TTP ή αυτό με τα αιμοπετάλια

Άννα Χριστοφορίδου
Επιμ Β Αιματολογικής Κλινικής
ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

ΙΣΤΟΡΙΑ

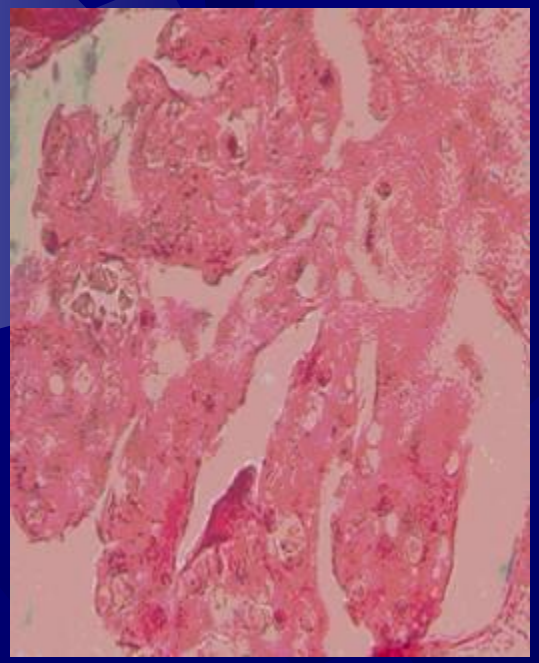
- 1924 Eli Moschowitz περιγράφει περίπτωση 16-χρονης που εμφάνισε αιφνίδια αναιμία-πετέχειες-πυρετό και οδηγήθηκε σε νεφρική ανεπάρκεια, παράλυση, κώμα και θάνατο

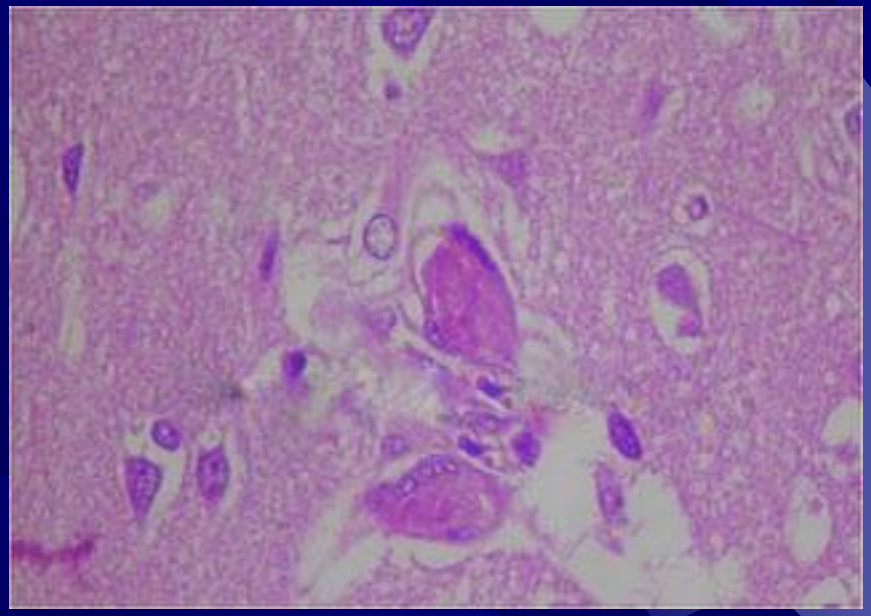
- Στην αυτοψία υπήρχαν θρόμβοι «υαλίνης» ουσίας σε τελικά αρτηριόλια και τριχοειδή καρδιάς και νεφρών: σύνδρομο Moschowitz

- 1947 Karl Singer προτείνει ονομασία «θρομβωτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα»

Moschcowitz E. *Proc NY Pathol Soc* 1924;**24**:21–24
Singer K et al. *Blood* 1947; 2:542-4

Αιμοπεταλιακοί θρόμβοι που αποφράσουν τ.αρτηριόλια και τριχοειδή





Ορισμός ιδιοπαθούς ΤΤΡ

Σύνδρομο Coombs (–) μικροαγγειοπαθητικής αιμόλυσης και θρομβοπενίας χωρίς εμφανή αιτιολογία

Οικογενείς θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

Οικογενές αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο

- ανεπάρκεια παράγοντα Η
- ανεπάρκεια MCP

Οικογενής ΘΘΠ

- ανεπάρκεια ADAMTS13 ή σύνδρομο Upshaw-Schülman

<5%

Upshaw J D Jr .*NEJM* 1978;**298**:1350–1352
Schulman I, et al. *Blood* 1960;**16**:943–957

Επίκτητες ή σποραδικές θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

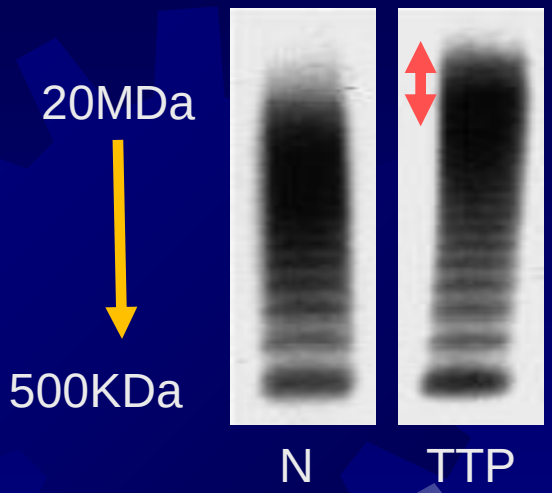
Πρωτοπαθείς

- Θρομβωτική θρομβοκυττοπενική πορφύρα ή σύνδρομο Moschowitz
- HUS ή verotoxin-induced

Δευτεροπαθείς

- Σχετιζόμενη με μεταμόσχευση (μυελού-συμπαγών οργάνων)
- Φάρμακα, ανοσολογικός μηχανισμός: κινίνη, τικλοπιδίνη > κλοπιδογρέλη
- Καρκίνος και χημειοθεραπεία: μιτομυκίνη, γεμσιταβίνη, πεντοστατίνη. Ανοσοκατασταλτικά: κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους
- HIV
- Αυτοάνοσα: λύκος, σκληρόδερμα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Κύηση: ως εκλυτικός παράγων οικογενούς ή επίκτητης ΘΜΑ
- Κακοήθης υπέρταση

Παθογένεση



- von Willebrand factor:
  - σύνθεση από ενδοθηλιακά και μεγακαρυοκύτταρα
  - μονομερή των 280kDa συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς
  - αποθήκευση σε αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά ως πολυμερή πολύ μεγάλου μοριακού βάρους (ULVWF) με πολύ υψηλή συγγένεια με PLT
  - έκκριση στην κυκλοφορία ως πολυμερή πολύ μεγάλου μοριακού βάρους
  - μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13 διασπά σε μικρά, λιγότερο ενεργά πολυμερή σε δευτερόλεπτα σε συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης

Παθογένεση

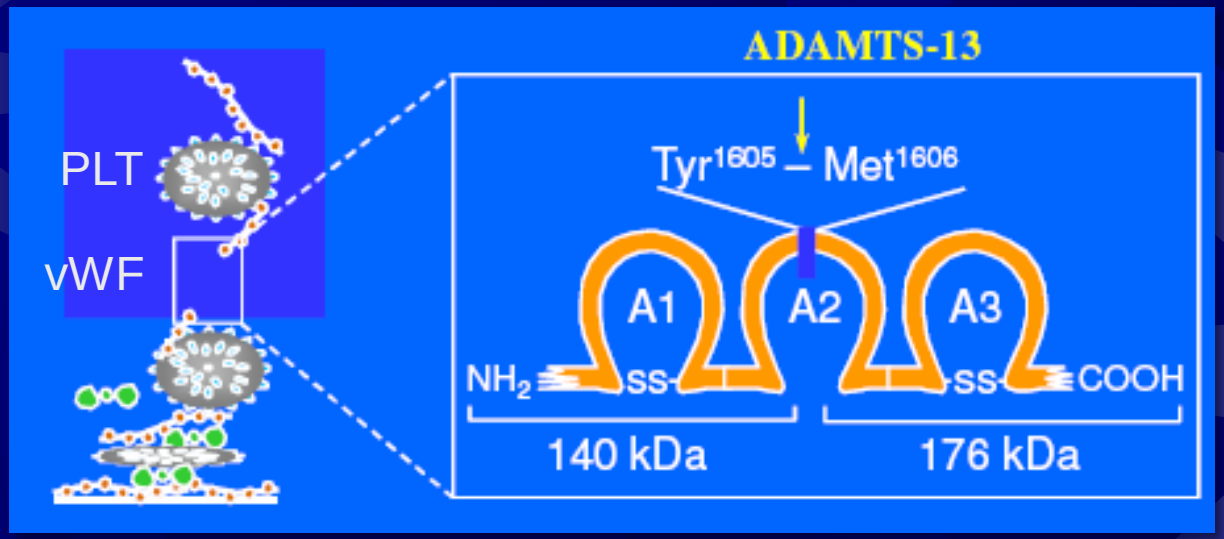
- von Willebrand factor:
  - ρόλος στην αρχική αιμόσταση: φάση προσκόλλησης αιμοπεταλίων (GpIb) σε υπενδοθήλιο και συσσώρευση
    - απαραίτητος για αιμόσταση σε συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης
  - ρόλος στην δευτερογενή αιμόσταση: σύνδεση και σταθεροποίηση FVIII στο πλάσμα
  - αυτορύθμιση: υψηλή διατμητική τάση τον ενεργοποιεί, αλλά unfolding ενεργοποιεί και διάσπαση από ADAMTS13

Παθογένεση: ADAMTS13

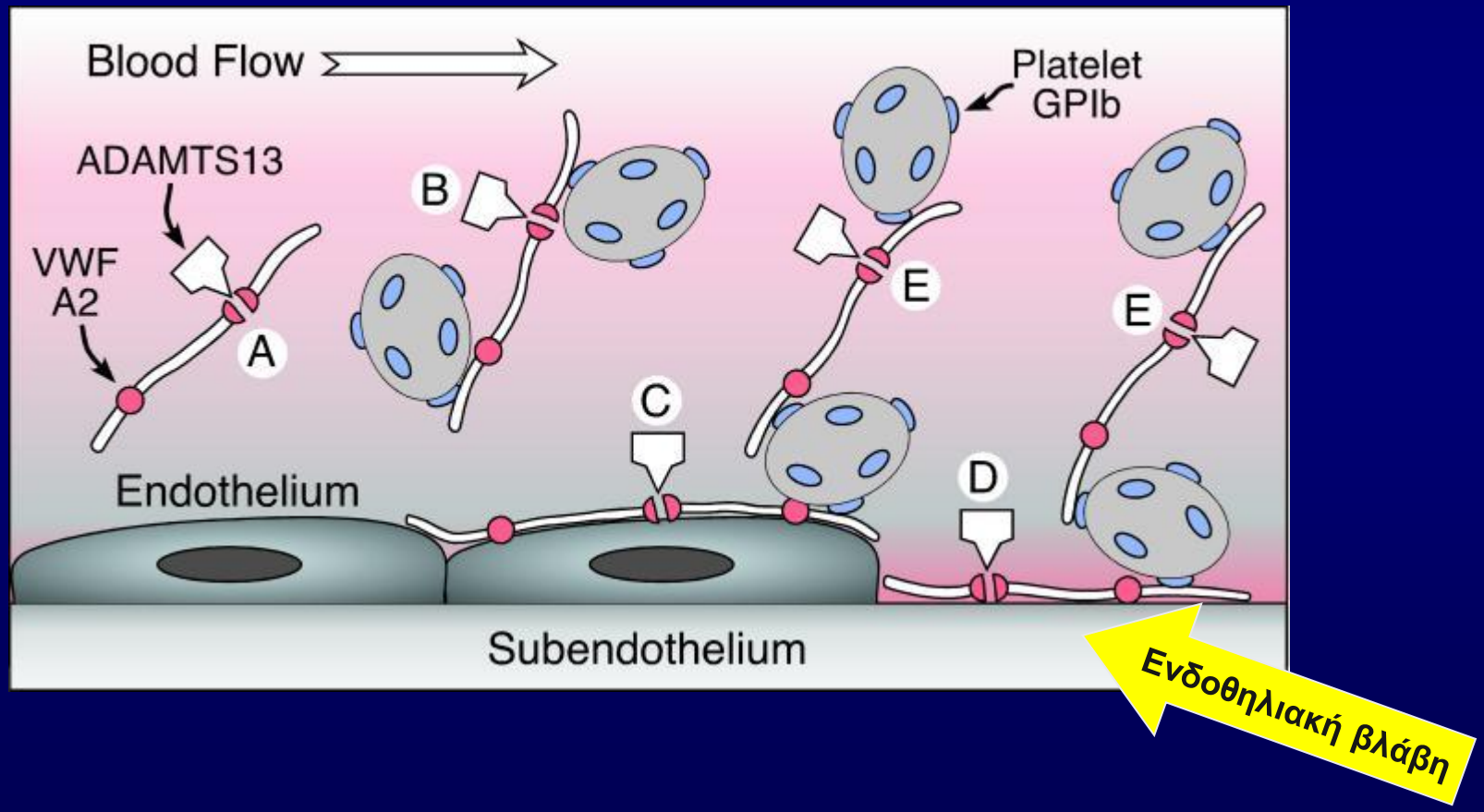
- “A Disintegrin-like And Metalloprotease, with ThromboSpondin-1–like domains”, 13ο μέλος οικογένειας
- 9q34
- Σύνθεση στο ήπαρ και ενδοθηλιακά
- Ημιζωή 2-3 Η
- Σχέση TTP με ULVWF και υπόθεση ύπαρξης της πρωτεάσης: Moake 1982, μελέτες σε 4 ασθενείς με οικογενή
- Χαρακτηρισμός ανεξάρτητα από Furlan και Tsai 1996

Moake JL et al. *NEJM*1982;307:1432-35
Furlan M et al. *Blood.* 1996;87:4223-34
Tsai HM. *Blood.* 1996;87:4235-44

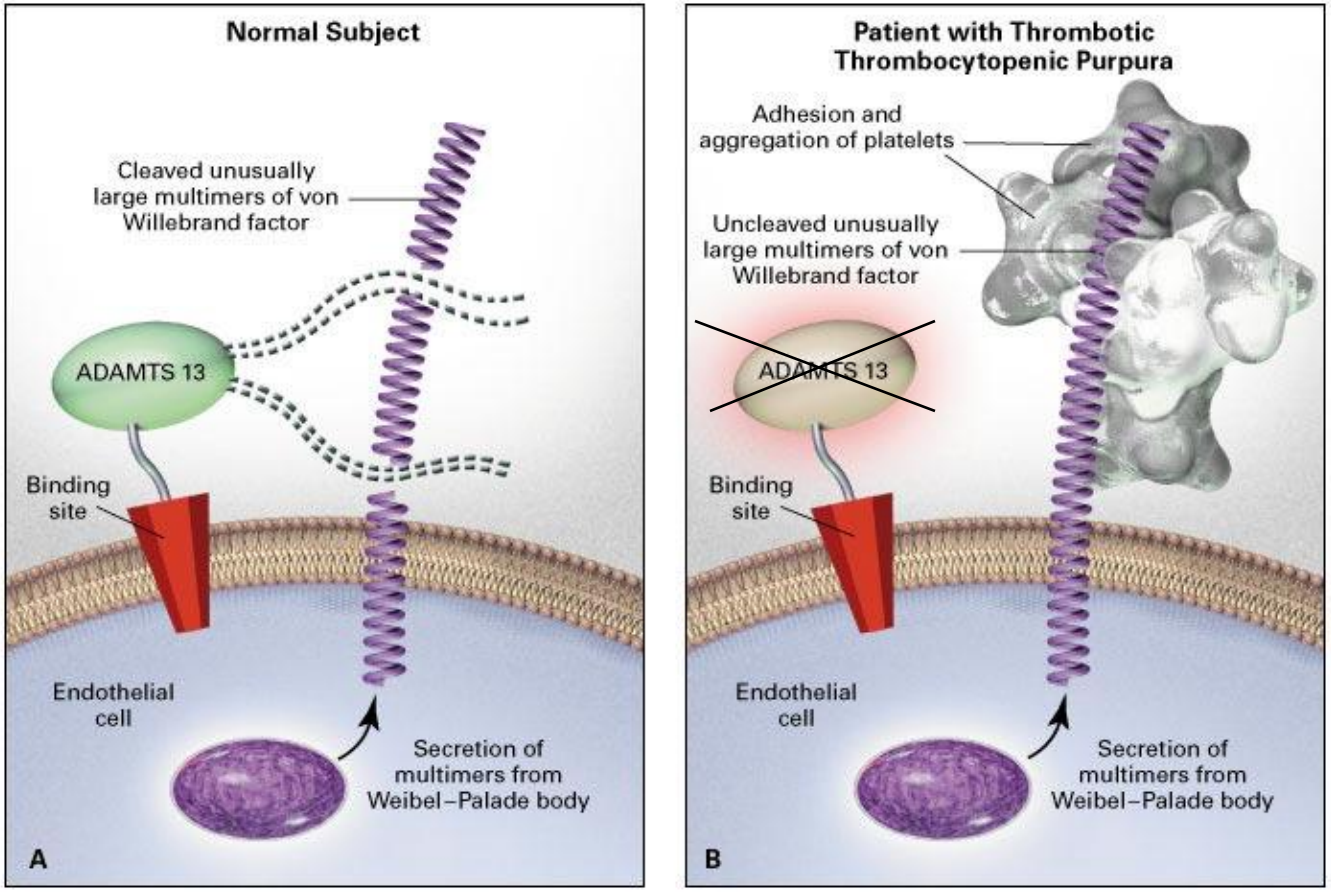
Παθογένεση: ADAMTS13



Μοντέλο ULVWF



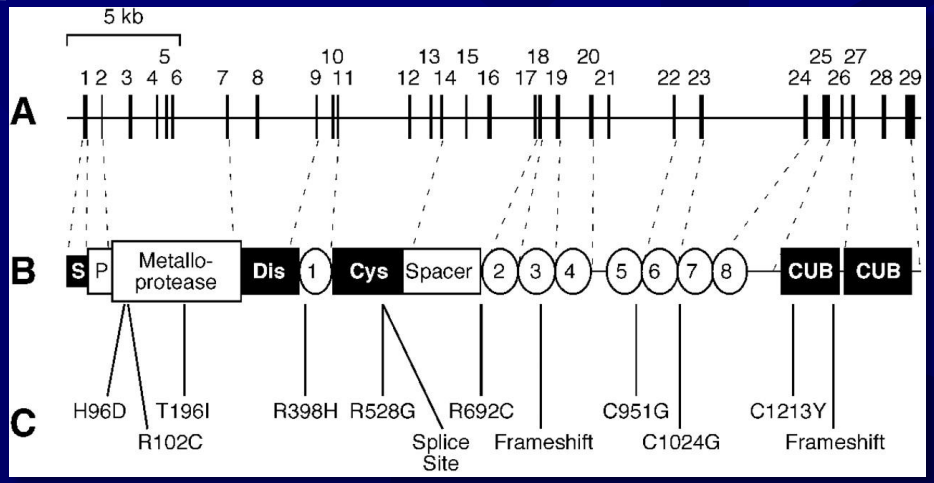
ADAMTS13 και TTP



Moake J. *NEJM* **2002;347:589-600**

Παθογένεση: οικογενής

- >80 μεταλλάξεις ADAMTS13, ποσοτική ή ποιοτική διαταραχή
- Αυτοσωματικός υπολειπόμενος
- Δραστικότητα <5-10% ή 0%
- Περιπτώσεις με κληρονομική ανεπάρκεια και επίπεδα <5% αλλά ασυμπτωματικοί: ίσως λόγω επάρκειας ADAMTS13 που εκφράζεται σε ενδοθηλιακά



Furlan M et al. *NEJM* 1998; 339:1578-84
Levy et al. *Nature* 2001;413:488-494
Sadler JE. *J Thromb Haemost* 2005;3:1702-9

Παθογένεση: σποραδική

- Αυτοαντισώματα: κυρίως τύπου IgG ανασταλτών
- Σπάνια: αυτοαντισώματα που αυξάνουν κάθαρση, άλλα αίτια
- ADAMTS13 συνήθως <5%

Παθογένεση: ιδιοπαθής ΘΘΠ

- Οικογενής: ανεπάρκεια **ADAMTS-13**
  - ομοζυγώτες
  - διπλοί ετεροζυγώτες
- Σποραδική: αυτοαντισώματα **ADAMTS-13**
  - ανασταλτές
  - επιτάχυνση κάθαρσης
- Σποραδική
  - παροδική ελάττωση σύνθεσης ή επιβίωσης ADAMTS13 (?)
- Σποραδική ή οικογενής με φυσιολογικά επίπεδα ADAMTS13
  - ελλατωματική σύνδεση ADAMTS13 στο ενδοθήλιο (?)

Παθογένεση: δευτεροπαθής TTP

- Φυσιολογική ή ελαφρά ελαττωμένη ADAMTS13 (>5%)
- Αυτοαντισώματα ± (ΜΗ ανασταλτικά)
- Χειρότερη πρόγνωση από ιδιοπαθή

Παθογένεση: δευτεροπαθής TTP

Δραστικότητα ADAMTS13 και αναστολείς

Αιτιολογία	< 5%	5%-50%	> 50%	Αναστολέας	Σύνολο
Idiopathic	16	4	0	7	20
HSCT and cyclosporine	0	4	4	0	8
Cancer and chemotherapy	0	2	1	0	3
Clopidogrel	0	0	1	0	1
Pregnancy	0	1	1	0	2
Other	0	1	2	0	3
Total	16	12	9	7	37

Zheng XL et al. *Blood* 2004; 103:4043-4049

Παθογένεση: δευτεροπαθής TTP

- HIV
  - αυτοαντίσωμα
  - ελάττωση σύνθεσης ADAMTS13?
  - οι μισοί έχουν φυσιολ ADAMTS13 → υπερπαραγωγή vWF? βλάβη ενδοθηλίου?
- Καρκίνος
  - δύσκολη διάκριση ρόλου καρκίνου/ χημειοθεραπείας
  - βλάβη ενδοθηλίου
  - καρκινικά έμβολα

Gunther K et al. *Transfusion* 2007;47:1710-1716

Παθογένεση: δευτεροπαθής TTP

- Κύηση
  - δύσκολη η δδ από HELLP, προεκλαμψία, εκλαμψία
  - κίνδυνος και από αντισυλληπτικά
  - αυτοαντισώματα
  - ↑ vWF
- Τικλοπιδίνη: 1:1600-5000 ασθενείς σε αγωγή, κλοπιδογρέλη 1-6:1 εκατομ
  - σε ~4 εβδομάδες από την έναρξη φαρμάκου
  - συνήθως αυτοαντισώματα
- BMT: αλλογενής (κυρίως), αυτόλογη
  - ADAMTS13 φυσιολογική
  - ρόλος κυκλοσπορίνης, TBI

Herzig GP et al. *Seminars in Haematol;*1997:126-133

Επιδημιολογία

- 5 περιπτώσεις ανα εκατομ/έτος
- Μέση ηλικία 30-40 έτη
- Γυναίκες-άνδρες 3:1
- Μαύροι 9,1:1
- <6% οικογενείς
- Θνητότης > 90% χωρίς πλασμαφαίρεση, 10-20% με σύγχρονη θεραπεία

Κλινική εικόνα: επεισοδιακή εμφάνιση

- Συχνά προηγείται ιογενής λοίμωξη πχ αναπνευστικού
- 10% σε κύηση (2ο τριμ) ή λοχεία
- Γεγονός που πυροδοτεί:

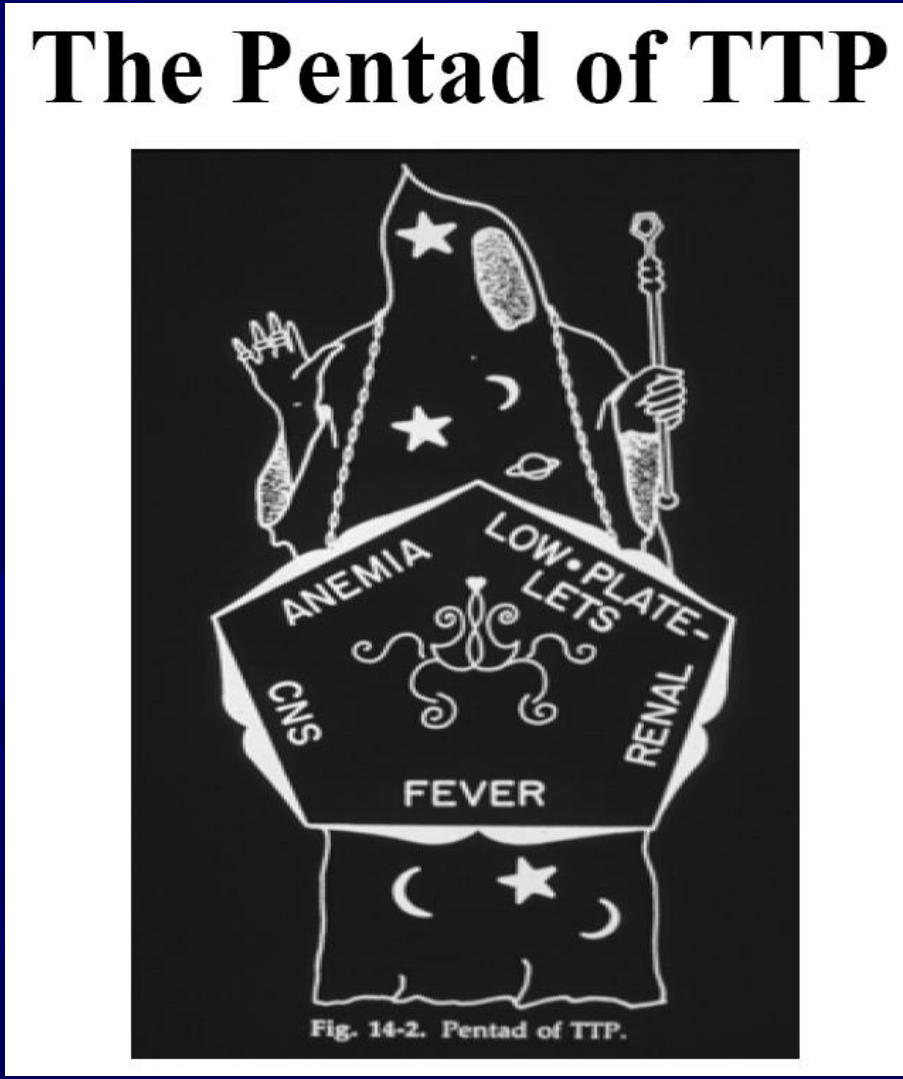
  ενδοθηλιακή βλάβη ή ενεργοποίηση → απελευθέρωση ULVWF
  - κύηση, χειρουργείο, λοιμώξεις
  - μέσω IL-8, TNF-α κλπ

Bernardo A et al. *Blood* 2004 ;104:100-106

Κλινική εικόνα

Κλασική πεντάδα
μόνο στο 40%

75%
τριάδα ΜΑΑ, νευρολογικά, θρομβοπενία



Κλινική εικόνα: εμφάνιση

- Πυρετός (τώρα σπανιότερα), <39ºC, χωρίς ρίγος
- Νευρολογικές: κεφαλαλγία, σύγχυση, σπασμοί, κώμα. Συνήθως όχι εστιακή σημειολογία, συνήθως διακύμανση «wax and wane»
  - πτώση επιπέδου συνείδησης, κώμα κακό προγνωστικό
- Αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια (ήπια), ΟΝΑ σε HUS
- Πετέχειες, αιμορραγίες βλεννογόνων, λόγω κατανάλωσης PLT
- Αναιμία, ενδαγγειακή αιμόλυση με σχιστοκύτταρα (πάντα), λόγω μηχανικής βλάβης RBC

Κλινική εικόνα: επιπλοκές

- Ισχαιμία οργάνων και ιστών λόγω μικροθρόμβων
- Όργανα-στόχοι: εγκέφαλος, νεφροί, καρδιά, πάγκρεας, σπλην, επινεφρίδια, ΓΑΣ
- Αιμορραγίες
- Επιπλοκές θεραπείας (πλασμαφαίρεσης)
- ΔΕΠ: σπάνια
- Πολυοργανική ανεπάρκεια-θάνατος

Κλινική πορεία

ΑΙΤΙΟ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ
ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ	Χρόνια υποτροπιάζουσα (q 3 εβδ) από παιδική ηλικία ή σε ενήλικες έως και ασυμπτωματική
ΣΠΟΡΑΔΙΚΗ: αυτοαντισώματα	Παροδικό αυτοαντίσωμα με μεμονωμένο επεισόδιο
	Υποτροπιάζουσα
	Χρονία υποτροπιάζουσα
ΣΠΟΡΑΔΙΚΗ ή ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ σε κύηση	Κυρίως 3^{ο} τρίμηνο ή λοχεία

Διάγνωση

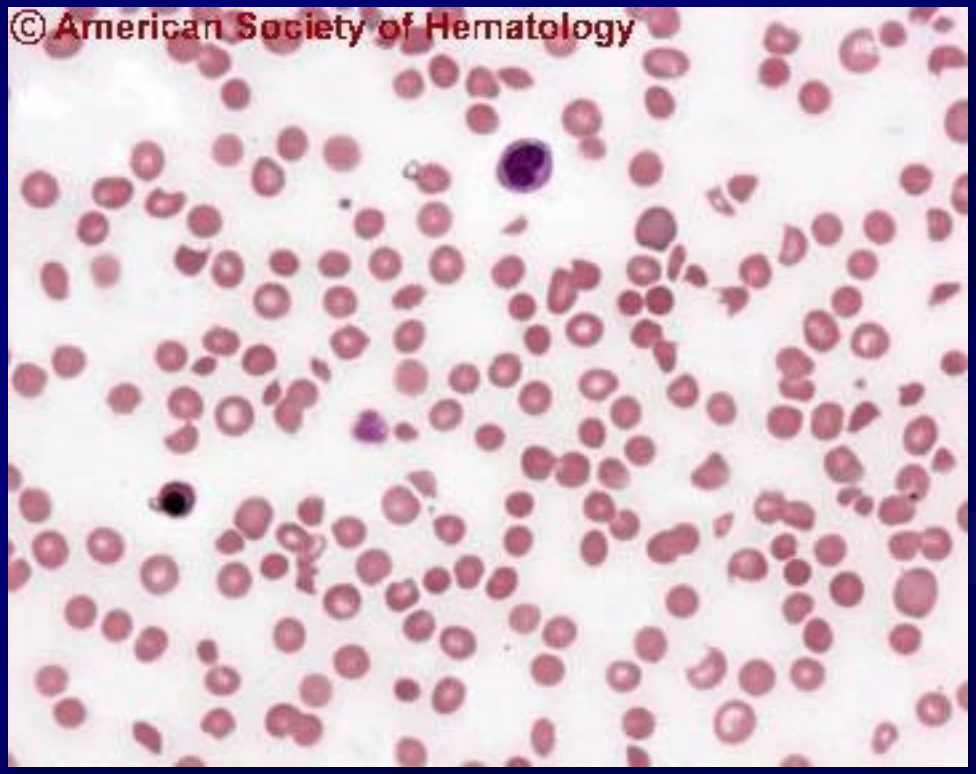
- Μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση (ΜΑΑ)
  - αμ Coombs (-)
  - Σχιστοκύτταρα (μπορεί λίγα για 48h)
  - ↑ LDH
- Θρομβοπενία (συχνά <20,000/μL)
- ± Κλινική εικόνα
- Απουσία εμφανούς αιτιολογίας

↓

Επαρκή πλέον για έναρξη θεραπείας

Cohen JA et al. *J Clin Apheresis* 1998;13:16-9.

Διάγνωση



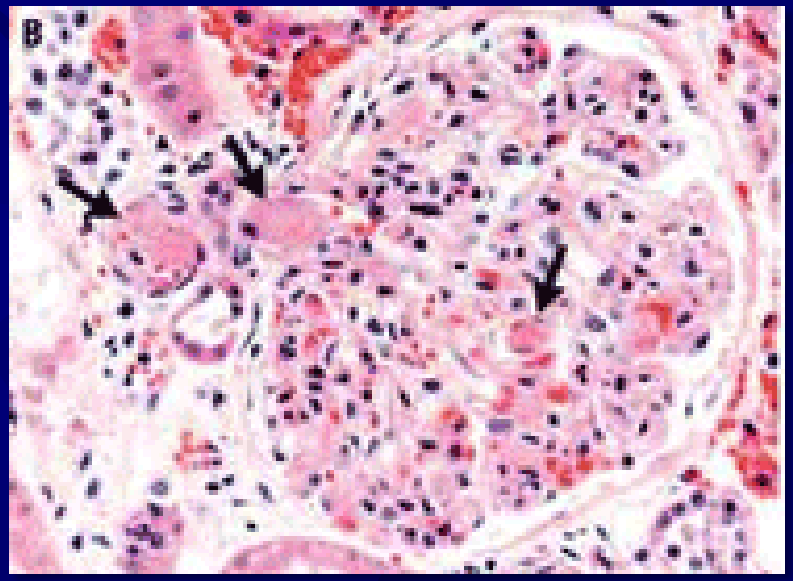
Άλλα εργαστηριακά ευρήματα

- Οχι διαγνωστικό τεστ
- Επίπεδα ADAMTS-13 μη αναγκαια για διάγνωση όχι ακόμα καλά σταντάρισμένο τεστ
- PT, aPTT, Fib: φυσιολογικά ή ελαφρά διαταραχή
- DD, PF1+2, TAT, PAI-1, vWF συχνά ↑
- ↑ Billi, συχνά και τρανσαμινάσες, ↓ απτοσφαιρίνη
- Μικροσκοπική αιματουρία, λευκωματουρία
- 50% ↑ Cr (ήπια)
- Πρέπει να γίνεται HIV και τεστ εγκυμοσύνης
- Μυελός: αύξηση μεγακαρυοκυττάρων και ερυθροβλαστών

Απαραίτητες εξετάσεις

- CBC, επίχρισμα
- ΔΕΚ
- PT, aPTT, Fib, DD
- Urea, ηλεκτρολύτες
- Ηπατικό προφίλ
- LDH
- Γ. ούρων
- Αμ. Coombs

Νεφροί



Αιμοπεταλιακοί θρόμβοι κυρίως σε αρτηριόλια, συχνά με άθικτα σπειράματα

Εργαστηριακά ευρήματα: ADAMTS13 τεχνικές

Δραστικότητα	Αντιγόνο
Immunoblot: διάσπαση πολυμερών vWF και ηλεκτροφόρηση	ELISA: Imubind και Technozym
ELISA: Residual vWF collagen binding activity (RCBA):	
ELISA με μονοκλωνικά έναντι συνθετικού υποστρώματος	
FRETS-VWF73: συνθετικό φθορίζον υπόστρωμα	
Δυναμική μελέτη HUVEC cells shear stress	

Εργαστηριακά ευρήματα: ADAMTS13

- Σοβαρή ανεπάρκεια ADAMTS13 (<5%) στους περισσότερους ασθενείς (60-80%): ειδικό εύρημα
- Ανεπάρκεια ADAMTS13 μη ειδική: και σε ασθενείς χωρίς TTP, αλλά επίπεδα >5%
  - ηπατοπάθεια, καρκίνος, χρόνια φλεγμονώδη και μεταβολικά νοσήματα, κύηση, νεογνά
- Επίπεδα >5% αρκούν για ύφεση του συνδρόμου

Bianchi V et al. *Blood.* 2002;100:710-713

Εργαστηριακά ευρήματα: ADAMTS13

- Πρόβλεψη υποτροπής: συχνότερη αν ADAMTS13 <10% στο επεισόδιο
- Επίπεδα φυσιολογικά στα μεσοδιαστήματα υφέσεων
- Αν επίπεδα ↓ σε ύφεση: ↑ υποτροπή
- Σοβαρή ανεπάρκεια: μικρότερη θνητότητα λόγω απάντησης στην πλασμαφαίρεση (ΠΑ)
- Χρήσιμη για άμεση δδ από HUS

Moake JL. *NEJM* 2002;347 (8):589-600
Oklahoma TTP-HUS Registry, 2008

Εργαστηριακά ευρήματα: αυτοαντισώματα

- Αυτοαντισώματα IgG στο 44-90% των σποραδικών
- Ανασταλτές (συνήθως) ή άλλου τύπου
- Υψηλότερος τίτλος ανασταλτή: καθυστερημένη ανταπόκριση σε ΠΑ ή ανθεκτική νόσος
- Μελλοντική χρησιμότητα στην επιλογή ασθενών για ανοσοκατασταλτική θεραπεία

- Inhibitory assay: με τεστ μίξης 1:1 επώαση 37°C για 2h με NPP και επανάληψη activity assay (για ανασταλτές)
- ELISA: απευθείας μέτρηση IgG αντι-ADAMTS13 (για οποιαδήποτε Abs)

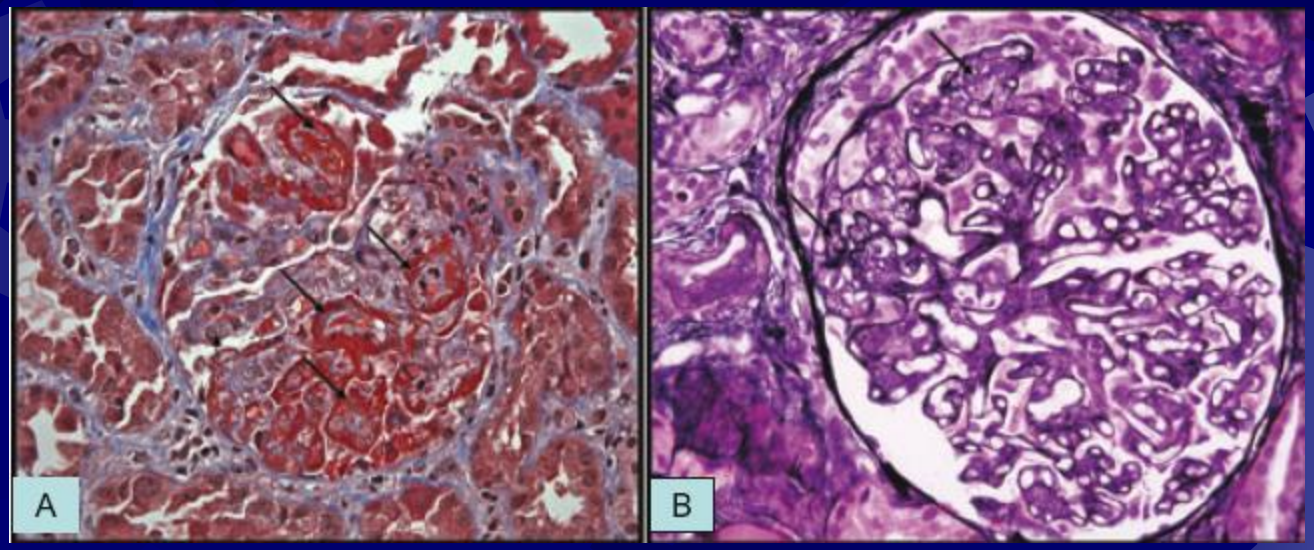
Εργαστηριακά ευρήματα: δδ συγγενούς-επίκτητης

ADAMTS-13 Assays	Φυσιολογικά	Οικογενής TTP	Επίκτητη TTP (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής)		
			Ανασταλτικό Ab (Μόνο σε πρωτοπαθή TTP)	Μη-ανασταλτικό Ab (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής)	Όχι Ab (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής)
Δραστικότητα	> 50%	< 5 - 10%	< 10%	10% - 50%	10 % - 50%
Ανασταλτικό αυτοαντίσωμα	-	-	+	-	-
Anti-ADAMTS13 IgG (ELISA)	-	-	+	+	-
ADAMTS-13 Ag	Φυσιολογικό (350 -730 ng/mL)	Χαμηλό ή 0	Μετρίως ελαττωμένο	Φυσιολογικό	Κατώτερα φυσιολογικά

Shelat, et al. *J Thromb Haemost* 2006;4:1707-17.

δδ ΜΑΑ

- HUS
- ΔΕΠ
- Σήψη
- Προεκλαμψία, HELLP
- Απόρριψη μοσχεύματος
- Αγγειίτιδες όπως σε SLE, σληρόδερμα
- Κακοήθης υπέρταση
- Προσθετικές βαλβίδες
- Σύνδρομο Evans
- Καρκίνος



TTP

Κακοήθης υπέρταση

Θεραπεία

- Έως δεκαετία ΄60 θανατηφόρος
- ΄70 εγχύσεις πλάσματος
- ΄80 πλασμαφαίρεση
- 1991 τυχαιοποιημένη μελέτη Rock et al Canadian Apheresis Group έδειξε ανωτερότητα πλασμαφαίρεσης
- 2005 τυχαιοποιημένη μελέτη Rock et al έδειξε απουσία υπεροχής κρυοϋπερκειμένου

Byrnes JJ, Khurana M. *NEJM* 1977;297:1386-9
Rock et al. *NEJM* 1991;325(6):393-7
Rock et al. *BJH* 2005 Apr;129(1):79-86.

Θεραπεία: οικογενής

- Περιοδικές εγχύσεις FFP (10-15ml/kg), κρυοϋπερκείμενο ή SDT πλάσμα
- Περιοδική ανά 21 Η χορήγηση, αν και ημιζωή ADAMTS13 2-4 ημέρες: ίσως κατακρατάται σε επιφάνεια ενδοθηλιακών
- Κίνδυνοι από την έκθεση στο πλάσμα πολύ μεγάλου αριθμού δοτών
- Μελλοντικά: ανασυνδυασμένη ADAMTS13 ή γονιδιακή θεραπεία

Θεραπεία: σποραδική

- Απλές εγχύσεις FFP μόνο για αρχική επείγουσα αντιμετώπιση 30ml/kg/H(1η μέρα)
- Πλασμαφαίρεση --→ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ
  - απομάκρυνση ULVWF
  - απομάκρυνση αυτοαντισωμάτων
  - αντικατάσταση μεταλλοπρωτεάσης
  - πλήρης ύφεση στο 85%
  - πιο αποτελεσματική από απλές εγχύσεις πλάσματος
  - αποτελεσματική και σε περιπτώσεις χωρίς σοβαρή ανεπάρκεια μεταλλοπρωτεάσης

ΟΧΙ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Rock et al, *NEJM* 1991;325(6):393-7

Θεραπεία: σποραδική

- **ΟΓΚΟΣ ΠΑ:**1 όγκος πλάσματος ημερησίως (40ml/kg) (BSH) ή 1,5 όγκος για 3 μέρες και 1 όγκος στη συνέχεια (Canadian pheresis trial)
  - Πρώτα υποχωρούν νευρολογικά, μετά PLT → LDH σε 2-20 μέρες
  - Η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας αργεί
- **ΔΙΑΡΚΕΙΑ:** έως υποχώρηση νευρολογικών, LDH+PLT normal (>150,000/μL), με ανοδική Hb επί 2-3H (AABB extracorporeal therapy committee 1992), συνήθως 10-20 συνεδρίες
- **TAPERING** σε 3/week για συντήρηση: αμφιλεγόμενο
- Όχι τυχαιοποιημένες μελέτες για ιδανικό πρόγραμμα ΠΑ

British Committee for Standards in Haematology, BJH 2003

Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης*

Κεντρικοί καθετήρες	Πλάσμα	Συσκευή
Επιπλοκές εισαγωγής 4%	Αλλεργική αντίδραση 4%	Αιμοπεταλιαφαίρεση εκ λάθους
Σήψη 15%	Μετάδοση λοιμώξεων	
Θρόμβωση 10%		

** μείζονες*

George J. *Hematology J*, ASH2002

Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης

TABLE 2. Major complications of PE treatment in patients with clinically suspected TTP-HUS*

Complications	Current study 2002-2005 (n = 57)	Total number of patients 1996-2005 (n = 206)
Catheter-related complications		
Death	2	5
Pulmonary hemorrhage and pneumothorax	1	3
Systemic infection	1	2
Nonfatal complications	12	53
Systemic infection	9	29
Documented bacteremia	8	24
Suspected bacteremia†	1	3
Fungemia	0	2
Thrombosis	4	20
Catheter obstruction‡	3	15
Venous thrombosis requiring systemic anticoagulation	1	5
Pulmonary hemorrhage	0	2
Retroperitoneal hemorrhage	0	1
Pericardial tamponade	0	1
Pneumothorax§	0	1
Plasma-related complications (none were fatal)		
Hypotension requiring dopamine	3	7
Anaphylaxis with cardiac arrest	0	1
Serum sickness	0	2
Hypoxiall	1	5
Vomiting¶	0	1

Howard MA et al. *Transfusion* 2006; 46:154-156

Συμπληρωματική θεραπεία

- **Κορτικοστεροειδή:** όχι τυχαιοποιημένες, αλλά συνιστώνται (grade IIIB)
  - σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση
  - 1g MP iv x 3H ή 1-2mg/kg Pred έως ύφεση
- **Αντιαιμοπεταλιακά:** ασπιρίνη 80mg (80-1000mg), ελάττωση 15-H θνητότητας (*Italian Cooperative Group for the Study and Treatment of TTP)*
  - όταν PLT >50,000
- **Αιμοκάθαρση**
- **Φολικό, μεταγγίσεις RBC**
- **PLT:** μόνο σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία
- **Αντι-επιληπτικά:** όχι προληπτικά
- **Αντιμετώπιση πιθανής λοίμωξης**

British Committee for Standards in Haematology, BJH 2003

Θεραπεία: ανταπόκριση

Ύφεση = όχι ανάγκη ΠΑ για 30 μέρες

Παρόξυνση υπάρχοντος επεισοδίου = υποτροπή θρομβοπενίας και ΜΑΑ εντός 30 Η από διακοπή ΠΑ

Υποτροπή = υποτροπή θρομβοπενίας και ΜΑΑ >30 Η από διακοπή ΠΑ λόγω επίτευξης ύφεσης

Θεραπεία: ανταπόκριση

Ανθεκτική: παραμονή θρομβοπενίας ή ↑ LDH μετά 7 ημέρες ΠΑ ή επιδείνωση παρά την ΠΑ.
Συχνότητα: 14%

Inhibitor boosting d7-10 λόγω εξωγενούς χορήγησης ADAMTS13 ή άλλης αιτιολογίας: όχι σημείο ανθεκτικότητας

Chemnitz J et al. *Am J Hematol* 2002;71:105-8

Θεραπεία: ανθεκτική TTP

- ΠΑ: εναλλακτικό προϊόν πλάσματος
  - κρυοϋπερκείμενο
  - SDT πλάσμα
- ΠΑ: εντατικοποίηση
  - 1,5 όγκος ή 1+1 ημερησίως/12h
- ΠΑ: ανοσοπροσρόφηση σε στήλη σταφ. πρωτείνης-Α → κυρίως σε σχετιζόμενη με καρκίνο και BMT

British Committee for Standards in Haematology, BJH 2003

Θεραπεία: ανθεκτική TTP

- Προσθήκη κορτικοειδών αν δεν είχαν χορηγηθεί
- IVIg: μη αποδεδειγμένο
- Βινγκριστίνη: αναστολή πολυμερισμού αιμοπεταλιακών μικροσωληναρίων και ελάττωση έκφρασης επιφανειακών υποδοχέων vWF
  - 1mg d1-4-7-10 για 4 δόσεις
- Ανοσοκατασταλτικά: κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη
- Ριτούξιμαμπ (αντι-CD20)
- Σπληνεκτομή (Crowther et al, 1996)
  - Χρόνια υποτροπιάζουσα μορφή, ανθεκτικές
  - Κίνδυνος μετεγχειρητικής έξαρσης
  - Ανταπόκριση 50-100%

British Committee for Standards in Haematology, BJH 2003

Υποτροπιάζουσα TTP

- Υποτροπές έως 40% στα 8 έτη (Canadian Apheresis Group)
- 30% υποτροπή στα 2 έτη (δηλ 75% των υποτροπών)
- Παθογένεση υποτροπών ακαθόριστη: εκλυτικοί παράγοντες?
- Διαταραχή ανοσορύθμισης

Zhan H et al. *Transfusion* 2010 ; 50(4):868-74

Θεραπεία: υποτροπιάζουσα TTP

- Αντιμετώπιση οξέος επεισοδίου με ΠΑ και κορτικοστεροειδή ΚΑΙ δευτερογενής πρόληψη με
- Σπληνεκτομή ή
  - 10-year relapse-free survival 70%
- Ανοσοκατασταλτικά (κορτικοστεροειδή κα΄) ή
- Ριτούξιμαμπ

Kappers-Klunne MC et al. *BJH* 2005;130:768–776

Ριτούξιμαμπ (Mabthera)

- Χιμαιρικό μονοκλωνικό Ab, anti-CD20
- Καταστρέφει Β λεμφοκύτταρα
- Χορήγηση μετά τη συνεδρία ΠΑ, ει δυνατόν 24h πριν την επόμενη, αλλά κίνδυνος…
- 375mg/m2 qw για 4 δόσεις
- Πιο εντατικοποιημένο σχήμα ίσως προτιμότερο
- Ανταπόκριση σε 1-5 εβδ από 1η δόση

Hovinga et al. *Cur Opin Hematol* 2008, 15:445-450
McDonald V et al. *J Thromb Haemost* 2010

Ριτούξιμαμπ (Mabthera)

- Review σε 62 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη, ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα TTP
  - ύφεση 60/62
  - υποτροπή 8/62
- Ρόλος προφύλαξης σε χρονία υποτροπιάζουσα
- Αύξηση ADAMTS13 δραστικότητας και ελάττωση anti-ADAMTS13 IgG

Hovinga et al. *Cur Opin Hematol* 2008, 15:445-450

Ριτούξιμαμπ (Mabthera)

- Fakhouri et al 2005: 11 ασθενείς με πρωτο-εμφανιζόμενη ή χρονια υποτροπιάζουσα με σοβαρή ανεπάρκεια ADAMTS13 (<5%)
  - Σε όλους άνοδος στο 18-75%, διατήρηση σε 10/11 για τουλ 9 μήνες
- Scully M et al, 2006: 25 ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα
  - CR 100%
  - όχι υποτροπές επί τουλ 10 μήνες
- Chemnitz JM et al 2010: 12 ασθενείς με πρωτο-εμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα και μακρά παρακολούθηση (50 μήνες)
  - CR 100%
  - Υποτροπή 25%
- McDonald V et al 2010: 33 ασθενείς με πρωτο-εμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα ή χρονια υποτροπιάζουσα, μέση παρακολούθηση 14 μήνες
  - CR 90%
  - Υποτροπή 6%

Θεραπεία: δευτεροπαθής TTP

	Θεραπεία	Πορεία
Κύηση	ΠΑ, Ανοσοκαταστολή (ΑΚ), τοκετός δε βελτιώνει	Μπορεί υποτροπή σε επόμενη κύηση
Αυτοάνοσα	ΑΚ, ΠΑ	Υψηλή θνητότητα, υποτροπές
Φάρμακα (κινίνη, τικλοπιδίνη)	ΠΑ	Συχνά ΟΝΑ, ΧΝΑ, υποτροπή μόνο σε επαναχορήγηση
Χημειοθεραπεία	Stop the drug, ΠΑ μάλλον ανώφελη	Υψηλή θνητότητα, συχνά ΧΝΑ
ΑΜΒΤ	ΠΑ μάλλον ανώφελη	Υψηλή θνητότητα
HIV	ΠΑ, αντιρετροϊικά	Υψηλή θνητότητα

- Case reports: ριτούξιμαμπ σε ABMT, γεμσιταβίνη, SLE, HIV, κύηση

Tamkus D et al. *Clin Adv Hem Onc* 2006

Θεραπεία: ADAMTS13

- Για οικογενείς και επίκτητες
- EMEA 2009: ανασυνδυασμένη ADAMTS13 ορφανό φάρμακο

Πορεία: θνητότητα

Table 1 Mortality rates in patients suffering from acute bouts of thrombotic thrombocytopenic purpura according to ADAMTS13 activity and clinical classification into primary, idiopathic or secondary thrombotic thrombocytopenic purpura forms

	Idiopathic TTP		
	ADAMTS13 activity		
Reference	<5%	>5%	Secondary TTP
Mori *et al.* [34]	2/12 (17%)	4/6 (67%)	–
Vesely *et al.* [3]	3/16 (19%)	7/32 (22%)	41/94 (44%)
Zheng *et al.* [35]	3/16 (19%)	0/4 (0%)	10/17 (59%)
Raife *et al.* [36]	4/50 (8%)	10/57 (17.5%)	–

TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Hovinga et al. *Cur Opin Hematol* 2008, 15:445-450

Πορεία: παρακολούθηση

- Συνήθως δεν εγκαταλείπει βλάβες οργάνων
- ΧΝΑ 25%
- Στενή παρακολούθηση για υποτροπή μετά την ύφεση, αραιότερη για 2 έτη
- Προσοχή σε κύηση, αντισυλληπτικά
- Υποτροπές έως και μετά 8 έτη
- Υποτροπή 40% στα 8 έτη

Oklahoma TTP-HUS Registry

Αναπάντητα ερωτήματα

- Ανάπτυξη αξιόπιστου, ευαίσθητου και κλινικά χρήσιμου διαγνωστικού τεστ
- Ποιο το αίτιο σε περιπτώσεις χωρίς ελαττωμένη ADAMTS13
- Θεραπεία ανθεκτικής
- Ποιο το ερέθισμα παραγωγής αυτο-αντισωμάτων
- Τι καθορίζει την επεισοδιακή φύση
- Γιατί οι σποραδικές περιπτώσεις συχνά δεν υποτροπιάζουν
- Θεραπεία πρόληψης υποτροπής: σε ποιους και με ποιο φάρμακο