

Л.Б. Филатов¹, А.Ф. Томилов², Т.А Алексеева¹
¹Екатеринбургский Консультативно-Диагностический Центр
²Уральская Государственная Медицинская Академия

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (синдром Апшо-Шульмана)

Синдром Апшо-Шульмана (СА-Ш, наследственная ТТП). *Irving Schulman* с соавторами (1960 г.) описал историю болезни 8-летней девочки с рецидивирующей тромбоцитопенией, у которой был достигнут хороший эффект при лечении плазмой [47]. *Jefferson D. Upshaw* (1978 г.) опубликовал историю болезни 29-летней женщины с рецидивирующей с 6-месячного возраста тромбоцитопенией и микроангиопатическим гемолизом, эффективно лечившейся трансфузиями свежезамороженной плазмы, и предположил связь болезни с наследственным дефицитом фактора, влияющего на продолжительность жизни тромбоцитов и эритроцитов [48]. Позднее наследственная ТТП получила название синдрома *Upshaw-Schulman* (синдрома Апшо-Шульмана).

Наследственная ТТП составляет не более 5% от всех случаев ТТП с дефицитом ADAMTS-13, частота которой, по данным *D.R. Terrell* с соавторами (2005 г.), составляет 2 случая на 1 млн. жителей в год [15]. Частота первого эпизода СА-Ш в разных возрастных группах различна: в неонатальном периоде болезнь проявляется у 43–47% пациентов (как правило, требует обменного переливания крови) [49, 50]; от 2 месяцев до 18 лет – у 32% пациентов; после 18 лет – у 16% пациентов [49] (описаны два брата с наследственной формой ТТП, проявившейся после 35 лет [20], описана манифестация болезни во время острой пневмонии у мужчины 61 года [51]). Тяжёлый дефицит ADAMTS-13 без развития клиники ТТП отмечен у 5% пациентов [49].

Механизм наследования СА-Ш – рецессивный. Известно более семидесяти мутаций гена *ADAMTS-13*, которые приводят к дефициту фермента или нарушению его высвобождения в кровь [49].

По мнению японских специалистов, у всех детей и беременных женщин с тромбоцитопенией необходимо исследовать уровень активности ADAMTS-13 [50].

В японском регистре (919 человек) больных ТМА (ТТП+ГУС) 4,46% составляют пациенты (41 человек) с наследственной ТТП, соотношение женщин и мужчин – 25:16. У всех больных выявлен тяжёлый дефицит ADAMTS-13, вызванный генетическими мутациями [50, 52]

КЛИНИКА. Клиническая характеристика СА-Ш в неонатальном периоде: выраженная желтуха за счёт непрямой гипербилирубинемии вследствие Кумбс-негативной гемолитической анемии с шистоцитами и тромбоцитопения ($< 20 \times 10^9/\text{л}$), может быть лихорадка. У большинства пациентов из-за мас-

сивной гемоглобинурии развивается острая почечная недостаточность (ОПН). Кровезамена обеспечивает нормализацию гематологических показателей [53].

При более позднем начале болезни толчком к развитию первого эпизода могут быть: инфекции, введение десмопрессина, хирургическая операция, беременность. Возможно, в развитии ТТП играет роль вакцинация [49]. В детстве у 79% больных наблюдается тромбоцитопения, которая ошибочно диагностируется как ИТП [50].

Тромбоцитопения развивается в начале каждого эпизода (100% случаев). Гемолитическая анемия возникает одновременно или через 12–24 часа. У трети нелеченных больных имеет место ишемическое поражение ЦНС (гемипарез, гемиплегия, афазия, судороги, кома с ишемическими изменениями на МРТ или без них), редко возникающее при неонатальных эпизодах. ОПН характерна для гемолитического криза. Часто происходит полное восстановление больных. Но у половины детей с СА-Ш, не получавших превентивную плазмотерапию, наблюдаются перманентные симптомы почечного поражения (протеинурия, хроническая почечная недостаточность (ХПН)). Терминальная стадия ХПН у подростков и взрослых развивается обычно после постоянно рецидивирующего течения болезни. Редко описываются ретинальные ишемии, инфаркт миокарда. При манифестации болезни у взрослых клиника острого эпизода аналогична идиопатической ТТП [53].

ДИАГНОСТИКА. Для СА-Ш характерен крайне низкий уровень активности ADAMTS-13, антител к ADAMTS-13 нет. Диагноз наследственная ТТП устанавливается на основании обнаружения мутации гена с помощью полимеразной цепной реакции [49] и секвенирования генов [53].

ЛЕЧЕНИЕ. Инфузии плазмы (5–10 мл/кг) каждые 2–4 недели без плазмозамены должны предотвращать развитие рецидива [28, 54]. В случае возникновения инфекции или при проведении оперативного лечения необходимо сократить интервал между ведением до 1–2 недель [53].

РЕЦИДИВ. Для СА-Ш характерны рецидивы. Интервалы между эпизодами непредсказуемы и могут продолжаться 2–3 недели [41] (у трети пациентов длительность интервала – до нескольких лет [53]). Рецидивы начинаются со снижения тромбоцитов за 24–48 часов от $150 \times 10^9/\text{л}$ до $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ и снижения гемоглобина < 100 г/л. Между рецидивами обычно происходит полное восстановление, хотя у некоторых пациентов сохраняется хроническая тромбоцитопения и гемолиз, осложняющийся билиарным литиазом [53].

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТТП И БЕРЕМЕННОСТЬ. При нормальной беременности уровень фактора фон Виллебранда повышается в 2–5. Во II–III триместре появляется тромбоцитопения, часто вслед за ней развивается МАГА и ТТП [50]. Развитие болезни во время беременности опасно для плода. В половине случаев отмечается мертворождение или гибель младенцев вскоре после родов, почти все выжившие рождаются недоношенными. В

случае применения профилактических инфузий плазмы с восьмой недели беременности, дети рождаются здоровыми и доношенными [50, 55].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lesesve J.-F., Salignac S., Bordigoni P., Lecompte T., Troussard X. et le Groupe français d'hématologie cellulaire Rôle du biologiste confronté à une recherche de schizocytes. *Hématologie* 2007; 13(3): 193–204.
2. Lesesve J.-F., Fenneteau O., Cynober T., Lecompte T., Grange M.-J., Flandrin G., Troussard X. et le GFHC Rôle du biologiste confronté à la recherche de schizocytes Texte de synthèse et de recommandations du Groupe français d'hématologie cellulaire (GFHC). *Ann. Biol. Clin.* 2003; 61(5): 505–12.
3. Bain B.J. Interactive haematology imagebank. CD. – Blackwell Science, 1999.
4. Bull B.S., Kuhn I.N. The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study). *Blood* 1970; 35(1): 104–11.
- 4a. Zini G., d'Onofrio G., Briggs C., et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int. J. Lab. Hematol.* 2011; Nov 15 Epub ahead of print.
5. Briggs C. Quality counts: New parameters in blood cell counting. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2009; 31(3): 277–97.
6. Jiang M., Saigo K., Kumagai S., et al. Quantification of red blood cell fragmentation by automated haematology analyser XE-2100. *Clin. Lab. Haematol.* 2001; 23(3): 167–72.
7. Burns E.R., Lou Y., Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2004; 75(1): 18–21.
8. Benz E.J. Jr., Wu C.C., Sohani A.R. Case 25-2011: A 62-year-old woman with anemia and paraspinal masses. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(7): 648–58.
9. Heilmann Cl., Geisen U., Benk C. et al. Haemolysis in patients with ventricular assist devices: Major differences between systems. *European J. Cardiothoracic Surgery* 2009; 36(3): 580–4.
10. Koç F., Bekar L., Kadı H., Ceyhan K. Hemolysis and infective endocarditis in a mitral prosthetic valve. *Arch. Turk. Soc. Cardiol.* 2010; 38(6): 429–31.
11. Crawford F.A. Jr., Selby J.H. Jr., Watson D., Joransen J. Unusual aspects of atrial myxoma. *Ann. Surg.* 1978; 188(2): 240–4.
12. Hoffbrand A.V., Pettit J.E., Hoelzer D. Roche Grundkurs Hämatologie. Blackwell Wissenschafts-Verlag. Berlin – Wien, 1997: 476.
13. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: An undescribed disease. *Mount Sinai J. Med.* 2003; 70(5): 353–5.
14. George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(18): 1927–35.

15. *Terrell D.R., Williams L.A., Vesely S.K.* et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: All patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(7): 1432–6.

16. *Scully M., Yarranton H., Liesner R.* et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haemat.* 2008; 142(5): 819–26.

17. *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96(4): 1223–9.

18. *Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A.* et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(6): 393–7.

19. *Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., Kikler T.A.* Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(6): 398–403.

20. *George J.N., Sadler J.E., Lämmle B.* Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2002: 315–34.

21. *Veyradier A., Obert B., Houllier A., Meyer D., Girma J.P.* Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: A study of 111 cases. *Blood* 2001; 98(6): 1765–72.

22. *Peyvandi F., Ferrari S., Lavoretano S.* et al. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haemat.* 2004; 127(4): 433–9.

23. *Rieger M., Mannucci P.M., Kremer Hovinga J.A.* et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005; 106(4): 1262–7.

24. *Scheiflinger F., Knobl P., Trattner B.* et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102(9): 3241–3.

25. *Ferrari S., Scheiflinger F., Rieger M.* et al. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibodies features (Ig isotype, titer and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with an undetectable ADAMTS13 activity. *Blood* 2006; 109(7): 2815–22.

26. *George J.N., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R.,* et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: The Swiss connection. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80(4): 277–86.

27. *Bennett C.L., Kim B., Zakarija A.* et al.; SERF-TTP Research Group. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50(12): 1138–43.

28. *Sadler J.E., Poncz M.* Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura/ Ch. 124. Antibody-mediated thrombotic disorders: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. Williams Hematology, Seventh Edition, McGraw-Hill Medical, 2007: 2031–54.
29. *Allford S.L., Hunt B.J., Rose P., Machin S.J.* Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br. J. Haemat. 2003; 120(4): 556–73.
30. *Gunther K., Garizio D., Nesara P.* ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion 2007; 47(9): 1710–6.
31. *Elliott M.A, Nichols W.L. Jr., Plumhoff E.A.* et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: A single-center experience and a contemporary review. Mayo Clin. Proc. 2003; 78(4): 421–30.
32. *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood 2010; 116 (20): 4060–9.
33. *Sarode R., Gottschall J.L., Aster R.H., McFarland J.G.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: Early and late responders. Am. J. Hematol. 1997; 54(2): 102–7.
34. *Thompson C.E., Damon L.E., Ries C.A., Linker C.A.* Thrombotic microangiopathies in the 1980s: Clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. Blood 1992; 80(8): 1890–5.
35. *Dervenoulas J., Tsirigotis P., Bolla G.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): Treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. Ann. Hematol. 2000; 79(2): 66–72.
36. *George J.N.* Clinical course and long-term outcomes of thrombotic thrombocytopenic purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2004: 407–23.
37. *Tuncer H.H., Oster R.A., Huang S.T., Marques M.B.* Predictors of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: A single-institution experience. Transfusion 2007; 47(107): 107–14.
38. *George J.N.* Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - Hemolytic Uremic Syndrome Newsletter. TTP-HUS 1999; N.5 (August).
<http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/TTPNEWS5.htm>
39. *George J.N., El-Harake M.* Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms/ Williams Hematology, 1995: 1290–315.
40. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988: 528.

41. *Moake J.L.* Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2004: 407–23.

42. *Ruutu T., Barosi G., Benjamin R.J.* et al. Diagnostic criteria for hemato-poietic stem cell transplant-associated microangiopathy: Results of a consensus process by an International Working Group. Haematologica 2007; 92(1): 95–100.

43. *Филатов Л.Б.* Тромботические микроангиопатии. Клиническая онко-гематология 2008; 4: 366–76.

44. *Fakhouri F., Vernant J.-P., Veyradier A.* et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13 deficient-thrombotic thrombocytopenic purpura: A study of 11 cases. Blood 2005; 106(6): 1932–7.

45. *Scully M., McDonald V., Cavenagh J.* et al. A phase II study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2011; 118(7): 1746–53.

46. *Scully M., Starke R., Mackie I., Machin S.J.* Acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: predicting relapse and response to treatment. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; 108(11), abstract 1059.

47. *Schulman I., Pierce M., Lukens A., Currimbhoy Z.* Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production. Chronic thrombocytopenia due to its deficiency. Blood 1960; 16(1): 943–57.

48. *Upshaw J.D. Jr.* Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. N. Engl. J. Med. 1978; 298(24): 1350–2.

49. *Lotta L.A., Garagiola I., Cairo A.* et al. Genotyp-phenotype correlation in congenital ADAMTS13 deficient patients. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112(11): abstract 273.

50. *Fujimura Y., Matsumoto M., Kokame K.* et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: A series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. Br. J. Haematol. 2009; 144(5): 742–54.

51. *Meyer S.C., Jin S., Cao W.* et al. Characterization of five homozygous ADAMTS13 mutations in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura – towards a phenotype-genotype correlation? Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112(11): abstract 274.

52. *Fujimura Y., Matsumoto M.* Registry of 919 Patients with Thrombotic Microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998–2008. Inter. Med. 2010; 49(1): 7–15.

53. *Loirat C., Girma J.P., Desconclois C.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. Pediatr. Nephrol. 2009; 24(1): 19–29.

54. *Furlan M., Lämmle B.* Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura – new insights into underlying biochemical mechanisms. Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15(8): 1112–4.

55. Richter J., Strandberg K., Lindblom A. et al. Successful management of a planned pregnancy in severe congenital thrombotic thrombocytopaenic purpura: the Upshaw–Schulman syndrome. *Transfusion Medicine* 2011; 21(3): 211–3.