

Nota de clase

Púrpura trombocitopénica trombótica en el embarazo: diagnóstico diferencial con síndrome HELLP y preeclampsia severa.

Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Differential diagnosis with HELLP syndrome and severe pre-eclampsia.

Mariana Lopera-Osorno^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Mariana Lopera Osorno
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0008-7392-098X>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: mariana.loperaos@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 09 de abril de 2024.
ACEPTADO: 30 de julio de 2025.

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica trombótica es una microangiopatía trombótica rara y potencialmente mortal, caracterizada por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia severa y daño orgánico. El embarazo constituye un importante factor desencadenante de esta enfermedad, ya que durante la gestación se presenta, de manera fisiológica, una disminución de la actividad de la enzima ADAMTS13, un aumento de la actividad del factor von Willebrand y una mayor reactividad plaquetaria. Se estima que esta patología tiene una incidencia de 1 en 200.000 partos y se asocia con una elevada tasa de mortalidad materno-fetal, cercana al 80%. Las manifestaciones clínicas de la púrpura trombocitopénica trombótica durante el embarazo pueden superponerse con las de otras patologías más frecuentes, como la preeclampsia y el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia); por ello, la monitorización de la actividad de ADAMTS13 resulta clave para confirmar el diagnóstico.

Palabras clave: Púrpura trombocitopénica trombótica, embarazo, síndrome HELLP, preeclampsia.

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare and potentially fatal thrombotic microangiopathy characterized by the presence of microangiopathic hemolytic anemia, severe thrombocytopenia, and organ damage. Pregnancy represents an important triggering factor for this condition, as physiological changes during gestation include a decrease in the activity of the ADAMTS13 enzyme, an increase in von Willebrand factor activity, and heightened platelet reactivity. The estimated incidence of this pathology is 1 in 200.000 deliveries, and it is associated with a high maternal-fetal mortality rate, close to 80%. The clinical manifestations of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy may overlap with those of other, more common conditions, such as preeclampsia and HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia); therefore, monitoring ADAMTS13 activity is key to confirming the diagnosis.

Key words: Thrombotic thrombocytopenic purpura, pregnancy, HELLP syndrome, pre-eclampsia.

Lopera-Osorno M. Púrpura trombocitopénica trombótica en el embarazo: Diagnóstico diferencial con síndrome HELLP y preeclampsia severa. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(4):135-142.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una rara microangiopatía trombótica (MAT) que se caracteriza por signos como la anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia severa y daño en órganos, predominantemente en los sistemas neurológico, cardíaco y renal.¹⁻⁶ Se estima que, sin tratamiento, la tasa de mortalidad puede alcanzar el 90%, pero con un manejo adecuado esta se reduce al 10%-20%.^{1,7} Dada su alta tasa de mortalidad, se considera una emergencia clínica, por lo que un retraso en la instauración terapéutica puede resultar en un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad.²

El embarazo es un período de alto riesgo para el desarrollo de MAT, y se sabe que puede ser un desencadenante importante de la PTT.⁸⁻¹⁰ En un estudio transversal realizado entre los años 2000 y 2010, se reportó que esta patología tiene una incidencia de uno en 200,000 embarazos.¹¹ Se estima que alrededor del 50% de todos los episodios agudos de PTT ocurren en mujeres en edad fértil y que la PTT asociada al embarazo representa entre el 12% y el 25% de los casos de aparición en adultos.^{12,13} La mayoría de los episodios se presentan a finales del tercer trimestre o durante el puerperio; solo alrededor del 10% ocurren en el primer trimestre.¹⁴⁻¹⁶

Antes de la llegada de la infusión plasmática y el intercambio de plasma terapéutico como tratamiento primario, la PTT relacionada con el embarazo se asociaba con una alta mortalidad materna y fetal, cercana al 80%. Sin embargo, la disponibilidad de estos tratamientos ha mejorado drásticamente las tasas de supervivencia.¹⁴⁻¹⁶

Las características clínicas de la PTT en el embarazo pueden superponerse con otras MAT más comunes, como la preeclampsia y el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia).¹⁷⁻²¹ En consecuencia, el diagnóstico diferencial de la PTT constituye un desafío significativo dentro de la atención obstétrica, siendo crítico para el manejo oportuno y la sobrevida de los pacientes.

PATOGÉNESIS

La PTT es resultado de la deficiencia en la actividad de la enzima proteasa ADAMTS13 que, en condiciones normales, se encarga de fraccionar los multímeros ultragrandes del factor von Willebrand (FVW), recién sintetizados por las células endoteliales, en multímeros más pequeños para evitar la formación de trombos oclusivos y, a su vez, permitir una hemostasia normal.²² Esta alteración puede ser producto de mutaciones bialélicas en el gen ADAMTS13 localizado en el cromosoma 9q34 (PTT congénita), o también puede deberse al desarrollo de anticuerpos anti-ADAMTS13 (PTT inmune).^{2,23} Cuando la actividad de esta enzima

se reduce, los multímeros de FVW son anormalmente grandes y se acumulan en la superficie endotelial, causando agregación plaquetaria y, eventualmente, la formación de trombos. A raíz de esto, el paciente desarrollará trombocitopenia por el consumo de plaquetas para la formación del trombo, además de destrucción hemolítica y disrupción en la morfología de los glóbulos rojos al pasar por pequeños vasos ocluidos por estos trombos, dando lugar a la anemia hemolítica microangiopática.²⁴⁻²⁷

En ocasiones, la deficiencia de la actividad plasmática de ADAMTS13 por sí sola no es suficiente para provocar un episodio agudo de PTT inmune o una exacerbación de la PTT congénita, por lo que es posible que se requieran otros factores desencadenantes para producir la enfermedad, como lo es el estado gestacional.^{2,28-31}

Se ha evidenciado que durante el embarazo hay una disminución progresiva y fisiológica de la actividad de ADAMTS13, cayendo a un 52% al final del embarazo. Por lo tanto, el embarazo en pacientes con PTT puede precipitar la exacerbación de complicaciones trombóticas al disminuir el nivel de actividad de ADAMTS13 por debajo del umbral necesario para prevenir la trombosis plaquetaria del FVW.^{11,22,32-35} Además, otros cambios hemostáticos, como el aumento de la actividad del FVW y la reactividad plaquetaria en las embarazadas, también pueden contribuir a la aparición de la PTT durante este período.²²

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La PTT clásicamente se describe con una pentada consistente en trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a 30.000 células/mm³), anemia hemolítica microangiopática (con hemoglobina de 8 a 10 g/dl y el hallazgo característico de esquistocitos en el frotis de sangre periférica), fiebre, síntomas neurológicos y disfunción renal.^{36,37} Cabe resaltar que este complejo de síntomas rara vez se observa actualmente, debido a que el tratamiento se instaura antes de que estos aparezcan; por ello, su presentación se encuentra en un 5% de los casos.³⁶⁻³⁸ Hoy en día, solo se requiere la presencia de trombocitopenia y anemia al momento de establecer el diagnóstico.³⁶ A pesar de la grave trombocitopenia, no suelen presentarse sangrados significativos, sino más bien manifestaciones más sutiles como epistaxis, menorragia, petequias, hematuria o gingivorragia.³⁶⁻³⁹ El sangrado se presenta en un 54% de los casos.³⁸

Los síntomas neurológicos se presentan típicamente en dos tercios de los pacientes y van desde cefalea, parestia, afasia, vértigo, confusión y convulsiones, hasta isquemia cerebral transitoria e incluso accidente cerebrovascular y afección cerebral global con pérdida del conocimiento y deterioro cognitivo. Aproximadamente un tercio de ellos presenta fiebre, náuseas y dolor abdominal.^{6,39-41}

La función renal puede verse afectada hasta en un 40% de los pacientes, pero con mayor frecuencia solo se observa un nivel

de creatinina ligeramente elevado; la hemodiálisis se requiere únicamente en un 1%-2% de los casos.^{6,40} La proteinuria y la oliguria pueden presentarse en algunas ocasiones.³⁶

También es importante tener en consideración la afectación cardíaca, que típicamente puede estar subdiagnosticada. Puede presentarse infarto agudo, falla cardíaca congestiva, arritmias, shock cardiogénico y muerte súbita.^{36,42,43} Cuando existe compromiso cardíaco, se considera un signo de mal pronóstico, ya que indica un aumento de tres veces en el riesgo de muerte o refractariedad al tratamiento.⁴⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PTT debe realizarse teniendo en cuenta la historia clínica y los paraclínicos.⁴⁵ Como ya se ha señalado, actualmente la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática es suficiente para sospechar una posible PTT.³⁶

Se espera encontrar trombocitopenia grave (recuento de plaquetas generalmente $<30 \times 10^9/L$), disminución de la hemoglobina y el hematocrito, lactato deshidrogenasa (LDH) significativamente elevada, haptoglobina baja, aumento de la bilirrubina indirecta y presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica (más de dos por campo).^{36,46-48}

Ante la sospecha clínica, puede utilizarse la medición de la actividad de la enzima ADAMTS13, que es un parámetro de laboratorio clave para el diagnóstico diferencial, puesto que si se demuestra una disminución en la actividad enzimática de ADAMTS13, esto es altamente específico para la PTT.⁴⁸⁻⁵⁰ Adicionalmente, estos ensayos también son útiles para monitorear la evolución de la enfermedad y la posible necesidad de tratamientos adicionales.⁴⁵

Sin embargo, es posible que los recursos necesarios para estos ensayos no estén disponibles en todos los centros asistenciales, por lo que se propone el uso de la puntuación PLASMIC, un algoritmo simple que calcula la probabilidad de tener una actividad de ADAMTS13 menor o igual al 10%.⁵¹ Es una herramienta muy útil gracias a su alto índice de discriminación, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 92%.⁵² Esta puntuación se basa en la presencia o ausencia de siete parámetros: recuento plaquetario $<30.000/\mu L$, hemólisis, ausencia de cáncer activo, ausencia de trasplante de órgano sólido o de células madre, volumen globular medio <90 fl, INR $<1,5$ y creatinina $<2,0$ mg/100 mL. Si están presentes seis de estos parámetros, la probabilidad de que la actividad de ADAMTS13 sea $<10\%$ es muy alta, lo que confirma el diagnóstico de PTT.⁵²⁻⁵⁵

Cabe resaltar que la prueba de actividad de ADAMTS13 no es estrictamente necesaria para el inicio de la terapia, por lo que se recomienda no retrasar el manejo.^{36,53} Se sugiere, entonces, un

diagnóstico de PTT netamente clínico, ya que el resultado del ensayo puede tardar varios días, lo que conlleva un aumento de la morbilidad y la mortalidad si se retrasa el tratamiento.^{36,53} El tratamiento debe iniciarse ante la presencia de esquistocitos, anemia, trombocitopenia y elevación de LDH.³⁶

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON MICROANGIOPATÍAS ASOCIADAS AL EMBARAZO DESDE EL SÍNDROME HELLP Y LA PREECLAMPSIA SEVERA

Las MAT relacionadas con el embarazo son raras, con una incidencia de 1:25.000 nacimientos.^{56,57} Tal y como se describió anteriormente, la fisiología del embarazo puede promover la aparición o recurrencia de una MAT, particularmente en el segundo y tercer trimestre, a través de los siguientes mecanismos: aumento progresivo del FVW durante la gestación, incremento y acumulación de multímeros ultragrandes y/o reducción fisiológica de la actividad de ADAMTS13.^{56,58}

Las causas más comunes de anemia hemolítica mecánica y trombocitopenia con afectación de órganos en el embarazo son el síndrome de preeclampsia y el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia). Una de las formas más raras de MAT asociadas al embarazo es la PTT.⁵⁶ Debido a la superposición de características clínicas y de laboratorio, la PTT suele confundirse con estas entidades.⁵⁹ Lamentablemente, las demoras en el diagnóstico y en el tratamiento pueden aumentar la morbimortalidad de la enfermedad; por lo tanto, el diagnóstico diferencial adecuado se vuelve crucial.^{9,59-61}

La preeclampsia se desarrolla en el segundo o tercer trimestre del embarazo.³⁶ Se caracteriza por la aparición de hipertensión gestacional (presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg), acompañada de ≥ 1 de las siguientes afecciones de nueva aparición a las ≥ 20 semanas de gestación: proteinuria, lesión renal aguda (nivel de creatinina sérica ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$), aumento de las transaminasas hepáticas, recuento de plaquetas <100 g/L, coagulación intravascular diseminada, hemólisis, restricción del crecimiento fetal, alteración en el análisis de la forma de onda Doppler de la arteria umbilical o muerte fetal.⁵⁶ Esta afección es una causa importante de morbimortalidad materna y perinatal.^{60,62} Se estima que entre el 10% y el 20% de los embarazos se complican con preeclampsia grave.^{56,63,64}

El síndrome HELLP es una complicación obstétrica caracterizada por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.^{60,65,66} Es característico del tercer trimestre del embarazo, aunque también puede presentarse, con menor frecuencia, en el segundo trimestre.⁵⁶ Es una afección que complica entre el 0,1 y el 0,2 % de los embarazos.⁵⁶ Dado que el diagnóstico diferencial representa un desafío, el laboratorio clínico desempeña un papel importante.⁶⁰ En este artículo haremos énfasis en el índice sFlt-1/

PIGF, la relación LDH/AST, la gravedad de la trombocitopenia y la medición de la actividad de ADAMTS13 como estrategias para el diagnóstico diferencial.

Un índice bioquímico muy estudiado en los últimos años es la relación sFlt-1/PIGF, la cual evalúa el desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos a través del factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento placentario (PIGF), así como la tirosina quinasa soluble tipo fms 1 (sFlt-1).^{56,67-71} Este índice puede ser una herramienta valiosa para la evaluación inicial en pacientes con MAT en el embarazo. Las relaciones sFlt-1/PIGF superiores a 85 antes de las 34 semanas de gestación y superiores a 110 después de esta parecen ser fuertemente sugestivas de trastornos hipertensivos del embarazo, indicando una mayor probabilidad de la presencia de entidades como la preeclampsia y el síndrome HELLP, ya que se caracterizan por un estado “antiangiogénico” con una proporción sFlt-1/PIGF aumentada.⁵⁶⁻⁷¹ Sin embargo, este tipo de determinación puede no estar siempre disponible en todos los centros de atención y se necesitan más estudios para confirmar el valor diagnóstico de la relación sFlt-1/PIGF en MAT asociadas al embarazo.⁵⁶

La LDH, marcador tanto de hemólisis como de daño isquémico tisular, suele aumentar notablemente en la PTT. Se propone una relación LDH/aspartato aminotransferasa (AST) alta para distinguir la PTT del síndrome HELLP y la preeclampsia.⁷² Una relación LDH/AST elevada sugiere que la hemólisis de los glóbulos rojos es desproporcionada con respecto a la inflamación hepática.⁵⁶ Por lo tanto, se estima que un cociente LDH/AST >22,12 sugiere que el diagnóstico de PTT es más probable que el de síndrome HELLP y preeclampsia, ya que en estos el daño hepático prevalece sobre la hemólisis.^{56,72,73}

Una reducción en el recuento de plaquetas es común en el síndrome HELLP y la PTT.^{56,74} Sin embargo, la trombocitopenia profunda debe aumentar la sospecha de PTT, en particular cuando el recuento de plaquetas es <30.000/mm³.^{56,74} Por otro lado, menos del 5% de las mujeres con preeclampsia desarrollarán trombocitopenia grave.³⁶ Podría ser razonable evaluar ADAMTS13 para PTT cuando el recuento de plaquetas es <70.000/mm³.⁵⁶ Para excluir el diagnóstico de PTT, la única prueba biológica confiable es el ensayo de ADAMTS13.⁵⁶ La evidencia de una actividad de ADAMTS13 <10-20 % es indicativa y un prerrequisito para el diagnóstico de PTT aguda, ya que es una prueba con alta sensibilidad (97%) y especificidad (100% frente a otras TMA).^{75,76} En el síndrome HELLP y la preeclampsia, la actividad de ADAMTS13 es típicamente normal.⁷⁶

TRATAMIENTO

La plasmaféresis con recambio plasmático es el tratamiento de elección para la PTT.³⁶ Se sugiere iniciarla inmediatamente una

vez se establezca o incluso se sospeche el diagnóstico, ya que aumenta de manera significativa el pronóstico.^{1,48}

La plasmaféresis se utiliza para retirar anticuerpos anti-ADAMTS13, así como la mayoría de las cadenas ultralargas del FVW, y reemplazar el ADAMTS13 deficiente o faltante.^{36,77} Estos elementos son cruciales en la patogénesis de la enfermedad. Se establece que la plasmaféresis debe realizarse durante tres días, con un volumen diario correspondiente a 1,0-1,5 veces el volumen plasmático circulante del paciente, y evaluarse diariamente.¹ En caso de requerir nuevos recambios, estos se realizarán con 1,0 veces el volumen plasmático.¹

La respuesta completa al tratamiento se define por un recuento de plaquetas superior a $150 \times 10^9/L$ durante días consecutivos, junto con niveles de LDH normales o en proceso de normalización y recuperación clínica.¹ Después de alcanzar estas metas, el caso se controla diariamente antes de decidir realizar nuevos recambios.^{36,78} Sin embargo, en hospitales o lugares con mayores recursos económicos, es razonable continuar con al menos dos recambios plasmáticos una vez que se ha obtenido la remisión de la PTT.³⁶

Otras terapias que se podrían añadir a la plasmaféresis son los corticosteroides, que ayudan a disminuir la producción de anticuerpos. Su uso es controvertido, ya que no se han demostrado claramente sus beneficios, pero se utilizan ampliamente.^{36,78}

También puede utilizarse caplacizumab, un anticuerpo de molécula pequeña que inhibe directamente el proceso de formación de trombos mediado por la interacción plaqueta-FVW.^{79,80} En la guía japonesa de 2023 se propone caplacizumab como un buen complemento, ya que en ensayos aleatorizados doble ciego se ha demostrado que, cuando se administra concomitantemente con plasmaféresis y corticosteroides, reduce significativamente el tiempo para la normalización del recuento de plaquetas.⁸¹

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 humano que suprime la producción del inhibidor de ADAMTS13 al reducir los linfocitos B. Este agente se administra típicamente para el tratamiento de pacientes con PTT refractaria o recurrente.^{78,82,83} Sin embargo, las altas tasas de respuesta informadas han impulsado a los investigadores a considerar su administración en una etapa más temprana del tratamiento de la enfermedad.¹

MANEJO OBSTÉTRICO

Las pacientes embarazadas con PTT inmune deben ser tratadas con plasmaféresis y con corticosteroides, si son tolerados.⁸⁴ No se ha reportado una mayor inmunosupresión con rituximab en estas pacientes y su uso no es estándar; tampoco se recomienda el uso sistemático de caplacizumab dado el riesgo teórico de hemorragia

fetal.² Tras la remisión de cualquier episodio agudo, las pacientes con PTT inmune que están embarazadas o podrían quedar embarazadas deben tener un control periódico de ADAMTS13.² Aunque actualmente no hay evidencia sólida, se sugiere una terapia profiláctica para pacientes embarazadas con antecedentes de PTT inmune y actividad de ADAMTS13 gravemente deficiente en remisión, debido al riesgo de mortalidad tanto para la madre como para el feto asociado con la recaída.^{85,86}

Las pacientes con PTT congénita pueden requerir terapia profiláctica antes y durante su embarazo.² Las pautas publicadas por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) indican que estas pacientes deben recibir infusiones de plasma profilácticas para prevenir la recaída.⁸⁷

A diferencia de otras MAT obstétricas, la extracción del feto no corrige los síntomas de la PTT; en consecuencia, siempre que no haya anomalías fetales, no se debe interrumpir el embarazo y se debe tratar a la paciente con el tratamiento habitual.^{1,84}

CONCLUSIÓN

La PTT en el embarazo es una microangiopatía trombótica potencialmente mortal que debe ser tratada de forma pronta. La gestación produce cambios fisiológicos que pueden desencadenar esta enfermedad, siendo el diagnóstico precoz clave para disminuir la morbilidad en los pacientes. Diferenciar la PTT del síndrome HELLP y la preeclampsia representa un desafío en la atención obstétrica; por ello, se propone el uso de ensayos para la medición de la actividad enzimática de ADAMTS13, el índice sFlt1/PIGF, la relación LDH/AST y la estimación de la gravedad de la trombocitopenia como estrategias que permiten identificar la PTT con mayor exactitud.

REFERENCIAS

1. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 129(21):2836-46. DOI: 10.1182/blood-2016-10-709857.
2. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021; 10(3):536. DOI: 10.3390/jcm10030536.
3. Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood*. 1947; 2(6):542-54.
4. Iqbal S, Zaidi SZ, Motabi IH, Alshehry NF, AlGhamdi MS, Tailor IK. Thrombotic thrombocytopenic purpura - analysis of clinical features, laboratory characteristics and therapeutic outcome of 24 patients treated at a Tertiary Care Center in Saudi Arabia. *Pak J Med Sci* 2016; 32(6):1494-99. DOI: 10.12669/pjms.326.11274.
5. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*. 1966; 45(2):139-160.
6. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, *et al*. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016; 3(5): e237-45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
7. Zhou L, Zhu Y, Jiang M, Su J, Liu X, Jiang Y, *et al*. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by Sjögren's syndrome and non-neutralising antibodies to ADAMTS13: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(1):804. DOI: 10.1186/s12884-021-04167-9.
8. Béranger N, Coppo P, Tsatsaris V, Boisseau P, Provôt F, Delmas Y, *et al*. Management and follow-up of pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura: the French experience. *Blood Adv*. 2024; 8(1):183-93. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011972.
9. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M, *et al*. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020; 136(19):2103-17. DOI: 10.1182/blood.2020005221.
10. Scully M. How to evaluate and treat the spectrum of TMA syndromes in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021; 2021(1):545-51. DOI: 10.1182/hematology.2021000290.
11. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, *et al*. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012; 119(24):5888-97. doi:10.1182/blood-2012-02-408914.
12. Urria M, Lyons S, Teodosiu CG, Burwick R, Java A. Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy: Current Understanding and Management Strategies. *Kidney Int Rep*. 2024; 9(8):2353-71. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.05.016.
13. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2003;10(5):339-44. DOI: 10.1097/00062752-200309000-00003.
14. Sikka P, Chopra S, Aggarwal N, Suri V, Chandrasekaran A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the first trimester of pregnancy. *Asian J Transfus Sci*. 2013; 7(1):79-80. DOI: 10.4103/0973-6247.106746.
15. Rozdzinski E, Hertenstein B, Schmeiser T, Seifried E, Kurrle E, Heimpel H. Thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy with maternal and fetal survival. *Ann Hematol*. 1992; 64(5):245-8. DOI: 10.1007/BF01738304.
16. Mokrzycki MH, Rickles FR, Kaplan AA, Kohn OF. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: successful treatment with plasma exchange. Case report and review of the literature. *Blood Purif*. 1995;13(5):271-82. DOI: 10.1159/000170210.
17. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015:644-8. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.644.

18. Delmas Y, Helou S, Chabanier P, Ryman A, Pelluard F, Carles D, *et al.* Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15:137. DOI: 10.1186/s12884-015-0557-5.
19. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci.* 2016; 54(2):199-202. DOI: 10.1016/j.transci.2016.04.009.
20. Neave L, Scully M. Microangiopathic Hemolytic Anemia in Pregnancy. *Transfus Med Rev.* 2018; 32(4):230-36. DOI: 10.1016/j.tmr.2018.08.002.
21. Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (CNR-MAT). TTP in the setting of pregnancy: The story still has to be written. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(10):2775-7. DOI: 10.1111/jth.15030.
22. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(10):1181-8. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431.
23. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, *et al.* Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001; 413(6855):488-94. DOI: 10.1038/35097008.
24. Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol.* 2010; 85(11):844-7.
25. Shelat SG, Ai J, Zheng XL. Molecular biology of ADAMTS13 and diagnostic utility of ADAMTS13 proteolytic activity and inhibitor assays. *Semin Thromb Hemost.* 2005; 31(6):659-72.
26. Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):530-8.
27. Dane K, Chaturvedi S. Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1):539-47.
28. Liu S, Zheng XL. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis and novel therapies: a narrative review. *Ann Blood.* 2023; 8:26. DOI: 10.21037/aob-22-29.
29. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, *et al.* Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2019; 133(15):1644-51. DOI: 10.1182/blood-2018-11-884700.
30. Joly BS, Boisseau P, Roose E, Stepanian A, Biebuyck N, Hogan J, *et al.* ADAMTS13 Gene Mutations Influence ADAMTS13 Conformation and Disease Age-Onset in the French Cohort of Upshaw-Schulman Syndrome. *Thromb Haemost.* 2018; 118(11):1902-17. DOI: 10.1055/s-0038-1673686.
31. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, *et al.* Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016; 3(11):e537-e546. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30125-9.
32. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2010; 91(1):1-19. DOI: 10.1007/s12185-009-0476-1.
33. Sánchez-Luceros A, Fariás CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C, *et al.* von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004; 92(6):1320-6. DOI: 10.1160/TH03-11-0683.
34. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014; 124(2):211-9. doi:10.1182/blood-2014-02-553131.
35. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, *et al.* Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 Suppl 1:283-301. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04341.
36. Atrash S, Sajjad H, Jeanette R, Konstantinos A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Ark Med Soc.* 2015; 111(9):187-9.
37. Lavender Z, Collin L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAAPA.* 2021;34(7):54-5. DOI: 10.1097/01.JAA.0000750992.29972.11.
38. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017; 1(10):590-600. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017005124.
39. Griffin D, Al-Nouri ZL, Muthurajah D, Ross JR, Ballard RB, Terrell DR, *et al.* First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: what are they and when do they occur? *Transfusion.* 2013; 53(1):235-7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03934.x.
40. Hansen DL, Nilsson AC, Frederiksen H. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ugeskr Laeger.* 2021; 183(42):V03210230.
41. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, *et al.* Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008; 142(5):819-26. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07276.x.
42. Hughes C, McEwan JR, Longair I, Hughes S, Cohen H, Machin S, *et al.* Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(4):529-36. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03285.x.
43. Hawkins BM, Abu-Fadel M, Vesely SK, George JN. Clinical cardiac involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Transfusion.* 2008; 48(2):382-92. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01534.x.
44. Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, *et al.* Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(2):293-302. DOI: 10.1111/

- jth.12790.
45. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 158(3):323-35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.
46. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(10):1889-1900. DOI: 10.1111/jth.13764.
47. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. 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(11):4043-9. DOI: 10.1182/blood-2003-11-4035.
48. 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. DOI: 10.1056/NEJM199108083250604.
49. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998; 339(22):1585-94. DOI: 10.1056/NEJM199811263392203.
50. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, *et al.* von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 339(22):1578-84. DOI: 10.1056/NEJM199811263392202.
51. Vyas A, Isaac S, Kaur D, Yadav U. Role of the PLASMIC Score in the Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Cureus.* 2023; 15(3):e36188. DOI: 10.7759/cureus.36188.
52. Muñoz NG, Ortega S, Solanich X, Cid J, Díaz M, Moreno AB, *et al.* Diagnosis and clinical management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): a consensus statement from the TTP Catalan group. *Blood Transfus.* 2024; 22(2):176-84. DOI: 10.2450/BloodTransfus.522.
53. Hoffman P. Púrpura trombocitopénica trombótica. Stern S.C., & Cifu A.S., & Altkorn D, editores, Diagnóstico basado en los síntomas: Una guía basada en evidencias, 4e. McGraw-Hill Education. 2021.
54. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, *et al.* Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010; 5(4):e10208. DOI: 10.1371/journal.pone.0010208.
55. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, *et al.* Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017; 4(4):e157-e164. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
56. Giannubilo SR, Marzioni D, Tossetta G, Ciavattini A. HELLP Syndrome and Differential Diagnosis with Other Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Diagnostics (Basel).* 2024; 14(4):352. DOI: 10.3390/diagnostics14040352.
57. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(5 Pt 1):662-8. DOI: 10.1016/s0029-7844(98)00031-3.
58. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999-1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
59. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 12:29-34. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.007.
60. Ramos Mayordomo P, Capilla Díez M, Ticona Espinoza DA, Torres Jaramillo MV, Martínez Tejada N, Ticona Espinoza TG, *et al.* Thrombotic microangiopathy (TMA) associated with pregnancy: role of the clinical laboratory in differential diagnosis. *Adv Lab Med.* 2024; 5(3):340-4. DOI: 10.1515/almed-2024-0053.
61. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, *et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015; 35(5):421-47. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.
62. Romero MA, Orós D, Vigil-De Gracia P, Fabre E. Estados hipertensivos del embarazo, 7th ed. Barcelona, Spain: Elsevier; 2018.
63. Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(8):887-91. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb14346.x.
64. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005; 67(6):2101-13. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x.
65. Arigita Lastra M, Martínez Fernández GS. Síndrome HELLP: controversias y pronóstico [HELLP syndrome: controversies and prognosis]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020; 37(4):147-51. DOI: 10.1016/j.hipert.2020.07.002.
66. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de Asistencia Práctica: Trastornos hipertensivos en la gestación. *Progresos Obstet Ginecol* 2020; 63:244-72.
67. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, *et al.* Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20(1):80. DOI: 10.1186/s12884-020-2744-2.
68. Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of angiogenic factors in early- vs. late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *J Perinat Med.* 2013; 41(5):511-6. DOI: 10.1515/jpm-2012-0248.
69. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, *et al.* Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016; 374(1):13-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838.
70. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, *et al.* New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor

- ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014; 63(2):346-52. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.
71. Young B, Levine RJ, Salahuddin S, Qian C, Lim KH, Karumanchi SA, *et al*. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23(5):366-70. DOI: 10.1080/14767050903184207.
72. Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood*. 2020; 136(19):2125-32. DOI: 10.1182/blood.2019000962.
73. Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, Elkins S, Owens MY, Sunesara I, *et al*. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(7):1059-63. DOI: 10.3109/14767058.2011.619603.
74. Lim MY, Abou-Ismaïl MY, Branch DW. Differentiating and Managing Rare Thrombotic Microangiopathies During Pregnancy and Postpartum. *Obstet Gynecol*. 2023; 141(1):85-108. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005024.
75. Papakonstantinou A, Kalmoukos P, Mpalaska A, Koravou EE, Gavrilaki E. ADAMTS13 in the New Era of TTP. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(15):8137. DOI: 10.3390/ijms25158137.
76. 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. DOI: 10.1111/jth.13571.
77. Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*. 2004; 41(1):68-74. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2003.10.009.
78. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, *et al*. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011; 118(7):1746-53. DOI: 10.1182/blood-2011-03-341131.
79. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, *et al*. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016; 374(6):511-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1505533.
80. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, *et al*. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019; 380(4):335-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1806311.
81. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, *et al*. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol*. 2023; 118(5):529-46. DOI: 10.1007/s12185-023-03657-0.
82. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, *et al*. 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. *Crit Care Med*. 2012; 40(1):104-11. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822e9d66.
83. Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Nishio K, Abe T, Murata M, *et al*. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol*. 2016; 104(2):228-35. DOI: 10.1007/s12185-016-2019-x.
84. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014; 124(2):211-9. DOI: 10.1182/blood-2014-02-553131.
85. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, *et al*. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(10):2496-2502. DOI: 10.1111/jth.15010.
86. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, *et al*. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(10):2503-12. DOI: 10.1111/jth.15009.
87. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, *et al*. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(10):2496-2502. DOI: 10.1111/jth.15010.