

Relato de caso de microangiopatia trombótica pós transplante alogênico de medula óssea tratado no Instituto Nacional do Câncer

Laura Guimarães Corrêa Meyer, Maria Claudia Rodrigues Moreira, Simone Cunha Maradei e Ingrid Erica Pereira Arcuri
Instituto Nacional de Câncer (INCA), Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

INTRODUÇÃO

A microangiopatia trombótica associada ao transplante de medula é definida de forma geral como uma endotelite multifatorial com infecções, drogas, uso de inibidores de calcineurina e a própria DECH atuando como elicitadores do processo inicial. Entre os órgãos afetados o rim é o mais frequente, mas também pode acometer cérebro, coração, pulmão e intestino. É uma complicação grave e potencialmente fatal, com taxa de mortalidade nos casos graves de 55 a 100%. Naquelas que sobrevivem é associada a alta morbidade.

Sua fisiopatologia é a lesão endotelial de pequenos vasos, que libera citocinas inflamatórias, ativando a agregação plaquetária, e formando trombos na microvasculatura dos órgãos. Esse processo leva ao consumo exacerbado de plaquetas e fatores de coagulação, e à injúria mecânica dos eritrócitos causando uma anemia hemolítica microangiopática. Cronicamente o edema de íntima leva a fibrose dos pequenos vasos, que ocasiona dano permanente dos órgãos.² Esse é o mecanismo principal de lesão dos diferentes órgãos na MAT, assim como na SHUa e PTT. Apesar da fisiopatologia semelhante, quando ocorre pós transplante é considerada uma doença diferente. Na MAT pós TMO não há deficiência de ADAMTS13 como PTT e geralmente não responde a plasmáfereze isolada.² Também difere da SHUa por ser um processo limitado, que pode melhorar com suspensão dos fatores de risco nos casos leves, e nos casos graves, quando há resposta ao tratamento instituído é possível sua interrupção.

Entre os órgãos afetados o rim é o mais frequente, mas também pode acometer cérebro, coração, pulmão e intestino.⁴ O acometimento renal é caracterizado por diminuição da taxa de filtração glomerular, proteinúria e hipertensão (HAS). A creatinina alterada associada a DHL elevada, HAS e proteinúria tornam o diagnóstico de MAT pós TMO altamente provável. No pulmão apresenta-se como hipertensão pulmonar recém adquirida, podendo ser seguida por insuficiência atrio-ventricular direita. No trato gastrointestinal é comum apresentar diarreia e vômitos, com intensa dor abdominal e sangramento devido a isquemia da microvasculatura intestinal. O quadro intestinal é muito semelhante a doença enxerto versus hospedeiro, podendo ocorrer as duas patologias concomitantemente. As alterações neurológicas podem se apresentar como cefaleia, confusão mental, convulsões e alucinações. A manifestação neurológica mais comum é a síndrome PRES. Polissierose e edema generalizado também são complicações frequentes da MAT. Quando há derrame pleural, pericárdico ou ascite refratários, é necessária investigação.⁴

A etiologia é multifatorial, sendo os principais fatores de risco altas doses de quimioterapia (bussulfan, cisplatina e fludarabina), radioterapia, doador não relacionado, mismatch HLA, inibidor de calcineurina, doença enxerto versus hospedeiro (grau II a IV) e infecções.² As infecções virais como CMV, adenovírus, parvovírus B19 e BK vírus, também estão relacionadas.¹

Os critérios diagnósticos são estabelecidos por elevação de LDH, anemia hemolítica progressiva com COOMBS negativo, trombocitopenia progressiva, redução de haptoglobina, presença de esquizócitos no sangue periférico, alterações neurológicas e insuficiência renal sem outras possíveis causas. A dosagem de C5b-9 e a monitorização contínua de proteinúria e hipertensão nos pacientes de risco, também podem ajudar na suspeita e confirmação diagnóstica.² A biópsia confirmando microangiopatia trombótica, quando possível, também pode ser considerada um critério maior para o diagnóstico.¹

Como o entendimento da doença ainda é recente, o tratamento ainda não é bem estabelecido. A primeira medida é a suspensão dos possíveis fatores desencadeantes, em especial dos inibidores de calcineurina que são um importante fator de risco. Imediatamente após, deve-se iniciar plasmáfereze, que deve ser feita diariamente até resolução da microangiopatia. É esperado que isso ocorra no período de duas a três semanas.¹ Quando a plasmáfereze não é suficiente para o controle da patologia, devemos lançar mão de outras estratégias. As drogas mais estudadas são rituximab, defibrotide, vincristina e eculizumab. O rituximab atua como imunomodulador. É utilizado como segunda linha no tratamento das TTPs refratárias, pois previne a formação de anticorpos anti ADAMTS13. A sua utilização foi extrapolada para o tratamento da MAT pós TMO. Só existem trabalhos retrospectivos com número pequeno de pacientes, mas há descrita resposta de 67% com uso de rituximab, com ou sem plasmáfereze associada.⁷ O defibrotide tem atividade fibrinolítica e antitrombótica, é estudado principalmente para pacientes com doença veno-oclusiva hepática (VOD). Sua função está correlacionada com a proteção do endotélio contra apoptose induzida pelo fator alfa de necrose tumoral (TNF α). Numa pequena série de 12 pacientes observou-se resposta completa em 42% dos casos e parcial em 25% dos casos, mas ainda não é aprovado nos EUA e só recentemente está disponível no Brasil.⁶ A vincristina atua de três maneiras: inibindo a produção de auto anticorpos, na imunomodulação do endotélio, e alterando a membrana plaquetária impedindo sua ligação ao FVW. A dosagem e frequência do tratamento não são bem estabelecidas, mas também apresentou em série retrospectiva com 16 pacientes resposta de 69%.⁶ A compreensão das vias do sistema complemento na SHUa e ADAMTS13 na PTT, trouxeram novas possibilidades terapêuticas para essas patologias. Na MAT pós TMO as duas vias do sistema complemento estão afetadas, justificando o uso de moduladores do sistema complemento naqueles pacientes com pior prognóstico.¹ O eculizumab é um anticorpo monoclonal humano que se liga à proteína C5 do complemento, evitando a formação do complexo de ataque à membrana e ativação do sistema complemento. Também só existem pequenas séries retrospectivas relatadas, com resposta global semelhante às drogas anteriores.⁶ Deve ser usado como monoterapia, pois a troca de plasma pode reduzir a meia vida da medicação de 12 dias para 1,3 horas e pode aumentar o nível de C5 disponível para ativação. Tem como principal complicação infecção por microrganismos encapsulados, e por isso nos pacientes pós transplante é necessária além da vacinação, a profilaxia com penicilina.⁶

Não há consenso sobre a estratégia terapêutica nos casos graves. Devem ser pesados riscos e benefícios, avaliados efeitos colaterais das drogas, disponibilidade das mesmas, e a experiência de cada serviço. Compartilhar a experiência do nosso serviço no tratamento de um caso com evolução grave e desfecho favorável, se torna de extrema relevância.

RELATO DE CASO

Paciente L.A.S., masculino, 19 anos, estudante, diagnosticou leucemia linfoblástica aguda B comum em agosto de 2014. Na chegada apresentava 20.080 leucócitos totais com 38% de blastos no sangue periférico. Líquor sem células neoplásicas. Na análise da medula apresentava imunofenotipagem com 65% de blastos, cariótipo 48,XY,+8,+9, e a trissomia do cromossomo 8 foi confirmada por FISH (23% das 100 células analisadas). O cromossomo Filadélfia e MLL foram negativos na investigação molecular. O paciente foi tratado com protocolo BFM 2002 alto risco até fevereiro de 2015. Apresentava doença residual mínima positiva 1% no D33 do protocolo, e por isso foi encaminhado para transplante alogênico de medula óssea. Doadora disponível era irmã totalmente compatível.

Internou para realizar transplante de medula em março de 2015. A fonte de células tronco foi medula óssea. Foi feito protocolo com ciclofosfamida (120mg/kg dose total) e irradiação corporal total (1200 cGy dose total). Utilizou metotrexato (D1, D3 e D6) e ciclosporina como profilaxia de doença enxerto contra hospedeiro (DECH). Apresentou durante o condicionamento somente intercorrências infecciosas e teve alta no dia 17 de abril de 2015.

Durante o seguimento ambulatorial teve diagnóstico de DECH aguda de pele e trato gastrointestinal. Apresentava sensibilidade ao corticóide, porém era cortico-dependente. Dessa forma, durante a tentativa de

desmame apresentava episódios de recidiva da DECH, tanto do quadro cutâneo como sintomas de trato gastrointestinal. Permaneceu em uso de prednisona oral com variações da dose, e ciclosporina contínuos até janeiro de 2016. Nesse período houve nova piora das lesões de pele, acompanhada pela alteração das enzimas hepáticas, corroborando para o diagnóstico de DECH hepática. A dose do corticóide foi ajustada para 1mg/kg de prednisona e iniciamos UVBNB. Em fevereiro de 2016 paciente teve infecção urinária por BK vírus sendo necessária internação hospitalar.

Uma semana após a internação começou a apresentar hipertensão de difícil controle, elevação de LDH (5.252 UI/L), piora da função renal (creatinina chegou a 4,4 mg/dL), aumento de bilirrubinas (bilirrubina total de 7,9 mg/dL) e queda do número de plaquetas (15.000/mm3, número basal de plaquetas era 100.000/mm3). Suspeitou-se então de microangiopatia trombótica pós transplante, confirmada pela lâmina de sangue periférico que mostrava fragmentação de hemácias, com mais de 10 esquizócitos por campo. Nesse momento foi suspensa a ciclosporina e iniciada plasmáfereze. Fez 8 sessões de plasmáfereze do dia 2/3/2016 ao 9/3/2016, porém não houve melhora do quadro, mantendo a piora da função renal.

Diante deste quadro, optamos pelo tratamento com eculizumab, na dose de 900mg semanais com início em 10/03/16. A partir do início da terapia paciente apresentou melhora clínica e laboratorial expressivas. Foram administradas na internação doses nos dias 10, 16, 25 e 31 de março, e após quarta dose já apresentava creatinina e bilirrubina normais, LDH de 732 UI/L e plaquetas de 56.000/mm3. Seguiu ambulatorialmente fazendo dose de 1200mg a cada 2 semanas. Por manter estabilidade clínica e laboratorial, optamos por suspensão da droga no início de julho de 2016, 5 meses após seu início.

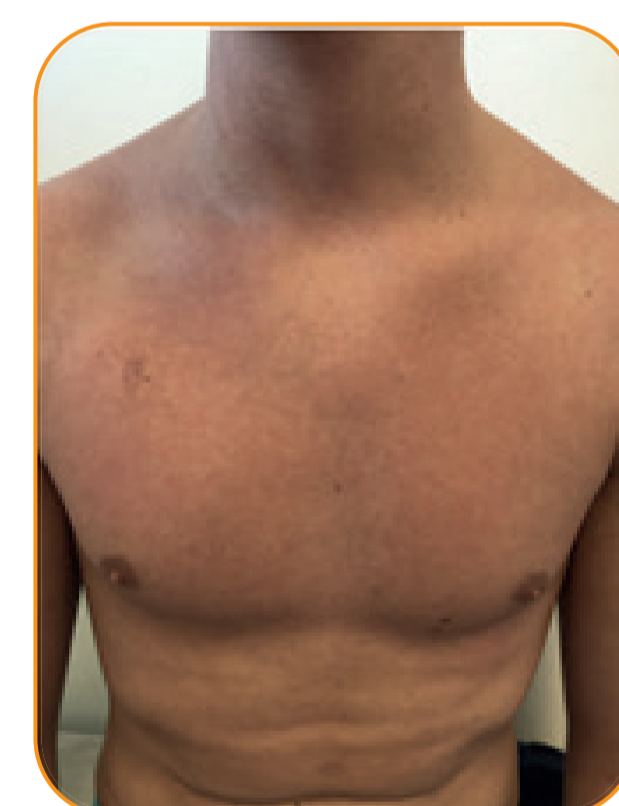
Paciente segue em tratamento ambulatorial para controle de DECH crônica de pele e intestino com o uso de micofenolato e prednisona. Não apresentou novos episódios de MA.

DISCUSSÃO

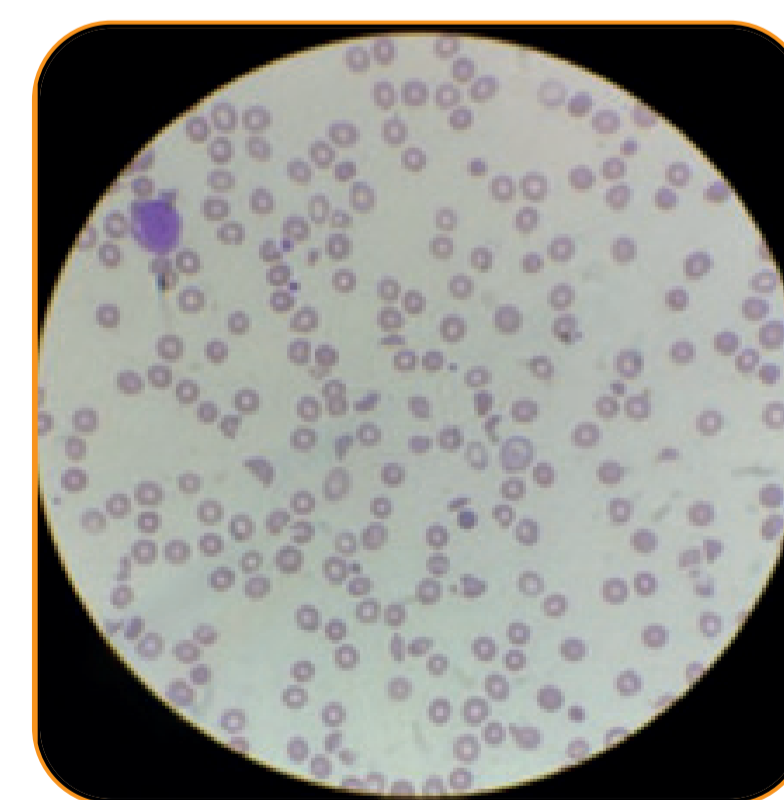
A microangiopatia trombótica pós transplante de medula é uma patologia grave com alto índice de morbidade e mortalidade. A detecção e tratamento precoces podem mudar o desfecho clínico do paciente. Dentro do contexto do transplante, existem vários diagnósticos diferenciais que podem dificultar o diagnóstico da MAT. É, portanto, fundamental monitorar ativamente alterações mais precoces, como proteinúria e hipertensão, nos pacientes de maior risco.

A retirada dos possíveis fatores desencadeantes, em especial os inibidores de calcineurina, e início imediato da plasmáfereze, são as medidas iniciais bem estabelecidas. Geralmente a resposta à plasmáfereze não é tão eficiente como em outras microangiopatias, e quando não há resposta, o tratamento de segunda linha é controverso. Pela fisiopatologia da doença e mecanismo de ação da droga, o eculizumab parece ser a droga mais promissora. Contudo existem apenas estudos retrospectivos com pequenas séries de pacientes que não mostram diferenças significativas na sobrevida global. Além disso, o custo deste tratamento é desproporcional às outras opções terapêuticas, dificultando seu acesso e implementação.

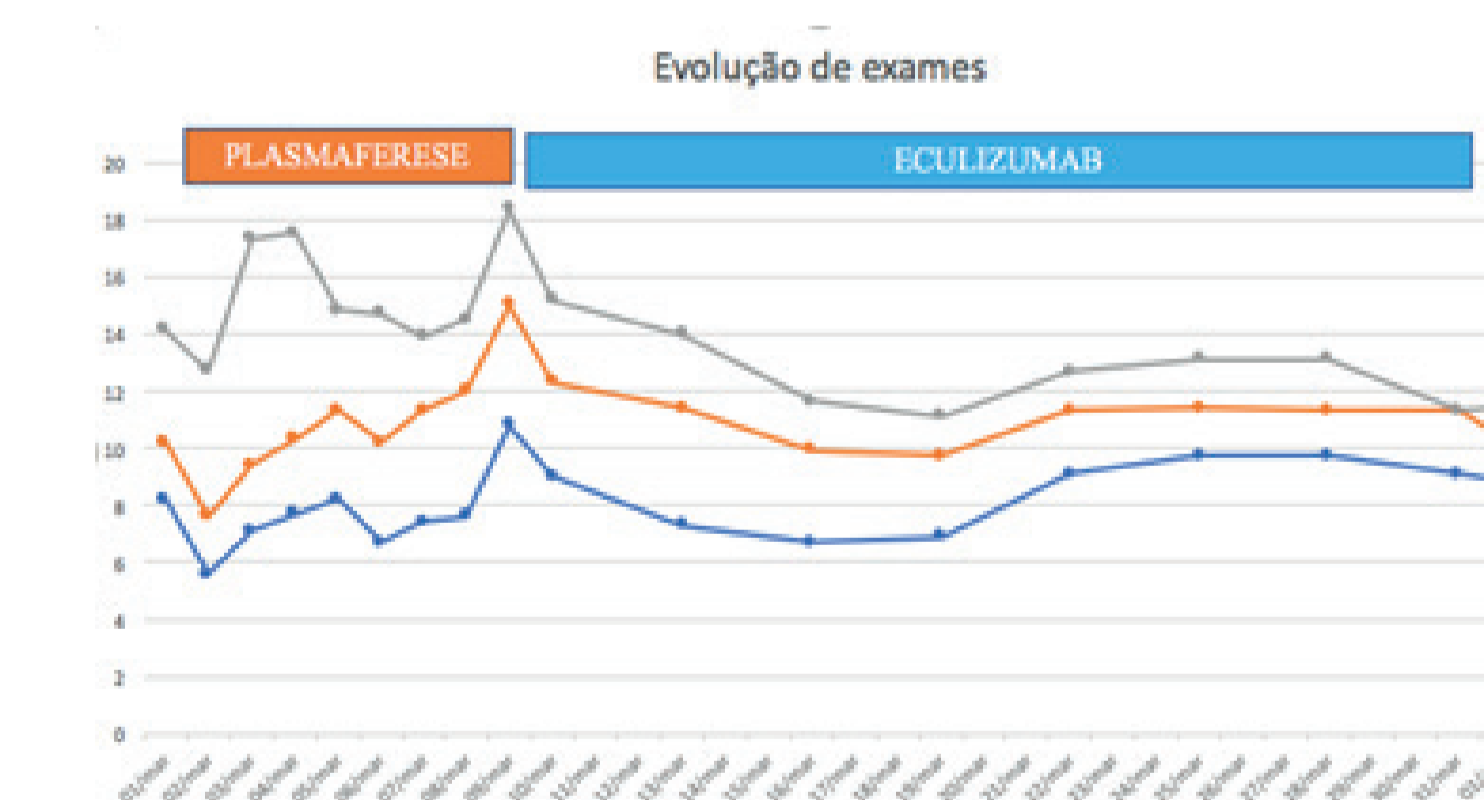
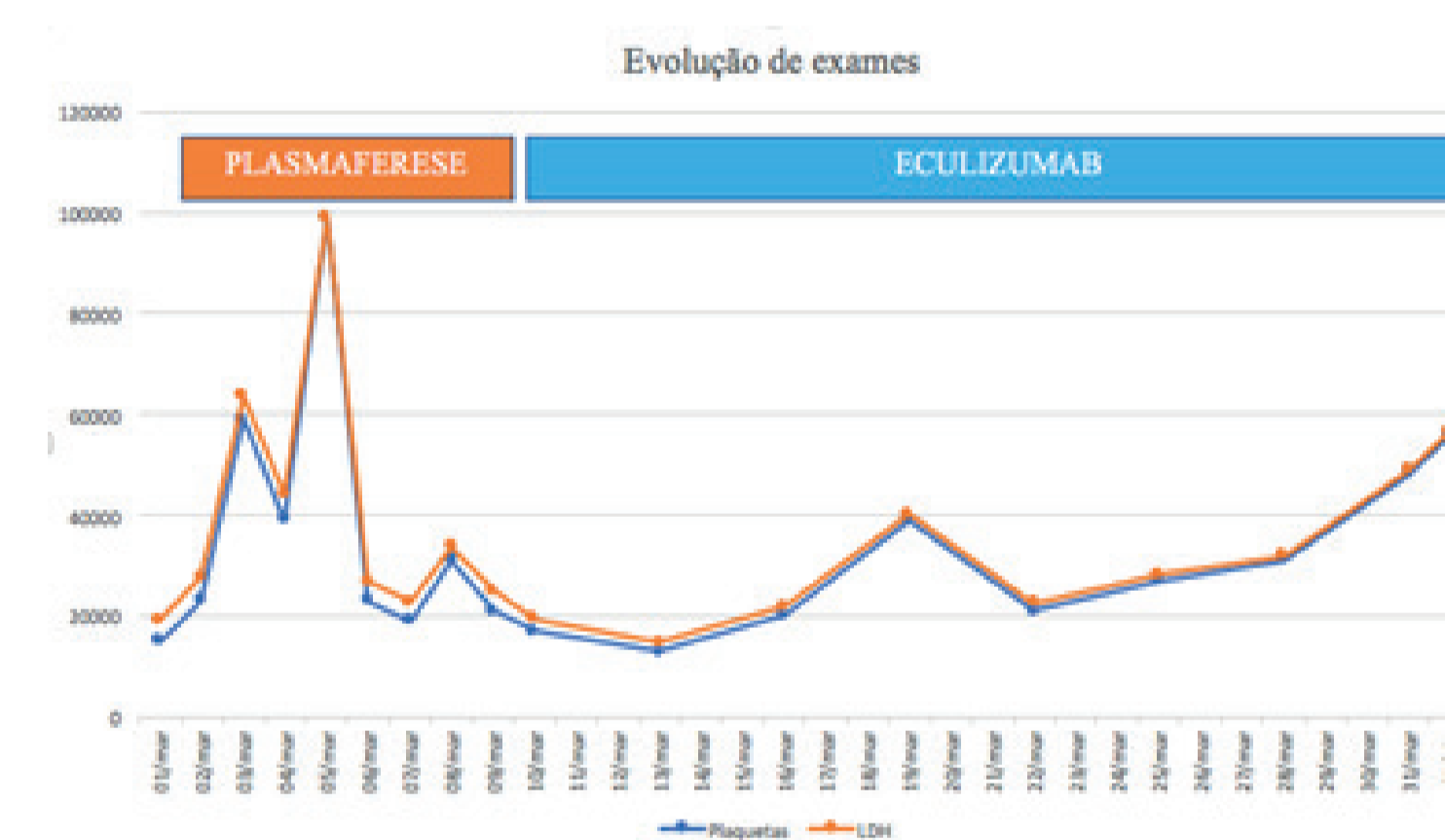
O tratamento da MAT pós TMO se mantém um desafio. Devemos considerar as características do doente, experiência do serviço e disponibilidade de medicações para definição da melhor terapia.



(DECHa pele)



(Fragmentação de hemácias no sangue periférico)



BIBLIOGRAFIA

1. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury (Jodele et al., 2015)
2. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment (Rosenthal, 2016)
3. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults (Jodele et al., 2014)
4. The genetic fingerprint of susceptibility for transplant-associated thrombotic microangiopathy (Jodele et al., 2016)
5. Hematopoietic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy (Elsallabi et al., 2016)
6. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options: Treatment Review of Thrombotic Microangiopathy (Kim et al., 2015)
7. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy (Jodele et al., 2013)
8. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplant associated-thrombotic microangiopathy (Laskin et al, Blood 2011)