

# Microangiopatía trombótica post-TPH. La complejidad de su diagnóstico y tratamiento

## Tercer premio

### Premios de casos clínicos del I curso Internacional de Avances en Nefro-Oncología Pediátrica

Andrea Urtasun Erburu<sup>1</sup>, María Fabregat Farrán<sup>1</sup>, Júlia Marsal Ricomà<sup>1</sup>, Pedro Arango Sancho<sup>2</sup>, Cristina Larrosa Espinosa<sup>1</sup>, Ana José Navarro García<sup>1</sup>, Nazaret Sánchez Sierra<sup>1</sup>

1. Servicio Oncología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

2. Servicio Nefrología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

## RESUMEN

La microangiopatía trombótica (MAT) es una complicación del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) cuya mortalidad puede alcanzar el 80 %. Se trata de una disfunción multisistémica y multifactorial consecuencia de la disregulación del sistema del complemento. La EICH o el propio TPH puede precipitar la aparición de MAT en cualquier paciente, y existen indicios de que portadores de determinados polimorfismos presentan un riesgo mayor. El riñón es el órgano más frecuentemente afectado.

Se presenta el caso clínico de un niño de 8 años que desarrolla MAT post-TPH haploidéntico en contexto de enfermedad injerto contra huésped (EICH) e inmunosupresión, con una evolución agresiva de la enfermedad a pesar del tratamiento multisistémico.

El paciente debuta 20 meses post-TPH con hipertensión arterial (HTA) y tendencia anémica, presentando un mes después citopenias hemolíticas graves, proteinuria y fallo renal (IR). Ante la alta sospecha de MAT, se realiza estudio del complemento y biopsia renal, evidenciándose consumo de C3, aumento del complejo C5b-9 y signos anatomopatológicos típicos de microangiopatía. Pese a la administración precoz de eculizumab como terapia dirigida a frenar el consumo del complemento, y pese a la optimización del tratamiento antihipertensivo e inmunosupresor (incluida la realización precoz de plasmáferesis), el paciente desarrolla una poliserositis grave en forma de derrame pleural-pericárdico, anasarca refractaria y fallo multiorgánico, con desenlace fatal.

Es fundamental mantener un alto índice de sospecha de MAT, ya que sus manifestaciones pueden ser atípicas y/o tardías y el inicio precoz del tratamiento es el mayor factor pronóstico de la enfermedad.

## Palabras clave:

Microangiopatía trombótica, trasplante de progenitores hematopoyéticos, complemento, eculizumab.

## Abreviaturas:

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos  
postTPH: Post-trasplante de progenitores hematopoyéticos  
TA: Tensión arterial  
HTA: Hipertensión arterial  
MAT: Microangiopatía trombótica  
EICH: Enfermedad injerto contra huésped  
LLA: Leucemia linfoblástica aguda  
Hb: Hemoglobina

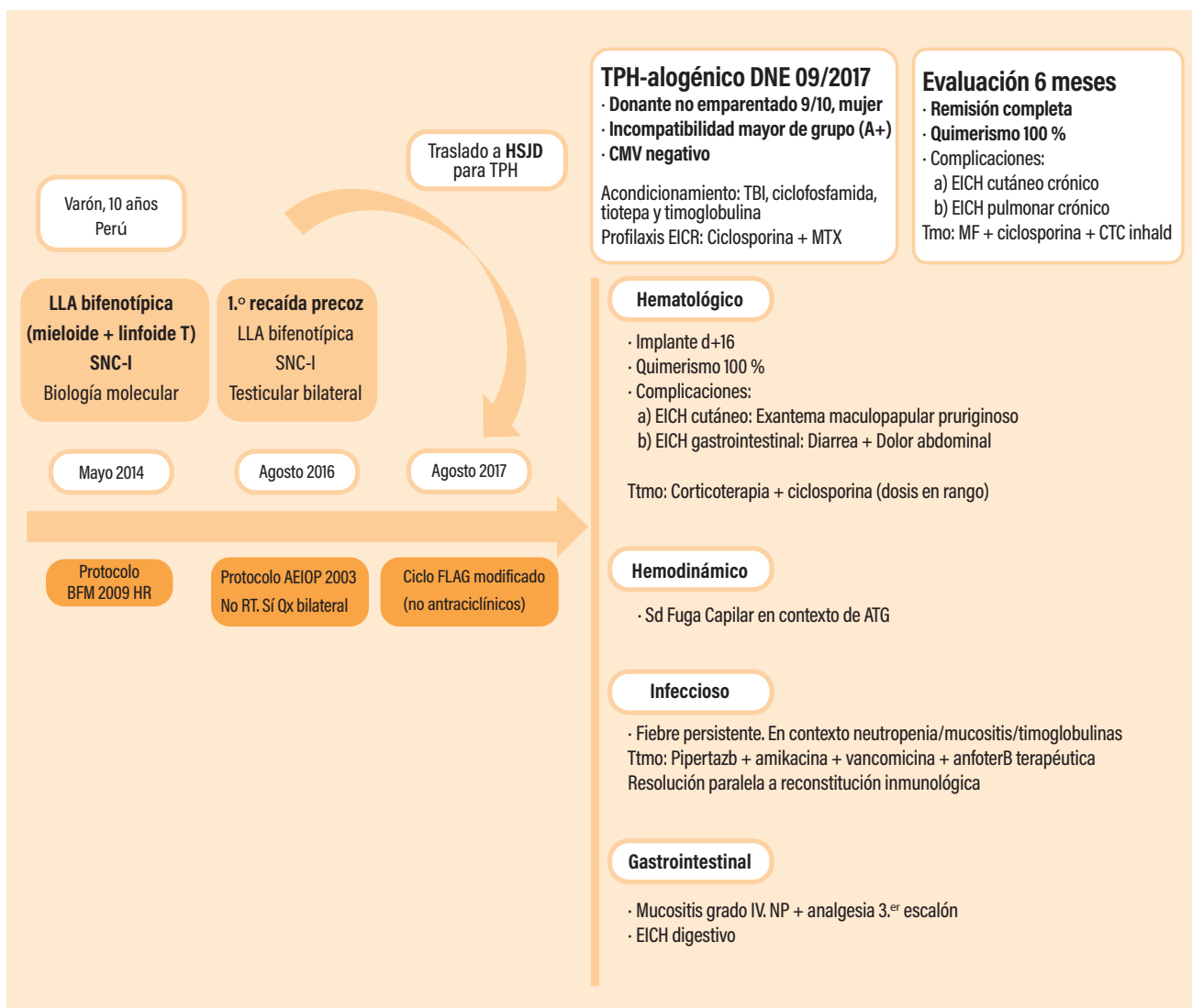
## Correspondencia

Recibido: 25/7/21. Aceptado 27/8/21

## CASO CLÍNICO

Niño de 8 años de origen peruano, con diagnóstico en agosto 2016 de recaída combinada precoz (medular y testicular bilateral) de leucemia linfoblástica aguda (LLA) bifenotípica. Es trasladado al Hospital Sant Joan de Deu para la realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) haploidéntico de donante no emparentado en septiembre 2017, en situación de remisión completa tras sucesivos ciclos de quimioterapia. Si bien presenta algunas complicaciones durante el TPH, como enfermedad injerto contra huésped (EICH) cutáneo y digestivo que precisa de inmunosupresión, fiebre y neutropenia por la que recibe antibióticos, antivíricos y antifúngicos, y mucositis grado IV que requiere de mórficos y nutrición parenteral, la evolución del paciente es favorable con un implante medular en el día +16 y quimerismo

Figura I. Evolución clínica del paciente.



del 100 %, permitiendo el alta y continuando los controles en Consultas Externas (Figura I).

Durante los meses posteriores el paciente desarrolla EICH a nivel cutáneo en forma de eritema palmoplantar y torácico; EICH digestivo en forma de deposiciones diarréicas profusas; y EICH pulmonar con bronquiolitis obliterante y disminución de la capacidad pulmonar. Requiere de corticoterapia sistémica y local, inmunosupresores, terapia PUVA y plasmaféresis.

En mayo 2019 el paciente presenta hipertensión arterial (HTA) de origen multifactorial. Se evidencia tendencia anémica leve y proteinuria de rango no nefrótico, manteniendo un filtrado glomerular normal.

En escasas semanas la HTA se agrava precisando amlodipino para su control; la anemia empeora y muestra signos de hemólisis no inmune con Hb 6,6 g/dl, haptoglobina <40, 16 esquistocitos/campo y test de Coombs negativo, y asocia trombopenia grave; la proteinuria alcanza rango

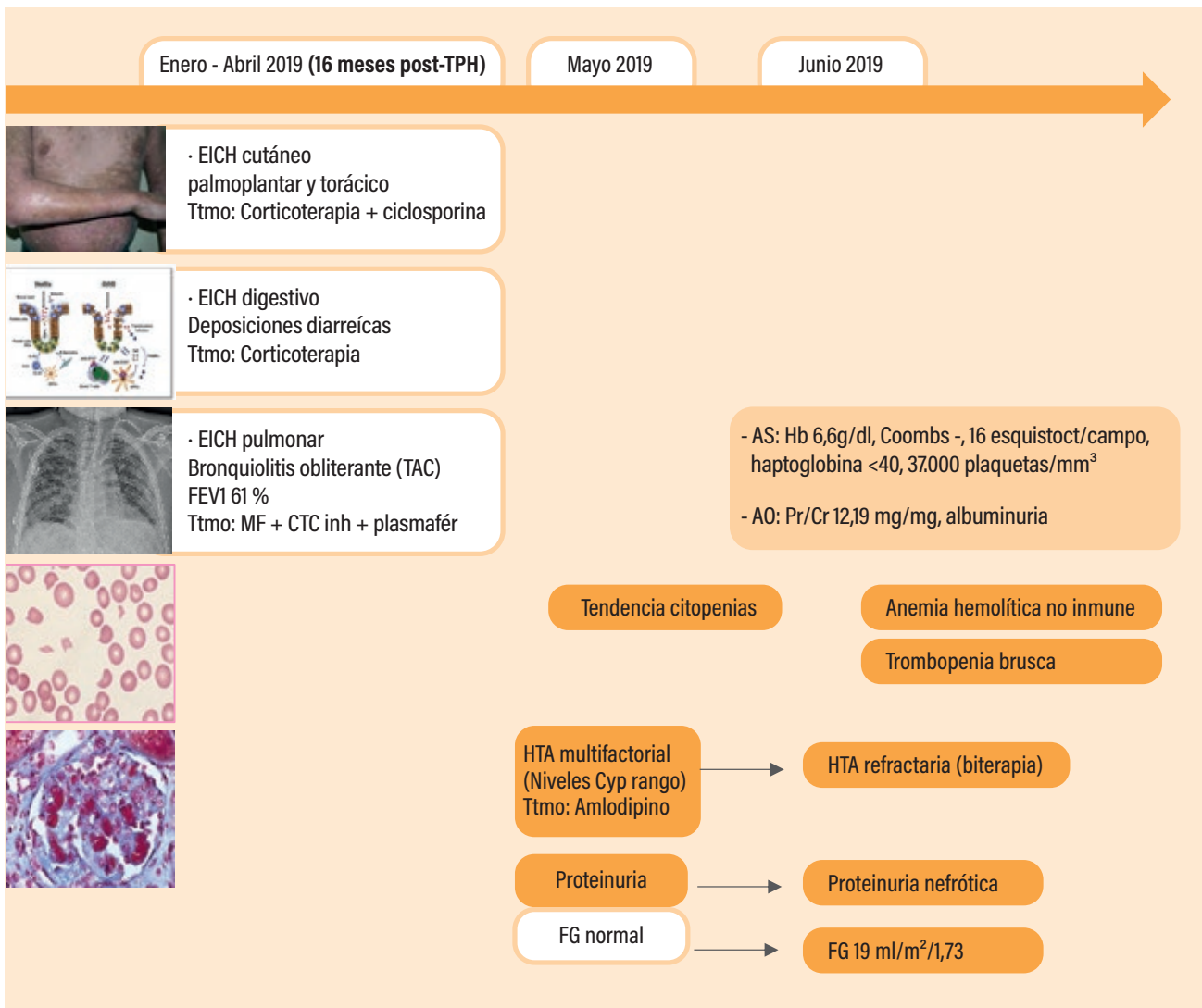
nefrótico y la función renal empeora hasta presentar un filtrado glomerular de 19 ml/m<sup>2</sup>/1,73 (Figura II).

Ante la alta sospecha de microangiopatía trombótica (MAT) se realiza estudio del complemento que evidencia consumo C3 y aumento del complejo C5b-9. Se inician los trámites de solicitud de eculizumab. El ecocardiograma describe aumento de presión ventrículo izquierdo y aumento de resistencia vascular pulmonar, compatible con complicaciones secundarias a la microangiopatía.

Tras garantizar una correcta situación hemodinámica del paciente, se realiza una biopsia renal cuya anatomía patológica describe engrosamiento capilar, hematíes fragmentados, fibrina y trombos de plaquetas en la luz vascular y una matriz mesangial edematosa. En definitiva, signos de microangiopatía trombótica que confirman la sospecha diagnóstica (Figura III).

Se intensifica el tratamiento multisistémico con especial atención al control de la tensión arterial, la EICH y la pro-

Figura II. Evolución clínica del paciente.



filaxis antiinfecciosa, mediante el cual se consigue durante las primeras semanas un mejor control de la TA y la función renal, evidenciando descenso de la proteinuria y de las citopenias, con menor requerimiento transfusional. Se inicia tratamiento con eculizumab.

Desgraciadamente, el paciente sufre un empeoramiento brusco en julio 2019, dos meses después del diagnóstico de la enfermedad: a nivel hemodinámico presenta hipotensión arterial refractaria a ionotropos, disfunción ventricular severa y derrame pericárdico grave; en contexto de

EICH pulmonar grave precisa de intubación orotraqueal y ventilación mecánica con fracasos a la extubación; sufre shock séptico por *Escherichia Coli*; las necesidades transfusionales son elevadas y la EICH es refractaria a la combinación de inmunosupresores corticoides y fotoaféresis; presenta fallo renal agudo con anasarca refractario a diálisis PRISMA®; y a nivel neurológico se evidencia ausencia de excitabilidad electromiográfica. El paciente presenta un fallo multisistémico no reversible que provoca su fallecimiento (Figura IV).

Figura III. Evolución clínica del paciente.

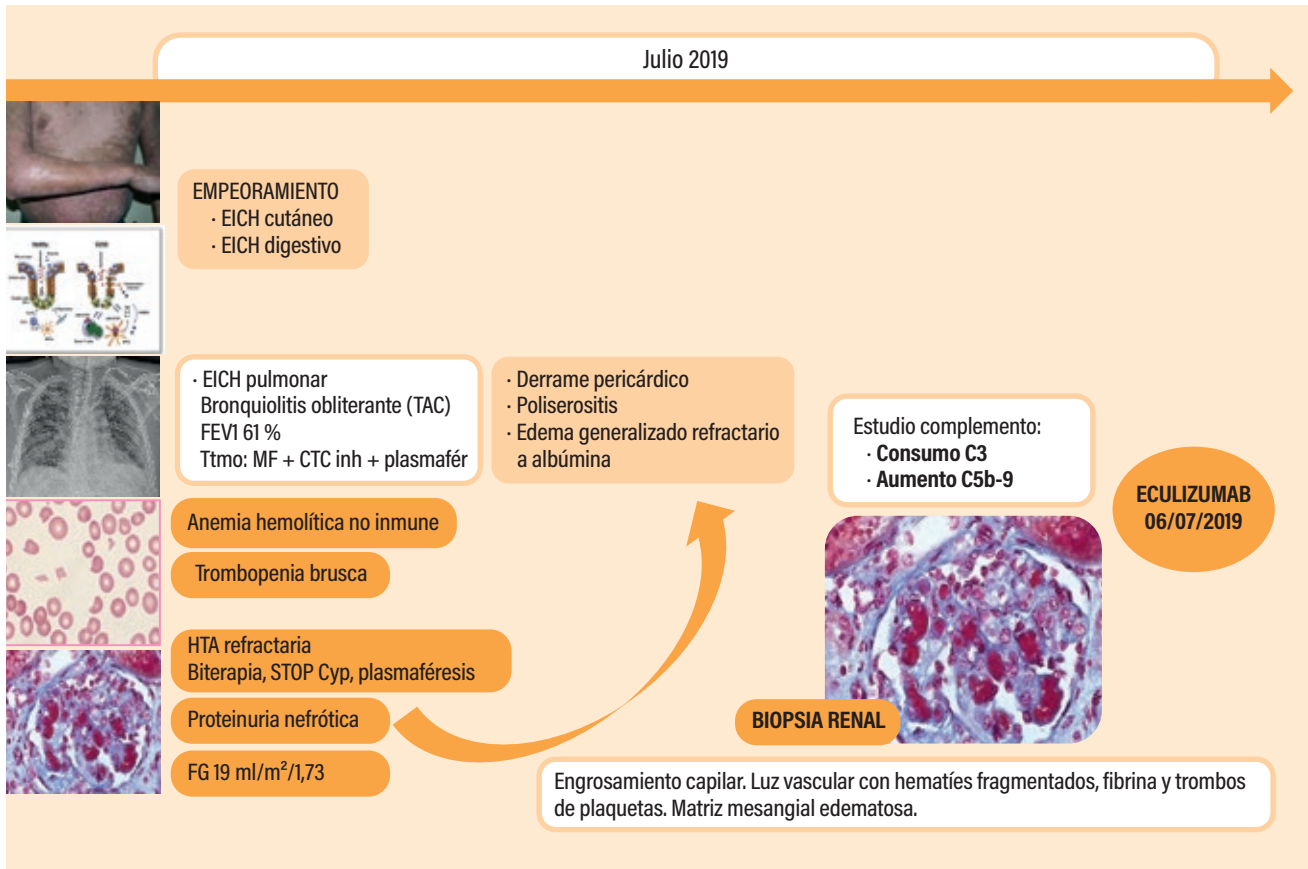
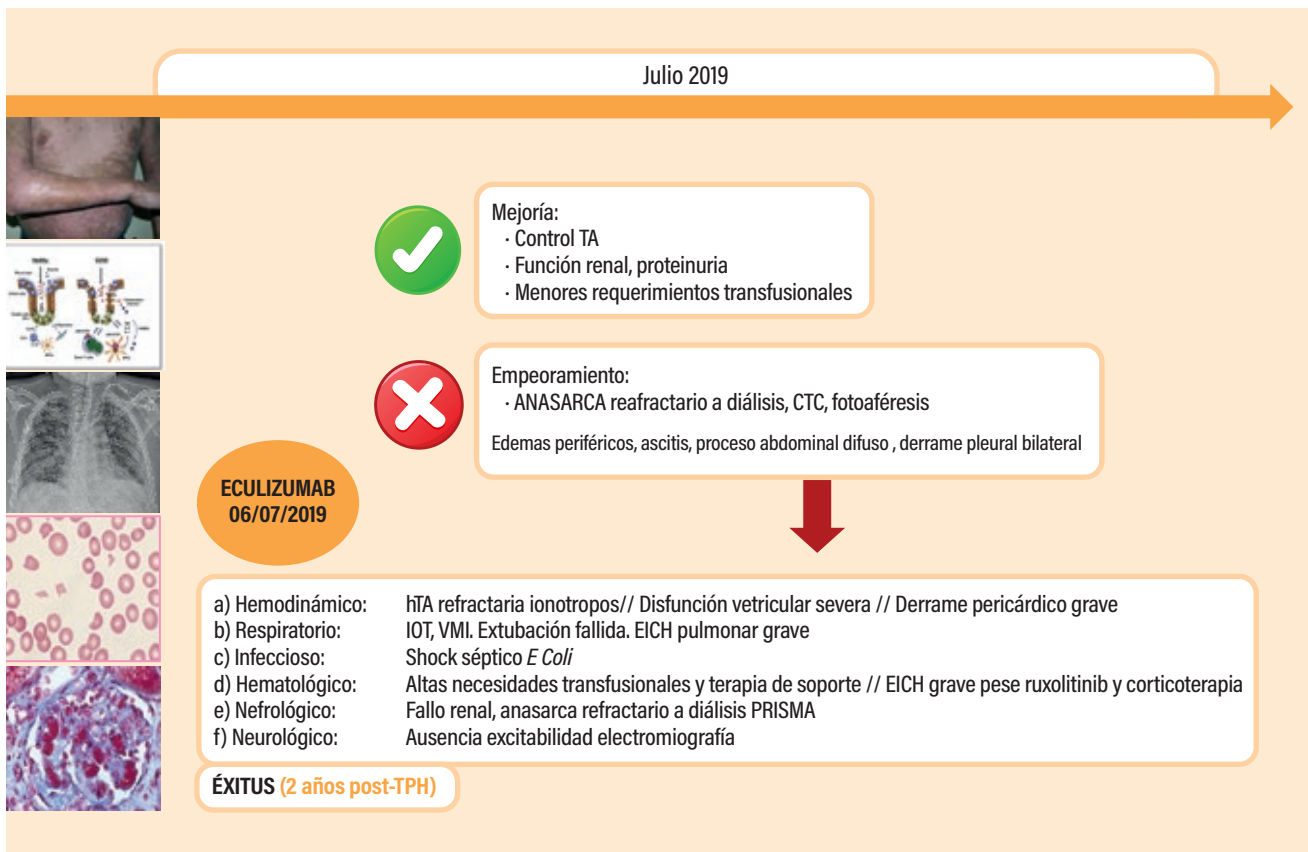


Figura IV. Evolución clínica del paciente.



## DISCUSIÓN

La MAT es una complicación típica del TPH cuya incidencia oscila entre el 20 y el 40 % según las series. La mitad de los casos se presentan de manera agresiva, con una mortalidad que llega a alcanzar el 80 %. Tal agresividad queda patente en el caso de nuestro paciente, provocando su fallecimiento pese a la utilización de tratamientos combinados, agresivos y precoces.

La base patogénica de la enfermedad se basa en la activación excesiva y disfuncional del complemento, consecuencia de agresiones como las infecciones, las altas dosis de quimioterapia o la EICH (Jodele S *et al.*, 2014). El paciente de referencia, como la mayoría de aquellos receptores de TPH, ha sido expuesto a estos factores de riesgo. Otros factores descritos en la literatura, también presentes en nuestro paciente, son el grado de compatibilidad en el trasplante (haploidentico) y el uso de inhibidores de calcineurina (Reem E *et al.*, 2020).

La activación del complemento tiene lugar tanto por la vía clásica (se detectan depósitos de C4d en los estudios histológicos de arteriolas renales) como por la vía alternativa (formación de autoanticuerpos contra el factor de complemento H). En ambos casos el resultado final es la activación del complejo terminal del complemento (sC5b-9), agresor histológico principal.

La agresión de la MAT es multisistémica, con especial afectación hematológica y renal, seguida de la neurológica, digestiva y cardiaca:

Típicamente el daño hematológico se manifiesta como anemia hemolítica microangiopática y trombopenia. Esto es, se visualizan esquistocitos en sangre periférica (test de Coombs negativo), existe consumo de haptoglobina y la cifra de plaquetas desciende. Esta clínica, efectivamente, estuvo presente en nuestro paciente, llegando a una Hb 6,6 g/dl, haptoglobina <40, 16 esquistocitos/campo y 40 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

El daño renal se manifiesta como hematuria, proteinuria, aumento de creatinina e HTA. La HTA frecuentemente constituye el primer síntoma de la enfermedad.

En los pacientes receptores de progenitores hematopoyéticos es importante mantener un alto índice de alerta a las señales incipientes de estos signos típicos de MAT, dado que esperarlos a su expresión típica puede ser diagnosticarlas en una fase muy tardía: los pacientes post-TPH presentan una alta permeabilidad vascular que puede favorecer la extravasación de los hematíes y, en consecuencia, no evidenciarse esquistocitos en el frotis de sangre periférica; el daño renal puede quedar enmascarado por una hipocreatinemia basal consecuencia de sarcopenia farmacológica y/o secundaria al encamamiento; presentan múltiples factores de confusión que pueden explicar la aparición de HTA (fármacos, hiperhidratación), hematuria (trombopenia, infección BK) o citopenias (enfermedad oncológica, fallo de implante, EICH) (Jodele S *et al.*, 2016).

El eculizumab es un fármaco que ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con MAT. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima conver-

tasa C5, impidiendo, por tanto, la escisión de C5 a C5a y C5b y, en consecuencia, la generación de C5b-9, con lo cual se consigue frenar la lesión tisular.

La bibliografía destaca dos aspectos importantes en referencia a la eficacia del fármaco en pacientes post-TPH:

- En primer lugar, es importante alcanzar dosis terapéuticas del fármaco en sangre (>99 µg/ml). La variabilidad del aclaramiento del fármaco (farmacocinética) es muy elevada en este tipo de pacientes (Jodele S *et al.*, 2014). Parece interesante la monitorización de los mismos, si bien no todos los laboratorios cuentan con esta posibilidad.
- En segundo lugar, la obtención de los beneficios clínicos no es inmediata. La mediana de respuesta hematológica y nefrológica es respectivamente de 28,5 días (rango 15-45) y 69,5 días (rango 29-141). Desgraciadamente, la progresión de la enfermedad puede ser superior al tiempo de latencia necesario para evidenciar la eficacia del fármaco. En el caso expuesto, el fallecimiento del paciente tuvo lugar a las dos semanas del inicio del tratamiento con eculizumab.

En definitiva, la MAT es una complicación grave del TPH de elevada mortalidad, cuyas manifestaciones clínicas pueden ser atípicas y/o tardías. El control de los factores de riesgo es fundamental y el uso del eculizumab ha demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes. La instauración precoz del tratamiento es uno de los factores que más incide en su pronóstico.

### Financiación:

No precisa.

### Conflicto de interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

### Agradecimientos:

Agradezco a mis compañeros del Hospital San Joan de Deu su inspiración, su apoyo y sus consejos.

## Bibliografía

1. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2014, 518-525. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.12.565>
2. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G, Laskin BL. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* 2016 Apr;54(2):181-90. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.007. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27156964; PMCID: PMC5710737.
3. Reem Elfeky, Giovanna Lucchini, Su-Han Lum, Giorgio Ottaviano et al. New insights into risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric HSCT. *Blood Adv* 2020; 4 (11): 2418-2429. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001315>