proLékaře.cz | 16.11.2025

doi: 10.48095/cctahd20233S34

Vrozená trombotická trombocytopenická purpura

Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura

Hrdličková R., Blahutová Š., Kovářová P., Čermáková Z.
Krevní centrum, FN Ostrava

SOUHRN: Vrozená trombotická trombocytopenická purpura je autozomálně recesivně dědičné onemocnění tvořící velmi malou podskupinu trombotických trombocytopenických purpur s „doutnajícím" průběhem a typickým záchytem v novorozeneckém období a časné dospělosti. V důsledku těžkého vrozeného deficitu metaloproteázy ADAMTS13 štěpící multimery vWF dochází během akutní ataky k multisystémovému postižení s tvorbou mikrotrombů v terminálních arteriolách a kapilárách. Mezi atakami se objevují nespecifické syndromy rovněž reagující na substituční léčbu. Zdrojem substituční léčby ADAMTS13 je v současnosti lidská plazma, použití rekombinantní ADAMTS13 je před schválením příslušných autorit.

KLÍČOVÁ SLOVA: trombotická trombocytopenická purpura – Upshaw-Shulman syndrom – ADAMTS13 – čerstvě mražená plazma – těhotenské komplikace

SUMMARY: Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura is an autosomal recessive disease that represents a very small subset of thrombotic thrombocytopenic purpura with a "smouldering" course and typical onset in the neonatal period and early adulthood. During acute attacks, the severe congenital deficiency of the metalloproteinase ADAMTS13 cleaving vWF multimers leads to multisystem damage due to microthrombi formation in terminal arterioles and capillaries. Between attacks, nonspecific syndromes responsive to replacement therapy also appear. The source of ADAMTS13 replacement therapy is currently human plasma, the use of recombinant ADAMTS13 is pending approval by the appropriate authorities.

KEY WORDS: thrombotic thrombocytopenic purpura – Upshaw-Shulman syndrome – ADAMTS13 – fresh frozen plasma – pregnancy complications

ÚVOD

Vrozená trombotická trombocytopenická purpura (hTTP, Upshaw-Shulman sydrom) je velmi vzácná forma TTP (~5 % všech případů TTP), způsobená těžkým, geneticky podmíněným snížením aktivity ADAMTS13 (*A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, member 13*) < 10 % aktivity v normální plazmě. Regulace velikosti multimerů von Willebrandova faktoru (vWF) je nezbytná k prevenci spontánní adheze trombocytů na vWF vyúsťující ve formaci mikrotrombů. Přítomnost těchto mikrotrombů v průběhu akutní ataky vede k rychlému rozvoji diseminované mikrovaskulární ischemie. Ta může kulminovat multiorgánovým postižením a bez včasné léčby i vysokou mortalitou. Dědičnost je autozomálně recesivní, gen pro ADAMTS13 je lokalizován na chromozomu 9q34 a dosud bylo identifikováno více než 200 ADAMTS13 mutací ve všech jejích proteinových doménách. Většina ADAMTS13 mutací je privátních, týkajících se jedné rodiny [1–4]. Skutečná prevalence onemocnění není známá, obvykle jsou udávány ~1–2 případy na milion obyvatel. Předpokládá se však, že se jedná o poddiagnostikované onemocnění, někdy skryté pod jinou diagnózou, případně projevující se izolovanou atakou až ve středním věku [5]. V České republice bylo k červnu 2023 sledováno celkem 20 žijících pacientů s touto diagnózou v 9 hematologických centrech (průzkum firmy Takeda), nejvyšší prevalence je v Moravskoslezském kraji – 6 pacientů je dispenzarizováno a léčeno ve FN Ostrava. Pro srovnání, z oblasti středního Norska byla hlášena prevalence založená na žijících případech s hTTP 16,7 případů na milion obyvatel [6]. Některé mutace ADAMTS13 jsou rozšířenější v určitých zeměpisných oblastech. V populacích s evropskými předky dominují u pacientů s hTTP dvě mutace: c.3178C>T (p.R1060W) a aberantní inzerce c.4143_4144dupA [3–6]. Sledování výskytu mutací v genu pro ADAMTS13 v populačních studiích naznačuje, že prevalence hTTP může být ve skutečnosti podstatně vyšší, než se běžně uvádí [7]. Za-

proLékaře.cz | 16.11.2025

tímco 4143_4144dupA se vyskytuje kolem Baltského moře, ve střední Evropě a ve Skandinávii, geografická distribuce mutace c.3178C>T (p.R1060W) je mnohem širší a je spojena se zbytkovou aktivitou ADAMTS13 5–10 % u homozygotních nosičů [3,6,7]. Mutace c.3178C>T (p.R1060W) je častěji identifikována u pacientů s hTTP s prvním nástupem až v dospělosti – zejména u žen, u kterých je onemocnění odhaleno během prvního těhotenství [6,8].

KLINICKÉ PROJEVY

hTTP je „doutnající" onemocnění s akutními epizodami s konsumpční trombocytopenií, mikroangiopatickou hemolytickou anemií se schistocyty v nátěru periferní krve a mikrovaskulární trombotizací vedoucí k poškození orgánů, především mozku a ledvin. Trombocytopenie a mikroangiopatická hemolytická anemie jsou často méně závažné, než bývají u pacientů se získanou (auto) imunitně zprostředkovanou TTP. Akutní epizody se mohou objevit spontánně nebo jsou vyprovokovány faktory zvyšující vWF v plazmě, aktivací endotelu nebo zvýšeným smykovým napětím (*shear stress*) např. v otevřené Botallově tepenné dučeji, infekcí, těhotenstvím a dalšími hormonálními změnami (tyreotoxikóza), operací, alkoholem a některými léky (např. desmopresin) [2,3].

Prezentace hTTP má dvouvrcholový výskyt. První zranitelné období je novorozenecké, kdy 35–45 % pacientů dostává neonatální výměnnou transfuzi z důvodu těžké hemolýzy s extrémní hyperbilirubinémií. Přestože je průvodní trombocytopenie častá, na diagnózu hTTP není myšleno a je stanovena až později v životě při dalších akutních epizodách hTTP [2,6]. Druhý vrchol se objevuje v časné dospělosti. Velmi rizikové období je gravidita u žen s hTTP, kdy se u některých pacientek (typicky u nosiček mutace p.R1060W) může epizoda akutní hTTP projevit poprvé. Její manifestace je spojená s těžkými těhotenskými komplikacemi jako časná preeklampsie, začínající před 20.–26. gestačním týdnem, intrauterinní fetální růstová restrikce a úmrtí plodu [7,8].

Akutní epizody u pacientů s hTTP jsou často doprovázeny neurologickými symptomy od bolestí hlavy a rozmazaného vidění po tranzitorní ischemické ataky (TIA) a ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) a to i ve velmi mladém věku pacientů, přičemž na konci druhé dekády života je postiženo přibližně 20 % pacientů a v páté dekádě 50 % pacientů [4,10]. U některých pacientů s hTTP se může vyskytnout akutní a následně chronické ledvinové postižení [3,10].

V roce 2019 byla publikována zjištění ze dvou větších registrů pacientů s hTTP: Trombotic Trombocytopenic Purpura Registry (Velká Británie, 73 pacientů s hTTP) a International Hereditary Trombotic Trombocytopenic Purpura Registry (Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Švýcarsko, 123 pacientů s hTTP) [4,3]. Byly identifikovány nespecifické symptomy, které se u pacientů s hTTP objevují opakovaně navzdory ještě normálnímu počtu krevních destiček: bolesti hlavy a migrény bez hemiplegie, podrážděnost, letargie, poruchy koncentrace, bolesti břicha apod. Tyto symptomy mohou souviset s tvorbou mikroagregátů z trombocytů a vWF vytvářející bloky v mikrocirkulaci. Potíže typicky ustupují během několika hodin po infuzi plazmy [4,10]. Pokud se režimy infuze plazmy v 3týdenním intervalu ukázaly jako nedostatečné pro odstranění těchto příznaků, bylo nutné intervaly zkrátit na 1–2 týdny [3,4]. Z analýzy registru dále vyplynulo, že mutace proximálně od spacer domény jsou spojeny s dřívějším nástupem symptomů a profylaktická substituce ADAMTS13 snižuje výskyt multiorgánového postižení (zejména mozku, ledvin, srdce). International Hereditary Trombotic Trombocytopenic Purpura Registry potvrdil bimodální prezentaci hTTP (tj. v novorozeneckém období, ale častěji v dospělosti) i že výskyt a průběh akutních epizod nebylo možné předvídat pouze na základě reziduální aktivity ADAMTS13. Význam substituce ADAMTS13 podporuje zjištění z registru, že 50 % pacientů ve věku ≥ 40 let bez substituční profylaxe plazmou mělo ≥ 1 arteriální tromboembolickou příhodu. Mezinárodní registr neeviduje nárůst akutních epizod hTTP s věkem. Akutní epizody hTTP jsou častější u dětí a jejich spouštěčem jsou zpravidla infekce. Roční incidence akutních epizod TTP byla 1,18 za rok u pacientů mladších 10 let a s každou další dekádou klesala. Celkové roční riziko akutních epizod bylo 0,35 na osobu a rok a významně se nelišilo mezi pacienty, kteří byli a nebyli na profylaktické léčbě. Trvalé poškození orgánů (mozku, ledvin, srdce) souvisí s opožděnou diagnózou hTTP [3,10]. Z dat mezinárodního registru vyšlo najevo, že 25 % pacientů s hTTP trpí chronickou renální insuficiencí, 10 % pacientů potřebovalo hemodialyzační léčbu a 3 pacientům byla transplantována ledvina [3,10]. V registru z Velké Británie se konečné stadium renálního selhání vyvinulo u 3 (4 %) pacientů a 1 pacient podstoupil transplantaci ledviny.

TERAPIE

U pacientů s recidivujícími akutními epizodami hTTP jsou doporučeny pravidelné profylaktické celoživotní substituce ADAMTS13. Zdrojem metaloproteázy mohou být plazmatické koncentráty FVIII střední čistoty bohaté na ADAMTS13 (Koate-DVI nebo BPL 8Y; nedostupné v ČR a s teoreticky zvýšeným rizikem trombotických komplikací). Další možností je infuze čerstvě zmrazené plazmy. V současnosti je preferována s ohledem na vyšší bezpečnost a nižší riziko nežádoucích potransfuzních reakcí patogenně inaktivovaná plazma – např. krevní derivát Octaplas LG (Octapharma IP (SPRL), Belgie). ADAMTS13 má relativně dlouhý biologický poločas 2,5–3,5 dní, který je ovlivněn individuální rychlostí eliminace, tělesnou hmotností a bazálním metabolizmem [7,9,12]. Byla publikována i studie 6 pacientů uvádějící biologický poločas ADAMTS13 82,6–189,5 h

proLékaře.cz | 16.11.2025

(3,4–7,9 dní), srovnání je ale obtížné pro malé zkoumané kohorty pacientů a různý způsob analýzy [13]. Optimální dávka ani interval infuzí plazmy není znám, obvykle se postupuje empiricky dle klinických symptomů pacienta s cílem udržet normální počet trombocytů a normální hladiny laktátdehydrogenázy (LDH). V praxi se nejčastěji aplikuje 10–15 ml plazmy/kg hmotnosti pacienta v intervalu 2–3 týdny [3,12,13]. Někteří pacienti mohou zejména v období trvajícího inzultu způsobujícího akutní ataku (infekce, gravidita, …) nebo při závažnějším renálním postižení lépe profitovat z léčebných výměnných plazmaferéz s patogenně inaktivovanou plazmou jako náhradním substitučním roztokem (vlastní pozorování). Rozhodnutí, kdy začít s infuzemi plazmy není jednoduché zejména u dětí. Profylaktická terapie plazmou je pro pacienta spojená s pravidelnou časově náročnou návštěvou zdravotnického zařízení a rizikem nežádoucích potransfuzních reakcí. Infuze plazmy mohou být pacienty vnímány jako traumatizující. Ve výhledu je rekombinantní ADAMTS13 (rADAMTS13) s možností použití jak pro profylaxi, tak k léčbě akutních epizod hTTP. Úspěšně byly ukončeny klinické studie 3. fáze s preparátem TAK-755 (rADAMTS13, Takeda Development center Americas, Inc., Lexington, MA, USA) a pod názvem ADZYNMA byl již schválen FDA, očekává se schválení Evropskou lékovou agenturou. Vznik inhibičních aloprotilátek ADAMTS13 u pacientů na pravidelné substituční terapii plazmou je zřejmě velmi vzácný, byl dosud popsán ve dvou případech [2,14]. Výskyt inhibičních anti-ADAMTS13 protilátek je nadále pečlivě monitorován. Studie zaznamenaly také fluktuující titr neinhibičních anti-ADAMTS13 protilátek, tyto protilátky ale neměly vliv na ADAMTS13 *recovery* nebo plazmatický poločas [5]. Při vstupu do International Hereditary Trombotic Trombocytopenic Purpura Registry bylo na profylaktické léčbě 71 % pacientů a podobně 69 % pacientů při vstupu do Trombotic Trombocytopenic Purpura Registry [3,4].

LÉČBA HTTP V GRAVIDITĚ

Léčba hTTP v graviditě se liší od léčby získané TTP, proto je nezbytná správně stanovená diagnóza, a to zejména jedná-li se o první epizodu. Nenahraditelnou součástí diferenciální diagnózy je stanovení aktivity ADAMTS13 a jejího inhibitoru s následným doplněním mutační analýzy genu pro ADAMTS13.

Akutní epizoda hTTP v graviditě je řešena léčebnými výměnnými plazmaferézami (*therapeutic plasma exchange* – TPE) do dosažení remise a následně pokračováním infuzí plazmy, případně pokračovaním TPE do porodu a v šestinedělí. Při znalosti diagnózy již před graviditou pacientky, lze těhotenským komplikacím u pacientek s hTTP do značné míry předejít zahájením pravidelných infuzí plazmy a podáváním kyseliny acetylsalicylové v prevenci preklampsie hned, jak je těhotenství potvrzeno, nejpozději od 8.–10. týdne gravidity. Zpočátku je doporučována aplikace 10–15 ml plazmy/kg hmotnosti co 14 dní. Od 20. týdne gravidity do porodu pokračování infuzí v intervalu 1× týdně a aplikace infuze bezprostředně po porodu s pokračováním infuzí 1× týdně po dobu šestinedělí [7,8]. Dojde-li v krevním obrazu k poklesu trombocytů pod 150×109/l nebo vzestupu LDH je zvýšen objem infuze plazmy na 30–40 ml/kg tělesné hmotnosti a zkrácen interval aplikace, což v praxi obvykle znamená zahájení TPE. Léčba je monitorována pravidelnými laboratorními kontrolami (minimálně krevní obraz, schistocyty, LDH) a růst plodu sledován fetální ultrasonografií.

ZÁVĚR

Vrozená forma TTP je velmi vzácné onemocnění, pravděpodobně však mnohdy opomíjené v rámci diferenciální diagnostiky. Vyšetření aktivity ADAMTS13 by se mělo provést a hTTP tak vyloučit u všech novorozenců s těžkou hyperbilirubinémií a trombocytopenií indikovaných k výměnné transfuzi krve, především nastala-li podobná situace i u staršího sourozence. Dále u žen s těžkou časnou preeklampsií/HELLP syndromem typicky v 2. trimestru gravidity. V neposlední řadě u pacientů mladších 40–50 let s prodělanou arteriální trombotickou příhodou jako TIA a iCMP. Vyšetření aktivity ADAMTS13 je také doporučeno u opakujících se epizod trombocytopenie s hemolýzou, které se objevují spontánně nebo (častěji) jsou provokované infekcí, požitím alkoholu či některých léčiv (DDAVP) i u nejasné epizody akutního renálního selhání s trombocytopenií a hemolýzou [5].

Vysoký výskyt iCMP u pacientů s hTTP vyžaduje opakovanou edukaci již diagnostikovaných pacientů stran příznaků CMP, rizika požívání alkoholu a agresivní přístup k eliminaci přidružených kardiovaskulárních rizikových faktorů – zejména kouření, hypertenze, hyperlipoproteinémie. Velmi očekávaný příchod rADAMTS13 bude důležitým milníkem pro prevenci a léčbu akutních epizod u pacientů s hTTP. Limitované výsledky studie fáze 3b dlouhodobé profylaxe pomocí rADAMTS13 (NCT0468303, prezentace *interim* analýzy na kongresu International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2023, data *cutoff* k 12. 8. 2022) ukazují konzistentní a trvalou účinnost, bez identifikace závažných nežádoucích účinků. Průměrná doba aktivity ADAMTS13 ≥ 10 % byla udržována po jedné i.v. infuzi rADAMTS13 po delší dobu ve srovnání s aplikovanou standardní léčbou (5,5 vs. 1,7 dne). Malý objem i.v. aplikace rADAMTS13 může po zacvičení pacientů/pečovatelů posunout léčbu z nemocnice do domácího prostředí, podobně jako tomu bylo u koncentrátů koagulačních faktorů u hemofilie a výrazně tak zlepšit kvalitu života pacientů s hTTP.

Literatura

1. Wallace DC, Lovric A, Clubb JS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in four siblings. Am J Med. 1975;58:724–734.
2. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. J Thromb Haemost. 2011;9(Suppl 1):283–301.
3. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, et al. The International Hereditary Thrombotic

proLékaře.cz | 16.11.2025

Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrolment until 2017. Haematologica. 2019;104:2107–2115.
4. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2019; 133:1644–1651.
5. Kremer Hovinga JA, Braschler TR, Buchkremer F, et al. Insights from the Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: discussion of key findings based on individual cases from Switzerland. Hämostaseologie. 2020;40(Suppl 1):S5–S14.
6. von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. J Thromb Haemost. 2016;14(01):73–82.
7. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2019;381:1653–1662.
8. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood. 2014; 124:211–219.
9. Furlan M, Robles R, Morselli B, et al. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Thromb Haemost. 1999;81:8–13.
10. Tarasco E, Butikofer L, Friedman KD, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2021;137:3563–3575.
11. Scully M. Congenital TTP: next stop, acuity and therapy. Blood. 2021;137(25):3469–3471.
12. Kovarova P, Hrdlickova R, Blahutova S, et al. ADAMTS13 kinetics after therapeutic plasma exchange and plasma infusion in patients with Upshaw-Schulman syndrome. J Clin Apher. 2019;34:13–20.
13. Taylor A, Vendramin C, Oosterholt S, el al. Pharmacokinetics of plasma infusion in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2019;17:88–98.
14. Raval JS, Padmanabhan A, Kremer Hovinga JA, et al. Development of a clinically significant ADAMTS13 inhibitor in a patient with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2015;90(1):E22.
15. Coppo P, Patwari P, Mellgard B. Recombinant ADAMTS13 prophylaxis in patients with congenital thrombotic trombocytopaenic purpura: Interim analysis from a phase 3b continuation study. ISTH Congress 2023 June 24–28.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

R.H. – příprava rukopisu, péče o pacienty s hTTP
Š.B. – revize rukopisu, péče o pacienty s hTTP
P.K. – revize rukopisu, práce v laboratoři
Z.Č. – revize rukopisu

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ AUTORŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 1. 9. 2023.
Přijato po recenzi dne: 24. 11. 2023.

MUDr. Radomíra Hrdličková
Krevní centrum FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava – Poruba
e-mail: radomira.hrdlickova@fno.cz