

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – заболевание на стыке специальностей

М.Ю.Каган, ГАУЗ «ОДКБ» г.Оренбург

ТТР

Доклад Кагана М.Ю.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

The Terrible Pentad

21-23 ноября 2019 г.

1. Анемия

2. Тромбоцитопения

3. Поражение ЦНС

4. Поражение почек

5. Лихорадка

Доклад Кагана М.Ю.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

ТТП – ультраредкое заболевание ($1:10^6$),
которое из-за потенциально высокой
летальности нельзя считать второстепенным

Из-за малой численности пациентов с ТТП
рандомизированных исследований с целью
разработки оптимальных протоколов терапии не
проводилось.

Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic
thrombocytopenic purpura.

Azoulay E. et al. Intensive Care Med. 2019 Oct 7. [Epub ahead of print]

ТТП

- Без терапии летальность более 90%
- При своевременной терапии – благоприятный прогноз в 90% случаев
- Остаётся смертность 10-15% в основном в первые 30 дней болезни

Доклад Кагана М.Ю.

XIV Всероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.

Azoulay E. et al. Intensive Care Med. 2019 Oct 7. [Epub ahead of print]

Доклад Кагана М.Ю.

XIV Всероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

7 летний мальчик, родители – двоюродные сибсы. Старший брат умер в возрасте 10 дней.

Группа крови O(I), Rh (+).

Неонатальная желтуха и анемия (гемолитическая болезнь?), лечение препаратами крови, затем тромбоцитопения и анемия.

С 2х лет геморрагии на коже. Д-зы : ИТП, синдром Эванса. Безуспешное лечение иммуноглобулином и стероидами. В 6 лет желудочное кровотечение – купировано переливанием СЗП, после чего на 1 месяц тромбоциты $400 \times 10^9/\text{л}$

В 6 лет – ЛДГ 1400 е/л, билирубин 35 мкмоль\л, протеинурия 0,3 г\л



Клинический случай 1

- В 7 лет тромбоциты $29 \times 10^9/\text{л}$, Hb – 40 г\л,
- ЛДГ 3200 Е\л,
- билирубин 52 мкмоль\л,
- креатинин – 130 мкмоль\л (СКФ – 40 мл\мин),
- шизоциты 10%, ретикулоциты 6%.
- С3, С4 – в норме
- Реакция Кумбса – отрицательная
- АНА, анти-ДНК – отрицательные
- АЧТВ 34 секунды (24-35), протромбиновый индекс 72% (70-120),
- Фибриноген 2,18 г\л (1,8-4,0), Д-димер 0,13 мкг\мл (0-0,55).
- ОАМ: Протеинурия 2,56 г\л, эритроциты 5-7 в п\зр

Вопрос 1 : Диагноз?

- Синдром Фишера-Эванса?
- Гемолитико-уремический синдром (ГУС)?
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)?
- Системная красная волчанка?
- ДВС-синдром?
- Тромботическая микроангиопатия?

Вопрос 2: Лечение?

- В\в иммуноглобулин?
- Инфузии СЗП?
- Плазмообмен ?
- Экулизумаб ?
- Плазмообмен + преднизолон + ритуксимаб?
- Экулизумаб + преднизолон + ритуксимаб?

ТТП – история – Болезнь Мошковица

- 1924 Moschcowitz: 16-летняя пациентка – гиалиновые тромбы-агглютинация эритроцитов?
- 1947 Singer et al. – 11 летняя девочка - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Тромбы из тромбоцитов.

Синдром Апшоу-Шульмана

- 1960 г. Schulman et al. 8-летняя девочка, у которой повторные эпизоды геморрагического синдрома были ассоциированы с хронической тромбоцитопенией и МАГА. При этом не отмечалось каких-либо нарушений со стороны известных плазменных факторов свёртывания крови. После инфузий СЗП наступало быстрое, но транзиторное купирование симптомов болезни
- 1978 г. Upshaw et al. 29-летняя женщина, у которой с возраста 6 месяцев отмечались повторные по 6-7 раз в год эпизоды тромбоцитопении и МАГА. Стероиды + спленэктомия без эффекта. Инфузии плазмы с положительным эффектом. Сделал вывод, что его наблюдение и случай I. Schulman являются результатом генетического дефекта плазменного фактора

ТТП – история

- 1982 Moake et al. : сверхкрупные мультимеры vWF в циркуляции у 4х больных с рецидивирующей ТТП в период ремиссии
N Engl J Med 1982; 307; 1432

four patients with the rare entity of chronic relapsing TTP. The unusually large multimers were similar to those synthesized by normal human endothelial cells and were most apparent in plasma obtained during remission. These findings indicate that chronic relapsing TTP may occur in patients with very large vWF multimers that persist in the circulation after they have been synthesized and secreted by endothelial cells.

During relapses in Patients A, C, and D, in vivo platelet agglutination was associated with decreased quantities of the large plasma VIII:vWF multimers, as compared with the quantities observed in plasma obtained during remission. This reduction may indicate “consumption” of the large plasma VIII:vWF multimers during relapse. In Patient A during relapses



ТТП история

- 1996 год: Н.–М. Tsai (Нью-Йорк, США) и M. Furlan et al. (Берн, Швейцария) опубликовали в одном номере журнала “Blood” результаты своих исследований. Независимо друг от друга ими было установлено, что у больных ТТП есть дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры мультимеров ФВБ посредством их расщепления

1998 год: Н.–М. Tsai et al. (США) и M. Furlan et al. (Швейцария) сообщили в своих статьях, опубликованных в одном номере журнала “The New England Journal of Medicine”, об обнаружении у взрослых пациентов с приобретённой ТТП аутоантител класса IgG, ингибирующих активность металлопротеазы

Доклад Кагана М.Ю.

История ТТП - ADAMTS13

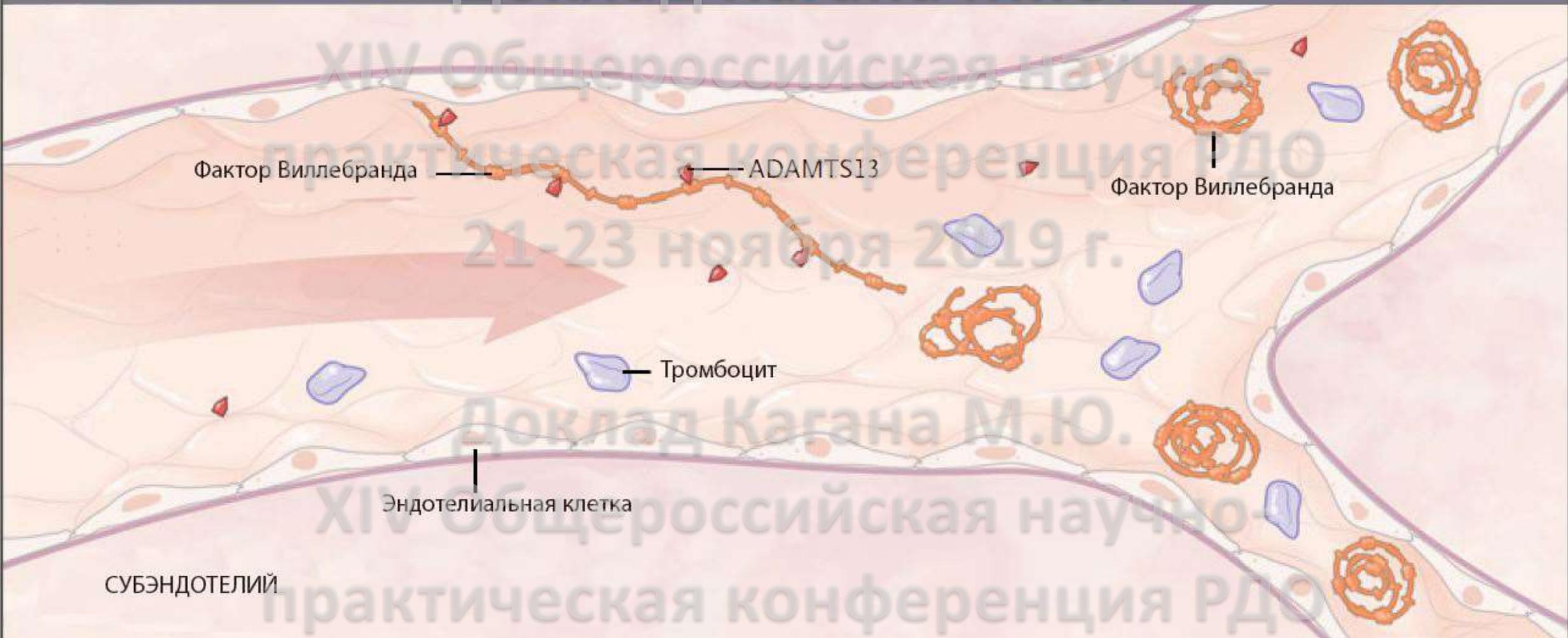
XIV Всероссийская научно-

- Gerritsen et al. (2001), Fujikawa et al. (2001), Soejima et al. (2001), Zheng et al. (2001): Protein purification from plasma, sequence analysis → Protein structure, chromosomal localization to 9q34: **ADAMTS13**
- Levy et al. (2001): Genome-wide linkage analysis in families with hereditary TTP → **ADAMTS13**, 12 different mutations accounting for 14/15 disease alleles in their families
- Kokame et al. (2002): Different nonsense/missense mutations of **ADAMTS13** in 2 families with hereditary TTP in Japan
- Plaimauer et al. (2002): Expression of recombinant ADAMTS13

ADAMTS13

НОРМАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Доклад Кагана М.Ю.



From Kremer Hovinga, Johanna A.AU , George, James N.TI - Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic - New England Journal of Medicine October 24, 2019 381(17):1653

ADAMTS13

ДЕФИЦИТ

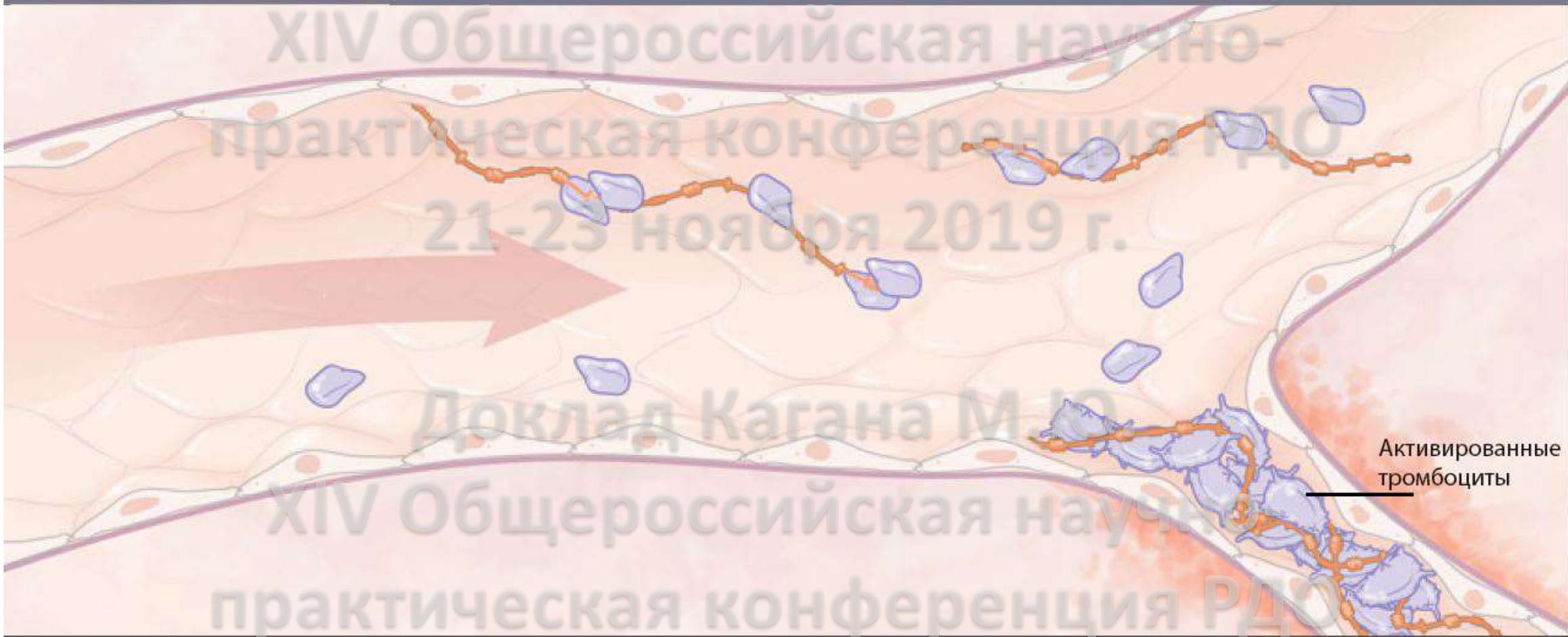
Доклад Кагана М.Ю.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Доклад Кагана М.Ю.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.



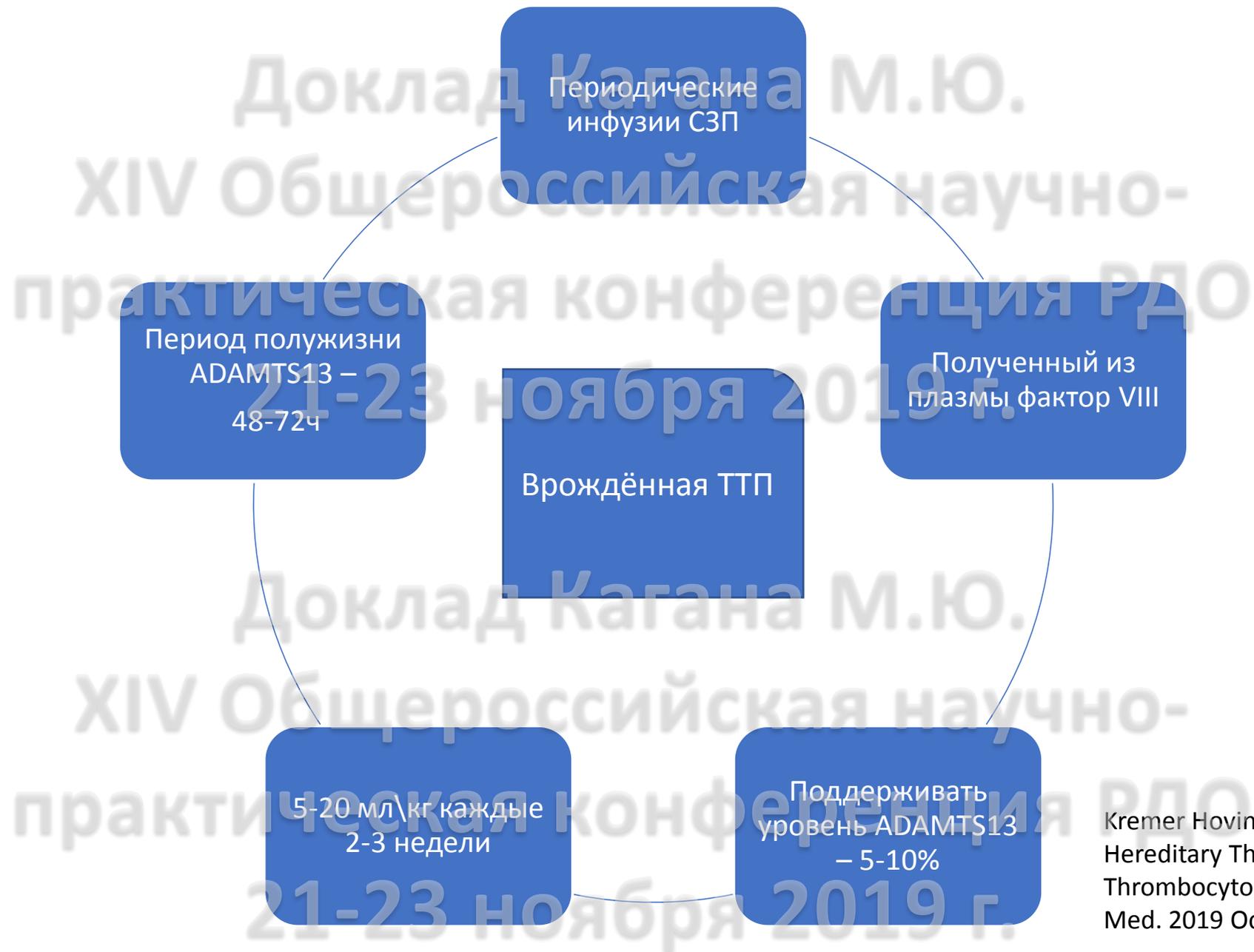
From Kremer Hovinga, Johanna A.AU , George, James N.TI - Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic - New England Journal of Medicine October 24, 2019 381(17):1653

Клинический случай 1

- Активность ADAMTS13 менее 1%
- Аутоантител нет.
- Делеция в 8 экзоне гена ADAMTS13 с.943_974del в гомозиготном

Состоянии

Переливание СЗП 10 мл\кг – через 2 дня тромбоциты 225×10^9 \л



Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1653-1662.

Клинический случай 2

- Девочка 6 лет
- В июле 2018 года отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр и появилась петехиальная сыпь на груди.
Тромбоциты $5 \times 10^9/\text{л}$, Нв 68 г/л. ОАМ без патологии.
Миелограмма – без патологии – Д-з: ИТП - внутривенно иммуноглобулин - ремиссия

Клинический случай 2

- Повторно поступила в ОДКБ в октябре 2018 года в связи с возобновлением кожного геморрагического синдрома после перенесенного ОРВИ с повышением температуры до фебрильных цифр. В ОАК – тромбоциты $12 \times 10^9/\text{л}$, Нв 100 г/л, ОАМ - эритроциты 20, протеинурия 1,0 г\л. Повторно был проведен курс терапии внутривенным иммуноглобулином- тромбоциты $301 \times 10^9/\text{л}$, Нв 114 г/л.

Клинический случай 2 - Приобретенная ТТП

- июль 2019 года петехиальная сыпь.
- Тромбоциты $8 \times 10^9 / \text{л}$,
- Нв 49 г/л,
- общий билирубин 49 мкмоль/л, ЛДГ – 1551 Е/л,
- протеинурия 1,9 г/л,
- Ретикулоциты 6%
- шизоциты 7%,
- мочевины 5,6 ммоль/л, креатинин 46,1 мкмоль/л.
- Активность ADAMTS-13 - 0%.
- Ингибиторные антитела к фактору ADAMTS-13 более 4 единиц Бетезды.
- В\в иммуноглобулин без эффекта

Эксперты рекомендуют

- Образцы крови необходимо исследовать до начала терапии плазмой
- Диагностическое обследование не должно задерживать ПО
- Когда нет возможности быстро исследовать ADAMTS13 необходимо использовать другие клинико-лабораторные критерии для оценки вероятности ТТП

Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.

Azoulay E. et al. Intensive Care Med. 2019 Oct 7. [Epub ahead of print]

Клинические предикторы глубокого дефицита ADAMTS13

Vendapudi PK (2017) - **Plasmic score**

Plasmic score – yes – 1; no -0

- Тромбоциты $<30 \times 10^9/\text{л}$
- Гемолиз (Ретикулоциты $>2.5\%$, неопределяемый гаптоглобин, или непрямой билирубин >2.0 мг/дл (34.2 мкмоль/л))
- Отсутствие злокачественной опухоли в активной стадии
- Отсутствие трансплантации солидных органов или стволовых клеток
- $\text{MCV} < 9 \times 10^{-14}$ л (отсутствие макроцитоза)
- $\text{MNO} < 1.5$
- Креатинин <2.0 мг/дл (176.8 мкмоль/л)

6 - 7, риск $> 80\%$

5- промежуточный риск

≤ 4 – низкий риск

Донлад Катана М.Ю.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Вопросы:

Плазмообмен +

- Стероиды через рот, или начинать с пульсов МП?
 - Ритуксимаб – препарат первой линии?
 - Ритуксимаб на фоне плазмообмена 1 раз в неделю, или чаще
 - Каплацизумаб?
 - Лечение рефрактерных форм и быстро рецидивирующих форм?
- Донлад Катана М.Ю.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Лечение (ишемические проявления опаснее геморрагических)

- 1) Плазмообмен – 60 мл\кг - 9 сеансов
- 2) Преднизолон с постепенным снижением дозы.
- 3) Ритуксимаб 300 мг в/в (375 мг/м²) – 4 введения – 2 раза в неделю
- 4) Тромбоциты нижняя граница нормы - через 7 дней, но через 10 дней рецидив!!!

- Вновь плазмообмен + 3 введения ритуксимаба без эффекта

Бортезомиб: 1,3 мг/м² (разовая доза=1,1мг) № 4

- Активность ADAMTS 13 – 23 %

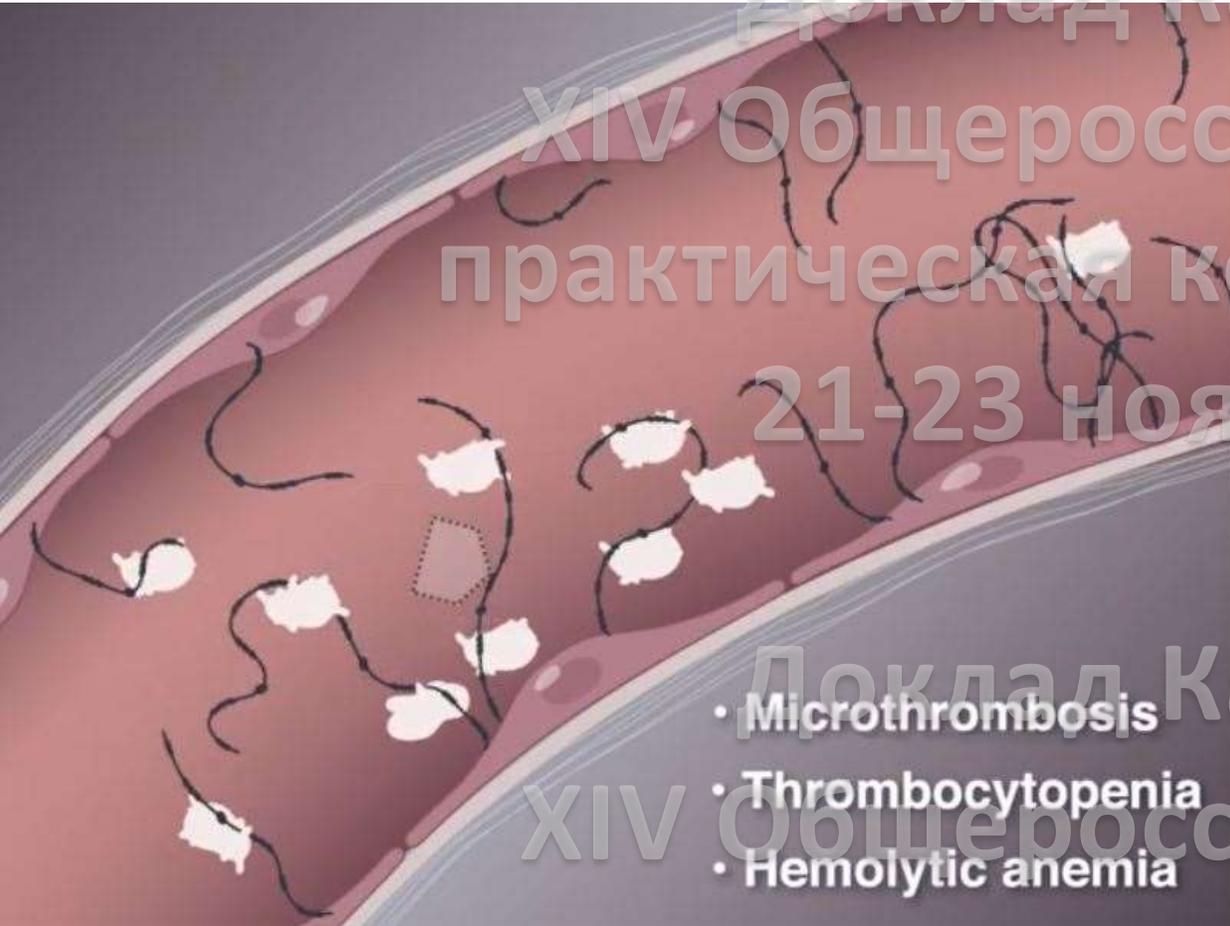
15.11.2019г Активность ADAMTS 13 – 37 %, тромбоциты 320 x 10⁹

Новое в терапии

- Иммуносупрессия – бортезомиб (bortezomib)
- Воздействие на фВ – каплацизумаб
- Заместительная терапия – рекомбинантная ADAMTS13

Доклад Кагана М.Ю.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Каплацизумаб



Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 24 2019;380(4):335-46

Bhoopalan SV, Hankins J, George J, Ryder A, Onder AM, Puri L. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Jul;66(7):e27737

Бортезомиб

Бортезомиб: 1,3 мг/м² (разовая доза=1,1мг) № 4

Активность ADAMTS 13 – 23 %

15.11.2019г Активность ADAMTS 13 – 37 %, тромбоциты 320 x 10⁹

- Eskazan A.E. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. oct 2016;95(11):1751-6.
- Pandey MR, Vachhani P, Ontiveros EP. Remission of Severe, Relapsed, and Refractory TTP after Multiple Cycles of Bortezomib. Case Rep Hematol. 2017;2017:9681832.

ТТП – проблемы диагностики

- Активность ADAMTS13 и антитела к ADAMTS13 определяются всего в одной лаборатории в стране
- Доступ одноразовый на этапе дифференциальной диагностики с аГУС
- При низком ADAMTS13 и исключении аГУС – могут быть проблемы с определением антител
- Как обеспечить мониторинг?