



Púrpura Trombótico Trombocitopénico/Síndrome hemolítico Urémico

Dr. Jaime Pereira G.

Departamento de Hematología-Oncología

Escuela de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Reunión Científica

Sociedad Chilena de Hematología

16 de Mayo 2017

Clasificación de las Microangiopatías Trombóticas

I. Microangiopatías primarias

Púrpura trombótico trombocitopénico

Adquirido: autoanticuerpos inhibidores de ADAMTS13

Hereditario: mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas de ADAMTS13

Síndrome hemolítico urémico

Mediado por toxina Shiga

Idiopático

Adquirido: autoanticuerpos inhibidores de la actividad de factor H

Hereditario: mutaciones en genes de CFH, MCF, CFI, CFB, C3 o THBD

II. Microangiopatías secundarias

Drogas: antagonistas de P2Y12, inhibidores de calcineurina, quinina, gemcitabina, anti-VEGF

Infecciones: virus de Inmunodeficiencia Humana, citomegalovirus, Epstein Barr

Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, síndrome anti-fosfolípidos

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Hipertensión arterial maligna

Clasificación de las Microangiopatías Trombóticas

I. Microangiopatías primarias

Púrpura trombótico trombocitopénico

Adquirido: autoanticuerpos inhibidores de ADAMTS13

Hereditario: mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas de ADAMTS13

Síndrome hemolítico urémico

Mediado por toxina Shiga

Idiopático

Adquirido: autoanticuerpos inhibidores de la actividad de factor H

Hereditario: mutaciones en genes de CFH, MCF, CFI, CFB, C3 o THBD

II. Microangiopatías secundarias

Drogas: antagonistas de P2Y12, inhibidores de calcineurina, quinina, gemcitabina, anti-VEGF

Infecciones: virus de Inmunodeficiencia Humana, citomegalovirus, Epstein Barr

Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, síndrome anti-fosfolípidos

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Hipertensión arterial maligna

Microangiopatías trombóticas

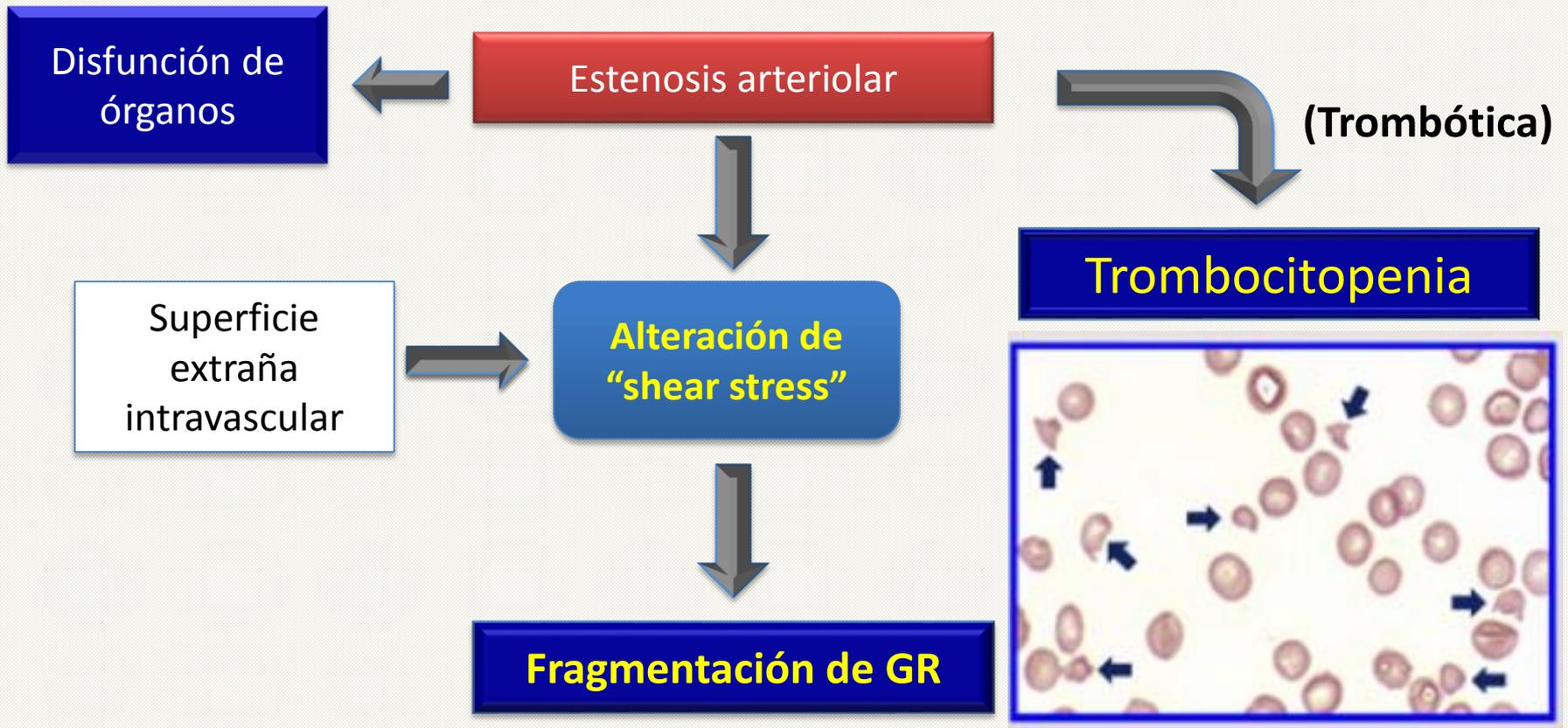
Presentación clínica

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

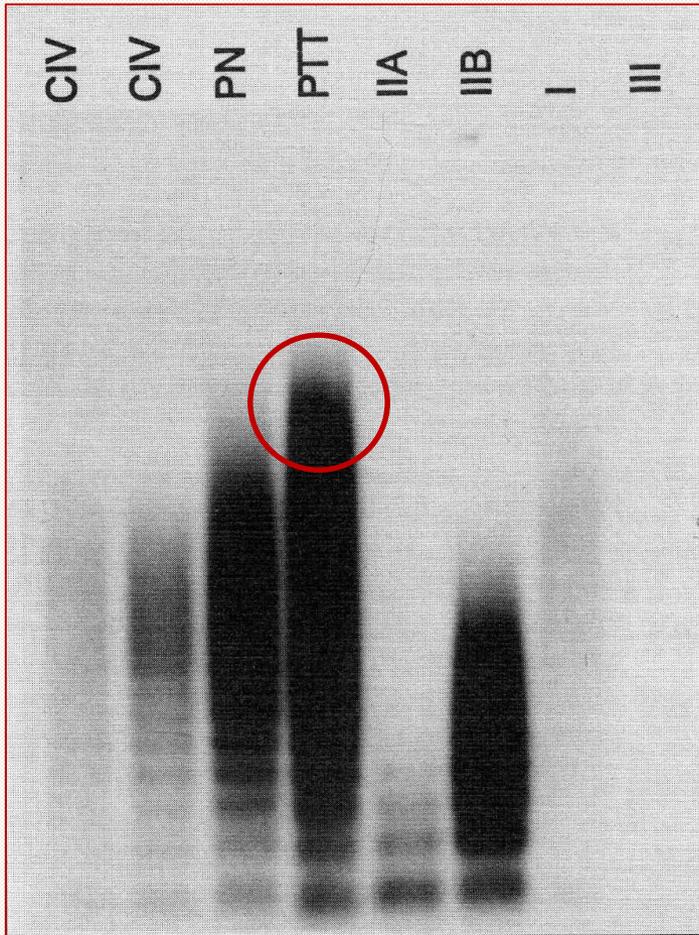
Microangiopatías trombóticas

Presentación clínica

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



Patogenia



En 1982 Moake describe la existencia de multímeros “ultragrandes” del FvW en pacientes con PTT

Montgomery RR, 1991

**Partial Purification and Characterization of a Protease From Human Plasma
Cleaving von Willebrand Factor to Fragments Produced
by In Vivo Proteolysis**

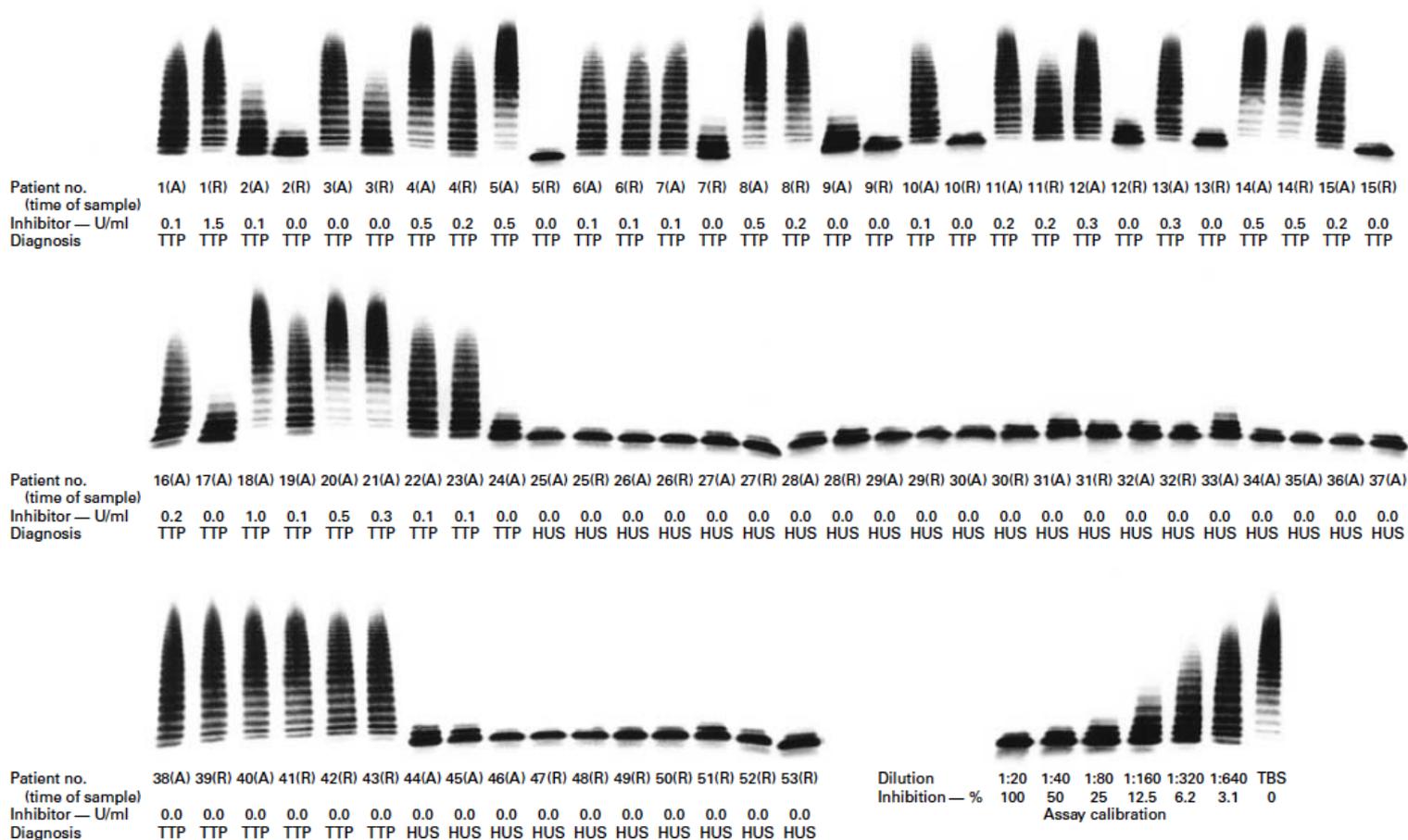
By Miha Furlan, Rodolfo Robles, and Bernhard Lämmle

**Physiologic Cleavage of von Willebrand Factor by a Plasma Protease Is
Dependent on Its Conformation and Requires Calcium Ion**

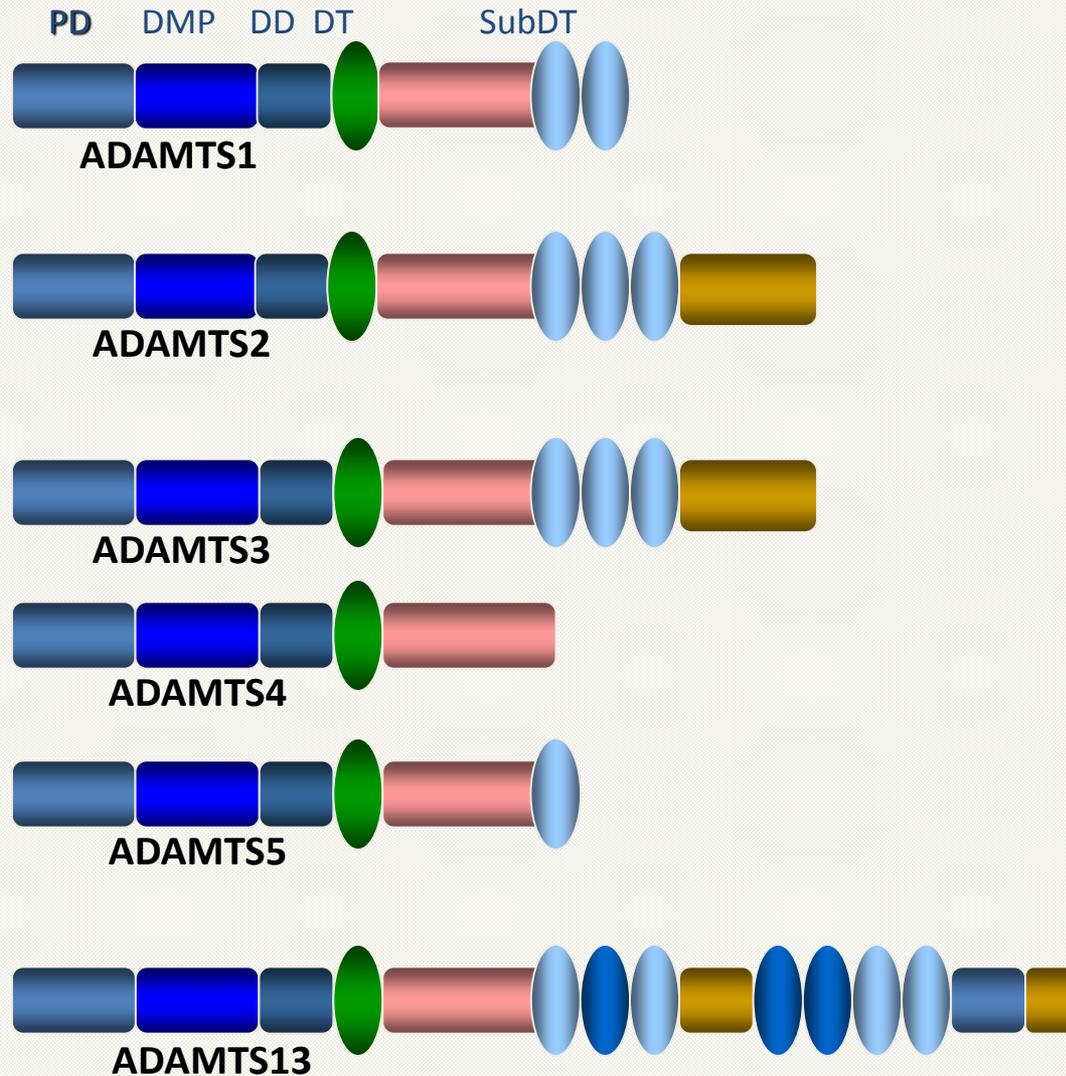
By Han-Mou Tsai

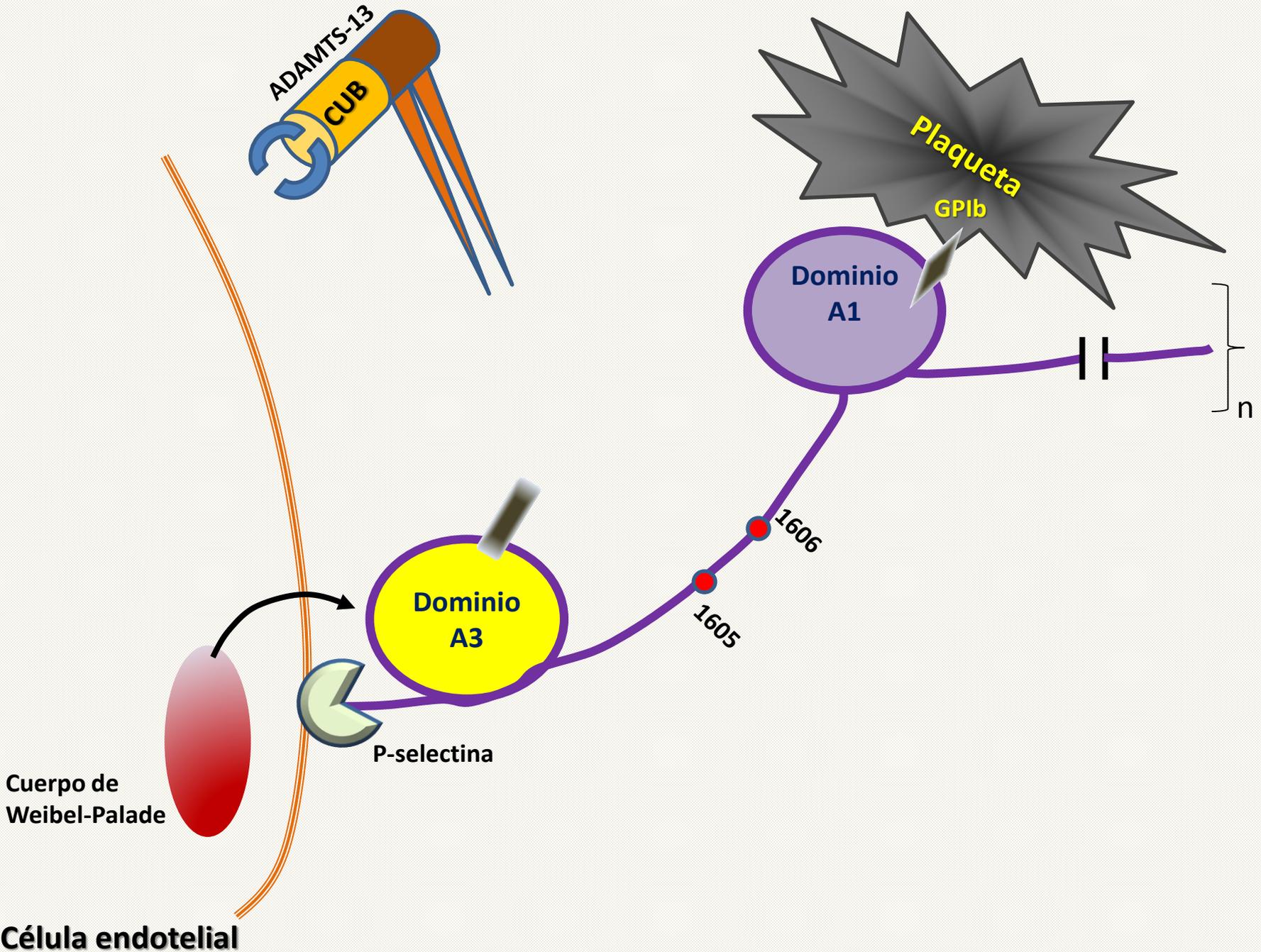
VON WILLEBRAND FACTOR–CLEAVING PROTEASE IN THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND THE HEMOLYTIC–UREMIC SYNDROME

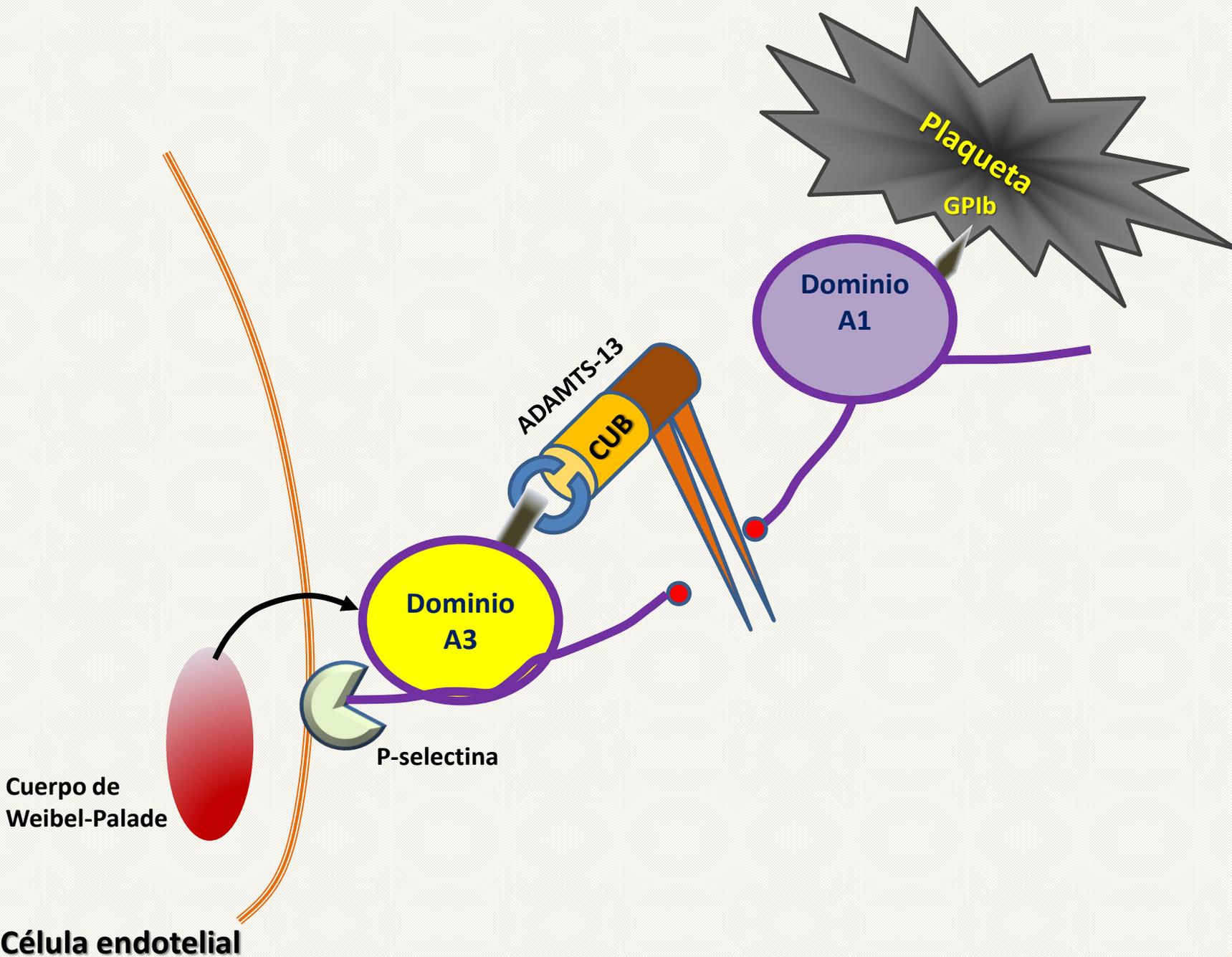
MIHA FURLAN, PH.D., RODOLFO ROBLES, MIRIAM GALBUSERA, Sc.D., GIUSEPPE REMUZZI, M.D., PAUL A. KYRLE, M.D., BRIGITTE BRENNER, MANUELA KRAUSE, M.D., INGE SCHARRER, M.D., VOLKER AUMANN, M.D., UWE MITTLER, M.D., MAX SOLENTHALER, M.D., AND BERNHARD LÄMMLER, M.D.



FAMILIA ADAMTS
(A Disintegrin And Metalloproteinase
With Thrombospondin type I motif)







Cuerpo de Weibel-Palade

Célula endotelial

P-selectina

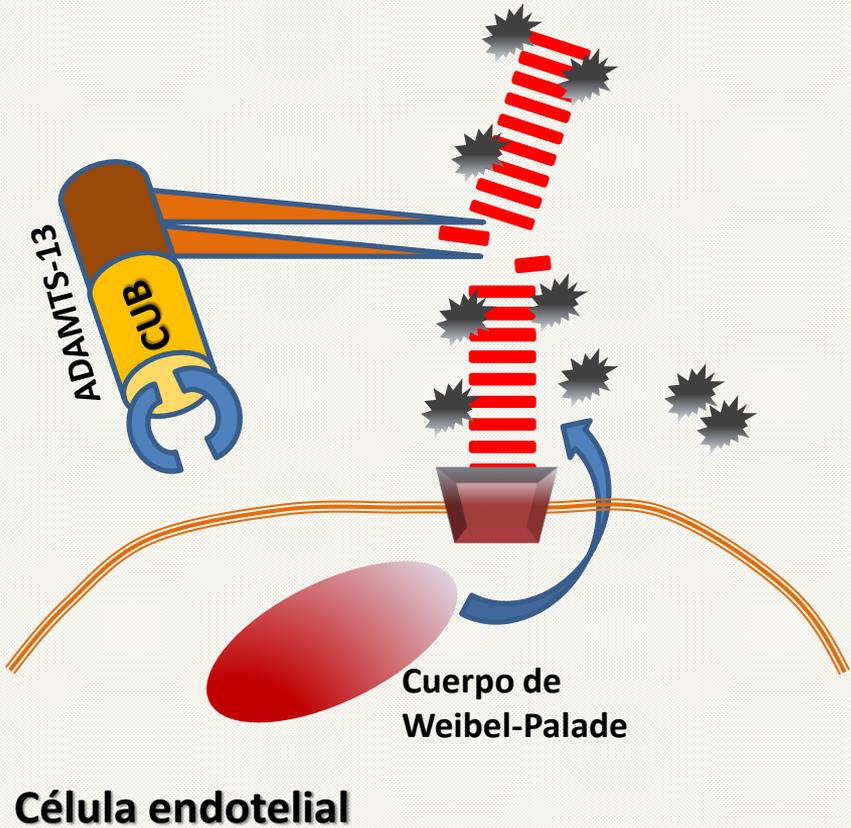
Dominio A3

ADAMTS-13
CUB

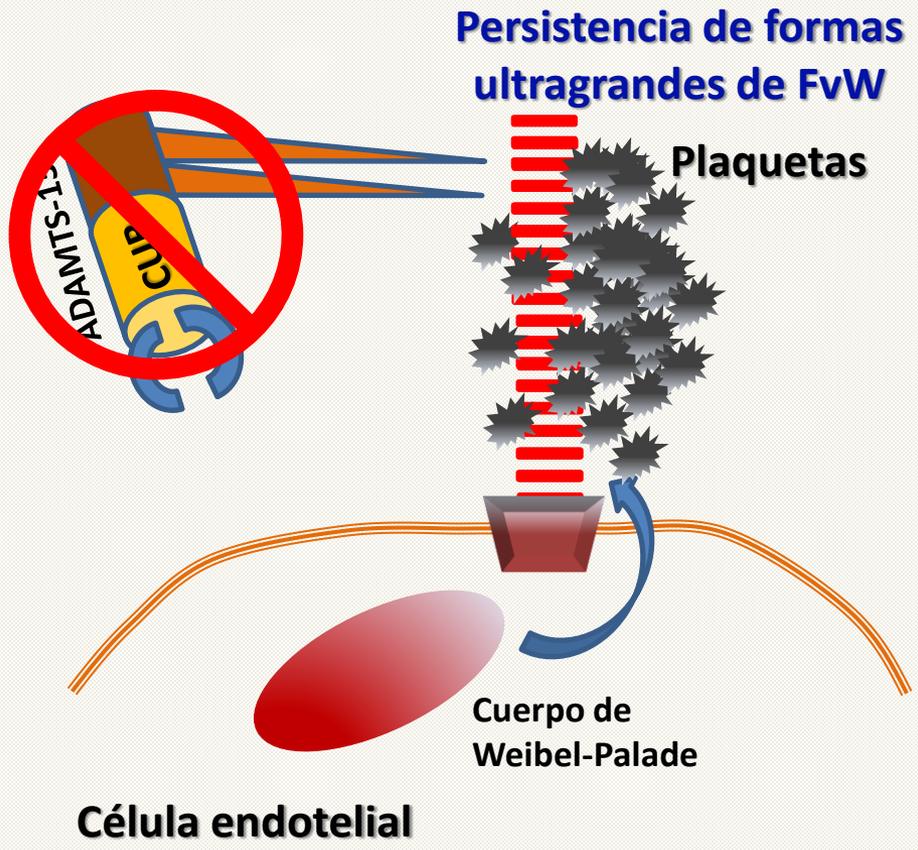
Dominio A1

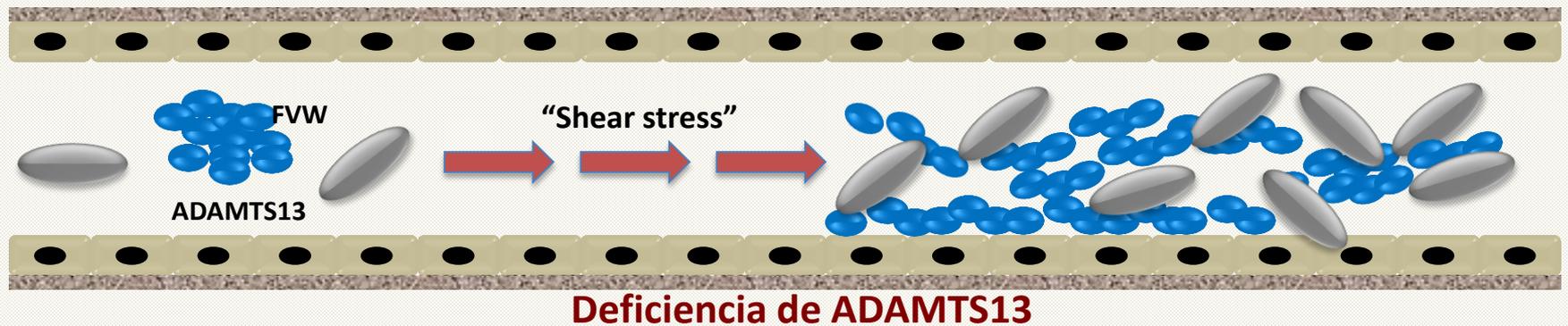
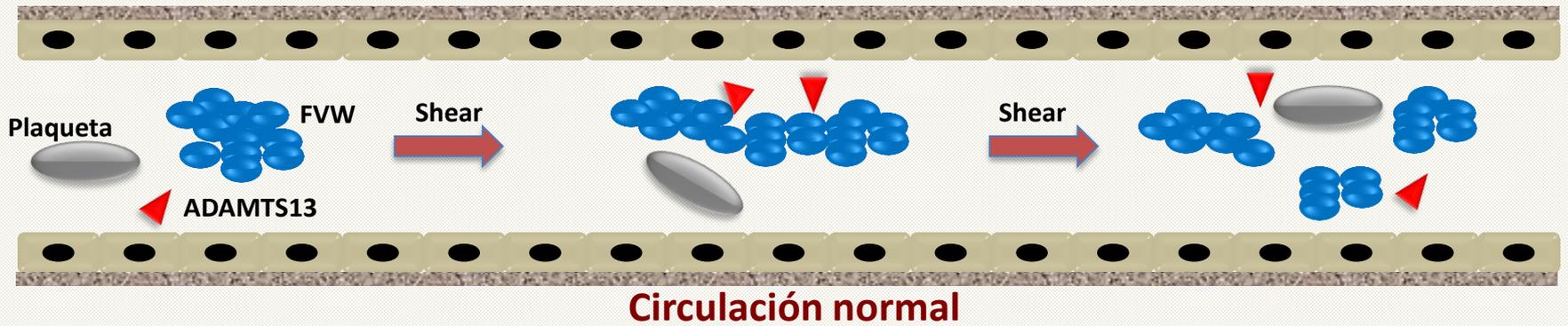
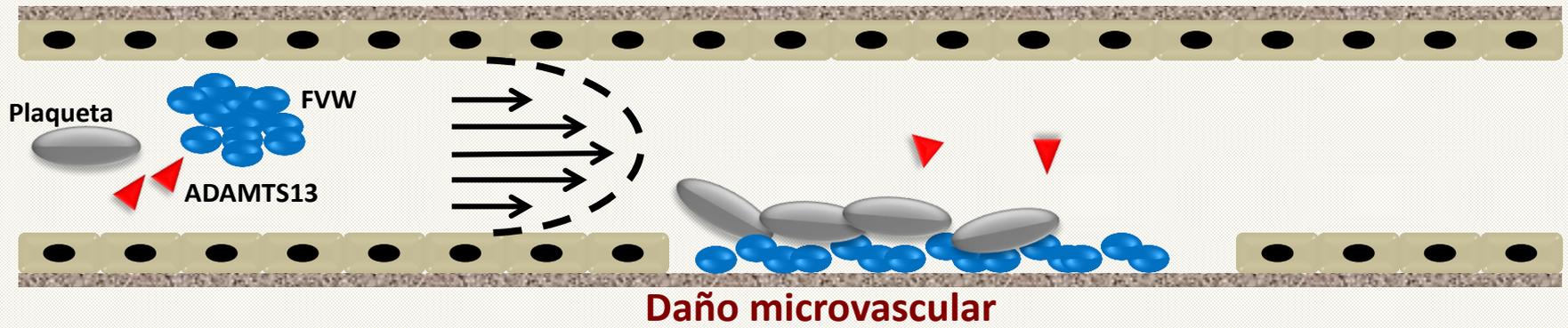
Plaqueta
GPIb

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



PTT: Deficiencia de ADAMTS 13
(Adquirida o familiar)





Avances recientes en la etiología del PTT autoinmune

- Una causa mayor de PTT es el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra la ADAMTS13 en personas previamente sanas
- Estos autoanticuerpos están presentes en la mayoría de los pacientes con PTT adquirido y ADAMTS13 <5%
- Los autoanticuerpos son de predominio IgG y en alrededor del 90% son IgG4, solos o en combinación con otras subclases
- Factores genéticos...

Asociación entre antígenos HLA y susceptibilidad a la enfermedad en PTT adquirido autoinmune

Alelo HLA	Serie Alemania (1)			Registro Francés (2)		
	Frecuencia fenotípica		p	Frecuencia fenotípica		p
	Pacientes	Controles		Pacientes	Controles	
DRB1*11	48.1	23.5	0.003	62.0	23.0	<0.0001
DRB1*04	7.4	24.6	0.06	10.0	28.0	0.05

(1) Ann Hematol 2012; 91:507–510

(2) J Thromb Haemost 2010; 8: 856–9.

CUB



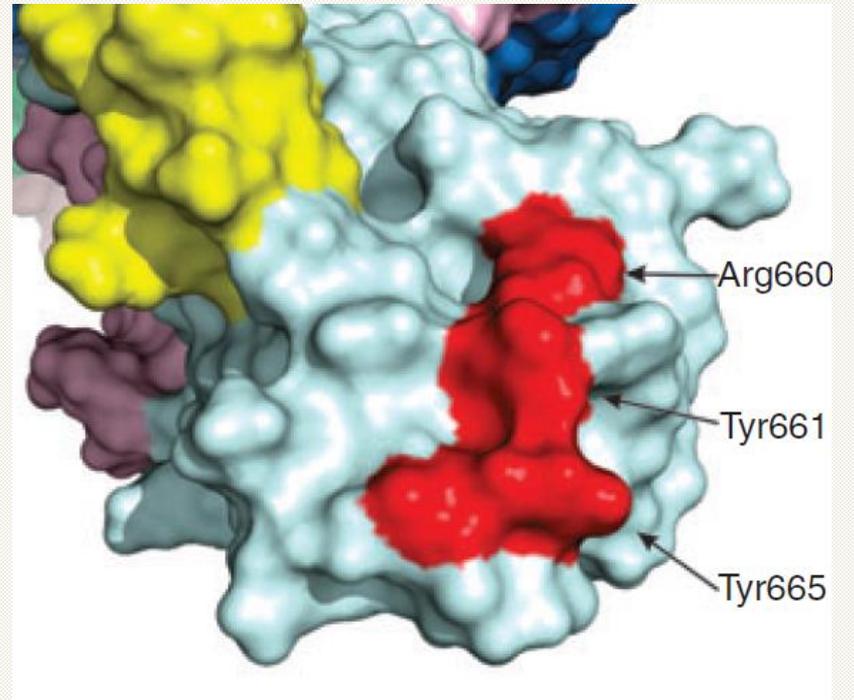
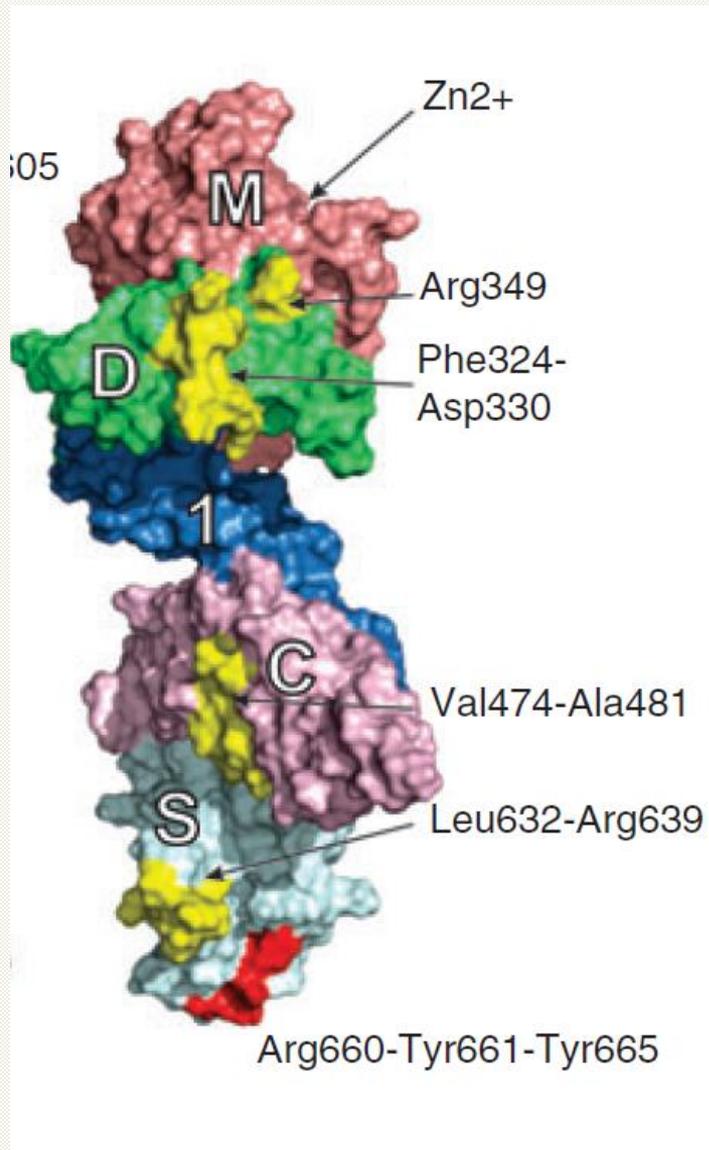
560

658-665

681

Man

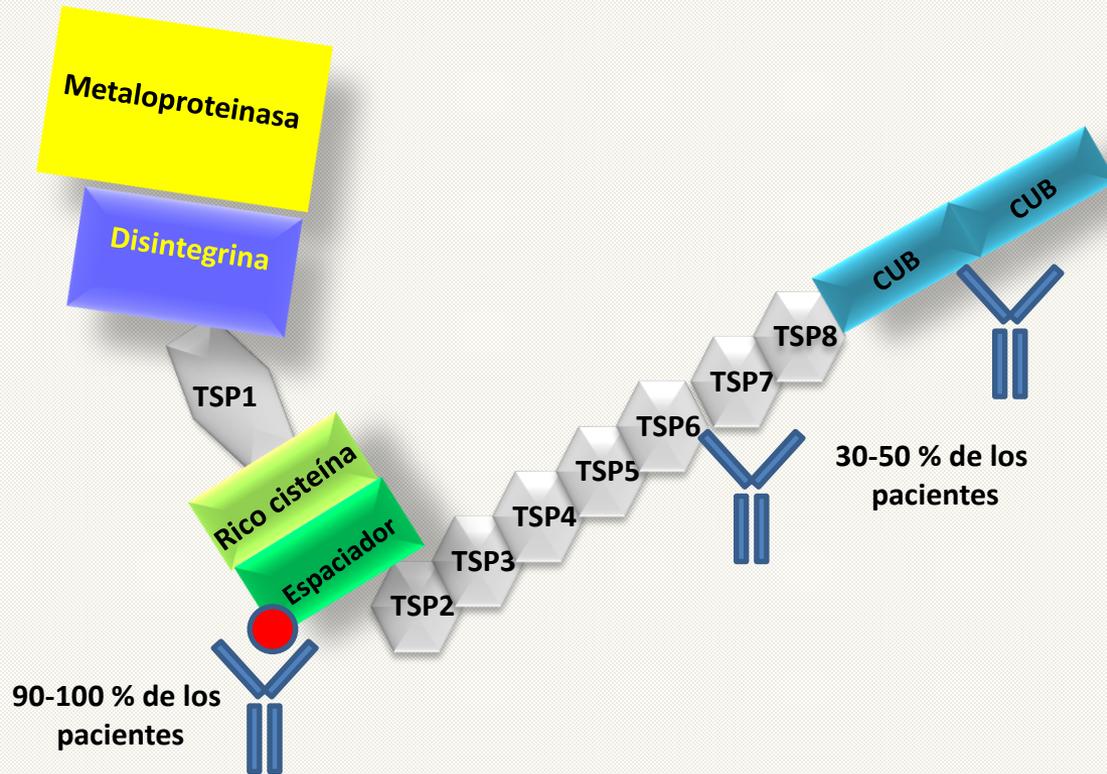
GSFTAGRAREYVTFLLVTPNLTSVYIANHRPLFTHLAVRIGGRYVAVAGKMSISPNTTYPSSLLEDGRVEYRVALTEDRLPRLEEIRIWGPLQEDADIQYRRYGEEYENLTRPDITFTYFQPK



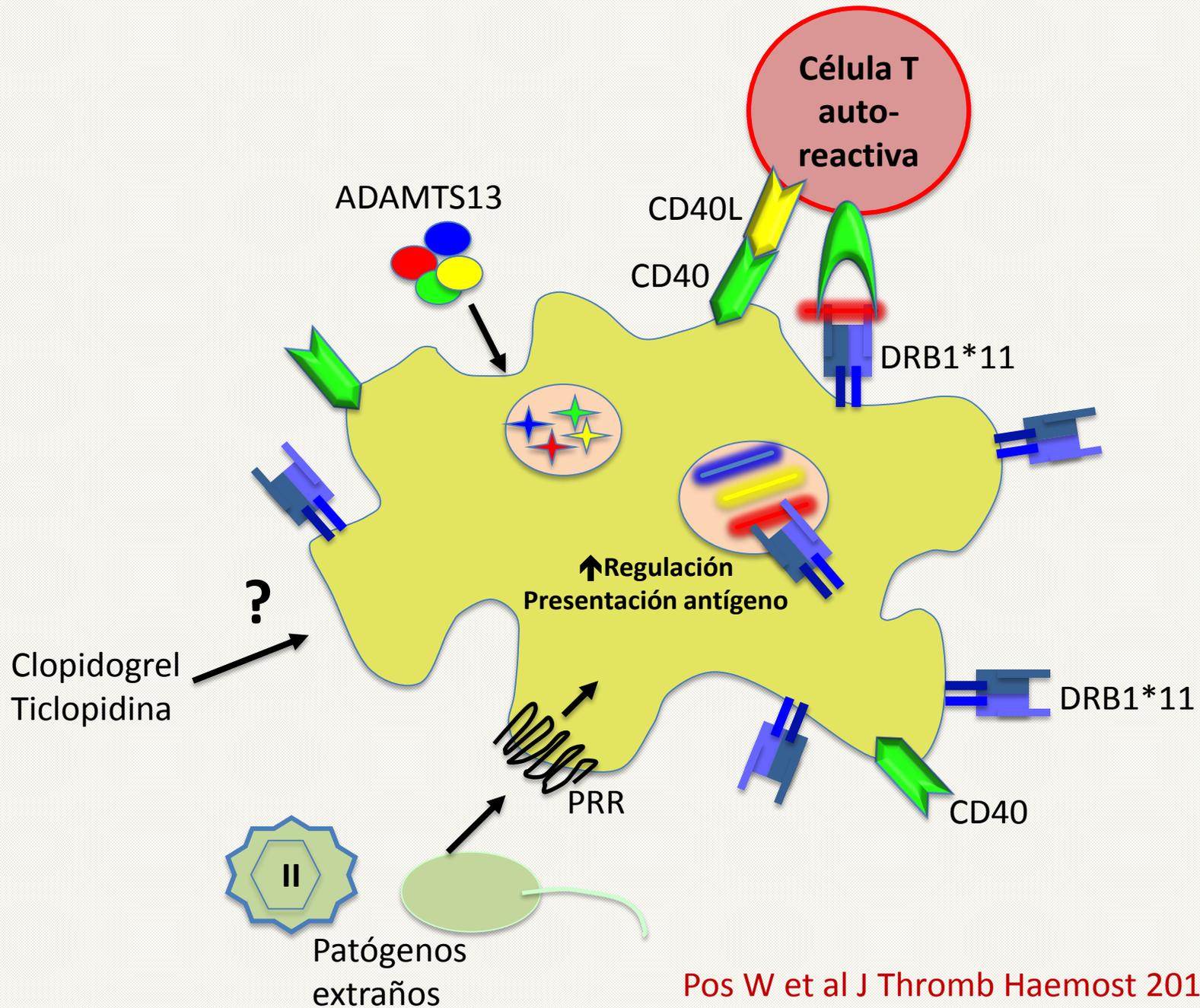
PTT congénito (5% de casos)

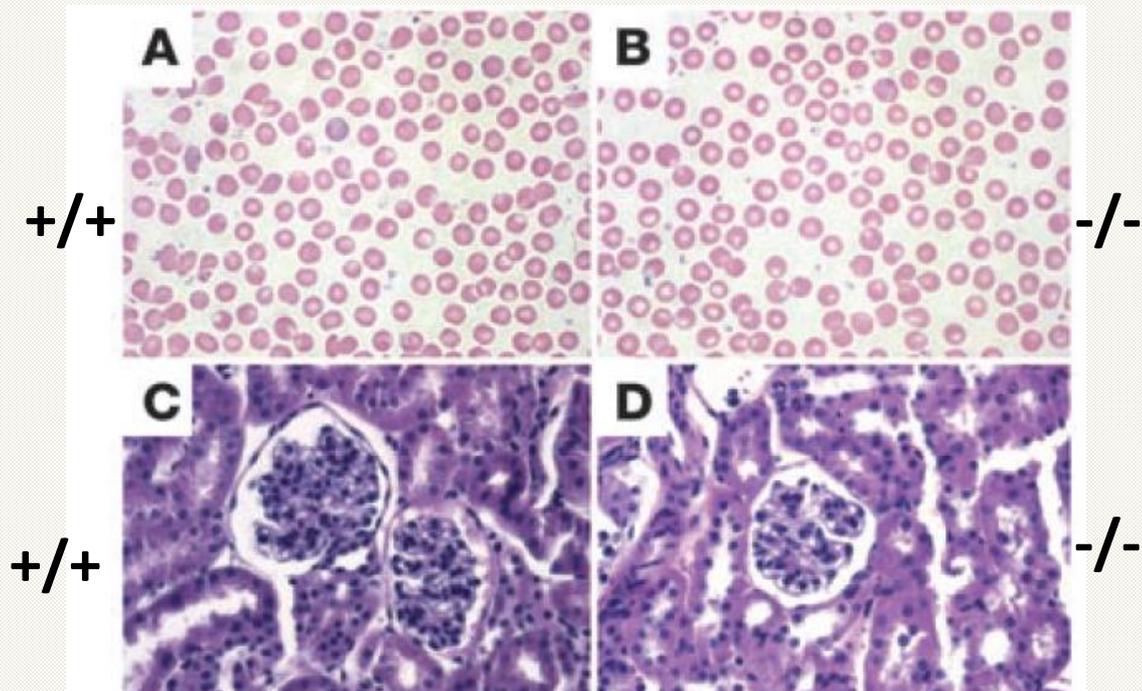
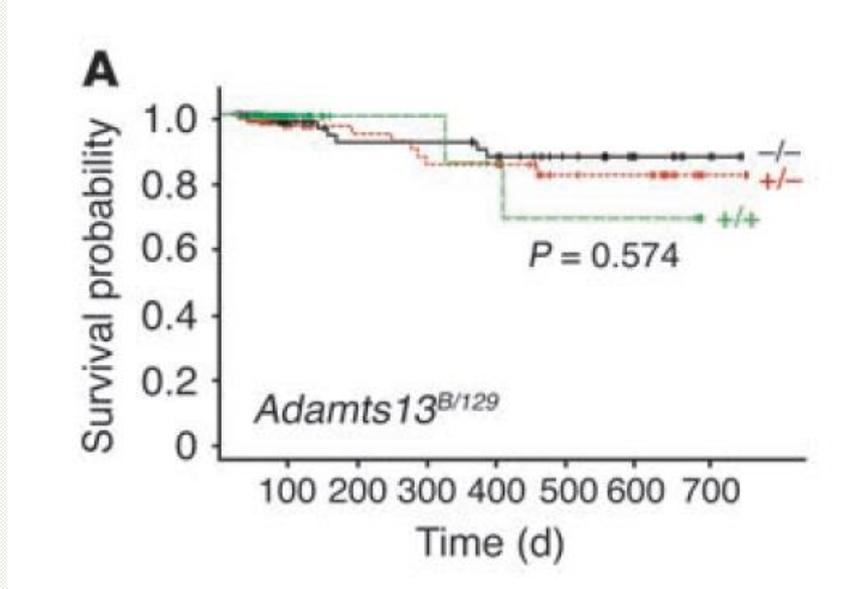


Mutaciones "missense" (60% de casos)



PTT adquirido (95% de casos)





Avances recientes en el diagnóstico

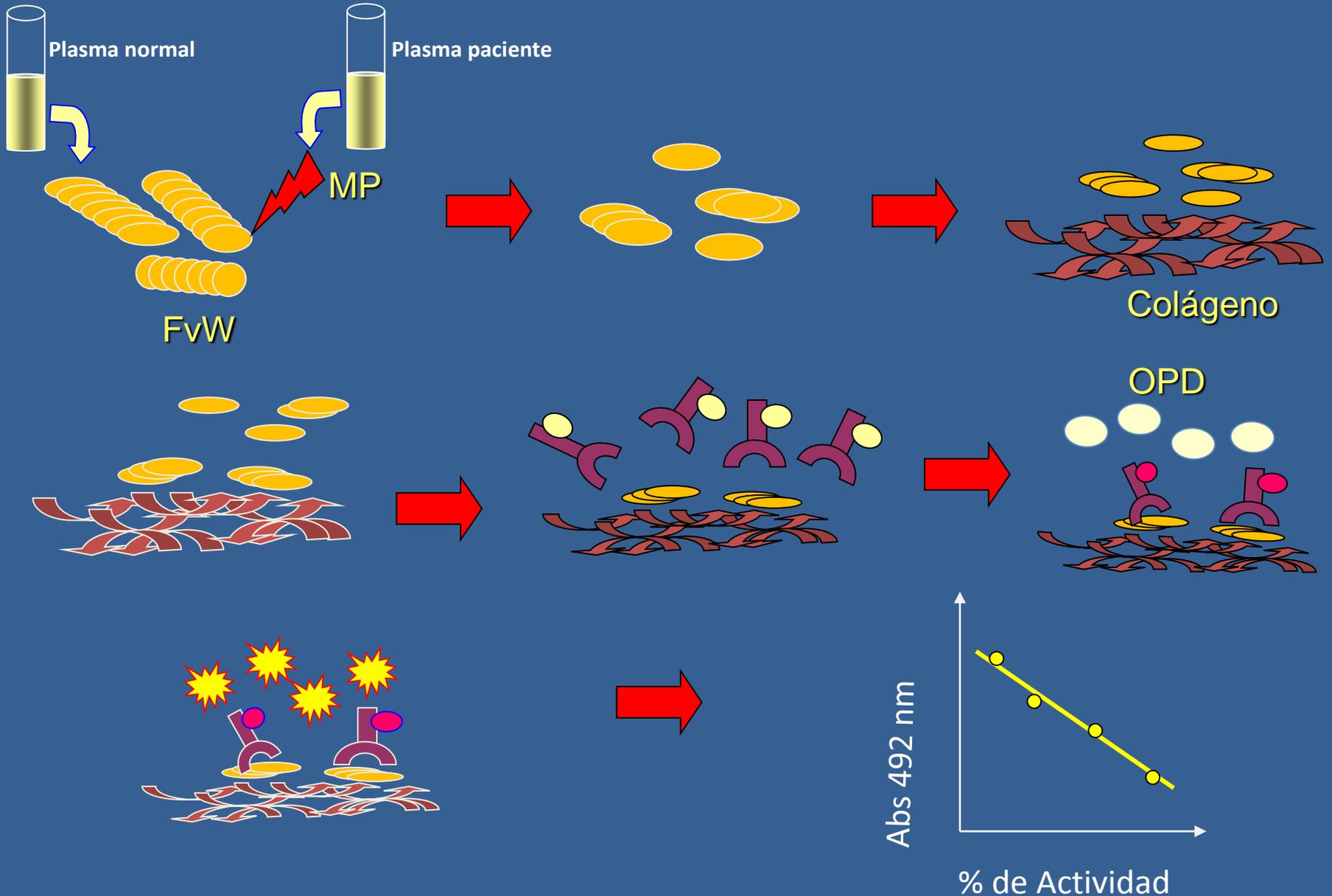
Medición de ADAMTS13

Desde 1998 se dispone de varios ensayos

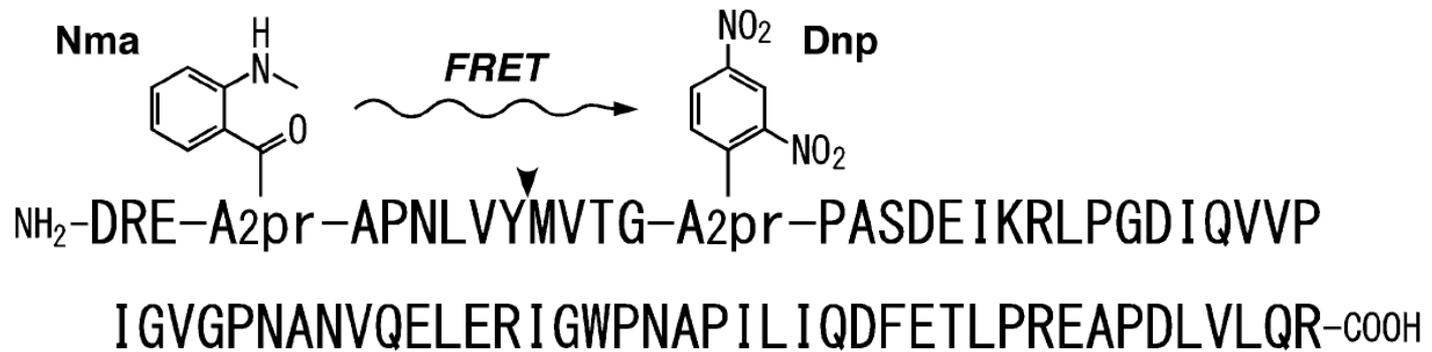
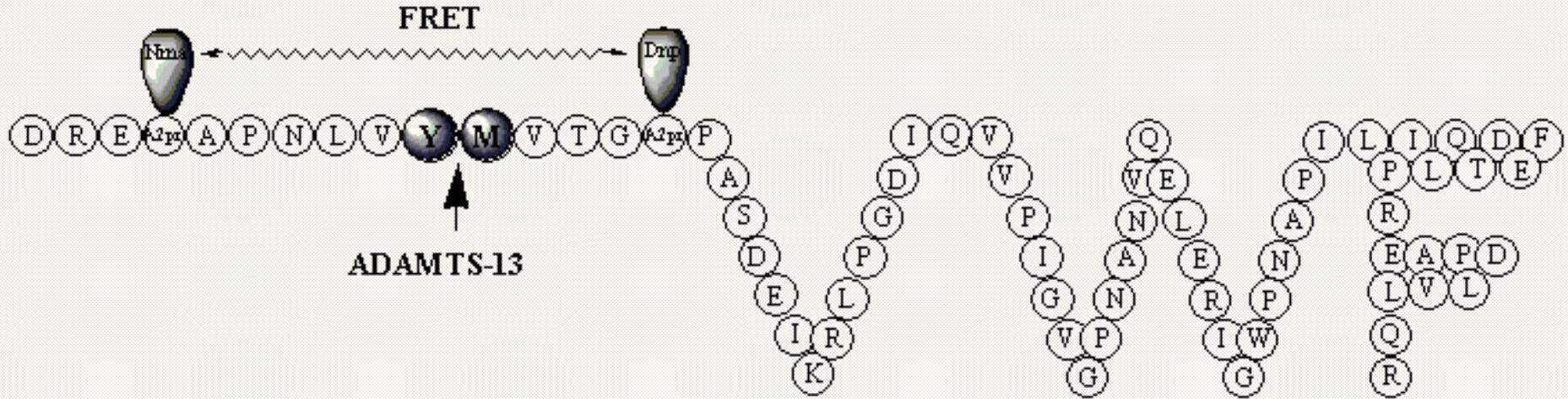
- Visualización de fragmentos de FvW usando agentes denaturantes (urea)
 - Sensible (3%-6%)
 - Reproducible
 - Técnicamente laboriosa (3 días)
- Actividad residual de FvW (unión a colágeno o CoRis) usando agentes denaturantes
 - Sensible
 - Reproducible
 - Moderada dificultad técnica (24 horas)
- Determinación directa de productos de escisión de péptidos de FvW (FRET)
 - Muy sensible (1%-3%)
 - Reproducible
 - Fácil y rápido (2 horas)

MEDICION ACTIVIDAD DE ADAMTS13

Actividad residual de FvW mediante prueba de unión a colágeno



MEDICION ACTIVIDAD DE ADAMTS13 FRET



Determinación de ADAMTS13 en el diagnóstico de PTT

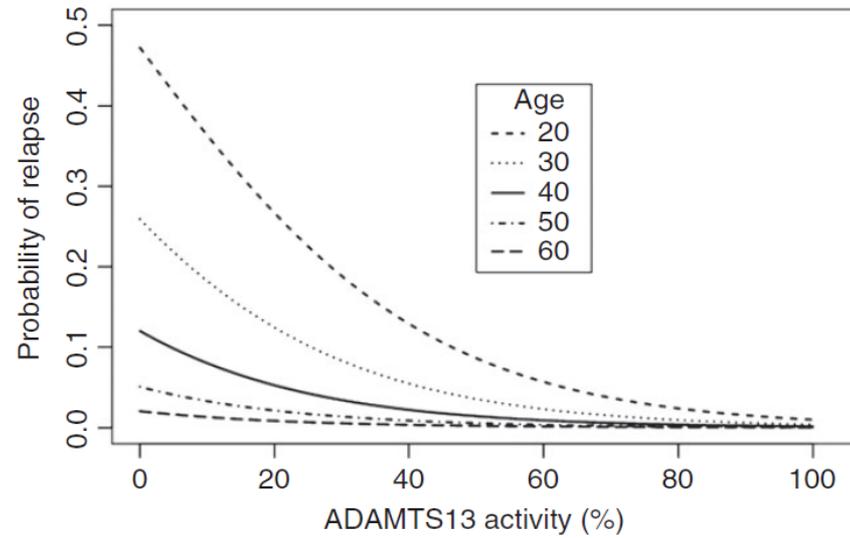
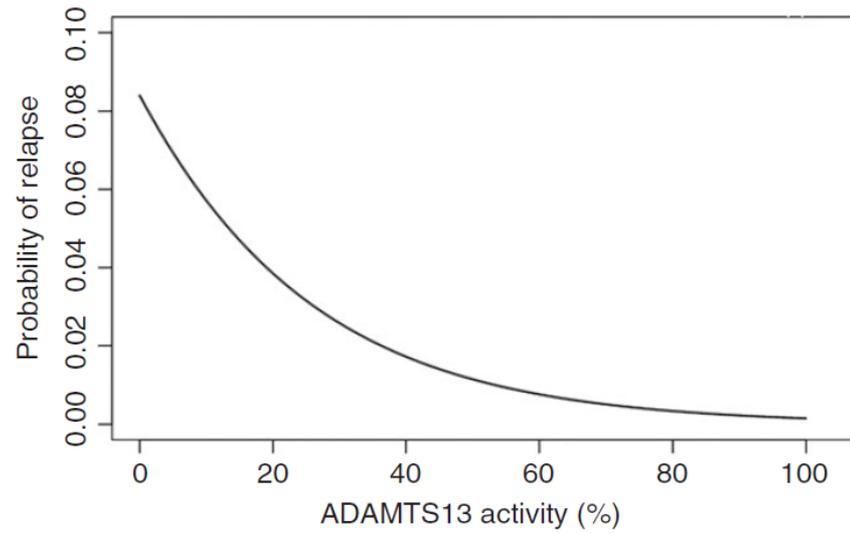
Autor, año	Diseño del estudio	Deficiencia severa/total	Sensibilidad (%)
Furlan, 1998	Retropectivo, multicéntrico	26/30	86
Tsai, 1998	Retropectivo	37/37	100
Veyradier, 2001	Prospectivo, multicéntrico	47/66	71
Mori, 2002	Retropectivo	12/18	66
Vesely, 2003	Cohorte	16/48	33
Matsumoto, 2004	Multicéntrico	56/108	52
Kremer Hovinga, 2004	Multicéntrico	56/93	60
Zheng, 2004	Prospectivo, Un centro	16/20	80
Peyvandi, 2004	Multicéntrico	48/100	48
Scully M, 2008	Retropectivo, multicéntrico	106/158	67

Valor pronóstico de la determinación de ADAMTS13

Autor	Diseño	Deficiencia severa vs no severa			Presencia o ausencia de anti-ADAMTS13		
		Remisión	Muerte	Racaída	Remisión	Muerte	Racaída
Mori, 2002		85 vs 20	15 vs 80		67 vs 100	33 vs 0	
Vesely, 2003		84 vs 55	16 vs 45	36 vs 4			
Zheng, 2004		82 vs 49	18 vs 51	31 vs 9	75 vs 100	25 vs 0	71 vs 9
Raife, 2004			8 vs 18	35 vs 8			
Coppo, 2004			13 vs 0		81 vs 100	19 vs 0	12 vs 8
Böhm, 2005					84 vs 100	16 vs 0	

Mannucci PM et al Press Med 2012; 41: e157

Cataland SR. J Thromb Haemost 2015; 13: S223



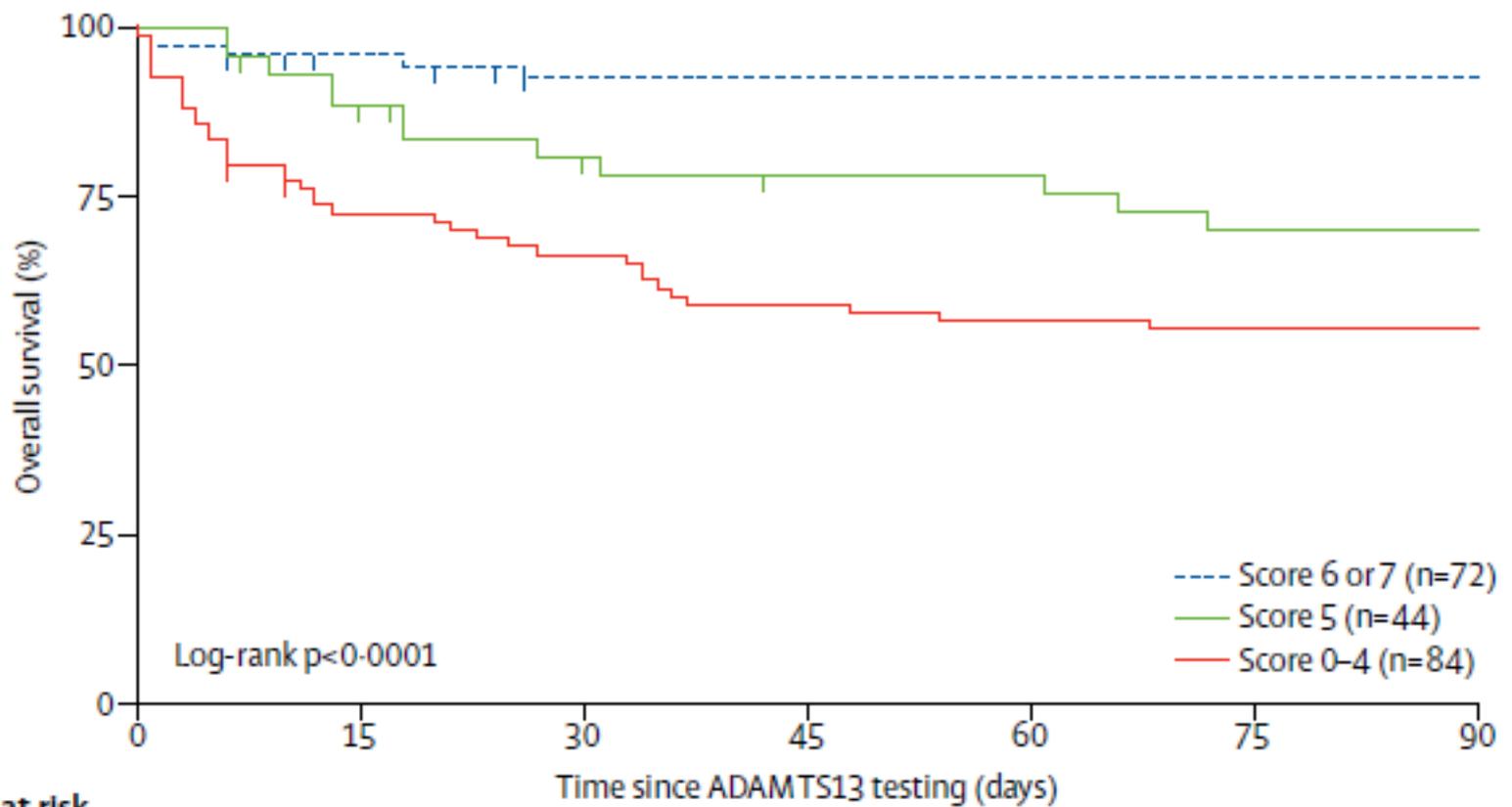
Cataland SR. J Thromb Haemost 2015; 13: S223

PLASMIC score

- Desarrollado a partir del registro Harvard TMA Research Collaborative

Variable	Puntaje
Recuento de plaquetas $<30 \times 10^9/L$ (P)	1
Variables de hemólisis (reticulocitos $>2.5\%$; haptoglobina no detectable; bilirrubina >2.0 mg/dL) (L)	1
Ausencia de cáncer activo (A)	1
Sin historia de TPH u órgano sólido (S)	1
MCV $>90fL$ (M)	1
INR <1.5 (I)	1
Creatinina < 2.0 mg/dL (C)	1

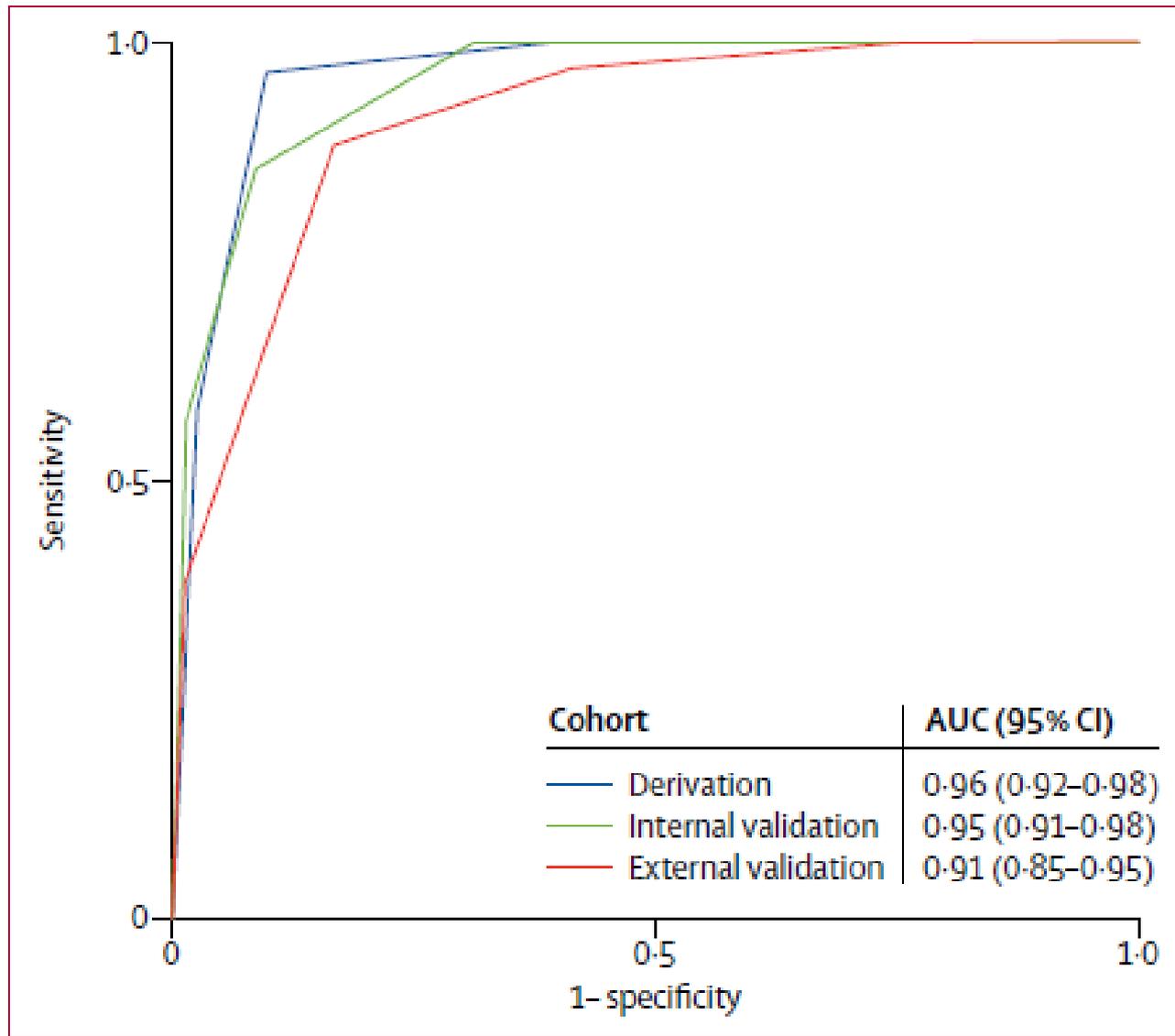
Bendapudi PK et al Lancet Hematology, Marzo, 2017



Number at risk

	0	15	30	45	60	75	90
Score 6 or 7	72	64	59	59	59	59	59
Score 5	44	36	31	29	29	26	26
Score 0-4	83*	59	54	48	46	45	45

Bendapudi PK et al Lancet Hematology, Marzo, 2017



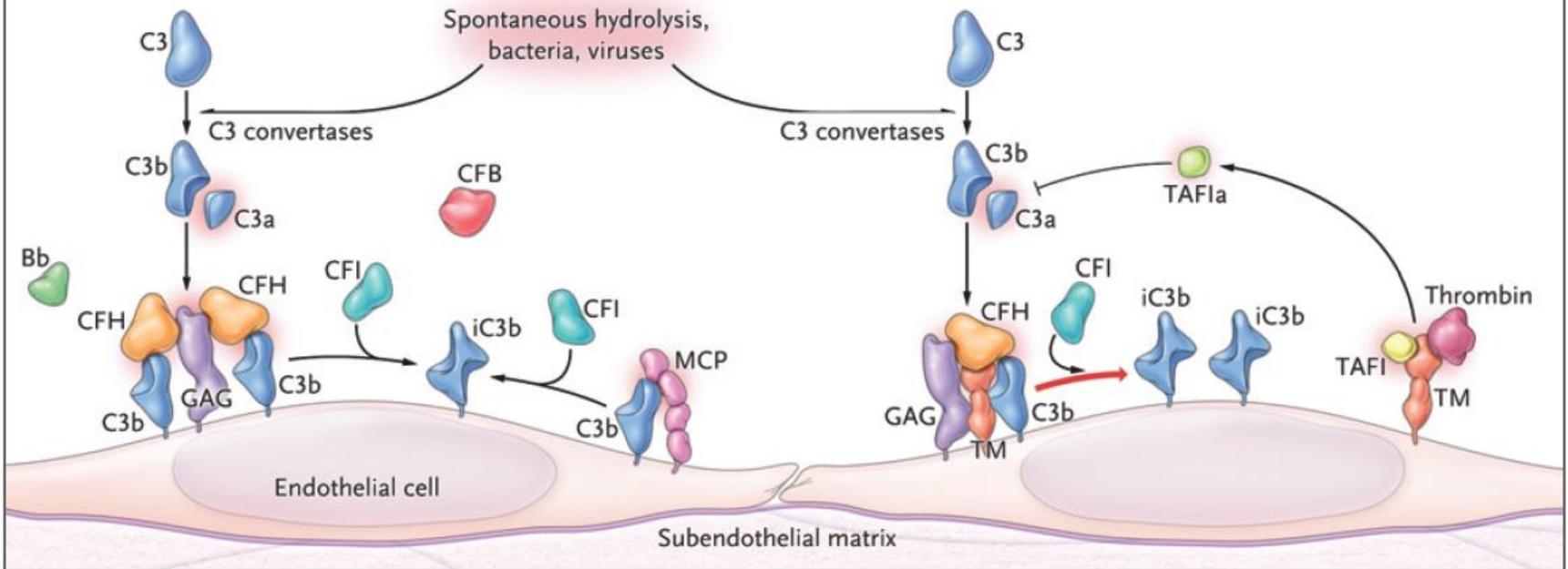
Bendapudi PK et al Lancet Hematology, Marzo, 2017

Diagnóstico diferencial de PTT con SHU atípico

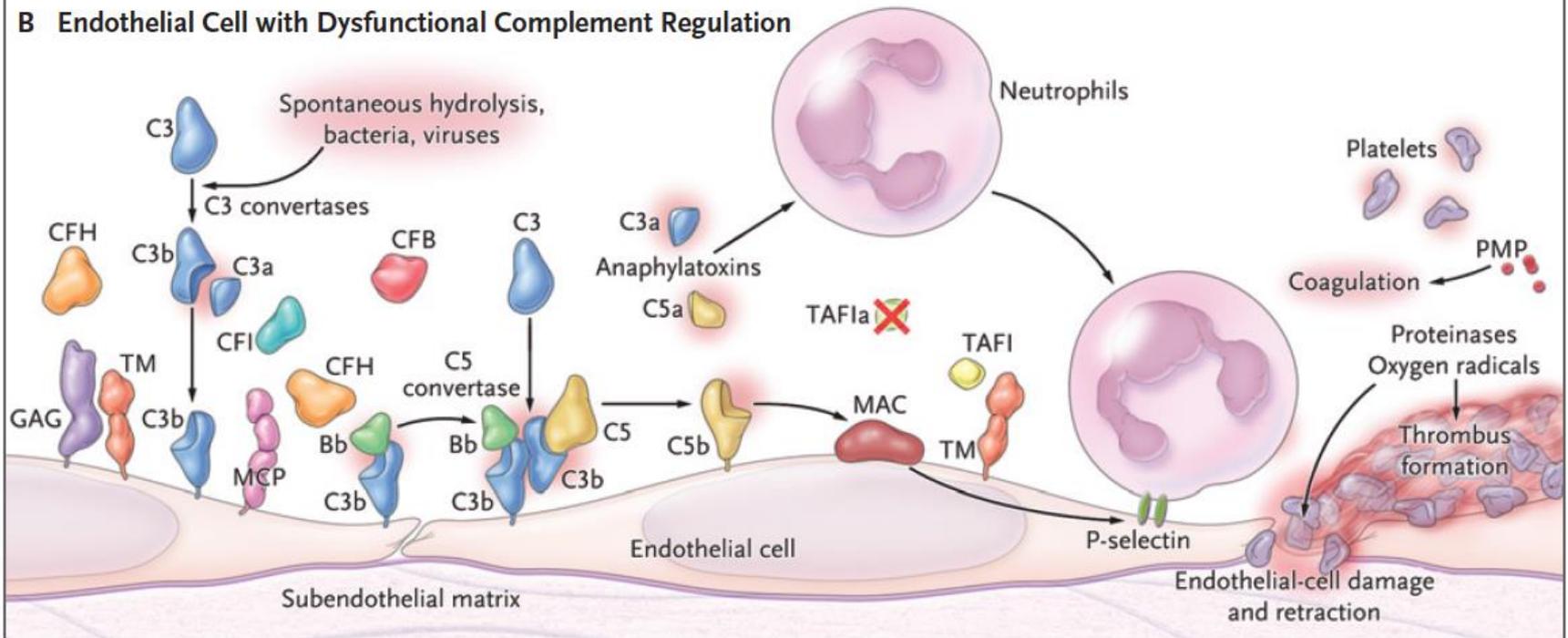
Características de SHU atípico

- Es una microangiopatía trombótica renal caracterizada por exceso de activación del complemento sobre la superficie de la microvasculatura renal
- Puede ser esporádico o familiar
- 60% de los pacientes portadores de aSHU tienen una alteración congénita o adquirida que afecta los componentes del complemento que incluye proteínas reguladoras (factor H, factor I, CD46 y trombomodulina) o activadoras (C3 y factor B)
- El diagnóstico se basa en existencia de MAT, compromiso de la función renal sin disminución acentuada de ADAMTS13

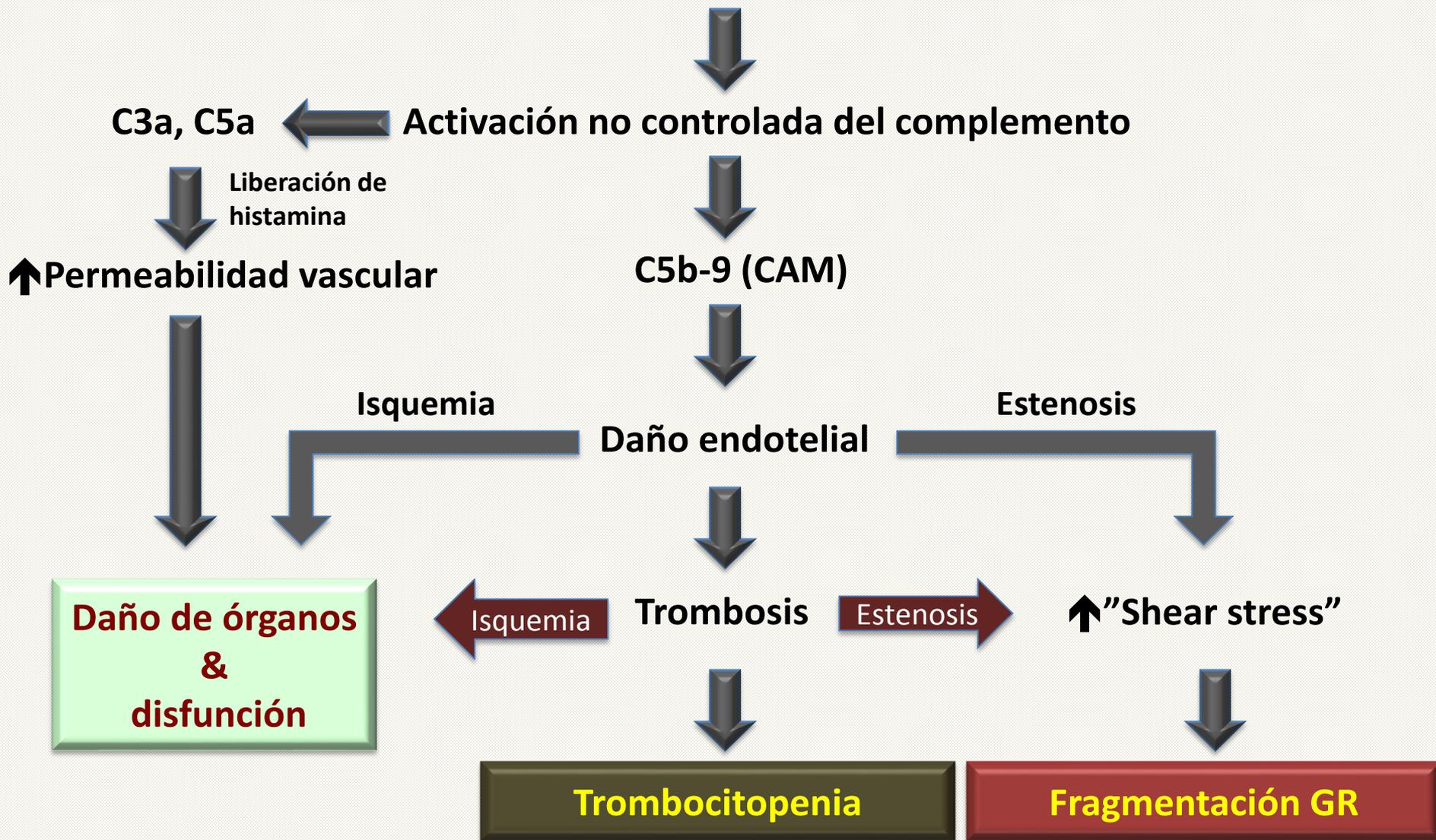
A Normal Endothelial Cell



B Endothelial Cell with Dysfunctional Complement Regulation



Regulación deficiente del sistema de complemento



PTT vs SHU atípico

Características	Púrpura Trombótico Trombocitopénico		SHU atípico
Defecto molec.	Inhibidores ADAMTS13	Mutaciones ADAMTS13	Defectos genéticos en activadores y reguladores de C'
Transmisión	Adquirida	Congénita	Autosómico dom.
Edad	Jóvenes-adultos	Niños-adultos	Niños-adultos
Sexo (M vs H)	2-3:1	1:1	1:1
Trombocitopenia	Generalmente precede síntomas y signos		No refleja gravedad de la enfermedad
Insuf. Renal grave	Rara	Rara	Frecuente
HTA	Rara	Ocasional	Frecuente
Sint. neurológicos	Frecuentes	Frecuentes	Raros
Tratamiento de elección	Plasmaferesis	Plasmaferesis	Eculizumab

**MAT aguda y
trombocitopenia**

Shiga-SHU

MAT aguda-PTT, aSHU

Plasmaferesis

IRA

**Compromiso
neuroológico**

**aSHU o
PTT congénito**

PTT

**ADAMTS13 < 10%
PTT congénito**

**ADAMTS13 > 10%:
s/inhibidores
aSHU**

**ADAMTS13 < 10%:
c/inhibidores
PTT**

**Reemplazo
ADAMTS13**

aSHU: Eculizumab

**Inmunosupresión por
ej: Rituximab**

MAT aguda y trombocitopenia

ADAMTS13 <10%:

Inhibidor

Neg

PTT hereditario

Reemplazo ADAMTS13

Pos

PTT adquirido

Plasmaferesis

ADAMTS13 >10%:

Inhibidor

Pos

PTT adquirido

Plasmaferesis

Neg

Considere otra MAT

Shiga toxina

Neg

SHU atípico

Eculizumab

Pos

Stx SHU

Soporte

Tratamiento

- Desde 1989 la plasmaferesis plasma de reemplazo sigue siendo el tratamiento de elección en la etapa aguda del PTT
- La precocidad del tratamiento hace gran diferencia en el pronóstico (PTT como “urgencia médica”)
- El tipo de plasma (PFC, plasma 24 horas o criosobrenadante) no cambia significativamente el curso de la enfermedad
- Esquema: 1-1.5 volúmenes plasmáticos/día hasta normalización del recuento de plaquetas por dos días

Plasmaferesis (experiencia UC)

- Se incluyó en este estudio 42 pacientes diagnosticados inicialmente como PTT, sobre la base de cuadro clínico y estudio de laboratorio, entre Enero 2001 hasta Diciembre 2011.
- En todos ellos se indicó plasmaféresis como tratamiento inicial.
- Los datos fueron obtenidos mediante revisión de los registros de plasmaféresis y ficha clínica.

Características Clínicas y de Laboratorio

- Total Pacientes Analizables: 39/42
 - 23 mujeres (59%)
 - 16 hombres (41%)

- Actividad ADAMTS 13:
 - < 10% en 23/37 (62%)
 - Presencia inhibidor 20/23 (87%)

Características Clínicas y de Laboratorio

	Promedio	Rango
Edad (Años)	46	2 - 76
Hematocrito (%)	26.6	17 - 44
Rto. Plaquetas (/μL)	41000	2000 - 124000
LDH (U/L)	1153	134 - 4796
Creatinina (mg/ml)	1.92	0.43 – 4.98

Plasmaféresis

- N° de Plasmaféresis Evaluadas: 474
 - Promedio de procedimientos por paciente: 11.2 ; Rango: 1 – 77
- Acceso venoso:
 - Catéter de diálisis doble lumen en todos los casos
- Equipo:
 - COBE Spectra: 431
 - Spectra Optia: 43
- Anticoagulación:
 - ACD-A 1:15
- Calcio:
 - Gluconato de Calcio 0.74% en 250 ml SF, infusión continua
- Fluido de remplazo
 - Plasma sobrenadante de crioprecipitado
 - Plasma Fresco
 - Albúmina 4%
- Esquema:
 - Un procedimiento diario hasta obtener respuesta

Resultado Clínico

- Remisión Completa: 21/39 (59%)
- Remisión Parcial: 4/39 (10%)
- Recurrencias: 3
- Recaídas: 3
- Fallecidos: 14/39 (36%)

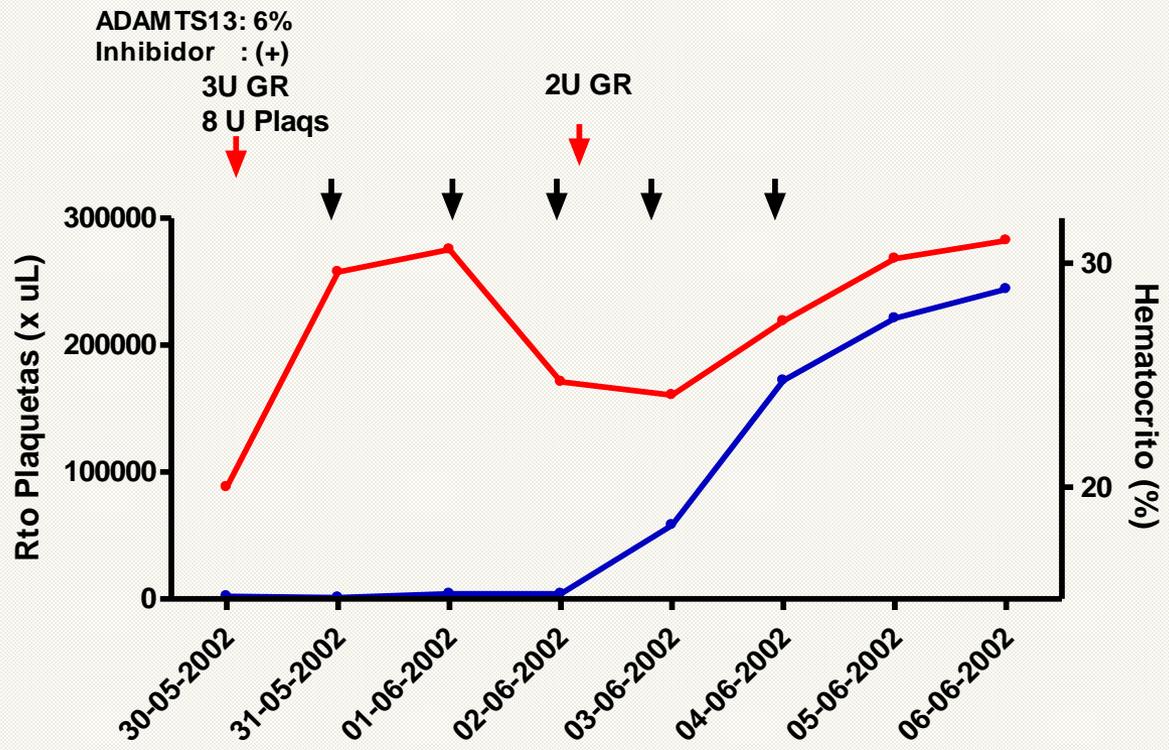
Complicaciones

➤ Total de Procedimientos: 474

- Rash Alérgico : 8%
- Hipocalcemia : 4%
- Hipotensión : 3.8%

➤ Relacionadas a catéter

- En 3 pacientes fue necesario cambiarlo debido a obstrucción.



ADAMTS13 (%): <6
Inhibidor : +

<6
+

<6
+

12
+

8
+

76
-

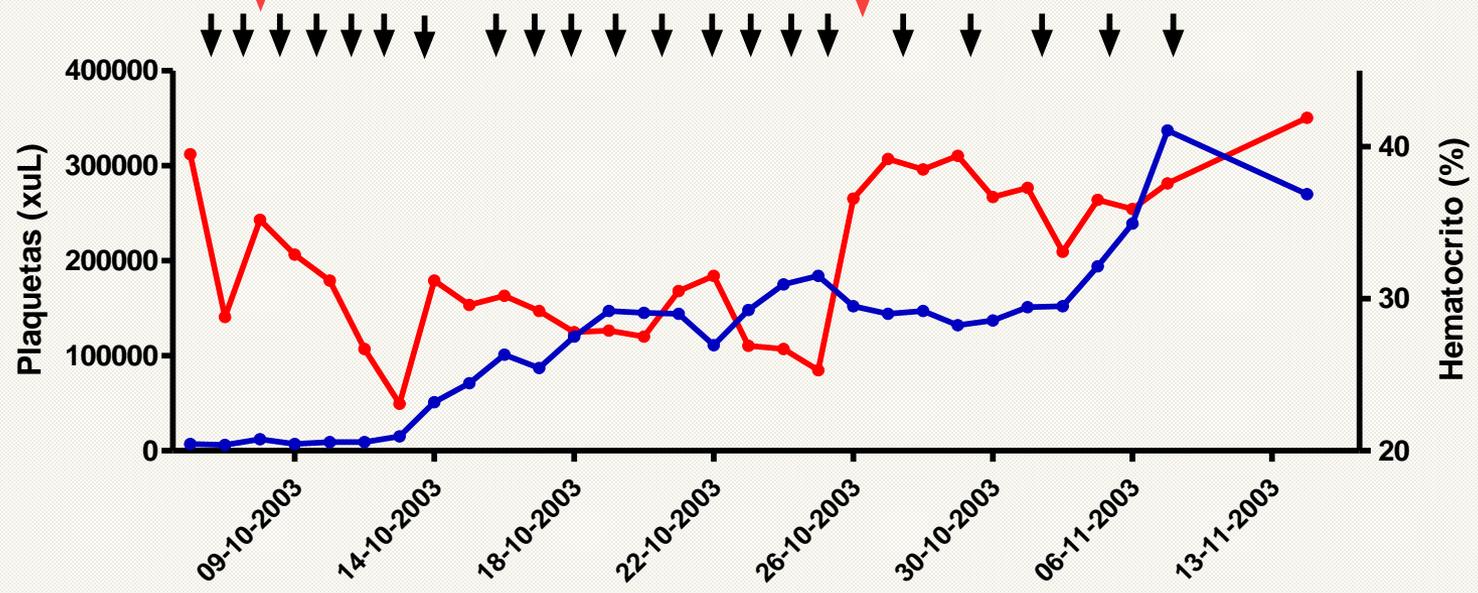
Hidro cortisona 100 mg c/12



Prednisona 30--20--15--10mg/día

2U GR
6U Plaqs

2U GR



ADAMTS13 (%): <6
Inhibidor : +

14
+

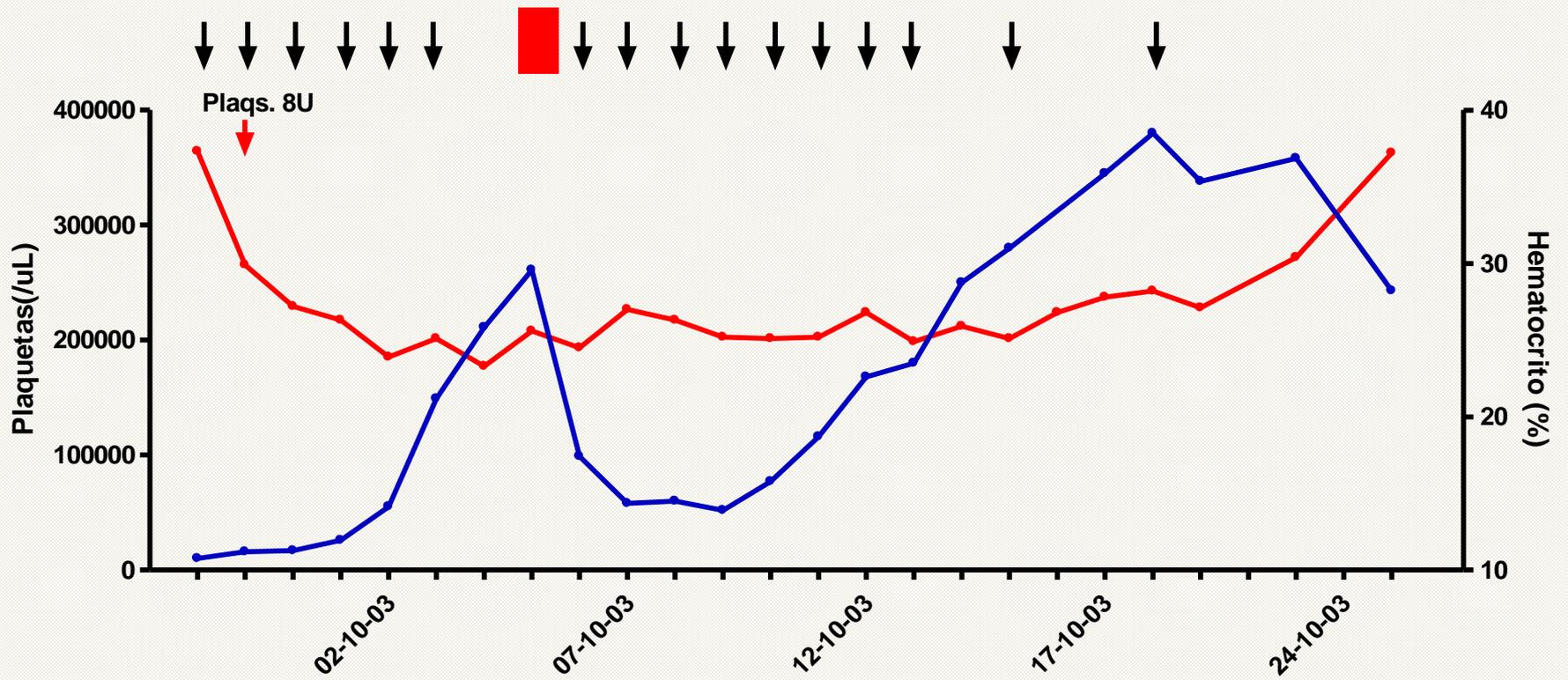
<6
+

11
+

<6
+

<6
+

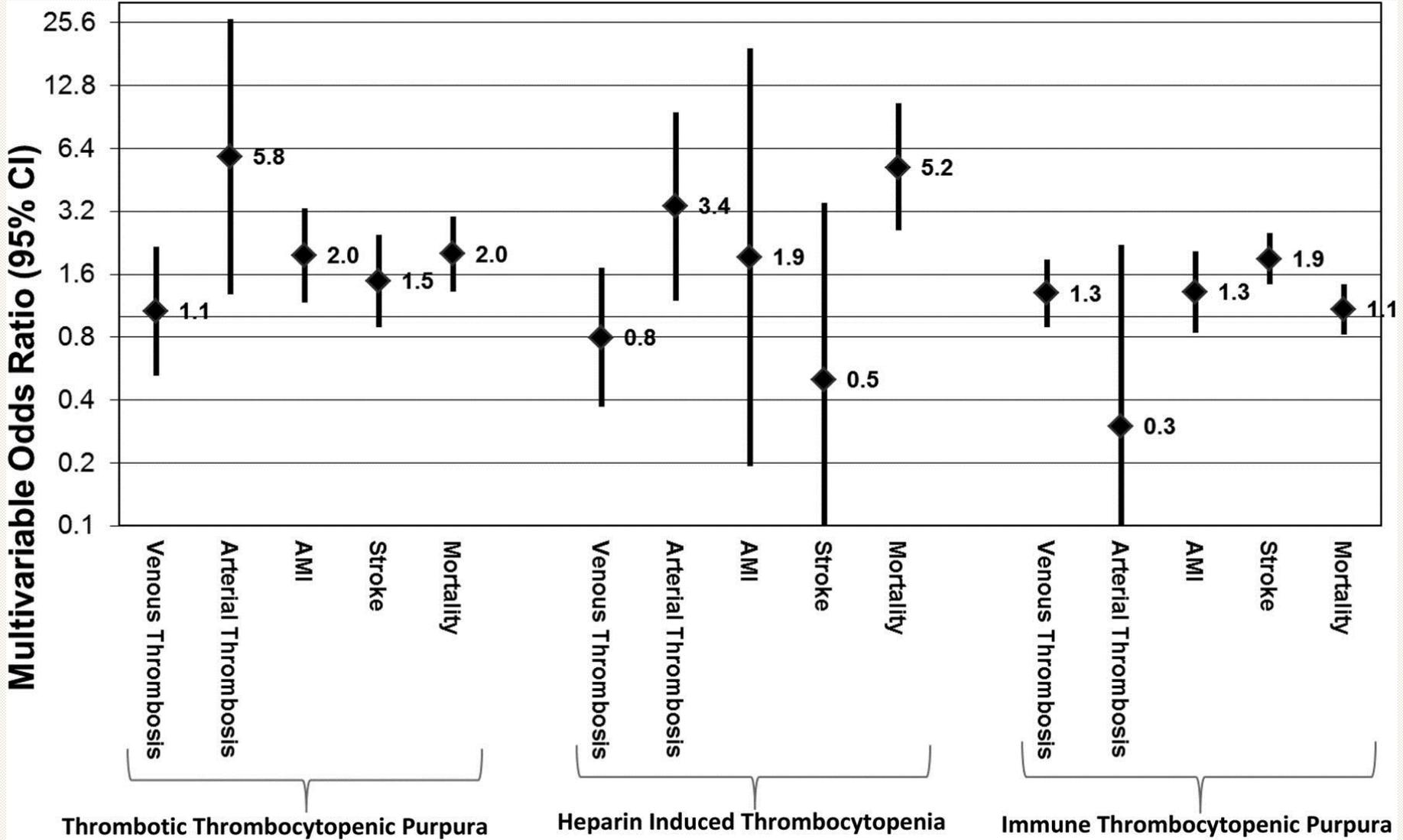
<6
+

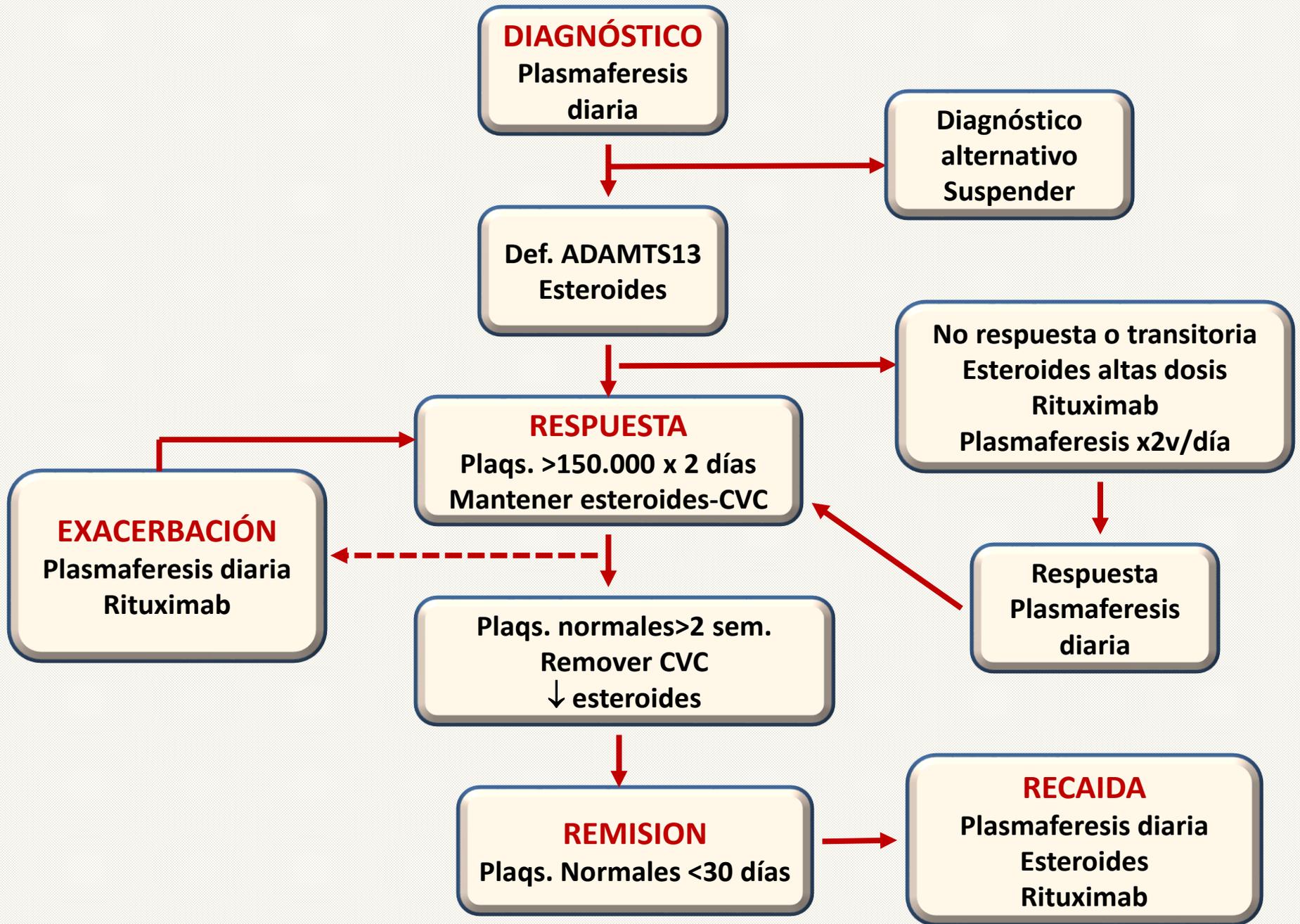


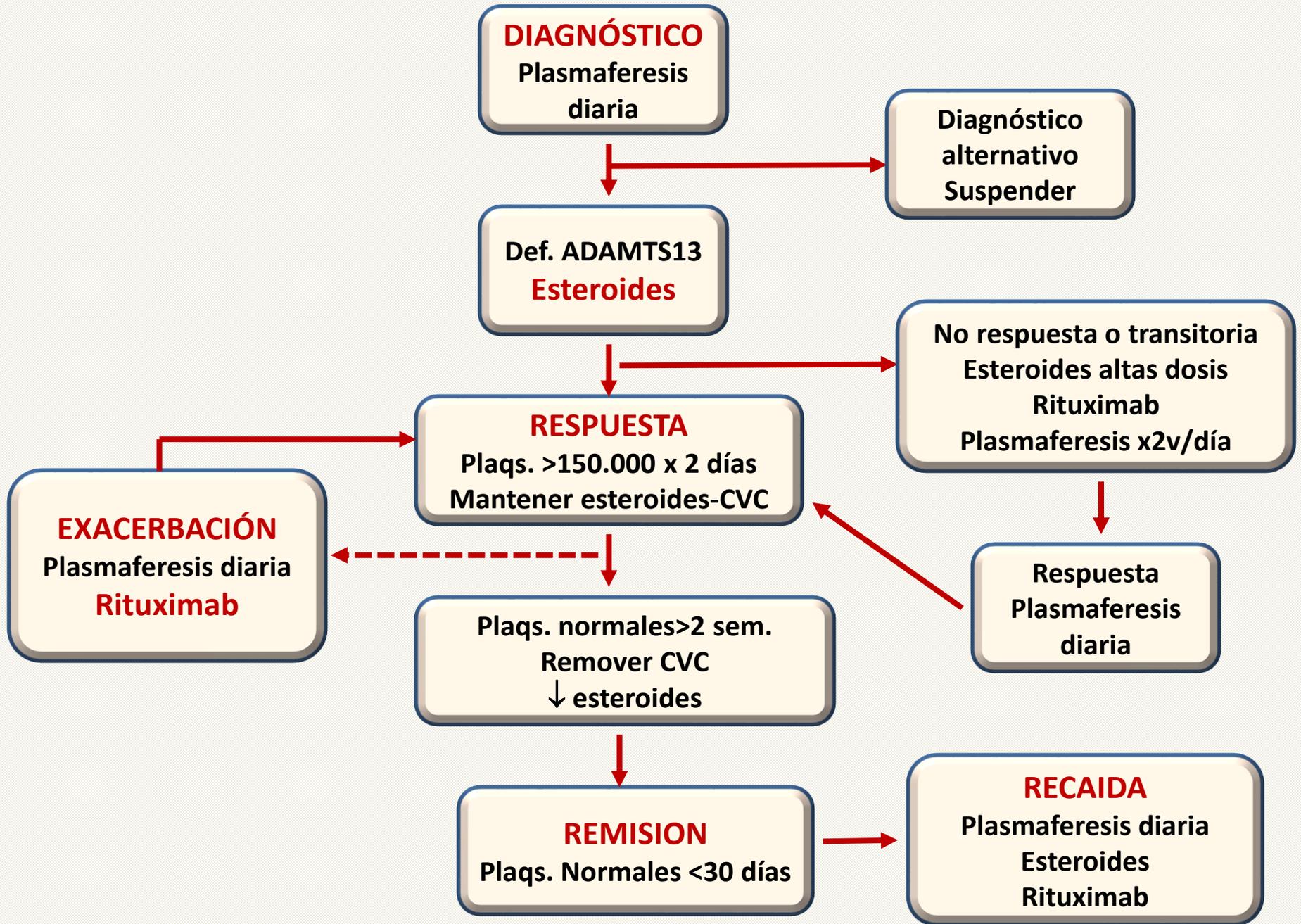
Transfusión de Plaquetas

TABLE 2. Comparisons of presenting features and outcomes of patients with TTP who did or did not receive PLT transfusions*

Presenting feature or outcome	Received PLT transfusions (n = 33)	Did not receive PLT transfusions (n = 21)	p Value
Demographics			
Age (years; median, range)	40 (18-91)	41 (19-68)	0.672
Sex (female)	25 (76%)	19 (90%)	0.284
Race (black)	13 (39%)	7 (33%)	0.653
Presenting features			
Hematocrit (range)	21% (12%-26%)	22% (13%-30%)	0.193
PLT count, $\times 10^9/L$ (range)	11 (2-27)	11 (4-101)	0.237
Creatinine, mg/dL (range)	1.6 (0.8-7.0)	1.4 (0.9-6.3)	0.710
Acute renal failure	2 (6%)	2 (10%)	0.638
LDH, U/L (range)	1668 (725-3423)	1363 (274-3909)	0.079
Management			
TPE treatments (range)†	19 (3-79)	17 (5-74)	0.790
Adverse outcomes			
Severe neurologic abnormalities	17 (52%)	7 (33%)	0.190
Coma	1	1	0.841
Coma, stroke	1	0	
Stroke	3	2	
Coma, seizure	3	0	
Seizure	3	2	
Transient focal abnormalities	6	2	
Death (total)	8 (24%)	5 (24%)	0.971
Death (cause)			
Thrombosis	5	4	0.739
Hemorrhage	1	1	
Sepsis	2	0	
Death and/or severe neurologic abnormalities	20 (61%)	11 (52%)	0.551







Tratamientos coadyuvantes en PTT

Objetivos

- Disminuir la duración del tratamiento con plasmaferesis hasta lograr la remisión
- Disminuir las complicaciones de la plasmaferesis
- Disminuir la frecuencia de recaídas

Corticosteroides

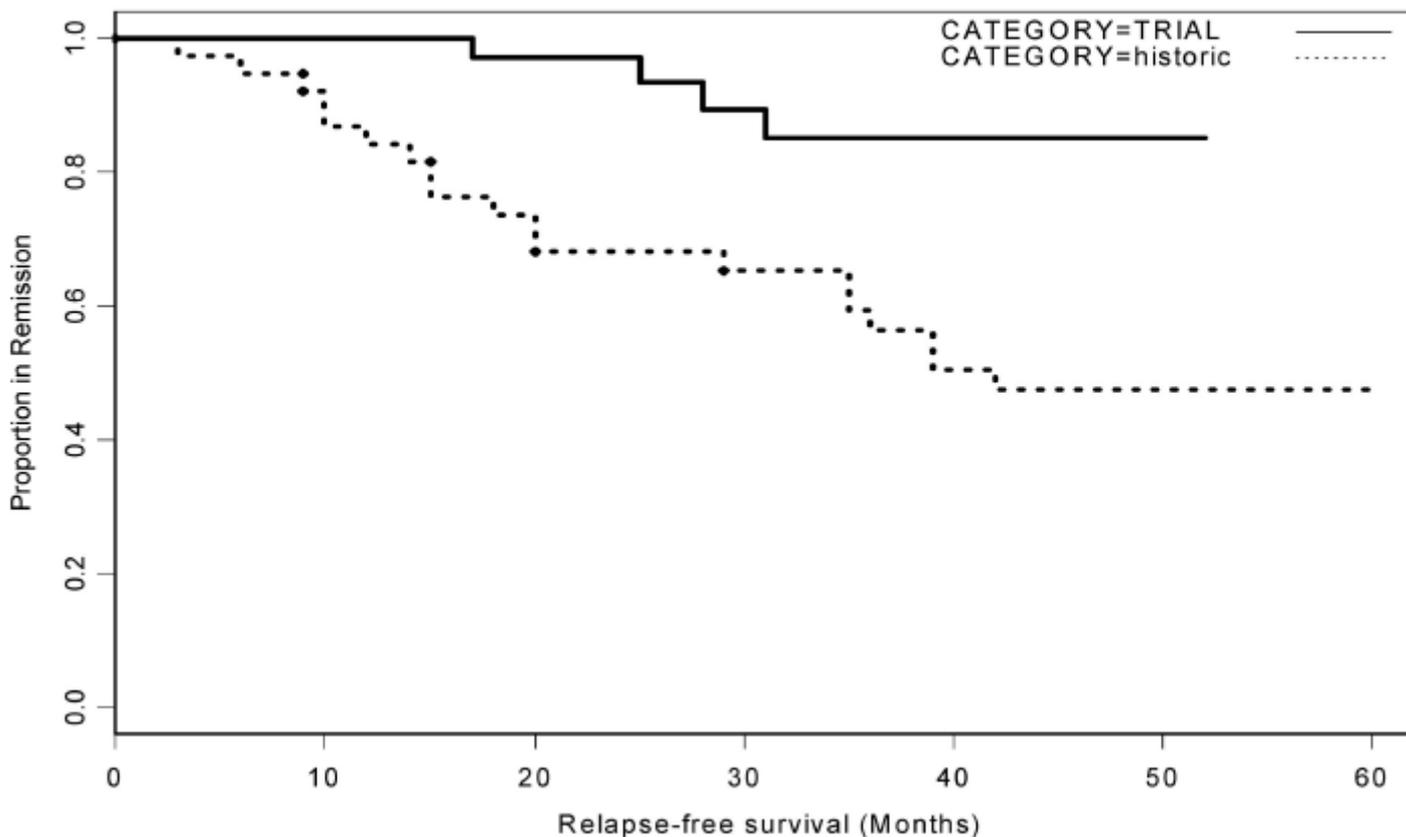
- Reconocido efecto beneficioso incluso antes de que la plasmaferesis fuera el tratamiento estándar
- Posteriormente su utilidad fue cuestionada
- Sin embargo, actualmente se consideran importantes además de la plasmaferesis en pacientes con deficiencia grave de ADAMTS13.
- Dosis estándar: prednisona 1mg/kg x día; en recurrencia o respuesta insatisfactoria, metilprednisolona 1g/día x 3 días
- Disminuye el N° de plasmaferesis (George JN, observación no publicada)

Rituximab

- Se ha usado como tratamiento para pacientes en recaída o que no logran remisión con plasmaferesis y corticoides
- Series pequeñas muestran la eficacia de Rituximab en pacientes con PTT agudo refractarios a tratamiento estándar
- En pacientes recientemente diagnosticados.....

A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Marie Scully, Vickie McDonald, Jamie Cavenagh, Beverley J. Hunt, Ian Longair, Hannah Cohen and Samuel J. Machin



Scully MF et al. Blood 2011; 118; 1746.

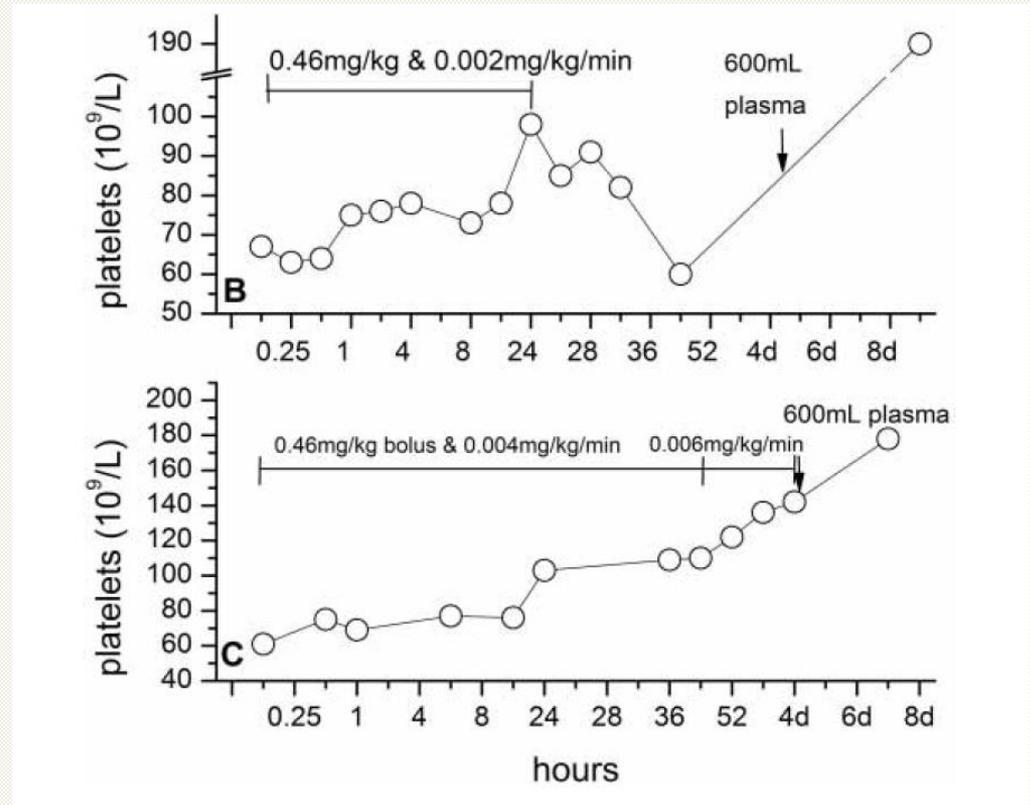
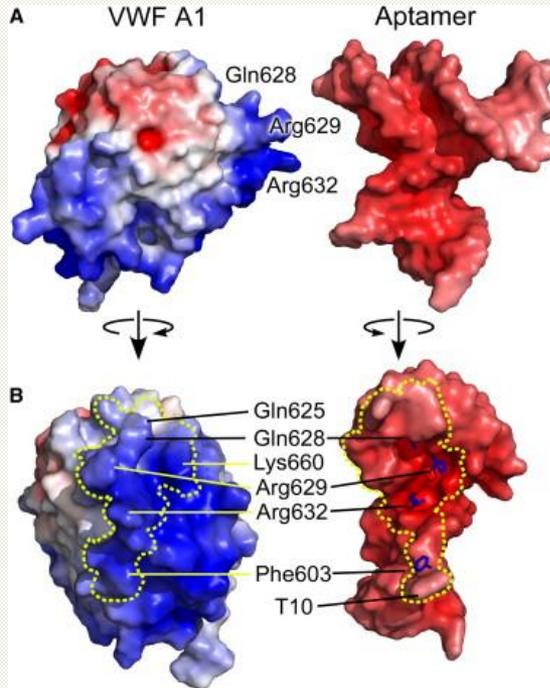
Series (year)	N	Age (yr), median (range), mean±SD	%F	%R	Number of rituximab infusion, median (range)	CR (%)	Days to CR, median (range), mean±SD
Scully <i>et al</i> (2007) ⁹⁴	25	43 (17-67)	76	44	4 (2-8)	100	11
Jasti <i>et al</i> (2008) ⁹⁰	12	43 (19-59)	83	8	(1-13)	83	18 (14-41)
Ling <i>et al</i> (2009) ⁹¹	13	42 (23-71)	69	54	NA	92	NA
de la Rubia <i>et al</i> (2010) ⁹²	24	(24-72)	71	42	4 (1-8)	87.5	14 (7-35)
Scully <i>et al</i> (2011) ⁸⁹	40	42 (21-76)	65	15	4 (2-8)	82.5	12
Froissart <i>et al</i> (2012) ⁸²	22	36.8 ± 11	67	14	4	82	12 ± 6.7
Page <i>et al</i> (2016) ⁹³	16	41 (20-79)	75	0	4 (1-4)	100	21* (5-76)

Otros inmunosupresores

- Ciclosporina
 - Usada en conjunto con corticoides para prevenir recurrencia
 - Serie pequeña, CSA 2-3 mg/kg/d por 6 meses
 - Recurrencia dentro de 30 días 6/10 en placebo; 0/8 en usuarios de CSA
- Ciclofosfamida y vincristina
 - Solamente casos anecdóticos en pacientes graves refractarios a plasmaferesis, corticoides y Rituximab

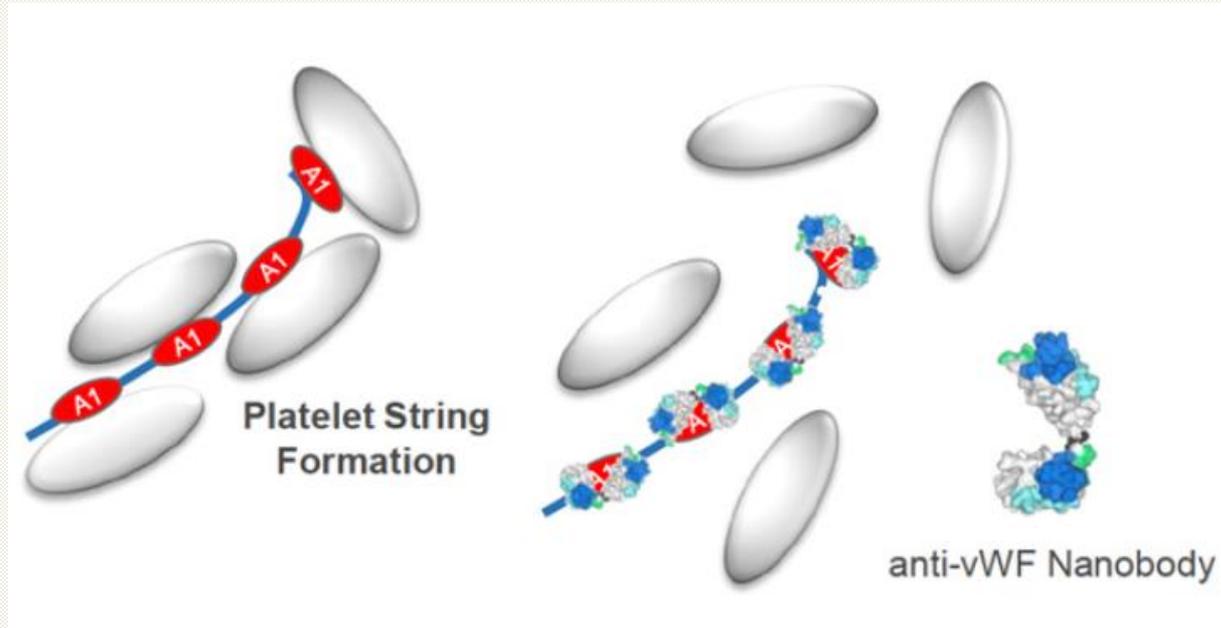
ARC1779

- Anti-FvW DNA/RNA aptámero , inhibe la unión de las plaquetas al FvW,



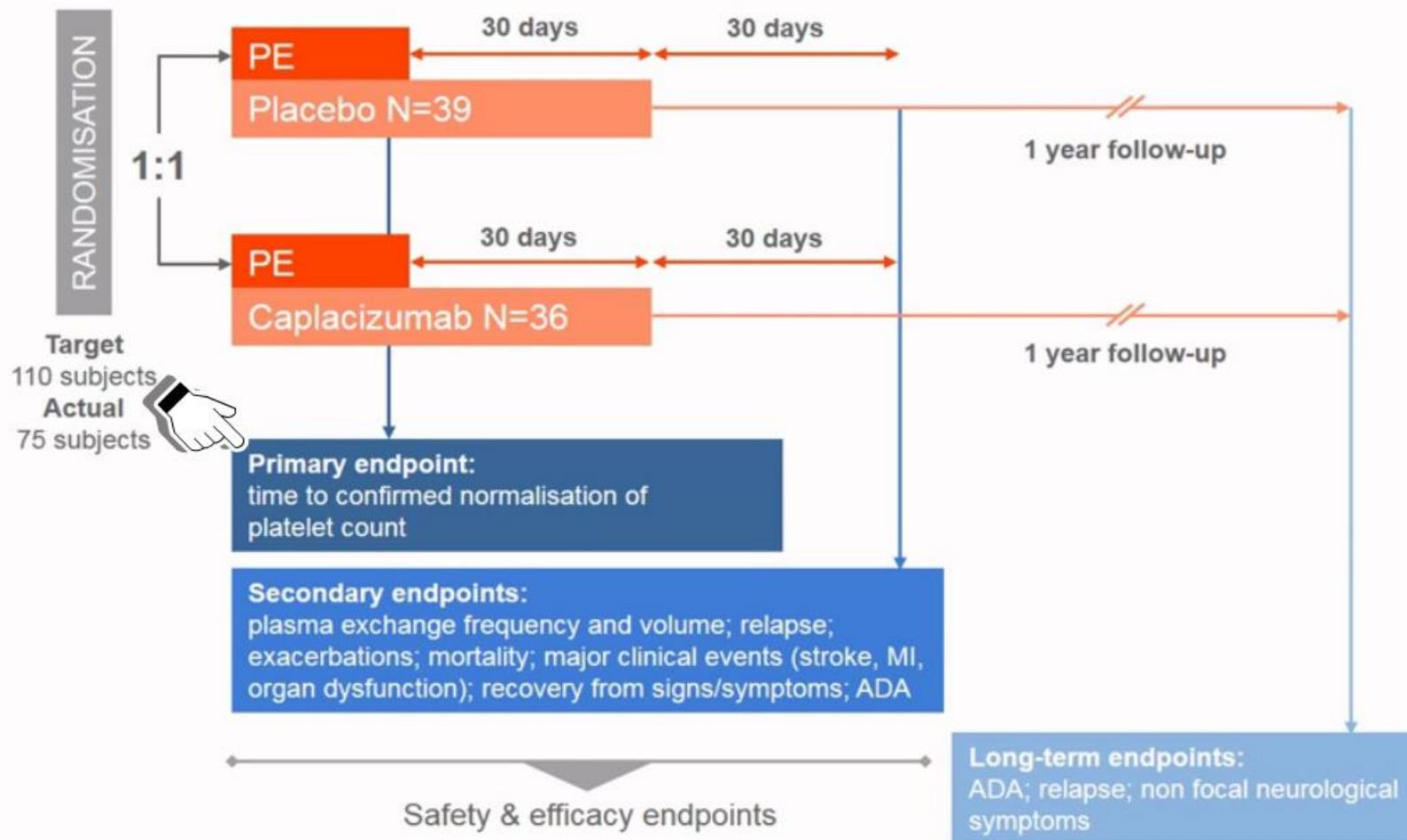
Jilma-Stohlwetz P et al. Thromb Haemost 2011: 106: 539

ALX-0081



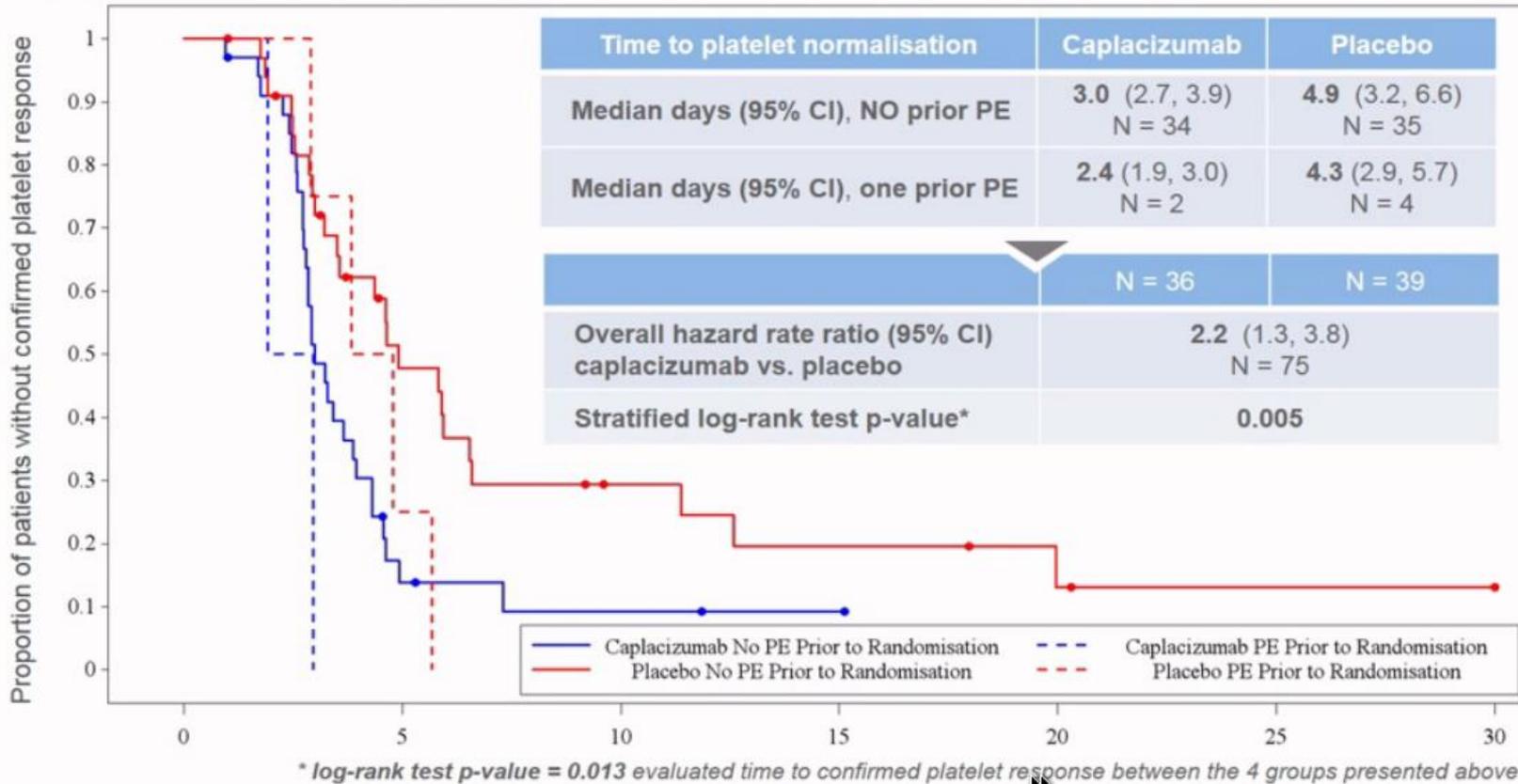
Caplacizumab Phase II TITAN trial

Design and schedule



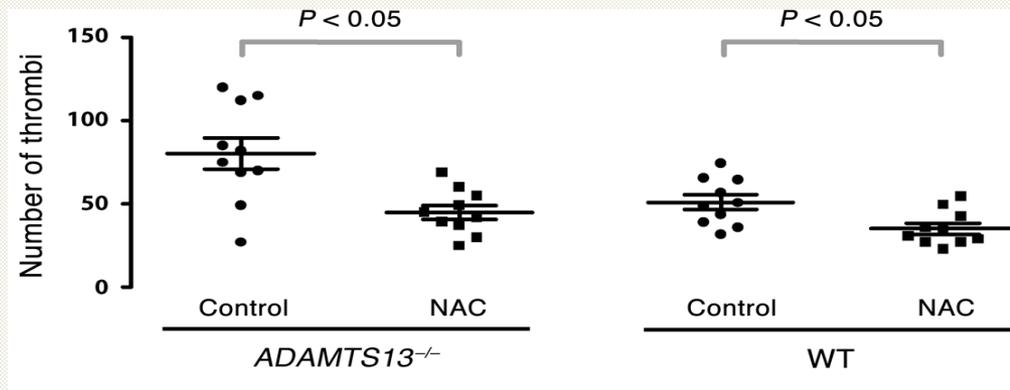
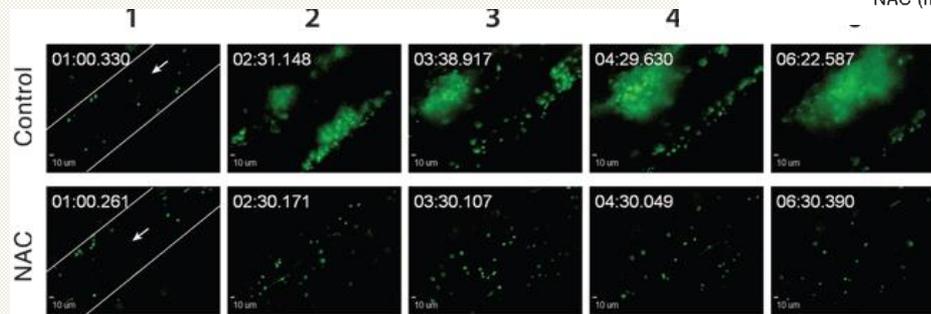
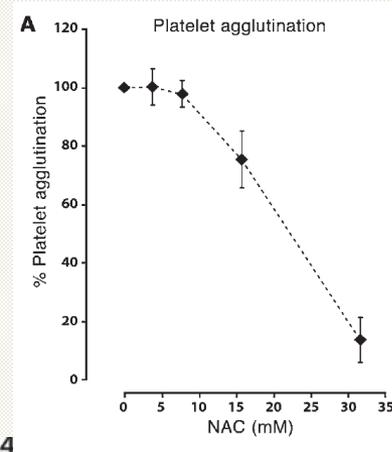
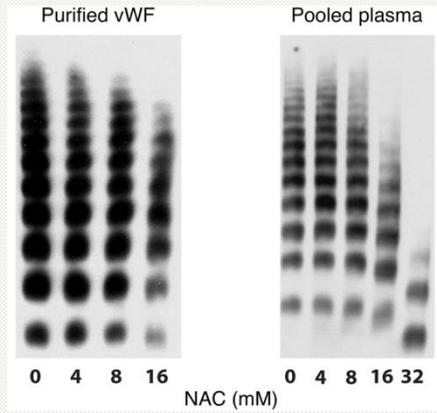
Caplacizumab Phase II TITAN trial

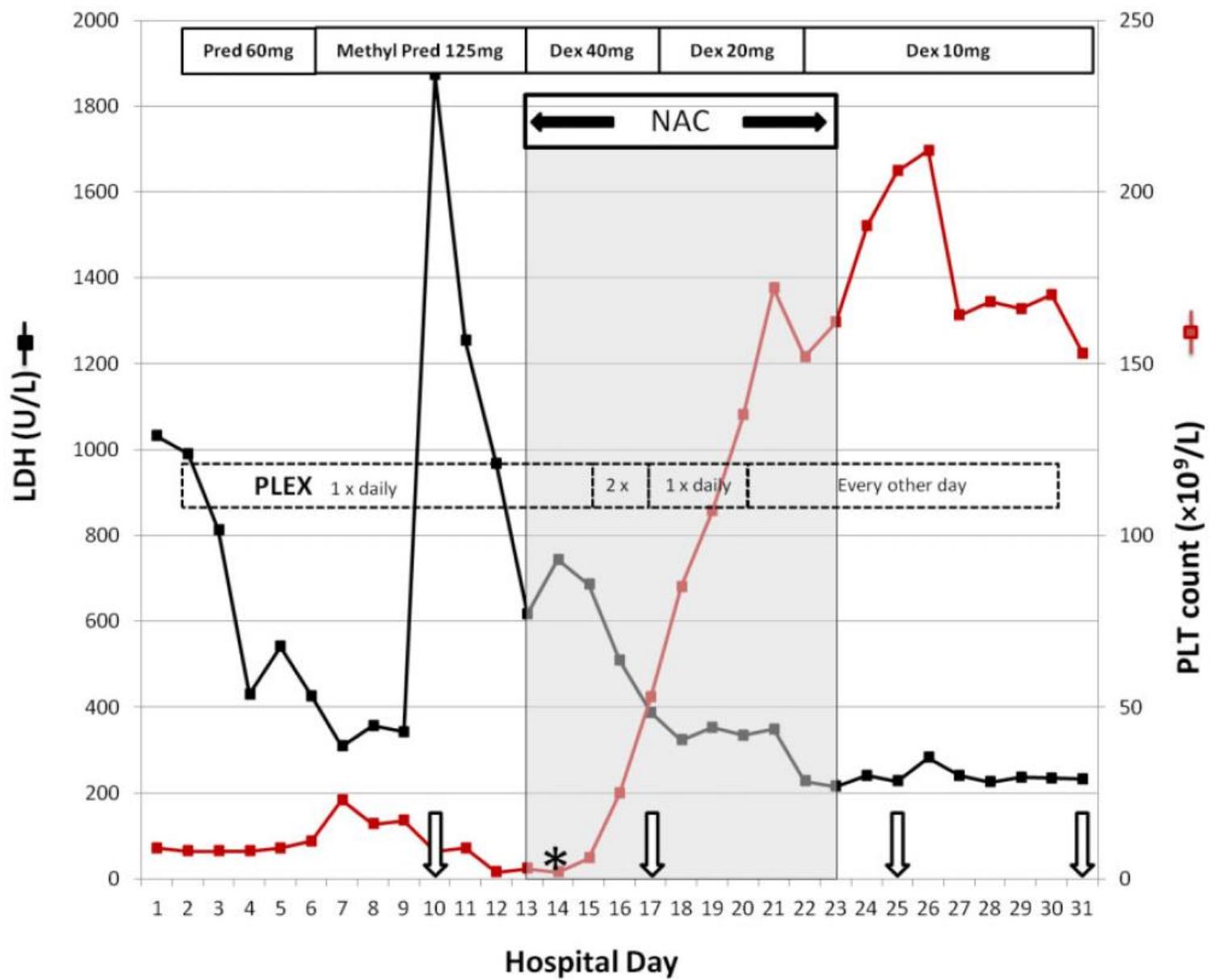
Primary endpoint – time to platelet normalisation



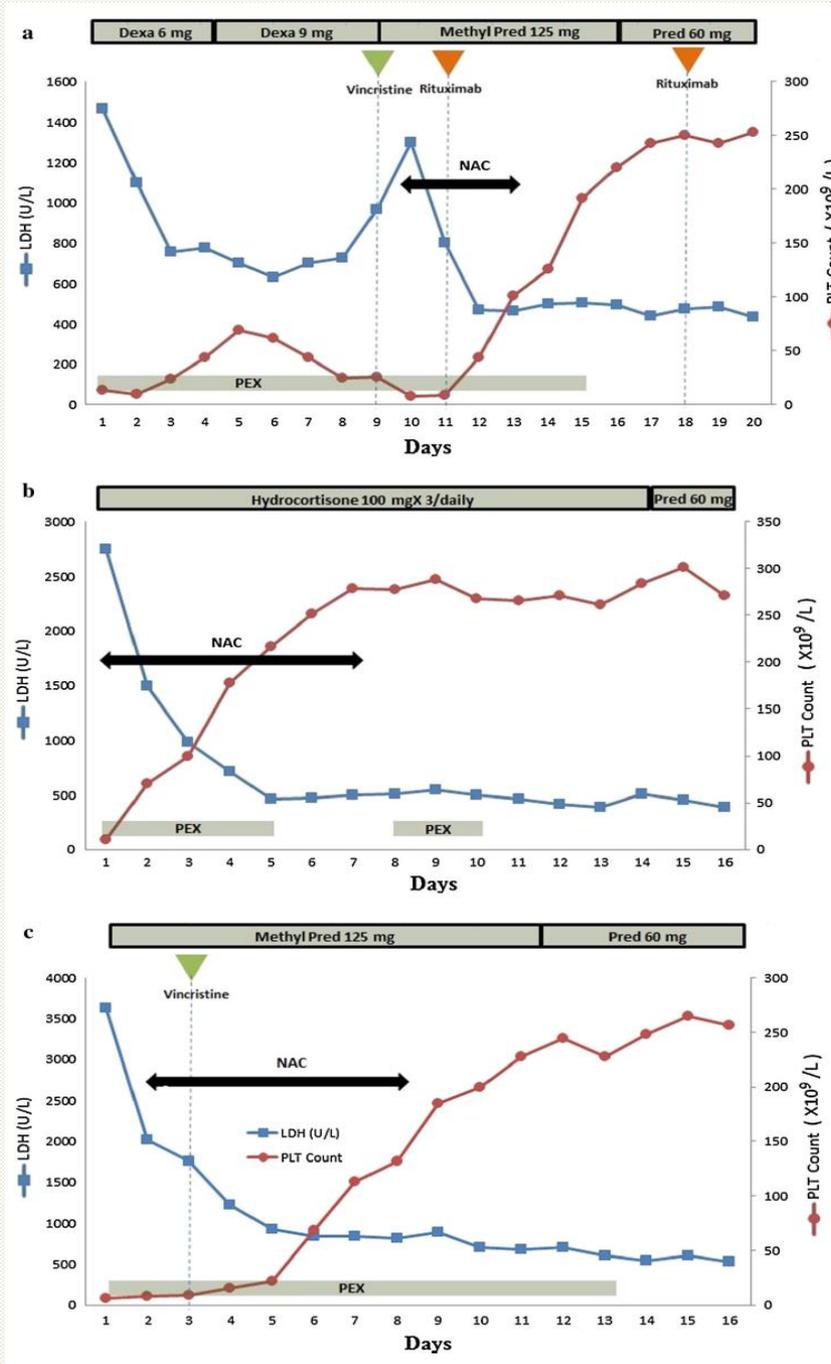
The group of patients treated with caplacizumab achieved confirmed platelet normalisation at more than twice the rate of the group receiving placebo

N-acetilcisteína





Li GW et al. Transfusion 2014; 54: 1221



Rottenstreich A et al.
 J Thromb Thrombolysis 2016; 41:678

En resumen...

- En los últimos 15 años se han logrado avances notables en el conocimiento de la patogenicidad del PTT. Sin embargo,
 - El diagnóstico de PTT en situaciones de urgencia continúa siendo un desafío y exige un alto grado de sospecha
 - En el PTT, el estudio de laboratorio es importante tanto para el diagnóstico de certeza como para descartar otras MAT.
 - Si no se dispone de nivel de ADAMTS13, otros exámenes de laboratorio y características clínicas han mostrado ser capaces de predecir la deficiencia de la enzima
- En cuanto al tratamiento.....
 - La plasmaferesis precoz sigue siendo el pilar fundamental en el manejo de esta patología. Aunque...,
 - No exenta de complicaciones
 - Altas tasas de recurrencia y recaídas
 - Necesidad de nuevos elementos terapéuticos

Gracias