Es un PTT??

Dr. Jaime Pereira G.

Departamento de Hematología-Oncología

Escuela de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

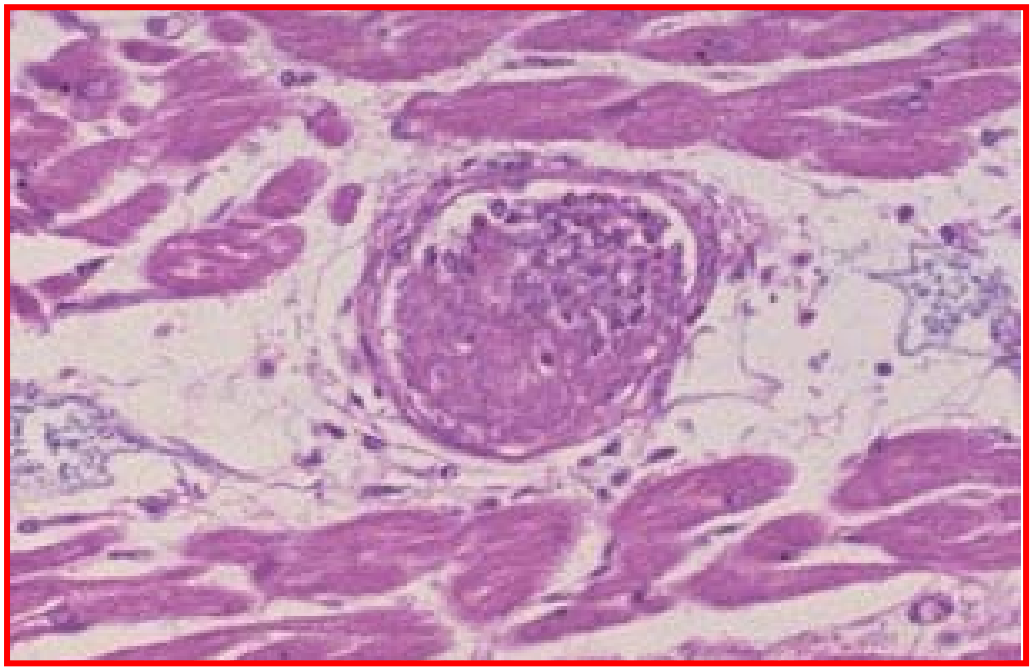
Una historia común….

- Hombre de 25 años
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos con doble cordón por linfoma
- 1 año post-trasplante ingresa por deterioro progresivo de función renal
  - Exámenes de laboratorio
    - Hb: 7.8 g/dL
    - Hto: 24%
    - Esquistocitos: uno que otro por CMA
    - Plaquetas: 34.000/µL
    - Creatinina: 2.83 mg/dL
    - LDH 500 U/L
    - Haptoglobina 5.8 mg/dL (normal 36-195)

Es un PTT?

NO

Microangiopatía trombótica asociada a trasplante de precursores hematopoyéticos (MAT-TPH)



Microangiopatías trombóticas

- Púrpura trombótico trombocitopénico
- Sindrome hemolítico urémico
- Enfermedades autoinmunes
  - Esclerosis sistémica
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Sindrome antifosfolípido
  - Hipertensión arterial maligna
  - Preeclampsia
- Infecciones
- Carcinoma metastásico
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Microangiopatías trombóticas

- **Púrpura trombótico trombocitopénico**
- **Sindrome hemolítico urémico**
- Enfermedades autoinmunes
  - Esclerosis sistémica
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Sindrome antifosfolípido
  - Hipertensión arterial maligna
  - Preeclampsia
- Infecciones
- Carcinoma metastásico
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Microangiopatías trombóticas

- **Púrpura trombótico trombocitopénico**
- **Sindrome hemolítico urémico**
- Enfermedades autoinmunes
  - Esclerosis sistémica
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Sindrome antifosfolípido
  - Hipertensión arterial maligna
  - Preeclampsia
- Infecciones
- Carcinoma metastásico
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos**

Microangiopatías trombóticas

Presentación clínica

- Anemia microangiopática (esquistocitosis)
- Trombocitopenia
- Alteraciones bioquímicas
  - Aumento de LDH
  - Disminución de haptoglobina
  - Hiperbilirrubinemia indirecta
  - Hemoglobinuria
- Insuficiencia renal
- Fiebre
- Alteraciones neurológicas

Microangiopatías trombóticas
Presentación clínica

- **Anemia microangiopática (esquistocitosis)**
- **Trombocitopenia**
- Alteraciones bioquímicas
  - Aumento de LDH
  - Disminución de haptoglobina
  - Hiperbilirrubinemia indirecta
  - Hemoglobinuria
- **Insuficiencia renal**
- **Fiebre**
- **Alteraciones neurológicas**

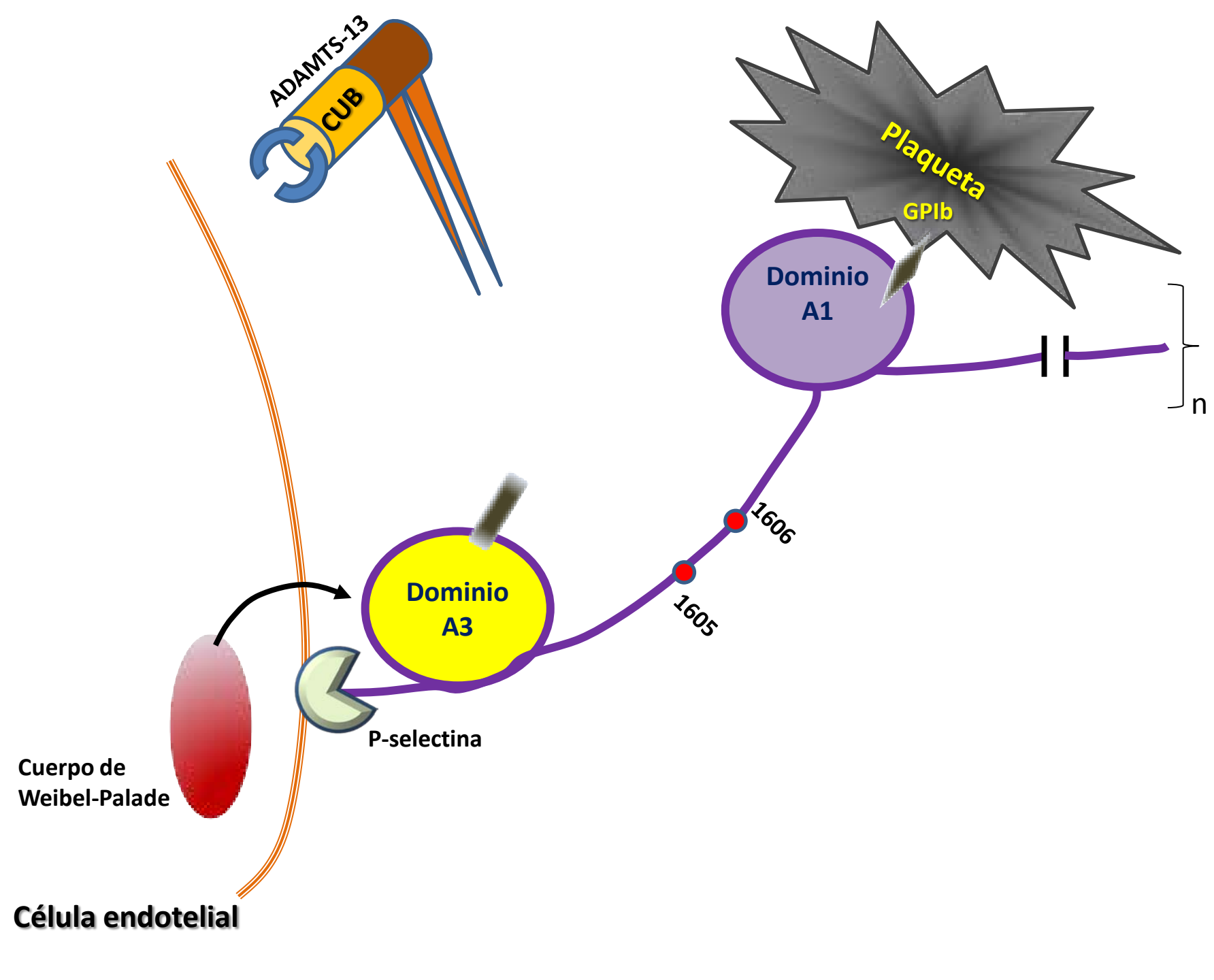
Criterios diagnósticos para MAT-TPH

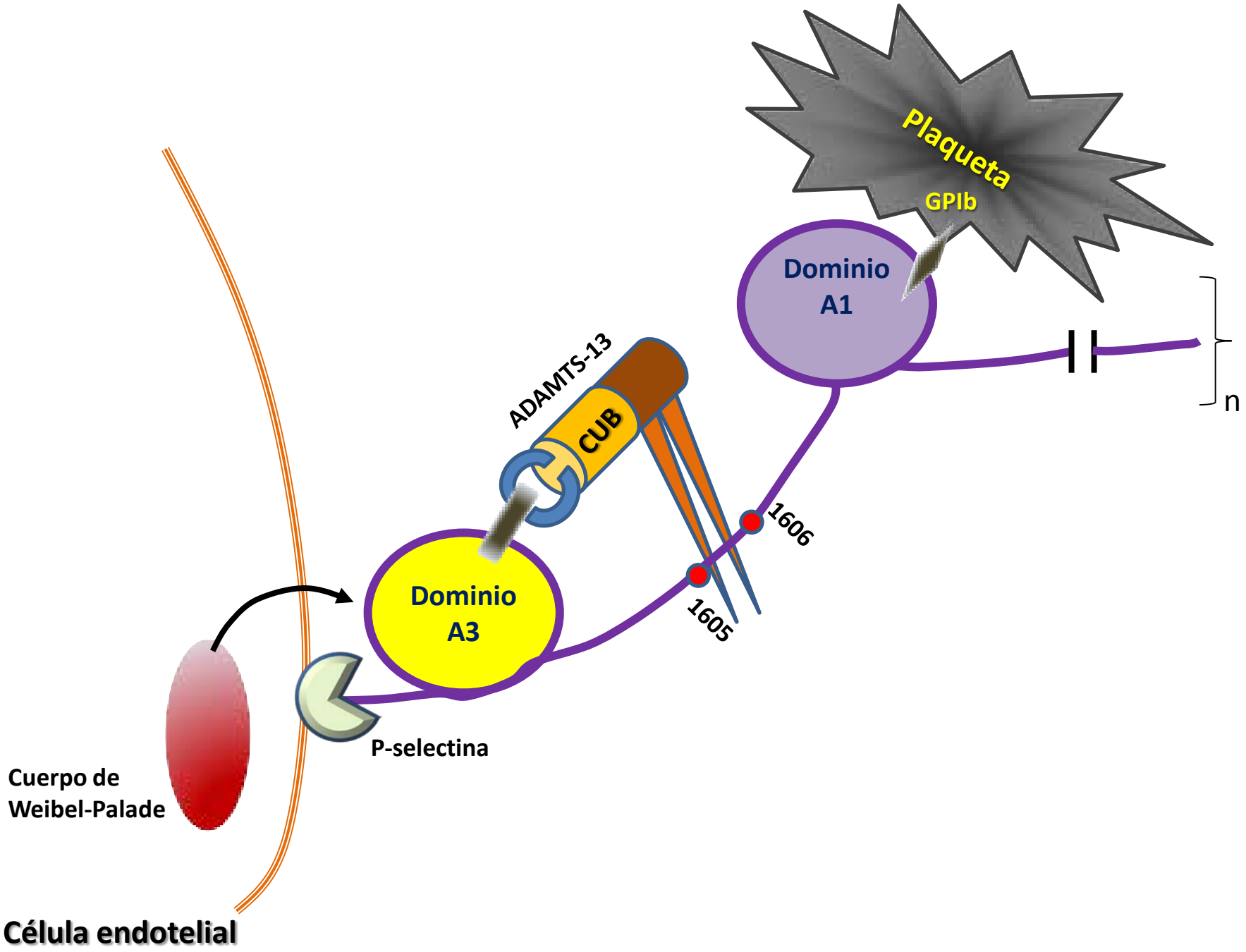
- *Blood and marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) toxicity committee consensus definition for TMA*[1]
  1. Fragmentación de GR; > 2 esquistocitos por campo
  2. Aumento de la LDH
  3. Disfunción renal y/o neurológica sin otra explicación
  4. Coombs directo negativo

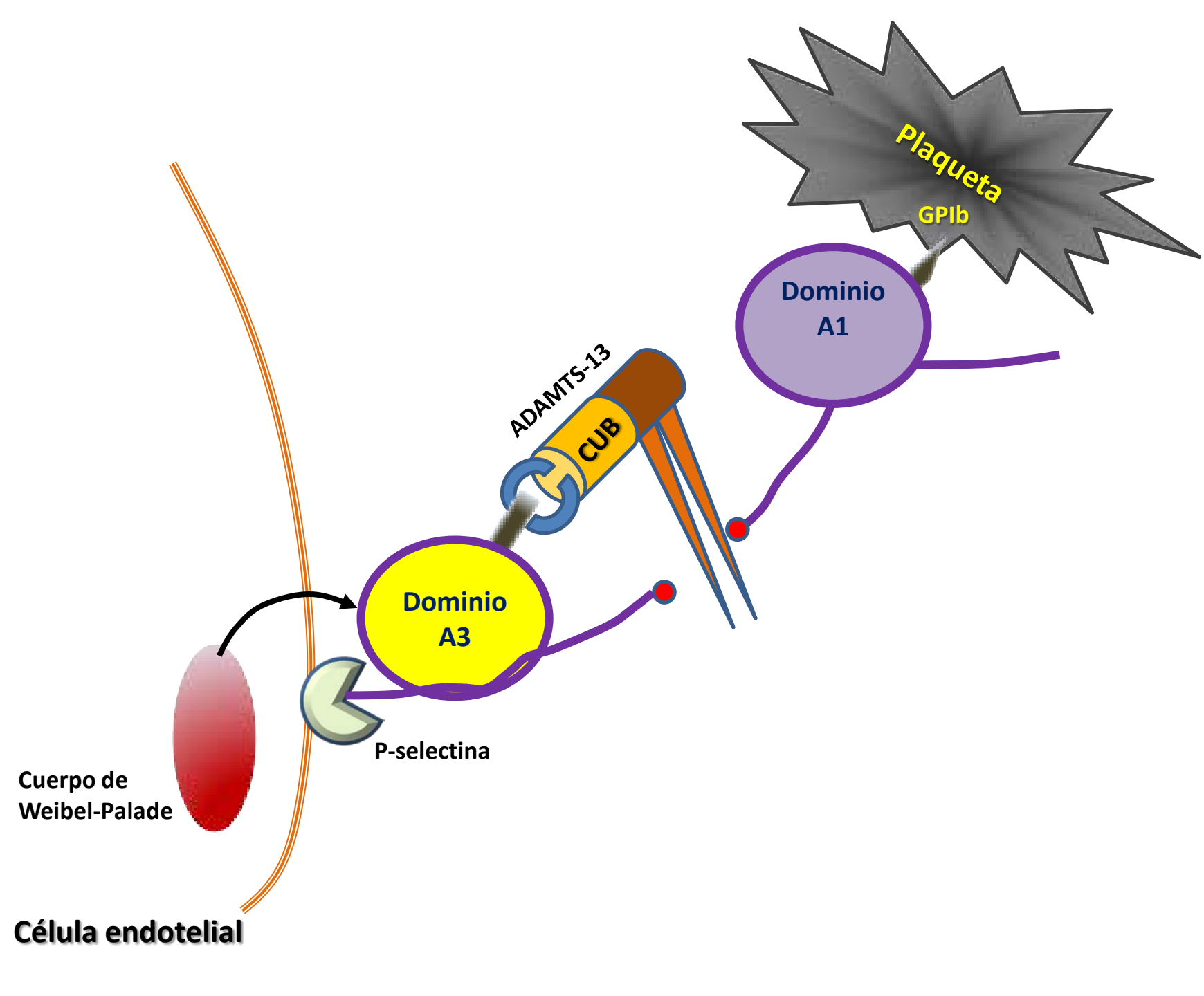
- *International Working Group definition for TMA*[2]
  - Todos los criterios presentes:
    1. > 4% de esquistocitos en la sangre
    2. Trombocitopenia persistente ($<5x10^9$/L) o ↓50% o más de recuento previo
    3. Aumento brusco y persistente de LDH
    4. ↓ de Hb o aumento de los requerimientos de transfusión de GR
    5. Disminución de la haptoglobina sérica

1. Ho VT et al . Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 571

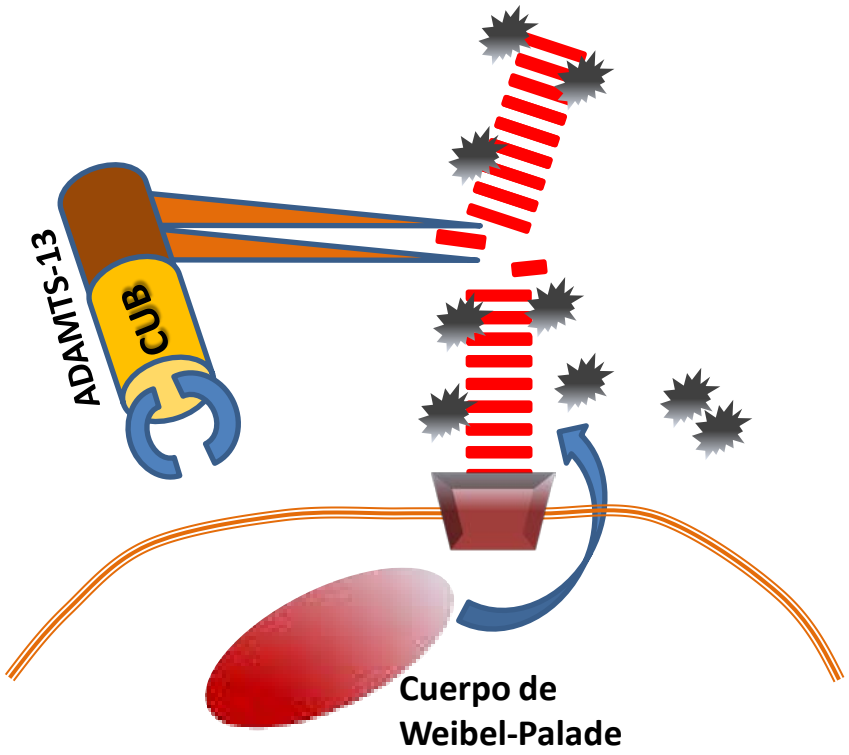
2. Ruutu T et al. Haematologica 2007; 92: 95


ADAMTS-13
CUB
Plaqueta
GPIb
Dominio
A1
n
1606
1605
Dominio
A3
P-selectina
Cuerpo de
Weibel-Palade
Célula endotelial

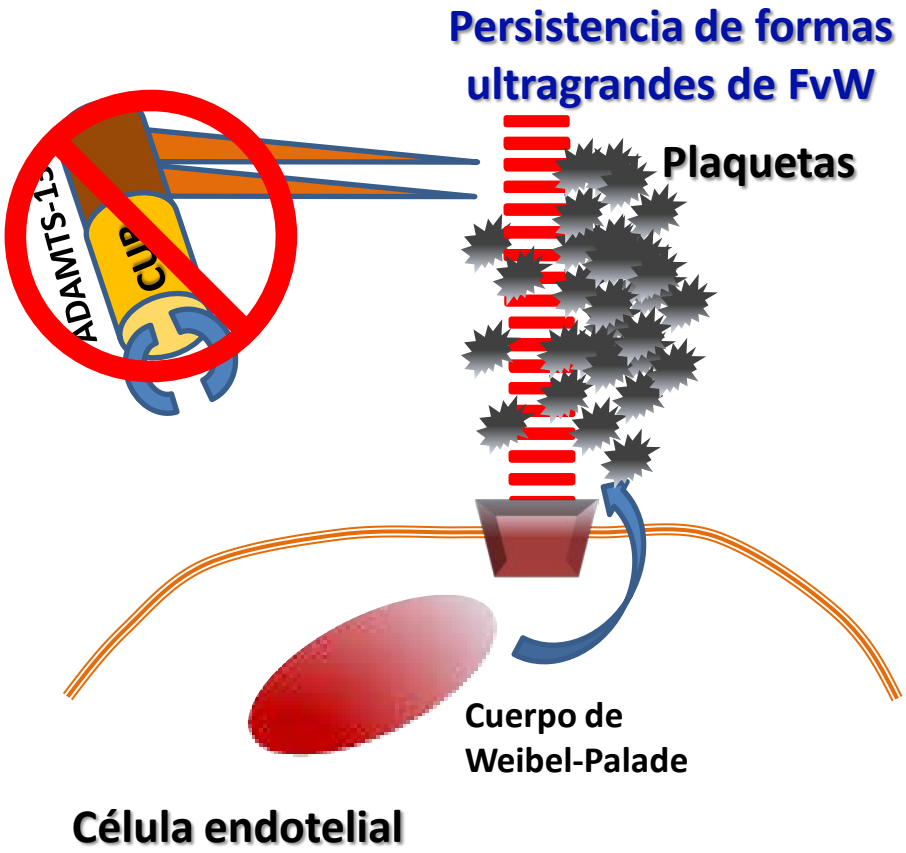

Plaqueta
GPIb
Dominio
A1
n
ADAMTS-13
CUB
Dominio
A3
1606
1605
P-selectina
Cuerpo de
Weibel-Palade
Célula endotelial

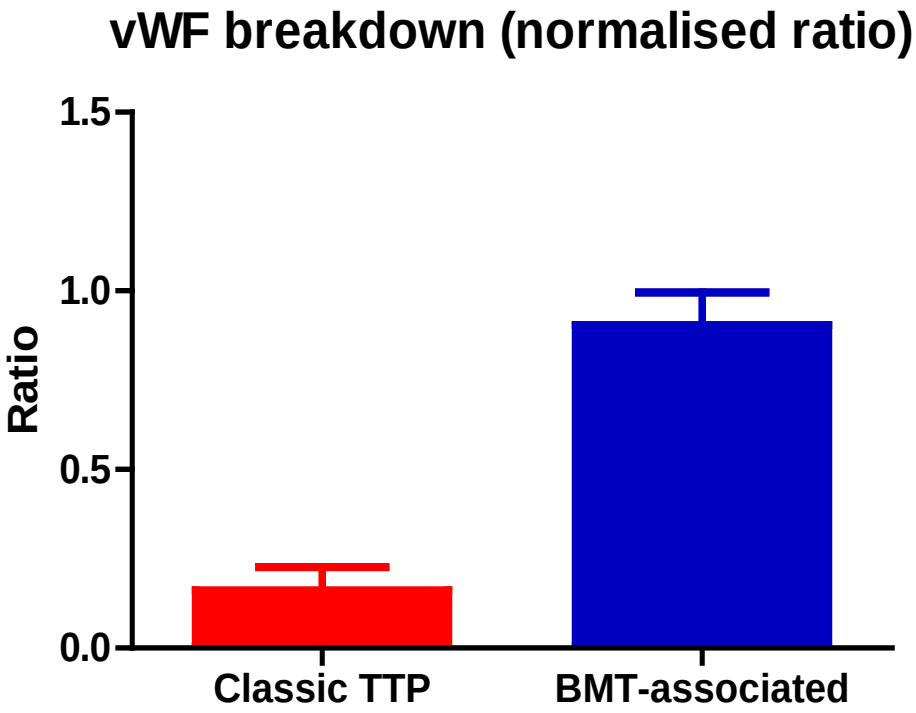

Plaqueta
GPIb
Dominio
A1
ADAMTS-13
CUB
Dominio
A3
P-selectina
Cuerpo de
Weibel-Palade
Célula endotelial

Protección normal de trombosis microvascular:
Rápida escisión de FvW/plaquetas



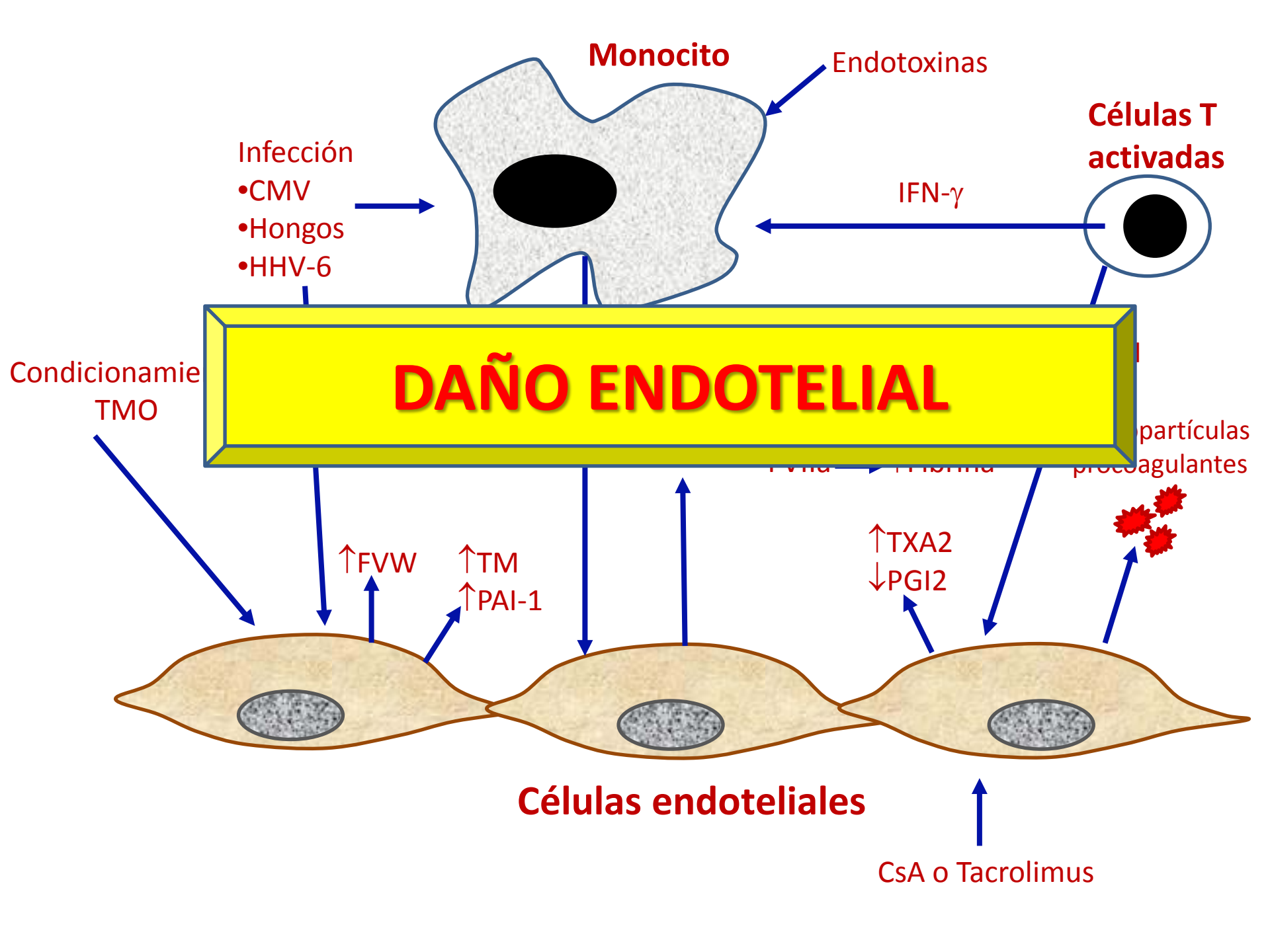
PTT: Deficiencia de ADAMTS 13
(Adquirida o familiar)





ADAMTS13 >25%	Referencia
10/10	Elliott et al. Mayo Clin Proc 2003; 78:421
6/6	Arai et al. Hematol J 2001; 2: 292
6/7	Vesely et al. Blood 2003; 101:60

Van der Plas RM et al. Blood 1999; 93: 3798


Monocito
Endotoxinas
Células T activadas
Infección
•CMV
•Hongos
•HHV-6
IFN-γ
DAÑO ENDOTELIAL
Condicionamie
TMO
partículas
procoagulantes
↑FVW
↑TM
↑PAI-1
↑TXA2
↓PGI2
Células endoteliales
CsA o Tacrolimus

Factores de riesgo para desarrollo de MAT-TPH

- Edad
- Sexo femenino
- Enfermedad primaria avanzada
- Trasplantes de donantes no relacionados
- Dosis altas de busulfán
- Irradiación corporal total
- Ciclosporina A
- Tacrolimus
- Enfermedad injerto contra huésped aguda
- Infecciones

Manejo de MAT-TPH

- No existe consenso sobre tratamiento efectivo
- No se dispone de ensayos clínico controlados
- Suspensión de drogas
  - Ciclosporina A
  - Tacrolimus
- Plasmaferesis
  - De acuerdo a la fisiopatología→ no efecto
  - Unicos datos
    - Requiere mayor Nº de procedimientos (>11)
    - Mejores resultados en más leves
    - Mayoría de las muertes por condiciones asociadas

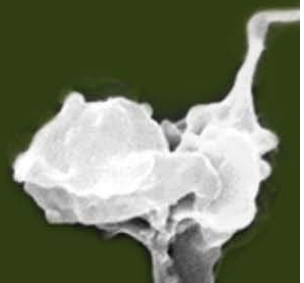
Otras drogas usadas para el tratamiento de MAT-TPH

Tratamiento	Respuesta	Sobrevida global	Comentario
Daclizumab 1mg/kg x 4 semanas	5/13 RC 2/13 RP	4/13	Tratamiento iniciado después de Dg de MAT
Defibrotide 40 mg/Kg/día	5/12 RC 3/12 RP	6/12	Tratamiento iniciado después de Dg de MAT
Rituximab 375mg/m^2/sem/4 dosis	4/5 RC	3/5	Después de falla de plasmaferesis
EPA 1.8 g/día	N/A	7/7	Tratamiento empieza 3 sem antes del Tx
Isosorbide transdérmico 20mg	1/1	1/1	Sin efectos colaterales

5to CURSO INTERNACIONAL DE AVANCES EN

TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

Organiza:
Pontificia Universidad Católica de Chile
Facultad de Medicina
Departamento de Hematología-Oncología

Directores del Curso:
Dr. Jaime Pereira G.
Dra. Pamela Zúñiga C.
Dr. Diego Mezzano A.

12 - 13 / Abril 2012
Centro de Convenciones
Hotel Crowne Plaza
Santiago - Chile