

Perspektivy: TTP/HUS – novinky v patogenezi a současná doporučení pro léčbu

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Novinky v patogenezi TTP

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je onemocnění, jehož prognóza se se zavedením plazmaferéz (PF) do standardního léčebného postupu výrazně zlepšila, nicméně celková mortalita je stále vysoká, zejména tam, kde je onemocnění rozpoznáno pozdě. První ucelenější popis onemocnění podala Moschcowitzová v roce 1925, ale teprve v roce 1991 byla vydána přesnější doporučení pro léčbu TTP pomocí plazmaferézy a prokázána jejich superiorita v porovnání s podáváním infuzí mražené plazmy (Rock et al., 1991). Jako jedna z hlavních příčin onemocnění byl identifikován v roce 2002 deficit metaloproteázy štěpící multimery von Willebrandova faktoru (ADAMTS13) (Moake, 2002). Tento deficit může být genetický – mutace v genu pro ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) s poruchou jeho syntézy, či získaný, a to díky tvorbě protilátek, které ho inaktivují, či idiopatický. Genetický podklad deficitu ADAMTS13 (gen lokalizován na 9. chromosomu) vede k onemocnění, které se nazývá Schulmanův-Upshawův syndrom. Manifestuje se ihned po narození těžkou trombocytopenií a známkami trombotické mikroangiopatie se žloutenkou (Tsai, 2003).

Velikost deficitu ADAMTS13 může být různě závažná, nicméně jeho aktivita < 5 % je pravděpodobně specifickým rysem TTP (Bianchi et al., 2002). Logicky by se zdálo, že nemocní se závažnějším stupněm deficitu budou mít i těžší průběh onemocnění, a naopak. Výsledky některých studií ale tento předpoklad nepotvrzují a ukazují, že závažnost průběhu choroby a celková mortalita nezávisí na hladině ADAMTS13, ale na jiných faktorech (věk, etnikum, vstupní hemoglobin atd.) (Vesely et al., 2003). Nejtěžší stupeň deficitu zaznamenali u mladších jedinců, žen, Afroameričanů a lidí s vyšším BMI. Pokud se zohledňovala vyvolávající příčina, která vedla k TTP, pak nejtěžší deficit ADAMTS13 byl zaznamenán u skupiny nemocných těhotných nebo postpartum a ve skupině označené jako idiopatický TTP, kde nebylo možné identifikovat vyvolávající příčinu.

Snížené hodnoty ADAMTS13 (10–30 % aktivity) byly ale naměřeny i u některých jiných onemocnění, jako jsou sepsa, myelodysplastický syndrom a heparinem indukovaná trombocytopenie (Bianchi et al., 2002). Jiná práce zase ukázala snížené hodnoty u nemocných se systémovým lupus erythematos a disseminovanou intravaskulární koagulopatií, a naopak normální hodnoty u řady nemocných s klinicky jasným TTP (Moore et al., 2001).

Novinky v patogenezi HUS

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je onemocnění, které má celou řadu shodných rysů s TTP (včetně histologických nálezů), proto se často tyto dvě jednotky spojují pod jednotné označení TTP/HUS. Na druhou stranu se u HUS předpokládá poněkud jiné spektrum etiologických příčin, z nichž se zásadním způsobem vydělují ty genetické. První literární zpráva o HUS pochází od švýcarského hematologa von Gassera, který popsal případ akutního renálního selhání u pěti dětí s průjmy, hemolytickou anémií a trombocytopenií (Gasser et al., 1955). Naprostá většina HUS se vyskytuje v dětském věku a je vázána na infekci vyvolanou kmenem *Escherichia coli*, který je schopen produkovat verotoxin (Shiga-like toxin – SLT) způsobující těžký průjem (D⁺ forma HUS). Akutní

renální selhání se u takto nakažených jedinců vyskytne v 55–70 % případů; u 70 % z nich pak dochází k úpravě renální funkce ad integrum. S rozvojem molekulárně genetických metod se zjistilo, že kromě SLT-pozitivních HUS existují i další, non-SLT HUS, které můžeme dále dělit na sporadické a familiární (Noris a Remuzzi, 2005). Jednou z prvních prokázaných mutací asociovaných s výskytem familiárního HUS byl defekt v genu pro komplementární faktor H (CFH). CFH je glykoprotein, který kontroluje spontánní aktivaci faktoru C3 a depozici C3b složky komplementu na povrch hostitelských buněk. Dosud bylo popsáno přes 50 mutací v genu pro CFH, 40 % z nich má familiární výskyt. V případě mutace v CFH dochází k omezené schopnosti CFH vázat se na C3b složku komplementu a současně i na endoteliální buňky. Byly popsány i některé polymorfismy v CFH genu (C-257T, A2089G a G2881T), které predisponují své nositele k rozvoji HUS (Caprioli et al., 2003). U 60–80 % pacientů, kteří jsou nositeli této mutace, se vyvine terminální fáze renálního selhání či zemřou. U těchto nemocných jsou také popsány opakované relapsy onemocnění. Jiné práce ukazují na přítomnost inhibitoru CFH u některých dětí se sporadickou formou HUS (Dragon-Durey et al., 2005). Další mutací, která může být příčinou familiárních forem HUS, je mutace v genu pro membránový kofaktorový protein (MCP). Tento komplementový protein, podobně jako CFH, inaktivuje C3b depozita na buněčném povrchu (Goodship et al., 2004). Na rozdíl od mutací v CFH genu se u této skupiny nemocných podaří až v 80 % navodit remisi onemocnění. Rekurence HUS je u této formy onemocnění častá, ale dobře odpovídá na léčbu, takže většina nemocných si zachovává dobrou renální funkci bez nutnosti dialýzy. Skupinu mutací ovlivňujících komplementový systém a vedoucích ke sporadické formě HUS uzavírá mutace v genu pro faktor I (IF). IF patří mezi serinové proteázy a je zodpovědný za štěpení α řetězce C3b složky komplementu (Fremeaux-Bacchi et al., 2004; Kavanagh et al., 2005). Všechny tyto mutace (v genu pro CFH, MCP a IF) vedou ke snížené schopnosti odbourávat aktivované složky komplementu (především C3b), které se pak váží na endotel a spouští kaskádu dějů, jejichž výsledkem je trombotická mikroangiopatie. Výše zmíněné mutace jsou zodpovědné asi za 50 % všech geneticky vázaných sporadických forem non-SLT HUS. V případě provedení transplantace ledviny u těchto nemocných (jednoznačně jsou preferováni kadaverózní dárce) se rekurence ve štěpu objevuje velmi často u mutací v genu pro CFH a IF (30–100 %), naopak u skupiny nemocných s mutací v genu pro MCP se výsledky transplantací zdají být slibné.

Doporučení pro léčbu TTP a HUS

Základním léčebným postupem u TTP (a částečně i u HUS) je provádění výměnných plazmaferéz hrazených mraženou plazmou. Otázkou ale zůstává délka léčby plazmaferézou a definování některých faktorů, které mohou přispět k odhadu závažnosti a průběhu onemocnění. Jedním z indexů, který se snaží definovat prognózu a pravděpodobnost navození remise při léčbě plazmaferézou je Rosův index (Rose et al., 1993). Tabulka 1 ukazuje, které parametry byly vyhodnocovány. Nejvyšší index 8 (stupeň závažnosti 2 ve všech čtyřech sledovaných parametrech) představu-

Tab. 1 Rosův index závažnosti onemocnění u nemocných s TTP/HUS				
Stupeň závažnosti	Neurologické abnormality	Renální postižení	Trombocyty v době manifestace onemocnění	Hemoglobin v době manifestace onemocnění
0	Žádné	Žádné	$> 100 \times 10^9/l$	$> 120 \text{ g/l}$
1	Zmatenost, letargie, poruchy chování	S-urea 10,7–25 mmol/l a/nebo S-kreatinin 132–221 $\mu\text{mol/l}$ a/nebo proteinurie $> 2 \text{ g/24 h}$ a/nebo hematurie	$20\text{--}100 \times 10^9/l$	$90\text{--}120 \text{ g/l}$
2	Ložiskový neurologický deficit, křeče, stupor či kóma	S-urea $> 25 \text{ mmol/l}$ a/nebo S-kreatinin $> 221 \mu\text{mol/l}$ a/nebo dialýza	$< 20 \times 10^9/l$	$< 90 \text{ g/l}$

je prognosticky velmi nepříznivý stav, zatímco index 0–2 je spojen s dobrou prognózou nemocných.

Představitelé Canadian Apheresis Group Register tento index mírně modifikovali tím, že vypustili posuzování závažnosti neurologické symptomatologie a vyhodnocovali ji pouze jako přítomna/nepřítomna (Wyllie et al., 2005). Studie se zaměřila na přežívání nemocných po šesti měsících od stanovení diagnózy v závislosti na sledovaných faktorech a s použitím modifikovaného Rosova indexu. Celkem shromáždila výsledky od 171 nemocných z 39 PF center po celé Kanadě. Průměrný počet plazmaferéz v kohortě nemocných léčených PF byl $11,9 \pm 1,9$; 51 nemocných bylo léčeno infuzemi plazmy. Na šestiměsíční přežití měly zásadní vliv při zhodnocení výsledků (pomocí upraveného odds ratio – OR): věk > 40 let (OR 2,05; 95% IS 0,99–4,26), hemoglobin $< 90 \text{ g/l}$ (OR 1,96; 95% IS 0,93–4,13), teplota $> 38,5^\circ\text{C}$ (OR 3,42; 95% IS 1,6–7,31) a přítomnost neurologické symptomatologie (OR 2,03; 95% IS 0,96–4,26). Přítomnost teploty byla spojena s horším přežíváním, především ve skupině léčené infuzemi plazmy, tyto nemocní měli také dvojnásobné riziko úmrtí ve sledovaném období v porovnání s těmi, kteří byli léčeni plazmaferézou (35,3 vs. 18,3 %, $p = 0,01$). Jiná studie vyhodnocující faktory ovlivňující odpověď na léčbu či riziko relapsu ukazuje, že lepší odpověď lze očekávat u nemocných s vyšším BMI a u Afroameričanů, dále u pacientů s nižší vstupní hodnotou hemoglobinu a trombocytů (Truncer et al., 2007). V této studii bylo u 79 % nemocných dosaženo remise onemocnění, ale 30 nemocných vyvinulo relaps s mediánem 14 měsíců (od 1–60). Jako rizikové faktory pro relaps byly definovány: mužské pohlaví, afroamerické etnikum, nižší sérová koncentrace kreatininu před zahájením léčby a nižší vstupní hodnoty trombocytů. Jako další rizikový faktor se pak jeví příslušnost ke krevní skupině 0.

Doporučení týkající se léčby jsou na základě řady studií vcelku uniformní: zahájit terapii plazmaferézou s výměnami o velikosti 1,5násobku plazmatického objemu, v kterých se pokračuje denně až do doby, než počet trombocytů přesáhne $100 \times 10^9/l$. Poté se výměna snižuje na jeden plazmatický volum a v plazmaferézách se pokračuje denně, dokud nedojde k normalizaci počtu trombocytů ($> 150 \times 10^9/l$) alespoň ve dvou následujících dnech. Další postup již záleží na řadě okolností a zahrnuje postupné snižování frekvencí prováděných plazmaferéz se snahou o stabilizaci hemoglobinu a počtu trombocytů a normalizaci hodnot LD.

Asi nejdůležitější doporučení pro léčbu nemocných s TTP a HUS podala práce skupiny britských hematologů, kteří na základě vyhodnocení celé řady studií zpracovali metaanalýzu výsledků a jednotlivá doporučení označili stupněm A–D podle přesvědčivosti dostupných dat, velikosti sledovaných souborů, typů studií atd. (Allford et al, 2003). Doporučení pro léčbu TTP jsou shrnuta v tabulce 2, pro léčbu HUS v tabulce 3.

Geneticky vázané formy TTP i HUS je možné léčit podáváním infuzí mražené plazmy, a tím krýt deficit chybějících faktorů. Mezi

aplikacemi se doporučuje interval 2–3 týdny (biologický poločas většiny faktorů).

Někteří autoři upozorňují na skupinu pacientů, kteří mají „pseudo-refrakterní“ průběh onemocnění. U těchto jedinců během léčby plazmaferézou rychle stoupne počet trombocytů nad $100 \times 10^9/l$, ale i přes pokračování denních plazmaferéz nedosáhnou cílových hodnot $> 150 \times 10^9/l$. Za této situace se doporučuje ukončit plazmaferézu a sledovat vývoj počtu trombocytů. Předpokládá se, že případná rizika z pokračování denního provádění plazmaferéz jsou větší než možný přínos léčby u této skupiny nemocných. Řada z nich ustálí své hodnoty trombocytů v rozmezí

Tab. 2 Doporučení pro léčbu TTP

(v závorce uveden stupeň závažnosti doporučení; A – nejvíce důkazů)

- PF by měly probíhat denně s výměnou 1,5násobku plazmatického volumu (A)
- Zahájit PF do 24 h od stanovení diagnózy (C)
- Denní PF by se měly provádět alespoň ještě 2 dny po navození remise (tj. vzestup trombocytů $> 150 \times 10^9/l$) (C)
- Všichni nemocní by měli být léčeni kortikosteroidy, v úvodu nejlépe pulsy methylprednisolonu $3 \times 1 \text{ g i.v.}$ (B)
- Malá dávka kyseliny acetylsalicylové (75 mg/den) by se měla podávat, pokud trombocyty stoupnou $> 50 \times 10^9/l$ (C)
- Podávání transfuzí je možné dle klinické potřeby; podávání trombo-koncentrátů je kontraindikované (možné jen při krvácení ohrožující život) (B)
- Provést vakcinaci na hepatitidu B (C)
- U forem TTP refrakterních na léčbu se podává místo mražené plazmy kryosupernatant plazmy či S/D plazma a intenzita PF se může zvýšit (2x denně) (C)
- U refrakterních forem TTP je možné podat vincristin 1 mg opakovaně po 3–4 dnech (C) celkem 4x; možná je i imunosuprese za použití cyklofosfamidů či cyklosporinu A (C)
- U opakovaně relabujících forem TTP lze zkusit provedení splenektomie (B)
- V případě TTP komplikujícího HELLP syndrom či preeklampsii je nutná indukce porodu s pravděpodobností úpravy stavu do 48 h (C); perzistující onemocnění je pak nutné léčit PF (C)
- TTP u fyziologicky probíhající gravidity je vhodné léčit PF podobně jako u negravidní nemocné; indukce porodu je indikována, pokud nemocné na léčbu PF neodpovídají (C)

HELLP syndrom: hemolýza, zvýšené jaterní enzymy a trombocytopenie;
PF – plazmaferéza

Tab. 3 Doporučení pro léčbu HUS

(v závorce uveden stupeň závažnosti doporučení; A – nejvíce důkazů)

Pro D⁺ HUS

- Hrazení elektrolytů a udržování optimálního vnitřního prostředí (C)
- Dialýza dle potřeby (C)
- Nepodávat antibiotika a léky tlumící střevní motilitu (B)
- Není prokázáno, že by PF (C) či infuze plazmy (B) zlepšovaly průběh onemocnění
- Adjuvantní terapie není doporučována (C)

Pro D⁻ HUS

- Není dostatek důkazů pro léčbu
- Postup pravděpodobně identický s léčbou D⁺ HUS

D⁺ – diarrhoea positive; D⁻ – diarrhoea negative

100–150 × 10⁹/l, někteří dokonce v průběhu několika týdnů trombocyty znormalizují spontánně (Hay et al., 2006).

Literatura

Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ on behalf of the haemostasis and thrombosis task force of the British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Brit J Haematol* 2003;12:556–573.

Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;100:710–713.

Caprioli et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003;12:3385–3395.

Dragon-Durey MA, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uraemic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555–563.

Fremaux-Bacchi V, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e84.

Gasser C, et al. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;85:905–909.

Goodship TH, et al. Mutations in CD46, a complement regulatory protein, predispose to atypical HUS. *Trends Mol Med* 2004;10:226–231.

Hay SN, Egan JA, Millward PA, et al. Patterns of platelet response in idiopathic TTP/HUS: frequency of declining platelet counts with plasma exchange and the recognition and significance of pseudo refractory state. *Ther Apher Dial* 2006;10: 237–241.

Kavanagh D, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2150–2155.

Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589–600.

Moore JC, Hayward CMP, Warkentin TE, Keton JG. Decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood* 2001; 98:1842–1846.

Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uraemic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 1035–1050.

Rock GA, Shumak KH, Buskhard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393–397.

Rose M, Rowe JM, Eldor A. The changing course of thrombotic thrombocytopenic purpura and modern therapy. *Blood Rev* 1993;7:94–103.

Truncer HT, Oster RA, Huang ST, Marques MB. Predictors of response and relapse in cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a single-institution experience. *Transfusion* 2007;47:107–114.

Tsai H-M. Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1072–1081.

Vesely SK, George JN, Lämmle B et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102:60–68.

Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *British J Haematol* 2005;132:204–209.