

Když trombocytopenie není imunitní trombocytopenická purpura

MUDr. Lucie Sulovská¹, MUDr. Ivana Stejskalová¹, MUDr. Hana Flögelová¹, RNDr. Ingrid Hrachovinová²,
doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.¹

¹Dětská klinika, LF UP v Olomouci a FN Olomouc

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Trombotická trombocytopenická purpura (syndrom Moschcowitze, TTP) je velmi vzácné hematologické onemocnění s incidencí 1–4 případy/1 milion obyvatel za rok. Je charakterizována reverzibilní agregací trombocytů v mikrocirkulaci, která vede k ischemii tkání a orgánů. Klinicky se onemocnění projevuje kožními a slizničními krvácivými projevy, anemickým syndromem, ikterem, neurologickými příznaky, horečkou a projevy renální insuficience. Ve většině případů TTP začíná náhlým rozvojem symptomů, které se v řádu hodin mohou dramaticky zhoršit a při neadekvátní léčbě rychle vést k selhání životních funkcí a smrti.

V kazuistice je popsán případ sedmnáctileté dívky s neobvyklým a komplikovaným průběhem relabující trombotické trombocytopenické purpury.

Klíčová slova: trombotická trombocytopenická purpura, trombocytopenie, hemolytická anémie, výměnná plazmaferéza.

When thrombocytopenia is not immune thrombocytopenic purpura

Thrombotic thrombocytopenic purpura (syndrome Moschcowitz, TTP) is a very rare hematological disease in childhood and adolescent age with incidence 1–4 cases/1 million persons/year. It is characterized by reversible aggregation of thrombocytes in microcirculation, which results in tissue and organ ischemia. Clinical symptoms are: skin and mucosal bleeding, anemic syndrome, neurological symptoms, fever and renal involvement. In most cases, TTP starts with rapid onset of symptoms, which get worse dramatically in a few hours and with inappropriate treatment can result in organ failure and death.

In our case report we present a patient, 17 years old girl, with atypical relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with severe complications.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia, hemolytic anemia, plasma exchange therapy.

Pediatr. praxi 2013; 14(3): 192–194

Úvod

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je relativně vzácné hematologické onemocnění s incidencí 1–4 případy na milion obyvatel za rok. Maximum výskytu je popisováno mezi 30.–40. rokem věku, u dětí se vyskytuje vzácně, a to většinou v adolescentním věku. Klinicky se onemocnění projevuje kožními a slizničními krvácivými projevy, anemickým syndromem, ikterem, neurologickými příznaky, horečkou a projevy renální insuficience. TTP je obvykle řazena do skupiny mikroangiopatických hemolytických anemií. Společným rysem těchto onemocnění je intravaskulární hemolýza červených krvinek s přítomností schistocytů (fragmentů erytrocytů) v nátěru periferní krve. Příčinou vzniku trombů je u TTP nedostatečná aktivita proteázy nazvané ADAMTS13 („a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats“), která za fyziologických okolností brání tvorbě trombů v mikrocirkulaci štěpením ultravelkých multimerů von Willebrandova faktoru (vWF). Fyziologická degradace multimerů vWF je nezbytná pro normální hemostázu *in vivo* (1).

Kazuistika

Sedmnáctiletá dívka byla přijata na hematologické oddělení Dětské kliniky pro zvýšenou tvorbu hematomů při trombocytopenii. V minulosti se léčila pro asthma bronchiale a atopický ekzém (již vyřazena z evidence). Při přijetí byla bez alterace celkového stavu, na dolních i horních končetinách byly drobné hematomy různého stáří, ostatní nálezy byly fyziologické. V krevním obraze byla potvrzena trombocytopenie $25 \times 10^9/l$ (N: 150–400) a normocytární anémie – hemoglobin 96 g/l (N: 120–160), střední objem erytrocytů (MCV) byl normální: 84,2 fl (N: 82–86). Při biochemickém vyšetření byly prokázány známky lehké extravaskulární hemolýzy: bilirubin 26 $\mu mol/l$ (N: 5–23), laktátdehydrogenáza (LDH) 9,86 $\mu kat/l$ (N: 2,25–3,55), haptoglobin 0,16 g/l (N: 0,50–3,2), volný hemoglobin, urea, kreatinin byly v mezích normy. V moči byla přítomná erytrocyturie 206 ery/u (N: 0–10). V rámci diferenciální diagnostiky byla zvažována možnost Evansova syndromu (autoimunitní hemolytická anémie s imunitní trombocytopenickou purpurou), Coombsův test na průkaz anti-erytrocytárních protilátek byl však negativní.

V průběhu hospitalizace došlo k dalšímu poklesu trombocytů, a proto byla zahájena léčba intravenózním methylprednisolonem ($3 \times 1 g + 4 \times 500 mg$ 7 dní). Počet trombocytů vzrostl na $149 \times 10^9/l$, současně se zvýšila hladina hemoglobinu na 114 g/l. Pacientka byla propuštěna do ambulantního sledování, protilátky proti destičkovým glykoproteinům, jejichž výsledek byl k dispozici až po propuštění, byly negativní. V průběhu 6 měsíců docházela pravidelně na kontroly do hematologické ambulance, byla bez potíží, bez krvácivých projevů. Krevní obraz i biochemické parametry hemolýzy se upravily k normě.

Při ambulantní kontrole po 6 měsících byl pozorován výsev petechií v oblasti kotníků a hematomy v oblasti dolních končetin, 1x měla větší epistaxi. Celkový klinický stav byl dobrý, v krevním obraze se však opět objevila trombocytopenie $14 \times 10^9/l$ a normocytární anémie 101 g/l, MCV 85,5 fl. Hladina LDH byla lehce zvýšená: 5,47 $\mu kat/l$, ale ostatní markery hemolýzy nebyly přítomné. Léčba byla zahájena jednou dávkou vysokodávkovaných imunoglobulinů (HD IVIG, 0,8 g/kg) a pro nedostatečnou odpověď byly

po 72 hodinách intravenózně podány tři pulzy methyl-prednisolonu. Po 6 dnech byla pacientka v dobrém klinickém stavu propuštěna s hodnotou trombocytů $93 \times 10^9/l$ a hladinou hemoglobinu $100 g/l$ do ambulantního sledování. Další 6 měsíců byla dívka opět v kompletní remisi, bez krvácení, krevní obraz byl po celou dobu normální.

Po šesti měsících od druhé hospitalizace se objevily krvácivé projevy v podobě petechií a hematomů a epistaxe. Den před přijetím měla dívka bolesti hlavy migrenózního charakteru s dobrou odpovědí na běžná analgetika (ibuprofen $400 mg$). V krevním obraze při přijetí byly trombocyty $8 \times 10^9/l$, hemoglobin $115 g/l$, mikrocytóza 81 fl. Byla zahájena léčba vysokými dávkami imunoglobulinů. V průběhu dvou dnů hospitalizace se klinický stav dívky zhoršil, progredovaly bolesti hlavy, rozvíjela se celková slabost a nevěle. V krevním obraze přetrvávala závažná trombocytopenie pod $10 \times 10^9/l$, progredovala anemie – za dva dny pokles hemoglobinu o $40 g/l$. V nátěru periferní krve při hodnocení morfologie erytrocytů byly přítomny četné schistocyty (obrázek 1). Při koagulačním vyšetření byla výrazně zvýšená hladina D-dimerů $3322 ng/ml$ (N: 0–240), při biochemickém vyšetření markery extra- i intravaskulární hemolýzy: LDH výrazně zvýšeno nad měřitelnou mez, celkový bilirubin $79 \mu mol/l$ (N: 5–23), volný hemoglobin $573 mg/l$ (N: 0–100). Aktivita ADAMTS13 byla pod 1 % (N: 50–150 %), titr inhibitoru ADAMTS13 byl $71 U/ml$ (N: 1–18 U/ml). Neprodleně byla zahájena léčba výměnnými plazmaferézami (celkem 26 cyklů), která byla 3x komplikovaná závažnou kožní alergickou reakcí. V dalším průběhu došlo k rozvoji akutní renální insuficience se sekundární tubulopatií s hladinou urey $14,4 mmol/l$ (N: 2,8–8,3). Hladina kreatininu byla zpočátku v normě, postupně však došlo k elevaci na $229 \mu mol/l$ (N 44–104). I přes pravidelné denní výměnné plazmaferézy a kortikoterapii přetrvávala vysoká aktivita onemocnění a nedařilo se dosáhnout remise, proto byla zahájena imunosupresivní léčba. Nejprve byly podány čtyři dávky vinkristinu a pro nedostatečný efekt i čtyři dávky monoklonální anti CD 20 protilátky (rituximab).

Kompletní remise bylo dosaženo po dvou měsících léčby, titr protilátek proti proteáze ADAMTS13 byl negativní. Kromě výše zmíněné alergické reakce na plazmu byla léčba komplikovaná alergickou reakcí na rituximab, sekundárním steroidním diabetem s nutností inzulinoterapie a sekundární tubulární poruchou, která přetrvávala ještě po dosažení remise základního onemocnění.

Ve věku 19 let byla pacientka v remisi onemocnění předána do péče hemato-onkologické kliniky. Po dvou letech sledování stále trvá kompletní remise trombotické trombocytopenické purpury.

Diskuze

Trombotická trombocytopenická purpura je raritní příčinou trombocytopenie u dětí. První popis TTP pochází od amerického patologa Elli Moschcowitze, který v lednu 1924 prezentoval před americkou společností patologů případ šestnáctileté dívky s dosud nepopsanou chorobou, která byla příčinou její smrti. Z plného zdraví se u této pacientky objevila celková slabost, bolestivost kloubů, bledost a horečka. Při přijetí desátý den od začátku příznaků měla petechie na paži a pozitivní okultní krvácení ve stolici. Během následujících čtyř dnů došlo k rozvoji mírné levostranné hemiparézy, do druhého dne se objevila závažná porucha vědomí a dívka zemřela. Při pitvě byla nápadná přítomnost četných hyalinních trombů terminálních arteriol a kapilár v srdci, ledvinách, slezině a játrech (1).

Až na konci minulého století však došlo k upřesnění patofyziologie choroby. Byla identifikována klíčová role metaloproteázy, která za fyziologických podmínek štěpí ultravelké multimery vWF a zabraňuje tím agregaci trombocytů (2). Tento enzym byl v roce 2001 pojmenován jako ADAMTS13. U zdravého člověka tato metaloproteáza štěpí z cévního endotelu uvolněné ultravelké multimery von Willebrandova faktoru na malé multimery a monomery. V případě snížení aktivity ADAMTS13 perzistují tyto ultravelké multimery ukotveny k endotelu cév a „vlají“ v krevním proudu, současně se tak odhalují vazebná místa pro destičkový glykoprotein Ib-V-IX. Trombocyty po vazbě na vWF adherují

Obrázek 1. Nátěr periferní krve pacientky – šipkami jsou označeny schistocyty (fragmenty erytrocytů vznikající mechanickým poškozením erytrocytů v trombotizovaných arteriolách a kapilárách)

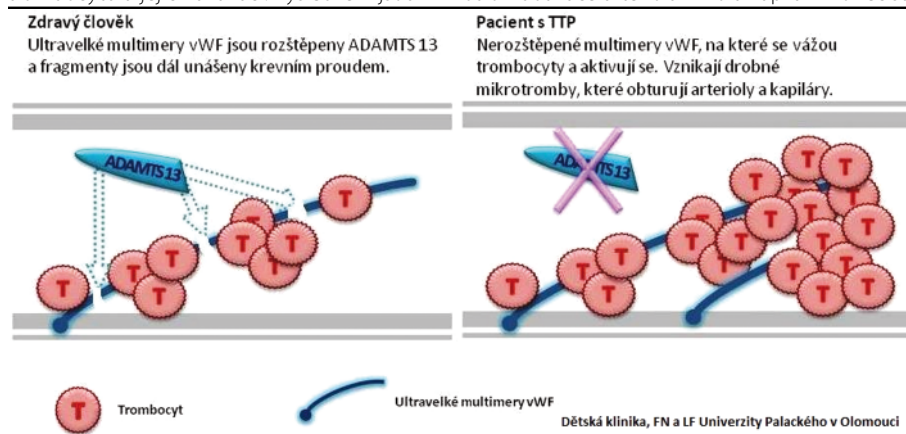


k cévní stěně, aktivují se a dochází k tvorbě mikrotrombů (obrázek 2) (3, 4).

Ke snížení aktivity ADAMTS13 ve většině případů vede přítomnost autoprotolátky, nejčastěji třídy IgG, ale v několika případech byly popsány i protilátky třídy IgA a/nebo IgM (5). Druhým mechanismem snížení aktivity proteázy je vrozený deficit způsobený mutací v genu pro ADAMTS13. Tento gen je lokalizovaný na dlouhém raménku chromozomu 9, dosud bylo popsáno více než 80 různých mutací (3). Vrozená forma TTP (Upshawův-Schulmanův syndrom) se manifestuje od časného dětství epizodami trombocytopenie a hemolytické anemie (1, 3, 6).

Prognóza pacientů v minulosti nebyla dobrá – dlouhá léta překračovala mortalita 90 %, přičemž přes 80 % pacientů umíralo během prvních 3 měsíců od nástupu příznaků. Situace se výrazně změnila až s použitím výměnné plazmaferézy, která mortalitu snížila pod 10 % (1). Při plazmaferéze dochází jak k odstranění protilátek proti ADAMTS13, tak současně ke zvýšení aktivity ADAMTS13 přítomné ve vyměněném objemu plazmy. V dnešní době je výměnná plazmafe-

Obrázek 2. Schéma působení metaloproteázy ADAMTS13 na ultravelké multimery vWF. U zdravého jedince dochází ke štěpení těchto multimerů na menší fragmenty, které jsou dále unášeny krevním proudem. U pacientů s TTP tyto multimery perzistují nerozštěpené, dochází k adhezii a agregaci trombocytů a jejich aktivaci. Výsledkem jsou mikrotrombotizace arteriolárního a kapilárního řečiště



réza základní metodou léčby TTP – zpočátku denní výměna 1,5 plazmatického objemu je po dosažení hladiny trombocytů $100 \times 10^9/l$ redukována na 1 plazmatický objem do doby normalizace počtu trombocytů a hladiny LDH (5). Součástí doporučení je podávání pulzů methylprednisolonu a substituce anemie transfuzí erytrocytů dle klinického stavu pacienta. Naopak podávání trombocytárních koncentrátů je u TTP přísně kontraindikované, protože zhoršuje průběh onemocnění (4).

Léčba pacientů s refrakterním průběhem choroby je obtížná – remise je pak možné dosáhnout až při použití intenzivní imunosupresivní terapie. Kromě pulzní léčby methylprednisolonem je používán vinkristin. Dlouhodobé remise jsou popisovány po použití rituximabu (monoklonální anti CD20 protilátka) (5).

U naší pacientky se v případě předchozích hospitalizací pravděpodobně jednalo o neobvykle mírný průběh TTP s dominující trombocytopenií. Obou remisí TTP bylo dosaženo současným podáním pulzů methylprednisolonu a vysokodávkovaných imunoglobulinů. Případy dosažení remise po podání vysokých dávek imunoglobulinů u refrakterní TTP byly již v literatuře popsány (7).

Další osud pacientů po překonání ataky TTP je nejistý. Ve skupině pacientů s aktivitou ADAMTS13 pod 10% v době primárního onemocnění byl popsán větší podíl pacientů, u kterých se objevil relaps, než u těch, jejichž aktivita ADAMTS13 byla iniciálně 10% a více (8).

Závěr

Diagnostika a léčba trombotické trombocytopenické purpury je často komplikovaná. U některých pacientů nejsou plně vyjádřeny všechny klinické příznaky, a tak stanovení diagnózy může vést k časovému prodloužení. Zásadním problémem může být na druhé straně rychlost vývoje nemoci, která v řádu hodin a dnů může vést k selhání životně důležitých orgánů. Dosud není k dispozici jednoduchý a rychle dostupný test s dostatečně vysokou diagnostickou výpovědní hodnotou. Měření aktivity ADAMTS13 a hladiny inhibitoru je nezbytné, ale výsledky většinou nejsou známy v době, kdy musí být neodkladně zahájena léčba. Nejprůnosnějším vyšetřením pro rychlou diagnostiku je vyšetření krevního obrazu s pečlivým zhodnocením nátěru periferní krve a vyšetření LDH jako projevu hemolýzy. Je nutno zdůraznit, že i nespecifické příznaky, jako je bolest hlavy a změna chování u adolescentů, mohou být jedinými úvodními neurologickými příznaky TTP a nesmí být podceněny. TTP by měla vždy být zařazena do diferenciální diagnostiky trombocytopenií, zvláště u adolescentů.

Literatura

1. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 1; 112(1): 11–18. doi: 10.1182/blood-2008-02-078170. Review.
2. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2010; 91(1): 1–19. doi: 10.1007/s12185-009-0476-1.
3. Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009; 94(2): 166–170. doi: 10.3324/haematol.2008.002493.

4. Kořístek Z. Trombotická trombocytopenická purpura. In: Penka M, Buliková A, et al. Neonkologická hematologie. Praha: Grada Publishing 2009: 165–168.

5. Peyvandi F, Palla R, Lotta LA. Pathogenesis and treatment of acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2010; 95(9): 1444–1447. doi: 10.3324/haematol.2010.027169.

6. Ryšavá R. TTP/HUS – novinky v patogenezi a současná doporučení pro léčbu. *Postgraduální nefrologie* 2007; 6(7): 34–36.

7. Park SJ, Kim SJ, Seo HY, et al. High-dose immunoglobulin infusion for thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma exchange and steroid therapy. *Korean J Intern Med*. 2008; 23(3): 161–164.

8. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 25; 115(8): 1500–1511.

Práce byla podpořena grantem LF-2013-004.

Článek doručen redakci: 8. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 7. 5. 2013

MUDr. Lucie Sulovská

Dětská klinika, LF UP v Olomouci a FN Olomouc
Puškinova 5, 775 20 Olomouc
luciesulovska@email.cz
