

CADERNOS DE PATOLOGIA RENAL ANNO VII

Material de apoio

Microangiopatias trombóticas: da patogenia ao diagnóstico



Autora: Rayssa Piazzini Rocha, médica, nefrologista pela UNIFESP

Introdução:

A microangiopatia trombótica (MAT) é uma entidade patológica caracterizada por lesão das células endoteliais e formação de microtrombos em pequenos vasos. Clinicamente pode ser apresentada pela combinação de anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia e lesão isquêmica de órgãos. O rim é o órgão mais frequentemente acometido. No entanto, outros sistemas, incluindo sistema nervoso central, cardiovascular, respiratório e gastrointestinal podem ser afetados. A gravidade e os sintomas da apresentação inicial são determinados pelos leitos microvasculares envolvidos e pela extensão do dano a esses vasos. Os pacientes com MAT podem estar clinicamente graves e o diagnóstico subjacente pode não ser claro na apresentação inicial, assim como a fisiopatologia exata. Mesmo assim, um diagnóstico rápido é essencial para um tratamento mais eficaz. ^{1 3 4}

A classificação das MATs é desafiadora e está em constante evolução. Historicamente, as classificações se baseavam nos achados clínicos: púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) para envolvimento predominante neurológico e síndrome hemolítico-urêmica (SHU) para acometimento renal dominante. A classificação evoluiu a partir de uma maior compreensão da fisiopatologia e da etiologia com base na estrutura molecular da doença (*figura 1*). PTT foi definida pela deficiência grave de ADAMTS13, síndrome hemolítico-urêmica causada por *Escherichia coli* produtora de toxina shiga (STEC-SHU) e a síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) foi amplamente utilizada para todas as outras causas de MAT. A descoberta do papel da desregulação do complemento em uma proporção de pacientes com SHUa levou, posteriormente, à aceitação do termo MAT mediada pelo complemento para se referir a este subgrupo. Sendo assim, SHUa pode se referir especificamente à MAT mediada pelo complemento ou se referir à qualquer MAT não PTT ou STEC-SHU. Classificações atuais descrevem MATs primárias como adquiridas (autoanticorpos anti-fator H, autoanticorpos anti-ADAMTS13) ou herdadas

(mutações do complemento, mutações de ADAMTS13); MATs secundárias e MATs associadas à infecção. ¹

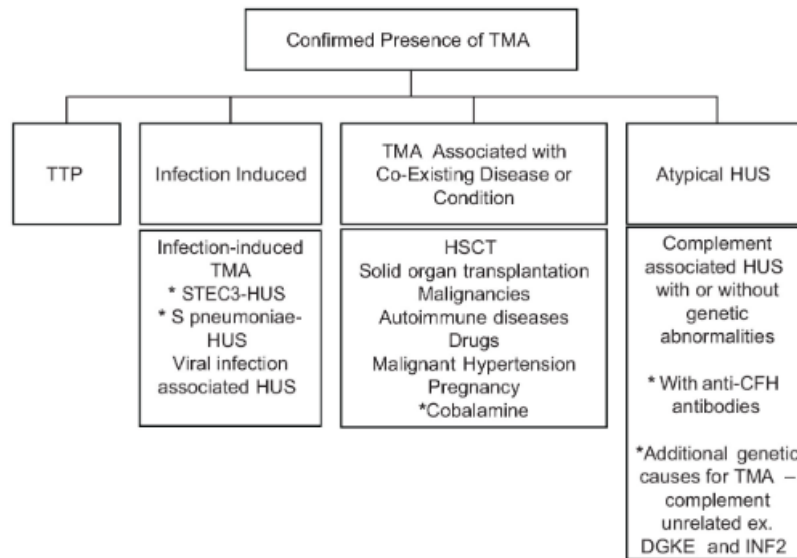


Figure 1. Thrombotic microangiopathies by category.

Source. Modified from Fakhouri et al.⁶³

Note. TMA = thrombotic microangiopathy; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura; STEC = Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; HUS = hemolytic uremic syndrome; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; CFH = complement factor H; DGKE = diacylglycerol kinase epsilon; INF2 = inverted formin 2.

*TMA forms predominantly affecting children.

Figura copiada do artigo “Making the Correct Diagnosis in Thrombotic Microangiopathy: A Narrative Review” – referência 4

Apresentação clínica e fisiopatologia:

A lesão endotelial com ativação e consumo de plaquetas participa da formação de trombose microvascular, isquemia tecidual e, conseqüentemente, lesão de órgãos-alvo. À medida que as hemácias atravessam a microvasculatura com presença de trombos, se fragmentam, levando às características da AHMA, como presença de esquizócitos, trombocitopenia, haptoglobina baixa e bilirrubina indireta elevada. O aumento da lactato desidrogenase é resultado de lise celular e isquemia tecidual. ³

A apresentação com injúria renal aguda (IRA) reflete as conseqüências da isquemia no rim. Hematúria, proteinúria e hipertensão são comuns no envolvimento renal. Achados sistêmicos de MAT (ou seja, AHMA e trombocitopenia) não são necessários para o diagnóstico. De fato, a MAT limitada ao rim não é observada com pouca frequência na prática clínica, sendo apresentada com maior frequência no contexto de MAT associada a glomerulonefrites, transplante de órgãos sólidos e induzida por drogas. A predileção por leitos vasculares específicos, incluindo a vasculatura renal, é observada em muitas síndromes da MAT e o padrão de envolvimento do órgão pode ser influenciado por fatores genéticos subjacentes à fisiopatologia. ³

A confirmação histológica não é obrigatória para estabelecer o diagnóstico. No entanto, como a MAT pode se manifestar como uma variedade de sintomas e

condições, a confirmação histológica é útil, especialmente quando a apresentação clínica é incomum ou incompleta, bem como para determinar o prognóstico. Vários órgãos podem ser acometidos pela MAT, e achados histopatológicos em todos eles têm sido descritos na literatura. Biópsias de coração, pulmão e cérebro foram descritas apenas em autópsias, enquanto pele, trato gastrointestinal e gengiva são os locais sugeridos para amostragem, havendo ou não lesão visível. O tecido renal também pode ser amostrado e continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de MAT renal e para excluir outras causas potenciais de lesão renal. No entanto, a decisão pela realização da biópsia renal deve sempre ser individualizada, visto que em pacientes com suspeita de MAT há alto risco de sangramento devido à presença de hipertensão arterial, trombocitopenia e uremia, entre outros fatores. ⁵

Características Patológicas:

A MAT exhibe características patológicas que representam respostas teciduais à lesão endotelial e pode ser dividida em alterações agudas e crônicas. Essas alterações geralmente coexistem na mesma amostra de biópsia. ¹

A microangiopatia aguda pode ser definida pela presença de trombos nos capilares glomerulares, edema das células endoteliais, descolamento destas células da membrana basal glomerular, mesangiólise, fibrina intramural e/ou edema da íntima das arteríolas/ artérias, assim como presença de trombos no lúmen destes vasos. ^{2 3}

A microangiopatia crônica se caracteriza pelos duplos contornos nas paredes dos capilares glomerulares, observados por microscopia óptica; alargamento da área subendotelial ao microscópio eletrônico; presença de espessamento fibroso da íntima com laminação tipo casca de cebola nas artérias e hialinose nas arteríolas. ^{2 3}

A imunofluorescência é negativa para anti-imunoglobulinas ou anti-complementos, mas aglomerados de fibrina podem ser observados nos capilares glomerulares e no lúmen arteriolar. ²

A microscopia eletrônica demonstra o edema das células endoteliais glomerulares com depósito subendotelial. Fragmentos de fibrina intraluminal ocasionalmente podem estar presentes, mas depósitos elétron-densos não são identificados. ²

Microangiopatias Trombóticas Primárias

1. Púrpura Trombocitopênica Trombótica

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica é causada pela deficiência da protease do fator de von Willebrand (fvW), conhecida como ADAMTS13. Esta protease cliva múltímeros do fvW, os quais são altamente trombogênicos na forma não clivada. A deficiência resulta em grandes múltímeros do fvW e,

consequentemente, oclusão da microvasculatura por agregação plaquetária. A incidência de PTT é maior em adultos do que em crianças. ^{1 3 4}

A forma hereditária, conhecida como síndrome de Upshaw-Schulman, é resultado de mutações homozigóticas ou heterozigóticas combinadas no gene ADAMTS13. Na forma adquirida, a atividade da ADAMTS13 é inibida por autoanticorpos, geralmente da classe imunoglobulina G. ^{4 5}

Anteriormente, o diagnóstico de PTT era considerado clínico, baseado na pêntrade de trombocitopenia, AHMA, febre, sintomas neurológicos e disfunção renal. No entanto, o quadro clínico completo é visto em apenas cerca de 5% dos pacientes com PTT, e, se presente, é tipicamente observado tardiamente na evolução da doença. Logo, o diagnóstico não deve ser atrasado até que todos os critérios sejam atingidos, dada a alta mortalidade precoce da doença.

Em comparação com STEC SHU ou SHUa, a PTT geralmente está associada à trombocitopenia mais grave e a menos envolvimento renal, embora haja sobreposição significativa. O escore PLASMIC foi desenvolvido mais recentemente com o objetivo de prever a deficiência de ADAMTS13 em pacientes com suspeita da doença. São utilizadas variáveis como hemólise, presença de câncer ou transplante, razão normalizada internacional (INR), volume corpuscular médio, creatinina e contagem de plaquetas. No entanto, para um diagnóstico definitivo, a atividade da ADAMTS13 deve ser avaliada. ⁴

A medição quantitativa da atividade de ADAMTS13, juntamente com os níveis de seu inibidor, permitem ou descartam com precisão um diagnóstico de PTT. Como o reconhecimento precoce da PTT e a intervenção terapêutica imediata são essenciais para os resultados dos pacientes, o ADAMTS13 é parte integrante da investigação diagnóstica inicial de qualquer MAT recém-identificada, a menos que outra causa clara seja óbvia. ⁴

Atualmente, o teste ADAMTS13 é limitado a alguns centros especializados. A atividade de ADAMTS13 <10%, no contexto clínico apropriado, confirma o diagnóstico de PTT. Casos com atividade de ADAMTS13 entre 10 e 20% devem ser considerados suspeitos para PTT. Qualquer terapia com plasma antes de se obter a amostra para teste pode aumentar a atividade de ADAMTS13 detectada. A presença de anticorpo anti-ADAMTS13 é diagnóstica de PTT autoimune ou adquirida. O tratamento definitivo não deve ser adiado aguardando os resultados do teste de atividade ADAMTS13 quando a MAT está presente e PTT é altamente suspeita. ^{4 6}

2. SHUa mediada pelo complemento

A SHUa mediada pelo complemento é o protótipo da doença que ocorre quando a via alternativa do complemento é ativada de forma inadequada, geralmente por meio de variantes genéticas que reduzem a função dos reguladores do complemento (por exemplo, fator H do complemento [CFH], fator I do complemento e proteína cofator de membrana [CD46]), ou por ganho de mutações “ativadoras”, principalmente de C3 ou fator B do complemento. A regulação prejudicada do sistema

complemento pode levar à ativação adicional do complemento e lesão endotelial, desencadeando MAT. ^{1 4 7}

A evidência molecular de que as mutações em *CFH* estão associadas à SHUa foi descrita pela primeira vez em pesquisas genéticas publicadas em 1998 e, desde então, vários estudos determinaram mutações ativadoras patogênicas heterozigóticas nos genes que codificam os componentes da via alternativa C3 e fator B, bem como mutações de “perda de função” nos genes que codificam os reguladores FH, FI e CD46. ^{1 7}

Essas mutações genéticas não são causais, mas sim predisponentes, com penetrância incompleta. A penetrância da doença está relacionada com a idade, havendo relatos de ser tão alta quanto 64% aos 70 anos de idade para indivíduos portadores de uma única mutação genética. Isso sugere que modificadores adicionais de risco da doença são importantes. Cerca de 3% dos pacientes apresentam mais de uma mutação, com penetrância aumentada por mutação adicional. Na maioria das vezes, faz-se necessário um gatilho ambiental (ex., gravidez ou infecção) para desmascarar o defeito latente do complemento. A ativação do complemento é um fator comum em muitos desses eventos desencadeantes: ocorre na placenta na interface feto-materna na gravidez e é a resposta fisiológica normal à infecção. Aconselhamento de membros da família e oferta de triagem genética são considerações importantes. ^{1 4}

Historicamente, o prognóstico da SHUa na apresentação inicial era muito ruim, assim como os resultados após o transplante renal. O resultado no transplante renal é amplamente previsto pela anormalidade genética subjacente, com maior risco associado às mutações *CFH*, *CFB* e *C3* e menor com mutações *CD46*. ¹

Autoanticorpos contra inibidores da ativação do complemento podem produzir um fenótipo clínico semelhante, a chamada SHUa adquirida. A SHUa associada a autoanticorpos contra FH foi relatada pela primeira vez em 2005, e análises funcionais demonstraram interrupção da regulação do complemento por múltiplos mecanismos. Existe uma forte associação com a deleção homocigótica de *CFHR3* e *CFHR1*, que codificam as proteínas FHR3 e FHR1, embora o mecanismo não seja totalmente compreendido. A deleção de *CFHR3/1* é um polimorfismo comum e não está presente em todos os indivíduos que desenvolvem autoanticorpos contra FH. Autoanticorpos contra FI também foram relatados, mas são raros e sua relevância funcional ainda não foi estabelecida. ^{1 4}

Não existe um teste único, rápido ou definitivo para diagnosticar a SHUa. Deve-se suspeitar de SHUa na presença de MAT com atividade de ADAMTS13 pelo menos parcialmente preservada e ausência de condição coexistente ou exposição a drogas conhecidas por desencadear MAT, ou quando a MAT não melhora apesar do tratamento adequado de uma condição coexistente. Outras características que sugerem SHUa incluem observação de ocorrência familiar, recorrência após transplante e um curso clínico particularmente grave. Testes genéticos e funcionais para desregulação do complemento podem fornecer informações sobre o risco de recorrência em casos de SHUa e podem ter impacto nas opções de transplante. ⁴

Os testes para variantes genéticas do sistema complemento ou para autoanticorpos relevantes devem ser realizados e podem fornecer informações úteis sobre o prognóstico. No entanto, apenas cerca de metade dos pacientes com SHUa têm uma variante genética identificável com os testes atualmente disponíveis. Além

disso, o tempo necessário para testes genéticos e sorológicos muitas vezes é muito longo para permitir um diagnóstico etiológico no momento da apresentação ou para orientar o tratamento inicial. O tratamento não deve ser adiado devido a resultados de testes diagnósticos negativos ou pendentes. ⁴

3. Deficiência de Cobalamina C

A MAT pode se manifestar através da acidemia metilmalônica com homocistinúria tipo cobalamina C, anomalia rara congênita do metabolismo da vitamina B12. É causada por mutações recessivas (homozigóticas ou heterozigóticas compostas) no gene *MMACHC*, podendo apresentar-se tanto na idade adulta como na infância.

O fenótipo pode incluir manifestações do desenvolvimento, oftalmológicas, neurológicas, cardíacas e renais, embora a gravidade varie. Os mecanismos fisiopatológicos que causam dano endotelial e, conseqüentemente, MAT, ainda não foram bem determinados. A mortalidade é alta se não for tratada ou se houver envolvimento cardiopulmonar, mas a terapia metabólica é muito eficaz. ^{1 5}

4. DGKE

Alguns subtipos de MAT acometem crianças com frequência diferente da encontrada em adultos. A microangiopatia trombótica devido a variantes genéticas do *DGKE* (Diacylglycerol Kinase Epsilon) afeta, principalmente, crianças com menos de 1 ano e, normalmente, resulta em doença renal terminal na segunda década de vida. ⁴

Mutações recessivas (homozigóticas ou heterozigóticas compostas) do *DGKE* causando MAT foram relatadas pela primeira vez em 2013, e isso definiu uma coorte de pacientes com SHUa causada por mecanismos independentes do complemento. ¹

Não há evidências suficientes para determinar o manejo ideal; há relatos de resposta e não resposta ao eculizumabe, bem como resposta ou não à plasmaferese. Mutações concomitantes nos genes do complemento já foram relatadas. ¹

Microangiopatias Trombóticas Associadas à Infecção

1. Síndrome Hemolítico-Urêmica causada por *Escherichia coli* produtora de toxina shiga (STEC-SHU)

A STEC-SHU é uma complicação grave de infecções gastrointestinais causadas por bactérias produtoras de toxina Shiga (Stx), principalmente *Escherichia coli* (E. coli). O sorotipo de E. coli mais comumente associado à SHU é o O157:H7. No

entanto, cepas de *E. coli* não-O157 e outras bactérias produtoras de Stx, especialmente *Shigella dysenteriae*, já foram isoladas em pacientes com SHU. ⁴

A STEC-SHU é mais comum que a SHUa, com pico de incidência em crianças menores de 5 anos. A infecção entérica pode ocorrer esporadicamente ou no contexto de um surto. A toxina Shiga é absorvida na circulação pela ligação ao receptor Gb3 (globotriaosylceramide-3) e translocada para células endoteliais da microcirculação e outros tecidos que também expressam o receptor. A toxina shiga é, então, internalizada e clivada, liberando uma protease no citoplasma. Essa protease inibe a função ribossômica e a síntese de proteínas, levando à morte celular. A toxina shiga também pode ativar vias de sinalização, induzindo uma resposta inflamatória nas células afetadas. ^{1 3}

A distinção entre STEC-SHU e SHUa mediada por complemento pode não ser clinicamente óbvia: aproximadamente 5% dos pacientes com STEC-SHU não apresentam diarreia e aproximadamente 30% dos pacientes com SHUa mediada pelo complemento apresentam diarreia concomitante à apresentação. Portanto, todos os indivíduos com MAT devem ser investigados para STEC-SHU. ¹ O principal teste diagnóstico para STEC-SHU se faz pela amostra de fezes para cultura e/ou teste para Stx (por exemplo, por PCR ou ELISA). Por razões epidemiológicas, o isolamento bacteriano é desejável em todos os casos. ³ Raramente, são detectadas mutações no gene do complemento e, nesses casos, o quadro clínico é extremamente grave. Em STEC-SHU levando à doença renal em estágio terminal, recomenda-se a triagem de mutações antes do transplante. ¹

A STEC-SHU é considerada uma doença autolimitada, com bons resultados em relação a outras MATs: 70% dos pacientes se recuperam totalmente, a taxa de mortalidade é de aproximadamente 1 a 4%, a doença renal terminal ocorre em 3% dos pacientes e a DRC em 9 a 18% dos casos. ¹

2. Síndrome Hemolítico-Urêmica Pneumocócica

A MAT pode ocorrer em adultos e crianças no contexto de infecção invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. A alta taxa de morbidade e mortalidade geralmente reflete a gravidade da infecção.

O mecanismo hipotético é que os pneumococos produzem neuraminidase, que cliva resíduos siálicos de glicoproteínas nos eritrócitos, plaquetas e membranas das células endoteliais, expondo o antígeno T (Thomsen-Friedenreich), ao qual a IgM no plasma pode então se ligar, resultando em dano e MAT.

Além disso, foi sugerido que a clivagem do ácido siálico pode reduzir a ligação de FH, resultando em desregulação do complemento endotelial, contribuindo assim para a patogênese da doença. Medidas de suporte e o tratamento da infecção devem ser o foco. ¹

3. MAT associada ao HIV

A MAT foi relatada em associação com o HIV, mais comumente na era pré-terapia antirretroviral ativa, e em associação com contagens de células CD4 mais baixas e níveis mais altos de RNA viral. Os mecanismos patogênicos são mal compreendidos, embora o dano endotelial seja considerado o evento primário. Mais uma vez, não há evidências de qualquer estratégia de tratamento além dos cuidados de suporte e tratamento antirretroviral. ¹

4. Outras infecções

A MAT foi relatada em associação com uma ampla variedade de infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias, ^{1 3} embora frequentemente não esteja claro se isso é um efeito direto do patógeno, um efeito colateral do tratamento ou um gatilho que desmascara um defeito latente do complemento. Por exemplo, há relatos de gatilhos infecciosos indefinidos em >70% dos pacientes com SHUa mediada por complemento e mutações *CFH*, *CFI* ou *CD46*. O manejo com suporte e tratamento adequado da infecção é recomendado e avaliação complementar deve ser realizada. ¹

Microangiopatias Trombóticas Secundárias

1. MAT associada à gravidez

O diagnóstico diferencial de MAT na gravidez inclui SHUa e PTT, bem como a síndrome HELLP ^{1 3} (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia), uma MAT específica da gravidez que participa do espectro clínico da pré-eclâmpsia. ¹

Em cerca de 20% das mulheres com SHUa, o início da doença parece ser desencadeado pela gravidez, ocorrendo mais frequentemente no período pós-parto. Os resultados são historicamente ruins, com 76% desenvolvendo doença renal terminal apesar do tratamento. Mais recentemente, ficou claro que uma alta porcentagem de pacientes tem mutações identificáveis do complemento e que a gravidez atua como um gatilho em mulheres com predisposição genética subjacente. ¹

3 5

Da mesma forma, uma proporção significativa de mulheres com PTT se apresenta durante a gravidez, particularmente no segundo e terceiro trimestres. Isso pode ser explicado pelo aumento fisiológico do fvW durante a gravidez, que consome ADAMTS13. Portanto, em mulheres com predisposição genética, sua atividade pode cair o suficiente para que a MAT se manifeste.

A patogênese da pré-eclâmpsia e HELLP é mal compreendida, embora existam evidências que sugerem que o aumento dos níveis circulantes dos fatores angiogênicos como endoglin solúvel e a forma solúvel do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (sFlt-1) possa contribuir para a disfunção endotelial observada. Em contraste com a SHUa associada à gravidez, apenas uma minoria (8% a 10%) das pacientes com pré-eclâmpsia e síndrome HELLP possui variantes do gene do complemento, principalmente de significado desconhecido ou não patogênico. Há alguma evidência de que o complemento é ativado na pré-eclâmpsia e HELLP, embora não esteja claro se ele desempenha um papel na patogênese. ¹

2. MAT secundária a drogas

Existe descrição de associação de MAT a um grande número de medicamentos, ¹⁻⁷ embora a causalidade definitiva tenha sido estabelecida com relativamente poucos. A MAT mediada por drogas ocorre por dois mecanismos principais: dano mediado pelo sistema imunológico e toxicidade direta. ¹⁻³ Por exemplo, a quinina induz o desenvolvimento de autoanticorpos reativos com os complexos de glicoproteína plaquetária Ib/IX ou IIb/IIIa, ou ambos. Em contraste, IFN- β e bevacizumabe causam MAT por uma toxicidade dose-dependente. Não há estudos para orientar o manejo, e a recomendação é de cuidados de suporte e descontinuação do medicamento causador. É crucial que uma avaliação completa seja realizada, mesmo se houver suspeita de MAT mediada por drogas, incluindo pesquisa da atividade de ADAMTS13. ¹

3. MAT após Transplante Renal

A microangiopatia trombótica é uma complicação grave do transplante renal que frequentemente causa falência do enxerto. A MAT pode ocorrer *de novo*, muitas vezes desencadeada por drogas imunossupressoras e rejeição aguda mediada por anticorpos, ou recorrer em pacientes com história prévia de síndrome hemolítico-urêmica (SHU). A MAT recorrente é muito rara em pacientes que desenvolveram insuficiência renal estágio terminal após STEC-SHU, enquanto a recorrência da doença é comum em pacientes com SHUa.

O defeito genético subjacente tem grande impacto no risco de recorrência pós-transplante na SHUa. De fato, a recorrência é quase a regra em pacientes com mutações nos genes que codificam o fator H ou fator I, enquanto os pacientes com uma mutação no gene da proteína do cofator de membrana têm um bom resultado do transplante. ⁸

A MAT *de novo* geralmente se estabelece nas primeiras semanas após o transplante, porém pode ocorrer de 2 a 6 anos após. Vários fatores podem aumentar o risco, como rejeição aguda mediada por anticorpos, infecção por citomegalovírus, infecção por parvovírus B 19, poliovírus, nefrite, anticorpos antifosfolípidos, anticorpos anticardiolipina em pacientes positivos para HCV ou malignidades. No entanto, os fatores de risco mais importantes são representados pelo uso dos inibidores da calcineurina, bem como pelos inibidores da mTOR. O risco é particularmente aumentado quando esses agentes são usados juntos. O prognóstico é melhor que na MAT recorrente, a depender da gravidade das lesões histológicas e características clínicas. ⁹

O tempo entre o transplante renal e as recidivas da SHUa varia de poucos dias a 2 anos, porém 60% ocorrem no primeiro mês. Em pacientes com SHUa e anormalidades do gene do complemento ou autoanticorpos anti-CFH, as células endoteliais renais são vulneráveis logo após o transplante, pois a isquemia desencadeia a ativação do complemento. O risco de recorrência pode ser aumentado por infecções virais ou bacterianas pós-transplante que ativam o complemento. Outras lesões e inflamações são causadas pela resposta aloimune ao enxerto e, de fato, a recorrência geralmente ocorre em concomitância com episódios de rejeição. ⁸

4. MAT após Transplante de Medula Óssea

A MAT sistêmica complica 10 a 40% dos transplantes alogênicos de medula óssea e está associada a mortalidade significativa, relatada de forma variada como 21 a 75% dos casos. É provável que tenha etiologia multifatorial, com fatores de risco incluindo os inibidores de calcineurina, doença do enxerto versus hospedeiro, incompatibilidade HLA, quimioterapia, radioterapia e infecções. Variantes genéticas raras em genes associados à SHUa e a autoanticorpos contra FH foram relatados com pouca frequência em MAT pós-transplante de medula óssea. ¹

5. MAT associada à hipertensão maligna

A MAT pode ocorrer em associação com hipertensão grave e deve ser controlada com tratamento anti-hipertensivo e de suporte. Os mecanismos patogênicos que resultam em dano endotelial e MAT não são claros. ^{1 3}

Por outro lado, qualquer paciente com MAT pode ter hipertensão grave. Sendo assim, um dilema clínico pode surgir na avaliação inicial de um paciente que se apresente agudamente com a doença.

Na maioria dos pacientes com MAT associada à hipertensão grave, a função renal e AHMA geralmente se recuperam com o controle da pressão arterial. ¹ Em uma série de casos retrospectivos, a análise genética identificou variantes raras nos genes do complemento em pacientes para os quais a MAT foi inicialmente atribuída à hipertensão grave. ^{1 3} Isso pode ser particularmente relevante quando se considera a avaliação do transplante renal em um indivíduo com insuficiência renal terminal atribuída à hipertensão grave com MAT, ou se a MAT ocorrer novamente após o transplante. ¹

6. MAT associada à malignidade

Quando a MAT ocorre em associação com malignidade, pode ser difícil distinguir entre MAT causada por quimioterapia e MAT causada por malignidade. É possível que o mecanismo causador da malignidade envolva metástases sistêmicas com obstrução microvascular por células tumorais, levando à cisalhamento de eritrócitos após contato direto com essas células tumorais embólicas. A MAT induzida por quimioterapia pode ser causada por toxicidade dose-dependente ou por reação imunomediada. ^{1 3 5}

O prognóstico é ruim devido à mortalidade relacionada à malignidade e não há evidências para apoiar qualquer estratégia de tratamento além da retirada dos agentes quimioterápicos potencialmente causadores. ¹

7. MAT associada à Doenças Glomerulares

A MAT pode ocorrer em associação com nefropatia por IgA, vasculite associada a ANCA, nefropatia membranosa, GESF, GNMP e Glomerulopatia por C3 (GC3), embora possa ser um achado histopatológico sem manifestação bioquímica ou clínica.¹

8. MAT associada à Doenças Autoimunes

A MAT pode ocorrer em associação com doenças autoimunes, incluindo Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Síndrome Antifosfolípide Catastrófica (SAFC) e Crise Renal Esclerodérmica (CRE). Os mecanismos permanecem obscuros, embora haja alguma evidência de ativação do complemento no LES e SAFC. Para todas essas doenças com MAT, o tratamento deve ser da condição subjacente. ^{1 5}

Nos pacientes com nefrite lúpica, a incidência de MAT pode chegar a 24%. A deposição de imunocomplexos e a ativação do complemento são os prováveis responsáveis. ³ O tratamento deve ser imunossupressão de acordo com as diretrizes internacionais, e não há evidências fortes que sugiram que qualquer tratamento adicional direcionado especificamente à MAT seja benéfico. ¹

A Crise Renal Esclerodérmica é caracterizada por lesão endotelial e subsequente espessamento da íntima arterial com proliferação das artérias arqueadas e interlobares. Os complexos imunes, que consistem em autoanticorpos específicos da esclerodermia, podem estar envolvidos e mediando a ativação endotelial. O tratamento é focado nos inibidores da enzima conversora de angiotensina. Os pacientes que desenvolvem CRE têm alto risco de necessitar de terapia de substituição renal. ³

A Síndrome Antifosfolípide Catastrófica é uma manifestação rara da Síndrome Antifosfolípide, sendo caracterizada por lesão de múltiplos órgãos por trombose microvascular e macrovascular disseminada. Os pilares da terapia são anticoagulação, imunossupressão e imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese. ^{1 3}

Diagnóstico

Estabelecer a causa da microangiopatia trombótica, geralmente, só é possível após uma investigação completa. No entanto, os resultados dos exames necessários não estão disponíveis imediatamente e, na prática clínica, o cenário geralmente é o de um paciente gravemente doente, para o qual são necessárias decisões imediatas quanto ao tratamento. ¹

Uma forma de abordagem para identificar a presença de MAT e diagnosticar a causa subjacente é sugerida nas *figuras* abaixo. O passo inicial na avaliação diagnóstica é reconhecer a MAT, definida pela presença de trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. A trombocitopenia pode ser absoluta (contagem de plaquetas $<150 \times 10^9 /L$) ou relativa ($>25\%$ de redução na contagem de plaquetas desde o início). A AHMA é diagnosticada quando há evidência de anemia e hemólise, incluindo esquizócitos no esfregaço sanguíneo, aumento do lactato desidrogenase e reticulocitose. A diminuição da haptoglobina é uma característica sensível, mas inespecífica. Nem todos esses itens são necessários simultaneamente para confirmar a presença de AHMA.

Uma vez identificada a presença de MAT, o foco passa a ser encontrar a etiologia subjacente. Em alguns casos, a suspeita clínica pode apontar para o diagnóstico. No entanto, nos casos de MAT sem etiologia clara, recomenda-se que um painel de testes seja solicitado para determinar a causa subjacente. Esses testes devem ser obtidos o mais rápido possível, para agilizar um diagnóstico preciso, bem

como para evitar confusão dos resultados dos testes com intervenções terapêuticas como plasmaférese, imunoterapia, transfusões e antibióticos.

À medida que os resultados das investigações se tornam disponíveis, a etiologia subjacente muitas vezes se torna mais clara, especialmente quando o teste para STEC ou toxina Shiga está disponível nos pacientes com doença diarreica e quando o teste ADAMTS13 está disponível para os demais. Se os resultados permanecerem incertos, as amostras de sangue armazenadas podem ser usadas para realização de testes adicionais. ⁴

É importante observar que a plasmaférese deve ser iniciada empiricamente (após a obtenção de uma amostra para teste de atividade ADAMTS13) em pacientes adultos com MAT de etiologia incerta devido à prevalência de PTT e à piora dos resultados clínicos quando o tratamento é retardado. Se o resultado de ADAMTS13 excluir PTT, presume-se SHUa mediada por complemento e recomenda-se o tratamento com eculizumabe, aguardando a avaliação completa. ^{1 4}

Testing Phase	Adult Patients	Pediatric Patients
Confirm Presence of TMA	CBC, Reticulocyte count, LDH, Blood film, Haptoglobin	
Evaluate for Organ Damage	Lytes (Sodium, Potassium, Chloride and Bicarbonate), Troponin, Lactate, AST,ALT, ALP, gamma GT, Bilirubin direct and indirect, Urinalysis, BUN, creatinine, Lipase	
Rule out TTP	Plasma ADAMTS-13 activity ± inhibitor	
Rule out Infectious Causes	Culture for STEC (stool or rectal swab), Real-time PCR or ELISA for Shiga toxin identification in stool, Anti-LPS antibodies, CXR, Cultures (ex. blood, urine, CSF), Influenza A/B culture or PCR, HIV, Hepatitis B and C serology	
Rule out TMA associated with coexisting disease/ conditions	Lipase, C3,C4, ANA,dsDNA, anti-centromere, anti Scl-70, Calcium, INR/PTT, Fibrinogen, FDP, D-Dimer, Lupus Anticoagulant, Anti-cardiolipin antibody, β2 glycoprotein, Coomb's test	
	ANCA, Anti-GBM Beta hCG	Homocysteine, methionine plasma levels (amino-acid chromatography) Methylmalonic acid plasma or urinary levels (organic acid chromatography), Screening for MMACHC mutations
Consider aHUS	Tests of systemic complement activation (CFB/Ba/Bb, C5b-9 level, CH50), Anti CFH antibodies, MCP surface expression on leucocytes, Screening for mutations in CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD, CFHR1-5, genes not linked to the complement system (DGKE, plasminogen, VWF, INF2, VTN)	

Figure 2. Recommended tests during the workup of a suspected or confirmed thrombotic microangiopathy.

Note. Test list: ALP = alkaline phosphatase; PCR = polymerase chain reaction; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; ALT = alanine transaminase; ANA = antinuclear antibody; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibodies; AST = aspartate aminotransferase; BUN = blood urea nitrogen; CBC = complete blood count; CFB = complement factor B; CFH = complement factor H; CFHR = complement factor H related; CFI = complement factor I; CSF = cerebrospinal fluid; CXR = chest x-ray; C5b-9 = complement factor b-9; DGKE = diacylglycerol kinase epsilon; dsDNA = double stranded DNA; FDP = fibrin degradation product; gamma GT = gamma-glutamyl transferase; GBM = glomerular basement membrane; hCG = human chorionic gonadotropin; HIV = human immunodeficiency virus; INF2 = inverted formin-2; LDH = lactate dehydrogenase; LPS = lipopolysaccharides; MCP = membrane cofactor protein; MMACHC = methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein; SCL-70 = antitopoisomerase antibody-type of antinuclear autoantibodies (seen in some cases of scleroderma); STEC = Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; THBD = thrombomodulin; VTN = vitronectin; VWF = von Willebrand factor; TMA = thrombotic microangiopathy; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura.

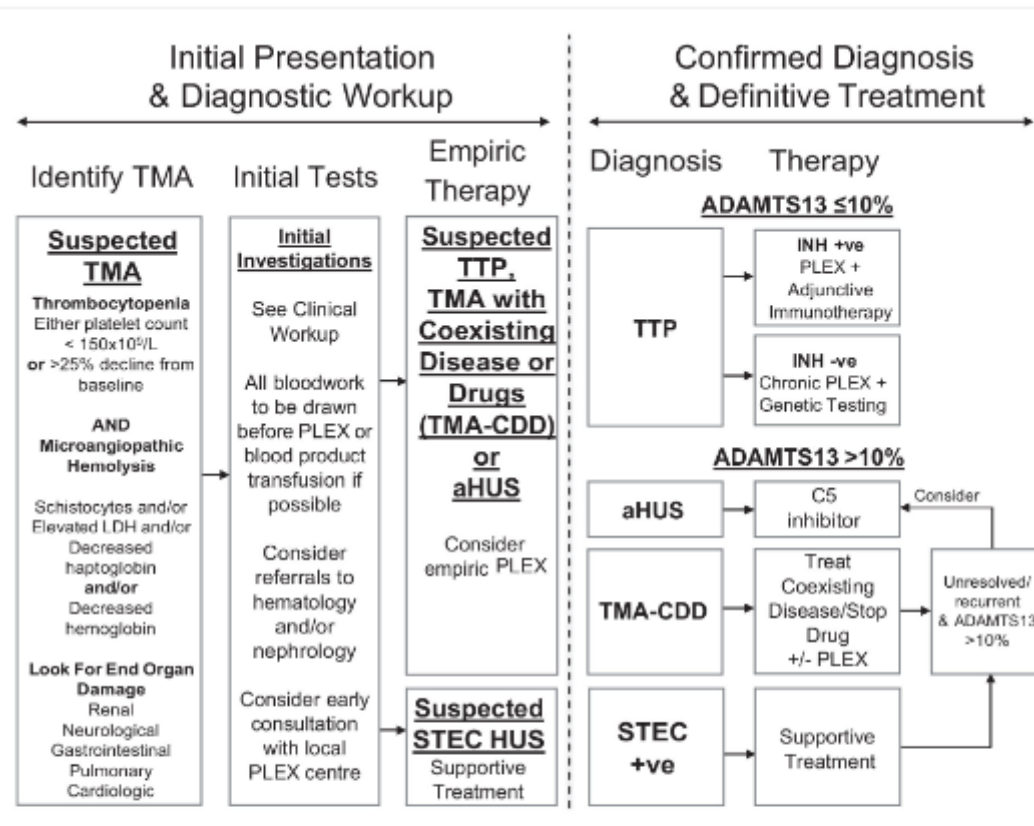


Figure 3. A diagnostic algorithm for suspected thrombotic microangiopathy.

Note. Patients with previously confirmed diagnosis of aHUS (+TMA history and/or genetic mutation and/or kidney transplant) should be treated immediately with anti-C5 inhibitor. Complement genetic testing should be performed in all patients with aHUS, but treatment should not be delayed awaiting results. While waiting for ADAMTS13 results, a platelet count >30 × 10⁹/L or serum creatinine >200 μmol/L almost eliminates a diagnosis of severe ADAMTS13 deficiency (TTP). TMA = thrombotic microangiopathy; TMA-CCD = thrombotic microangiopathy with coexisting disease or drug exposure; LDH = lactate dehydrogenase; PLEX = plasma exchange; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS = hemolytic uremic syndrome; aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; STEC = Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; INH = inhibitor antibody; C5 = complement component 5.

Referências Bibliográficas

1. Vicky Brocklebank, Katrina M. Wood, David Kavanagh. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 13: 300–317, 2018
2. Kim YJ. A new pathological perspective on thrombotic microangiopathy. *Kidney Res Clin Pract* 2022;41(5):524-532
3. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN, Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review, *American Journal of Kidney Diseases*, 2023
4. Philip A. McFarlane, Martin Bitzan, Catherine Broome, Dana Baran, Jocelyn Garland, Louis-Philippe Girard, Kuljit Grewal, Anne-Laure Lapeyraque, Christopher Jordan Patriquin, Katerina Pavenski, Christoph Licht. Making the Correct Diagnosis in Thrombotic Microangiopathy: A Narrative Review. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, Volume 8: 1–12, 2021
5. Miquel Blasco, Elena Guille, Luis F. Quintana, Adriana Garcia-Herrera, Gastón Piñeiro, Esteban Poch, Enric Carreras, Josep M. Campistol, Maribel Diaz-Ricart, Marta Palomo. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clinical Kidney Journal*, 2021, vol. 14, no. 4, 1055–1066
6. Martin Bommer, Manuela Wölfle-Guter, Stephan Bohl, Florian Kuchenbauer. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 327–34
7. James N. George, Carla M. Nester, M.D. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *The New England Journal of Medicine*, 371;7, 2014
8. M. Noris, G. Remuzzi. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*, Volume 10, Issue 7, 2010
9. Claudio Ponticelli, Giovanni Banf. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Journal compilation European Society for Organ Transplantation*, 2006, 789–794