

## Papel de ADAMTS13 en la recaída de la púrpura trombocitopénica trombótica

Maribel Díaz-Ricart\*, Ana B. Moreno-Castaño, Júlia Martínez-Sánchez, Marc Pino, Patricia Molina y Ginés Escolar

Unidad de Hemostasia y Eritropatología, Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic, Barcelona, España

### Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un trastorno trombótico causado por trombos microvasculares generalizados, compuestos por plaquetas y factor de Von Willebrand (FVW). Este trastorno se asocia a una deficiencia de la metaloproteasa que escinde el FVW, la ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13*), con la consiguiente acumulación de multímeros ultragrandes del FVW (ULVWF, *UltraLarge Von Willebrand Factor*) en el plasma. Los ULVWF, a diferencia de las formas plasmáticas del FVW, se unen espontáneamente a la glicoproteína (GP) Ib $\alpha$  plaquetaria, un componente del complejo GPIb-IX-V de la plaqueta, responsable del primer contacto plaquetario. Ello resulta en la formación de agregados plaquetarios, causando trombocitopenia por consumo, anemia hemolítica microangiopática y, en ocasiones, daño orgánico<sup>1</sup>. Constituye una emergencia médica que casi siempre resulta mortal si no se inicia rápidamente el tratamiento adecuado, con el que la tasa de supervivencia es superior al 90%.

La PTT se debe a una actividad muy deficiente (< 10%) de la proteasa ADAMTS13, aunque algunos pacientes pueden presentar niveles de actividad del 10-20%. La enzima ADAMTS13 es una proteasa plasmática que se definió inicialmente por su función como «proteasa que escinde el FVW»<sup>2</sup>. La escisión a multímeros de menor tamaño impide la acumulación de ULVWF, especialmente

en zonas con alta tensión de cizallamiento (arteriolas y capilares pequeños), condición que provoca un cambio conformacional en los ULVWF exponiendo el sitio de escisión donde actúa ADAMTS13. Cuando la actividad de la proteasa está reducida, los ULVWF se depositan en la superficie endotelial, donde las plaquetas se adhieren y forman agregados.

La PTT puede ser inmunomediada (PTTi), debido a la presencia de autoanticuerpos contra ADAMTS13, o congénita (PTTc), causada por variantes patogénicas en el gen *ADAMTS13*. La mayoría de los casos son PTTi<sup>3</sup>, que suele ser idiopática o estar asociada a enfermedad autoinmunitaria, embarazo, fármacos o infección, en particular por el virus de la inmunodeficiencia humana. La PTTc<sup>4</sup> es una enfermedad autosómica recesiva causada por variantes en el gen *ADAMTS13* en homocigosis o heterocigosis compuesta, resultando en una deficiencia grave de la enzima. El gen *ADAMTS13* (OMIM 604134) tiene 31 exones y se encuentra en el cromosoma 9q34.2. Las variantes patogénicas causantes de PTTc con más frecuencia son de cambio de sentido (55%) o de cambio de marco de lectura (28%). Las variantes genéticas pueden dar lugar a defectos tanto cuantitativos como funcionales en la molécula de *ADAMTS13*.

El diagnóstico inicial de la PTT y las decisiones de tratamiento deben basarse en la historia clínica y la exploración del paciente, y serán apoyados por pruebas de laboratorio, incluyendo análisis de frotis

### \*Correspondencia:

Maribel Díaz-Ricart  
E-mail: mdiaz@clinic.cat

Fecha de recepción: 06-07-2025  
Fecha de aceptación: 06-08-2025  
DOI: 10.24875/RHT.M25000081

Disponible en línea: 01-10-2025  
Hemost Trombos. 2025;2(Supl 2):35-41  
[www.revistahemostasiaytrombosis.com](http://www.revistahemostasiaytrombosis.com)

**Tabla 1.** Nomenclatura revisada en relación a la evolución de la púrpura trombocitopénica trombótica<sup>1</sup>

| Categoría      | Resultado                                        | Definición                                                                                                                                                                                                 |
|----------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Respuesta      | Clínica                                          | Recuento PLQ sostenido $> 150 \pm 3 \times 10^9/L$ $\pm$ LDH $< 1,5$ LSN<br>Sin lesión orgánica isquémica nueva o progresiva.                                                                              |
| Exacerbación   | Clínica                                          | Tras respuesta clínica y antes de remisión clínica: Recuento de plaquetas $< 150 \pm 10^9/L$ $\pm$ lesión orgánica isquémica nueva o progresiva, dentro de los 30d post-interrupción tto. (RP o anti-FVW). |
| Remisión       | Clínica<br>ADAMTS13 parcial<br>ADAMTS13 completa | Respuesta clínica sostenida sin RP ni anti-VWF durante 30d o remisión (parcial o completa) de ADAMTS13 (1°).<br>Actividad ADAMTS13 $\geq 20\%$ -LIN<br>Actividad ADAMTS13 $> LIN$                          |
| Recaída        | Clínica<br>ADAMTS13                              | Tras remisión clínica, PLT $< 150 \pm 10^9/L$ , $\pm$ nueva lesión orgánica isquémica.<br>Confirmación con ADAMTS13 $< 10\%$ .<br>Tras remisión de ADAMTS13 (parcial/completa), ADAMTS13 $< 20\%$ .        |
| Refractariedad |                                                  | Ausencia respuesta clínica al tto. inicial (raro con Capla)                                                                                                                                                |

LSN: límite superior de normalidad; LIN: límite inferior de normalidad; tto: tratamiento; 1°: lo que ocurra primero.

**Tabla 2.** Interpretación del resultado de la actividad ADAMTS13<sup>11</sup>

| Actividad ADAMTS13 | Valor de actividad ADAMTS13 | Interpretación                                                                                                         |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grave              | $< 10\%$                    | Diagnóstico de PTT en el contexto clínico adecuado.<br>No 100% sensible ni específico para PTT (ej.: sepsis y cáncer). |
| Muy baja           | 11-20%                      | Pacientes con PTT que han recibido transfusiones o tras RP.<br>Pacientes con PTT.                                      |
| Baja               | 21-60%                      | Pacientes hospitalizados con trastornos inflamatorios (sepsis, cáncer).<br>Pacientes con PTT.                          |
| Normal             | $> 60\%$                    | Valor sugestivo de una etiología de los hallazgos clínicos distinta a la PTT, con muy raras excepciones.               |

PTT: púrpura trombocitopénica trombótica.

sanguíneo, idealmente antes de recibir recambios plasmáticos o hemoderivados<sup>5</sup>. En pacientes con sospecha clínica intermedia o alta de PTT se recomienda el tratamiento empírico con recambios plasmáticos y corticosteroides, y se sugiere la administración temprana de caplacizumab (un nanoanticuerpo recombinante que inhibe la interacción del FVW con las plaquetas) mientras se esperan los resultados relacionados con la enzima ADAMTS13.

La PTT debe considerarse una enfermedad crónica, por lo que requiere seguimiento a largo plazo para identificar y controlar las secuelas físicas y psicológicas del paciente. Este seguimiento debe incluir la monitorización de los parámetros de la ADAMTS13, con especial atención a la actividad, con el fin de prevenir una recaída clínica posterior, que es relativamente frecuente. La [tabla 1](#) muestra la nomenclatura actualizada de las distintas etapas que pueden suceder desde el diagnóstico inicial de la PTT.

### Características moleculares de ADAMTS13

La enzima ADAMTS13 tiene una estructura similar a la de otros miembros de la familia ADAMTS, compuesta por 14 dominios, incluyendo un dominio metaloproteasa de tipo repolisina/adamlisina, un dominio desintegrina, una repetición de tipo trombospondina (TSP1), un dominio espaciador (*spacer*) y rico en Cys característico. La parte carboxi-terminal de la proteasa contiene siete repeticiones TSP1 adicionales y dos dominios CUB<sup>6</sup>. Cada dominio desempeña una función diferente, siendo los dominios CUB y *spacer* particularmente importantes en la PTT. Mientras que el dominio *spacer* y el dominio desintegrina son responsables de la unión de ADAMTS13 al dominio A2 del FVW cuando este se encuentra desplegado, los dominios TSP1 adicionales y los CUB permiten la unión al FVW en su conformación cuaternaria globular y en condiciones reológicas<sup>7</sup>.

Aunque ADAMTS13 se libera como enzima activa, circula con una conformación cerrada a través de la interacción de los dominios CUB y *spacer*. Cuando el FVW se une a ADAMTS13, la proteasa cambia su configuración y se activa. ADAMTS13 circula con una conformación plegada en los individuos sanos, mientras que su conformación permanece abierta en el 78% de los pacientes con PTT en remisión y en el 92% de aquellos con PTT aguda<sup>8</sup>.

ADAMTS13 se sintetiza principalmente en el área intersticial de las células estrelladas hepáticas y en pequeñas cantidades en las células endoteliales, megacariocitos, plaquetas, podocitos renales y células

epiteliales tubulares. ADAMTS13 derivada del endotelio puede escindir los ULVWF recién formados, lo que contribuye al mantenimiento de una superficie celular libre de FVW hiperadhesivo. La vida media plasmática es de 2 a 3 días, con un 3-5% de la proteasa circulante unida al FVW. Su actividad está regulada por distintos factores, entre los que destacan: 1) la tensión de cizallamiento presente en la microcirculación, que permite que el FVW se despliegue y exponga su dominio A2 para la unión de ADAMTS13; 2) el factor VIII, que potencia la actividad proteolítica de ADAMTS13 al afectar la interacción de los dominios A1A2A3 tras la unión de ADAMTS13 y FVW bajo fuerzas de cizallamiento; y 3) la GPIIb $\alpha$ , que aumenta la función de ADAMTS13 al exponer el dominio A2 del FVW cuando se une al dominio A1. Bajo condiciones de alta tensión de cizallamiento, como ocurre en la microcirculación o después de la formación de un trombo, el FVW experimenta cambios conformacionales que despliegan su dominio A2, haciendo accesible el sitio de escisión de ADAMTS13, que actúa en el enlace Tyr1605-Met1606<sup>9</sup>.

### Aspectos preanalíticos

La muestra óptima para la determinación de los parámetros de la ADAMTS13 es el plasma pobre en plaquetas (PPP) obtenido por centrifugación ( $\times 2000$ , 15 min a temperatura ambiente) de una muestra de sangre recogida en citrato (0,109 M citrato sódico) como anticoagulante. El potencial uso de muestras de suero o plasma pobre en plaquetas de sangre anticoagulada con heparina debe ser comprobado por los laboratorios. Dada la importancia de la presencia de cationes divalentes en la función de ADAMTS13, deben descartarse las muestras de plasma pobre en plaquetas obtenidas de sangre anticoagulada con EDTA. La activación plaquetaria, la presencia de proteasas y los cambios en las condiciones del tampón de ensayo, entre otros factores, pueden afectar la actividad de ADAMTS13<sup>10</sup>.

Las muestras de sangre deben procesarse rápidamente tras su obtención para evitar activación celular y cambios en el plasma. Hay que descartar las muestras coaguladas o que contengan agregados plaquetarios. Si no pueden analizarse el mismo día de la extracción, las muestras deben almacenarse a  $-40^{\circ}\text{C}$ . El envío de muestras a otro centro debe ser en hielo seco para evitar la descongelación lenta durante el transporte. Antes del análisis, las muestras congeladas deben descongelarse en baño María ( $37^{\circ}\text{C}$ , 5-10 min) y mezclarse suavemente para la disolución total del crioprecipitado<sup>10</sup>. Las muestras ictericas pueden no ser

adecuadas para algunos tipos de ensayo, debido a interferencias en la medición de la absorbancia o a la atenuación de la señal de fluorescencia. Este problema puede solventarse con la incubación de la muestra con bilirrubina oxidasa antes de la medición de la actividad de ADAMTS13. La hemólisis, frecuente en pacientes con MAT, y la lipemia macroscópica, también pueden interferir con la determinación de la actividad de ADAMTS13.

Para el diagnóstico de PTT hay que obtener la muestra antes del inicio del recambio plasmático, aunque si se obtiene al inicio del tratamiento puede ser útil. Es importante que el laboratorio disponga de información sobre el momento de extracción de la muestra.

### Parámetros de ADAMTS13

Los parámetros medibles de ADAMTS13 son la actividad, la presencia de autoanticuerpos y el antígeno. La medida de la actividad de ADAMTS13 y de la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 proporciona información importante para el diagnóstico de PTTi. Si bien estos resultados por sí solos nunca deben influir en la decisión de iniciar o suspender el tratamiento, pueden contribuir de manera significativa a confirmar el diagnóstico clínico. Estos valores no deben utilizarse de forma aislada y el inicio del tratamiento no se demorará en espera de los resultados en los pacientes con una sospecha clínica razonable de PTT, dado que el retraso puede tener consecuencias fatales<sup>11</sup>.

### Actividad de ADAMTS13

Los ensayos disponibles para la medida de la actividad de ADAMTS13 informan este resultado como porcentaje de la normalidad, basándose en individuos sanos. La interpretación de los resultados se muestra en la [tabla 2](#)<sup>11</sup>. Una deficiencia grave de actividad de ADAMTS13 ( $< 10\%$ ) respalda el diagnóstico clínico de PTT y lo confirma en pacientes con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin otra causa evidente. Sin embargo, la situación inversa no siempre es cierta: una actividad ADAMTS13  $\geq 10\%$  no descarta la posibilidad de PTT en personas con diagnóstico clínico de PTT.

### TIPOS DE ENSAYOS PARA LA ACTIVIDAD DE ADAMTS13

Los ensayos más utilizados en la actualidad para cuantificar la actividad de ADAMTS13 consisten

básicamente en tres técnicas: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET, *Fluorescence Resonance Energy Transfer*) y quimioluminiscencia. La mayoría utilizan como sustrato para ADAMTS13 un péptido del FVW de 73 aminoácidos (VWF73), que contiene el dominio A2 del FVW, lugar de escisión. Ello permite mejorar la sensibilidad, la especificidad y la reproducibilidad de la técnica, así como el tiempo de respuesta, dado que no requiere un tratamiento inicial, como ocurre con la molécula del FVW.

### CONSIDERACIONES

El diagnóstico de PTT no debe basarse únicamente en la medición de la actividad de ADAMTS13, por los siguientes motivos<sup>12</sup>:

- La actividad de ADAMTS13 se basa en la capacidad de la enzima para escindir multímeros del FVW, pero la mayoría de los ensayos disponibles utilizan el péptido VWF73. Aunque la concordancia entre ensayos va mejorando, existen discrepancias entre ellos.
- La actividad de ADAMTS13 puede aumentar tras una transfusión o un recambio plasmático administrados antes de llegar al diagnóstico de PTT. Idealmente, la muestra debe obtenerse antes de la transfusión o del inicio del recambio plasmático, aunque existen evidencias de que la actividad de ADAMTS13 continúa siendo < 10% tras el primer o el segundo recambio plasmático en la mayoría de los pacientes.
- Unos valores de actividad de ADAMTS13  $\geq 10\%$  en pacientes con PTT, según criterios clínicos y sin diagnóstico alternativo, podrían ser consecuencia de la metodología utilizada:
  - El VWF73 no requiere desnaturalización para exponer el sitio de escisión, y además ninguna de las técnicas disponibles contempla la reología, condición indispensable para la función del FVW y la acción de ADAMTS13.
  - El valor de corte establecido para la actividad de ADAMTS13 es < 10%, ya que identifica a casi todos los pacientes con PTTi, pero podrían utilizarse otros valores para aumentar la sensibilidad o la especificidad.
  - Interferencias técnicas, como unos niveles altos de bilirrubina (> 20 mg/dl) o de hemoglobina libre, causados por hemólisis intravascular, e incluso la disociación ADAMTS13-autoanticuerpos durante la incubación *in vitro* del método, pueden afectar los resultados de los ensayos basados en FRET.
- La actividad de ADAMTS13 debe interpretarse en el contexto clínico:
  - Una disminución por debajo del 20% sin trombocitopenia ni otros hallazgos de PTT aguda tras la recuperación de un episodio de PTT se denomina recaída de ADAMTS13, que se asocia a un mayor riesgo de recaída clínica.
  - Si  $\geq 10\%$  en un paciente con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin otra causa aparente, no debe ser la única justificación para suspender los recambios plasmáticos si se han iniciado basándose en las características clínicas.
  - Existen individuos sin PTT con una actividad < 10%, según el ensayo.
  - Algunos pacientes con PTT pueden presentar una actividad  $\geq 10\%$ .
  - Algunos pacientes recuperados de un episodio de PTTi presentan una actividad de ADAMTS13 persistentemente baja, a menudo (aunque no siempre) con un inhibidor de ADAMTS13 detectable, durante muchos años a pesar de estar clínicamente bien.
- Una mayor accesibilidad a los resultados de actividad de ADAMTS13 y de inhibidor anti-ADAMTS13 ayudará a establecer el diagnóstico rápido de PTTi.

### Anticuerpos anti-ADAMTS13

En pacientes con PTTi, la deficiencia grave de actividad de ADAMTS13 se debe a la presencia de un autoanticuerpo contra la enzima. Los autoanticuerpos suelen ser de tipo IgG, dirigidos principalmente contra el dominio *spacer*. Los anticuerpos pueden actuar aumentando la eliminación plasmática de ADAMTS13 o inhibiendo la función de la molécula (comúnmente llamados inhibidores), aunque los autoanticuerpos dirigidos contra el dominio *spacer* suelen ser inhibidores.

### DETECCIÓN DEL EFECTO INHIBIDOR

Es recomendable realizar un test de mezclas con plasma del paciente y plasma de individuos sanos. Si existen autoanticuerpos inhibidores presentes en la muestra del paciente, estos inhiben la actividad normal de ADAMTS13 en el plasma sano. El título del inhibidor se determina a partir del número de diluciones seriadas del plasma del paciente en plasma control, y se expresa

en unidades Bethesda (el recíproco de la dilución necesaria para neutralizar al inhibidor y llegar al 50% de la actividad residual de ADAMTS13 de la muestra control)<sup>13</sup>. Hay grupos que analizan la actividad ADAMTS13 en una mezcla 1:1 para comprobar la inhibición del plasma del paciente sobre el plasma control. Aunque existen estudios que correlacionan el título del inhibidor con la clínica del paciente y el grado de refractariedad, otros estudios no ven relación entre la potencia del inhibidor anti-ADAMTS13 y la gravedad del cuadro clínico, ni tampoco parece ser un buen predictor de supervivencia<sup>14</sup>.

### **ELISA PARA LA DETECCIÓN DE IgG anti-ADAMTS13**

En el registro de PTT del Reino Unido, los estudios de mezclas mostraron la presencia de un inhibidor en el 78% de los casos de PTT. Utilizando técnicas de ELISA para detectar IgG anti-ADAMTS13 se identificó la presencia de anticuerpos en el 95%. Sin embargo, no siempre el inhibidor es detectable<sup>15</sup>.

### **CONSIDERACIONES**

En ocasiones, la presencia de un anticuerpo anti-ADAMTS13 inhibidor no es detectable, lo cual puede ocurrir por varios motivos:

- Un título de inhibidor demasiado bajo para ser detectado *in vitro*.
- Un autoanticuerpo que reduce la estabilidad de la proteína ADAMTS13 o aumenta su eliminación plasmática, sin bloquear la actividad enzimática (inhibidor no neutralizante)<sup>16</sup>.
- El inhibidor podría haber sido neutralizado por ADAMTS13 o anticuerpos antiidiotipo presentes en transfusiones de hemoderivados.
- El paciente presenta PTTc.

### **Antígeno de ADAMTS13**

Aunque no es un parámetro de ADAMTS13 que se evalúe sistemáticamente, la cuantificación del antígeno puede ser útil en aquellos casos en los que la actividad es nula y no se detecten anticuerpos anti-ADAMTS13. La técnica utilizada es ELISA y existen varios formatos disponibles comercialmente. En teoría, su determinación podría ayudar a comprobar si las alteraciones congénitas afectan la expresión de la proteína o su actividad funcional. Sin embargo, existen casos de PTTc en los que los niveles de antígeno son normales. Por otra parte, puede ocurrir que sea indetectable en

individuos con PTTi hasta la recuperación de la actividad, ya sea por interferencia técnica con los anticuerpos anti-ADAMTS13 del paciente o porque los anticuerpos del paciente promuevan la eliminación plasmática de ADAMTS13.

### **ADAMTS13 en la recaída de la púrpura trombocitopénica trombótica**

La recaída de ADAMTS13 se define por una actividad de ADAMTS13 < 20% tras la recuperación (Tabla 1). Ello se asocia a un mayor riesgo de recaída clínica y, generalmente, se recomienda iniciar rituximab preventivo.

La actividad de ADAMTS13 se evalúa tras la interrupción del recambio plasmático, semanalmente durante el primer mes y luego se amplía según los resultados (Fig. 1). Las recomendaciones de George y Cuker<sup>17</sup>, según el resultado de la actividad de ADAMTS13, son las siguientes:

- $\geq 60\%$ : repetir la medición 1 mes después. Si es normal, repetir la medición a los 2 meses y luego a intervalos de 3 meses durante los primeros 2 años tras la remisión, ya que la recaída es más común en este periodo. Si todas estas mediciones han sido normales, repetirla una vez al año.
- < 40%: reanudar las mediciones mensuales o con más frecuencia si el paciente ha presentado un episodio agudo extremadamente complicado o múltiples episodios agudos. Si disminuye a < 20%, considerar el uso de rituximab preventivo para reducir el riesgo de recaída clínica.
- 40-60%: no es normal, pero probablemente está por encima del riesgo de recaída. En estos casos, se mide la actividad a intervalos de 3 meses. Las deficiencias leves o los valores *borderline* pueden predecir un riesgo de eventos trombóticos distintos de la PTT, como ictus o enfermedad cardiovascular.

En la actualidad, el riesgo de recaída en la remisión se establece en función de la actividad de ADAMTS13<sup>18</sup>. De hecho, este parámetro de la enzima se utiliza no solo para evaluar el riesgo de recaída, sino también para establecer la indicación de iniciar tratamiento preventivo con rituximab en la remisión con el fin de prevenir una recaída clínica<sup>1</sup>. Por otra parte, la presencia de ADAMTS13 en plasma con su conformación molecular abierta parece ser una característica exclusiva de la PTTi, incluso en la remisión y aun cuando la actividad de ADAMTS13 sea > 50%<sup>19</sup>. Por este motivo, la medida de la conformación de ADAMTS13 en la remisión se postula como el mejor parámetro para predecir el riesgo de recaída de la PTTi, también en pacientes

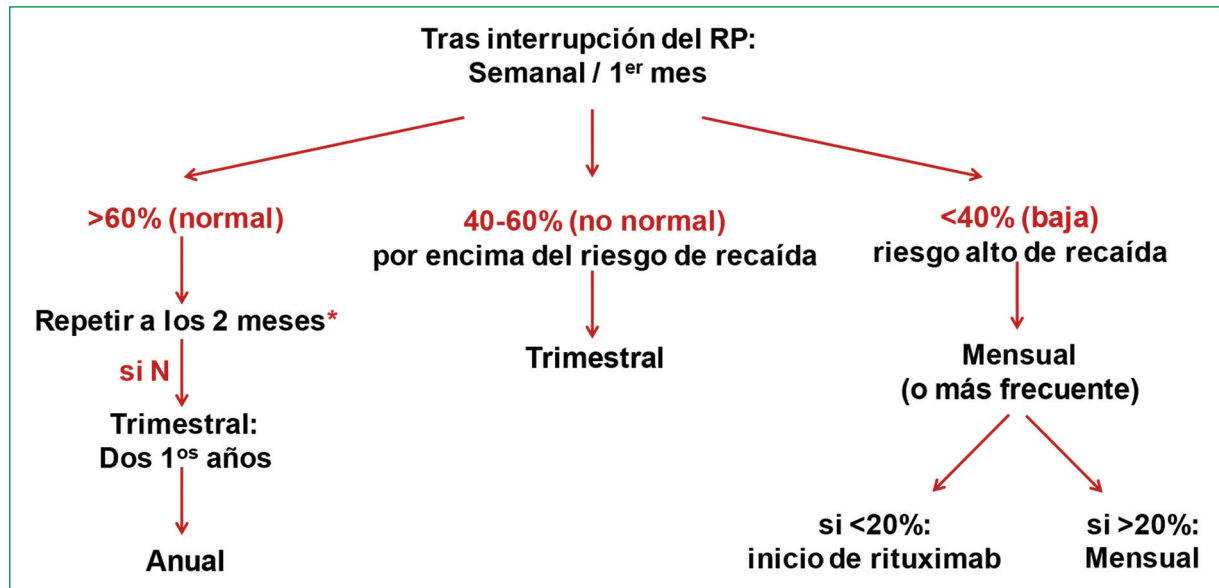


**Figura 1.** Frecuencia de las determinaciones de la actividad (y de la presencia de inhibidor) de ADAMTS13<sup>17</sup>. N: normal; RP: recambio plasmático. \*Si no es normal, ir a los supuestos de la derecha.

con actividad de ADAMTS13 normal y antes de que la presencia de autoanticuerpos sea detectable<sup>20</sup>.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que una actividad de ADAMTS13 < 10% no es suficiente para la aparición de un episodio de PTT<sup>21</sup>. Un ejemplo claro de esta afirmación es la PTTc, con ausencia total de actividad de ADAMTS13 a lo largo de toda la vida. No todos los pacientes con PTTc presentan un episodio agudo en edades tempranas y el debut puede ser tardío. Por ello, debe coexistir un segundo detonante para que se produzca el episodio agudo de PTT, como un embarazo, un proceso inflamatorio, una enfermedad autoinmunitaria, una vacunación, una cirugía o una infección, como factores ambientales, pero también se han hipotetizado causas genéticas que afectan a genes distintos. El seguimiento del paciente con PTT debe ser especialmente estrecho frente a la existencia de estas causas que, junto con los datos de ADAMTS13, facilitarán la predicción de la recaída clínica.

Se han postulado otros factores no relacionados directamente con ADAMTS13 que podrían estar involucrados en la aparición de nuevos episodios de PTT<sup>21</sup>: una proporción elevada de multímeros del FVW de alto peso molecular en relación a los de bajo peso molecular en la remisión, la activación del complemento y la presencia de ULVWF circulantes que pueden no siempre correlacionarse con la actividad de ADAMTS13.

## Puntos clave

- La actividad de la enzima ADAMTS13 es el parámetro más útil para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con PTT.
- El test de mezclas ayuda a comprobar la presencia de un anticuerpo anti-ADAMTS13 con actividad inhibitoria.
- Gracias a los tratamientos administrados en la fase aguda de la PTT (rituximab, caplacizumab), en la actualidad el riesgo de refractariedad es menor, pero algunos pacientes presentan enfermedad refractaria y otros pacientes sufren una o más recaídas clínicas.
- La PTT debe ser considerada una enfermedad crónica: los pacientes requieren seguimiento de por vida e intervención rápida ante el primer signo de recaída con inmunosupresión profiláctica en la remisión.
- Una actividad de ADAMTS13 baja no es suficiente para desencadenar un episodio agudo; existen otros factores que hay que tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes.
- En los pacientes con PTTi o PTTc existe un mayor riesgo de complicaciones vasculares a medio y largo plazo.

## Financiación

Este estudio recibió una ayuda de la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya (2021-SGR-01118).

## Referencias

1. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*. 2021;137:1855.
2. 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.
3. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998;339:1585-94.
4. 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;413:488-94.
5. Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, et al.; BSH Committee. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2023;203:546-63.
6. Shelat SG, Ai J, Zheng XL. Molecular biology of ADAMTS13 and diagnostic utility of ADAMTS13 proteolytic activity and inhibitor assays. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:659-72.
7. Crawley JTB, de Groot R, Xiang Y, Luken BM, Lane DA. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2011;118:3212-21.
8. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, et al. An open conformation of ADAMTS13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2018;16:378-88.
9. Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. *Blood*. 2018;132:903-10.
10. Mackie I, Mancini I, Muia J, Kremer Hovinga J, Nair S, Machin S, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol*. 2020;42:685-96.
11. George JN. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion*. 2015;55:11-3.
12. George JN. The importance of clinical judgment for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2017;57:2558.
13. Vendramin C, Thomas M, Westwood JP, Scully M. Bethesda assay for detecting inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open*. 2018;2:e329-33.
14. 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;1:590-600.
15. 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;142:819-26.
16. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115:1500-11.
17. George JN, Cuker A. Immune TTP: management after recovery and treatment of refractory or relapsed disease. Up-to-date; 2025.
18. Jin M, Casper TC, Cataland SR, Kennedy MS, Lin S, Li YJ, et al. Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br J Haematol*. 2008;141:651-8.
19. Roose E, Schelpe AS, Tellier E, Sinkovits G, Joly BS, Dekimpe C, et al. Open ADAMTS13, induced by antibodies, is a biomarker for subclinical immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2020;136:353-61.
20. Prasannan N, Dragunaite B, Subhan M, Thomas M, de Groot R, Singh D, et al. Peak ADAMTS13 activity to assess ADAMTS13 conformation and risk of relapse in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2024;143:2644-53.
21. Cataland SR. Relapse and iTTP: beyond the ADAMTS13 activity. *Blood*. 2025;143:2567-8.