

## Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

Ν.Ι. Αναγνωστόπουλος,<sup>1</sup>  
Α. Τσακρή<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Αιματολογική Κλινική,  
<sup>2</sup>Αιματολογικό Εργαστήριο, ΠΓΝΑ  
«Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

Thrombotic  
thrombocytopenic purpura  
and hemolytic uremic syndrome

*Abstract at the end of the article*

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) είναι μια ασυνήθης πολυοργανική διαταραχή, η οποία σε μερικές περιπτώσεις σχετίζεται με προδιαθεσιακούς παράγοντες, όπως η εγκυμοσύνη, οι κακοήθειες, η λήψη ορισμένων φαρμάκων, η μεταμόσχευση μυελού των οστών και η HIV-λοίμωξη. Στους ενήλικες, το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (hemolytic uremic syndrome, HUS) και η TTP είναι καταστάσεις κλινικά και ιστοπαθολογικά μη διακριτές, εκτός από τη βαρύτητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η παθολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του ενδοθηλίου των αγγείων και των αιμοπεταλίων σε ορισμένα όργανα οδηγεί σε θρόμβωση, υπερπλησία των ενδοθηλιακών κυττάρων, φλεγμονώδη αντίδραση και μικροαγγειακή αιμόλυση. Η προσβολή του ενδοθηλίου και η επακόλουθη απόπτωση –η οποία οφείλεται σε άγνωστο παράγοντα του πλάσματος– συνεπάγεται την απελευθέρωση πολυμερών του παράγοντα von Willebrand «ασυνήθως μεγάλου μοριακού βάρους», τα οποία διευκολύνουν την προσκόλληση των αιμοπεταλιακών μικροθρόμβων στο αγγειακό τοίχωμα. Τα πρόσφατα ευρήματα σχετικά με την πλήρη έλλειψη μεταλλοπρωτεάσης του παράγοντα von Willebrand στη χρόνια υποτροπιάζουσα μορφή της TTP (η οποία είναι συχνά οικογενής), την εξουδετέρωση του ενζύμου από ειδικό αυτοαντίσωμα στη συνηθέστερη οξεία μορφή της νόσου (το οποίο εμφανίζεται παροδικά και εξαφανίζεται με την ύφεση) και τα φυσιολογικά επίπεδα της μεταλλοπρωτεάσης, σε συνδυασμό με την απουσία αυτοαντισώματος στο HUS, συνέβαλαν σημαντικά στην αποσαφήνιση της παθογένειας του συνδρόμου. Η πλάσμαφαίρεση παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

### Λέξεις ευρετηρίου

Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο  
Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα  
Μεταλλοπρωτεάση του παράγοντα  
von Willebrand  
Παράγοντας von Willebrand  
Πλάσμαφαίρεση

Υποβλήθηκε 17.9.2001

Εγκρίθηκε 30.9.2001

### 1. Η ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΟΡΙΟΘΕΤΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗΣ ΠΟΡΦΥΡΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟΥ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) είναι μια γενικευμένη μορφή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Η πρώτη περιγραφή του συνδρόμου έγινε το 1924 από τη Moschowitz.<sup>1</sup> Η θρομβωτική διαταραχή οφείλεται σε ενδαγγειακή συγκόλληση αιμοπεταλίων στη μικροκυκλοφορία και συνοδεύεται από αιμόλυση λόγω κατακερματισμού των ερυθροκυττάρων κατά τη διέλευσή τους από τα μερικώς αποφραγμένα αρτηρίδια και τριχοειδή.

Σύμφωνα με τις παραδοσιακές αντιλήψεις, ο νοσολογικός ορισμός της TTP βασιζόταν σε 5 διαγνωστικά κριτήρια: πυρετική κίνηση, αναιμία, θρομβοπενία, νε-

φρική δυσλειτουργία και ασταθή νευρολογικά σημεία και συμπτώματα. Σήμερα όμως είναι γνωστό ότι η συνύπαρξη των φαινομένων αυτών παρατηρείται μόνο στο 40% των περιπτώσεων και η TTP ορίζεται γενικότερα ως σύνδρομο μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας και θρομβοπενίας με αρνητικές αντιδράσεις Coombs, που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλα αίτια. Η υιοθέτηση του νέου ορισμού συνεπάγεται τη δυνατότητα διάγνωσης της νόσου με τις πρώτες εκδηλώσεις και τη διεύρυνση του φάσματος των διαταραχών που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της TTP.<sup>2,3</sup>

Η πρώτη περιγραφή του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (hemolytic uremic syndrome, HUS) εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία το 1955 και αφορούσε 5 παιδιά. Από πολλούς, το HUS θεωρείται το «παιδιατρικό ισο-

δύναμο» της TTP. Πράγματι, τα δύο νοσήματα έχουν εν πολλοίς ταυτόσημους κλινικούς και ιστοπαθολογικούς χαρακτήρες. Η TTP εμφανίζεται συνήθως στους ενήλικες με έκδηλη νευρολογική σημειολογία, ενώ το HUS προσβάλλει κυρίως παιδιά, με κυρίαρχο στοιχείο τη νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, στο 30% των παιδιών με HUS συνυπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα και στην πλειονότητα των ενηλίκων με TTP διαπιστώνεται νεφρική συμμετοχή. Επιπλέον, η αντίληψη περί μη ανταπόκρισης των ασθενών με HUS στην πλασμαφαίρεση δεν φαίνεται να ευσταθεί. Η άποψη αυτή φαίνεται ότι προέρχεται από εμπειρικές παρατηρήσεις ως προς τη βραδύτητα της αποκατάστασης της νεφρικής δυσλειτουργίας συγκριτικά με την αιματολογική και νευρολογική ανάκαμψη.<sup>4</sup> Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, όμως, η πλασμαφαίρεση βελτιώνει ουσιαστικά την έκβαση των ασθενών τόσο στην TTP όσο και στο HUS, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>5,6</sup> Εξαιρέση αποτελούν ορισμένες περιπτώσεις του HUS στην παιδική ηλικία με διακριτή αιτιολογική βάση και παθολογοανατομική εικόνα και άριστη πρόγνωση, για τις οποίες οι πλασμαφαίρεσεις δεν είναι αναγκαίες.

Στην πλειονότητα των ενηλίκων, η TTP και το HUS είναι εξαιρετικά δύσκολο να διακριθούν και η κλινική αντιμετώπιση των ασθενών δεν διαφοροποιείται. Για τους λόγους αυτούς, πολλοί συγγραφείς θεωρούν τις δύο διαταραχές ως εκδηλώσεις ενός κοινού συνδρόμου (TTP/HUS), που διαφέρουν μόνο ως προς το βαθμό συμμετοχής των οργανικών συστημάτων.

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με δεδομένα από τις ΗΠΑ, η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι σήμερα 3,7 περιπτώσεις ανά 100.000, ενώ η αντίστοιχη εκτίμηση για την περίοδο 1970–1973 ήταν μόλις 0,4 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατ' έτος. Όπως προέκυψε από μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη επί 4.523 ασθενών, οι οποίοι κατέληξαν λόγω TTP μεταξύ 1986 και 1991, η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν 41,7 έτη (με εύρος 18–72 έτη) και η αναλογία ανδρών προς γυναίκες ήταν 1:1,7 για το σύνολο των περιπτώσεων (1:3,2 για ασθενείς ηλικίας 20 ετών). Λαμβανομένου υπόψη ότι στο διάστημα αυτό η εφαρμογή περισσότερο αποτελεσματικών θεραπευτικών μεθόδων έχει περιορίσει τη θνητότητα από 90% σε 30%, προκύπτει ότι σε μία 20ετία η συχνότητα της νόσου αυξήθηκε κατά 7,5 φορές.<sup>7</sup> Στον Καναδά, την τελευταία 5ετία αναφέρονται περίπου 200 νέες περιπτώσεις κατ' έτος, με διάμεση ηλικία προσβολής τα 35 έτη. Το ποσοστό των ασθενών ηλικίας άνω των 50 ετών περιορίζεται σε 18%. Πιθανότατα, τα δεδομένα αυτά υ-

ποτιμούν τόσο την πραγματική επίπτωση, όσο και την πραγματική θνητότητα της νόσου, δεδομένου ότι η εμφάνιση είναι οξεία και η πλειονότητα των θανάτων παρατηρείται εντός των πρώτων 48 ωρών από την έναρξη των εκδηλώσεων.<sup>3</sup> Δεν υπάρχουν ενδείξεις για γεωγραφική ή κοινωνική κατανομή της νόσου, αλλά στο 25–50% των περιπτώσεων το σύνδρομο εμφανίζεται σε ασθενείς με προϋπάρχοντα ιατρικά προβλήματα. Άλλες μελέτες πιθανολογούν γενετικούς παράγοντες προδιαθεσικούς και κυρίως την έλλειψη του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας DR53.<sup>8</sup>

## 3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Παρά την εντατική έρευνα, η αιτιολογική βάση του συνδρόμου TTP/HUS παραμένει ασαφής. Αν και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια αφορά συνήθως νεαρά υγιή άτομα, συχνά εκδηλώνεται ως επιπλοκή άλλων παθολογικών καταστάσεων, μεταξύ των οποίων οι συστηματικές λοιμώξεις, τα αυτοάνοσα νοσήματα, η γενικευμένη καρκινωμάτωση, η HIV-λοίμωξη, μετά από λήψη αντιμικροβιακών ή κυτταροτοξικών παραγόντων, μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στα πλαίσια του συνδρόμου HELLP, που χαρακτηρίζεται από αιμόλυση, θρομβοπενία και αύξηση των ηπατικών ενζύμων στον ορό (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count). Ορισμένοι συγγραφείς εκφράζουν επιφυλάξεις σχετικά με το εάν αυτές οι μορφές «δευτεροπαθούς» μικροαγγειοπάθειας αποτελούν «γνήσιες» περιπτώσεις TTP,<sup>2</sup> αλλά, δεδομένου ότι η παρέμβαση για την ανάταξη του συνδρόμου είναι κοινή, ο προβληματισμός αυτός δεν επηρεάζει άμεσα τις αρχικές θεραπευτικές ενέργειες.

Σαφέστερα είναι τα δεδομένα σχετικά με την αιτιολογία του HUS στην παιδική ηλικία. Σε πολλές περιπτώσεις (οι οποίες αναφέρονται και ως «επιδημικές», σε αντιπαράθεση προς τις «σποραδικές») προηγείται αιμορραγικό διαρροϊκό σύνδρομο, για το οποίο ευθύνονται συγκεκριμένα στελέχη της *E. coli*, συνήθως το 0157:H7 και λιγότερο συχνά το 0103:H2.<sup>9,10</sup> Οι μικροοργανισμοί αυτοί παρασιτούν στο γαστρεντερικό σύστημα των βοοειδών και προσβάλλουν τον άνθρωπο μετά από κατανόηση μολυσμένου κρέατος ή μη παστεριωμένου γάλακτος. Υπολογίζεται ότι το HUS εμφανίζεται στο 15% των μολυσμένων παιδιών και αποδίδεται στην τοξίνη shiga (ή βεροτοξίνη), η οποία προκαλεί νέκρωση των επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Έχει διαπιστωθεί ότι υποδοχείς της τοξίνης shiga εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα του σπειράματος των μικρών παιδιών, αλλά όχι και των ενηλίκων, γεγονός που ερμηνεύει εν προκειμένω την εκλεκτικότητα της νεφρικής

προβολής ως προς την ηλικία.<sup>11</sup> Είναι αξιοσημείωτο ότι η χρήση ορισμένων αντιβιοτικών στην αντιμετώπιση της μικροβιακής διάρροιας επάγει την έκφραση του γονιδίου της τοξίνης shiga και, συνεπώς, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση HUS. Η θεωρητική αυτή πρόβλεψη έχει απόλυτα επιβεβαιωθεί στην πράξη. Έτσι, από μια τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών με τεκμηριωμένη γαστρεντερική λοίμωξη από *E. coli* 0157:H7 προέκυψε ότι η χρήση αντιβιοτικών αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης HUS, με σχετικό κίνδυνο 17,3.<sup>12,13</sup>

Αντίθετα, στους ενήλικες η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν σχετίζεται με γαστρεντερικές λοιμώξεις και εμφανίζεται συχνά ως επιπλοκή των μεταστατικών κακοηθειών ή της αντινεοπλασματικής θεραπείας.<sup>14,15</sup>

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δεδομένου ότι η έγκαιρη εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης έχει θεαματικά αποτελέσματα στην έκβαση, η βασική αρχή της αρχικής κλινικής προσέγγισης των ασθενών με υποψία TTP/HUS έχει μετατοπιστεί από την τεκμηρίωση της διάγνωσης προς την πιθανολόγηση του συνδρόμου και στην έναρξη των θεραπευτικών χειρισμών το συντομότερο δυνατόν. Παράλληλα, ο γιατρός οφείλει να βρίσκεται σε διαρκή εγρήγορση για τη στοιχειοθέτηση της ορθής διάγνωσης και κυρίως για τη διάκριση της ιδιοπαθούς TTP/HUS από άλλες μορφές μικροαγγειοπαθητικής αιμόλυσης, που επιπλέκουν άλλα υποκείμενα νοσήματα.<sup>2</sup>

Μολονότι η εισβολή του συνδρόμου είναι συνήθως οξεία και θορυβώδης, ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάζουν σε πρώτο στάδιο μόνο θρομβοπενία, χωρίς ενδείξεις κατακερματισμού ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στις περιπτώσεις αυτές η αναιμία εμφανίζεται αιφνίδια, με σημαντική πτώση του αιματοκρίτη. Για την πιθανολόγηση της διάγνωσης απαιτούνται και οι δύο διαταραχές, ενώ τα άλλα συμπτώματα και σημεία μπορούν να αξιοποιηθούν επικουρικά για την ενίσχυση της διαγνωστικής υπόνοιας. Αναλυτικά, τα διαγνωστικά κριτήρια της TTP/HUS φαίνονται στον πίνακα 1.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, μετά την έναρξη της πλασμαφαίρεσης, θα πρέπει να διαπιστωθεί εάν η TTP/HUS αναπτύσσεται στα πλαίσια άλλης διαταραχής. Αυτό είναι επιβεβλημένο, δεδομένου ότι ορισμένες από τις παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να πυροδοτήσουν το σύνδρομο δεν είναι πάντοτε ευδιάκριτες, ενώ η αιτιολογική τους αντιμετώπιση ενδέχεται να είναι επίσης άμεσης προτεραιότητας. Η ανάγκη αυτής της διάκρισης

**Πίνακας 1.** Διαγνωστικά κριτήρια TTP/HUS.

---

<i>Κύρια διαγνωστικά κριτήρια</i>
Θρομβοπενία
Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (=σύνδρομο κατακερματισμού ερυθρών + ενδείξεις επιταχυνόμενης ερυθροποίησης + αρνητική άμεση αντίδραση Coombs)
Απουσία άλλης ερμηνείας για τη θρομβοπενία και την αναιμία
<i>Συνήθεις κλινικές διαταραχές</i>
Νεφρική δυσλειτουργία (πρωτεϊνουρία ή αιματοουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, σπανιότερα ολιγουρία)
Νευρολογικές διαταραχές (πτώση του επιπέδου συνείδησης, σπανιότερα εστιακά σημεία)
Μυϊκή αδυναμία (δυσανάλογη προς το βαθμό της αναιμίας)
Κοιλιακά συμπτώματα (άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια)
Πυρετική κίνηση

---

είναι εμφανής στις προτάσεις για τη νοσολογική ταξινόμηση της TTP/HUS. Ένα από τα επικρατέστερα συστήματα ταξινόμησης του συνδρόμου περιγράφεται στον πίνακα 2.

Αν και η συνηθέστερη μορφή δευτεροπαθούς TTP/HUS αφορά το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren, η οζώδης πολυαρτηρίτιδα, η σκληροδερμία και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.<sup>16</sup> Οι περιπτώσεις φαρμακευτικής αιτιολογίας είναι επίσης συνηθισμένες. Ένα από τα κοινόχρηστα φάρμακα που προκαλεί TTP/HUS μέσω αλλεργικού μηχανισμού είναι η τικλοπιδίνη και μια νεότερη συγγενής ουσία, η κλοπιδογρέλη.<sup>17,18</sup> Η συχνότητα της επιπλοκής μετά από λήψη τικλοπιδίνης υπολογίζεται σε 1:5000. Οι εκδηλώσεις

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση TTP/HUS.

---

<i>Ιδιοπαθής TTP/HUS</i>
Οξεία μορφή
Χρονία/υποτροπιάζουσα μορφή
Οικογενής μορφή
<i>Δευτεροπαθής TTP/HUS</i>
Φαρμακευτικά αίτια
Αλλεργική αντίδραση (κινίνη, τικλοπιδίνη)
Δοσοεξαρτώμενη αντίδραση (μπομυκίνη, κυκλοσπορίνη, πεντοστατίνη, γεμισπαβίνη)
Λοιμώξεις
Αιμορραγική διάρροια ( <i>E. coli</i> 0157:H7)
Γενικευμένες λοιμώξεις (CMV, HIV, ασπεργίλλωση, βακτηριαμία)
Συστηματικά/αυτοάνοσα νοσήματα
Κακοήθης υπέρταση
Γενικευμένη καρκινωμάτωση
Μεταμόσχευση μυελού των οστών
Εγκυμοσύνη (προεκλαμψία/εκλαμψία, σύνδρομο HELLP)

---

της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας εμφανίζονται συνήθως τον πρώτο μήνα της αγωγής και οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην πλασμαφαίρεση.

Σύμφωνα με ορισμένα δεδομένα, σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με TTP/HUS (έως και 14%) διαπιστώνεται οροθετικότητα ως προς τον HIV.<sup>19</sup> Άλλες μελέτες, όμως, ενώ αναγνωρίζουν την παρουσία σχιστοκυττάρων στο 25% των νοσηλευόμενων ασθενών, περιορίζουν τη συχνότητα της «επίσημης» θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας σε 7%.<sup>20</sup> Γενικά, η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ TTP/HUS και υποκείμενης λοίμωξης συχνά παρουσιάζει δυσκολίες, δεδομένου ότι η πυρετική κίνηση είναι μια από τις συννηθέστερες εκδηλώσεις του συνδρόμου. Η συνύπαρξη ρίγους, πάντως, υποδηλώνει την παρουσία παθογόνου μικροοργανισμού στην κυκλοφορία.<sup>8</sup>

Ιδιαίτερο θεωρητικό και κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η TTP/HUS που επιπλέκει την αυτόλογη και αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, με συχνότητα 0,7% και 6,3%, αντίστοιχα. Στην αυτόλογη μεταμόσχευση, το σύνδρομο δεν σχετίζεται με προηγούμενη χρήση κυκλοσπορίνης. Αντίθετα, η χορήγηση του φαρμάκου αποτελεί αποτελεσματικό θεραπευτικό μέσο για τον έλεγχο της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, πιθανότατα μέσω επίδρασης επί των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία καταλήγει στην παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, ενός αναστολέα της ενεργοποίησης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Στην αλλογενή μεταμόσχευση μυελού (αλλά και στη μεταμόσχευση ήπατος και νεφρών), η χορήγηση κυκλοσπορίνης αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση TTP/HUS, αν και στην παθογένεια του συνδρόμου ενδέχεται να εμπλέκεται και η νόσος από την αντίδραση του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (graft versus host disease, GvHD). Εδώ, η κυκλοσπορίνη κατά τα φαινόμενα προκαλεί βλάβη στο ενδοθήλιο, ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα θρομβοπλαστίνης και έκλυση ενδοθηλίνης. Σε αρκετές περιπτώσεις, οι εκδηλώσεις αναστρέφονται πλήρως με τη διακοπή του φαρμάκου. Αντίθετα, η ανταπόκριση στην πλασμαφαίρεση είναι ικανοποιητική μόνο στο 30% των περιπτώσεων και η συνολική θνητότητα υπολογίζεται σε 86%.<sup>21</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η νεότερη μικρογαλακτώδης μορφή της κυκλοσπορίνης (Neoral) θεωρείται περισσότερο επικίνδυνη για την πυροδότηση της TTP/HUS συγκριτικά με το παραδοσιακό σκεύασμα (Sandimmune), πιθανότατα λόγω ταχύτερης και πληρέστερης απορρόφησης.<sup>22</sup>

Τέλος, η TTP/HUS αποτελεί μια αναγνωρισμένη επιπλοκή της εγκυμοσύνης, με υψηλή μητρική και περιγεννητική θνητότητα (50–80%). Είναι αξιοσημείωτο ότι στις περιπτώσεις αυτές η αναιμία και η θρομβοπενία δεν α-

φορούν το έμβρυο, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο εκλυτικός παράγοντας δεν διέρχεται τον πλακούντα. Η ανταπόκριση στην πλασμαφαίρεση είναι ικανοποιητική.<sup>23</sup>

## 5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η θρομβοπενία αποτελεί σταθερό εύρημα, αλλά ταυτόχρονα είναι και η ισχυρότερη εργαστηριακή προγνωστική παράμετρος. Ειδικότερα, όπως προκύπτει από τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα πολυκεντρική μελέτη, η θνητότητα υπολογίζεται σε 32% με επίπεδο αιμοπεταλίων κάτω των 20.000/μL, έναντι 18% για υψηλότερες τιμές.<sup>24</sup> Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν εξαρχής αναιμικοί, με μέση τιμή συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης 8,9 g/dL (εύρος 5,3–14,0 g/dL). Η δικτυοερυθροκυττάρωση και η σχιστοκυττάρωση είναι χαρακτηριστικά στοιχεία του συνδρόμου. Ο κατακερματισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν οφείλεται μόνο στη διέλευσή τους από τα μερικώς αποφραγμένα αγγεία στη μικροκυκλοφορία, αλλά και στην προσκόλλησή τους επί του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου (μέσω του CD36, της θρομβοσπονδίνης και μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand), απ' όπου αποκολλώνται βίαια λόγω των διαταραχών της ροής.<sup>25</sup> Η αναιμία οφείλεται κυρίως στην αιμόλυση, αλλά ενδέχεται να υποκρύπτει και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία.

Η ενδαγγειακή αιμόλυση οδηγεί σε μείωση του επιπέδου των αιμοσφαιρινών, αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης και σημαντική άνοδο των επιπέδων της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), η οποία όμως αντανακλά και τη γενικευμένη ιστική υποξία.<sup>3</sup> Από τα άλλα ηπατικά ένζυμα, ενδέχεται να είναι αυξημένη η αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού (AST), όχι μόνο λόγω των μικροθρομβώσεων, αλλά και λόγω των σπασμών, στις περιπτώσεις με συμμετοχή του νευρικού συστήματος.<sup>26</sup> Νεφρική δυσλειτουργία διαπιστώνεται αρχικά περίπου στο 1/5 των ασθενών.<sup>24</sup>

Στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών υπάρχουν ενδείξεις αυτοάνοσης διαταραχής, κυρίως ανοσοσυμπλέγματα στην κυκλοφορία, τα οποία εμμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σχεδόν στο σύνολο των περιπτώσεων ανευρίσκονται αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα. Συνήθη είναι και τα αντιενδοθηλιακά αντισώματα, όπως και τα αντισώματα έναντι του παράγοντα συγκόλλησης των αιμοπεταλίων (platelet aggregating factor, PAF).

Με την έναρξη των συμπτωμάτων, οι δοκιμασίες πήξεως είναι κατά κανόνα φυσιολογικές. Ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών εντοπίζονται διάφορα παθολογικά πολυμερή του παράγοντα von Willebrand (von Willebrand factor, vWF). Όπως εξηγείται στη συνέχεια, ιδιαίτερη παθοφυσιολογική σημασία φαίνεται ότι έχουν

τα λεγόμενα «ασυνήθως μεγάλου μοριακού βάρους» (unusually large, ULvWF) πολυμερή, μέσω των οποίων προσκολλώνται στο ενδοθήλιο όχι μόνο αιμοπετάλια αλλά και ερυθρά αιμοσφαίρια.<sup>25</sup> Γενικά, οι ειδικές δοκιμασίες των μηχανισμών της αιμόστασης αποκαλύπτουν μια κατάσταση υπερπηκτικότητας με παράλληλη επιβράδυνση του ρυθμού ινωδόλυσης. Ανευρίσκονται, δηλαδή, αυξημένα επίπεδα του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης III (thrombin-antithrombin III, TAT III), θρομβομοδουλίνης (thrombomodulin, TM), D-διμερών (D-dimers), ιντερλευκίνης 6 (interleukin-6, IL-6) και διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 (soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R), ενώ ταυτόχρονα διαπιστώνεται ελάττωση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, t-PA) και αύξηση του αντίστοιχου αναστολέα (plasminogen activator inhibitor, PAI). Στο 25% των ασθενών, τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (fibrin degradation products, FDPs) είναι αυξημένα (>1:32), αλλά το εύρημα αυτό ενδέχεται να αποτελεί ψευδώς θετικό δείκτη ινωδόλυσης και να οφείλεται σε υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα. Σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει και άλλος μηχανισμός θρομβοφιλίας, όπως η εξάντληση της πρωτεΐνης S.<sup>8</sup> Υπενθυμίζεται ότι και στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη διαπιστώνεται ινωδόλυση, αλλά εδώ ο ινωδολυτικός μηχανισμός επιταχύνεται. Επισημαίνεται, επίσης, ότι σε περιπτώσεις εκτεταμένης ιστικής νέκρωσης η TTP/HUS μπορεί να πυροδοτήσει διάχυτη ενδαγγειακή πήξη μέσω σύνδεσης του παράγοντα VIIa με τον ιστικό παράγοντα της πήξης, ο οποίος απελευθερώνεται από τα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>24</sup>

Στην ενδοθηλιακή βλάβη οφείλονται και τα αυξημένα επίπεδα ιντρώδων, που ανευρίσκονται συχνά στην TTP/HUS. Σύμφωνα με ορισμένα δεδομένα, η IL-1, η IL-6 και ο α-παράγοντας νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) αυξάνονται μόνο στην ιδιοπαθή θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και όχι στις δευτεροπαθείς μορφές του συνδρόμου.<sup>27</sup>

## 6. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Η θεμελιώδης ιστική βλάβη στην TTP/HUS έγκειται στη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Στην πρώτη περιγραφή του συνδρόμου, η Moschowitz χαρακτήρισε τους θρόμβους ως «θρόμβους υαλίνης»,<sup>1</sup> προκειμένου να υπογραμμίσει το γεγονός ότι αποτελούνται από αιμοπεταλιακές συγκολλησεις και περιέχουν ελάχιστο ινώδες. Σήμερα είναι γνωστό ότι οι μικροθρόμβοι χαρακτηρίζονται από αφθονία πολυμερών του vWF (τα οποία σταθεροποιούν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων), με ελάχιστο ινώδες ή ινωδογόνο,<sup>26</sup> σε πλήρη αντίθεση με τους

θρόμβους στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Οι θρομβώσεις αφορούν τη μικροκυκλοφορία και εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο, τον αμφιβληστροειδή, το μυοκάρδιο, το σπλήνα, τους νεφρούς, το πάγκρεας, τα επινεφρίδια, το δέρμα και το έντερο, ενώ χαρακτηριστικά σπανίζουν στους πνεύμονες και το ήπαρ. Οι αλλοιώσεις του ενδοθηλίου συνίστανται αρχικά σε κυτταρική ενεργοποίηση και υπερπλασία του έσω χιτώνα των αγγείων και στη συνέχεια σε αποκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τη βασική μεμβράνη, γεγονός που ερμηνεύει την εμφάνισή τους στην περιφέρεια. Όπως εξηγείται αναλυτικά στη συνέχεια, η προσβολή του ενδοθηλίου οφείλεται στη διαδικασία της απόπτωσης.

Η νεφρική μικροαγγειοπάθεια αποτελεί σταθερό εύρημα σε όλες τις περιπτώσεις, αλλά έχει διακριτούς χαρακτήρες στο «επιδημικό» παιδιατρικό HUS, όπου προηγείται αιμορραγική διάρροια. Εδώ οι θρόμβοι είναι πλούσιοι σε ινώδες και παρατηρούνται και σε μεγαλύτερα αγγεία, ενώ απουσιάζει η υπερπλασία του ενδοθηλίου.

Η βιοψία του σπλήνα και των ούλων επιβεβαιώνει ιστολογικά τη νόσο στο 72% και 39% των περιπτώσεων, αντίστοιχα.<sup>26</sup> Λιγότερο ενδεικτική είναι η βιοψία του δέρματος (10%). Ούτως ή άλλως, η εγκατάσταση των ιστολογικών αλλοιώσεων εξαρτάται από τη φάση του συνδρόμου και η διάγνωση της TTP/HUS είναι κατά βάση κλινική.

## 7. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Σταθερό χαρακτηριστικό της TTP/HUS είναι η διάσπαρτη και εν πολλοίς αναστρέψιμη θρόμβωση στη μικροκυκλοφορία. Στην παθογένεια του συνδρόμου εμπλέκονται κυτταρικοί παράγοντες (αιμοπετάλια, ενδοθήλιο) και στοιχεία του πλάσματος (vWF, πρωτεολυτικά ένζυμα). Η συμμετοχή των παραγόντων αυτών, σε συνάρτηση με τη μορφή και το στάδιο της νόσου, αναλύεται στη συνέχεια.

### 7.1. Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων

Βασική προϋπόθεση για το σχηματισμό των μικροθρομβώσεων είναι η αυξημένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Στην οξεία φάση της νόσου ανευρίσκονται στο περιφερικό αίμα των ασθενών συγκολλησεις αιμοπεταλίων και αιμοπεταλίων-πολυμορφοκυττάρων.<sup>28,29</sup> Τα αθροίσματα αυτά προσκολλώνται στο αγγειακό τοίχωμα, γεγονός που ερμηνεύει τη «θρομβοπενία από υπερκατανάλωση» και την ενδαγγειακή αιμόλυση λόγω της μειωμένης βατότητας στη μικροκυκλοφορία. Οι αιμοπεταλικοί θρόμβοι σταθεροποιούνται και συγκρατούνται στο ενδοθήλιο μέσω των πολυμερών του vWF, ενώ η σύν-

δεση των αιμοπεταλίων προς τα πολυμορφοπύρνα διευκολύνει την προσκόλλησή τους στο αγγειακό τοίχωμα. Εκτός από τη συμμετοχή των παραγόντων του πλάσματος, είναι πιθανό η παθολογική συμπεριφορά των αιμοπεταλίων να οφείλεται και στην απρόσφορη ενεργοποίησή τους μέσω άλλου μηχανισμού. Πράγματι, με εφαρμογή κυτταρομετρικών μεθόδων και χρήση του CD62, διαπιστώνεται στην οξεία φάση της νόσου η παρουσία αθροίσεων ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία. Το εύρημα περιορίζεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και εξαφανίζεται με την ύφεση. Αποτελεί, επομένως, ιδιαίτερα χρήσιμο δείκτη της δραστηριότητας της νόσου και της πρόβλεψης των υποτροπών, δεδομένου ότι επανεμφανίζεται πριν από τις κλινικές και άλλες εργαστηριακές διαταραχές.<sup>30</sup>

Τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα αποτελούν συνηθέστατο εύρημα στην TTP/HUS, αλλά η παθοφυσιολογική τους σημασία δεν έχει αποσαφηνιστεί. Στο 85% των ασθενών ανευρίσκονται αντισώματα έναντι του CD36, ενός μεταγωγέα σήματος που εντοπίζεται και σε άλλους ιστούς με διαφορετικές ισομορφές. Είναι αξιοσημείωτο ότι το CD36 εκφράζεται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών, αλλά όχι των μεγάλων αγγείων. Είναι συνεπώς πιθανό η παθογενετική δράση των αντι-CD36 αντισωμάτων να αφορά τη δέσμευσή τους στο ενδοθήλιο και όχι στα αιμοπετάλια.<sup>31</sup> Άλλωστε, η παρουσία τους διαπιστώνεται και σε άλλες καταστάσεις υπερπηκτικότητας και συσχετίζεται ισχυρά με τις θρομβωτικές επιπλοκές.<sup>32</sup>

Η ελάττωση της γλυκοπρωτεΐνης Ib (glycoprotein Ib, GPIb) των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι οφείλεται στη δέσμευσή της από τον vWF και δεν αποτελεί ένδειξη ενδογενούς διαταραχής. Επίσης, οι παλαιότερες αναφορές για ανεπάρκεια της προσταγλανδίνης I<sub>2</sub> (prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), ενός ρυθμιστικού αντιθρομβωτικού παράγοντα, δεν επιβεβαιώνεται από νεότερες μελέτες.<sup>8</sup>

## 7.2. Η συμμετοχή του ενδοθηλίου

Η συστηματική ενδοθηλιακή βλάβη αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα στην παθογένεια της TTP/HUS. Το σύνολο των κυτταρικών αλλοιώσεων είναι απόλυτα συμβατό με το φαινόμενο της απόπτωσης. Έχει διαπιστωθεί ότι η απόπτωση του ενδοθηλίου οφείλεται σε διαλυτό παράγοντα, δεδομένου ότι μπορεί να αναπαραχθεί πειραματικά στη μικροκυκλοφορία με έκθεση σε πλάσμα ασθενών.<sup>3</sup> Συγκεκριμένα, το πλάσμα ασθενών με TTP/HUS (αλλά όχι και των παιδιών με «επιδημικό» HUS) επάγει την έκφραση του μορίου Fas (CD95) και στη συνέχεια οδηγεί σε αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Η δράση αυτή περιορίζεται στα αρτηρίδια και τα τριχοειδή, αλλά δεν επηρεάζει τα μικρά αγγεία της στεφανιαίας,

της πνευμονικής και της ηπατικής κυκλοφορίας. Αυτό υποδηλώνει τη συμμετοχή και άλλων παραγόντων, όπως πιθανότατα των αντι-CD36 αντισωμάτων. Ο κυτταρικός θάνατος συνεπάγεται την αποκάλυψη της θρομβογόνου επιφάνειας στο υπενδοθήλιο και την απελευθέρωση του vWF στην κυκλοφορία. Η αύξηση της TM και η ελάττωση της AT III και της πρωτεΐνης C αποτελούν τους πλέον αξιόπιστους δείκτες για το μέγεθος της ενδοθηλιακής βλάβης και, επιπλέον, συσχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών.<sup>33,34</sup>

## 7.3. Η συμμετοχή του vWF και των πρωτεολυτικών ενζύμων

Είναι απολύτως βέβαιο ότι στην TTP/HUS η συγκόλληση των αιμοπεταλίων και η προσκόλλησή τους στο αγγειακό τοίχωμα οφείλεται στη δράση παραγόντων του vWF που απελευθερώνονται από τα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Είναι επίσης επιβεβαιωμένο ότι η παθογένεια του συνδρόμου περιλαμβάνει διαταραχές στην επεξεργασία του vWF<sup>25</sup> και την εμφάνιση παθολογικών πολυμερών του στο πλάσμα.<sup>35</sup> Οι μελέτες σχετικά με τη σύνθεση των πολυμερών αυτών και τη δραστηριότητα των ενζύμων που εμπλέκονται στην επεξεργασία του vWF κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα, γεγονός που αρχικά δημιούργησε σύγχυση και επέτεινε την ασάφεια ως προς τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Ωστόσο, οι τελευταίες εξελίξεις στις γνώσεις μας σχετικά με τη φυσιολογία του vWF και τη δράση της αντίστοιχης μεταλλοπρωτεάσης, ενός ενζύμου κεφαλαϊώδους σημασίας για το μεταβολισμό του, επέτρεψαν την αξιοποίηση των βιβλιογραφικών δεδομένων και συνέβαλαν ουσιαστικά στην κατανόηση της ετερογένειας και εξέλιξης του συνδρόμου και, ως ένα βαθμό, στον εξορθολογισμό των θεραπευτικών χειρισμών.

Φυσιολογικά, τα επίπεδα του vWF στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλά (1 U/mL). Η ουσία κυκλοφορεί με τη μορφή διαφόρων πολυμερών (μοριακού βάρους από 500 έως 20.000 kDa), τα οποία δεν προκαλούν συγκόλληση αιμοπεταλίων σε φυσιολογικές συνθήκες ροής. Όλα τα πολυμερή του vWF αποτελούνται από σχετικά μικρομοριακές μονάδες (250 kDa), οι οποίες πολυμερίζονται με σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών. Η σύνθεση των πολυμερών επιτελείται στα μεγακαρυοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο vWF αποθηκεύεται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και στα κοκκία Weibel-Palade του ενδοθηλίου με τη μορφή των «ασυνήθως μεγάλου μοριακού βάρους» πολυμερών (ULvWF). Οι σχηματισμοί αυτοί είναι εξαιρετικά θρομβογόνοι, ιδιαίτερα στη μικροκυκλοφορία, όπου επικρατούν χαμηλές ταχύτητες ροής και ισχυρές δυνάμεις συνάφειας, τόσο με-

ταξύ των εμμόρφων στοιχείων του αίματος όσο και μεταξύ αιμοπεταλίων και αγγειακού τοιχώματος.<sup>36</sup>

Μικρές ποσότητες των ULvWF απελευθερώνονται φυσιολογικά στο πλάσμα, όπου διασπώνται αμέσως προς ανενεργούς μεταβολίτες μοριακού βάρους περίπου 150 kDa. Υπεύθυνη είναι η μεταλλοπρωτεάση του vWF, ένα ένζυμο που χαρακτηρίστηκε πρόσφατα από δύο ερευνητικές ομάδες.<sup>36,37</sup> Πρόκειται για υδρόφοβη πρωτεΐνη με χρόνο ημιζωής 2–4 ημέρες, η οποία ενεργοποιείται παρουσία δισθενών κατιόντων και αναστέλλεται από κηλικούς παράγοντες. Αντίθετα, δεν επηρεάζεται από τους αναστολείς άλλων πρωτεασών ή από σουλφουδρύλια και αποδεικνύεται ανθεκτική στην επεξεργασία του πλάσματος που αποσκοπεί στην αδρανοποίηση των. Η μεταλλοπρωτεάση προσβάλλει τα πολυμερή του vWF μεσχάση του πεπτιδικού δεσμού μεταξύ των αμινοξέων στις θέσεις 842 (τυροσίνη) και 843 (μεθειονίνη). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μοριακή αυτή θέση είναι υπό κανονικές συνθήκες απρόσιτη και «εκτίθεται» όταν η δομή των πολυμερών τροποποιείται μετά από χημικές (μετουσιωτικοί παράγοντες) ή μηχανικές επιδράσεις (ισχυρές δυνάμεις συνάφειας, όπως στη μικροκυκλοφορία).<sup>38</sup>

Στις περισσότερες περιπτώσεις της TTP/HUS διαπιστώνεται σημαντική μείωση της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεάσης στο πλάσμα. Στην οξεία μορφή της νόσου, αυτό οφείλεται στην παρουσία αυτοαντισώματος, το οποίο δεσμεύει το ένζυμο.<sup>36,37</sup> Εδώ οι πλάσμαφαίρες αποδεικνύονται κατά κανόνα αποτελεσματικές, αλλά σε ανθεκτικές περιπτώσεις επιβάλλεται είτε η εκλεκτική απομάκρυνση του αυτοαντισώματος με ανοσοπροσρόφηση, είτε η ανοσοκατασταλτική αγωγή. Στη χρόνια/υποτροπιάζουσα μορφή, η οποία συχνά συμπίπτει με την οικογενή παραλλαγή του συνδρόμου, παρατηρείται πλήρης έλλειψη μεταλλοπρωτεάσης, χωρίς ενδείξεις αυτοάνοσου μηχανισμού. Η ανεπάρκεια του ενζύμου οφείλεται σε γενετικά καθορισμένη έλλειψη, η οποία πιθανότατα κληρονομείται ως υπολειπόμενος χαρακτήρας. Η χορήγηση πλάσματος, ως θεραπεία υποκατάστασης, συνήθως επαρκεί για την αντιμετώπιση των κρίσεων. Αντίθετα, σε ορισμένες περιπτώσεις «αμιγούς» HUS, η δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεάσης είναι φυσιολογική. Όπως αναμένεται, στις εν λόγω περιπτώσεις η πλάσμαφαίρεση ή η χορήγηση πλάσματος δεν αποδίδουν και η θεραπευτική παρέμβαση επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>4</sup>

Εκτός από την αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών, η δυνατότητα ποσοτικής εκτίμησης της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεάσης στο πλάσμα προσφέρει έναν ιδιαίτερα αξιόπιστο δείκτη για την αρχική αξιολόγηση των ασθενών και την παρακολούθηση της

νόσου, τουλάχιστον στην οξεία μορφή, η οποία χαρακτηρίζεται βαριά, όταν τα επίπεδα του ενζύμου είναι <5% των φυσιολογικών (όπως συμβαίνει στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων), και ήπια όταν τα επίπεδα κυμαίνονται μεταξύ 5–25%. Με την ύφεση των εκδηλώσεων, οι τιμές επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι, παρά τις τεχνικές εξελίξεις, η μέθοδος προσδιορισμού παραμένει απαιτητική και χρονοβόρα (6 ώρες).<sup>38</sup>

Παρόλο που, παρά την ενζυμική ανεπάρκεια, σε πολλές περιπτώσεις της TTP/HUS δεν ανευρίσκονται στο πλάσμα μεγάλα πολυμερή του vWF. Παλαιότερα, το φαινόμενο αυτό είχε αποδοθεί στη δέσμευσή τους στους αιμοπεταλιακούς θρόμβους. Σήμερα όμως είναι γνωστό ότι σε όλες τις μορφές του συνδρόμου ο ρυθμός αποδόμησης των πολυμερών είναι αυξημένος, πιθανότατα λόγω της ενεργοποίησης άλλων πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως οι λυσοσωματικές καθεψίνες, η καλπαΐνη και η πλασμίνη και η ελασάση των ουδετεροφίλων.<sup>39</sup> Ο μηχανισμός δεν είναι αποσαφηνισμένος, φαίνεται όμως ότι τα προϊόντα σχάσης του vWF, που προέρχονται από αυτή την «εναλλακτική» πρωτεόλυση, διατηρούν υψηλό θρομβογόνο δυναμικό.

## 8. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σύμφωνα με τις αρχικές αναφορές, η θνητότητα του TTP/HUS ήταν 100%. Η πρώτη τεκμηριωμένη περίπτωση ασθενούς που επέζησε μετά από αφαιμαζομετάγγιση αναφέρθηκε το 1959.<sup>40</sup> Ωστόσο, η πλάσμαφαίρεση, ως βασικό θεραπευτικό μέσο, προτάθηκε μόλις το 1977.<sup>41</sup>

### 8.1. Θεραπευτικές επιλογές

Παρά τον περιορισμένο αριθμό των συγκριτικών τυχαιοποιημένων μελετών, σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι η πλάσμαφαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, δεδομένου ότι αποδεδειγμένα υπερτερεί των μεταγγίσεων πλάσματος, τόσο ως προς την ανταπόκριση όσο και ως προς την επιβίωση των ασθενών.<sup>42</sup> Η πλάσμαφαίρεση θα πρέπει να αρχίζει το ταχύτερο δυνατόν και ιδανικά εντός 24 ωρών από την έναρξη των εκδηλώσεων. Εφαρμόζεται συνήθως μία φορά την ημέρα και συνίσταται στην αντικατάσταση ενός όγκου πλάσματος από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (fresh frozen plasma, FFP) ή από το υπερκείμενο του προϊόντος της κατάψυξης (cryosupernatant). Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η δεύτερη επιλογή είναι προτιμότερη, δεδομένου ότι το υπερκείμενο κλάσμα του πλάσματος έχει μικρότερη περιεκτικότητα σε ινωδογόνο, φιβρονεκτίνη και vWF,<sup>43</sup> αλλά η άποψη αυτή έχει αμφισβητηθεί.<sup>44</sup> Είναι όμως α-

ποδεκτό ότι η χρήση του υπερκειμένου κλάσματος έχει ένδειξη σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε πλάσμαφαίρες με FFP. Η θεραπευτική δράση της πλάσμαφαίρεσης οφείλεται προφανώς στην απομάκρυνση των μεγάλων πολυμερών του vWF και των αυτοαντισωμάτων, αλλά και στην υποκατάσταση της αδρανοποιημένης μεταλλοπρωτεάσης.

Οι ασθενείς με γενετική ανεπάρκεια μεταλλοπρωτεάσης ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε απλές μεταγγίσεις πλάσματος (FFP ή υπερκειμένου κλάσματος). Εδώ, οι πλάσμαφαίρες δεν είναι αναγκαίες. Θα πρέπει πάντως να υπογραμμιστεί ότι σε αρκετές περιπτώσεις, ιδίως σε σχετικά μεγάλα παιδιά, η συγγενής έλλειψη του ενζύμου ενδέχεται να συνυπάρχει με την αυτοάνοση αδρανοποίησή του, οπότε η πλάσμαφαίρεση είναι αναντικατάστατη. Μετάγγιση πλάσματος μπορεί να εφαρμοστεί ως προσωρινό μέτρο και στην οξεία μορφή των ενηλίκων, όταν δεν είναι δυνατή η άμεση έναρξη της πλάσμαφαίρεσης. Το πλάσμα χορηγείται σε δόση 30 mL/kg βάρους με προσοχή, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος κυκλοφορικής υπερφόρτωσης, ιδιαίτερα στις μεγάλες ηλικίες ή σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια.

Σύμφωνα με μια μελέτη, περίπου το 25% των ασθενών ανταποκρίνεται ικανοποιητικά σε μονοθεραπεία στεροειδών,<sup>45</sup> προφανώς μέσω παρέμβασης στον αυτοάνοσο μηχανισμό, αλλά ούτως ή άλλως το ποσοστό αυτό υπολείπεται έναντι του αντίστοιχου με την πλάσμαφαίρεση. Τα κοινά αντιαιμοπεταλιακά, όπως η ασπιρίνη και η διπυριδαμόλη, είναι συνήθως αναποτελεσματικά, εφόσον δεν επηρεάζουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω του vWF. Αντίθετα, η χρήση ασπιρίνης ενδέχεται να επιτείνει τις αιμορραγικές εκδηλώσεις.<sup>46</sup> Η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη, μοιλονότι θεωρητικά μπορούν να αναστείλουν το σχηματισμό των μικροθρόμβων,<sup>47</sup> δεν αποτελούν θεραπευτικές επιλογές, δεδομένου ότι ανήκουν στους αναγνωρισμένους αιτιολογικούς παράγοντες της δευτερογενούς TTP/HUS. Αμφίβολη είναι και η θεραπευτική αξία της PGI<sub>2</sub>, αν και εμποδίζει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων από τον vWF *in vitro*.<sup>48</sup> Τέλος, η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη, πιθανώς μέσω ελάττωσης του μεγέθους των πολυμερών ULvWF.<sup>49</sup>

Επί αποτυχίας των πλάσμαφαίρεσεων, προκύπτει ένδειξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Η βινκριστίνη, ένας ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας χωρίς μυελοτοξική δράση, χορηγείται σε δόση 2 mg ανά εβδομάδα, επί 3 έως 6 εβδομάδες. Η βινκριστίνη παρεμβαίνει στον πολυμερισμό των μικροσωληνίσκων της μιτωτικής ατράκτου των ενδοθηλιακών κυττάρων, με συνέπεια την αναστολή της μιτωτικής τους δραστηριότητας. Επίσης, επηρεάζει με όμοιο τρόπο τους μικροσωληνίσκους των

αιμοπεταλίων, τροποποιώντας τις διαθέσιμες θέσεις σύνδεσης του vWF. Η χρήση της στην TTP/HUS σχετίζεται με περιορισμό των υποτροπών.<sup>50</sup> Άλλα ανοσοκατασταλτικά που χρησιμοποιούνται είναι η αζαθειοπρίνη<sup>51</sup> και η κυκλοφωσφάμιδη,<sup>52</sup> η οποία εφαρμόζεται κυρίως σε περιπτώσεις TTP/HUS επί εδάφους συστηματικού ερυθροματώδους λύκου. Σε ασθενείς με μία ή περισσότερες υποτροπές, η σπληνεκτομή κατά την αιματολογική ύφεση περιορίζει δραστικά τον αριθμό των οξέων επεισοδίων.<sup>53</sup> Για τις περιπτώσεις που αποδεικνύονται ανθεκτικές σε όλα τα «συμβατικά» θεραπευτικά μέσα, έχει προταθεί ενταπική ανοσοκατασταλτική αγωγή και στη συνέχεια αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικού ιστού.<sup>54</sup>

Η ανάγκη μετάγγισης ερυθροκυττάρων εξαρτάται από την έκταση της αιμόλυσης και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σχετίζονται με επανεμφάνιση των θρομβώσεων στη μικροκυκλοφορία του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχουν ένδειξη μόνο σε περιπτώσεις σοβαρής θρομβοπενίας που συνοδεύονται από αιμορραγικές εκδηλώσεις ή σε απεικονιστικά τεκμηριωμένη ενδοκρανιακή αιμορραγία.<sup>55</sup>

## 8.2. Ανταπόκριση και διάρκεια θεραπείας

Στην TTP/HUS, ως ύφεση ορίζεται η αποκατάσταση των αιμοπεταλίων σε φυσιολογικά επίπεδα, με ταυτόχρονη σταθεροποίηση του αιματοκρίτη (όχι κατ' ανάγκη σε φυσιολογικές τιμές), ομαλοποίηση των βιοχημικών παραμέτρων (ιδίως της LDH) και απουσία κλινικών διαταραχών. Η σχιστοκυττάρωση δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη, δεδομένου ότι τα κατακερματισμένα ερυθρά μπορεί να παραμένουν στην κυκλοφορία για μεγάλο χρονικό διάστημα. Δυστυχώς, δεν υπάρχει κλινική ή εργαστηριακή παράμετρος που μπορεί να προσδιορίσει την αναγκαία διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής. Συνήθως, οι πλάσμαφαίρες παρατείνονται επί 5 ημέρες μετά την επίτευξη ύφεσης και η διακοπή τους είναι ο μόνος τρόπος προκειμένου να διαπιστωθεί η σταθερότητα του θεραπευτικού αποτελέσματος. Το ποσοστό επανενεργοποίησης της νόσου μετά τη διακοπή κυμαίνεται μεταξύ 29% και 82%. Για το λόγο αυτόν, πολλοί συγγραφείς θεωρούν σκόπιμη κάποιας μορφής «θεραπεία συντήρησης».<sup>3,56</sup>

Στις ιδιοπαθείς μορφές της νόσου, καθώς και στις περιπτώσεις που οφείλονται σε λήψη κινίνης, εγκυμοσύνη ή αιμορραγική διάρροια, η ανταπόκριση είναι κατά κανόνα άμεση και πλήρης. Επίσης, με τις πλάσμαφαίρες έχει περιοριστεί ουσιαστικά η θνητότητα στη δευτεροπαθή νόσο που σχετίζεται με την τικλοπιδίνη.<sup>17,57,58</sup> Αντίθετα, οι ασθενείς με TTP/HUS στα πλαίσια κυτταροτοξικής αγωγής ή μεταμόσχευσης μυελού δεν ανταποκρίνονται πάντοτε ικανοποιητικά, αν και αυτό ενδέχεται να σχετίζεται με τη δυσχέρεια αναγνώρισης του συνδρόμου στις



συγκεκριμένες περιπτώσεις και, συνεπώς, στην καθυστερημένη έναρξη των πλασμαφαιρέσεων.<sup>21</sup> Απρόβλεπτη είναι και η ανταπόκριση των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα, ιδίως συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο.<sup>2</sup>

Από τις εκδηλώσεις της νόσου, οι νευρολογικές διαταραχές υποχωρούν συνήθως άμεσα και θεαματικά. Άμεση είναι και η ομαλοποίηση της LDH. Αντίθετα, η ανάκαμψη της αναιμίας και της θρομβοπενίας μπορεί να είναι βραδύτερη. Ο ρυθμός αποκατάστασης της νεφρικής δυσλειτουργίας είναι τελείως απρόβλεπτος και είναι αμφίβολο εάν η διαταραχή αυτή αποκαθίσταται πλήρως στο σύνολο των ασθενών.<sup>2</sup> Ο σημαντικότερος δείκτης ανταπόκρισης είναι η έστω και σταδιακή βελτίωση της θρομβοπενίας και, δευτερευόντως, της νευρολογικής σημειολογίας.<sup>39</sup> Όταν το αρχικό αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό, είναι σκόπιμη η προσθήκη στεροειδών και η εντατικοποίηση των πλασμαφαιρέσεων, με αντικατάσταση 1,5 όγκου πλάσματος ανά συνεδρία ή με δύο κανονικές συνεδρίες την ημέρα. Εάν, μετά από αρχική βελτίωση, διαπιστωθεί στασιμότητα, οι πλασμαφαιρέσεις θα πρέπει να συνεχίζονται σε καθημερινή βάση.<sup>15</sup> Οι χειρισμοί αυτοί αποδίδουν σε αρκετές περιπτώσεις «ανθεκτικής» νόσου.<sup>2,3</sup>

### 8.3. Επιπλοκές της αγωγής

Παρά την τεράστια ωφέλεια που προσφέρει, η πλασμαφαίρεση είναι μια απαιτητική θεραπευτική μέθοδος και ο κίνδυνος των επιπλοκών δεν είναι αμελητέος. Από μια μελέτη επί 71 ασθενών, η συχνότητα των επιπλοκών υπολογίζεται σε 60% περίπου και οι μισές σχεδόν από αυτές μπορούν να χαρακτηριστούν σοβαρές, υπό την έννοια της συστηματικότητας (π.χ. λοίμωξη) ή της ανάγκης ειδικής αντιμετώπισης (για την οποία δεν επαρκούν απλά μέσα, όπως για παράδειγμα τα αντιισταμινικά ή τα στεροειδή για τις αλλεργικές αντιδράσεις).<sup>59</sup>

Γενικά, οι επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης μπορεί να σχετίζονται με τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (λοίμωξη, θρόμβωση, αιμορραγία ή πνευμοθώρακας σε περίπτωση εφαρμογής στην υποκλείδιο φλέβα) ή με την υποκατάσταση του πλάσματος (αλλεργικές αντιδράσεις, υποογκαιμία, αλκάλωση, υπασβεσταιμία και, σπανιότερα, μετάδοση παθογόνων). Ο κίνδυνος από λανθασμένες ρυθμίσεις του μηχανήματος πλασμαφαίρεσης είναι επίσης υπαρκτός.

Οι ασθενείς με TTP/HUS στα πλαίσια κακοήθων νεοπλασμάτων (ιδίως αδενοκαρκίνωμα στομάχου ή μαστού και μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα) είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος κατά τη διάρκεια των πλασμαφαιρέσεων. Στις περιπτώσεις αυτές, θα πρέπει να αποφεύγεται με κάθε τρόπο η

κυκλοφορική υπερφόρτωση. Ενδεχόμενη υπέρταση είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζεται με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

### 8.4. Εξέλιξη και πρόγνωση

Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται ικανοποιητικά, η αποκατάσταση μετά την οξεία προσβολή είναι συνήθως πλήρης. Ωστόσο, στο ¼ των περιπτώσεων (ποσοστό συγκρίσιμο για όλες τις μορφές της TTP/HUS), η νεφρική δυσλειτουργία παρατείνεται έως και 12 μήνες από τη διάγνωση, με κάθαρση κρεατινίνης <40 mL/min. Μικρότερος αριθμός ασθενών αναφέρει αδυναμία συγκέντρωσης ή διαταραχές μνήμης μετά τη διακοπή της αγωγής.<sup>3</sup>

Όμως, το κυριότερο εμπόδιο για την ολοκλήρωση της θεραπευτικής επιτυχίας μακροπρόθεσμα είναι οι υποτροπές. Ως υποτροπή ορίζεται η επανεμφάνιση των παθολογικών εκδηλώσεων μετά την παρέλευση 30 ημερών από τη διακοπή των πλασμαφαιρέσεων, σε αντίθεση με την επανενεργοποίηση, η οποία αφορά μικρότερο χρονικό διάστημα. Έχει υπολογιστεί ότι το 30% των ασθενών παρουσιάζουν μία τουλάχιστον υποτροπή σε διάστημα 10 ετών. Οι υποτροπές είναι σπάνιες στη δευτεροπαθή TTP/HUS (ιδίως σε περιπτώσεις που ανακύπτουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά από αιμορραγική διάρροια). Αντίθετα, στο ιδιοπαθές σύνδρομο, η συχνότητα υποτροπών ανέρχεται σε 20%, με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 4,5 έτη.<sup>60</sup> Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η κωματώδης ή ημικωματώδης κατάσταση κατά τη διάγνωση, η χορήγηση πλάσματος (στα πλαίσια της θεραπείας εφόδου ή συντήρησης, ανεξάρτητα από το βραχυπρόθεσμο θεραπευτικό αποτέλεσμα) και η όψιμη ανταπόκριση στις πλασμαφαιρέσεις (με ποσοστό υποτροπής 18% για ασθενείς που απαιτούν περισσότερες από 10 συνεδρίες, έναντι 7% για όσους ανακάμπτουν νωρίτερα).<sup>42,61</sup> Τα αντιαιμοπεταλιακά δεν βοηθούν στην πρόληψη των υποτροπών, σε αντίθεση με τη σπληνεκτομή, η οποία μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική.<sup>62</sup> Κατά κανόνα, οι ασθενείς ανταποκρίνονται στις πλασμαφαιρέσεις, ακόμη και στις υποτροπές της νόσου. Όπως ήδη αναφέρθηκε, σε σοβαρές καταστάσεις η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού ενδέχεται να οδηγήσει στην οριστική λύση του προβλήματος.<sup>54</sup>

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά μετά από την αρχική ύφεση, κυρίως με περιοδικό έλεγχο των αιμοπεταλίων και της LDH. Όπως και στην αρχική προσβολή, η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση αντιμετώπιση των υποτροπών αποτελούν τον καθοριστικότερο παράγοντα για το προσδοκώμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα.<sup>2,3</sup>

## ABSTRACT

**Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome**N.I. ANAGNOSTOPOULOS,<sup>1</sup> A. TSAKRI<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Clinical Hematology, <sup>2</sup>Laboratory of Hematology, "G. Gennimatas"

Athens Regional General Hospital, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2002, 19(1):28–39

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is an uncommon multisystemic disorder, sometimes associated with predisposing conditions such as pregnancy, cancer, exposure to certain drugs, bone marrow transplantation and HIV infection. In adults, the hemolytic uremic syndrome (HUS) and TTP are clinically and pathologically indistinguishable, except for the severity of renal failure. An abnormal interaction between the vascular endothelium and platelets in certain organs leads to thrombosis, endothelial proliferation, minimal inflammation and microangiopathic hemolysis. The endothelial cell disturbance and apoptosis caused by a plasma factor as yet unidentified, may lead to the release of unusually large von Willebrand factor (ULvWF) polymers, which facilitate the deposition of platelet microthrombi. The recent findings of complete deficiency of the vWF-cleaving metalloprotease in the chronic/relapsing form of TTP, which is often familial, the neutralization of the enzyme by a specific autoantibody that develops transiently and tends to disappear during remission in the more common acute form of TTP, and the normal levels of the metalloprotease and absence of inhibitory antibodies in HUS, have elucidated to a great extent the pathogenesis of TTP/HUS. Plasmapheresis remains the cornerstone of the management of TTP.

**Key words:** Hemolytic uremic syndrome, Plasmapheresis, Thrombotic thrombocytopenic purpura, von Willebrand factor, vWF-cleaving metalloprotease

**Βιβλιογραφία**

- MOSCHOWITZ E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. Proceedings of the New York Pathological Society. *J Am Med Assoc* 1924, 238: 1944–1945
- GEORGE JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000, 96: 1223–1229
- ROCK GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000, 109:496–507
- MANNUCCI PM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a simpler diagnosis at last? *Thromb Haemost* 1999, 82:1380–1381
- ROCK G, SHUMAK K, KELTON J, BLANCHETTE VS, BUSKARD N, NAIR R ET AL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange. *Transfusion* 1992, 32:710–714
- DUNDAS S, MURPHY J, SOUTAR RL, JONES GA, HUTCHINSON SJ, TODD WTA ET AL. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lankashire *Escherichia coli* 0157:H7 outbreak. *Lancet* 1999, 354:1327
- TOROK TJ, HOLMAN RC, CHORBA TI. Increasing mortality from TTP in the USA, analysis of mortality data 1968–1991. *Am J Hematol* 1995, 50:84–90
- ELDOR A. TTP: diagnosis, pathogenesis and modern therapy. *Baillieres Clin Haematol* 1998, 11:475–495
- RONDEAU E, PERALDI MN. *Escherichia coli* and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1996, 335:660–662
- TARR PI, FOUSSER LS, STAPLETON AE, WILSON RA, KIM HH, VARY JC ET AL. Hemolytic-uremic syndrome in a six-year-old girl after a urinary tract infection with shiga-toxin-producing *Escherichia coli* 0103:H2. *N Engl J Med* 1996, 335:635–638
- LINGWOOD CA. Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron* 1994, 66:21–28
- WONG CS, JELACIC S, HABEEB RL, WATKINS SL, TARR PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* 0157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000, 342:1930–1936
- ZIMMERHACKL LB. *E. coli*, antibiotics, and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2000, 342:1990–1993
- FUNG MC, STORNILO AM, NGUYEN B, ARNING M, BROOKFIELD W, VIGIL J ET AL. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999, 85:2023–2032
- GORDON LJ, KWAAN HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as TTP/HUS in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999, 25:217–221
- MUSIO F, BOHEN EM, YAN CM, WELCH PG. Review of TTP in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998, 28:1–19
- BENNET CL, WEINBERG PD, ROZENBERG-BEN-DROR K, YARNOLD PR, KWAAN HC, GREEN D. TTP associated with ticlopidine. *Ann Intern Med* 1998, 128:541–544

18. BENNET CL, CONNORS JM, CARWILL JM, MOAKE JL, BELL WR, TARANTOLO SR ET AL. TTP associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000, 342:1773-1777
19. MOORE RD. Schistocytosis and a thrombotic microangiopathy-like syndrome in hospitalized HIV-infected patients. *Am J Hematol* 1999, 60:116-120
20. UCAR A, FERNANDEZ HF, BYRNES JJ, LIAN EC, HARRINGTON WJ Jr. Thrombotic microangiopathy and retroviral infections: a 13-year experience. *Am J Hematol* 1994, 45:304-398
21. FUGE R, BIRD JM, FRASER A, HART P, HUNT L, CORNIST JM ET AL. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2001, 113:58-64
22. ZARIFAN A, MELEG-SMITH S, O'DONOVAN R, RAYMOND JT, BATUMAN V. Cyclosporin-associated microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 1999, 55:2457-2466
23. McCRAE KR, CINES DB. TTP during pregnancy. *Semin Hematol* 1997, 34:148-158
24. ROCK G, KELTON JR, SHUMACK KH, BUSKARD NA, SUTTON DM, BENNY WB ET AL. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998, 103:1031-1036
25. MOAKE JL, CHOW TW. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): understanding a disease no longer rare. *Am J Med Sci* 1998, 316:105-119
26. CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL. Weekly Clinicopathological Exercises. Case 30-1991. An 85-year-old woman with renal failure, neurologic deterioration and seizures. *N Engl J Med* 1991, 325:265-273
27. PORTA C, DANOVA M, RICCARDI A, BOBBIO-PALLAVICINI E, ASCARI E. Cancer chemotherapy-related TTP. Biological evidence of increased nitric oxide production. *Mayo Clin Proc* 1999, 74:570-574
28. VALANT PA, JY W, HORSTMAN LL, MAO WW, AHN YS. TTP plasma enhances platelet-leucocyte interaction *in vitro*. *Br J Haematol* 1998, 100:24-32
29. GALLI M, GRASSI A, BARBUI T. Platelet derived microparticles in TTP/HUS. *Thromb Haemost* 1996, 75:427-431
30. AHN YS, JY W, KOLODNY L, HORSTMANN LL, MAO WW, VALANT PA ET AL. Activated platelet aggregates in TTP: decrease with plasma infusions and normalization in remission. *Br J Haematol* 1996, 95:408-415
31. SCHULTZ DR, ARNOLD PI, JY W, VALANT PA, GRUBER J, AHN YS ET AL. Anti-CD36 autoantibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic disorders: identification of an 85 kDa form of CD36 as a target antigen. *Br J Haematol* 1998, 103:849-857
32. ROCK NN. Anti-CD36 antibodies in patients with lupus anticoagulant and thrombotic complications. *Br J Haematol* 1994, 88:878-880
33. MORI Y, WADA H, OKUGAWA Y, TAMAKI S, NAKASAKI T, WATANABE R ET AL. Increased plasma thrombomodulin as a vascular endothelial cell marker in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001, 7:5-9
34. MITRA D, JAFFE EA, WESKELER B, HAJJAR KA, SODERLAND C, LAURENCE J ET AL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood* 1997, 89:1224-1234
35. GALBUSERA M, NORIS M, ROSSI C, ORISIO S, CAPRIOLI J, RUGGERI ZM ET AL. Increased fragmentation of vWF due to abnormal cleavage of the subunit parallels disease activity in recurrent HUS and TTP and discloses predisposition in families. *Blood* 1999, 94:610-620
36. FURLAN M, ROBLES R, GALBUSERA M, REMUZZI G, KYRLE PA, BRENNER B ET AL. von Willebrand factor-cleaving protease in TTP and HUS. *N Engl J Med* 1998, 339:1570-1584
37. TSAI HM, LIAN EY. Antibodies to vWF-cleaving protease in acute TTP. *N Engl J Med* 1998, 339:1585-1594
38. GERRITSEN HE, TURECEK PL, SCHAWARZ HP, LAMMLE B, FURLAN M. Assay of vWF-cleaving protease based on decreased collagen binding affinity of degraded vWF. *Thromb Haemost* 1999, 82:1386-1389
39. MOORE JC, MURPHY WG, KETLON JG. Calpain proteolysis of vWF enhances its binding to platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: an explanation for platelet aggregation in TTP. *Br J Haematol* 1990, 74:457-464
40. RUBINSTEIN MA, KAGAN BM, MACGILLVIRAY MH. Unusual remission in a case of TTP syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med* 1951, 35:1409-1419
41. BUKOWSKI RM, KING JW, HEWLETT JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1977, 50:413-417
42. ROCK GA, SHUMACK KH, BUSKARD NA, BLANCHETTE VS, KELTON JG, NAIR RC ET AL. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of TTP. *N Engl J Med* 1991, 235:393-397
43. ROCK G, SHUMACK KH, SUTTON DM, BUSKARD NA, NAIR RC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in TTP. *Br J Haematol* 1996, 94:383-386
44. ZIEGLER ZR, GRYN JF, RINTELS PB, GEORGE JN, BESA EC, BODENSTEINER D ET AL. Cryopoor plasma does not improve early response in primary adult TTP. North American TTP Group. *Blood* 1998, 92(Suppl 1):707a
45. BELL WR, BRAINE HG, NESS PM, KICKLER TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1991, 325:398-403
46. DEL ZOPPO GJ. Antiplatelet therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987, 24:130-139
47. CATTANEO M, LOMBARDI R, BETTERGA D, LECCHI A, MANNUCI PM. Shear-induced platelet aggregation is potentiated by desmopressin and inhibited by ticlopidine. *Arterioscler Thromb* 1993, 13:393-397
48. HARDWICK RA, HELLUMS JD, PETERSON DM, MOAKE JL, OLSON JD. The effect of PGI<sub>2</sub> and theophylline on the response of platelets subjected to shear stress. *Blood* 1981, 58:678-681
49. KONDO H, IMAMURA T. Effects of IV immunoglobulin in a patient with intermittent TTP. *Br J Haematol* 1999, 108:880-882
50. BOBBIO-PALLAVICINI E, PORTA C, CENTURIONI R, GUGLIOTTA L, VIANELLI N, TACCONI F ET AL. Vincristine sulfate for the treatment of TTP refractory to plasma exchange. *Eur J Haematol* 1994, 52:222-226
51. MOAKE JL, RUDY CK, TROLL JH, SCHAFER AL, WEINSTEIN MJ, COLANNINO NM ET AL. Therapy of chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with prednisone and azathioprine. *Am J Hematol* 1985, 20:73-79
52. PEREZ-SANCHEZ I, ANGUITA J, PINTADO T. Use of cyclophosphamide in the treatment of TTP complicating systemic lupus erythematosus: report of two cases. *Ann Hematol* 1999, 78:285-287
53. CROWTHER MA, HEDDLE N, HAYWARD CP. Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapses in patients with TTP. *Ann Intern Med* 1996, 125:294-296

54. QUINTINI G, BARBERA V, IANNITO E, MARIANI G. Potential strategies for the treatment of plasma exchange-resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001, 113:558–562
55. GORDON LI, KWAAN HC, ROSSI EC. Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987, 24:194–201
56. SAROBE R, GOTTSCHALL JL, ASTER RH, McFARLAND JG. Thrombotic thrombocytopenic purpura: early and late responders. *Am J Hematol* 1997, 54:102–107
57. CLARK WF, ROCK GA, BUSKARD N, SHUMAK KH, LEBLOND P, ANDERSON D ET AL. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999, 131:453–462
58. BRAILEY LL, BRECHER ME, BANDARENKO N. Apheresis and the thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome: current advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Ther Apheresis* 1999, 3:20–24
59. RIVZI MA, VESELY SK, GEORGE JN, CHANDLER L, DUVALL D, SMITH JW ET AL. Plasma exchange complications in 71 consecutive patients treated for clinically suspected TTP/HUS. *Transfusion* 2000, 40:896–901
60. SHUMAK KH, ROCK GA, NAIR RC. Late relapses in patients successfully treated for TTP. Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1995, 122:569–572
61. DERVENOULAS J, TSIRIGOTIS P, BOLLAS G, PAPPAS V, XIROS N, ECONOMOPOULOS T ET AL. TTP/HUS: Treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single center experience of 48 cases. *Ann Hematol* 2000, 79:66–72
62. WINSLOW GA, NELSON EN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: indications for and results of splenectomy. *Am J Surg* 1995, 170:558–563

*Corresponding author:*

N.I. Anagnostopoulos, Department of Clinical Hematology, "G. Gennimatas" Athens Regional General Hospital, 154 Messoghion Ave., GR-115 27 Hologos, Athens, Greece  
e-mail: anagnos@otenet.gr