



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Fellow Médico em Transplante de Medula Óssea

AINÁ HENRIQUES MELGAÇO

**MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA APÓS TRANSPLANTE
HAPLOIDÊNTICO DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTE PEDIÁTRICO**

Rio de Janeiro
2022

AINÁ HENRIQUES MELGAÇO

**MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA APÓS TRANSPLANTE
HAPLOIDÊNTICO DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTE PEDIÁTRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Fellow Médico em Transplante de Medula Óssea.

Orientadora: Prof. Dra. Simone Maradei

Revisão Final: Prof. Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA / NÚCLEO DE BIBLIOTECAS

Microangiopatia trombótica após transplante haploidêntico de medula óssea em paciente pediátrico / Ainá Melgaço – Rio de Janeiro, 2021.

Monografia (Fellow Médico em Transplante de medula óssea) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2021.

Orientador: Dra. Simone Maradei.

1. Microangiopatia trombótica. 2. Transplante de medula óssea, 3. Anemia aplástica grave. 4. Transplante haploidêntico. 5. Trombo. I. Simone Maradei. II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Microangiopatia trombótica após transplante haploidêntico de medula óssea em paciente pediátrico: relato de caso.

Ainá Henriques Melgaço

**MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA APÓS TRANSPLANTE
HAPLOIDÊNTICO DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTE PEDIÁTRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Fellow
Médico de Transplante de Medula Óssea.

Aprovado em: de de .

Banca examinadora:

Nome do Orientador

Nome do Avaliador

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2022

RESUMO

MELGAÇO, Ainá Henriques. **Microangiopatia trombótica após transplante haploidêntico de medula óssea em paciente pediátrico**. Monografia. (Fellow Médico em Transplante de Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2022.

O transplante alogênico é o único tratamento curativo para a anemia aplástica grave, entretanto diversas complicações podem ocorrer após o transplante, dentre elas, há a microangiopatia trombótica associada ao transplante (MAT-AT). Uma complicação que pode ser fatal quando não houver a suspeita clínica e as devidas medidas realizadas precocemente. A apresentação clínica mais comum é a tríade: hipertensão, trombocitopenia (ou refratariedade à transfusão de plaquetas) e LDH elevado. Sua incidência é ampla, devido a grande variedade de apresentação clínica. Relato de caso: Paciente de 15 anos com anemia aplástica grave submetido ao transplante haploidêntico materno de medula óssea, evoluindo com complicações graves após o TMO, diversas infecções, doença enxerto contra hospedeiro aguda e microangiopatia associada ao transplante. Paciente tratado com êxito através da suspensão dos inibidores de calcineurinas e rituximab. No último follow-up, paciente com 14 meses pós-transplante, sem outras complicações. A MAT é uma doença que necessita de estudos para melhorar o diagnóstico e estratificação de seu tratamento, a fim de promover maior sobrevida ao paciente.

Palavras-chave: anemia aplástica; microangiopatia; rituximab; transplante de células-tronco hematopoiéticas; transplante de medula óssea; transplante haploidêntico.

ABSTRACT

MELGAÇO, Ainá Henriques. **Thrombotic microangiopathy after haploidentical bone marrow transplantation in a pediatric patient.** Monograph. (Medical Fellow in Bone Marrow transplantation) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2022.

Allogeneic transplantation is the only curative treatment for severe aplastic anemia. However, several complications can occur after transplantation, among them, the transplant-associated thrombotic microangiopathy (AT-TMA), which is a complication that can be fatal when there is no clinical suspicion and appropriate measures taken precociously. The most common clinical presentation is the triad: hypertension, thrombocytopenia (or refractory to platelet transfusion), and elevated DHL. The incidence is wide, due to the wide variety of clinical presentations. Case report: A 15-year-old patient with severe aplastic anemia submitted to maternal haploidentical bone marrow transplantation, evolving with severe complications after BMT, several infections, acute graft-versus-host disease and transplant-associated microangiopathy. Patient successfully treated with discontinuation of calcineurin inhibitors and rituximab. At the last follow-up, the patient was 14 months post-transplant without other complications. TMA is a disease that needs further studies to improve diagnosis and treatment stratification to promote greater patient survival.

Keywords: anemia, aplastic; angiopathy; bone marrow transplantation; hematopoietic rituximab; stem cell transplantation; transplantation, haploidentical.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Potenciais fatores de risco para MAT-AT	2
Tabela 2 — Critérios diagnósticos	3

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Anemia aplástica severa
DECH	Doença enxerto contra hospedeiro
DECHa	Doença enxerto contra hospedeiro aguda
HLA	Antígeno leucocitário humano
LDH	Lactato desidrogenase
MAT	Microangiopatia trombótica
MAT-AT	Microangiopatia trombótica associada ao transplante
SHU	Síndrome hemolítico-urêmica
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TMO	Transplante de medula óssea

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	RELATO DE CASO	4
3	DISCUSSÃO	6
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	7
	REFERÊNCIAS	8

1 INTRODUÇÃO

A microangiopatia trombótica (MAT) é um grupo de desordens caracterizado pela ativação intravascular de plaquetas, resultando na formação de um trombo plaqueta-fibrina, que obstrui a microcirculação. A característica marcante dessa obstrução é a anemia hemolítica microangiopática, com a presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico e consumo de plaquetas e eritrócitos, acarretando plaquetopenia e anemia, hemólise evidenciada pelo aumento de lactato desidrogenase (LDH) e bilirrubina, diminuição da haptoglobina e aumento da necessidade transfusional (DALY *et al.*, 2002).

As desordens classificadas como MAT incluem: púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica (SHU), Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) e a microangiopatia trombótica associado ao transplante (MAT-AT). Essas desordens compartilham de características em comum, mas com o avanço da genômica e histobiologia, estão começando a entender suas diferenças, porém caminham numa via comum de dano endotelial, resultando em MAT e lesão de órgão alvo

Sua incidência é bem ampla, os relatos variam de 0,5 a 76%. Ainda é um desafio estimar a incidência devido à grande variação de apresentação clínica, podendo ir da anemia assintomática, trombocitopenia, lesão renal aguda até doença multissistêmica fulminante. Além disso, pode ser difícil o diagnóstico de MAT pela clínica similar a complicações relacionadas ao transplante, como infecções, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e toxicidade relacionadas a inibidores de calcineurinas (SEABY & GILBERT, 2018).

Os fatores de risco para MAT estão sendo identificados. Eles podem ser divididos em 3 grupos: 1. Inerente ou não modificável, 2. Relacionados ao transplante e 3. Eventos pós-transplante (tabela 1).

A fisiopatologia é complexa e ainda não compreendida totalmente, resultando num ciclo de ativação de células endoteliais que produzem um estado de pró-coagulação, assim, com a ativação de células apresentadoras de antígenos e linfócitos, havendo deflagração da cascata de coagulação de complementos e a formação de microtrombos. Com isso desenvolveu-se a hipótese de três golpes (three hit hypothesis), onde o paciente já tem uma predisposição genética/racial para ativação

do complemento ou alguma injúria pré-existente (1º golpe), submetidos ao regime de condicionamento tóxico causando lesão endotelial (2º golpe) e, por fim, outros agentes desencadeadores como medicações, alorreatividade, infecções e anticorpos (3º golpe) (DVORAK *et al.*, 2019).

Tabela 1 — Potenciais fatores de risco para MAT-AT

1. Inerente ou não modificável	2 . Associado ao transplante	3 . Eventos pós-transplante
<ul style="list-style-type: none"> ● Sexo feminino ● Variante genética ● Raça afro-americana ● Anemia aplástica severa ● Receptor CMV positivo 	<ul style="list-style-type: none"> ● HLA-Mismatch do doador ● Incompatibilidade menor ABO ● Uso de sangue periférico ● Falta de ATG no condicionamento ● Condicionamento mieloablativo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso de inibidor de calcineurina ou sirolimus ● Infecção (Bacteremia ou DFI) ● Infecção viral (HHV-6, CMV, TB) ● DECH aguda

HLA: antígeno leucocitário humano; ATG: timoglobulina anti-timócítica; DFI: doença fúngica invasiva; HHV-6: herpes vírus tipo 6; CMV: citomegalovírus; TB: Tuberculose pulmonar; DECH: doença do enxerto contra hospedeiro (DVORAK *et al.*, 2019).

No diagnóstico ainda não há consenso, mas o padrão-ouro é a biópsia de tecido evidenciando a microangiopatia, porém nem sempre é possível ser realizada devido à gravidade do quadro. Nos critérios clínico-laboratoriais devem ser encontrados 5 dos 7 critérios (tabela 2), os critérios mais precoces serão o aumento de LDH, proteinúria e hipertensão.

Tabela 2 — Critérios diagnósticos

A. microangiopatia diagnosticada em biopsia de tecido; ou B. Critérios clinico-laboratoriais indicativos de MAT (5 em 7)	
Critérios	Descrição
1.LDH	Aumento acima do limite para idade
2.Proteinúria	Relação proteína urinária/creatinina urinária > 2 mg/mg
3.Hipertensão	≤ 18 anos de idade: acima do p95% de pressão arterial para idade, sexo e altura >18 anos: PA acima de 140 x 90 mmHg
4.Trombocitopenia	Contagem de plaquetas abaixo de 50.000 ou queda ≥ 50%
5.Anemia	Hb abaixo do nível para idade e necessidade transfusional
6.Evidência de microangiopatia	Presença de esquizócitos em lâmina de sangue periférico
7. Ativação de complemento terminal	Nível sérico elevado de sC5-9

1,2 e 3 presentes: considerar o diagnóstico, monitorar atentamente (JODELE *et al.*, 2016).

Ainda não há consenso também sobre o tratamento. A primeira medida recomendada é a retirada do imunossupressor (ciclosporina ou tacrolimus), que são citados como maior fator de risco para MAT-AT, podendo-se trocar para outro imunossupressor alternativo, se necessário. Antibioticoterapia adequada é essencial para minimizar infecções fatais em imunodeprimidos, assim como tratamento para hipertensão e suporte dialítico, quando necessário (DALY *et al.*, 2002).

2 RELATO DE CASO

Paciente de 15 anos diagnosticado com aplasia de medula grave com alta necessidade transfusional, sendo indicado o transplante alogênico de medula óssea. Paciente filho único, não encontrado doador não aparentado no banco de doadores. Dessa forma, optou-se pela realização do transplante haploidêntico materno. Submetido ao condicionamento com irradiação corporal total dose total de 1200 cGy; fludarabina 30 mg/m² por 4 dias e ciclofosfamida 14,5 mg/kg por 2 dias. Como profilaxia para doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), administrou-se ciclofosfamida 50 mg/kg em 2 dias; ciclosporina e micofenolato. Doador e receptor possuem mesmo tipo sanguíneo e sorologia para CMV concordantes, IgM- e IgG+.

Paciente recebeu células tronco hematopoiéticas sem estimulação de fator estimulador de colônias de granulócitos coletados de medula óssea, na dose de $2,64 \times 10^6$ CD 34/kg; $4,01 \times 10^8$ células nucleadas totais/kg. Apresentou pega do enxerto 15 dias após a infusão das CTH.

No 12º dia após o TMO, paciente apresentou choque séptico grave procedendo para intubação orotraqueal, associado à disfunção renal com necessidade de hemodiálise. Permaneceu grave, com diversos esquemas antibióticos, antifúngicos e antivirais. Associado ao quadro infeccioso apresentou quadro sugestivo de doença enxerto contra hospedeiro aguda (DECHa) e foi iniciado corticoide 2 mg/kg. Apresentou 3 episódios de desconforto respiratório com necessidade de intubação ao longo da internação e evoluiu para traqueostomia. Fez diálise por 52 dias.

No 38º dia após o TMO, apresentou plaquetopenia, queda acentuada da hemoglobina e presença de esquizócitos em lâmina de sangue periférico. Pela suspeita de microangiopatia trombótica, optou-se pela troca da ciclosporina para tacrolimus e administrada 1 dose de rituximab.

No D+79, paciente apresentou picos hipertensivos, aumento de LDH, bicitopenia com necessidade de transfusão de plaquetas. Havendo nova suspeita de MAT, decidiu-se pela suspensão do tacrolimus e, 4 dias após, foi iniciado sirolimus.

No D+179 após o TMO, apresentou novo quadro com aumento de LDH, plaquetopenia com necessidade transfusional, visualizado esquizócito em lâmina de sangue periférico, então optou-se por suspender sirolimus, sendo feito rituximab por 4 semanas.

Paciente permaneceu bem após o uso do rituximab, sendo suspensa a imunossupressão com aproximadamente um ano.

Após 1 ano e 4 meses do TMO, já sem necessidade transfusional, o paciente foi reinternado com choque séptico refratário e crescimento de *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* em hemocultura, com evolução fulminante. Apresentou volumoso sangramento intracraniano, que progrediu para morte encefálica.

3 DISCUSSÃO

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma opção terapêutica curativa para diversas doenças como leucemias, linfomas, anemia aplástica, mieloma múltiplo e alguns tumores sólidos, porém no decorrer desse tratamento podem acontecer diversas complicações, dentre elas a microangiopatia trombótica, que é possível ser diagnosticada através da tríade: hipertensão, trombocitopenia (ou refratariedade à transfusão de plaquetas) e LDH elevado.

A principal clínica da MAT-TA é o envolvimento renal, mas é importante reconhecer que outros órgãos podem estar associados, como o trato gastrointestinal (dor abdominal, náusea e sangramento), serosite (derrame pericárdico ou pleural), sistema cardiopulmonar (hipertensão arterial pulmonar) e sistema neurológico (confusão, cefaleia ou convulsão) (DVORAK *et al.*, 2019).

Ainda não há um consenso para o diagnóstico de MAT, entretanto, os pacientes que a apresentam, têm alta taxa de mortalidade relacionada ao transplante, demonstrando a importância dos estudos para desenvolver critérios diagnósticos e melhor manejo desses pacientes.

O tratamento pode ser dividido em duas etapas: tratamento de suporte e o tratamento com medicações-alvo.

No tratamento de suporte, a primeira medida seria a retirada do inibidor de calcineurina, tratamento adequado para hipertensão, tratar adequadamente as infecções, diálise e plasmaférese, quando necessário.

No tratamento com medicações-alvo, o uso do anticorpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) como terapia empírica vem sendo muito positiva, alcançando total resolução e agindo como agente imunomodulador. O defibrotide também pode ser uma promessa com ação na agregação plaquetária e proteção endotelial.

A medicação mais promissora no momento é o eculizumab, um inibidor do complemento terminal muito eficiente na SHU atípica. Essa medicação é um anticorpo monoclonal que se liga ao complemento C5, bloqueia a produção de C5a pró-inflamatório e ataca a membrana do complexo C5b-C9 (JODELE *et al.*, 2014; DVORAK *et al.*, 2019).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MAT-TA ainda é uma grande causa de morbimortalidade após o transplante. Porém, com o advento das novas medicações, como o eculizumab, pode-se ter o controle dos quadros potencialmente graves, quando tratados a tempo.

Apesar dos avanços, ainda precisamos de mais estudos para melhor compreensão de sua fisiopatologia e estratificação no diagnóstico. Assim melhoraremos seu tratamento, aumentando a sobrevida dos pacientes após o transplante.

REFERÊNCIAS

DALY, A.; XENOCOSTAS, A.; LIPTON, J. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. **Bone Marrow Transplantation**, v. 30, n. 11, p. 709–715, 2002.

DVORAK, C. C.; HIGHAM, C.; SHIMANO, K. A. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Practical Approach to Diagnosis and Management. **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, p. 133, 2019.

JODELE, S. *et al.* Eculizumab Therapy in Children with Severe Hematopoietic Stem Cell Transplantation–Associated Thrombotic Microangiopathy. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 4, p. 518–525, 2014.

JODELE, S. *et al.* New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 54, n. 2, p. 181–190, 2016.

SEABY, E. G.; GILBERT, R. D. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. **Pediatric Nephrology**, v. 33, n. 9, p. 1489–1500, 2018.