



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

Μικροαγγειοπαθητικές Αιμολυτικές Αναιμίες

*Έλενα Σολωμού
Επικ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών*

Μικροαγγειοπαθητικές Αιμολυτικές Αναιμίες



- Ετερογενής ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από συστηματική απόφραξη των αρτηριολίων και τριχοειδών της μικροκυκλοφορίας από αιμοπεταλιακούς θρόμβους με αποτέλεσμα την ισχαιμία ζωτικών οργάνων
- Κυριότερες νοσολογικές οντότητες:
 - ✓ Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες τύπου TTP και HUS (thrombotic microangiopathies, TMA)
 - ✓ Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (diffuse intravascular coagulation, DIC)

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)

- Αποτελεί **σπάνιο** νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, και δημιουργία μικροθρόμβων.
- Μεγάλη θνητότητα (**15-20%**) παρά τις εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση του νοσήματος
- Νέες θεραπευτικές επιλογές που συνδιάζονται με τις ήδη καθιερωμένες φαίνεται να μπορούν να βοηθήσουν

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)

- 1925: Η πρώτη αναφορά για τη TTP από τον Moschocowitz που αποδόθηκε σε κάποιο τοξικό παράγοντα
- 1966: Αναγνωρίζεται η “**χαρακτηριστική**” **πεντάδα** συμπτωμάτων με μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, νευρολογική σημειολογία, νεφρική ανεπάρκεια και εμπύρετο
- 1978: Η μετάγγιση πλάσματος βοηθά στην αντιμετώπιση
- 1982: Σύνδεση του νοσήματος με **ultra-large vWf multimers**
- 1991: Η πλασμαφαίρεση φέρει καλύτερα αποτελέσματα
- 2001: Αναγνωρίζεται η διαταραχή στην **ADAMTS 13**

Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες (TMA)

- Η ενδοθηλιακή βλάβη αποτελεί το έναυσμα για την εμφάνιση TMA
- Το τελικό αποτέλεσμα στις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες ανεξάρτητα από το αίτιο είναι
 - με την ενδοθηλιακή βλάβη προκαλείται δημιουργία **θρόμβων**
 - Coombs-αρνητική **αιμολυτική αναιμία**
 - **θρομβοπενία**
 - **καταστροφή** ζωτικών οργάνων

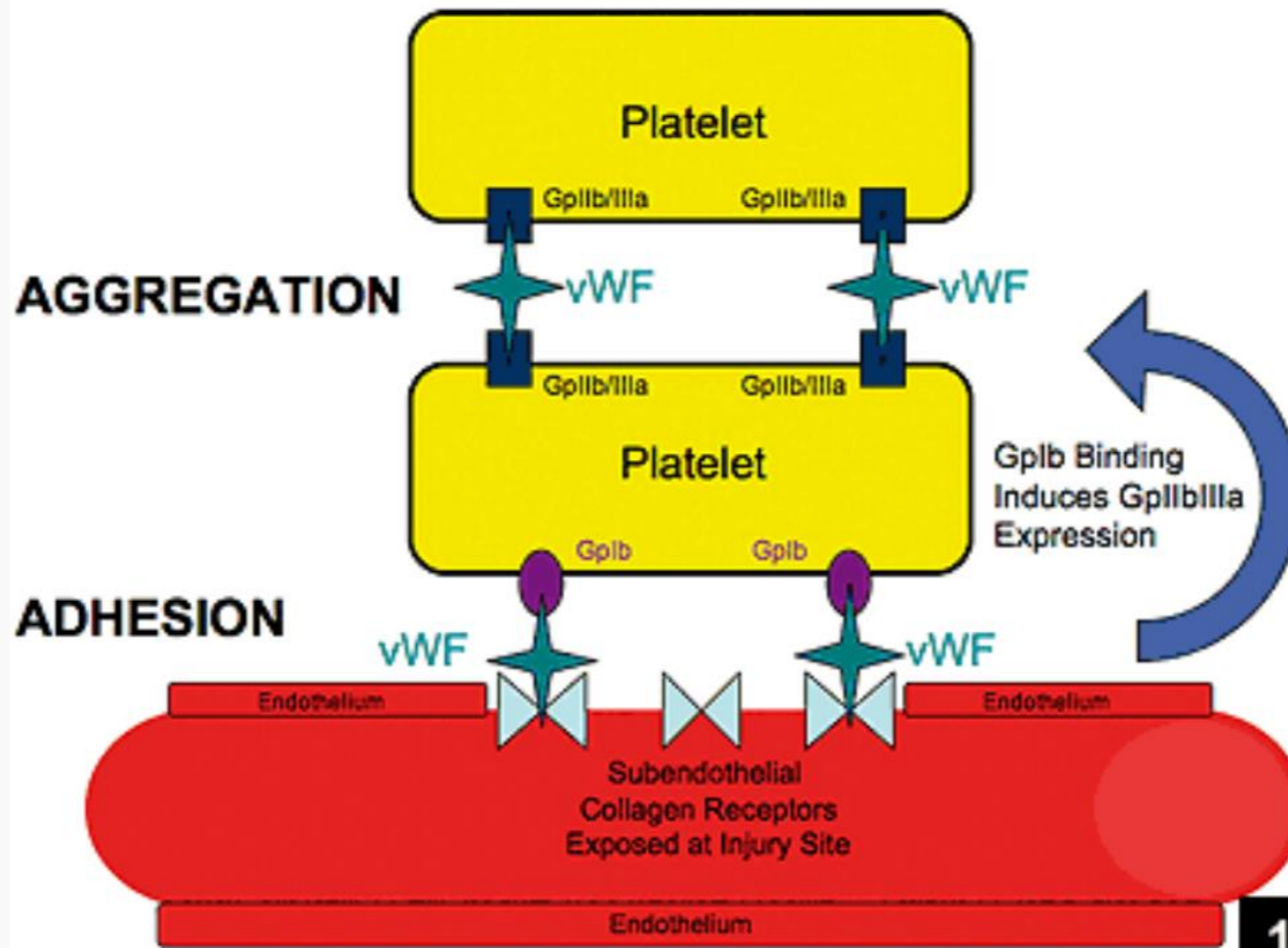
Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

- **TTP:** < 5-10% ADAMTS13
- **STEC-HUS:** θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια λόγω *Shiga-toxin E.Coli*
- **aHUS:** θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια όχι τυπικό HUS, όχι STEC-HUS, και > 10% ADAMTS13
- **Άλλοι τύποι** θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA): δεν κατατάσσονται σε καμία από τις πιο πάνω κατηγορίες (φάρμακα, κύηση, σήψη, κακοήθεια, μεταμόσχευση, αυτοάνοσα νοσήματα, DIC)

vWF

- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα στην εσωτερική επιφάνεια των αγγείων, σε κατάσταση ηρεμίας, **προστατεύουν** από τις θρομβώσεις **αναστέλλοντας τη προσκόλληση** των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων
- Όταν υπάρχει ενδοθηλιακή βλάβη, εκκρίνονται προφλεγμονώδη πρωτεΐνες μέσω TLR2 και TLR4 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και αυξάνεται η προσκόλληση των PLTs και WBCs

vWF



vWF is important for both platelet aggregation and adhesion ([source](#))

vWF

- Κατά την εμφάνιση μιας ενδοθηλιακής βλάβης τότε **ενεργοποιούνται** τα αιμοπετάλια, και συνδέονται μαζί με τον vWF
- Δημιουργείται αρχικά ο αιμοπεταλιακός θρόμβος, σταθεροποιείται αλλά παράλληλα ενεργοποιείται και ο **ινωδολυτικός μηχανισμός** ώστε να υπάρχει ισορροπία

vWF

- Όταν υπάρχει ενδοθηλιακή βλάβη **απελευθερώνονται** από τα σωμάτια Weibel-Palade ο αποθηκευμένος vWF με τη μορφή πολύ μεγάλων πολυμερών (**UL-VWFMs**)
- Σε φυσιολογικές συνθήκες τα UL-VWFMs δεν ανιχνεύονται στο πλάσμα αφού μετατρέπονται σε μικρότερα κομμάτια μέσω της πρωτεάσης ADAMTS13
- Η **ADAMTS13** φαίνεται ότι **θα δράσει** αφού ο vWF **συνδεθεί** με τα αιμοπετάλια, αν υπάρχει **βλάβη στο ενδοθήλιο.....**

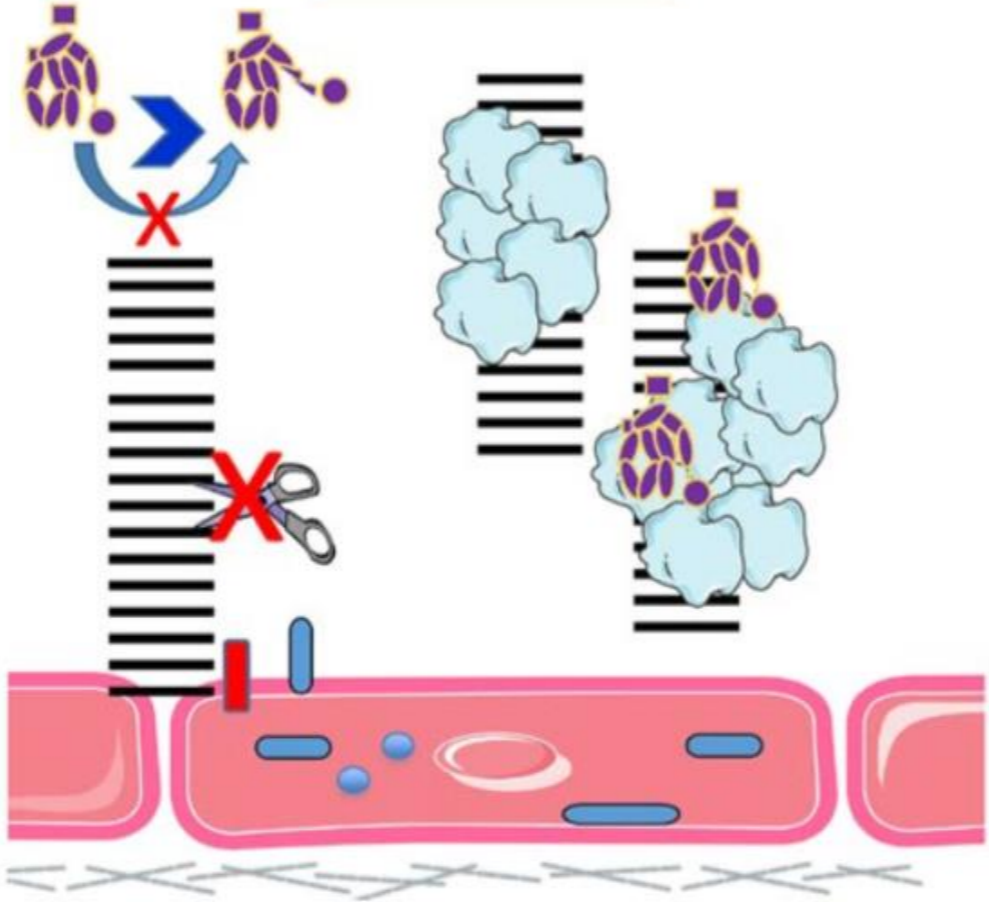
vWF

- Ο VWF φυσιολογικά συμμετέχει στην ενεργοποίηση του C3: ενώ τα UL-VWFMs δεν μπορούν να συμμετέχουν στην ρύθμιση του C3, ο χαμηλού μοριακού βάρους VWF δρα καταστέλλοντας την ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- Ο VWF αλλά και το συμπλήρωμα φαίνεται να αλληλεπιδρούν για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία θρόμβου

TTP

ADAMTS13 deficiency

Thrombocytopenia
Hemolytic anemia
Multiple organ failure

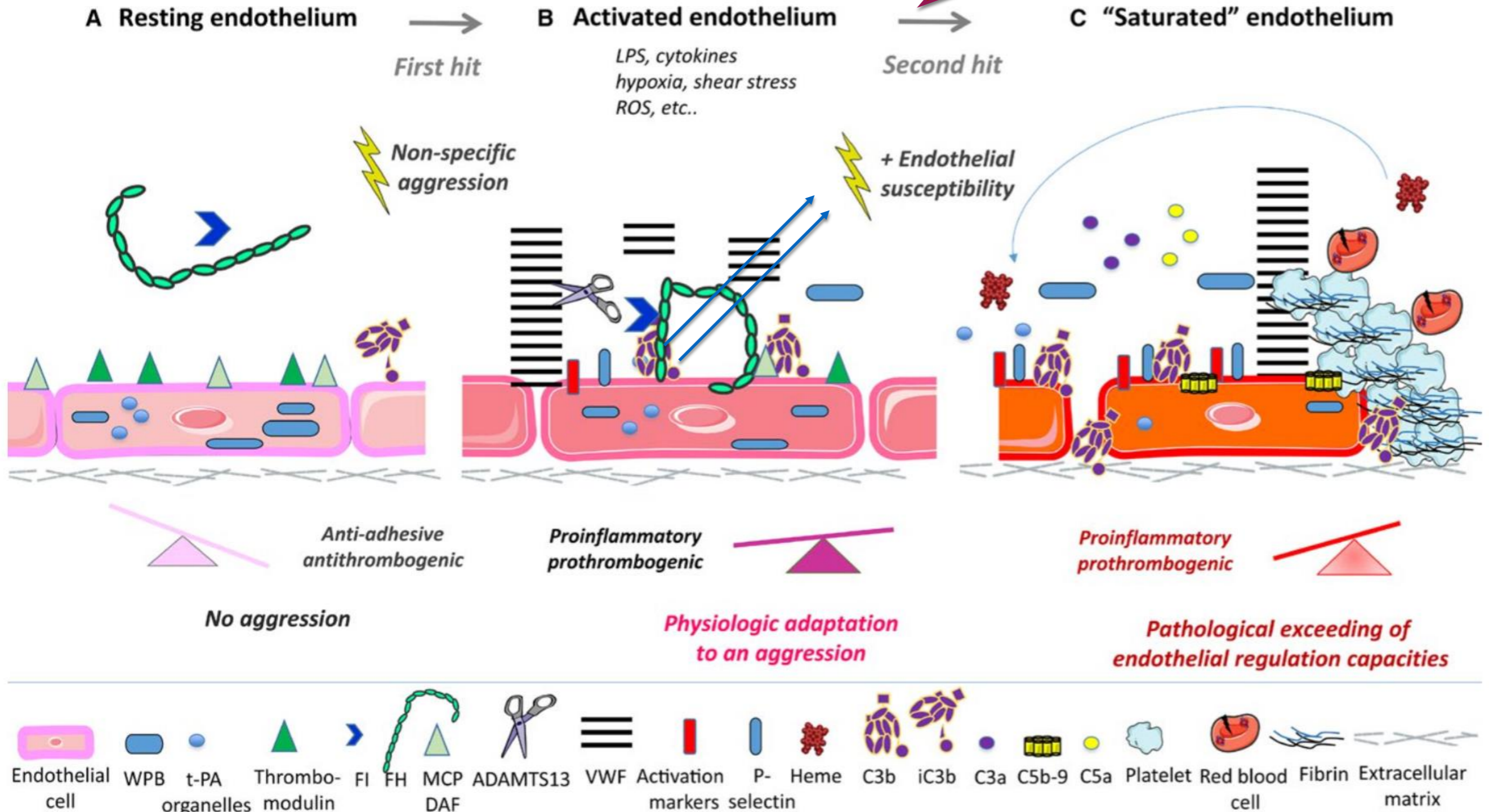


- P-selectin
- C3b
- iC3b
- C3a
- C5b-9
- C5a
- Platelet
- Fibrin
- Extracellular matrix

- Ο vWF που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα άμεσα κόβεται σε μικρότερα κομμάτια από την πρωτεάση **ADAMTS13** ώστε να μειωθεί η θρομβογόνοσ ικανότητα του.
- Στη TTP η **έλλειψη της ADAMTS13** έχει σαν αποτέλεσμα να **παραμένουν** τα **UL-VWFMs** τα οποία προκαλούν τη **συγκόλληση των PLTs**
- Η δημιουργία των **θρόμβων** εμποδίζει τη κυκλοφορία στα μικρά αγγεία, και την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων (νευρολογικές εκδηλώσεις, ...)

Ενδοθήλιο και TMA

ADAMTS 13 def
Complement overactivation
???



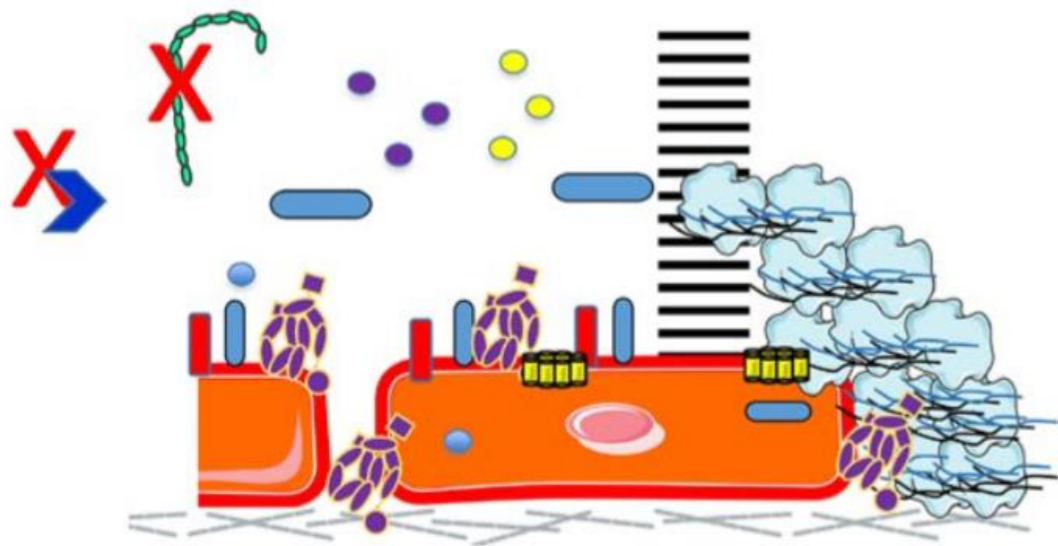
Κοινή παθοφυσιολογία TTP-HUS?

- Φαίνεται ότι στο aHUS υπάρχει μια **υπερενεργοποίηση του συμπληρώματος** ενώ στη **TTP έλλειψη ADAMTS13**
- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ελέγχουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την ιστική βλάβη που μπορεί να προκληθεί από την ενεργοποίηση αυτή
- Εντούτοις, στη TTP λόγω της έλλειψης του ADAMTS13 υπάρχει και υπερ-ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- **Μικροσωματίδια** και εμφάνιση του νοσήματος

aHUS

Complement overactivation

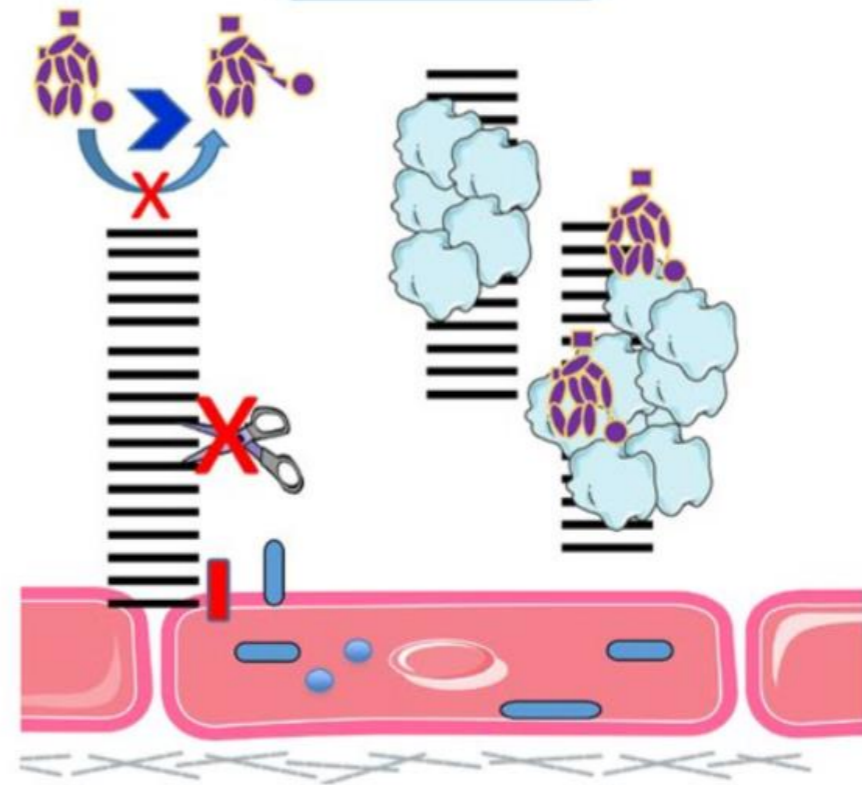
Thrombocytopenia
Hemolytic anemia
Kidney failure



TTP

ADAMTS13 deficiency

Thrombocytopenia
Hemolytic anemia
Multiple organ failure



Μικροσωματίδια και TTP

- **Μικρά μεμβρανικά σωματίδια** τα οποία απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια, λευκά, και ενδοθηλιακά κύτταρα όταν υπάρχει κυτταρική ενεργοποίηση ή απόπτωση
- Συμμετέχουν στην προσκόλληση διαφόρων κυττάρων και στη **δημιουργία των θρόμβων**
- Τα EDMPs και τα PDMPs φαίνεται να είναι αυξημένα στην TTP

Μικροσωματίδια: TTP Vs HUS

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Try our beta test site](#)

Search for studies:

[Find Studies](#) ▾

[About Clinical Studies](#) ▾

[Submit Studies](#) ▾

[Resources](#) ▾

[About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#)

The Role of Microparticles as a Biomarker

This study is enrolling participants by invitation only.

Sponsor:

University of Rochester

Information provided by (Responsible Party):

Amy Schmidt, University of Rochester

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02626663

First received: October 20, 2015

Last updated: August 25, 2016

Last verified: August 2016

[History of Changes](#)

The investigators propose to characterize MPs in aHUS and TTP.

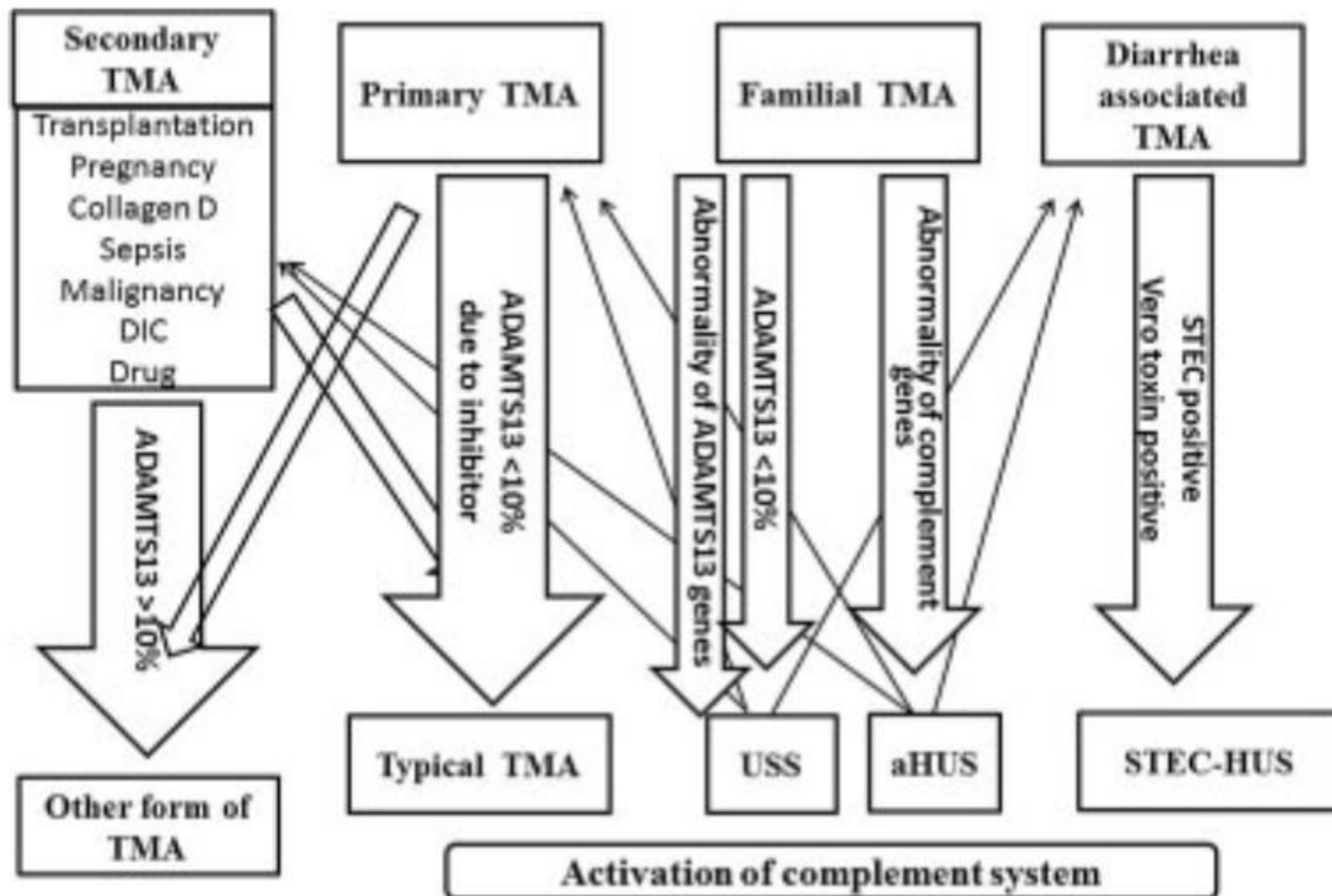
The hypothesis is that endothelial derived MPs will be higher in number and comprise a larger portion of the MP population in aHUS and that platelet MPs will comprise a larger number and greater proportion of MPs in TTP.

Κατάταξη TTP

- **Συγγενής TTP (cTTP):** Upshaw-Schulman syndrome: βαριά έλλειψη ADAMTS13 (<10%) λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο ADAMTS13 χωρίς τη παρουσία αντισωμάτων για τον ADAMTS13
 - Νεογνά με θρομβοπενία, υπερχολερυθριναιμία, και σχιστοκύτταρα
 - Παιδια και ενήλικες με γνωστό ιστορικό στην οικογένεια
 - Πολύ σπάνιο -100 περιστατικά σε όλο το κόσμο
 - 50% εμφανίζεται τα πρώτα 5 χρόνια, οι άλλοι μεταξύ 20-40χρ.—> ***Η έλλειψη της ADAMTS13 φαίνεται ότι δεν είναι ικανή από μόνη της να εκδηλώσει το νόσημα στην cTTP και iTTP***

Κατάταξη ΤΤΡ

- **Επίκτητη ΤΤΡ (Immune-mediated):** Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής
 - **Πρωτοπαθής:** Χωρίς κάποιο αιτιολογικό παράγοντα, παρουσία ADAMTS13 αυτοαντισωμάτων, και δραστηριότητα ADAMTS13 $< 5-10\%$
 - **Δευτεροπαθής:** Υπάρχει παράγοντας που προδιαθέτει για την εμφάνιση: SLE, HIV, CMV, κύηση, φάρμακα. Η δραστηριότητα του ADAMTS13 $< 10\%$ και παρουσία ADAMTS13 αυτοαντισωμάτων επιβεβαιώνουν τη διάγνωση

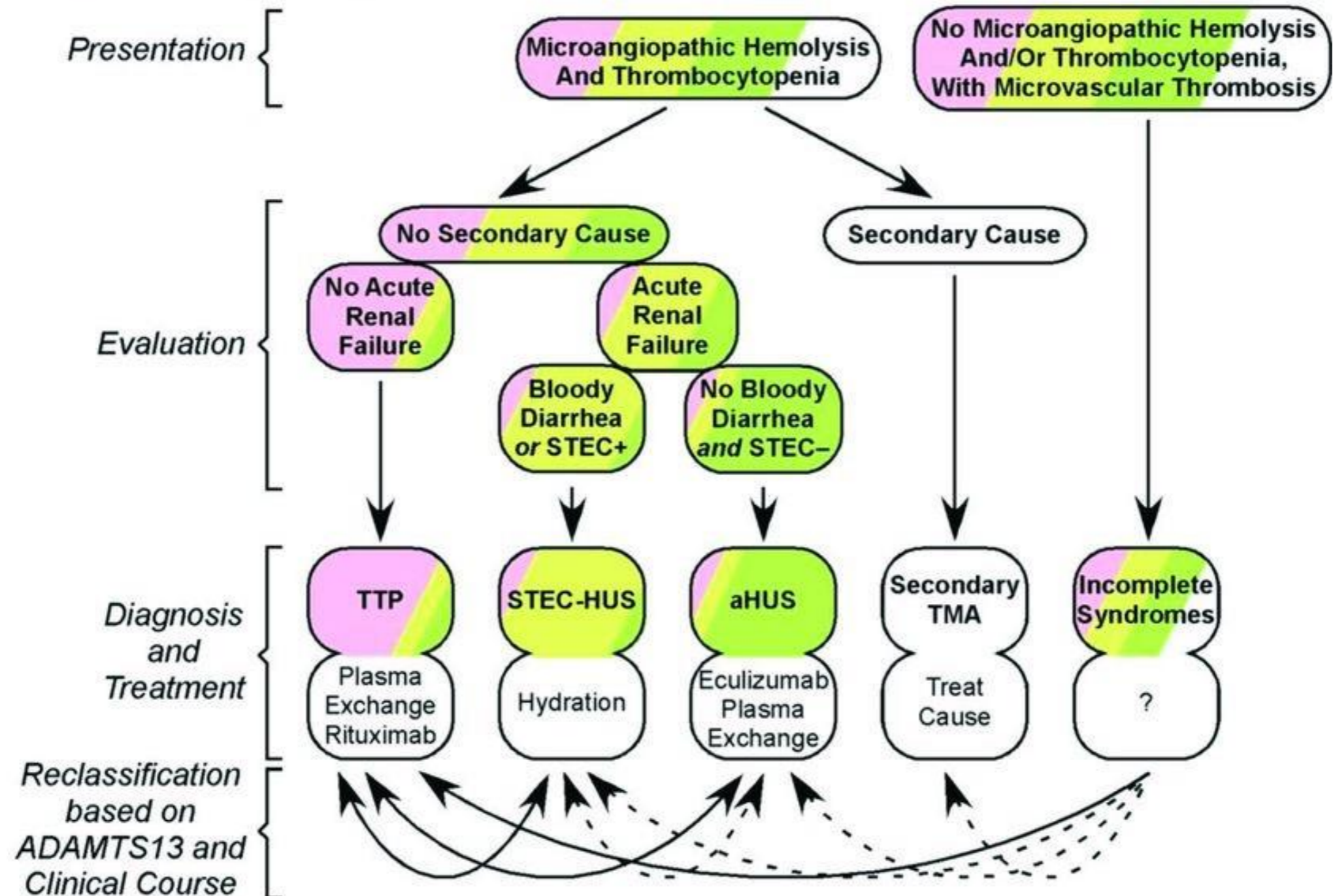


Κλινικές εκδηλώσεις TTP

- Μπορεί να επηρεάσει **όλα τα συστήματα** (TMA, θρομβοπενία, νευρολογική σημειολογία, νεφρική ανεπάρκεια και εμπύρετο
- Περισσότερο εμφανή συμπτώματα από το **ΚΝΣ** (διαταραχές επιπέδου συνείδησης, σπασμοί, ημιπληγία, παραισθησία, αφασία, οπτικές διαταραχές..)
- Η **δδ** από το HUS είναι ότι υπάρχουν πιο έντονα συμπτώματα από το ΚΝΣ στη TTP και περισσότερο νεφρική βλάβη στο HUS

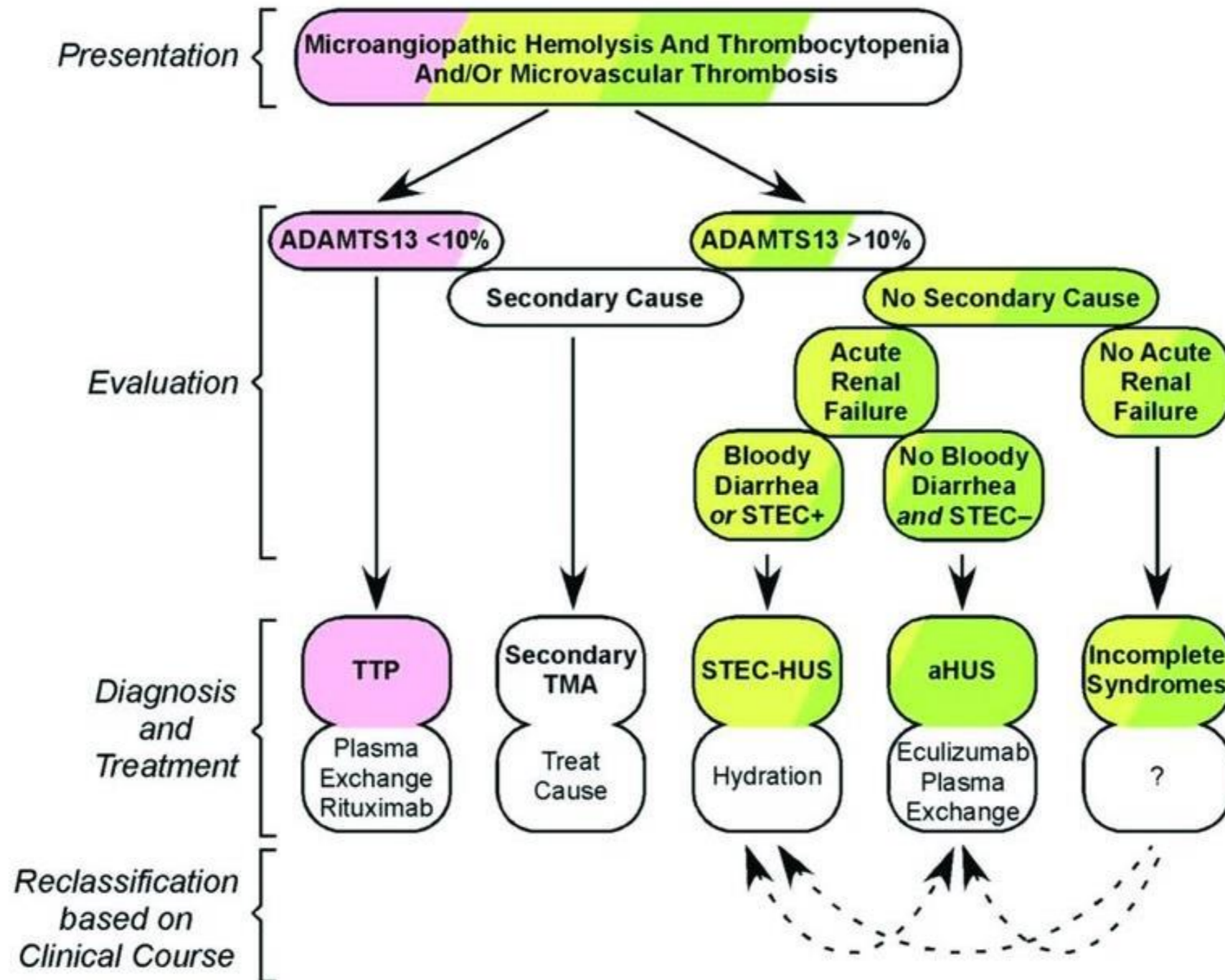
Διάγνωση TTP

A ADAMTS13 Last

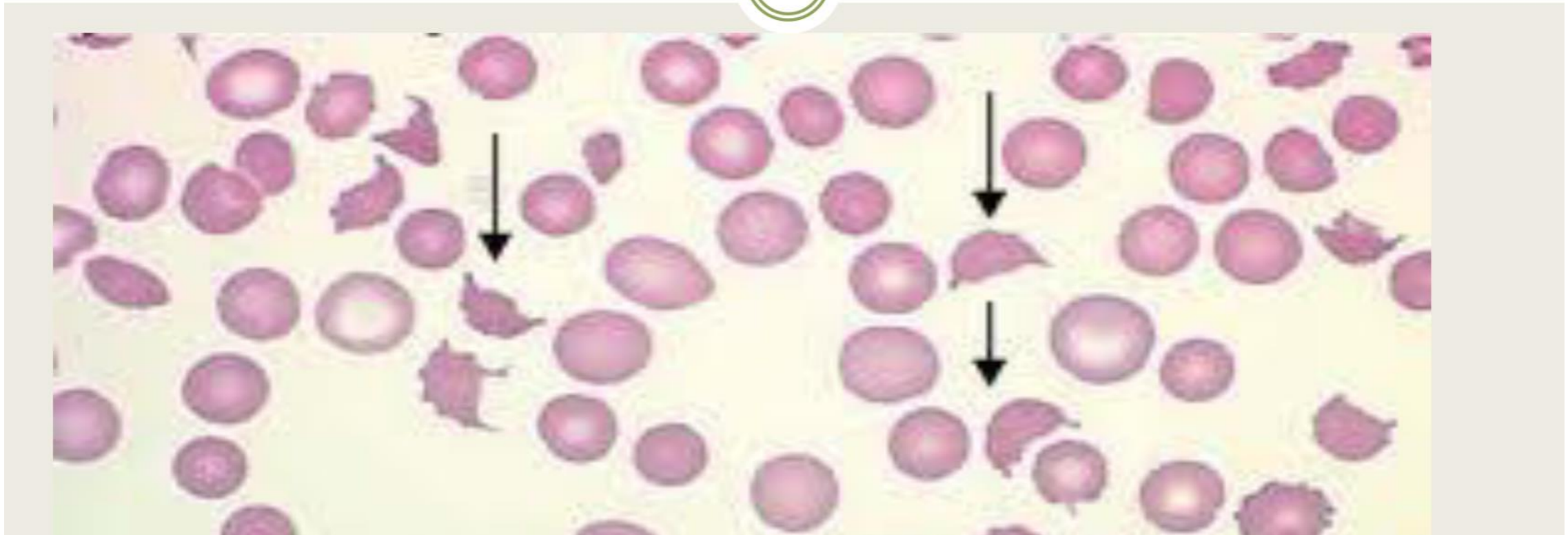


Διάγνωση TTP

B ADAMTS13 First



Σχιστοκύτταρα, θρομβοπενία χωρίς παράταση χρόνων πήξης: ΤΜΑ



Θεραπεία ΤΤΡ

- Πλασμαφαίρεση (χορήγηση μόνο πλάσμα)
- Κορτικοειδή
- Rituximab
- Κυκλοσφαιμίδη, βινκριστίνη, CsA, σπληνεκτομή
- Ασπιρίνη: έναρξη όταν αποκατασταθούν τα PLTs

Πλασμαφαίρεση

- Αρχικά 1.5 x όγκο πλάσματος μόνο με πλάσμα
- Στη συνέχεια 1 x όγκο πλάσματος σε συνδιασμό με 0.5 x 4% αλβουμίνη
- Μέχρι να σταθεροποιηθεί ο αριθμός των PLTs (φυσιολογικός αριθμός τουλάχιστον 2 συνεχόμενες μέρες, μείωση LDH, μείωση σχιστοκύτταρα)
- Απότομη ή σταδιακή διακοπή?
- Δύο φορές τη μερα (?) όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση

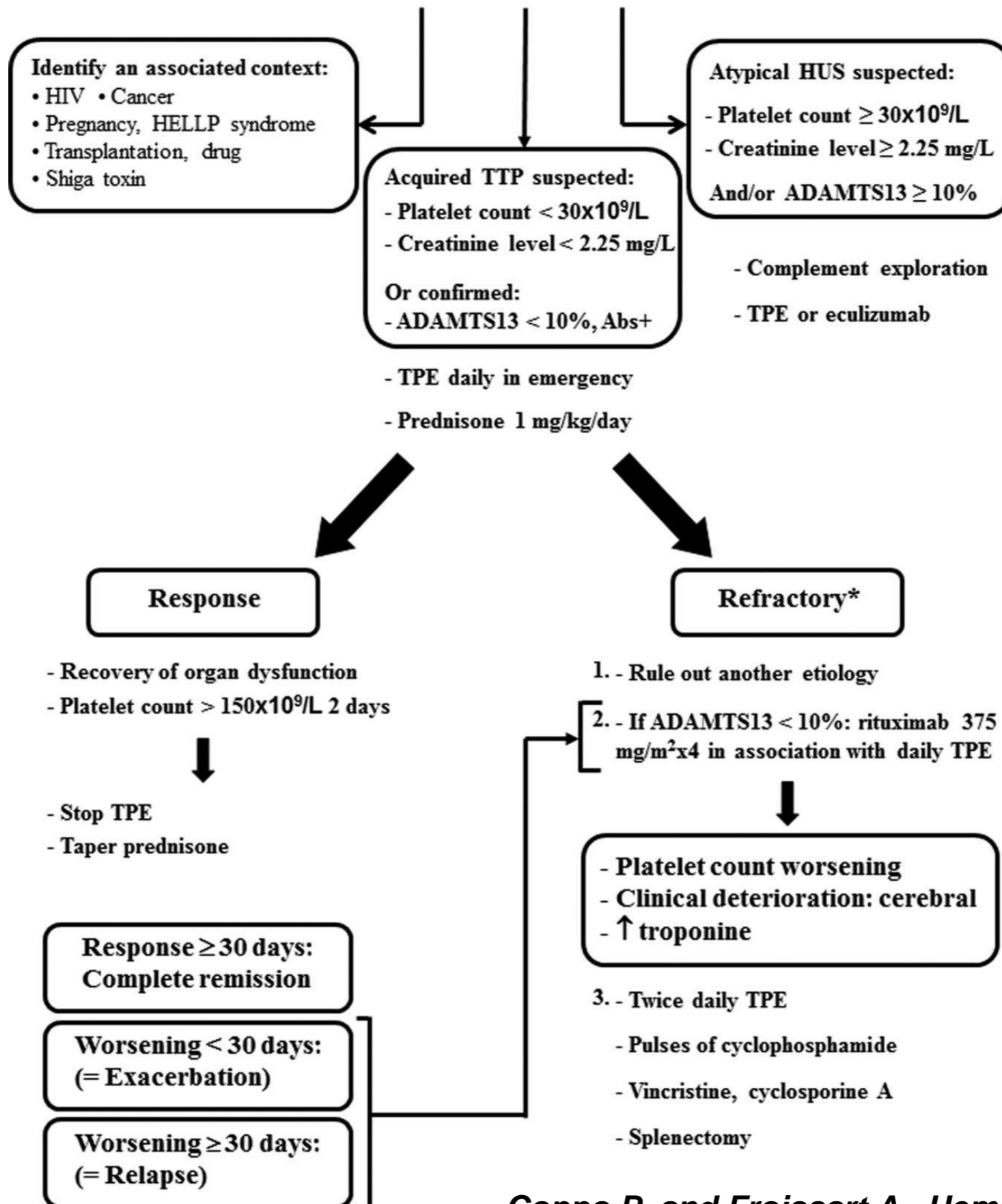
Θεραπεία ΤΤΡ

- **Κορτικοειδή** (1 mg/kg) από την αρχή εφ'όσον δεν υπάρχει αντένδειξη
- **Ασπιρίνη**: όταν αποκατασταθεί ο αριθμός των PLTs
- **Rituximab**: συνήθως εφ'όσον δεν υπάρχει διπλασιασμός του αριθμού των PLTs 4 μέρες μετά από θεραπεία
 - Συνήθως 375mg/m²/week για 4 (?) εβδομάδες

Diagnosis of TMA

(MAHA + thrombocytopenia ± organ failure)

Standard biological evaluation + ADAMTS13 assessment

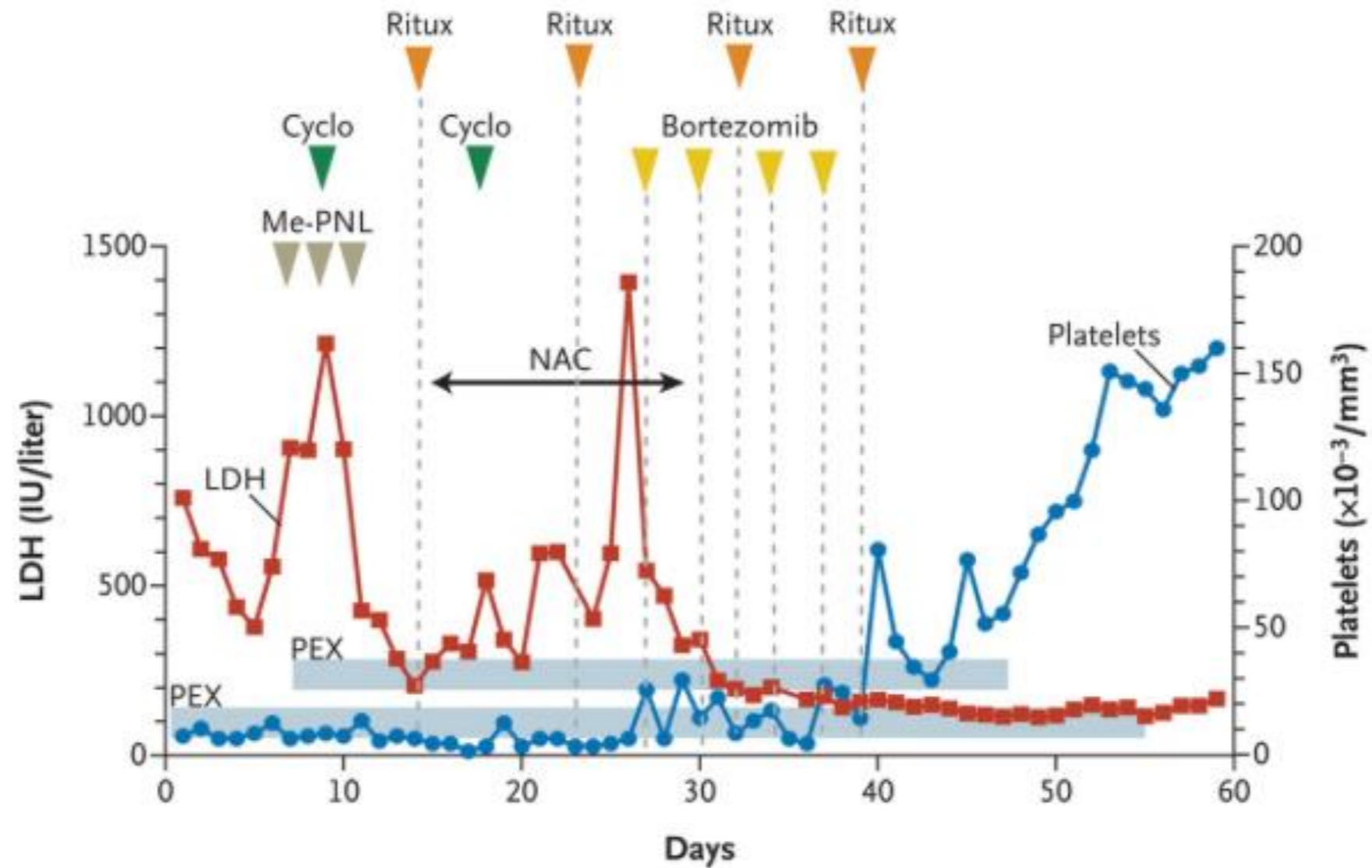


Νέες θεραπευτικές επιλογές

- **N-ακετυλκυστεΐνη**: In vitro μπορεί να αποδομήσει τα UL-VWFMs (case report)
- **Bortezomib**: μέσω πιθανά καταστολής των αυτοαντιδραστικών B κυττάρων και πλασματοκυττάρων
- **Ανασυνδιασμένος ADAMTS13**: Φάση I μελέτη σε cTTP, πιθανά να απαιτούνται πολύ μεγαλύτερες δόσεις σε iTTP γιατί ο rADAMTS13 να κατασρέφεται από τα abs
- **Αναστολείς** της αλληλεπίδρασης Ib-vWF: ***Caplasizumab***

ADAMTS13 Antibody Depletion by Bortezomib in TTP

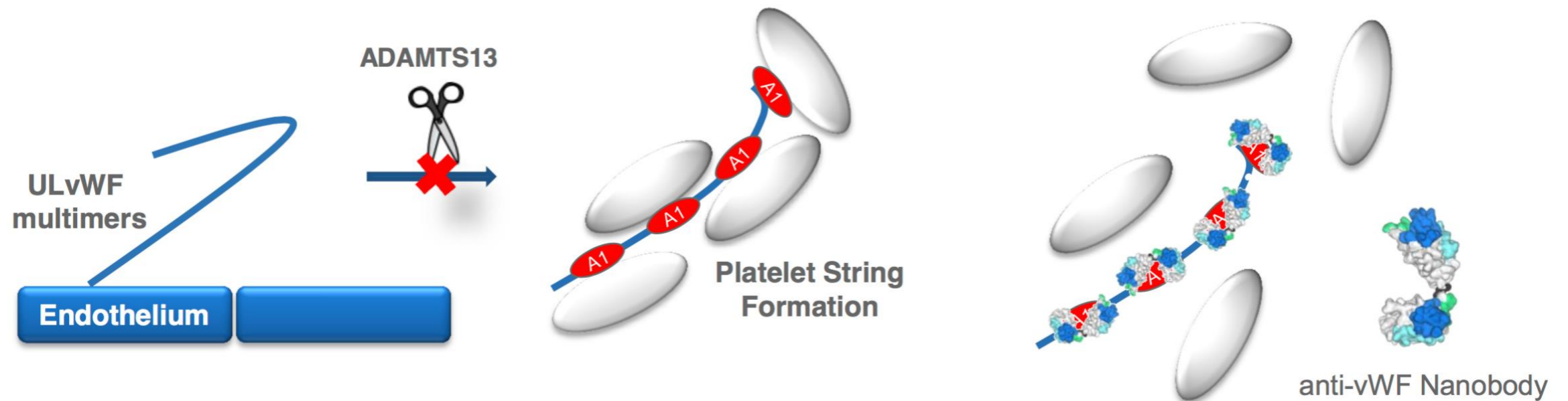
A Clinical Course



Day	2	23	32	51
ADAMTS13 (%)	<3	<3	<3	31
Inhibitor (BU)	3.2	2.2	ND	ND

Caplasizumab

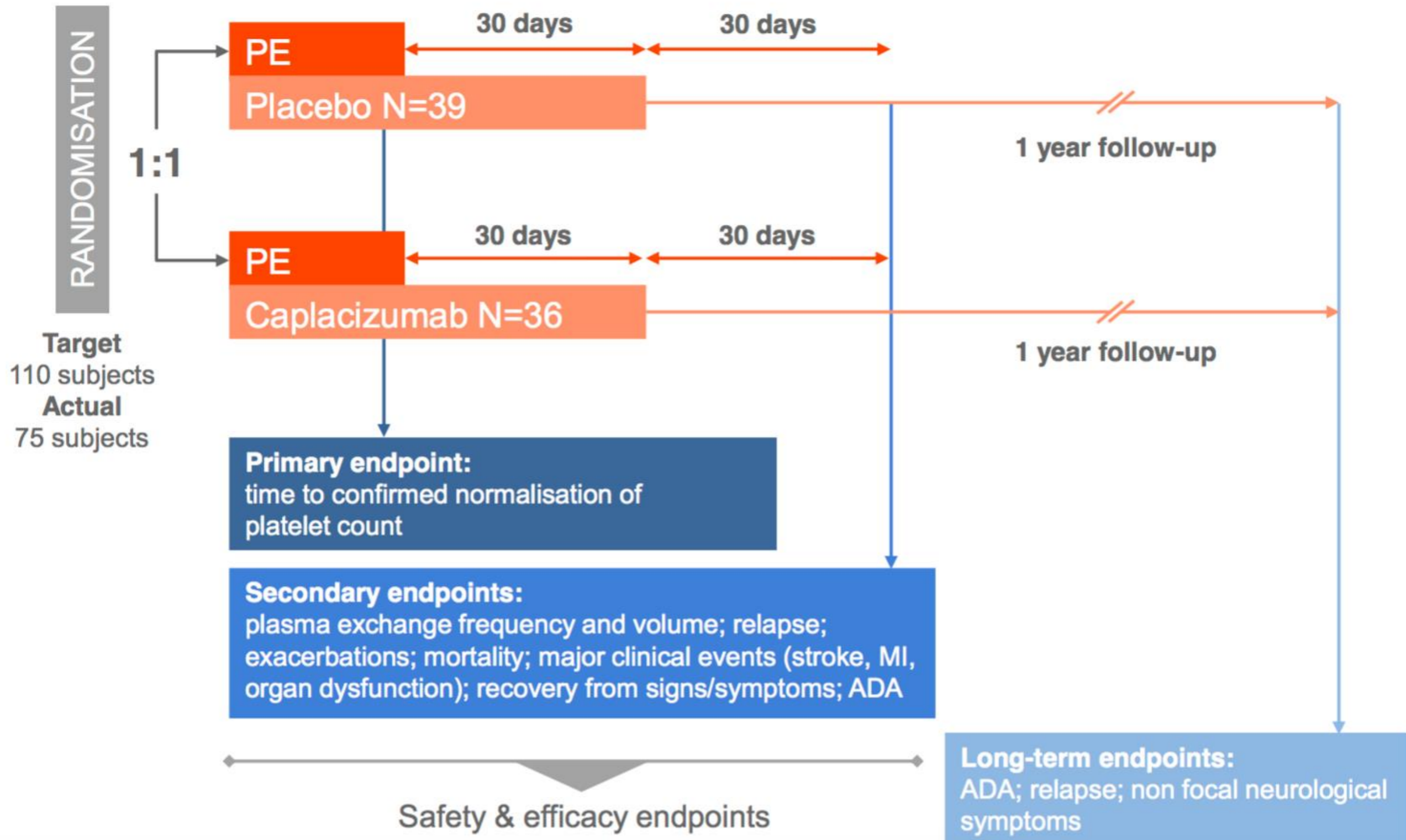
anti-vWF Nanobody blocks the platelet – ULvWF interaction



- anti-vWF nanobody (single domain ab, derived only from the heavy chain)

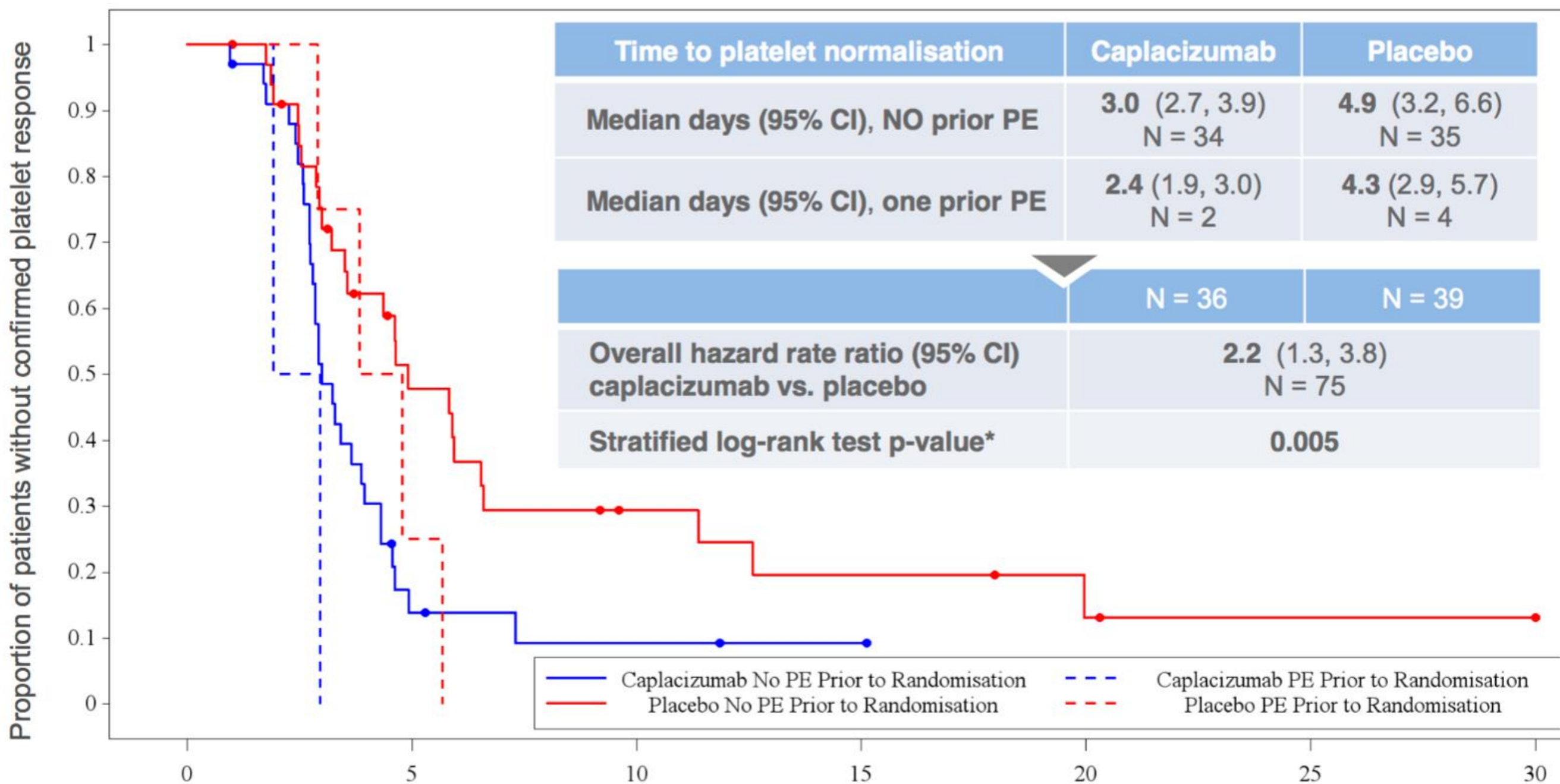
Caplacizumab Phase II TITAN trial

Design and schedule



Caplacizumab Phase II TITAN trial

Primary endpoint – time to platelet normalisation



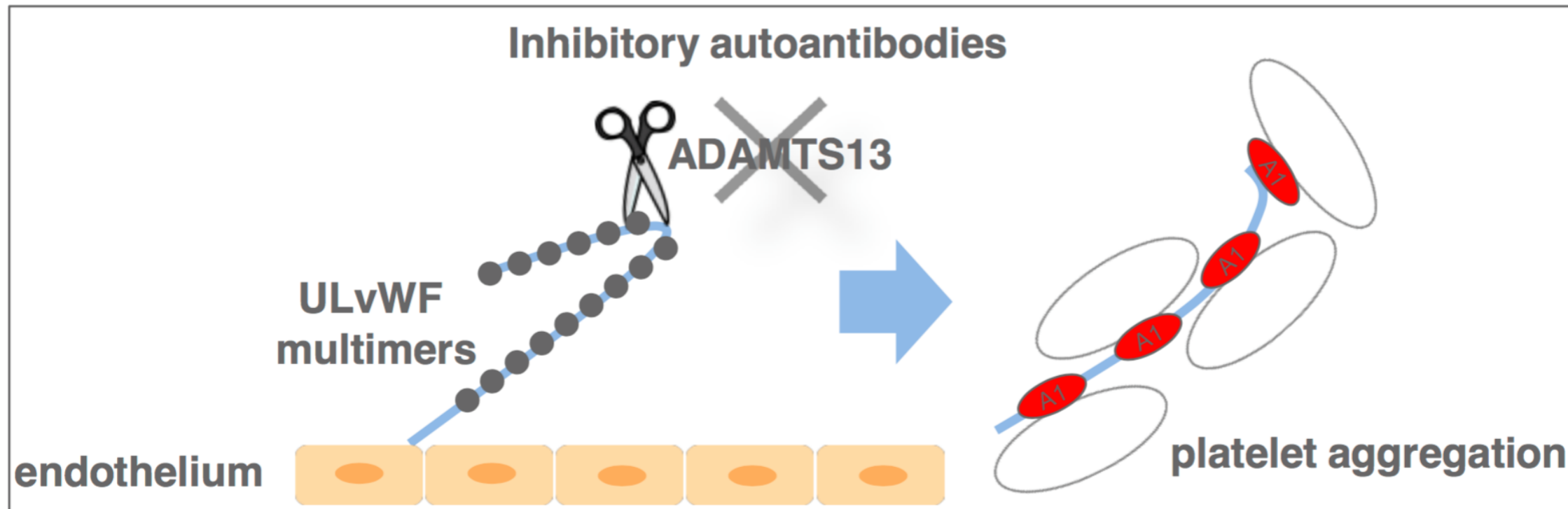
* log-rank test p-value = 0.013 evaluated time to confirmed platelet response between the 4 groups presented above

The group of patients treated with caplacizumab achieved confirmed platelet normalisation at more than twice the rate of the group receiving placebo

Πρόληψη Υποτροπής

- 40% των ασθενών εμφανίζουν ένα ή περισσότερα επεισόδια υποτροπής
- Προφυλακτική χορήγηση Rituximab φαίνεται να μειώνει το κίνδυνο υποτροπής
- Μεγάλη ηλικία, διαταραχές ΚΝΣ, και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση (τροποποίηση αγωγής από την αρχή)

TTP

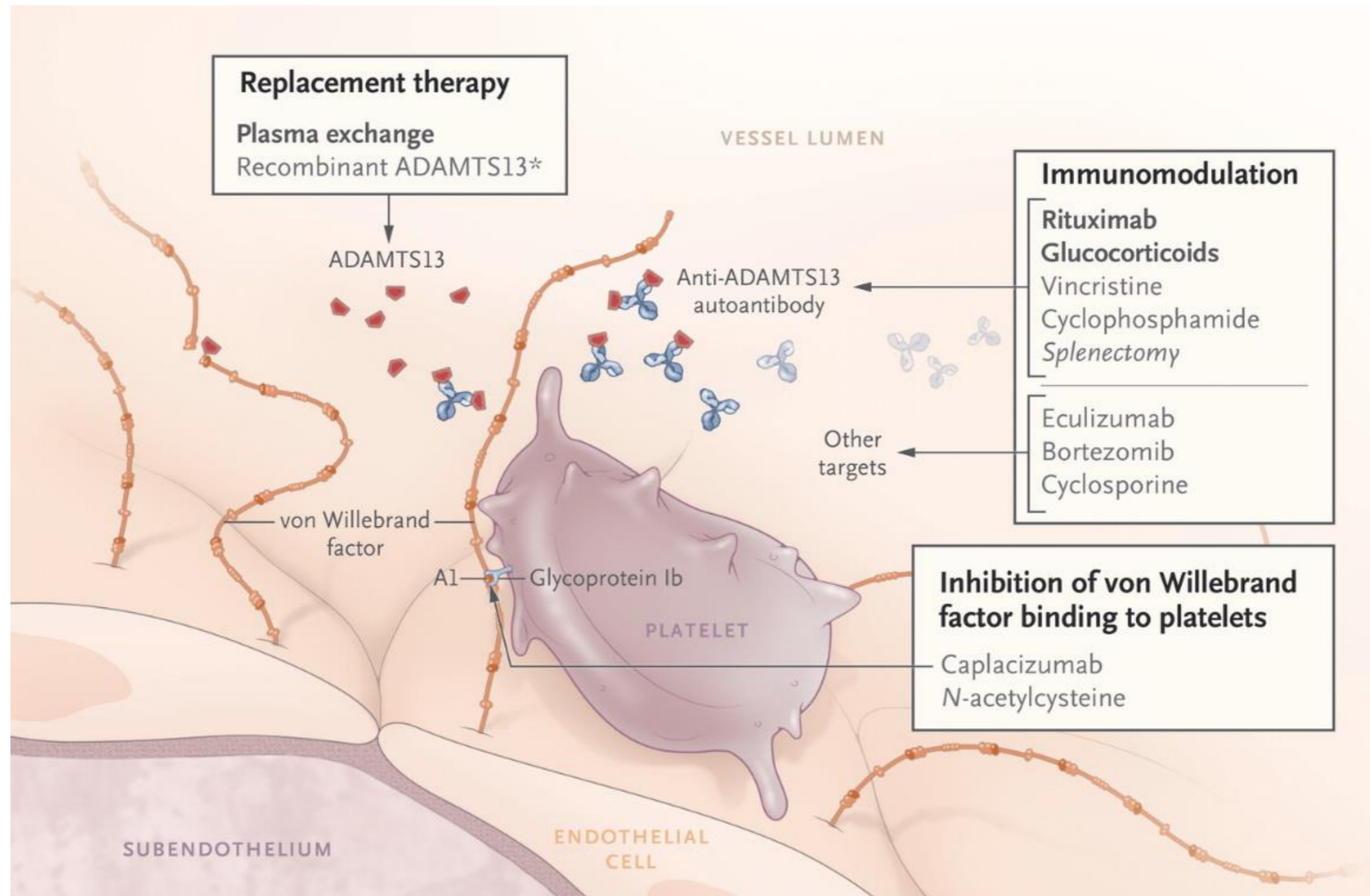


- platelet consumption → severe thrombocytopenia
- red blood cell fragmentation → hemolytic anemia
- tissue ischemia → organ dysfunction (brain, heart, kidneys)
- vascular occlusion → thromboembolic events (stroke, myocardial infarction, thrombosis)

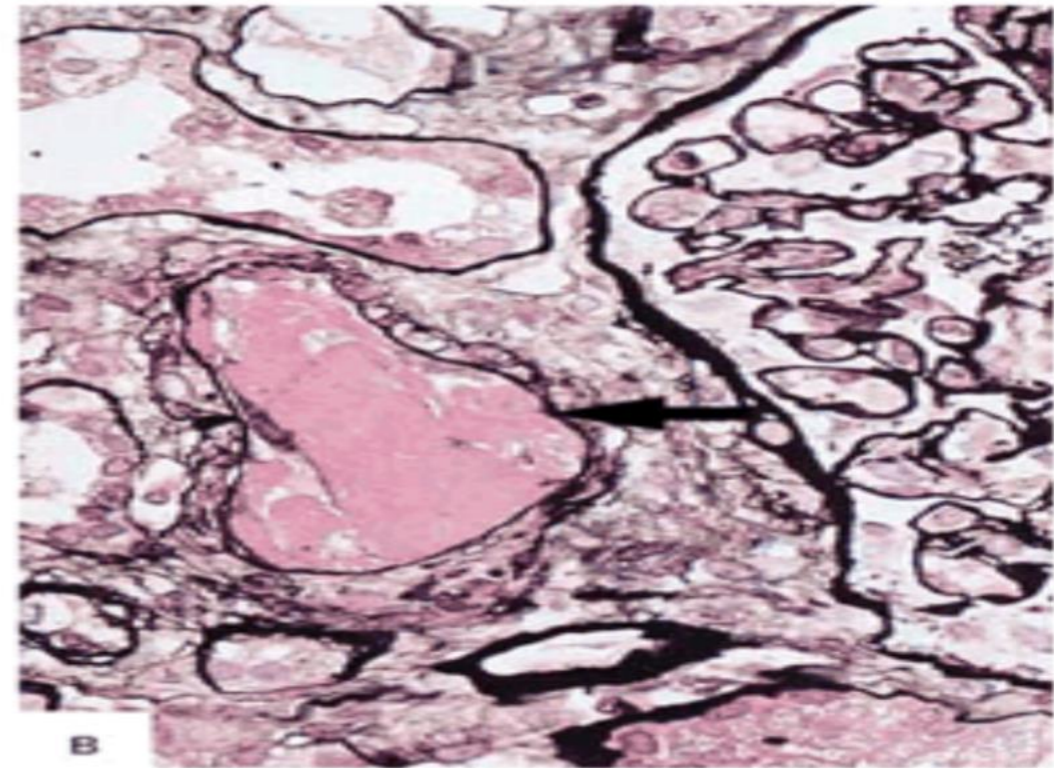
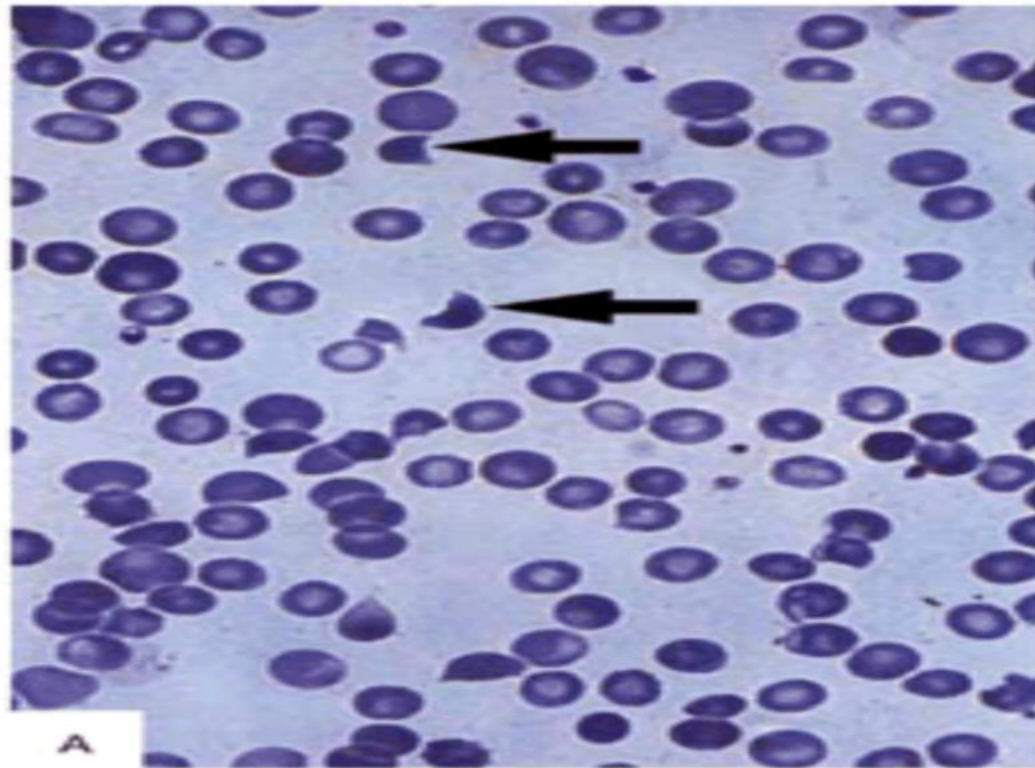
Συμπερασματικά....

- Η ΤΤΡ αποτελεί σπάνιο νόσημα με θνητότητα 15-20%
- Έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι πολύ σημαντική για τη πορεία του ασθενή
- Ο συνδιασμός θεραπευτικών επιλογών φαίνεται να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στο μέλλον

Συνδιασμός θεραπευτικών επιλογών?



Η DIC μιμείται την ΤΜΑ



Η DIC όπως και οι ΤΜΑ διαταραχές χαρακτηρίζεται από μικροαγγειακού τύπου αιμόλυση και θρομβοπενία.

Η DIC συνοδεύεται πάντα από πηξιολογικές διαταραχές ΛΟΓΩ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΗΣ

Στη **DIC** οι θρόμβοι περιέχουν ινική και όχι vWF, στην **TTP** αιμοπετάλια, vWF και ελάχιστη ή καθόλου ινική, στο **HUS** οι θρόμβοι περιέχουν αιμοπετάλια και ινική

Κλινική εικόνα DIC



- **Οξεία:** εμφανίζεται με **αιμορραγικές** εκδηλώσεις, επιπλέοντας συνήθως την προϋπάρχουσα σοβαρή κατάσταση
- **Υποξεία- χρόνια:** προκαλεί θρομβοεμβολικές επιπλοκές, που εκδηλώνονται σαν **ανεπάρκεια οργάνου** ή θρόμβωση με παράδοξη εντόπιση

Σχιστοκύτταρα, θρομβοπενία και παράταση χρόνων πήξης: DIC

