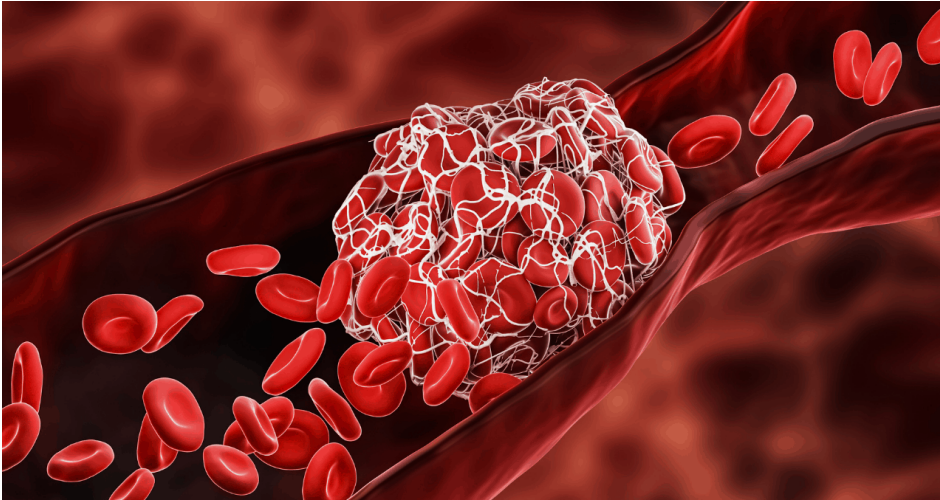
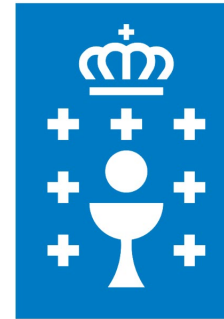


Microangiopatía trombótica postrasplante hepático



Dra Alejandra Otero
Unidad de Trasplante Hepático
Hospital A Coruña



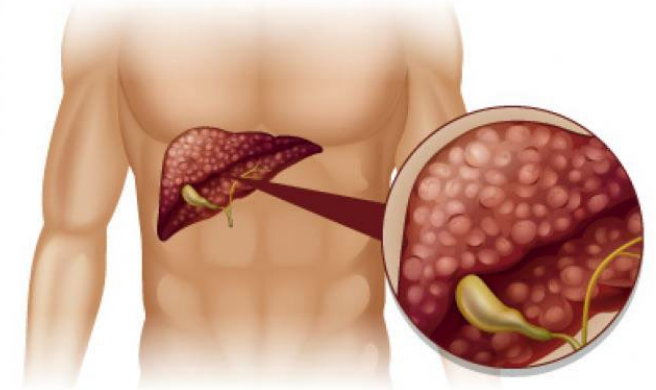
SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complexo Hospitalario
Universitario A Coruña**



Caso clínico

- Varon. 61 años.
- No alergias conocidas.
- Ex-fumador con consumo acumulado de >30 paquetes/año.
- No diabetes ni dislipemia.
- Consumo de alcohol de riesgo de larga evolución, con inicio sobre los 25 años. Abstinencia desde Enero 2024.
- Cirrosis hepática de origen alcohólico.



Caso clínico

Evolución de su enfermedad hepática:

- Descompensación hidrópica inicialmente tratada con diuréticos y en el momento de inclusión en lista para Tx catalogada como refractaria, en programa de paracentesis evacuadoras.
- Encefalopatía hepática episódica.
- Hemorragia varicosa en profilaxis con betabloqueantes + ligadura.
- Meld 20



Caso clínico

Trasplante:

- Recetor de trasplante hepático ortotópico el día 10.10.2024.
 - Donante: B+; CMV +; anticore VHB: positivo.
 - Receptor: B+; CMV -; ac HBs negativo.

*Cirugía:

- No síndrome de reperfusión.
- Trombosis portal recanalizada, extrayéndose el trombo con buen flujo posterior.
- Isquemia fría 322 m.
- Anastomosis biliar C-C con prótesis biliar.

Caso clínico

Posoperatorio:

- Diabetes tipo 2 a tratamiento con Dapagliflozina.
- HTA a tratamiento con Candesartan.
- Inmunosupresión con Tacrolimus, MMF y esteroides.
- Profilaxis con Trimetoprim/Sulfametoxazol, Valganciclovir y Entecavir.

Caso clínico

➤ Alta el 30.10.2024: Hto 26,6% (hemoglobina 8,8); plaquetas 351.000; leucocitos 7.620; GOT 9 UI/ml; GPT 17 UI/ml; GGT 288 UI/ml; FA 210 UI7ml; LDH 147; BT 1,3 mg/dl; urea 65 mg/dl; crea 0,6 mg/dl; TFG >90; niveles tacrolimus 5.4 ng.

Hto (Hgb)	Plaq* 1000	Leucos	GOT	GPT	GGT	LDH	BT	urea	crea	TFG	Nive TAC
26% (8,8)	351	7.620	9	17	288	147	1,3	65	0,6	90	5.4

*Inmunosupresión al alta: Tacrolimus 4 mg, 500 mg/12 MMF, 15 mg de prednisona

Caso clínico

Primera revisión en consulta (15.11.2024) (15 días tras alta):

- Diabetes tipo 2 a tratamiento con Dapagliflozina. Glucosa 85.
- HTA a tratamiento con Candesartan. TA 138/80.

Hto (Hgb)	Pla ^q * 1000	Leucos	GOT	GPT	GGT	LDH	BT	urea	crea	TFG	Nive TAC
26% (8,8)	351	7.620	9	17	288	147	1.3	65	0,6	90	5.4
29% (9.9)	295	4.800	13	15	227	297	0.9	69	1.1	80	5.7

- Tacrolimus 4 mg, 500 mg/12 MMF, 10 mg de prednisona.

Caso clínico

El día 10.12.2024 (2 meses posTx) ingresa en Pontevedra por diarrea, mareos y temblores. No fiebre.

- Hto 26,6% (hemoglobina 9,9); **plaquetas 50.000**; leucocitos 9.000; BT 1,2; **urea 153**; **crea 2,3**; *Niveles **TAC 8,9**.
- TC abdominopélvico con CIV 10.12.2024 (URG): Hallazgos compatibles con colitis derecha.
- Procalcitonina normal 0,8.
- Cultivo heces: negativo.
- PCR de CMV: negativa (profilaxis con valganciclovir)

- Tacrolimus 2,5 mg, 250 mg/12 MMF, 10 mg de prednisona.
- Ingreso. Hidratación.

El día 11.12.2024: cuadro de agitación y desorientación.

-TC cerebral sin contraste 11.12.2024: No se evidencian alteraciones morfológicas ni densitométricas en relación con patología aguda a nivel supra ni infratentorial.

Caso clínico

- *Toxicidad neurológica por Tacrolimus
- *Infección SNC
- *Otras posibilidades



Caso clínico

*Se sospecha toxicidad neurológica por Tacrolimus por lo que se suspende el día 12.12.2024 y se inicia CyA.



Caso clínico

Día 13.12.2024: Traslado CHUAC

Fecha	Hto (Hgb)	Plaq *1000	Leucos	GOT	GPT	GGT	LDH	BT	urea	crea	TFG	Nive TAC
Al alta	26% (8,8)	351	7.620	9	17	288	147	1.3	65	0,6	90	5.4
1 mes	29% (9.9)	295	4.800	13	15	227	297	0.9	69	1.1	80	5.7
Urgen	26.6 (9.9)	50	9.000					1.2	153	2.3	29.5	8.9
13.12	19% (6.8)	32	7.500	41	10	61	2002	1.5 (0.4)	161	2	35	-----

- Consciente, colaborador y orientado en persona y desorientado en tiempo-espacio.
- Ciclosporina 150 mg/12h, 250 mg/12 MMF, 10 mg de prednisona.
- Se suspende MMF. Trasmisión. Aporte sueros. Coombs.

Caso clínico

Día 16.12.2024:

- Coombs negativo.
- Afebril. **HTA.**
- Consciente, agitado y desorientado.
- Ciclosporina 150 mg/12h, 10 mg de prednisona. Niveles C2 CyA 884.

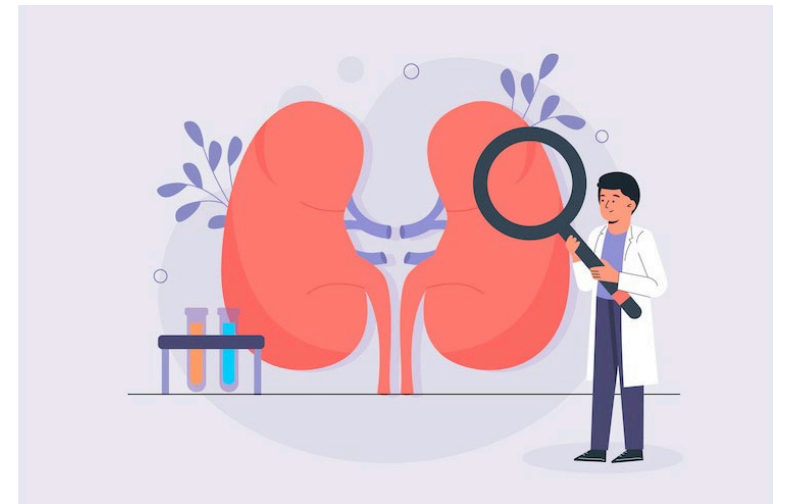
Fecha	Hto (Hgb)	Plaq *1000	Leucos	GOT	GPT	GGT	LDH	BT	urea	crea	TFG	Nive TAC
Alta	26% (8,8)	351	7.620	9	17	288	147	1.3	65	0,6	90	5.4
1 mes	29% (9.9)	295	4.800	13	15	227	297	0.9	69	1.1	80	5.7
13.12	19% (6.8)	32	7.500	41	10	61	2002	1.5 (0.4)	161	2	35	----
16.12	19% (6.3)	40	8490	48	11	54	1706	1.7 (0.7)	238	2.3	29.5	----

Caso clínico

➤ Anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal.



➤ Sospecha: Síndrome hemolítico urémico / Microangiopatía trombótica???



Microangiopatía trombótica. Thrombotic microangiopathy (TMA): Definición

- Microangiopatía trombótica (TMA) es una forma de daño microvascular caracterizada por la triada de anemia hemolítica, trombocitopenia y disfunción multiorgánica.
- TMA se produce por daño endotelial y presencia de trombos en la microvasculatura (arteriolas y capilares), lo que lleva a consumo de plaquetas, daño de glóbulos rojos y oclusión de la luz vascular.
- Como consecuencia, isquemia tisular y fallo orgánico que afecta al riñón pero también a otros órganos (cerebro, aparato gastrointestinal, corazón y piel)
- Se han descrito diferentes factores etiológicos precipitantes en el seno el trasplante como el daño de isquemia reperusión, uso de inmunosupresores, infecciones...
- Pronóstico: varia dependiendo de la causa



Prevalencia

REVIEW

De novo thrombotic microangiopathy after non-renal solid organ transplantation



Annelies Verbiest ^{a,1}, Jacques Pirenne ^{b,2}, Daan Dierickx ^{c,*}

Comparison of TA-TMA in different organ transplant recipients.

	Liver	Lung	Visceral	Heart	Kidney	HSCT
Incidence	4.0%	2.3%	?	'Rare'	0.8–14.0%	8.2%
Onset [*]	2 weeks	37 weeks	8 weeks	2 years	<3 months	7 weeks
Survival ^{**}	73.6%	71.4%	66.7%	40.0%	80% graft recovery	25–39%
Risk factors ^{***}	Stop PI < 1 week post transplantation HLA-sensitization ABO-incompatibility HCV Splenectomy Transplantation for FHF Longer anhepatic phase	History of TMA Female gender CNI + mTORi Concurrent disease	Acute rejection		CMV, parvovirus 19 Deceased donor Anti-phospholipid antibodies	Female gender Older age Unrelated or HLA-mismatched donor GVHD Systemic infection Advanced or refractory disease for which the transplant was done

- La prevalencia en trasplante renal oscila entre 0.8 to 14% de los trasplantes renales, **4.0%** de los trasplantes hepáticos y 2,3% de los pulmonares, con importante impacto en la supervivencia del paciente y del injerto. La incidencia tras trasplante intestinal no es bien conocida y es rara tras trasplante cardíaco.

Microangiopatía trombótica. Clasificación

- TMA se categoriza en dos tipos: Síndrome hemolítico urémico (HUS) y Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP).
- El HUS se caracteriza por daño severo renal con oliguria y uremia pero con pocas manifestaciones extra-renales (En HUS tiene prioridad el daño endotelial).
- La TTP también existe el daño renal pero más leve y hay manifestaciones sistémicas sobre todo en Sistema nervioso central (en TTP la agregación plaquetaria parece ser en evento principal).
- La TMA recurrente postrasplante es casi invariablemente mediada por el complemento mientras que la “de novo” puede ser mediada por el complemento o secundaria a otros factores.

Microangiopatía trombótica: Causas

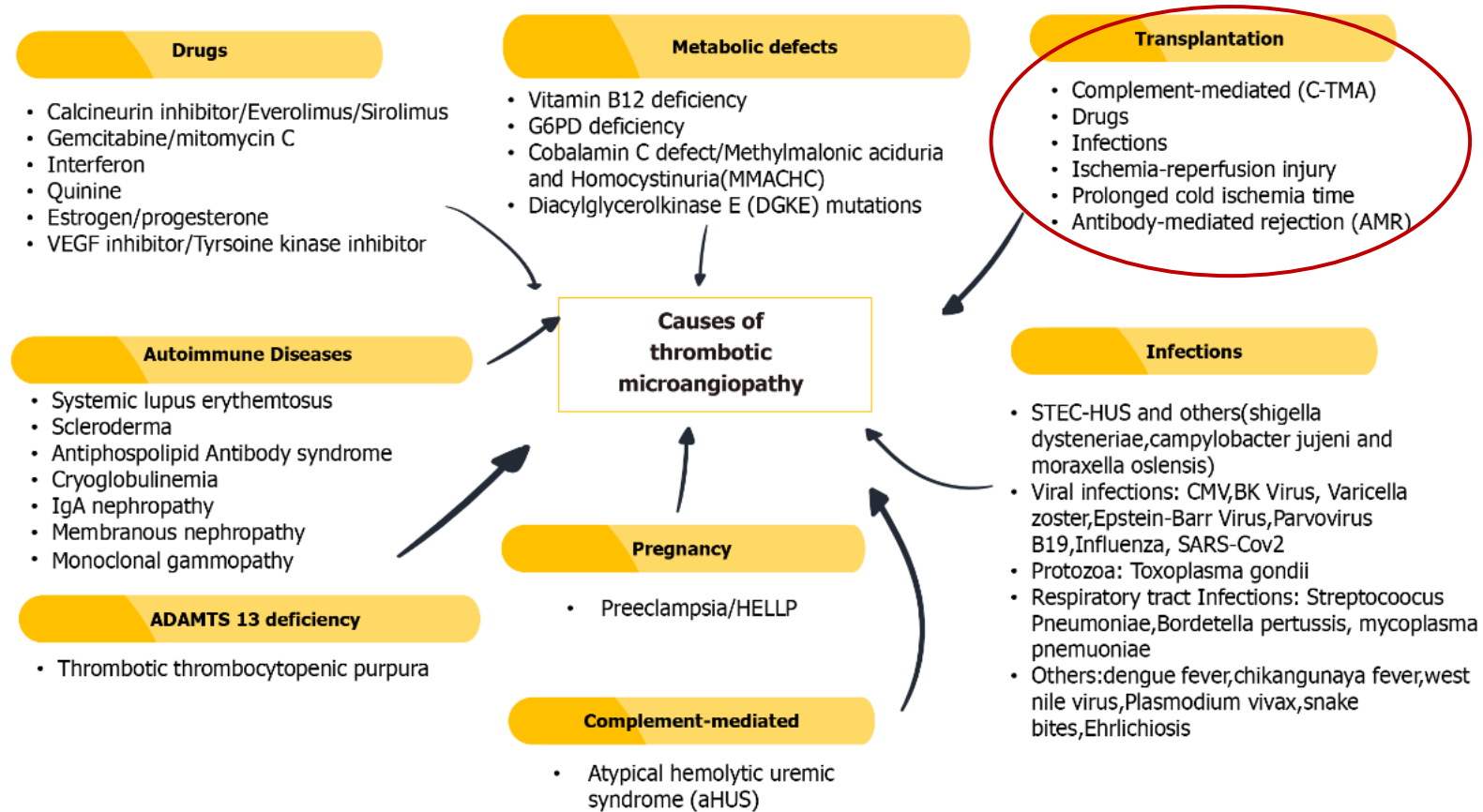


Figure 1 Common causes of thrombotic microangiopathies.

Etiología

Mubarak M *et al.* Etiopathogenesis of posttransplant TMAs

Table 2 Etiology of post-transplant thrombotic microangiopathies

Recurrent TMA, rare (5%-10% of cases)

- Mutations in complement regulatory factor genes [*e.g.*, factor H, factor I, membrane cofactor protein, *etc.*]
- Mutations in complement genes (*e.g.*, C3)
- TMA associated with autoantibodies (anti-factor H antibodies, anti-ADAMTS13 antibodies, antiphospholipid antibodies)
- TMA associated with autoimmune diseases (scleroderma and systemic lupus erythematosus)

De-novo TMA, common (90%-95% of cases)

- Associated with the type of donor and organ procurement procedure, *e.g.* Ischemia reperfusion injury
- Drugs
 - I: Calcineurin inhibitors-associated TMA
 - II: Mammalian target of rapamycin inhibitors-associated TMA
- Antibody-mediated rejection associated TMA
- Infection-associated TMA
 - I: Viral, *e.g.* hepatitis C virus, parvovirus B19, and cytomegalovirus)
 - II: Fungal
 - III: Bacterial
- Other rare causes, such as malignancy, other drugs, and pregnancy

Los CNIs producen un descenso de los agentes vasodilatadores (NO, prostaciclina) y un aumento de los agentes vasoconstrictores (endotelina, tromboxano A2, activación de sistema renina-angiotensina), un descenso en la formación de proteína C activada y **aumento de la producción y liberación de multímeros de vWF de alto peso molecular.**

Diagnóstico

- La forma sistémica es típicamente aguda con la triada clásica de anemia hemolítica microangiopática (aumento de LDH, descenso de haptoglobina, formación de esquistocitos), trombopenia e insuficiencia renal.

TABLE 3 | Main laboratory tests to perform in PT-TMA.

Identify TMA

Anemia	- Dropping hematocrit
Thrombocytopenia	- $\geq 25\%$ drop from baseline
Schistocytes	- Often absent. Fairly pathognomonic when present
Elevated LDH	- ≥ 2 fold increase
Descended haptoglobin	
Rising creatinine (or absence of improvement in recent transplanted patients)	- 25% increase or slow and progressive increase in sCr
Proteinuria	- > 300 mg/d

Diagnóstico

Mubarak M *et al.* Etiopathogenesis of posttransplant TMAs

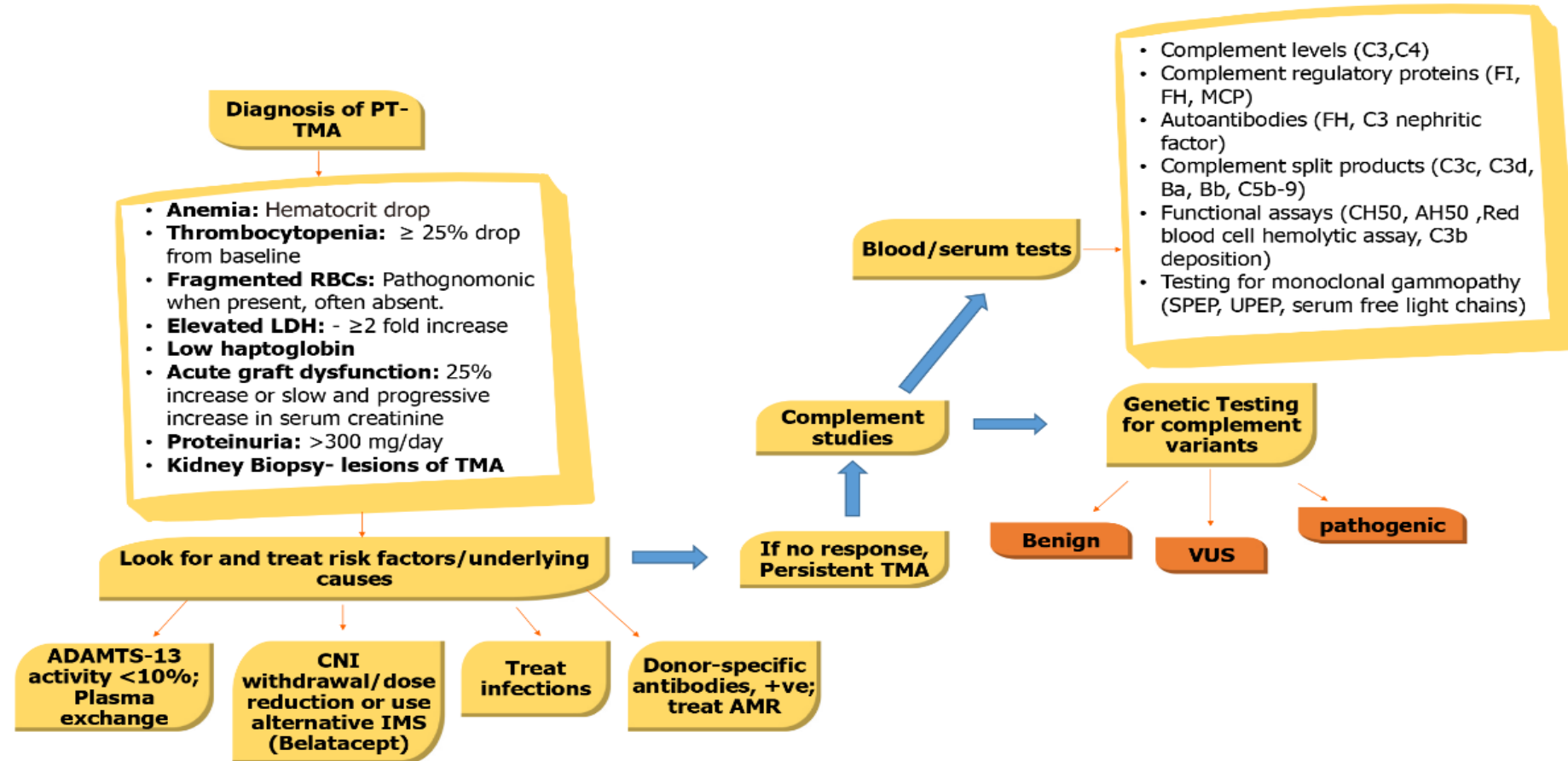


Figure 4 An algorithmic approach to diagnosis, classification and treatment of posttransplant thrombotic microangiopathy. ADAMTS13: A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, 13; AMR: Antibody-mediated rejection; IMS: Immunosuppression; LDH: Lactate dehydrogenase; MCP: Membrane cofactor protein; PT-TMA: Posttransplant thrombotic microangiopathy; SPEP: Serum protein electrophoresis; TMA: Thrombotic microangiopathy; UPEP: Urine protein electrophoresis; VUS: Variant of unknown significance.

Microangiopatía trombótica: Tratamiento inicial

- Los enfoques terapéuticos comienzan con el manejo de factores de riesgo modificables, como la retirada o la disminución de la dosis de inhibidores de la calcineurina; control de la hipertensión y la insuficiencia renal; tratamiento de infecciones activas.
- En los casos de TMA posTx secundaria a inmunosupresión, la primera medida es reducir el fármaco, cambiar un CNI por otro y si no hay respuesta suspensión.

Tratamiento + específico

- El recambio plasmático terapéutico (EPT) puede beneficiar a algunos pacientes con autoanticuerpos positivos (sobre todo si se asocia a rechazo mediado por anticuerpos). (La plasmaféresis contribuye a retirar moléculas vasoconstrictoras como el Tromboxano A2). Era el tratamiento de primera línea sobre todo en el HUS antes de disponer de Eculizumab.
- El Eculizumab, un anticuerpo humanizado contra la proteína del complemento que bloquea la síntesis de C5b-9. Ha revolucionado en manejo de HUS y es efectivo en la prevención y recurrencia de HUS posTx.
- En pacientes con TMA los datos disponibles sugieren que el sistema del complemento está activado en la mayoría de los pacientes aunque no se identifiquen mutaciones en los genes reguladores del complemento. Por lo tanto **se recomienda Eculizumab para pacientes con características de alto riesgo, como niveles elevados de C5b-9 y proteinuria, en pacientes con daño orgánico o enfermedad diseminada.**
- Otras opciones de tratamiento disponibles incluyen Rituximab y Defibrotido.

Tratamiento

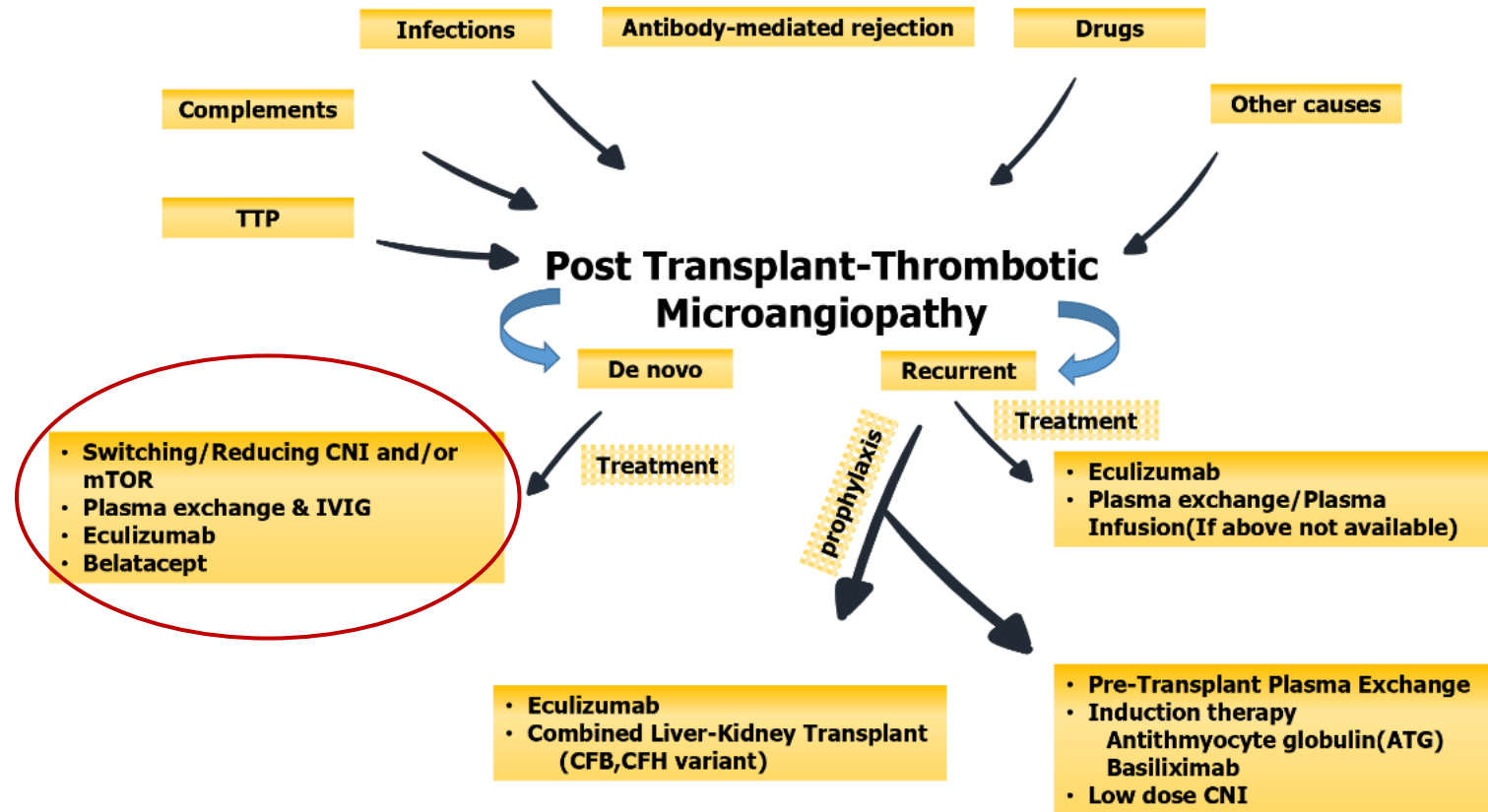


Figure 5 Summary of the main etiologic agents and types of posttransplant thrombotic microangiopathy and their treatment and preventive strategies. CFB: Complement factor B; CFH: Complement factor H; CNI: Calcineurin inhibitor; IVIG: Intravenous immunoglobulin; mTOR: Mammalian target of rapamycin; TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura.

Caso clínico

- Anemia hemolítica, trombocitopenia, e insuficiencia renal. Coombs negativo.
- Descenso de haptoglobina (Haptoglobina <5,8 mg/dL) y formación de esquistocitos (anisopoiquilocitosis. 10% equinocitos. 2% dacriocitos. **9% esquistocitos**. Mielemia 4%. No blastos)

LABORATORIO DE INMUNOXÍA-Proteínas

Inmunoglobulina G	732.0	mg/dL	[700.0 - 1600.0]
Inmunoglobulina A	144.0	mg/dL	[70.0 - 400.0]
Inmunoglobulina M	105.0	mg/dL	[40.0 - 230.0]
Complemento C3	94.0	mg/dL	[79.0 - 152.0]
Complemento C4	19.0	mg/dL	[16.0 - 38.0]
Haptoglobina	<5.83 mg/dL [Valor Ref.: 36-195]		
A/G	1.26		[1.42 - 2.3]
Albúmina %	55.7	%	[55.8 - 66.1]
Alfa 1 %	8.4	%	[2.9 - 4.9]
Alfa 2 %	9.0	%	[7.1 - 11.8]
Beta %	11.4	%	[8.4 - 13.1]
Gamma %	15.5	%	[11.1 - 18.8]
Albúmina	2.56	g/dL	[4.02 - 4.76]
Alfa 1	0.39	g/dL	[0.21 - 0.35]
Alfa 2	0.41	g/dL	[0.51 - 0.85]
Beta	0.52	g/dL	[0.6 - 0.94]
Gamma	0.71	g/dL	[0.8 - 1.35]
Crioqlobulinas	Negativas		

Adamts-13 Actividade

65.3

Xuízo Clínico

ADAMTS 13 normal.

Caso clínico

- Consciente, agitado y desorientado. Lenguaje balbuceante taquilálico. Obedece órdenes verbales sencillas.
- RM cerebral: no se puede realizar por agitación.
- Día 20.12.2024: Eculizumab 900 mg. Continuamos cada 15 días. (6 meses)
- Día 21.12.2024: Varios episodios de bajo nivel de conciencia (GCS 6-7) con mioclonías en extremidades derechas y desviación oculocefálica.
 - A los pocos minutos, recuperación de nivel de consciencia hasta GCS 12 con habla farfullante y desorientación.

UCI

UCI: 21.12.2024



- Ventilación mecánica y sedación.
- EEG (23.12.2024): compatible con una afectación encefálica difusa e inespecífica. No actividad epileptiforme. No status.
- Resonancia cerebral (24.12.2024): No se evidencian alteraciones de señal patológicas en el cerebro, tronco cerebral ni en el cerebelo. Sin evidencia de lesiones hemorrágicas intraparenquimatosas antiguas. Permeabilidad del árbol arterial intracraneal. Discreta atrofia cortical cerebral difusa.
- **Suspender CNI (CyA) (26.12.2024).**
- Inicio Belatacept a dosis de 10 mg por kg de peso IV el día 28.12.2024.

Caso clínico

Nueva pauta de inmunosupresión:

- ✓ Belatacept a dosis de 10 mg por kg de peso: cada 15 días.
- ✓ Prednisona 20 mg/día

Evolución en UCI favorable:

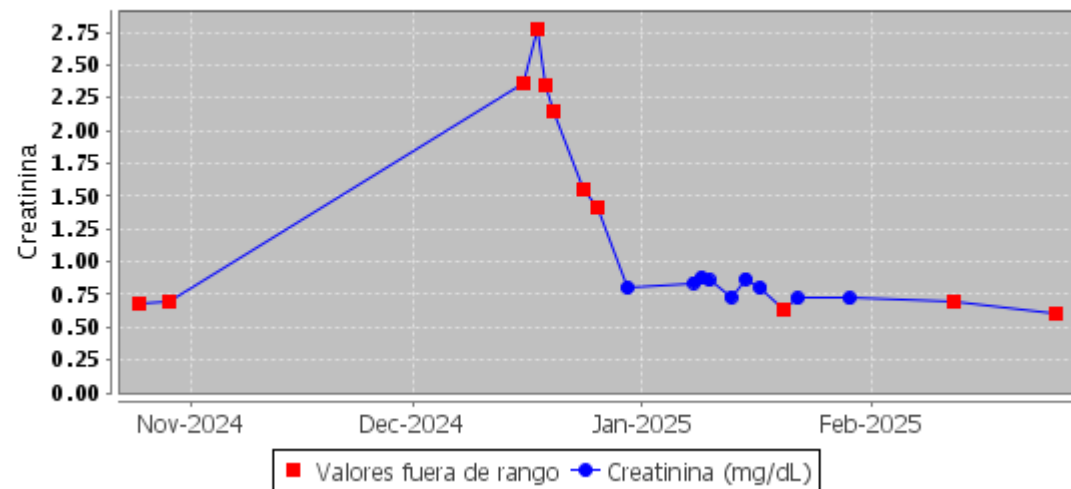
- Recupera función renal.
- Recupera plaquetas
- Hto estable.
- EEG compatible con una afectación encefálica difusa e inespecífica de probable origen metabólico como primera posibilidad. No actividad epileptiforme.
- Extubado 05.01.2025
- Alta a planta 07.01.2025

Caso clínico

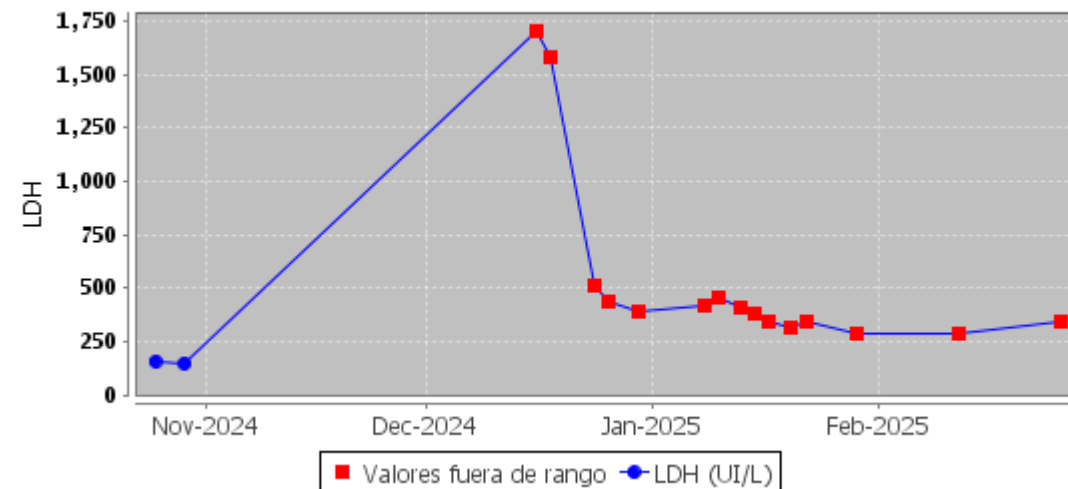
Evolución en Planta:

- Hto y plaquetas estables.
- Función renal normal
- Infección por CMV tratada con valganciclovir
- Alta hospitalaria 22.01.2025
 - MMF 500 mg/12h
 - Prednisona 20 mg
 - Belatacept 10 mg/kg /15 días (durante 4 meses). Posteriormente 5 mg/kg cada mes.
 - Eculizumab /15 días
 - Profilaxis con Trimetoprim/sulfametoxazol, Fenoximetilpenicilina, Valganciclovir, Entecavir.

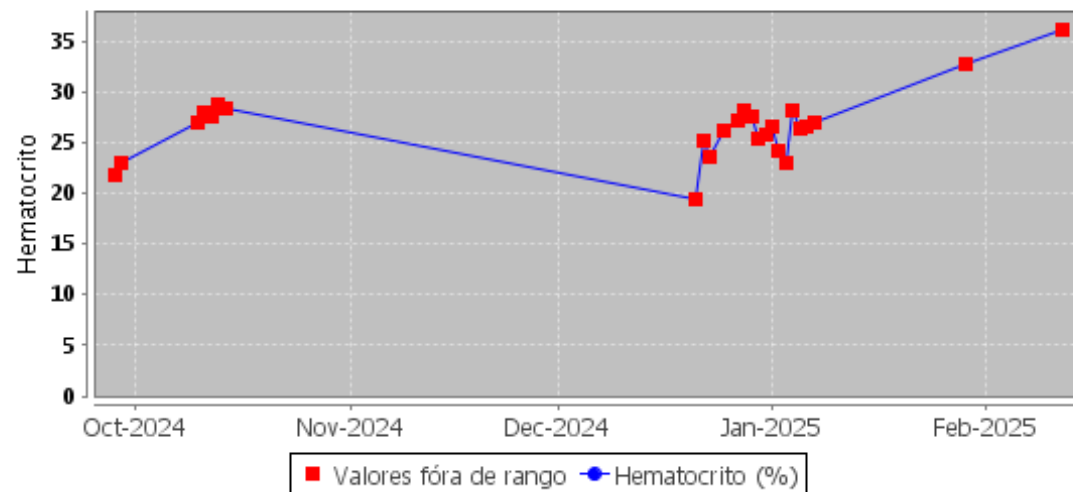
Creatinina



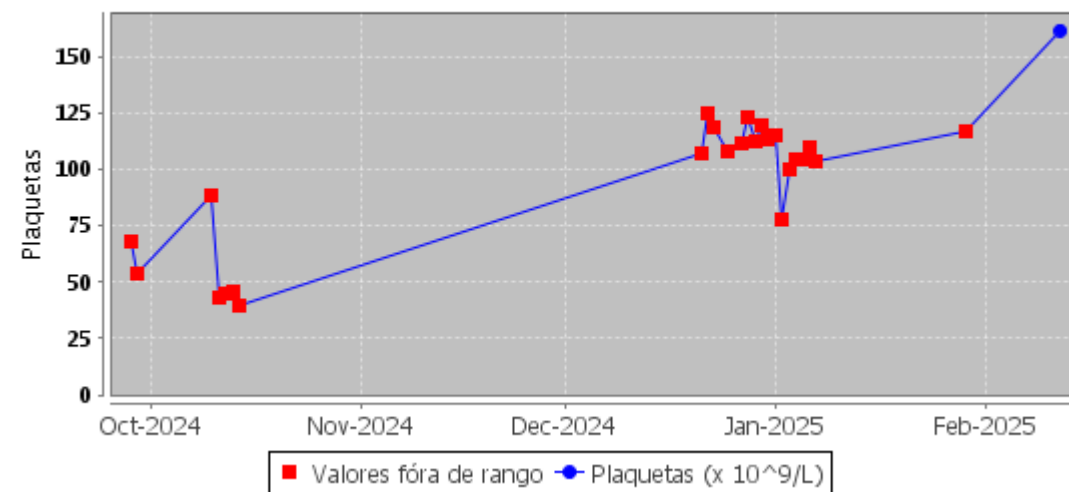
LDH



Hematocrito



Plaquetas



Caso clínico

- Estudio genético para detectar mutaciones en los genes reguladores del complemento: negativo.
- Finalizó Eculizumab en Junio 2025 (6 meses de tratamiento).

Inmunosupresión actual:

- Belatacept a dosis de 10 mg por kg de peso: cada 15 días durante 4 meses.
 - Desde Mayo 2025: 5 mg/kg cada mes.
- MMF 250 mg/12h
- Prednisona 5 mg/día

Caso clínico

Tratamiento Eculizumab

- En pacientes con TMA los datos disponibles sugieren que el sistema del complemento está activado en la mayoría de los pacientes aunque no se identifiquen mutaciones en los genes reguladores. Por lo tanto se recomienda Eculizumab para pacientes con características de alto riesgo, como niveles elevados de C5b-9 y proteinuria, en pacientes con daño orgánico o enfermedad diseminada.
- En la práctica clínica se pueden usar los parámetros de laboratorio para medir la respuesta y decidir la discontinuación del Eculizumab: mejoría del estado neurológico, incremento de plaquetas, descenso LDH, aumento de haptoglobina, y mejoría de función renal.

Conclusiones:

- La microangiopatía trombótica es una enfermedad sistémica que se puede manifestar en todos los sistemas vasculares pero principalmente en sistema nervioso central, intestino y riñón.
- La incidencia tras el Trasplante Hepático es baja.
- La presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y daño renal nos tiene que hacer sospechar de TMA.
- Si la causa es CNI o mTOR la primera línea de actuación es su retirada y considerar otros inmunosupresores alternativos como el Belatacept.