



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Ateneo Clínico

Unidad Académica Clínica Médica B

Microangiopatías Trombóticas

Tutores CEDA COSEM IAMPP:

Prof. Agda. Dra. Laura Fraga; Prof. Adj. Dr. Federico García

Expositores:

Dra. Camila de León, R2 - COSEM

Dra. Camila Bentos-Pereira, R1 - COSEM

Dr. Matías Banega, R4 - Sanatorio Americano

Hoja de ruta

- Presentación del caso clínico
- Introducción a las Microangiopatías Trombóticas (MAT)
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)
- PTT refractario
- Presentación clínica
- Diagnóstico y tratamiento
- Uso y aplicaciones de Caplacizumab
- Mensaje final

Historia clínica

Sexo masculino. 21 años. Procedente de Montevideo.

- Nefrectomía al año y medio de vida por hipoplasia renal izquierda y reflujo ureterovesical.
- HTA diagnosticada en 2021 en carné de salud por cifras tensionales de 150/90 mmHg y proteinuria, en tratamiento con Valsartán + HCT 160 mg/25 mg en la mañana y Valsartán 160 mg en la noche. Sin DOB.
 - Fondo de ojo: sin elementos de angioesclerosis.
 - ECG: bradicardia sinusal de 50 cpm, sin elementos de HVI.
 - ETT: VI de dimensiones normales, espesor parietal normal, sin alteraciones sectoriales, FEVI normal.

Historia clínica

MC: Cefalea.

EA: Consulta en emergencia por cuadro de una semana de evolución dado por cefalea parieto-occipital opresiva, de moderada intensidad, sin irradiaciones, que no calma con AINE y se acompaña de fotofobia, sin otros elementos de HTE.

En las 48 hs previas presentó un episodio de visión borrosa de aprox. 20 minutos de duración, que cede de forma espontánea, sin otra signo-sintomatología deficitaria neurológica.

Concomitantemente refiere astenia y adinamia del mismo tiempo de evolución. Niega otros elementos de SFA. Niega sangrados clínicamente evidentes. Niega fiebre o equivalentes. Tránsitos urinario y digestivo alto/bajo conservados.

AEA: Presentó cuadro de gastroenterocolitis de resolución espontánea 3 semanas previo al inicio del cuadro clínico actual.

Historia clínica

Examen físico en la emergencia:

Lucido. Apirético.

PyM: palidez cutáneo-mucosa, petequias universales a predominio de MMII, monomorfas, planas. No hematomas o equimosis.

CV y PP sin alteraciones.

Abd.: blando, depresible e indoloro a la palpación. Sin visceromegalias.

PNM: No rigidez de nuca. PPCC sin alteraciones. Sector espinal sin alteraciones.

Planteo clínico inicial:

Bicitopenia dado por anemia clínica franca asociada a un síndrome purpúrico petequial plaquetopénico

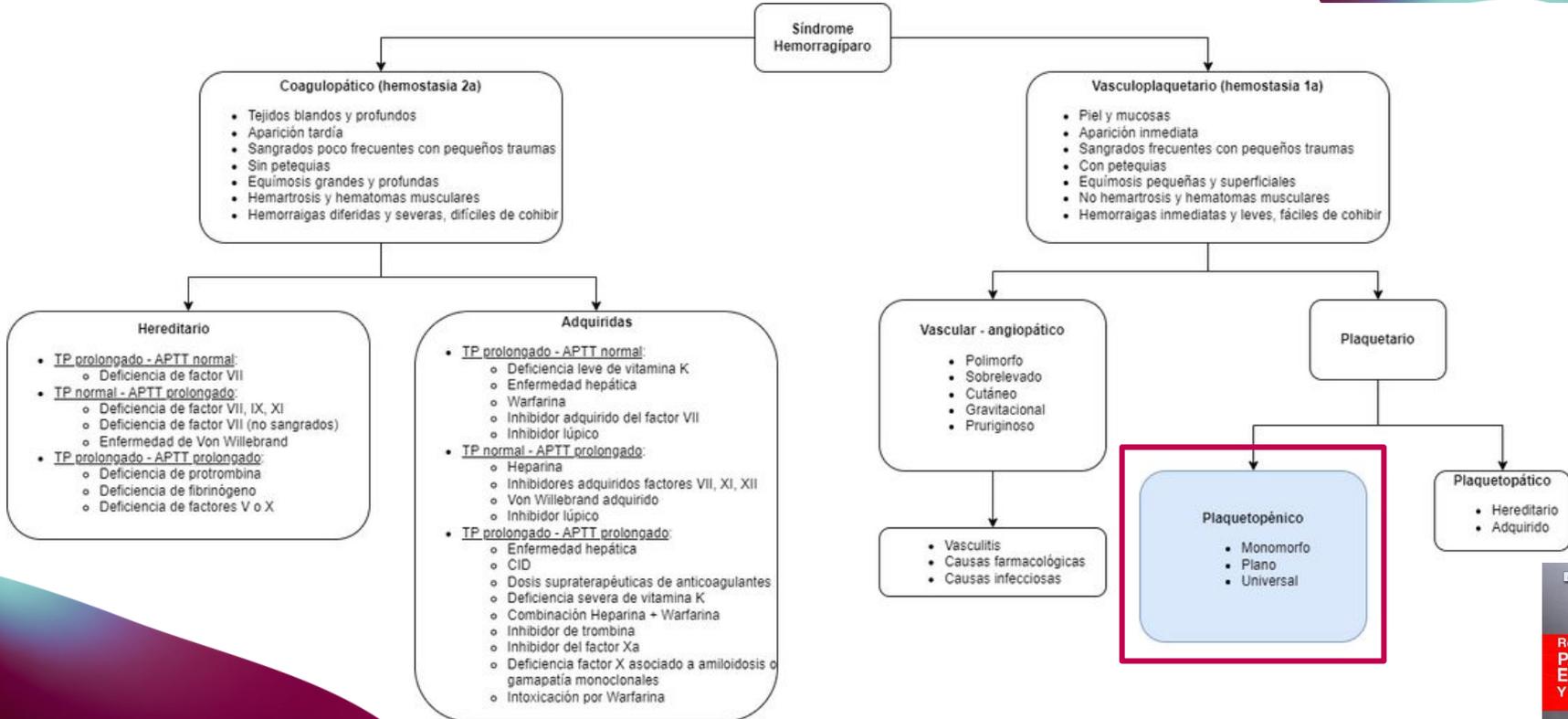
Paraclínica inicial

- Hemograma: **Hb 5,9 g/dL** VCM 91 fL RDW 14,4% - GB 5.800 mm³ - **Plq 13.000 mm³**
- Función renal: **Azoemia 89 mg/dL** - **Creatininemia 1,40 mg/dL**
- Examen de orina: escasos GR, sin sedimento patológico
- FyEH: **BT 2,25 mg/dL** - **BI 1,46 mg/dL**
- Crisis: TP y APTT normales - INR 1,1

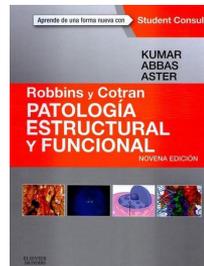
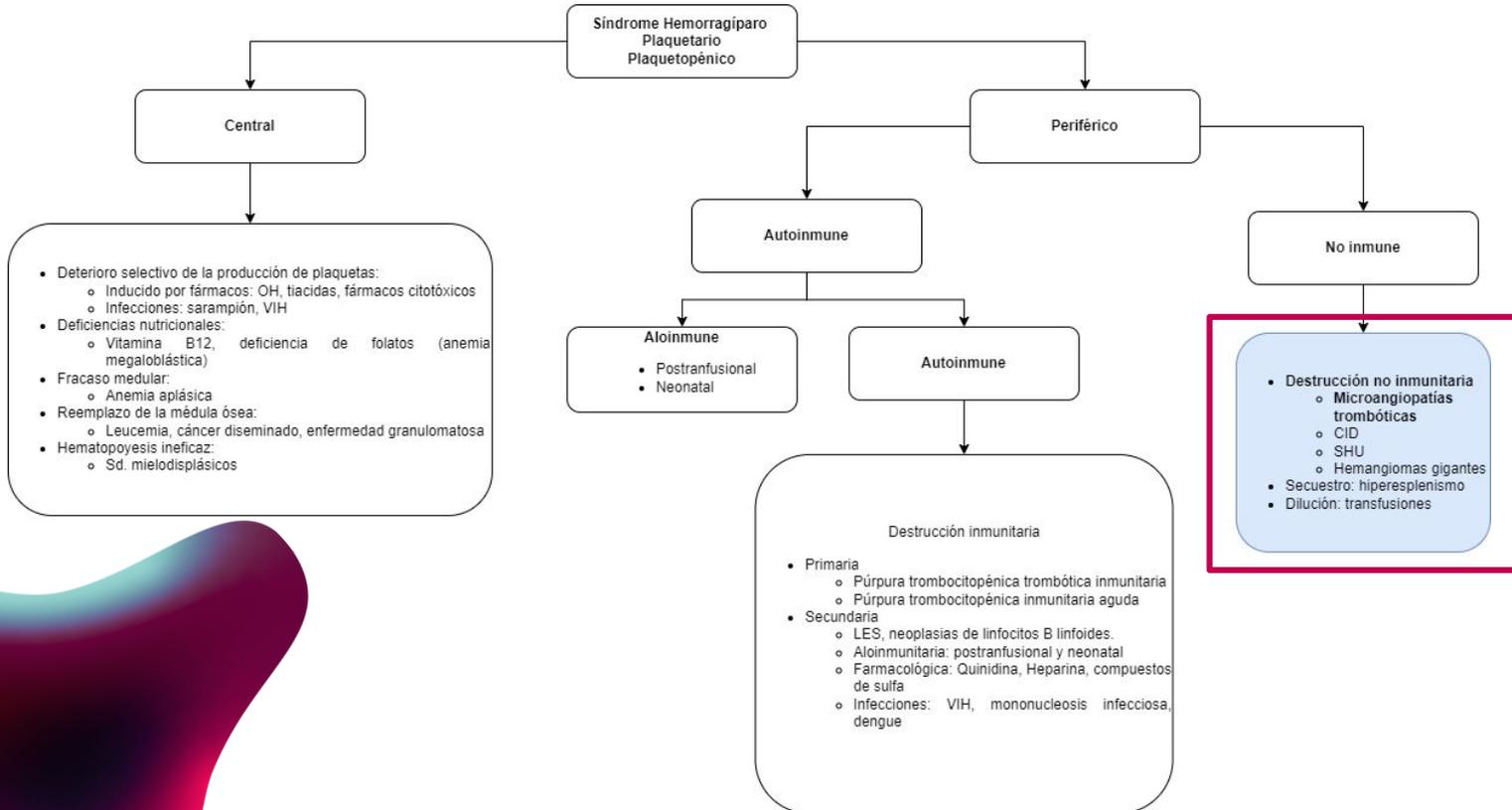
Planteos clínicos

- Anemia severa normocítica y normocrómica, aguda y mal tolerada por SFA
- Síndrome purpúrico-petequial plaquetopénico
- Hiperbilirrubinemia a predominio de fracción indirecta
- Injuria renal aguda - KDIGO I

Planteos clínicos iniciales



Planteos clínicos iniciales

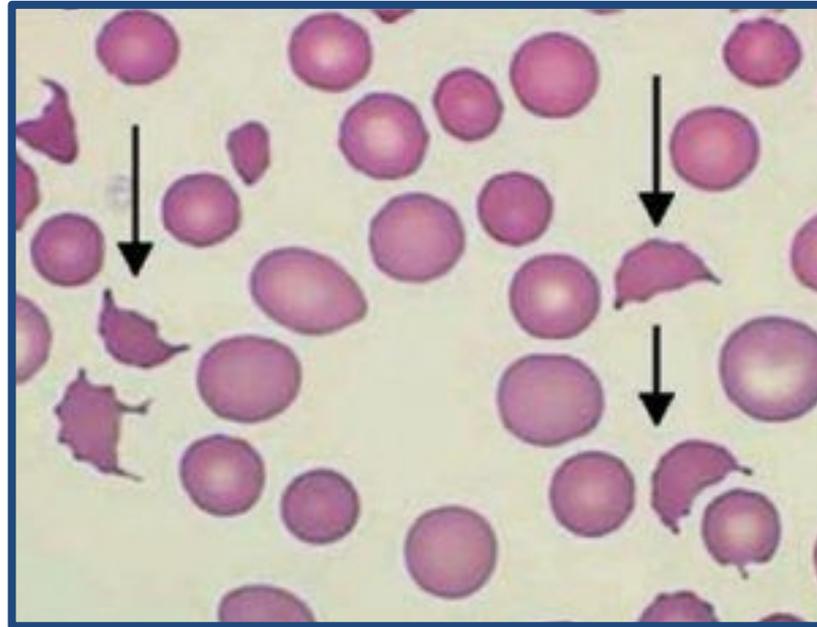


Paraclínica complementaria orientadora

- LDH 800 U/L
- Inmunomediado:
 - **Test de Coombs negativo**
 - ANA negativos
- Infeccioso: serologías VIH, VHB, VHC y VEB negativas
- Función tiroidea, troponinas y complementemia normales
- RNM de cráneo sin alteraciones

Paraclínica complementaria orientadora

→ Lámina periférica: > 5% de esquistocitos





PLASMIC Score		
Parameter	Result	Score
→ Platelet count	<30K	1
→ Creatinine	<2.0	1
→ INR	<1.5	1
→ MCV	<90	1
→ Presence of hemolysis variable	Either: -Retic>2.5% -Undetectable haptoglobin or -iBili>2 mg/dL	1
→ Absence of active cancer		1
→ No prior stem cell or organ transplant		1

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 Apr;4(4):e157-e164. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.

Plasmic Score for TTP

Predict ADAMTS13 deficiency in suspected thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) with high discrimination.

Results

Score

7

Risk group

High risk

Risk of severe ADAMTS13 deficiency (activity level <15%)

72%

- Administración de bolo intravenoso de Metilprednisolona a dosis de 1 gramo.
- Transfusión de 1 volumen de glóbulos rojos.
- Inicio de recambio plasmático terapéutico posterior a extracción de ADAMTS 13.

En suma

- SM. 21 años. Nefrectomizado. HTA severa sin DOB.
- Tetrada clinica dada por :
 - Anemia severa mal tolerada, hemolítica (LDH y BI aumentados), no inmune (test de Coombs negativo), microangiopática (esquistocitos en la LP).
 - Plaquetopenia severa de origen periférico (ausencia de alteraciones de la serie blanca).
 - Sintomas neurologicos
 - IRA KDIGO I.

Púrpura Trombocitopénico Trombótico

Línea temporal



Evolución en sala

➔ Sin respuesta en parámetros hematológicos.
Hb 7 mg/dl - Plq 13.000 mm³ - LDH 580 U/L

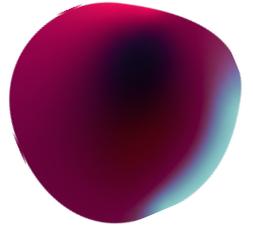
➔ 4 días Prednisona

➔ 4 RP

➔ Primera dosis Rituximab

➔ En las primeras 48 horas del ingreso agrega complicaciones vinculadas al RP:
Bradicardia extrema con requerimiento Dobutamina y reacción alérgica a CPDU.

➔ **14/04/23:**
Tinte icterico -duplica LDH (1.110 U/L).
1 dosis de Ciclofosfamida en bolo en dosis inmunosupresoras.





ADAMTS13 ACTIVIDAD E INHIBIDOR (ADM13) DETERMINACIÓN EN PLASMA

Método: Enzimo Inmuno Ensayo (EIA) / Muestra: Plasma Citrato

	Resultado	Unidad	Intervalo de Referencia
ADAMTS13 INHIBIDOR TÍTULO BETHESDA DETERMINACIÓN EN PLASMA	13.4		Menor de 0.4
ADAMTS13 ACTIVIDAD DETERMINACIÓN EN PLASMA	Menor de 5	%	Mayor de 70
ADAMTS13 INHIBIDOR TAMIZAJE DETERMINACIÓN EN PLASMA	POSITIVO		NEGATIVO

- Confirmación humoral de la existencia de autoanticuerpo en contra ADAMTS13.
- Solicitud para Caplacizumab

Consulta al exterior

➔ **Dudas diagnósticas:** ¿PTT refractario? ¿Otra enfermedad?



- 15 días desde el ingreso: 13 RP, 2 dosis de Rituximab, 1 bolo de Ciclofosfamida, Prednisona.
- Persistencia de plaquetopenia de 6.000 mm³ y LDH elevada 1200 U/L



Previo a considerar refractariedad:

- Existe disfunción en catéter o VVP
- RP con 100% plasma
- Suplementación con ácido fólico
- Rituximab posterior al RP
- Dosis de MP a 1 mg/k/día

Factores precipitando o enmascarando refractariedad:

- Infección en el catéter
- HTA severa



Dr. Eric Mariotte

*Médico Internista e
Intensivista*

*Hospital Universitario de
San Luis, Paris. Centro de
referencia nacional para
PTT.*

Línea temporal



Púrpura trombótica refractaria

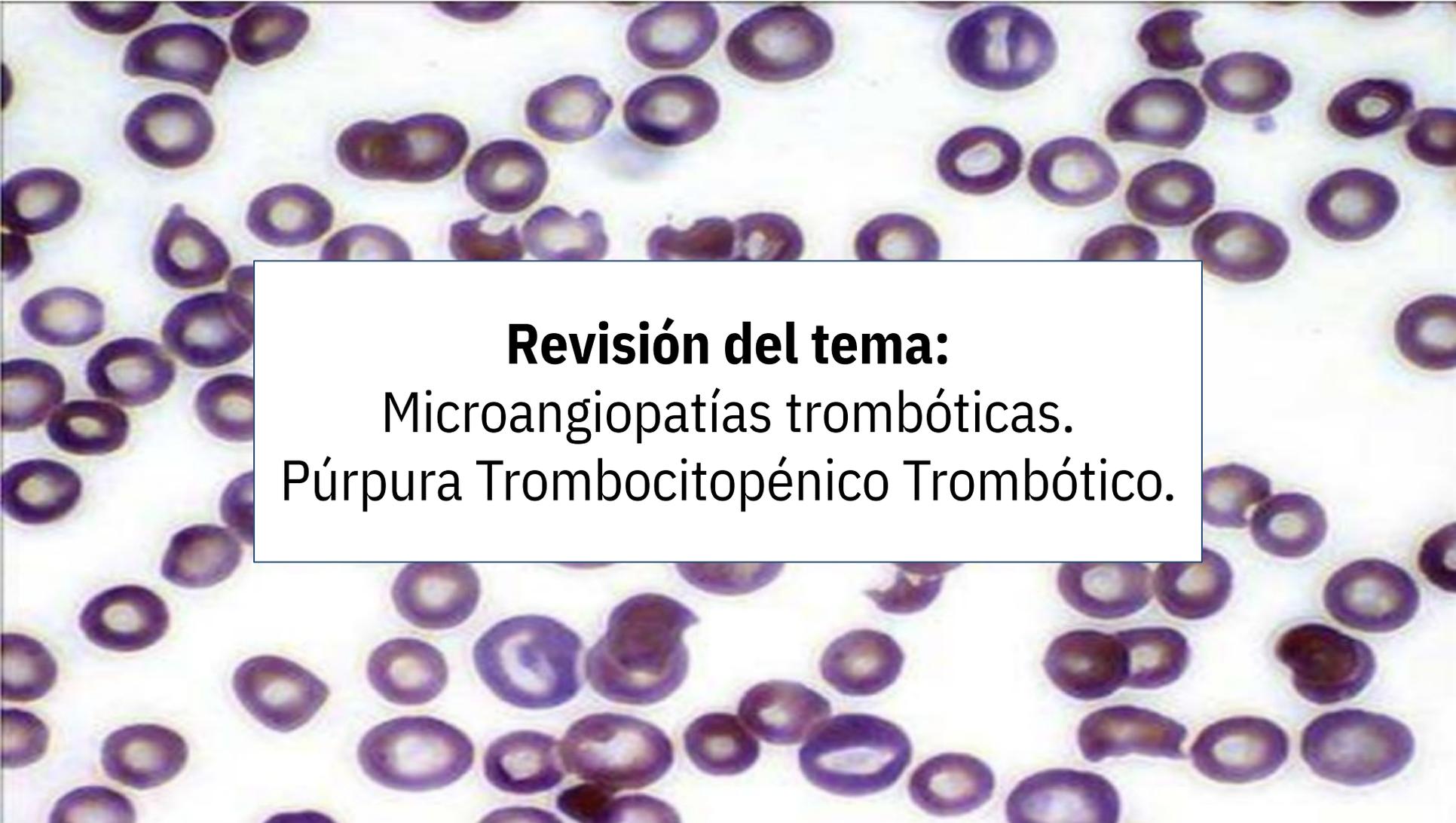
- Enfermedad con presentación atípica, muy poco frecuente desde la introducción de Rituximab y Caplacizumab.
- Comportamiento PTT refractario:
 - Pobre respuesta inicial a tratamiento de primera línea (RP). Usualmente existe respuesta clínica tras 7 - 9 recambios plasmáticos.
- Difícil manejo en sala de Cuidados Moderados.
- Necesidad de trabajo en equipo interdisciplinario y consultas externas.

En suma - esquema terapéutico

- Glucocorticoides:
 - **Metilprednisolona:** 1 bolo iv
 - **Prednisona:** 26 días de tratamiento con 60 mg/día vo
- Recambios plasmáticos: 22 transfusiones
- Inmunosupresores:
 - **Ciclofosfamida:** 1 bolo iv
 - **Micofenolato:** 12 días de tratamiento vo
- Anticuerpos monoclonales:
 - **Rituximab:** 4 dosis iv
 - **Caplacizumab**

Evolución al alta

- Buena evolución, sin necesidad de reingresos sanatoriales.
- Descenso progresivo de Prednisona.
- Dosificaciones semanales de ADAMTS13.

A microscopic view of numerous platelets (thrombocytes) stained with a purple dye. The platelets are small, circular, and have a distinct central area (granules) and a lighter outer ring. They are scattered across the field of view.

Revisión del tema:
Microangiopatías trombóticas.
Púrpura Trombocitopénico Trombótico.

Microangiopatías Trombóticas (MAT)

Grupo heterogéneo de enfermedades de elevada complejidad diagnóstica.

➔ Lesión endotelial con formación de trombos en la microcirculación.

➔ Trombocitopenia + Anemia hemolítica microangiopática (AHMA).

Esquistocitos en frotis y Test de Coombs negativo.

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

Púrpura Trombocitopénico Trombótico (PTT)



Su incidencia y prevalencia exacta se desconocen, aunque probablemente estén subestimadas:

- EEUU: 4 - 6 casos /1.000.000 personas
- Reino Unido: 6 casos/1.000.000 personas
- España: 2-10 casos/1.000.000 personas

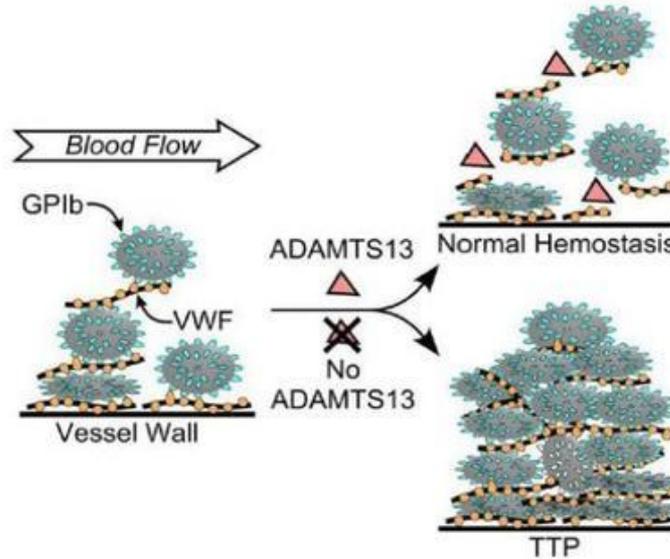


Sexo femenino en proporción 3:2 con hombres.



Tiene un pico máximo de incidencia en la cuarta década de la vida.

Púrpura Trombocitopénico Trombótico (PTT)



Déficit o disfunción de la proteína ADAMTS13.

(A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member **13**)

Figura 3: Patogénesis de la PTT causada por déficit de ADAMTS13. (J. Evan Sadler. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2008 112:11-18)

Púrpura Trombocitopénico Trombótico (PTT)

- **Congénito:** causado por mutaciones en ADAMTS13.
- **Inmune:** causado por anticuerpos anti-ADAMTS13.
 - Primario: sin causa asociada que lo genere.
 - Secundario: conectivopatías, infecciones virales, embarazo, fármacos

Presentación clínica

- Presentación *aguda y gradual*.
- No asocia sintomatología o hallazgos analíticos específicos.

Presenting features of 78 consecutive patients with immune TTP

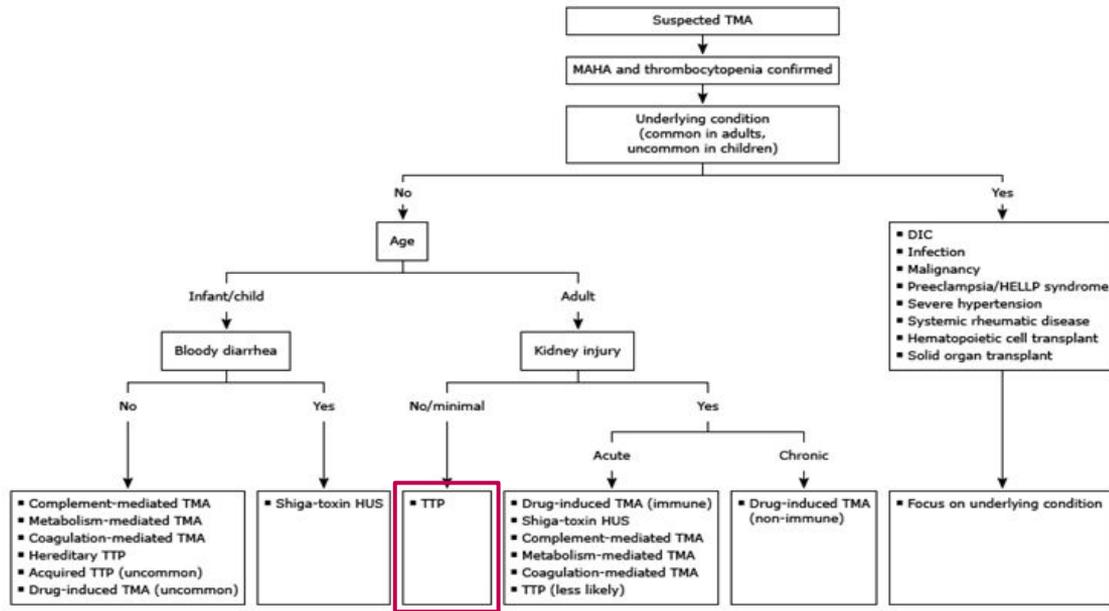
Signs and symptoms	Number affected*
Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)	78 (100%)
Thrombocytopenia	78 (100%)
Neurologic abnormalities	
▪ Severe (coma, stroke, seizure, focal signs)	41 (53%)
▪ Minor (confusion, headache)	21 (27%)
▪ No neurologic abnormalities	16 (20%)
Kidney function abnormalities	
▪ Acute kidney failure [†]	4 (5%)
▪ Reduced kidney function	37 (47%)
▪ Normal kidney function	37 (47%)
Fever	8 (10%)

(+) Síntomas prodrómicos (artromialgias, sintomatología gastrointestinal).

Aproximación diagnóstica

- ¡Es una emergencia médica!

Likely causes of microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia according to presenting findings



Adapted from: George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Eng J Med* 2014; 371:654.

Aproximación diagnóstica

› Lancet Haematol. 2017 Apr;4(4):e148-e149. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30024-8. Epub 2017 Mar 2.

The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura

Matthieu Jamme ¹, Eric Rondeau ²

PLASMIC SCORE

Points	
Platelet count $<30 \times 10^9$ per L	1
Haemolysis variable	1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1
MCV <90 fL	1
INR <1.5	1
Creatinine <2.0 mg/dL	1

Score 0–4: low risk

Score 5: intermediate risk

Score 6 or 7: high risk.

with the exception of antinuclear antibodies, which are typically not available at admission, the PLASMIC score validates the criteria developed by the French TMA Reference Center.⁸ The PLASMIC score applies to all forms of deficit in ADAMTS13, whether genetic or autoimmune. Moreover, compared with the two precedent scores, the PLASMIC score benefits from a statistical advantage, by use of a greater number of patients and by external validation on an independent cohort, allowing a better extrapolation of results.

Diagnóstico

- Clínico, de apoyo analítico.

Diagnóstico presuntivo	Diagnóstico confirmado
<ul style="list-style-type: none">• AHMA + trombocitopenia sin otra causa evidente que lo explique.• Fiebre, síntomas neurológico y/o alteración de la función renal (no son necesarios). <p>→ ¡No debe retrasar inicio terapéutico!</p>	<ul style="list-style-type: none">• Deficiencia severa de ADAMTS13 (actividad < 10% o en algunas ocasiones más elevado) e inhibidor ADAMTS13 en un paciente con AHMA + trombocitopenia que <u>responde a RP</u>.

(+) Evaluación analítica: hemograma completo; lámina periférica; función renal; LDH; bilirrubinemia; haptoglobinemia; test de Coombs directo; crisis.

Tratamiento

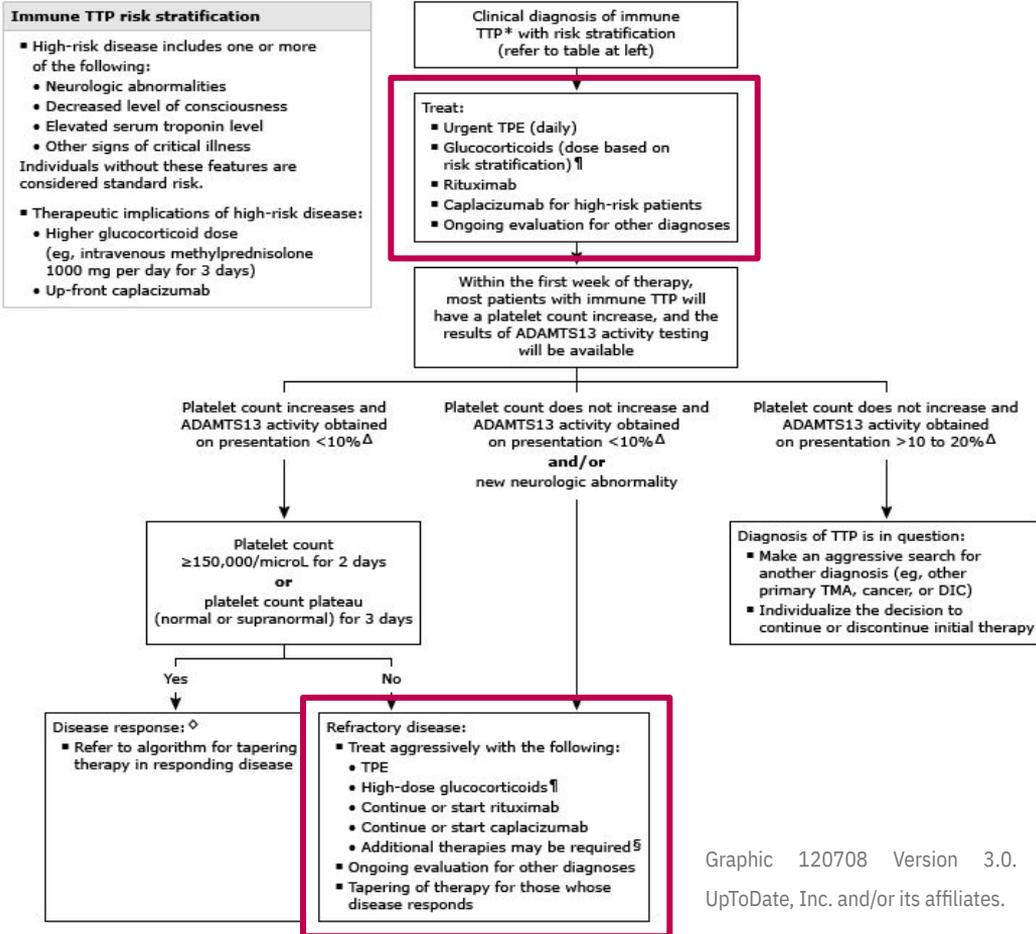
> J Thromb Haemost. 2020 Oct;18(10):2496-2502. doi: 10.1111/jth.15010. Epub 2020 Sep 11.

ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

X Long Zheng¹, Sara K Vesely², Spero R Cataland³, Paul Coppo⁴, Brian Geldziler⁵, Alfonso Iorio^{6 7}, Masanori Matsumoto⁸, Reem A Mustafa⁹, Menaka Pai⁷, Gail Rock¹⁰, Lene Russell¹¹, Rawan Tarawneh¹², Julie Valdes¹³, Flora Peyvandi^{14 15}

Results: The panel agreed on 11 recommendations based on evidence ranging from very low to moderate certainty. For first acute episode and relapses of iTTP, the panel made a strong recommendation for adding corticosteroids to therapeutic plasma exchange (TPE) and a strong recommendation for adding rituximab and caplacizumab.

Algorithm for the initial treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)



Caplacizumab: TITAN - HERCULES trials



Clinical Trial > N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1505533.

Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Conclusions: Caplacizumab induced a faster resolution of the acute TTP episode than did placebo. The platelet-protective effect of caplacizumab was maintained during the treatment period. Caplacizumab was associated with an increased tendency toward bleeding, as compared with placebo. (Funded by Ablynx; ClinicalTrials.gov number, [NCT01151423](#)).

Clinical Trial > N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311.

Epub 2019 Jan 9.

Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Conclusions: Among patients with TTP, treatment with caplacizumab was associated with faster normalization of the platelet count; a lower incidence of a composite of TTP-related death, recurrence of TTP, or a thromboembolic event during the treatment period; and a lower rate of recurrence of TTP during the trial than placebo. (Funded by Ablynx; HERCULES ClinicalTrials.gov number, [NCT02553317](#))



PTT refractario: consideraciones

- Ausencia de respuesta clínica a tratamiento inicial; trombocitopenia persistente; daño orgánico isquémico persistente.
- Entidad clínica extremadamente infrecuente a partir de la introducción del uso de Rituximab y Caplacizumab.
- Evaluación clínica *exhaustiva* del paciente en búsqueda de causas secundarias de PTT.
- **¡Reevaluar diagnóstico!** Se puede presentar una nueva condición clínica subyacente.
- Consideraciones diagnósticas: nueva medición de actividad/inhibidor ADAMTS13.
- Consideraciones terapéuticas:
 - ❑ Primera línea: RP + GCC a altas dosis + Rituximab.
 - ❑ Agregar Caplacizumab a todos los pacientes con PTT refractaria.
 - ❑ De lo contrario valorar terapia inmunosupresiva adicional (Ciclofosfamida, Bortezomib, Ciclosporina, Micofenolato) → **evidencia limitada**.

Mensaje final

- PTT es una enfermedad poco frecuente pero de alta sospecha clínica
- Elevada mortalidad si no es diagnosticada precozmente
- Tratamiento conocido y disponible en nuestro país

Mensaje final



Publicado

https://www.youtube.com/watch?v=0LSd6Fc-gWI&ab_channel=HospitaldeCl%C3%ADnicasDr.ManuelQuintela

04/2024.

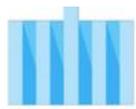
Bibliografía consultada

- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2486-2495. doi: 10.1111/jth.15006.
- 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):2486-2495. doi: 10.1111/jth.15010.
- 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):2486-2495. doi: 10.1111/jth.15009.
- 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):335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311.
- Jamme M, Rondeau E. The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e148-e149. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30024-8.
- 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.
- 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.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland SR, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Taleghani MM, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, Duby C, Tersago D; TITAN Investigators. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016 Feb 11;374(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1505533. PMID: 26863353.
- George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-666. doi: 10.1056/NEJMra1312353.



**Clínica
Médica
B**

Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina
UDELAR



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



GRACIAS MAT

Presentación de un caso clínico