

Transplant-associated microangiopathy :TAM

(Micro-angiopathie associée à la greffe de CSH)



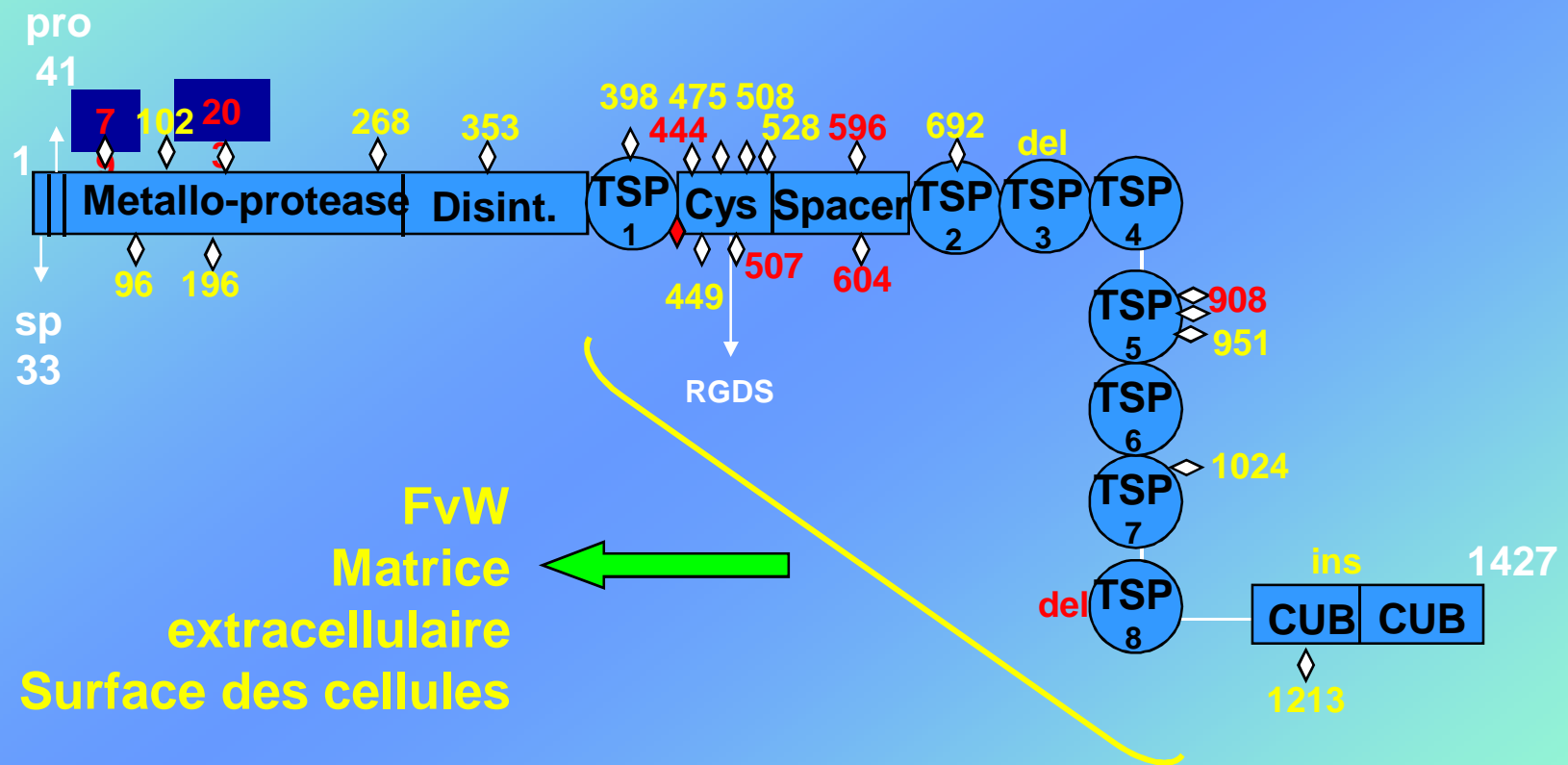
JP VERNANT 20/11/2008

LE PFC

- - APPORT DE 30 à 60 ML/KG
- - NECESSITE D'EP COMPTE-TENU DU RISQUE DE SURCHARGE
- - QUOTIDIENNEMENT PENDANT AU MOINS 7 JOURS ET AU MOINS 2 JOURS APRES NORMALISATION DES PLAQUETTES
- - ESPACEMENT PROGRESSIF ENSUITE ; RELAIS PAR DES TRANSFUSIONS DE PFC ; ARRET EN 4 à 6 SEMAINES
- - ACHARNEMENT THERAPEUTIQUE DU FAIT D'UNE REPONSE PARFOIS TRES TARDIVE

PTT et PROTEASE du FvW I.

Zheng et al, J Biol Chem 2001 - Fujikawa et al, Blood 2001 - Gerritsen et al, Blood 2001 - Levy et al, Blood 2001



Transmission autosomique récessive
Toutes (sauf une) sont hétérozygotes

PURIFICATION de la PROTEASE du FvW

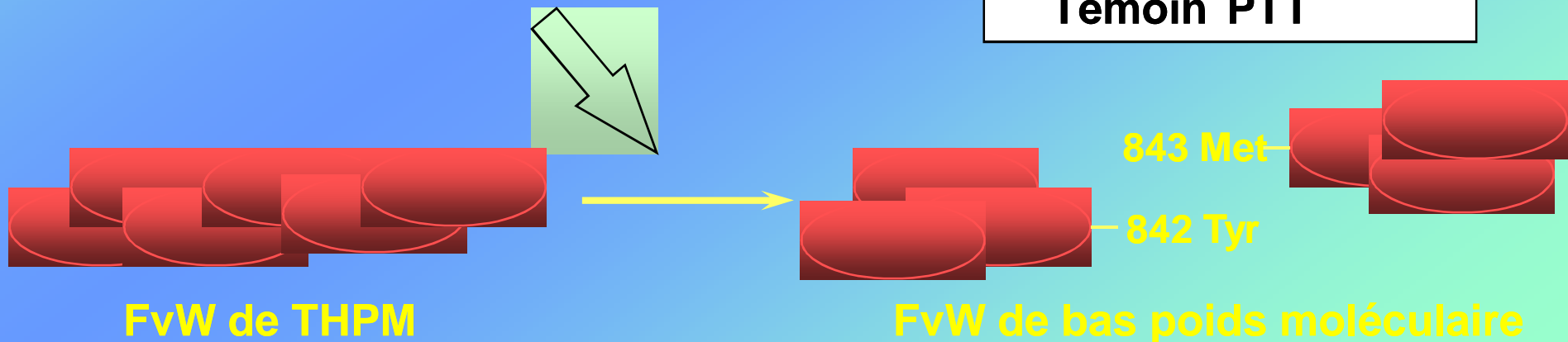
Furlan et al., Blood, 1996

Tsai et al., Blood,

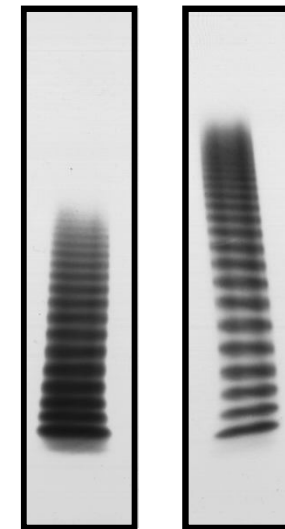
Plasma humain

Chromatographie
(Gradient de sépharose
et interaction hydrophobe)

Protéase du FvW



Multimères de FvW



THPM

Témoin PTT

PTT et PROTEASE du FvW

- Le PTT est associé à un déficit sévère en protéase du FvW

Furlan et al., N Engl J Med 1998 - Tsai et al., N Engl J Med 1998

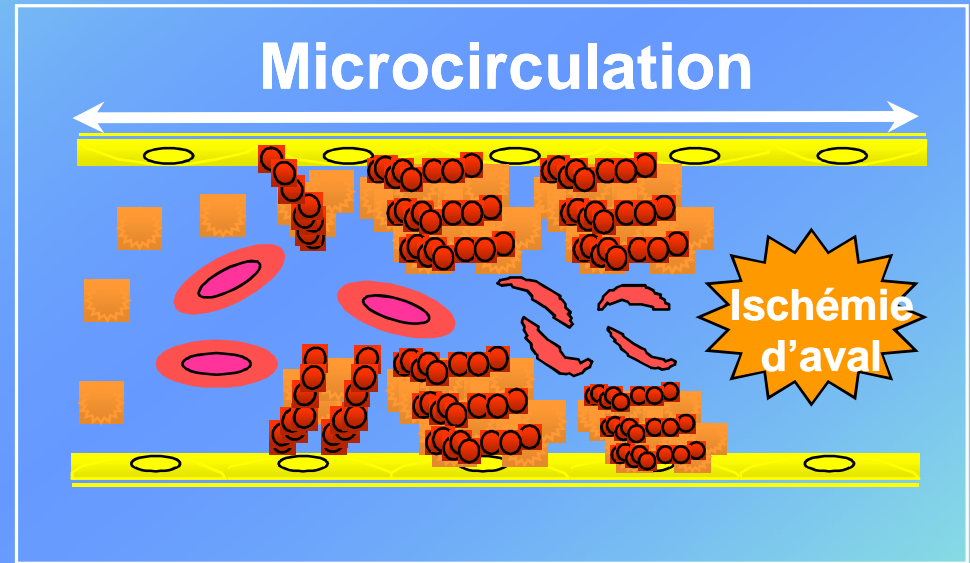
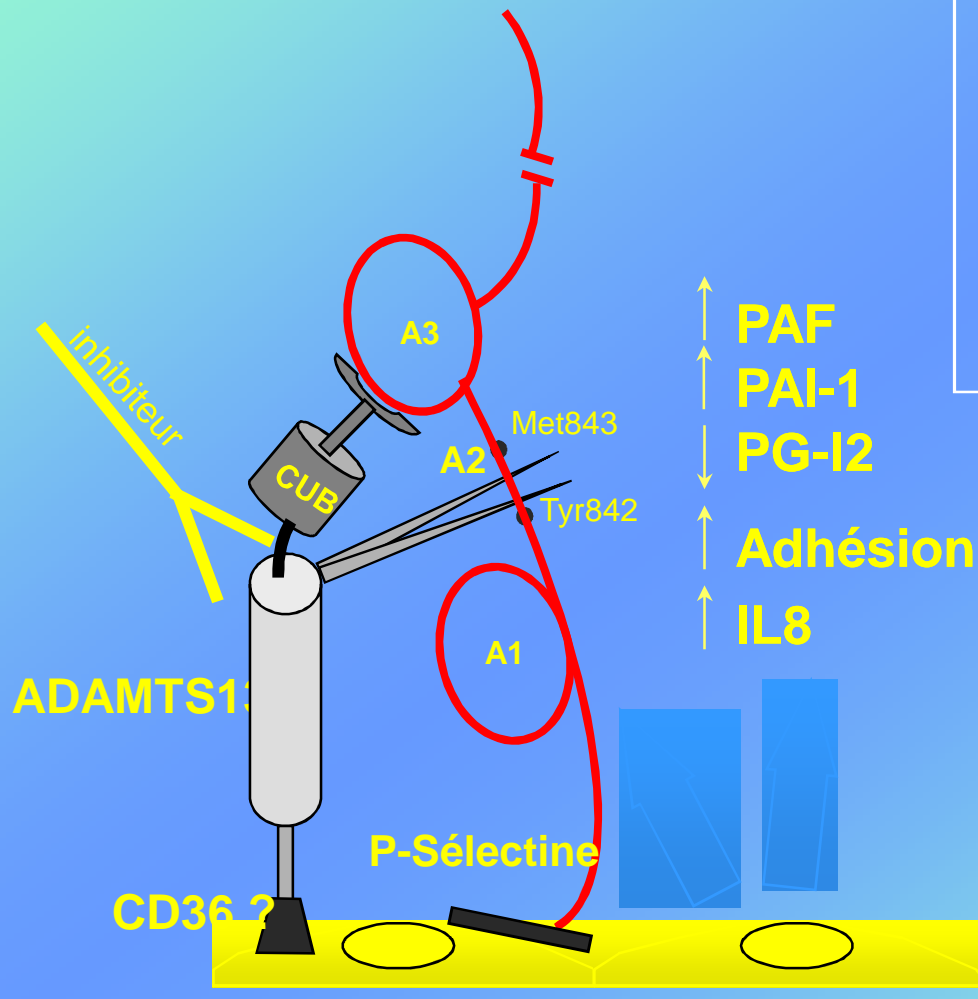


METALLOPROTEASE

- **13ème membre de la famille des ADAMTS (= ADAMTS 13)**
- **Séquence déterminée en 2001 (Zheng - Fujikawa)**
 - **1427 résidus d 'acide aminés**
 - **PM de 150 à 190 KDA**
- **Gène (sur le chromosome 9) cloné en 2001 (Levy)**
- **ARN messenger mis en évidence majoritairement dans le foie**
- **Le CD36 pourrait être le récepteur de la métalloprotéase à la surface de la cellule endothéliale.**

PTT et PROTEASE du FvW II.

Facteur von Willebrand



Lésion / activation endothéliale

LPS, endotoxines, Fas-L, TNF α , IL1, IL6...



Endothéliu

LE PFC

- - APPORT DE 30 à 60 ML/KG
- - NECESSITE D'EP COMPTE-TENU DU RISQUE DE SURCHARGE
- - QUOTIDIENNEMENT PENDANT AU MOINS 7 JOURS ET AU MOINS 2 JOURS APRES NORMALISATION DES PLAQUETTES
- - ESPACEMENT PROGRESSIF ENSUITE ; RELAIS PAR DES TRANSFUSIONS DE PFC ; ARRET EN 4 à 6 SEMAINES
- - ACHARNEMENT THERAPEUTIQUE DU FAIT D'UNE REPONSE PARFOIS TRES TARDIVE

Réponse au traitement

	Réponse aux EP	Mortalité
- PTT idiopathique (déficit sévère en ADAMTS 13)	89 – 100 %	8 – 19 %
- PTT secondaire (pas de déficit en ADAMTS 13)	58 – 82 %	18 – 56 %

- Mais qu'en est-il des micro-angiopathies observées après greffe de CSH

TAM

(transplant-associated microangiopathy)

?????

TAM

1 – La TAM est-elle une entité en tant que telle ?

2 – Quels critères pour la définir ?

3 – Physiopathologie ?

4 - Traitement ?

P.T.T et B.M.T (I)

OKLAHOMA CITY (BMT mars 2001) :

- de 1989 à 1998 :
 - 17 P.T.T probables/257 allogreffes
 - risque ↗ si :
 - AGVHD (grade II-IV)
 - infection
 - VUD et mismatch
 - un seul long survivant

CHIGACO (J. Clin. Apheresis - 2001) :

- de 1989 à 1999 :
 - 7 P.T.T/307 allogreffes
 - 5 E.P une colonne de protéine A
 - une réponse aux EP mais tous meurent

BRISTOL (Br. J. Haematol - 2001):

- 20 P.T.T/332 allogreffes non relatives (6 %)
 - 2 P.T.T/104 allogreffes relatives (2 %)
 - risques si :
 - femmes greffée
 - âge élevé
 - le plus souvent décès

P.T.T et B.M.T (II)

ITALIE (BMT - 2000) :

- LAL de l'enfant
- 4 centres de 1/94 et 12/97
- 131 patients 82 géno-identiques
 49 phéno-identiques
- 28 P.T.T/131 (21,4 %). Médiane de survenue J46 (31 - 80)
- Facteurs de risques : phéno-identité (p = 0,02)
- Le P.T.T « guérit » chez 19/28 (68 %)

EBMT (Br. J. Haematol - sept 2002 :

- 44 centres
- 406 allogreffes (6/96 - 12/96)
- 23 P.T.T (risque = 6,7 à 2 ans) : J44 (13 - 319)
- risques si - femme (0,005)
 - VUD (0,049)
- « guérison » : 13/23
- 7 vivants à 38 - 45 mois

TABLE 1. Articles reporting the occurrence of TTP-HUS following allogeneic HPCT*

Country (city)	Publication date	Accrual dates	Reference number(s)	All allogeneic HPCT patients	Patients diagnosed with TTP-HUS (% of all HPCT patients)	TTP-HUS patients (n/total) with FE [†]		Mortality of all patients diagnosed with TTP-HUS (% of all patients)
						Number (% of patients)	Number (% of patients)	
US (Seattle, WA)	1981	NA	1	16	3 (19)	0 (0)	3 (100)	
Australia (Sydney)	1982	1975-1980	10	94	2 (2)	0 (0)	2 (100)	
UK (London)	1988	1978-1987	30	215	6 (3)	1 (17)	4 (67)	
US (Boston, MA)	1988	1980-1987	22	NA	3	0 (0)	0 (0)	
US (Milwaukee, WI)	1989	NA	33	NA	5	0 (0)	3 (60)	
Germany (Munich)	1989	NA	5	77	49 (64)	3 (6)	NA	
France (Paris)	1989	NA	23	3	1 (33)	0 (0)	0 (0)	
US (Minneapolis, MN)	1991	1974-1990	29	NA	5	3 (60)	2 (80)	
US (Boston, MA)	1991	1983-1989	34	58	5 (9)	2 (40)	0 (0)	
US (Columbus, OH)	1991	1980-1990	32	162	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
US (Milwaukee)	1991	1985-1988	75	112	7 (6)	7 (100)	6 (86)	
Australia (Westmead)	1995	1981-1993	31, 74	115	5 (4)	4 (80)	3 (75)	
US (Milwaukee, WI)	1995	1988-1993	76	NA	0	8 (80)	6 (75)	
US (Pittsburgh, PA)	1995	1992-1993	7	52	22 (43)	7 (32)	6 (86)	
US (Pittsburgh, PA)	1998	1992-1995	8	66	3 (17)	15 (100)	12 (80)	
US (Pittsburgh, PA)	1998	1993-1994	9	NA	5	5 (100)	NA	
US (multiple)	1998	NA	20	NA	32	NA	NA	
Spain (Madrid)	1997	1994-1995	34	NA	10 (100)	7 (70)	7 (70)	
Japan (Nagoya)	1998	1982-1995	25	122	5 (4)	0 (0)	0 (0)	
US (Los Angeles, CA)	1998	1983-1998	26	NA	7	7 (100)	7 (100)	
Japan (Shizuoka)	1998	1991-1995	77	34	4 (17)	0 (0)	3 (75)	
Italy (multiple)	1999	1985-1995	16	1759	9 (0.5)	6 (67)	5 (56)	
Japan (multiple)	1999	1997-1998	78	12	3 (25)	0 (0)	NA	
Netherlands (Utrecht)	1999	NA	83	NA	4	1 (25)	1 (100)	
Italy (Padova)	2000	1994-1997	79	131	38 (21)	16 (57)	7 (46)	
US (Oklahoma City, OK)	2001	1990-1993	42	362	7 (2)	17 (100)	16 (94)	
US (multiple)	2001	1989-1999	27	NA	7	6 (86)	5 (100)	
UK (Bristol)	2001	1993-1999	80	386	22 (6)	17 (77)	14 (86)	
US (Baltimore, MD)	2001	1990	38	NA	6	0 (0)	6 (100)	
Germany (Munich)	2002	1990-1998	4	384	33 (15)	NA	31 (58)	
Canada (Toronto)	2002	1992-1999	81	503	25 (5)	25 (100)	24 (96)	
International (multiple)	2002	1998	3	406	33 (8)	5 (22)	4 (80)	
Japan (Tokyo)	2003	1994-2001	47	50	8 (16)	NA	NA	
US (Baltimore, MD)	2003	1996-1999	31	65	1 (20)	11 (100)	10 (91)	
US (Rochester, NY)	2003	1999-2001	4	118	8 (7)	8 (100)	5 (63)	

* Each of the 35 articles reporting five or more total patients and at least one patient diagnosed with TTP-HUS following allogeneic HPCT is listed, with the country and city of the study, in the order of the publication year and patient accrual dates. The total number of patients with allogeneic HPCT is presented; in some articles either the total number of patients with HPCT was not reported or the patients with allogeneic and autologous transplants were not distinguished. Two citations are listed as the references for the report from Australia (Westmead)^{10,11} because one of the patients from this case series who was diagnosed with TTP-HUS was described in detail in a separate single patient case report.⁷⁴ Some of the patients described in the 3 articles from Pittsburgh¹²⁻¹⁴ were reported in more than one article.

† FE = plasma exchange.

TAM (1)

- 1 - Difficulté diagnostique (fréquence 0,5 à 70 % !)
 - les signes cliniques et biologiques incriminés peuvent être en fait liés au conditionnement, à une infection, à la GVH.
- 2 – Données autopsiques (littérature colligée en 2004 par George)
 - 35 autopsies de patients morts avec TAM.
 - 3 décès de SHU (MAT rénales),
 - 19 décès d'infection,
 - 7 décès d'hémorragie alvéolaire,
 - 3 décès de MVO,
 - 1 décès de GVH, 1 décès d'hémorragie du SNC,
 - 1 décès de rechute de LAL ...
 - 0 MAT systémique.

Table 2 Clinical characteristics of BMT patients who were diagnosed with TTP-like syndrome compared to BMT patients not diagnosed with TTP

	<i>TTP-like syndrome diagnosed (n = 17) (%)</i>	<i>TTP not diagnosed (n = 245) (%)</i>	<i>P value</i>
Age (mean)	33 years	32 years	0.81
Females	65	39	0.04
Severe disease ^a	29	13	0.08
>1 transplant	18	9	0.20
Unrelated donor	71	39	0.02
HLA mismatch	35	16	0.04
Total body irradiation ^b	71	51	0.13
Cyclophosphamide ^b	88	87	1.00
Busulfan ^b	18	22	0.67
Acute GVHD (grade III-IV)	47	13	<0.01
Bacterial infections ^c	82	57	0.04
Fungal infections ^c	65	16	<0.01
Viral infections ^c	65	28	<0.01
Veno-occlusive disease	29	28	1.00
Day + 180 mortality	76	39	<0.01

^aSevere disease was defined as refractory, in relapse, or in an accelerated phase (Table 1, patients 1, 2, 6, 12 and 16).

^bTotal body irradiation, cyclophosphamide, and busulfan refer to the pre-BMT conditioning regimen.

^cInfections were documented between days 6 and 113 following BMT in both groups of patients.

TABLE 5. Systemic infections that may mimic TTP-HUS*

Infection	Reported clinical features	Reference number(s)
<i>Aspergillus</i> species	Microangiopathic hemolytic anemia, (schistocytes, ↑ LDH), thrombocytopenia, focal neurologic abnormalities, renal failure, fever	51, 52
CMV	Microangiopathic hemolytic anemia, (schistocytes, ↑ LDH), thrombocytopenia, focal neurologic abnormalities, renal failure, fever	53-55
Adenovirus	Microangiopathic hemolytic anemia, (schistocytes, ↑ LDH), thrombocytopenia, confusion, renal failure, fever	56
Human herpesvirus-8	Microangiopathic hemolytic anemia, (schistocytes, ↑ LDH), thrombocytopenia, renal failure, fever	57
Human parvovirus B19	Microangiopathic hemolytic anemia, (schistocytes, ↑ LDH), thrombocytopenia, confusion, renal failure, fever	58

* Systemic infections that can mimic the clinical features of TTP-HUS and that may occur after allogeneic HPCT. Selected references are listed that describe patients with these infections who presented with clinical features suggesting the diagnosis of TTP-HUS.

TAM (1)

- 1 - Difficulté diagnostique (fréquence 0,5 à 70 % !)
 - les signes cliniques et biologiques incriminés peuvent être en fait liés au conditionnement, à une infection, à la GVH.
- 2 – Données autopsiques (littérature colligée en 2004 par George)
 - 35 autopsies de patients morts avec TAM.
 - 3 décès de SHU (MAT rénales),
 - 19 décès d'infection,
 - 7 décès d'hémorragie alvéolaire,
 - 3 décès de MVO,
 - 1 décès de GVH, 1 décès d'hémorragie du SNC,
 - 1 décès de rechute de LAL ...
 - 0 MAT systémique.

TAM (2)

- 3 – Les reins sont les cibles principales de la TAM :
 - données autopsiques sur 8 patients (*Siami. Transplantation – 2008*).

- 4 – Pas de déficit en ADAMTS 13 dans la majorité des TAM (*Van der Plas – Blood 1999 ...*).

Table 1. Relation of ADAMTS13 activity to clinical categories of 142 patients with clinically diagnosed TTP-HUS

Clinical categories, (no. of patients)	ADAMTS13 activity categories, no. of patients (%)			
	Less than 5%	5%-9%	10%-25%	More than 25%
Stem cell transplantation (7)	0	0	1 (14)	6 (86)
Pregnant/postpartum (10)	2 (20)	0	0	8 (80)
Drug associated (21)	0	0	1 (5)	20 (95)
Bloody diarrhea (10)	0	1 (10)	0	9 (90)
Additional/alternative disorders (46)	0	2 (4)	10 (22)	34 (74)
Idiopathic (45)	18 (33)	4 (8)	11 (23)	17 (38)
Total patients (142)	18 (13)	7 (5)	23 (16)	94 (66)

ADAMTS13 activity was measured on serum samples collected immediately before the first plasma exchange treatment on 142 (80%) of 181 consecutive patients with clinically diagnosed TTP-HUS. Clinical categories are defined in "Patients and methods."

TAM

1 – La TAM est-elle une entité en tant que telle ?

2 – Quels critères pour la définir ?

3 – Physiopathologie ?

4 - Traitement ?

Table 1 Diagnostic criteria for transplantation-associated TMA

Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) toxicity committee consensus definition for TMA⁶

- (1) RBC fragmentation and ≥ 2 schistocytes per high-power field on peripheral smear
- (2) Concurrent increased serum LDH above institutional baseline
- (3) Concurrent renal^B and/or neurologic dysfunction without other explanations
- (4) Negative direct and indirect Coombs test results

International Working Group Definition for TMA⁷

All of the following are present:

- (1) Increased percentage ($> 4\%$) of schistocytes in the blood
- (2) *De novo*, prolonged or progressive thrombocytopenia (platelet count less than $5 \times 10^9/l$ or a 50% or greater decrease from previous counts)
- (3) Sudden and persistent increase in LDH
- (4) Decrease in hemoglobin concentration or increased red blood cell transfusion requirement
- (5) Decrease in serum haptoglobin concentration

Abbreviations: LDH = lactate dehydrogenase; TMA = thrombotic microangiopathy; TA-TMA = transplantation-associated thrombotic microangiopathy.

^BDoubling of serum creatinine from baseline (baseline = creatinine before hydration and conditioning) or 50% decrease in creatinine clearance from baseline.

Critères proposés pour le diagnostic de TAM

1 – Plus de 4 % de schizocytes sur le frottis.

et

2 – Moins de 50 000 plaquettes (ou plus de 50 % de réduction par rapport au chiffre antérieur).

et

3 – ↗ récente et rapide des LDH.

et

4 – ↘ de l'Hb (ou augmentation des besoins transfusionnels)

et

5 - ↘ de l'haptoglobine.

Qui est à risque de TAM après greffe de CSH ?

TABLE 3. Risk factors in patients having BMT that predict for TTP*

Risk factors	Number of articles reported			
	Correlated	Reference number(s)	Not correlated	Reference number(s)
Age (older)	1	80	0	4, 13, 15, 25, 26, 46, 63, 78, 79
Sex				7, 4, 15, 25, 26, 63, 78, 79
Male	1	20		
Female	0	13, 46, 80		
Status of primary disease			6	13, 15, 26, 63, 78
Advanced disease	2	25, 46	1	80
Neuroblastoma vs. other disease	1	25		
Interval from diagnosis to HPCT			1	26
Marrow remission at time of HPCT			1	79
Transplant				
URD†	4	13, 26, 46, 79	3	63, 78, 81
URD and NMA‡	1	4		
Marrow vs. peripheral blood	1	4		
HLA mismatch	1	46	1	80
Number of previous transplants			3	4, 46, 80
Conditioning regimen			3	13, 15, 26
TBI§	1	25	0	4, 13, 24, 26, 46, 63, 78-80
Cytosin			2	63, 78
Busulfan			1	46
GVHD prophylaxis	1	26	6	13, 17, 46, 63, 80
Cyclosporine	1	15		
Complications				
Acute GVHD	4	15, 46, 80, 81	6	13, 24, 26, 63, 78, 79
Infection	2	46, 81	3	15, 63, 78
CMV			1	80
VOD	1	81	3	46, 63, 78
Day +180 mortality	1	46		

* Risk factors that correlate with increased frequency of diagnosis of TTP-HUS in patients following allogeneic HPCT. Fourteen of the 35 articles described the correlation or lack of correlation of demographic factors, disease, or transplant-related conditions with the diagnosis of TTP-HUS.

† URD = unrelated donor.

‡ NMA = nonmyeloablative conditioning regimen.

§ TBI = total body irradiation.

|| VOD = venoocclusive disease.

Table 2 Potential risk factors for development of TA-TMA

<i>Risk factor</i>	<i>References</i>
Older age	8
Female sex	8, 11
Advanced primary disease	10, 12
Unrelated donor transplants	9, 11, 13, 16
Nonmyeloablative transplants (fludarabine-based regimens)	15, 17
High-dose busulfan (16 mg/kg)	18
HLA mismatch (one or more loci)	19
Total body irradiation	11, 12
Cyclosporine (CsA)	1, 19, 20
Tacrolimus (FK506)	18, 21
CsA or FK506 + sirolimus	22, 23
Acute GVHD	8, 10, 11, 16, 20
Infection (if any)	10, 16

Abbreviations: GVHD = graft-versus-host disease; HLA = human leukocyte antigen; TA-TMA = transplantation-associated thrombotic microangiopathy.

Table 3 Poor prognostic factors in TA-TMA

<i>Prognostic factor</i>	<i>References</i>
Age \geq 18 years	11
Unrelated or haploidentical donor	11
Elevated TMA index (LDH/platelet ratio)	11
Schistocyte count ($> 5-10/hpf$)	15
TMA in the absence of sirolimus exposure	22
Nephropathy	9

Abbreviations: LDH = lactate dehydrogenase; TMA = thrombotic microangiopathy; TA-TMA = transplantation-associated thrombotic microangiopathy.

TAM

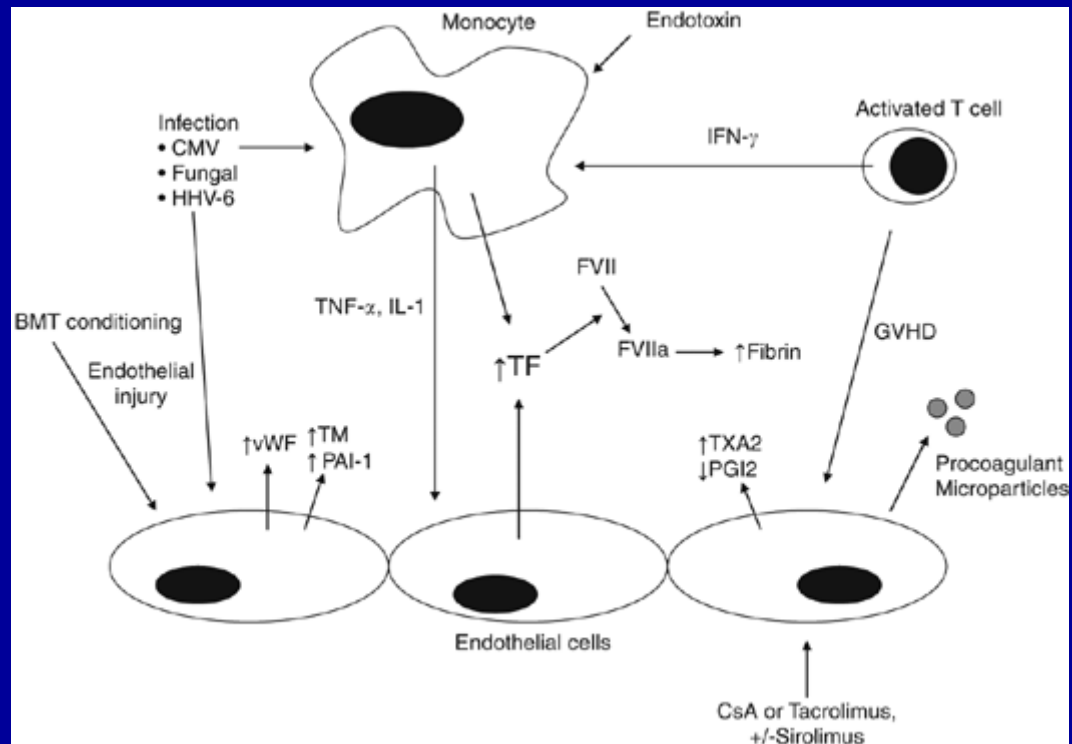
1 – La TAM est-elle une entité en tant que telle ?

2 – Quels critères pour la définir ?

3 – Physiopathologie ?

4 - Traitement ?

Atteinte de la cellule endotheliale generatrice de MAT-AT



From Daly et al - BMT 2002

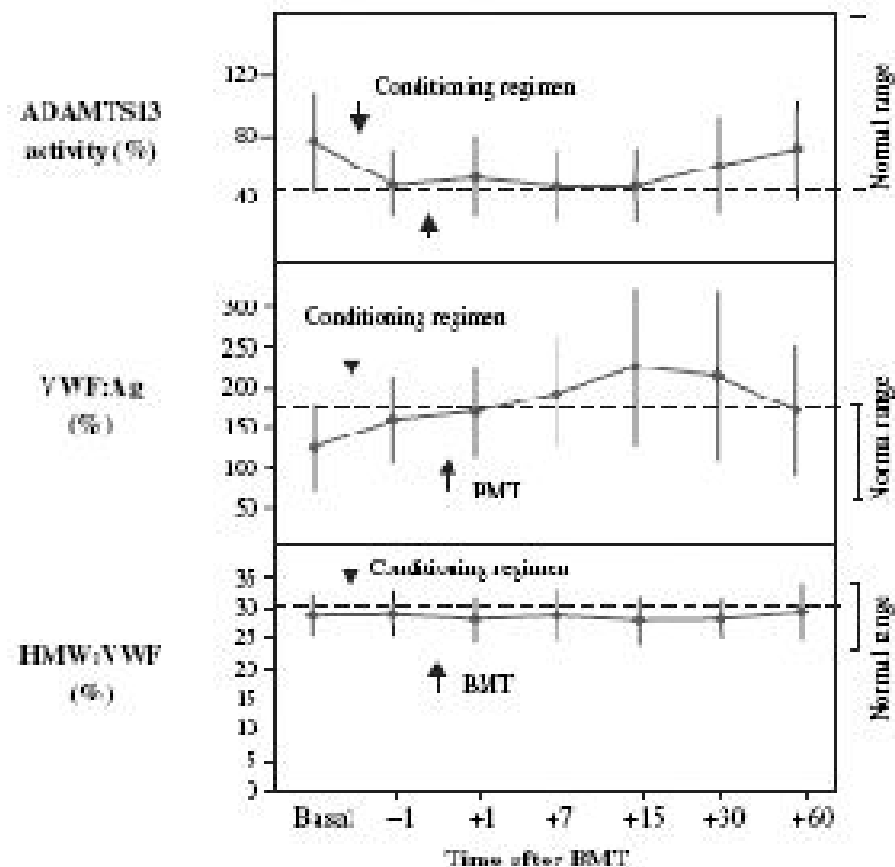


Fig 1. Mean values (\pm SD) of ADAMTS13 activity, VWF:Ag and percentage of high-molecular weight (HMW) von Willebrand factor (VWF) multimers at each time point in 46 patients who underwent bone marrow transplantation (BMT). The dashed lines show the lower limit of the normal range for ADAMTS13 activity and the higher limit of the normal range for VWF:Ag and high-molecular weight VWF multimers.

TAM

1 – La TAM est-elle une entité en tant que telle ?

2 – Quels critères pour la définir ?

3 – Physiopathologie ?

4 - Traitement ?

TABLE 4. Mortality and treatment with plasma exchange in patients diagnosed with thrombotic TTP-HUS following allogeneic HPCT*

Total number of patients reported	447
Number of patients evaluable for mortality	379
Death	232/379 (61)
Number of patients evaluable for treatment	334
Number of patients treated with plasma exchange	184/334 (55)
Evaluable for mortality	176
Death	144/176 (82)
Number of patients not treated with plasma exchange	150/334 (45)
Evaluable for mortality	101
Death	50/101 (50)

* Data are reported as number (%). Mortality and treatment with plasma exchange in patients diagnosed with TTP-HUS following allogeneic HPCT. Mortality rates are presented for all patients and separately for patients treated, or not treated, with plasma exchange.

Si la TAM est une entité clinico-biologique,
la TAM est fondamentalement différente
du PTT ; en tant que telle elle ne justifie
pas (au moins en urgence) d'un traitement
par EP.

Agents utilisés pour traiter les TAM

- 1 – En cas de GVH D : remplacer les inhibiteurs de la calcineurine par des anti R IL2 (*Wolff. BMT 2007*).
- 2 – Défibrotide (réputé efficace dans la MVO) (*Corti – BMT 2007*).
- 3 – Rituximab (effet immunomodulateur ?) (*Au BJH 2007*).
- 4 – Acide Eicosapentaenoic (EPA) (effet anti-inflammatoire) (*Takatsuka – BMT 2001*).

Table 5 Untried potential therapies for TA-TMA

<i>Agent</i>	<i>Known therapeutic uses</i>	<i>Proposed mechanism of action in TMA</i>	<i>Possible adverse effects</i>
Infliximab	Rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, psoriasis, GVHD	TNF- α antagonist	Infection, CNS demyelination, blood dyscrasias, hypersensitivity reactions
Etanercept	Rheumatoid arthritis, psoriasis, GVHD	TNF- α antagonist	Infection, CNS demyelination, blood dyscrasias, hypersensitivity reactions
Statins	Hyperlipidemia, cardiovascular risk reduction	Attenuation of endothelial activation	Hepatotoxicity, myopathy
Iloprost	Pulmonary artery hypertension	Prostacyclin analogue	Flushing, headache, hypotension, edema, renal failure
Bosentan	Pulmonary artery hypertension	Endothelin-receptor antagonist	Hepatotoxicity, anemia
Edaravone	Ischemic stroke	Free radical scavenger	Renal failure, hepatotoxicity, DIC, thrombocytopenia, leukocytopenia

Abbreviations: CNS = central nervous system; DIC = disseminated intravascular coagulation; GVHD = graft-versus-host disease; TNF- α = tumor necrosis factor- α .

Blood and Marrow transplant. Clinical Trial network committee consensus (Ho. et al – *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005)

- 1 – 0,5 à 70 % selon les séries. Pb de définition.
- 2 – Redéfinition proposée : hémolyse + reins et/ou SNC.
- 3 – 1er traitement à mettre en place : ... arrêt des inhibiteurs de la calcineurine.
- 4 – Les EP dont l'efficacité n'est pas prouvée ne peuvent être considérées comme un traitement standard en l'absence d'étude prospective.

Si la TAM est une entité clinico-biologique,
la TAM est fondamentalement différente
du PTT ; en tant que telle elle ne justifie
pas (au moins en urgence) d'un traitement
par EP.