

Jolanta Korsak

Received: 21.11.2013

Accepted: 05.12.2013

Published: 31.12.2013

Zakrzepowa plamica małopłytkowa – diagnostyka i leczenie

Thrombotic thrombocytopenic purpura – diagnosis and treatment

Zakład Transfuzjologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa. Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM
Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM, Zakład Transfuzjologii Klinicznej WIM, ul. Szaserów 128,
04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 06, faks: 22 610 19 66, e-mail: zt@wim.mil.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) początkowo charakteryzowała się pentadą objawów: małopłytkowością, niedokrwistością hemolityczną mikroangiopatyczną, zaburzeniami układu nerwowego, niewydolnością nerek i gorączką. Jednak u 35% chorych z rozpoznaniem TTP nie stwierdza się wszystkich tych dolegliwości: nie występują u nich objawy neurologiczne, zaburzenia funkcji nerek oraz gorączka. Obecnie zakrzepową plamicę małopłytkową rozpoznaje się na podstawie małopłytkowości i niedokrwistości mikroangiopatycznej. Diagnostyka obejmuje badanie morfologiczne krwi obwodowej wraz z rozmazem, badanie czynności nerek i oznaczenie aktywności LDH. Pomocne w rozpoznaniu jest oznaczenie aktywności metaloproteazy ADAMTS13 i miana przeciwciał anti-ADAMTS13. W terapii w pierwszym rzucie stosuje się plazmaferezę leczniczą – powinna ona zostać przeprowadzona nawet wtedy, gdy diagnoza jest niepewna. Plazmafereza usuwa multimery ULvWF i nabyte przeciwciała skierowane przeciw ADAMTS13. Przetoczenie osocza nie jest tak efektywne jak plazmafereza, lecz może być stosowane tymczasowo. Efekt leczenia oceniany jest na podstawie unormowania się aktywności LDH oraz ustąpienia małopłytkowości, niedokrwistości i zmian neurologicznych. Inną możliwością terapeutyczną jest podawanie glikokortykosteroidów oraz immunoglobulin. U niektórych chorych korzystne może być wykonanie splenektomii. Ostatnio stosuje się także rytuksymab – powoduje on redukcję miana inhibitora ADAMTS13 i wzrost aktywności enzymu. Po leczeniu rytuksymabem odnotowano remisje kliniczne w przypadkach, w których zawiodły inne metody terapii.

Słowa kluczowe: zakrzepowa plamica małopłytkowa, plazmafereza, ADAMTS13, zespół hemolityczno-mocznicowy

Summary

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) was once diagnosed with five manifestation: thrombocytopenia, microangiopathic haemolytic anaemia, nervous system malfunctioning, renal failure and fever. Yet 35% of patients in whom TTP is diagnosed do not develop all manifestations, i.e. neurologic manifestations, renal dysfunction and fever. At present the basis for TTP diagnosis is thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA). The diagnosis includes blood count, blood film, renal function, LDH level. A helpful parameter in diagnosing TTP is ADAMTS13 metalloproteinase and anti-ADAMTS13 antibodies. The treatment starts with therapeutic plasmapheresis. Plasmapheresis should be undertaken even when the diagnosis is not confirmed. It removes ULvWF multimers and acquired anti-ADAMTS13. Plasma transfusion is not as effective as plasmapheresis but it can be used provisionally. The effectiveness of the treatment is assessed by lack of thrombocytopenia normal LDH level, lack of anaemia and neurological disorders. Another therapeutic option is to use glucocorticosteroids and immunoglobulins. In some patients a beneficial procedure may be splenectomy. TTP therapy has recently employed rituximab. It reduces ADAMTS13 inhibitor ratio and increases proteinase activity. Rituximab treatment is reported to have resulted in clinical remissions in the cases where other treatment modalities failed.

Key words: thrombotic thrombocytopenia purpura, plasmapheresis, ADAMTS13, haemolytic uremic syndrome

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP), wcześniej zwana zespołem Moschowitza, cechuje się małopłytkowością, hemolityczną mikroangiopatyczną niedokrwistością, gorączką, zaburzeniami neurologicznymi i/lub niewydolnością nerek⁽¹⁾.

U dzieci charakterystyczny jest zespół hemolityczno-mocznicowy (*haemolytic-uremic syndrome*, HUS), który objawia się mniej nasiloną małopłytkowością, ciężką hemolityczną mikroangiopatyczną niedokrwistością i dominującym upośledzeniem czynności nerek.

EPIDEMIOLOGIA

Zapadalność roczna na zakrzepową szkę małopłytkową wynosi 3,7–11 na 1 000 000; częściej chorują kobiety niż mężczyźni (3:2). Choroba występuje w każdym wieku, ze szczytem między 30. a 40. rokiem życia⁽²⁻⁴⁾.

Zachorowalność na zespół hemolityczno-mocznicowy wywołany toksyną bakteryjną wynosi około 2 na 100 000; jest największa u dzieci do 5. roku życia i wynosi 6 na 100 000. W grupie wiekowej powyżej 45. roku życia wynosi 0,5 na 100 000^(3,4).

ETIOPATOGENEZA

Typowymi zmianami patologicznymi w TTP są zakrzepy złożone z płytek krwi oraz fibryny tworzące się w naczyniach włosowatych i małych tętniczkach, przy braku okołonaczyniowej reakcji zapalnej. Zmiany występują we wszystkich narządach, ze szczególnie rozległym zajęciem naczyń mózgu, narządów jamy brzusznej, serca, nerek i skóry. Przyczyną pojawiania się zakrzepów w mikrokrążeniu jest nadmiar dużych multimerów czynnika von Willebranda (*ultra-large multimers of von Willebrand factor*, ULvWF), które powstają na skutek wzmożonej syntezy przez uszkodzony śródbłonek lub zaburzonej degradacji do małych nieagregujących form. Duże multimery czynnika von Willebranda łączą się z glikoproteinami Ib/IX/V i IIb/IIIa na krwinkach płytkowych, powodując ich agregację. Fizjologicznie wielkość multimerów jest szybko degradowana przez swoistą dla czynnika von Willebranda proteazę, nazywaną ADAMTS13 (*a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats*), co zapobiega tworzeniu się płytkowych zakrzepów^(5,6). Enzym ten, kodowany przez gen na chromosomie 9q34, jest glikoproteiną wytwarzaną głównie w wątrobie⁽⁶⁾. Może być również produkowany przez komórki śródbłonna naczyniowego i podocyty kłębków nerkowych. U chorych z typem rodzinnym TTP (zespół Upshawa-Schulmana) wykazano mutację genu *ADAMTS13*, powodującą utratę jego funkcji⁽⁷⁾.

W ostrych postaciach skazy małopłytkowej przyczyną są przeciwciała skierowane przeciwko ADAMTS13, należące do klasy IgG. Powodują one zmniejszenie aktywności enzymu i wywołują ryzyko powstawania zakrzepów

w małych naczyniach⁽⁸⁾. Aktywność enzymu ADAMTS13 pozostaje prawidłowa u chorych z TTP rozpoznanych po przeszczepach komórek krwiotwórczych. Patogeneza mikroangiopatii zakrzepowej w tych przypadkach pozostaje nieznana, a hemoliza spowodowana jest uszkodzeniem krwinek czerwonych, związanym z obecnością agregatów płytkowych w mikrokrążeniu^(2,9).

Prawidłowa aktywność ADAMTS13 obserwowana jest również w TTP w przebiegu chorób nowotworowych, mikroangiopatii zakrzepowej związanej z HIV, podczas leczenia niektórymi lekami (daunorubicyną, tamoksyfenem, kłopidogrelem, chininą, tiklopidyną, cyklosporyną, takrolimusem), ponadto w sytuacjach, w których dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego oraz aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia. Mechanizmem mogą być:

1. wzrost stężenia krążących białek endotelialnych, np. trombomoduliny, PAI-1 i mikrocząstek;
2. krążące przeciwciała skierowane do płytek krwi i komórek śródbłonna – niektóre z nich mogą wiązać CD36, osłabiając aktywność ADAMTS13;
3. wzrost stężenia krążących płytkopochodnych mikrocząstek;
4. indukcja apoptozy komórek śródbłonna w drobnych naczyniach u chorych z HIV leczonych tiklopidyną;
5. wzrost aktywności osoczowych prokoagulantów;
6. wzrost stężenia endoteliny i obniżenie stężenia NO;
7. wzrost aktywności fibrynolitycznej osocza^(1,10-14).

OBRAZ KLINICZNY

Zakrzepowa plamica małopłytkowa pierwotnie charakteryzowała się pentadą objawów klinicznych, obejmujących małopłytkowość, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną (*microangiopathic haemolytic anaemia*, MAHA), zmienne objawy neurologiczne (w postaci bólów głowy, śpiączki, niedowładów izolowanych lub mnogich, zaburzeń mowy, widzenia oraz osobowości), niewydolność nerek (czasem wymagającą hemodializy) i gorączkę. Wymienione objawy nie są jednak stałe⁽¹⁵⁾, 35% chorych nie demonstrowuje bowiem objawów neurologicznych. Podobnie nie u wszystkich pacjentów występują niewydolność nerek oraz gorączka. Rozpoznanie TTP i decyzja o rozpoczęciu leczenia potencjalnie ratującego życie opiera się na stwierdzeniu ostrej małopłytkowości i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej⁽¹¹⁾. Objawy występujące w ostrej zakrzepowej plamicy małopłytkowej przedstawiono w tabeli 1⁽¹⁵⁾.

Mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna oznacza fragmentację krwinek czerwonych prowadzącą do hemolizy. W przeciwieństwie do niedokrwistości autoimmunohemolitycznej hemoliza w MAHA jest spowodowana mechanicznym uszkodzeniem błony komórkowej krwinki czerwonej (w rozmazie krwi obwodowej w postaci schistocytów, które występują także w rozmazach krwi pobranej od zdrowych osób; za nieprawidłowy uważany

Małopłytkowość	Drobne wybroczyny skórne, krwawienia skórno-słuzówkowe, krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia do siatkówki
Objawy neurologiczne u 70–80% chorych	Drgawki, bóle głowy, niedowłady, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, encefalopatia, afazja, zmiany zachowania, śpiączka (10% chorych)
Gorączka	>37,5°C
Objawy niespecyficzne	Bładość, żółtaczka, bóle stawowe lub mięśniowe
Żółtaczka	Na skutek mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej
Niewydolność nerek	Białkomocz, mikrohematuria
Objawy ze strony układu krążenia	Ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, hipotensja
Objawy ze strony układu pokarmowego	Ból brzucha

Tabela 1. Objawy ostrej zakrzepowej plamicy małopłytkowej⁽¹⁵⁾

jest odsetek schistocytów >1%). Mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną może wywołać każdy czynnik, który powoduje wzrost fizycznego nacisku na krwinki czerwone⁽¹¹⁾. Rozpoznanie różnicowe TTP przedstawia tabela 2.

DIAGNOSTYKA

Na obraz zakrzepowej plamicy małopłytkowej składa się triada odchyśleń laboratoryjnych: małopłytkowość, niedokrwistość, zakrzepy śródnacyniowe. Ponadto często obserwuje się krwinkomocz, białkomocz, podwyższone stężenie kreatyniny, podwyższoną aktywność LDH oraz cechy laboratoryjne zespołu DIC, głównie w przypadkach rozległego niedokrwienia tkanek i ich martwicy.

Małopłytkowość, będąca skutkiem przyśpieszonego zużycia płytek krwi, jest znacząca – liczba krwinek płytkowych wynosi 10–30 × 10⁹/l. Natomiast ciężkie powikłania krwotoczne są rzadkie^(16,17). Małopłytkowość średniego stopnia (liczba płytek krwi >30 × 10⁹/l) i ciężka niewydolność nerek z kreatyniną >200 μm/l wskazują na zespół hemolityczno-mocznicowy i różnicują z TTP^(16,18).

Niedokrwistość normocytowa jest charakterystyczna dla TTP – stężenie hemoglobiny wynosi typowo 8,0–10,0 g/dl. W rozmazie krwi można zaobserwować fragmentację krwinek czerwonych oraz obecność schistocytów w odsetku >1,0%, które wskazują na MAHA. Fragmentacja krwinek czerwonych może się także objawiać obniżonym MCV (*mean corpuscular volume* – wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej). Hemoliza może powodować wzrost aktywności LDH (*lactate*

dehydrogenase – dehydrogenaza mleczanowa) w surowicy i stężenia niesprężonej bilirubiny oraz obniżenie stężenia haptoglobiny w surowicy⁽¹⁵⁾. Bezpośredni odczyn antyglobulinowy (BTA, Coombs) jest ujemny, co wyklucza niedokrwistość autoimmunohemolityczną. W tabeli 3 przedstawiono badania laboratoryjne wykonywane w diagnostyce zakrzepowej plamicy małopłytkowej.

W rozpoznaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej pomocne jest oznaczenie aktywności enzymu ADAMTS13 i przeciwciał przeciw ADAMTS13. Znaczne obniżenie aktywności enzymu <5% oraz obecność przeciwciał w klasie IgG przeciw ADAMTS13 potwierdzają rozpoznanie ostrego TTP^(19,20). Z kolei zmniejszenie się aktywności enzymu <40%, ale >5% pozwala na diagnozę zakrzepowej plamicy małopłytkowej w przebiegu mocznicy, zakażenia lub ciąży^(21,22). Ponadto, ze specyficznością sięgającą 90%, obniżenie aktywności enzymu ADAMTS13 <5% odróżnia ostrą postać TTP od zespołu hemolityczno-mocznicowego⁽²³⁾.

Coppo i wsp. wykazali, że objawy zakrzepowej plamicy małopłytkowej nie zależą od poziomu aktywności proteazy ADAMTS13. Przebadali chorych z TTP, u których wystąpiły objawy neurologiczne, i nie zaobserwowali znamiennej statystycznie różnicy w pojawianiu się zaburzeń neurologicznych w grupach osób ze stwierdzonym niedoborem proteazy ADAMTS13 i pacjentów z prawidłową aktywnością enzymu⁽²⁴⁾. Z kolei niewydolność nerek wymagająca hemodializ jest powszechnie stwierdzana u chorych z TTP, u których nie wykrywa się deficytu aktywności ADAMTS13. Zależność ta nie może być jednak stosowana jako jedyne kryterium w odróżnianiu wrodzonej postaci TTP od nabytej⁽²⁵⁾.

PODTYPY ZAKRZEPOWEJ PLAMICY MAŁOPŁYTKOWEJ

WRODZONE TTP (ZESPÓŁ UPSHAWA-SCHULMANA)

Wrodzona TTP jest bardzo rzadką chorobą. Na świecie opisano 100 przypadków, ale liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Przyczyną powstawania tego schorzenia jest mutacja genu *ADAMTS13*, zlokalizowanego

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznacyniowe
Niedokrwistość autoimmunologiczna (zespół Evansa)
Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy
Choroby autoimmunologiczne (toczeń trzewny)
Posocznica bakteryjna
Zespół hemolityczno-mocznicowy
Uogólnione zapalenie naczyń
Leki (chinina, cyklosporyna, tiklopidyna)

Tabela 2. Rozpoznanie różnicowe zakrzepowej plamicy małopłytkowej

Rodzaj badania	Wynik
Badanie morfologiczne krwi z rozmazem	Niedokrwistość, małopłytkowość, w rozmazie schistocyty
Oznaczenie liczby retikulocytów	Podwyższone
Stężenie haptoglobiny	Obniżone
Koagulogram z fibrynogenem	Prawidłowe
Stężenie kreatyniny, mocznika	Podwyższone
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)	Wysoka
Bezpośredni test antyglobulinowy (BTA)	Ujemny
Badanie moczu	Krwiomocz, białkomocz
Aktywność ADAMTS13	Dodatnie/ujemne
Oznaczenie przeciwciał przeciw ADAMTS13	(Nie czekać na wynik z rozpoczęciem leczenia)

Tabela 3. Rodzaj badań laboratoryjnych i ich wyniki w diagnostyce zakrzepowej płamicy małopłytkowej (próbki krwi do badań należy pobrać przed rozpoczęciem leczenia)

na chromosomie 9q34. Mutacja zaburza syntezę metaloproteiny ADAMTS13, która rozkłada wiązanie Tyr842-Met843 w domenę A₂ podjednostki vWF. Choroba może ujawnić się w każdym wieku. U noworodków podejrzenie TTP nasuwają ciężka żółtaczka noworodkowa oraz obserwowane w rozmazie krwi schistocyty i anizocytoza krwinek czerwonych⁽²⁶⁾. Bardzo często choroba jest rozpoznawana w wieku niemowlęcym lub u dzieci starszych. Objawia się typowo: małopłytkowością, hemolityczną niedokrwistością mikroangiopatyczną, żółtaczką i podwyższoną aktywnością LDH. U części pacjentów pediatrycznych występuje izolowana małopłytkowość. Zaburzenia neurologiczne typu hemipareza, hemiplegia czy napady padaczkowe pojawiają się u 35% chorych dzieci⁽²⁷⁾. Wrodzona zakrzepowa płamica małopłytkowa może ujawnić się w wieku dorosłym między 50. a 60. rokiem życia. Wówczas czynnikiem wywołującym mogą być ciąża, z następowym obumarciem płodu, zakażenia, szczepienia oraz alkoholizm. Objawami są zwykle izolowane zdarzenia mózgowe bądź niewydolność nerek⁽²⁸⁾. Z powyższego stwierdzenia wynika, że nie wszyscy chorzy z wrodzonym niedoborem ADAMTS13 demonstrują TTP – zwykle konieczny jest czynnik inicjujący. Rozpoznanie wrodzonej postaci zakrzepowej płamicy małopłytkowej oparte jest na oznaczeniu aktywności ADAMTS13, która wynosi <5%, i obecności przeciwciał przeciwko ADAMTS13.

ZESPÓŁ HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWY

Zespół hemolityczno-mocznicowy (*haemolytic-uremic syndrome*, HUS) jest ciężką niedokrwistością hemolityczną o etiologii nieimmunologicznej, objawiającą się mikroangiopatią zakrzepową, małopłytkowością i upośledzoną czynnością nerek⁽¹⁵⁾.

Przyczyną 90–95% przypadków HUS jest zakażenie *Escherichia coli*, szczepu 0157:H7, lub *Shigella*. Obie bakterie wytwarzają werotoksynę lub toksynę podobną do werotoksyny, wywołujące u dzieci krwotoczne zapalenie jelit. Toksyny bakteryjne wiążą się z końcowymi cukrami Gala 1–4 Galb, znajdującymi się na Gb3 (CD77) kłębków

nerkowych oraz antygenie P na krwinkach czerwonych. Wzrost ekspresji Gb3 regulowany jest przez TNF- α , produkowany w odpowiedzi na aktywację leukocytów przez bakterię⁽²⁹⁾. Dochodzi do uszkodzenia śródbłonka naczyń nerek lub zmiany ich właściwości antygenowych, co z kolei stymuluje wytwarzanie autoprzeciwciał⁽²⁹⁾. Uszkodzenie komórek śródbłonka nerek sprzyja przedostawaniu się do krążenia nerkowego dużych multimerów czynnika von Willebranda. Wiążą się one z płytkami krwi i powodują tworzenie się agregatów płytkowych w kłębkach nerkowych. Zakrzepy płytkowe są przyczyną zawałów warstwy korowej nerek, a w następstwie zaburzeń funkcji nerek⁽²⁹⁾.

W ostatnich latach opisano przypadki HUS (zwane atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym), których przyczyną jest aberracja alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza, będąca skutkiem niedoboru czynnika H lub MCP – regulatorów aktywacji – wynikającego z mutacji na chromosomie 1q32⁽³⁰⁾.

Zespół hemolityczno-mocznicowy z reguły jest poprzedzony biegunką krwotoczną, wywołaną zakażeniem bakterią wytwarzającą werotoksynę, oraz infekcją skóry lub dróg moczowych. Występuje średnio po 3–7 dniach od ekspozycji na toksynę. Często biegunka poprzedzona jest silnym bólem okolicy brzusznej, na ogół bez gorączki. W obrazie klinicznym dominuje niewydolność nerek, w wielu przypadkach z nadciśnieniem tętniczym⁽²⁹⁾. Leczenia hemodializami wymaga 60% chorych. Małopłytkowość jest słabiej wyrażona niż w zakrzepowej płamicy małopłytkowej.

ZAKRZEPOWA PŁAMICA MAŁOPŁYTKOWA W CIĄŻY

Ciąża może być czynnikiem inicjującym zakrzepową płamicę małopłytkową w 5–25% przypadków TTP⁽¹⁶⁾.

Zakrzepowa płamica małopłytkowa w ciąży występuje przed 24. tygodniem jej trwania, z reguły u kobiet z wysokim ciśnieniem lub rzucawką. Konieczne jest różnicowanie z zespołem hemolityczno-mocznicowym – jest ono trudne, szczególnie wtedy, gdy choroba ujawnia się

po porodzie. Ponadto TTP w ciąży należy różnicować z HELLP (*haemolysis, elevated enzymes, low platelets* – hemoliza, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, małopłytkowość). U ciężarnych może też wystąpić hemoliza o niewyjaśnionym mechanizmie, która cechuje się: głęboką niedokrwistością w ostatnim trymestrze ciąży, ustępowaniem po porodzie, ograniczoną skutecznością glikokortykosteroidów i przemijającą niedokrwistością hemolityczną u noworodków⁽¹⁵⁾. Różnicowanie zakrzepowej plamicy małopłytkowej przedstawia tabela 4.

ZAKRZEPOWA PLAMICA MAŁOPLYTKOWA ZALEŻNA OD LEKÓW

Leki są odpowiedzialne za <15% przypadków TTP⁽¹⁶⁾. Chinina może powodować powstanie autoprzeciwciał, szczególnie u kobiet. Opisano przypadki zakrzepowej plamicy małopłytkowej u chorych leczonych tiklopidyną i kłopidogrelem oraz statynami i pegylovanym interferonem, stosowanym w terapii zapalenia wątroby typu C^(14,16,31).

LECZENIE

Wskaźnik śmiertelności nieleczonej zakrzepowej plamicy małopłytkowej sięga 90%. Leczenie polega na wczesnym wykonaniu plazmaferezy, która redukuje umieralność do 25% i powinna zostać przeprowadzona nawet wtedy, gdy rozpoznanie jest niepewne. Zabiegi usuwają multimery czynnika von Willebranda i nabyte przeciwciała skierowane przeciwko ADAMTS13. Należy je wykonywać codziennie, wymieniając 1–1,5 objętości osocza (40–60 ml/kg mc.) na płyn uzupełniający w postaci osocza świeżo mrożonego. Czas przeprowadzania tej metody terapii do uzyskania remisji wynosi zwykle 7–20 dni⁽²⁴⁾. Efekt leczenia oceniany jest na podstawie unormowania się aktywności LDH oraz ustąpienia zmian neurologicznych i małopłytkowości, definiowanej jako normalizacja liczby płytek krwi ($>150 \times 10^9/l$)⁽¹⁶⁾. Zaburzenia neurologiczne i wzrost aktywności LDH z reguły ustępują przed małopłytkowością, natomiast obecność schistocytów może utrzymywać się przez dni lub tygodnie po remisji klinicznej⁽³²⁾. Poprawa funkcji nerek nie jest wiarygodnym kryterium oceny skuteczności leczenia, ponieważ około 25% chorych jest narażonych na wystąpienie przewlekłej niewydolności tego narządu⁽³³⁾. Plazmaferezy mogą być mało skuteczne w przypadku TTP spowodowanego mitomycyną, toczniem trzewnym układowym oraz przeszczepianiem komórek krwiotwórczych.

Powikłania leczenia plazmaferezami i osoczem obserwowane są u około 30% pacjentów. Najczęściej powodowane są reakcjami immunologicznymi związanymi z przetoczeniem osocza. Występują również powikłania naczyniowe na skutek stosowania wkluć do żył centralnych⁽¹⁵⁾.

Glikokortykosteroidy są często stosowane jako część początkowej terapii lub u chorych, u których odpowiedź na leczenie plazmaferezami jest niedostateczna. Retrospektywne badania sugerują niewielką skuteczność glikokortykosteroidów w leczeniu TTP, chociaż w przypadku immunologicznej postaci choroby podawanie tych leków wydaje się logicznym postępowaniem ze względu na ich przeciwzapalne i immunosupresyjne działanie⁽¹⁾. Eksperci zalecają stosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów, u których przeprowadza się zabiegi plazmaferezy, w celu zwiększenia jej efektywności^(11,15).

W leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej można podawać rytuksymab, lek zawierający przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD20 na limfocytach B. Może on powodować zmniejszenie miana inhibitora ADAMTS13 i wzrost aktywności proteazy. Zalecany jest głównie u chorych nieodpowiadających na leczenie plazmaferezami. Jednak w piśmiennictwie brakuje wyników prospektywnych, kontrolowanych badań jednoznacznie wskazujących na skuteczność rytuksymabu u tych pacjentów⁽³⁴⁾.

Metodą leczenia, która przed wprowadzeniem do terapii TTP plazmaferez była postępowaniem z wyboru, jest splenektomia. Obecnie rezerwuje się ją tylko dla chorych opornych na terapię wymianami osocza i rytuksymabem. Może ona eliminować komórki B, produkujące przeciwciała skierowane przeciwko ADAMTS13⁽¹⁵⁾.

STOSOWANIE SKŁADNIKÓW KRWI

Osocze świeżo mrożone stosuje się jako płyn uzupełniający w czasie zabiegów plazmaferezy. Przetoczenia osocza są skuteczne zwłaszcza we wrodzonej postaci TTP, a mniej efektywne w nabytej. Zapobiegają one nawrotom choroby. W tym kontekście zabiegi te wykonywane są co 1–3 tygodnie w dawce 10 ml/kg mc.⁽¹⁵⁾

Stosowanie koncentratu krwinek płytkowych jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko nasilenia zakrzepicy. Wskazaniem do przetoczenia składnika jest zagrażające życiu krwawienie i konieczność przeprowadzenia niezbędnego zabiegu chirurgicznego.

Wskazania do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych są ograniczone do zagrażającej życiu niedokrwistości.

Zespół	Hemoliza	Małopłytkowość	Niewydolność nerek	Objawy z OUN	Okres ciąży
HELLP	+	+++	+	+/-	III trymestr
HUS	+	+	+++	+/-	Głównie po porodzie
TTP	+++	+++	+/-	+++	II trymestr

Tabela 4. Różnicowanie zakrzepowej plamicy małopłytkowej

STOSOWANIE LEKÓW PRZECIWZAKRZEPOWYCH

Heparyny powinno się stosować u chorych unieruchomionych i z innymi czynnikami ryzyka zakrzepu, ale dopiero wówczas, gdy zmniejszy się ryzyko krwawienia. Leki antyagregacyjne można podawać, gdy liczba płytek krwi na skutek prowadzonego leczenia wyniesie $> 50 \times 10^9/l^{(15)}$.

LECZENIE PRZYPADKÓW OPORNYCH NA STOSOWANĄ TERAPIĘ LUB NAWROTOWYCH

Nawroty TTP występują u około 30% pacjentów po ostrym rzucie choroby, głównie u osób z głębokim niedoborem ADAMTS13. Oporność na terapię zwykle stwierdza się w przypadku braku odpowiedzi na leczenie plazmaferezami po 3–7 dniach od ich przeprowadzania. Leczenie zakrzepowej plamicy małopłytkowej odpornej na terapię lub nawrotowej polega na stosowaniu plazmaferez o wymianie wynoszącej 1,5–2 objętości osocza albo przeprowadzanych dwa razy dziennie w połączeniu z glikokortykosteroidami, a także świeżo mrożonego osocza oraz leków immunosupresyjnych^(2,15).

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Moake J.: Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009; 22: 567–576.
- Hoffman R., Benz E.J., Shattil S.J. i wsp. (red.): *Haematology: Basic Principles and Practice*. Elsevier, Philadelphia 2013: 1925–1939.
- Miller D.P., Kaye J.A., Shea K. i wsp.: Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uremic syndrome. *Epidemiology* 2004; 15: 208–215.
- Terrell D.R., Williams L.A., Vesely S.K. i wsp.: The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 1432–1436.
- Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D.: Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001; 98: 1662–1666.
- Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. i wsp.: Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488–494.
- Zheng X.L., Sadler J.E.: Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu. Rev. Pathol.* 2008; 3: 249–277.
- Peyvandi F., Ferrari S., Lavoretano S. i wsp.: Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2004; 127: 433–439.
- George J.N., Li X., McMinn J.R. i wsp.: Thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004; 44: 294–304.
- Fontana S., Gerritsen H.E., Kremer Hovinga J. i wsp.: Microangiopathic haemolytic anaemia in metastasizing malignant tumours is not associated with a severe deficiency of the von Willebrand factor-cleaving protease. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 100–102.
- Galbusera M., Noris M., Remuzzi G.: Thrombotic thrombocytopenic purpura – then and now. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32: 81–89.
- Kwaan H.C., Gordon L.I.: Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol.* 2001; 106: 52–56.
- Werner T.L., Agarwal N., Carney H.M., Rodgers G.M.: Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 295–298.
- Zakarija A., Kwaan H.C., Moake J.L. i wsp.: Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989–2008). *Kidney Int. Suppl.* 2009; 112: 20–24.
- Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. i wsp.: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol.* 2012; 158: 323–335.
- Scully M., Yarranton H., Liesner R. i wsp.: Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol.* 2008; 142: 819–826.
- Tuncer H.H., Oster R.A., Huang S.T., Marques M.B.: Predictors of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uremic syndrome: a single-institution experience. *Transfusion* 2007; 47: 107–114.
- Cataland S.R., Wu H.M.: Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24: 486–491.
- Coppo P., Wolf M., Veyradier A. i wsp.: Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 66–74.
- Ferrari S., Scheifflinger F., Rieger M. i wsp.: Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007; 109: 2815–2822.
- Loof A.H., van Vliet H.H., Kappers-Klunne M.C.: Low activity of von Willebrand factor-cleaving protease is not restricted to patients suffering from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2001; 112: 1087–1088.
- Moore J.C., Hayward C.P., Warkentin T.E., Kelton J.G.: Decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood* 2001; 98: 1842–1846.
- Bianchi V., Robles R., Alberio L. i wsp.: Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100: 710–713.
- Coppo P., Schwarzsinger M., Buffet M. i wsp.: Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010; 5: e10208.
- Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., Terrell D.R. i wsp.: Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115: 1500–1511.
- Scully M., Gattens M., Khair K., Liesner R.: The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2006; 135: 101–104.
- Loirat C., Veyradier A., Girma J.P. i wsp.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) deficiency in children. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 32: 90–97.
- Fujimura Y., Matsumoto M., Isonishi A. i wsp.: Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (suppl. 1): 283–301.

29. Karpman D., Sartz L., Johnson S. i wsp.: Pathophysiology of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36: 575–585.
30. Kerr H., Richards A.: Complement-mediated injury and protection of endothelium: lessons from atypical haemolytic uraemic syndrome. *Immunobiology* 2012; 217: 195–203.
31. Serrano A., Xicoy B., Grifols J.R., Ribera J.M.: [Thrombotic thrombocytopenic purpura during treatment with interferon]. *Med. Clin. (Barc.)* 2007; 128: 276–277.
32. Zheng X.L., Kaufman R.M., Goodnough L.T., Sadler J.E.: Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103: 4043–4049.
33. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. i wsp.: French Study Group for a HCG: Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8: 643–657.
34. Froissart A., Buffet M., Veyradier A. i wsp.: Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit. Care Med.* 2012; 40: 104–111.



Czy czujesz, że Twoje stawy i kręgosłup są obolałe i narażone na przeciążenie z powodu:

- siedzącego trybu życia, nadwagi?
- przetrenowania?
- procesów starzenia?

O Twoje stawy* kompleksowo zadba preparat **Doppelherz® aktiv Na stawy Complex** o unikalnym składzie:

- oryginalny kompleks lipidowy z nowozelandzkich małży
- glukozamina i chondroityna
- kolagen i kwas hialuronowy
- dobrany zestaw witamin i minerałów.

Preparat dostępny w aptece



Kompleks podstawowych składników budulcowych chrząstki i mazi stawowej



poSTAW na zdrowe STAWY!

Queisser
PHARMA

* Witamina C wspomaga wytworzenie kolagenu, niedostatek manganu przyczynia się do prawidłowego funkcjonowania tkanek łącznych (w tym tkanek chrząstki).