

**ESTA PALESTRA NÃO PODERÁ
SER REPRODUZIDA SEM A
REFERÊNCIA DO AUTOR.**

Púrpura trombocitopênica Trombótica

O que há de novo?

Dra. Edna Harumi Goto

Hemoterapeuta

Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano

PTT – O que há de novo?

- ❑ ASSF, 35anos, M

- ❑ QD/ HPMA:
 - ❑ Mal estar e icterícia há 5 dias.
 - ❑ Refere também dor abdominal à esquerda em cólica, assoiada a urina escurecida. Nega História de febre ou emagrecimento.

- ❑ AP: Lipoaspiração há 3 anos

- ❑ HV: ndn

- ❑ **Ao exame Físico:** BEG, descorado (2+), hidratado, ictérico 2+/4+
 - ❑ **Neurológico:** Glasgow 15, sem déficits
 - ❑ **AR:** MV+ bilateralmente s/ RA
 - ❑ **ACV:** BRNF em 2T s/S
 - ❑ **ABD:** plano, flácido, indolor, RHA+, DB negativo, Baço palpável ?
 - ❑ **EXT:** BPP, sem edema, pulsos presentes

PTT – O que há de novo?

❑ ASSF, 35 anos, M

- ❑ Exames Laboratoriais:
 - ❑ HMG
 - ❑ Hb: 6,8 (19,5%) VCM: 83/ HCM:29
 - ❑ Leuco: 7430 (n: 4220 l:2571)
 - ❑ Plaq:11000
 - ❑ TGI:
 - ❑ Amilase: 100
 - ❑ BD: 0,7 BI: 3,4
 - ❑ GGT:50
 - ❑ TGO:56/ TGP: 62
 - ❑ Renal:
 - ❑ Cr: 0,9 K: 3,9 Na: 139 U: 53
 - ❑ DHL: 2126
- ❑ USG abdome:
 - ❑ Hepato-esplenomegalia
- ❑ HD: Anemia Hemolítica + Plaquetopenia

PTT – O que há de novo?

- ❑ Exames Complementares:
 - ❑ Haptoglobina <6mg/dl (36-195mg/dl)
 - ❑ TAD: negativo
 - ❑ Reticulócitos: 200300/mm³ (16-70000/mm³)
 - ❑ Pesquisa de esquizócitos: negativa
 - ❑ Sorologias:
 - ❑ HIV: negativo
 - ❑ HCV: negativo
 - ❑ HBV: negativo
 - ❑ Urina Tipo I:
 - ❑ Coloração castanha
 - ❑ Proteína positiva
 - ❑ Hemácias > 100/campo
 - ❑ Leuco: 2/campo
- ❑ ASSF, 35 anos, M
- ❑ IC: Anemia Hemolítica TAD negativo + plaquetopenia
 - ❑ Pesquisa de Clone HPN: negativa
 - ❑ Auto-imunidade:
 - ❑ FAN: negativo FR<20

PTT – O que há de novo?

- ASSF, 35 anos, M
- Evolução Clínica:
 - Mantém quadro de mal estar, seguido de vômitos
 - Evolui com alteração do nível de consciência , sonolência, seguido de síncope. GCS: 10
 - Dextro: 116mg/ dl
- IC: Sangramento SNC?
 - TC crânio: sem alterações
- Exames Laboratoriais (controle)
 - HMG
 - Hb: 5,7 (17,4%) VCM: 95/ HCM:31
 - Leuco: 14700 (n: 9120 l:4560)
 - Plaq:10000
 - Renal:
 - Cr: 1,1 K: 3,6 Na: 144 U: 65
 - DHL: 3591
 - BD: 3,2 BI: 0,6

Púrpura Trombocitopênica Trombótica

PTT – O que há de novo?

Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)

- ❑ Microangiopatias Trombóticas (MAT)
 - ❑ Anemia Hemolítica Microangiopática
 - ❑ Trombocitopenia
 - ❑ Lesão Microvascular
- ❑ Classificação:
 - ❑ Adquirida
 - ❑ Idiopática
 - ❑ Não- Idiopática
 - ❑ TMO
 - ❑ Drogas (ticlopidina, clopidogrel, gencitabina, quinina)
 - ❑ Gestação
 - ❑ Congênita
 - ❑ “Upshaw-Schulman Syndrom”
 - ❑ Mutação gene ADAMTS13

PTT – O que há de novo?

- ❑ Epidemiologia:
 - ❑ PTT idiopática:
 - ❑ Incidência estimada: 3,7-11 casos por milhão
 - ❑ F/M: 3/2
 - ❑ Pico de incidência na quarta década de vida
 - ❑ PTT não idiopática:
 - ❑ Incidência estimada varia com a causa:
 - ❑ Ticlopidina: 1/1600-5000
 - ❑ Clopidogrel: 12 por milhão
 - ❑ TMO: 0,5-76% dos pacientes transplantados
 - ❑ Gestações: 12-31%
 - ❑ HIV+: 0,3%

PTT – O que há de novo?

❑ Fisiopatologia

❑ **ADAMTS13**

(A Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1, member 13).

❑ Metaloprotease

❑ PTT → Atividade



❑ **Fator de von Willebrand (FvW)**

❑ Glicoproteína Multimérica

❑ Células endoteliais

❑ 500-20000kDa

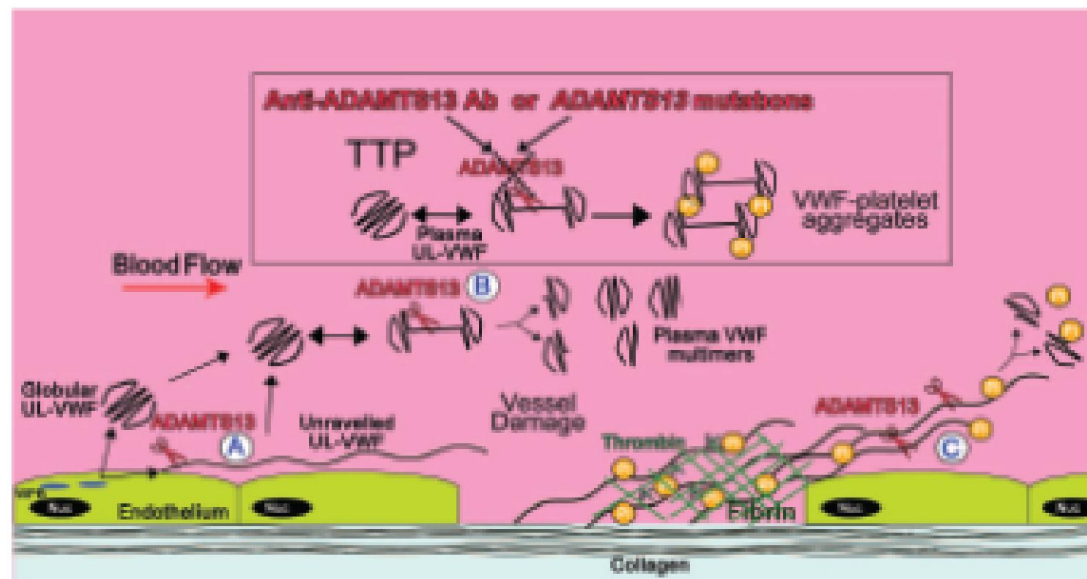
❑ Multímetros de Alto Peso Molecular (>20000kDa)

❑ Hemostaticamente ativos

❑ Plasma pacientes com PTT

PTT – O que há de novo?

□ Fisiopatologia:



Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies

James T. B. Crawley¹ and Marie A. Scully²

¹Centre for Haematology, Imperial College London, London, United Kingdom; and ²Department of Haematology, University College London Hospital, London, United Kingdom

PTT – O que há de novo?

❑ Manifestações Clínicas:

❑ Anemia Hemolítica Microangiopática

- ❑ Esquizócitos em LSP
- ❑ DHL, reticulócitos, bilirrubinas

❑ Púrpura Trombocitopênica (plaquetas <20000)

- ❑ Petéquias, epistaxe, metrorragia, hematúria, sangramento de TGI.

❑ Alterações Neurológicas

- ❑ 75% alterações neurológicas: dor de cabeça, confusão, sonolência, convulsão, afasia, coma.

❑ Sintomas Flutuantes

❑ TC crânio

❑ Disfunção Renal

❑ Febre

❑ Outros: fadiga, mal-estar, icterícia

PTT – O que há de novo?

- ❑ **Identificar causas secundárias**
 - ❑ Gestação, Doenças Auto-imunes, HIV
 - ❑ BHCG
 - ❑ Sorologia
 - ❑ Provas de Auto- Imunidade: FAN, FR
- ❑ **Excluir outras Microangiopatias:**
 - ❑ Malignidade
 - ❑ CIVD
- ❑ **Causas Congênicas**
 - ❑ História Familiar
- ❑ **Exames Laboratoriais:**
 - ❑ Haptoglobina
 - ❑ Teste de Antiglobulina Direto
 - ❑ TP/TTPA

PTT – O que há de novo?

❑ Tratamento:

❑ Plasmaférese Terapêutica:

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Incidence: 0.37/100,000/year (US)

Procedure
TPE

Recommendation
Grade 1A

Category
I

- ❑ Remoção Anti- ADAMTS13
- ❑ Fonte ADAMTS13
 - ❑ Troca: 1-1,5 Volemia Plasmática
 - ❑ PFC/ PIC
 - ❑ Diário
 - ❑ Intensidade: Sintomas x Resposta
 - ❑ Plaquetas > 150000/mm³ (2d)

PTT – O que há de novo?

❑ Tratamento:

❑ Imunossupressão:

❑ Corticosteróide:

- ❑ Metilprednisolona (pulsoterapia)
- ❑ Prednisolona (altas doses)

❑ Rituximab (anti-CD20)

- ❑ Eficaz/seguro
- ❑ Quando?

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11: 481–490

DOI: 10.1111/jth.12114

ORIGINAL ARTICLE

Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse

J-P. WESTWOOD,* H. WEBSTER,* S. MCGUCKIN,† V. MCDONALD,† S. J. MACHIN*
and M. SCULLY†

PTT – O que há de novo?

❑ Tratamento:

❑ Imunossupressão:

❑ Rituximab:

- ❑ Dose: 375mg/kg 1x/semana por quatro semanas
- ❑ Resposta: 10dias
- ❑ Benefício: recaídas
- ❑ Rituximab x Plasmaférese

❑ Segunda Linha:

- ❑ Ciclosporina
 - ❑ Micofenolato
 - ❑ Vincristina
- (Pouca evidência)

❑ Fator desencadeante

- ❑ Tratamento específico
 - ❑ HIV → TARV

PTT – O que há de novo?

❑ Tratamento:

❑ Suporte:

- ❑ Anti- Agregantes
 - ❑ Aspirina baixas doses
 - ❑ Contagem plaquetária > 50000/mm³
- ❑ Profilaxia de TEV
 - ❑ Farmacológica
 - ❑ Plaquetas > 50000/mm³
 - ❑ Não Farmacológica
- ❑ Ácido Fólico 5mg/dia
- ❑ Hepatite B – profilaxia
- ❑ Acesso Venoso Central

PTT – O que há de novo?

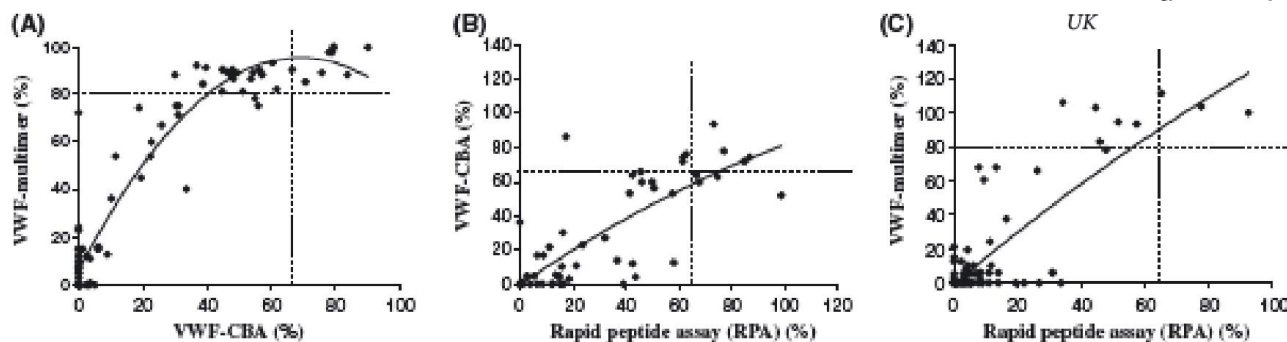
- ❑ Laboratorial:
 - ❑ Atividade ADAMST13
 - ❑ < 10% na PTT
 - ❑ Variabilidade do método
 - ❑ Direto:
 - ❑ FRETs (Fluorescence Resonance Energy Transfer)
 - ❑ Eletroforese
 - ❑ Indireto:
 - ❑ ELISA
 - Collagen Binding Assays
 - Funcional

PTT – O que há de novo?

bjh research paper

The clinical utility of ADAMTS13 activity, antigen and autoantibody assays in thrombotic thrombocytopenic purpura

Richard Starke, Samuel Machin, Marie Scully, Gordon Purdy and Ian Mackie
Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, University College London, London, UK



- (A) CBA x Eletroforese
 - 85 pacientes
 - R: 0.88, $p < 0.0001$
- (B) CBA x RPA:
 - 52 pacientes
 - R: 0.68, $p < 0.0001$
- (C) Eletroforese x RPA
 - Concordância: 93%

© 2006 The Authors
British Journal of Haematology, 136, 649–655

PTT – O que há de novo?

- ❑ Laboratorial:
 - ❑ Atividade ADAMTS13:
 - ❑ PTT < 10%
 - ❑ MAT > 10%
 - ❑ Anticorpos Anti-ADAMST13
 - ❑ Congênita x Adquirida
 - ❑ IgG:
 - ❑ Neutralizante
 - ❑ Não- neutralizante

PTT – O que há de novo?

bjh research paper

Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

British Journal of Haematology, 2013, 163, 514–519

- ❑ “University of Texas - Southwestern Medical Center”
- ❑ Janeiro/2006 – Dezembro/2012.
- ❑ Grupos: PTT x Microangiopatia Trombótica (MAT)
 - ❑ Alta probabilidade de PTT → Plasmaférese Terapêutica + Atividade ADAMTS13 (46/60)
 - ❑ Baixa probabilidade → Atividade ADAMTS13 (14/60)
- ❑ Atividade ADAMST13: 10%
 - ❑ FRETS-vWf73
 - ❑ <10% → deficiência grave: PTT (30/46 pacientes)
 - ❑ >11% → Grupo MAT

PTT – O que há de novo?

bjh research paper

Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

British Journal of Haematology, 2013, 163, 514–519

- ❑ Grupo PTT:
 - ❑ Plasmaférese Terapêutica + Prednisona 1mg/kg
 - ❑ Plaquetas > 150000/mm³ (3 dias)
 - ❑ Desmame lento
 - ❑ Refratário:
 - ❑ Rituximab 375mg/m² semanal (2-4 doses)
 - ❑ 13 paciente grupo PTT.
- ❑ Grupo MAT:
 - ❑ Malignidade /LES/ DMTC/ HIV/medicação/ Infecção/SHUa
 - ❑ 30 pacientes
 - ❑ 14: baixa probabilidade
 - ❑ 13: ADAMTS13>11%

PTT – O que há de novo?

bjh research paper

Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

British Journal of Haematology, 2013, 163, 514–519

- PTT:
 - Mais sintomas neurológicos, menor contagem plaquetária, menor haptoglobina, menos disfunção renal
 - Melhor resposta a Plasmaférese terapêutica

- Microangiopatia Trombótica:
 - Não apresentou maior mortalidade

PTT – O que há de novo?

□ Fisiopatologia:

□ ADAMTS13

□ PTT:

□ Secundário atividade

□ ↓ ADAMTS13 x “triggers” :

□ PTT congênita → Manifestações Clínicas tardias

□ Remissão PTT Adquirida x ↓ Atividade ADAMST13 Anti-ADAMST13

□ Sistema Complemento:

□ PTT refratária

PTT – O que há de novo?

Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura

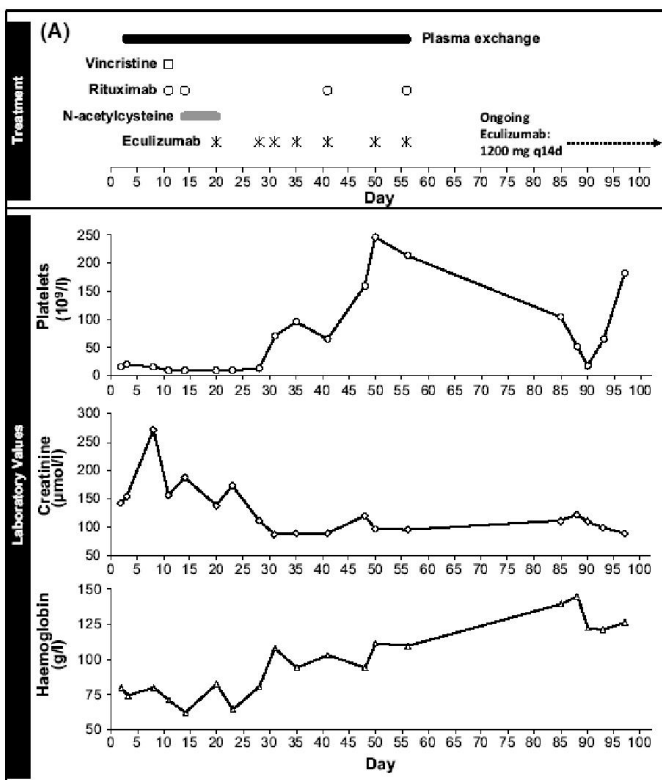
British Journal of Haematology, 2012, **157**, 762–774

bjh
British Journal of Haematology

- Homem, 27 anos
 - PTT grave
 - PE, rituximab, vincristina, corticosteróides, N-acetil cisteína
 - Atividade ADAMST13 < 5%
 - Anticorpos Anti ADAMST13
 - Análise de Complemento: sem anormalidades
 - Eculizumab
 - Iniciado: D20

PTT – O que há de novo?

Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura



British Journal of Haematology, 2012, 157, 762–774

bjh
British Journal of Haematology

- D29:
 - Redução do DHL e Creatinina
 - Melhora Hemoglobina
- D54:
 - Atividade ADAMST13: 85%
- D85:
 - Nova recaída
 - Plaquetas
 - ADAMTS13: 8,6%
 - Eculizumab → melhora em 9 dias

PTT – O que há de novo?

- ❑ **Monitorização:**
 - ❑ Atividade ADAMTS13
 - ❑ Anti-ADAMTS13
 - ❑ Redução pós tratamento
 - ❑ Manutenção de Rituximab
 - ❑ Provas de hemólise:
 - ❑ Hemograma
 - ❑ Desidrogenase Láctica
 - ❑ Reticulócitos
 - ❑ Bilirrubinas

PTT – O que há de novo?

- ❑ ASSF, 35 anos, Masculino
- ❑ Tratamento:
 - ❑ Plasmaférese Terapêutica
 - ❑ Diário
 - ❑ 1x Volemia Plasmática
 - ❑ PFC
 - ❑ Plasma Fresco Congelado 2 unidades 8/8h
 - ❑ Até início da Plasmaférese
 - ❑ Pulsoterapia:
 - ❑ Solumedrol 1g/dia 3 dias

Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano

- Conferencista
 - Dra. Edna Harumi Goto

- Diretor técnico-científico
 - Dr. José Roberto Luzzi

- Equipe Médica
 - Dr. Paulo Cesar Spoti Varella
 - Dr. Claudio Carneiro Borba
 - Dra. Mitie Matsumoto