la respuesta a los recambios plasmáticos. Como la pentaclásica de la PTT está generalmente ausente en LES, es mandatorio sospecharla e instaurar el tratamiento oportuno, con la sola presencia de AHMA y trombocitopenia.

El tratamiento actual consiste en esteroides sistémicos, recambios plasmáticos e inmunosupresores (especialmente ciclofosfamida); el rituximab ha resultado útil en casos refractarios a los recambios plasmáticos y acorta el número de días de recambios plasmáticos para lograr la remisión.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev*. 2014;13:584-6.
- Symmers WS. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J*. 1952;2:897-903.
- Shah AA1, Higgins JP, Chakravarty EF. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in a patient with SLE: diagnostic difficulties. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:357-62.
- Crawley JTB, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:292-9.
- Hunt BJ, Tueger S, Pattison J, Cavenagh J, D'Cruz DP. Microangiopathic haemolytic anaemia secondary to lupus nephritis: an important differential diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lupus*. 2007;16:358-62.
- Pérez CA1, Abdo N, Shrestha A, Santos ES. Systemic lupus erythematosus presenting as thrombotic thrombocytopenia purpura: how close is close enough? *Case Rep Med*. 2011;267-508.
- Hunt BJ. Microangiopathic haemolytic anaemias in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:1028.
- Török TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States—analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am J Hematol*. 1995;50:84-90.
- Lansigan F, Isufi I, Tagoe CE. Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: the role of ADAMTS13. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011;50:824-9.
- George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:604-9.
- Baron JM, Baron BW. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its look-alikes. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 2005;3:868-74.
- Moschcowitz E. Thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc*. 1924;24:21-4.
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colanino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1982;307:1432-5.
- 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;87:4223-34.
- Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996;87:4235-44.
- Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2001;98:1662-6.
- Gerritsen HE, Robles R, Lämmle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*. 2001;98:1654-61.
- Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2001;276:41059-63.

19. Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, et al. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006;107:3161-6.
20. Motto DG, Chauhan AK, Zhu G, Homeister J, Lamb CB, Desch KC, et al. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice. *J Clin Invest*. 2005;115:2752-61.
21. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;407-23.
22. Thachil J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: is there more than ADAMTS-13. *J Thromb Haemost* JTH. 2007;5:634-5.
23. Gitlow S, Goldman C. Generalized capillary and arteriolar thrombosis Report a two cases with a discussion of the literature. *Ann Intern Med*. 1939;13:1046.
24. Kwok SK1, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus*. 2009;18:16-21.
25. Mannucci PM, Vanoli M, Forza I, Canciani MT, Von Scorza R. Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in 123 patients with connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis). *Haematologica*. 2003;88:914-8.
26. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost*. 2009;102:371-8.
27. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:233-44.
28. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;40:7-23.
29. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. *Lupus*. 2002;11:443-50.
30. Dold S, Singh R, Sarwar H, Menon Y, Candia L, Espinoza LR. Frequency of microangiopathic hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus exacerbation: Distinction from thrombotic thrombocytopenic purpura, prognosis, and outcome. *Arthritis Rheum*. 2005;53:982-5.
31. Letchumanan P, Ng H-J, Lee L-H, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009;48:399-403.
32. Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:1-19.
33. Jiang H, An X, Li Y, Sun Y, Shen G, Tu Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011. *Clin Rheumatol*. 2014;33:419-27.
34. Hayashino Y, Ishimaru H, Hatta K, Kohri Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an etiology of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: case report. *Mod Rheumatol*. 2003;13:256-60.
35. Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. Effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol*. 1992;19:1474-8.
36. Gelfand J, Troung L, Stern L, Pirani CL, Appel GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome in systemic lupus erythematosus: treatment with plasma infusion. *Am J Kid Dis*. 1985;6:154-60.
37. Neshet G, Vaughn EH, Moore TL, Hersh M, Osborn TG. Thrombotic microangiopathy c hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum*. 1994;24:165-72.
38. Jain R, Chartash E, Susin M, Furie R. Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Sem Arthritis Rheum*. 1994;24:173-82.
39. Kaloterakis A, Vaiopoulos G, Filiotoy A, Konstantopoulos K, Lianos E, Andrianakos A, et al. Concurrent development of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus in a male patient. *Clin Exp Rheum*. 1996;24:582 (Letter).
40. Jorfen M, Callejas JL, Formiga F, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1998;27:76-7.
41. Fox JA, Faix JD, Coblyn J, Fraser P, Coblyn J, Smith B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:319-22.
42. Le T, Nast CC. TTP-like syndrome in a 44-year-old woman with SLE and nephritis. *Am J Kid Dis*. 1999;33:1198-201.
43. Pérez-Sánchez I, Anguita J, Pintado T. Use of cyclophosphamid e in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus: report of two cases. *Ann Hematol*. 1999;78:285-7.
44. Musa OM, Nounou R, Sahovic E, Seth P, Qadi A, Aljurf M. Fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura in two patients with systemic lupus erythematosus and phospholipid antibodies. *Eur J Hematol*. 2000;64:433-5.
45. Vaidya S, Abul-ezz S, Lipsmeyer E. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2001;30:308-10.
46. Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Letchumanan P Rheumatology*. 2009;48:399-403.
47. Niaz FA, Aleem A. Response to rituximab in a refractory case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:109-12.
48. Kamiya K, Kurasawa K, Arai S, Maezawa R, Hanaoka R, Kumano K, et al. Rituximab was effective on refractory thrombotic thrombocytopenic purpura but induced a flare of hemophagocytic syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2010;20:81-5.
49. Limal N, Cacoub P, Sène D, Guichard I, Piette JC. Rituximab for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17:69-71.
50. Niewold TB, Alpert D, Scanzello CR, Paget SA. Rituximab treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2006;33:1194-6.
51. Hundae A, Peskoe S, Grimsley E, Patel S. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune-mediated thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *South Med J*. 2008;101:9 43-44.