

CASUÍSTICA

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

THROMBOTIC MICROANGIOPATHY AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

María Laura Argüello Alegre, Cintia Verónica Marin, Marcelo De Rosa, Fernando Segovia

División de Nefrología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2018;38(2):139-47

RESUMEN

Paciente de 28 años, Testigo de Jehová, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con compromiso renal cuatro años antes (nefritis lúpica clase IV con remisión completa). A los 2 años y medio reactiva el compromiso renal y agrega, durante la fase de reinducción, compromiso hematológico con anemia y plaquetopenia severa, esquistocitos en frotis de sangre periférica, haptoglobina y complemento disminuido.

Se plantea el diagnóstico de microangiopatía trombótica (MAT) de causa primaria versus secundaria. Por cuestiones religiosas se trata la MAT con Rituximab, sumándose posteriormente Eculizumab. No se realizó anatomía patológica renal, ni se realizó plasmaféresis por dicho motivo. Requirió tratamiento dialítico. El ADAMTS XIII era normal y presentaba importante consumo de C3. A los 6 meses de seguimiento, sin actividad lúpica, plaquetopenia ni anemia hemolítica se discontinuó Rituximab y Eculizumab. Continuó en tratamiento dialítico crónico.

PALABRAS CLAVE: microangiopatía trombótica; nefritis lúpica; lupus eritematoso sistémico

ABSTRACT

A 28-year-old patient, a Jehovah's Witness, diagnosed with systemic lupus erythematosus

with renal involvement four years earlier (class IV lupus nephritis with complete remission). After 2 and a half years, she reactivates renal involvement and adds during the re-induction phase hematological commitment with anemia and severe thrombocytopenia, schistocytes in peripheral blood smears, haptoglobin and decreased complement.

The diagnosis of thrombotic microangiopathy (TMA) of primary versus secondary cause is proposed. For religious reasons MAT was treated with Rituximab, adding later Eculizumab. No pathological renal anatomy was performed, nor was plasmapheresis performed for this reason. She required dialytic treatment. ADAMTS XIII was normal and had significant C3 consumption. At 6 months of follow-up, without lupus activity, thrombocytopenia or hemolytic anemia, Rituximab and Eculizumab were discontinued. She continued on chronic dialysis treatment.

KEYWORDS: thrombotic microangiopathy; lupus nephritis; systemic lupus erythematosus

Mujer de 28 años, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el año 2013. Recibió tratamiento con hidroxiclороquina (suspendido por

toxicidad ocular) y prednisona inicialmente 1 mg/Kg/día. En 2015 agrega proteinuria de rango sub-nefrótico y hematuria dismórfica por lo cual se realiza biopsia renal, diagnosticándose nefritis lúpica clase IV. Se realiza inducción con 3 gramos de metilprednisolona (1g por día, tres días seguidos), 6 gramos de ciclofosfamida (1 pulso mensual de 1 gramo) y prednisona 1 mg/kg con descenso paulatino. Pasa a mantenimiento con micofenolato. Evolucionó con remisión completa.

Dos años después, recibiendo aún micofenolato como mantenimiento, se detecta reactivación del compromiso renal por lo que se decide su internación (5/6/17). Al ingreso presentó creatinina de 2,6 mg/dl, sedimento urinario con hematuria dismórfica, proteinuria de 750 mg/día y anti DNA positivo; se realizó reinducción (metilprednisolona 3 gramos y ciclofosfamida 1 gramo durante la internación); egresó a los 10 días con creatinina sérica de 1,5 mg/dl, con indicación de prednisona 60 mg/día y completar 5 pulsos más con ciclofosfamida de manera ambulatoria, Agrega hipertensión arterial este mismo año.

Otros antecedentes personales

G1P1A0. Embarazo sin complicaciones. Parto vía natural. Vacunada para neumococo y gripe. Cirugía de cataratas bilateral, secundaria al uso de corticoides. Testigo de Jehová. Medicación habitual: prednisona 60 mg/día, alfametildopa 500 mg cada 8 horas, amlodipina 10 mg/ día, Trimetoprima /sulfametoxazol (160/800 mg) 1 comprimido Lunes, Miércoles y Viernes. Carbonato de calcio 1250 mg/ día, Eritropoyetina 4000 UI, 2 veces por semana. Motivo de consulta actual (30/6/17): cianosis distal en manos, alopecia y equimosis de tamaños variables en brazos y piernas. Al ingreso examen físico: presión arterial 190/110 mmHg, frecuencia cardíaca 86 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 16 por minuto, afebril, facies cushingoide, palidez mucocutánea, cianosis distal en manos y equimosis en extremidades.

Estudios complementarios

Laboratorio: Hto 24%, Hb 7,4 gr/dl, Gb 6100/mm³, neutrófilos 79%, plaquetas 68000/mm³,

glucosa 124 mg/dl, urea 122 mg/dl, creatinina 2,18 mg/dl. Hepatograma: bilirrubina total/directa 0,5/0,16 mg/dl, GPT 34 U/L, GOT 16 U/L, F.Alc 33 U/L, LDH 1480 U/L. Ionograma sérico: sodio 141mEq/L, K:4,9 mEq/L, Cl: 98mEq/L pH venoso: 7,42 bicarbonato 32 mmol/l. Se adjunta laboratorio de internación en **Tabla 1**.

Por presentar plaquetopenia y anemia se solicitó frotis de sangre periférica donde se detectaron esquistocitos. Sedimento urinario: densidad 1005 pH 5, proteínas +++, hematíes dismórficos 5 a 10 por campo de gran aumento y acantocitos mayor al 5%.

Ecografía renal: Riñón derecho: Tamaño 100 x35x41 mm (LxAPxT). Riñón izquierdo: tamaño 106x48x49 mm (LxAPxT), ambos de forma y ecoestructura conservada. Diferenciación córtico-medular adecuada. Sin signos de macrolitiasis o uronefrosis.

Ecocardiograma 13/6/2017 (internación previa): VI de diámetro y espesores conservados, área AD 13 cm², AI 16,5 cm², FSVI conservada FE y 69%, VD sin alteraciones, pericardio libre, IM leve, IT leve, PSAP 25 mmHg.

El cuadro fue interpretado como brote lúpico, con compromiso renal (aumento de proteinuria y deterioro de función renal) que asocia compromiso hematológico (microangiopatía trombótica).

Evolución y tratamiento

Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona y se planteó realizar plasmaféresis (por compromiso hematológico de la MAT), la cual fue rechazada por la paciente por sus creencias religiosas (Testigo de Jehová).

Por encontrarse con plaquetopenia importante se decide iniciar rituximab como tratamiento alternativo a la ciclofosfamida. Debido a la activación del complemento y su posible rol fisiopatológico en el presente caso, con persistencia de la hemólisis microangiopática y del consumo de plaquetas (menor de 20000/mm³), se agrega eculizumab al esquema.

Durante la internación presentó disminución de la agudeza visual a predominio derecho, con hemianopsia temporal y nasal incompleta dere-

Tabla 1

	Día 5 internación	Día 11 Internación Inicio de Rituximab	Día 17 Internación Inicio de Eculizumab	Día 25 internación	Día 30 internación
Hematocrito	24%	25,1%	20%	19%	21%
Hemoglobina	7,4 gr/dl	7,8 gr/dl	6,3 gr/dl	5,8gr/dl	6,5gr/dl
Glóbulos blancos	6100/mm ³	8750/mm ³	8000/mm ³	7070/mm ³	6600/mm ³
Plaquetas	24000/mm ³	22000/mm ³	19000/mm ³	47000/mm ³	55000/mm ³
Glucemia	124 mg/dl	116 mg/dl	91mg/dl	87mg/dl	86mg/dl
uremia	122 mg/dl	117 mg/dl	109mg/dl	148mg/dl	136mg/dl
creatinina	2,18 mg/dl	1,97 mg/dl	2,05mg/dl	3,4mg/dl	4,01mg/dl
Ionograma					
Sodio	141meq/L	139meq/L	139meq/L	138meq/L	122meq/L
Potasio	4,9 meq/L	5meq/l	3,9meq/l	3,8meq/L	6,1meq/L
Cloro	98 meq/L	100 meq/L	98meq/L	98meq/L	100meq/L
Bilirrubina directa	0,5 mg/dl	0,2 mg/dl	0,6 mg/dl	0,5 mg/dl	0,6mg/dl
Bilirrubina indirecta	0,16 mg/dl	0,2mg/dl	0,3 mg/dl	0,2mg/dl	0,3mg/dl
GOT	16 U/L	32 U/L	28 U/L	26U/L	35U/L
GPT	34 U/L	43 U/L	58U/L	60U/L	52U/L
FAL	33 U/L	38 U/L	36U/L	36U/L	60U/L
LDH	1480 U/L	1940 U/L	2400 U/L	2529U/L	2600U/L

cha con diagnóstico de Coroidoretinopatía serosa central asociada al uso de corticoides, con desprendimiento de retina. Tomografía de cerebro sin lesiones agudas.

Evoluciona con:

- Hipertensión severa, requiriendo 3 drogas antihipertensivas (amlodipina, alfametildopa, carvedilol).

- Diarrea aguda inflamatoria, tratada con metronidazol.

- Neumonía intrahospitalaria, cumpliendo tratamiento con piperacilina - tazobactam y oseltamivir.

Se solicitó ADAMTS13, que presentaba 100% de actividad, descartándose PTT.

Evoluciona con deterioro de la función renal, oliguria y signos de sobrecarga de volumen, con requerimiento de hemodiálisis de urgencia. El ecodoppler renal se encontraba dentro de parámetros normales.

metros normales.

Sedimento urinario: proteinuria +++, 10-15 hematíes por CGA (dismórficos) y cilindros oscuros (compatible con necrosis tubular aguda sumada al daño glomerular).

Ecocardiograma (julio de 2017): VI en el límite superior. Hipertrofia concéntrica. Hipoquinesia global. FEy de 42%. Dilatación biauricular. Derrame pericárdico de grado leve.

Se interpretó el cuadro como necrosis tubular aguda, con requerimiento de hemodiálisis hasta el egreso hospitalario.

Laboratorio reumatológico: AntiDNA negativo, FAN positivo moteado >1/1280, Ac. Anti SS-B/LA negativo, Ac. Anti SS/20 negativo, Ac. antiSm: positivo, C3 82 mg/dl, C4 7 mg/dl, Inhibidor lúpico negativo, Ac anticardiolipina IgG menor a 10 GLP/ml, Ac anti beta2 GPI IgM menor a 10 MLP, Ac anti beta2 GPI IgG menor

a 10 U/ml, Crioglobulinas negativas, ANCA negativo.

Proteinograma electroforético en suero: marcada hipergammaglobulinemia de tipo policlonal.

Haptoglobina menor a 11 mg/dl (40-165 mg/dl). Subunidad beta de GCH negativa. VDRL negativa, Test de Chagas negativo, HBsAg negativo, HVC negativo, Anticore Hep B negativo.

DISCUSIÓN

El espectro clínico de los trastornos microangiopáticos es muy amplio y se necesita de una gran habilidad clínica para determinar su origen, especialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico, donde debe considerarse no sólo la púrpura trombocitopénica trombótica, sino también el síndrome antifosfolipídico e hipertensión maligna.

La evaluación inicial, debería enfocarse en distinguir si la causa de MAT es primaria o secundaria. Las causas primarias incluyen: púrpura trombocitopénica trombótica (hereditaria o adquirida), síndrome urémico hemolítico típico (mediado por toxina Shiga), los inducidos por drogas (quinina, gemcitabina, oxiplatino, Trimetoprima - sulfametoxazol, ciprofloxacina, etc.), los mediados por alteraciones del complemento (hereditario o adquirido); también los desórdenes hereditarios raros del metabolismo de la vitamina B12 y factores involucrados en la hemostasia. Estos síndromes requieren tratamiento urgente y directo de la causa que genera microangiopatía trombótica.

Dentro de las causas secundarias existen desórdenes sistémicos que pueden presentarse con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia como los asociados al embarazo (preeclampsia severa/ Síndrome de HELLP), hipertensión severa, infecciones sistémicas y enfermedades malignas, desórdenes autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, enfermedades de células hematopoyéticas y trasplante de órganos. Estos trastornos requieren el tratamiento específico para cada desorden.

La anemia hemolítica microangiopática (MAHA) es un término usado para describir

hemólisis de causa no inmunológica (hemólisis con Coombs directa negativa) que resulta de la fragmentación intravascular de glóbulos rojos que genera esquistocitos, evidenciables en el frotis de sangre periférica.

En laboratorio encontramos además de una Coombs negativa, aumento de lactato deshidrogenasa, aumento de bilirrubina indirecta y Haptoglobina baja.

No todas las MAHA son causadas por MAT, pero casi todas las MAT causan anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia con evidencia de lesión patológica específica, cuyas anomalías en la pared del vaso de arteriolas y capilares llevan a trombosis microvascular.

Causas de MAT primarias

PTT por severa deficiencia de ADAMTS13: (desintegrina y metaloproteinasa que escinde el factor de Von Willebrand). La deficiencia de ADAMTS13 puede ser hereditaria (por ejemplo Síndrome de Upshaw-Shulman) o adquirida como resultado de la inhibición de la actividad del mismo por un anticuerpo específico.

Se ha definido como déficit grave cuando su actividad es menor del 10 %. En general, a diferencia del SUH, se observa mayor compromiso hematológico (plaquetopenia) y compromiso renal de menor magnitud, el cual puede ser secundario a la presencia de microtrombos renales.

Se presenta típicamente con más compromiso sistémico y daño de órganos que otras causas de MAT primario. Puede haber compromiso del sistema nervioso central, corazón, páncreas, tiroides, glándulas adrenales, mucosa intestinal.

SHU mediado por toxina shiga: La toxina shiga o verotoxina se genera a partir de la infección intestinal disintérica producida por Shigela y algunos serotipos de E. Coli, como O157:H7 y O104:H4. La misma produce daño directo en las células epiteliales, tubulares, mesangiales y endoteliales renales.

SHU mediado por complemento: Deficiencia hereditaria de proteínas que normalmente sirven

para regular la activación del sistema alterno del complemento (Factor H, proteínas relacionadas al Factor H del complemento, proteína I, proteína cofactor de membrana), o una anomalía hereditaria de las proteínas que aceleran la actividad del sistema alterno del complemento

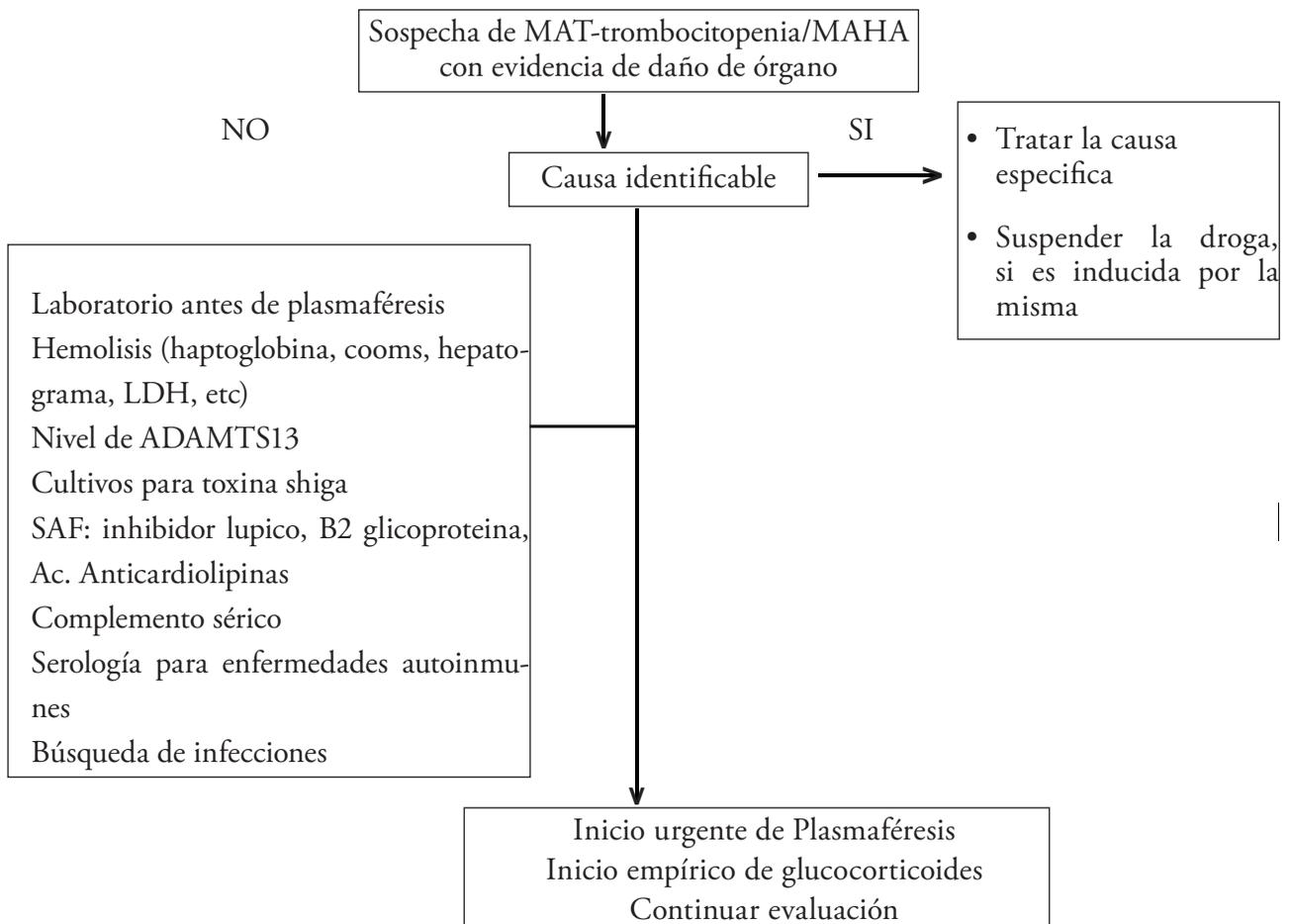
(C3, CFB) que puede llevar a una activación descontrolada del mismo y generar lesiones a nivel de endotelio y células renales. La deficiencia del Factor H del complemento o del factor I pueden ser adquirida, causada por un anticuerpo que inhibe su actividad. **Tabla 2**

Tabla 2

Causas de MAT primario	Causas de MAT secundario
PTT congénito o adquirido SUH mediado por toxina Shiga SUH mediado por complemento Mediado por factores de la hemostasia Inducido por drogas Déficit de cobalamina	Síndrome antifosfolipídico Enfermedades autoinmunes (LES, esclerodermia) Hipertensión maligna Pre-eclampsia/HELLP Infecciones sistémicas Enfermedades malignas Trasplante de células hematopoyéticas

Manejo terapéutico de MAT (Tabla 3)

Tabla 3. Manejo inicial MAT



Cuando iniciar plasmaféresis

Esta terapia remueve el inhibidor y reemplaza el déficit de ADAMTS13.

El inicio de la plasmaféresis como tratamiento de PTT es urgente. Si la sospecha es alta, la presencia de microangiopatía trombótica autoriza a iniciarla, mientras se continúa el estudio de otras patologías. Pero si la enfermedad no es severa y la sospecha no es tan alta, hemólisis, consumo de plaquetas y deterioro de función renal moderados, se puede diferir el inicio de la misma.

El grado de los síntomas y el tiempo de recuperación con el tratamiento inicial pueden contribuir en el diagnóstico.

La ausencia de una respuesta temprana a la plasmaféresis (primeros 3 -4 días), lleva a sospechar otras causas.

Uso de corticoides

Se usan frecuentemente asociados a plasmaféresis.

Su función es reducir la producción de autoanticuerpos, y disminuir el número de sesiones de plasmaféresis.

Régimen habitual: metilprednisolona 1000 mg/día por 3 días, iniciar en conjunto con plasmaféresis. Continuar con prednisona 1 mg/kg/día.

Uso de rituximab

Se reserva su uso para casos refractarios al tratamiento con plasmaféresis, o aquellos que tengan contraindicación de la misma.

Eculizumab

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea el clivaje de C5 y previene la producción de componentes finales de la vía alterna del complemento (C5a) y la formación del complejo de ataque de membrana C5b-C9.

Reduce el daño endotelial y la trombosis.

Dosis: 900 mg EV por semana, por 4 semanas, seguido de 1200 mg cada 2 semanas como mantenimiento.

El uso de eculizumab está asociado con me-

jores resultados a nivel renal.

Desventajas: es un tratamiento muy costoso y la duración del tratamiento es poco clara.

Este medicamento se reserva para aquellos pacientes que no presentan déficit de ADAMTS13, debido a su mecanismo fisiopatológico.

A que pacientes solicitar estudio genético

Las alteraciones hereditarias mencionadas de la vía alterna del complemento y del metabolismo de la vitamina B12, podrían justificar estudios genéticos que permitan certificar el diagnóstico así como precisar el tratamiento específico. En ese sentido, se justifica solicitar estudio genético a aquellos pacientes con MAHA y trombocitopenia con las siguientes características:

-Niños con MAT y falla renal en quienes no hay características clínicas de SHU mediado por toxina shiga.

-Adultos con MAT e IRA que tienen ADAMTS13 normal o moderadamente bajo y que no tienen historia de drogas que puedan inducir MAT.

-Mujeres postparto con IRA de rápida progresión posterior al parto.

El resultado puede tardar varias semanas, y la prueba puede no identificar al 30 % de los pacientes con alta sospecha clínica de MAT mediada por complemento.

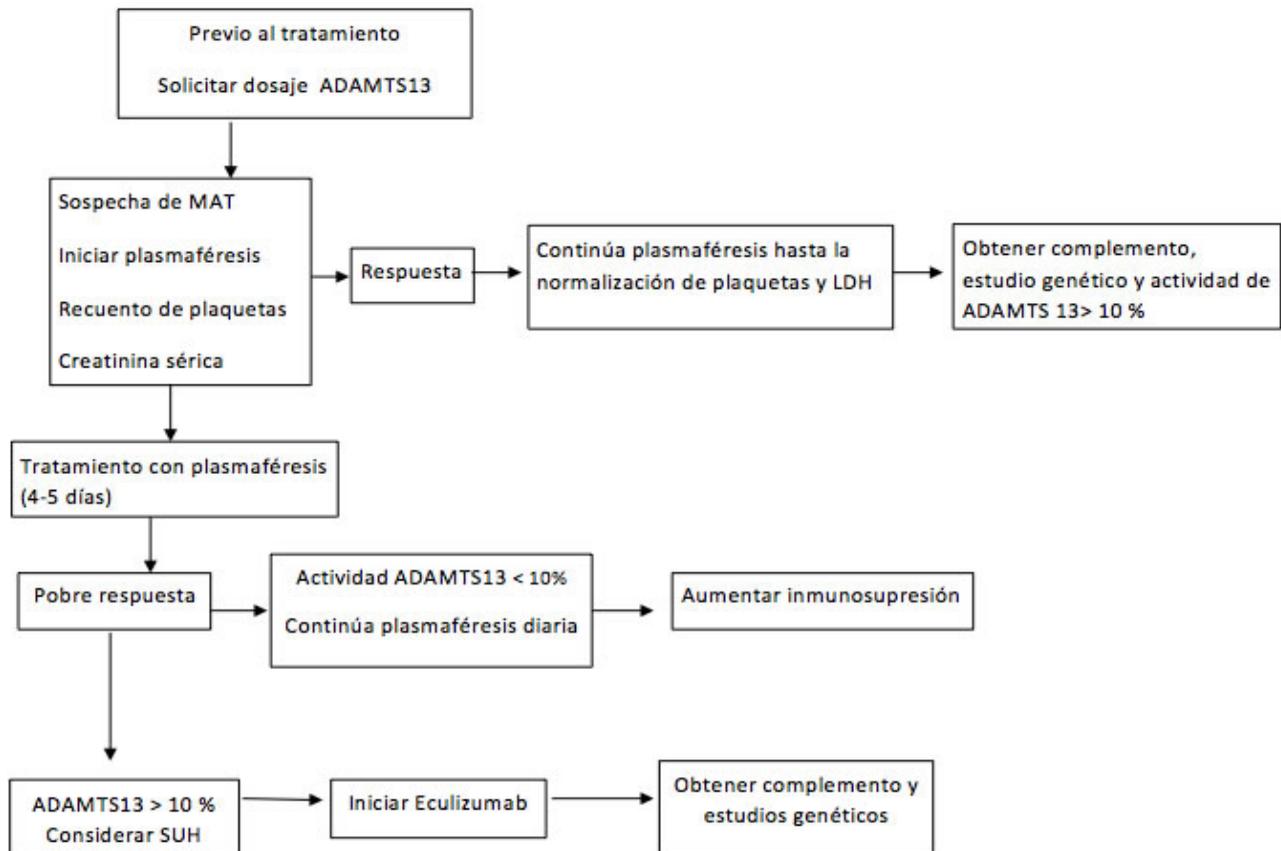
Por lo tanto el manejo se basa en la severidad y persistencia de la injuria renal. (**Tabla 4**)

Rol de la biopsia renal

Es esencial para distinguir MAT de otras causas de Injuria renal como necrosis tubular aguda causada por drogas o hipotensión. Sin embargo la biopsia renal no ayuda a determinar la causa de MAT primaria o secundaria, ya que las lesiones son similares, por lo cual y dado el riesgo que implica la plaquetopenia se reserva para situaciones puntuales.

Los desafíos que tuvimos que enfrentar en este caso fueron por un lado terapéuticos, ya que por las creencias religiosas de la paciente no se realizó tratamiento con plasmaféresis al ini-

Tabla 4. Manejo inicial MAT



cio, y por otro lado diagnósticos por no poder realizarse biopsia renal.

Se comenzó tratamiento con corticoides (metilprednisolona 1000 mg por 3 días). Se decidió sumar Rituximab (500 mg/semana durante 3 semanas), en reemplazo de ciclofosfamida (por la plaquetopenia severa) además de estar indicado como tratamiento alternativo a la plasmaféresis (por cuestiones religiosas en este caso). Dado lo severo del caso, a los 5 días del inicio de este último se agregó Eculizumab (inducción: 900 mg/semana durante 4 semanas y luego 1200 mg por mes durante 4 meses), presentando con este esquema mejoría del cuadro de MAHA y plaquetopenia.

El estudio genético de la vía del Complemento no arrojó alteraciones vinculadas con SUH asociadas al mismo.

Por inactivación del cuadro clínico, normalización del sistema del Complemento y estudio

genético negativo, se suspende el tratamiento con Eculizumab. El tratamiento con Rituximab se suspendió con el aumento de los valores de las plaquetas.

Poco se conoce acerca de la patogenia de la microangiopatía trombótica en LES cuando no se asocia a SAF y aun siendo infrecuente el hallazgo histológico de microangiopatía trombótica en pacientes con nefritis lúpica, esto no siempre se asocia con plaquetopenia severa y signos de hemólisis como en nuestra paciente.

En este caso concreto, nos encontramos con múltiples posibilidades diagnósticas, muchas sin tener al momento del inicio del tratamiento confirmación, por lo que se decidió iniciar tratamiento empírico, como brote lúpico con compromiso hematológico y renal y diagnóstico de microangiopatía trombótica primaria versus secundaria sin tener posibilidad de realizar diagnóstico histológico renal; por la severidad

de la plaquetopenia y compromiso renal se decidió sumar eculizumab al esquema ya instituido de Rituximab y corticoides, presentando una mejoría en los valores de las plaquetas con este tratamiento y continuar el mismo hasta el resultado de estudio genético. Además tuvimos que enfrentarnos a la problemática de no poder realizar plasmaféresis en el primer momento por la religión de la paciente.

La paciente permanecía en tratamiento diálítico 6 meses después del inicio de esta complicación, a pesar del tratamiento recibido.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966;45(2):139-60.
- Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Uhl L, Kaufman R, Stowell C, et al. Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol.* 2015;171(5):836-44.
- Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2011;86(9):743-51.
- Brain MC, Dacie JV, Hourihane DO. Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Br J Haematol.* 1962;8:358-74.
- Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):55-64.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-66.
- George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park).* 2011;25(10):908-14.
- Go RS, Winters JL, Leung N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS, et al. Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1189-211.
- Hassan S, Westwood JP, Ellis D, Laing C, McGuckin S, Benjamin S, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br J Haematol.* 2015;171(5):830-5.
- Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;115(8):1500-11.
- Laszik ZG, Kambham N, Silva FG. Thrombotic microangiopathies. En: *Heptinstall's pathology of the kidney* / eds. J. Charles Jennette, Jean L. Olson, Fred G. Silva, Vivette D. D'Agati. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2015, p. 739-814.
- McClain RS, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenia purpura-hemolytic uremic syndrome: 2011 to 2014. *Transfusion.* 2014;54(12):3257-9.
- Maki DG. Don't eat the spinach, controlling foodborne infectious disease. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1952-5.
- Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship TH, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol.* 2015;67(1):31-42.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844-59.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, 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(6):393-7.

- Peyvandi F, Mannucci PM, Valsecchi C, Pontiggia S, Farina C, Retzios AD. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. *Am J Hematol.* 2013;88(10):895-8.
- Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22.
- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2392-400.
- Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R12.

Recibido en su forma original: 26 de febrero de 2018

En su forma en corregida: 31 de mayo de 2018

Aceptación final: 4 de junio de 2018

Dr. Fernando Segovia

División de Nefrología, Hospital de Clínicas José de San Martín,
Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

e-mail: dr.fernandosegovia@gmail.com