

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V03210230

Trombotisk trombocytopenisk purpura

Dennis Lund Hansen^{1, 3}, Anna Christine Nilsson^{2, 3}, & Henrik Frederiksen^{1, 3}

1) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 3) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V03210230

HOVEDBUDSKABER

- TTP er en akut livstruende trombotisk mikroangiopati, der er udløst af mangel på ADAMTS13-enzym
- Nyre scoringssystemer og præcis biokemisk diagnostik fremmer hurtig diagnostik og behandling
- Opfølgning kræver monitorering af ADAMTS13-enzymaktivitet og viden om især psykiatriske og kognitive senfølger

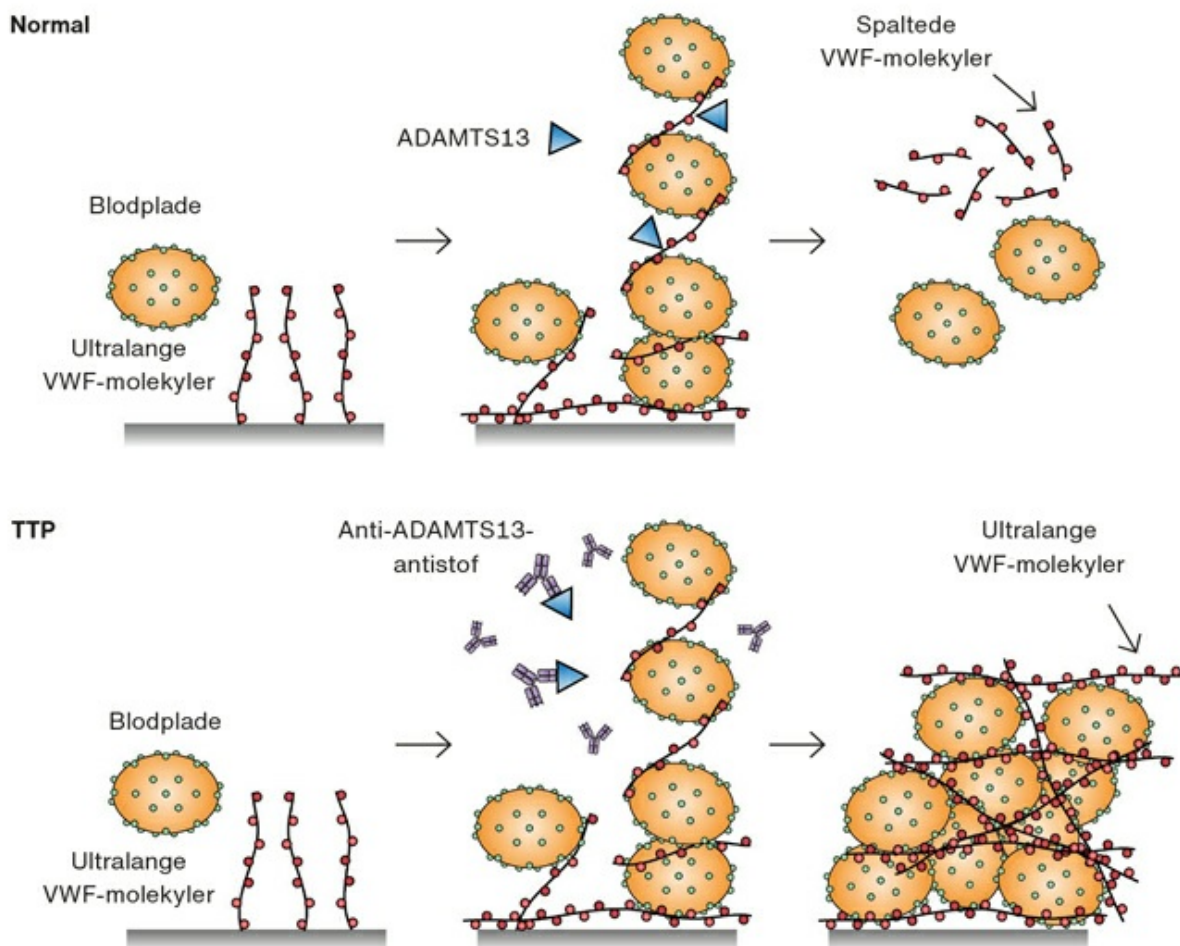
Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er en akut livstruende hæmatologisk sygdom, hvor tidlig erkendelse og behandling er afgørende for prognosen. Ubehandlet har TTP en nærmest absolut dødelighed, men med korrekt behandling kan 30-dagesdødeligheden reduceres til 4-7% [1]. Noget af den umiddelbare dødelighed kan tilskrives forsinket diagnostik og dermed forsinket behandling [2]. TTP er sjælden og vanskelig at afgrænse klinisk fra andre trombotiske mikroangiopatier (TMA'er). Muligheden for at stille diagnosen kræver kendskab til symptomer og fund hos kritisk syge patienter. Med denne artikel ønsker vi at fremme rettidighed ved at fremhæve gældende standarder og fremskridt i diagnostik og behandling af TTP.

STIL TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK PURPURA-DIAGNOSEN

Patofysiologi

TTP er en TMA, som er karakteriseret ved dissemineret mikrotrombose i de små kar, hvilket leder til forbrugsbettinget trombocytopeni, mekanisk hæmolyse og organskade. TTP er oftest en erhvervet autoimmun sygdom, hvor immunglobulin-G-autoantistoffer rettet mod ADAMTS13-proteaseenzymet medfører svær mangel på enzymet, enten ved at enzymaktiviteten hæmmes, eller sjældnere ved at omsætningen øges. Under fysiologiske forhold kløver ADAMTS13 von Willebrand-faktor (VWF)-molekyler, når de frisættes fra karrenes endotelceller, så der dannes almindelige VWF-monomerer (Figur 1). Ved TTP vil manglen på ADAMTS13-enzym medføre, at ukløvede ultralange VWF-molekyler aggregerer trombocytter, hvorved der dannes mikrotromber (Figur 1). Mikrotromberne medfører forbrugstrombocytopeni og mekanisk fragmentering af erythrocytter. Det kliniske billede præges derfor af hæmolytisk anæmi og trombocytopeni sammen med fluktuerende organpåvirkning, som udløses af dannelse og opløsning af mikrotromber. I sjældne tilfælde kan en tilsvarende klinisk tilstand ses ved medfødt nedsat ADAMTS13-enzymaktivitet, som skyldes recessivt arvelige mutationer i *ADAMTS13*. De to patofysiologisk beslægtede sygdomme, erhvervet og arvelig TTP, benævnes her immun TTP (iTTP) og hereditær TTP (hTTP) [3, 4].

FIGUR 1 Patofysiologi ved trombotisk trombocytopenisk purpura.



ADAMTS13: en protease; TTP = trombotisk trombocytopenisk purpura; VWF = von Willebrand-faktor.

Hyppighed

Med en incidensrate på 2,2/1.000.000/år og en prævalensproportion på 13-20/1.000.000 er TTP sjælden selv for specialister [5, 6]. TTP forekommer dobbelt så hyppigt hos kvinder som hos mænd, og medianalderen er 43 år blandt voksne [5]. hTTP angives at udgøre 5% af alle TTP-tilfælde, forekommer hyppigere i Skandinavien end andre dele af verden og kan debutere hos patienter i alle aldre [7, 8].

Klinisk præsentation

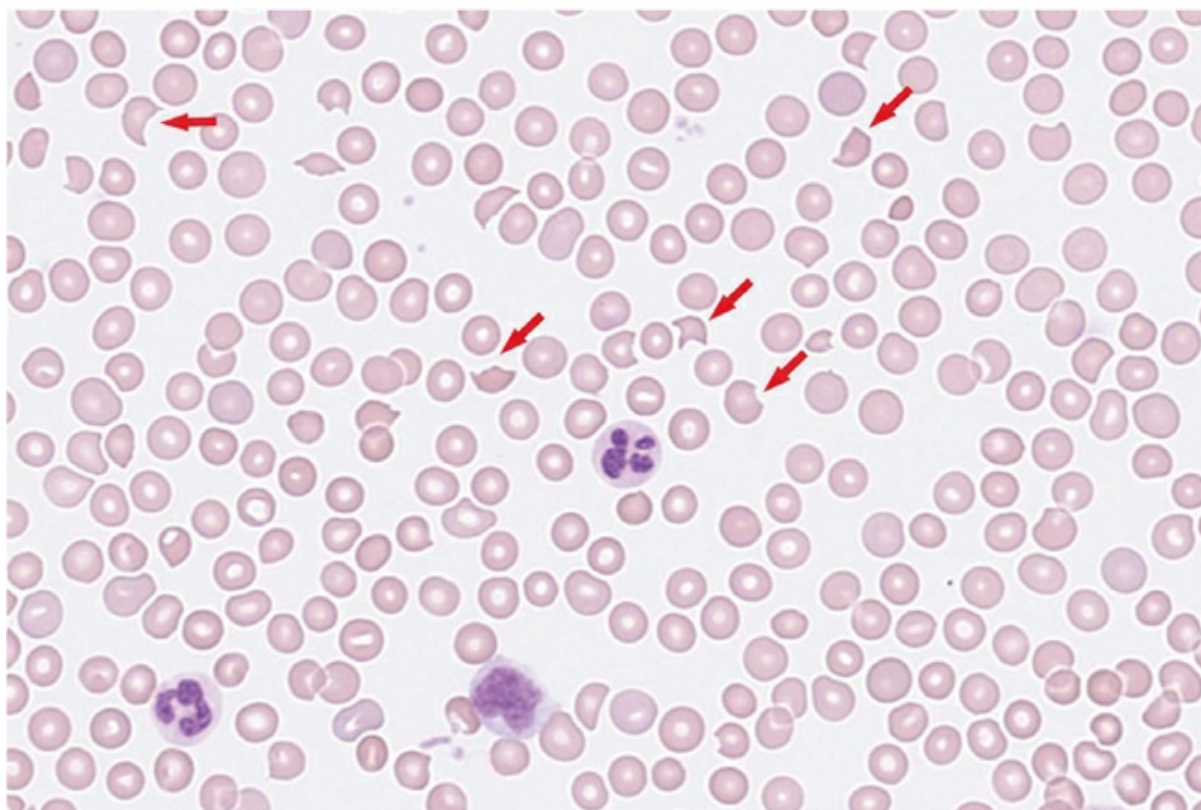
Ud over symptomer på anæmi og trombocytopeni er det kliniske billede ved TTP typisk præget af neurologiske symptomer, som ses hos to tredjedele af patienterne. Symptomerne kan være diskrete som hovedpine eller mere alvorlige som transitorisk cerebral iskæmi eller ligefrem stroke og global cerebral affektion med bevidsthedstab [5, 9]. Feber, kvalme og mavesmerter ses hos omkring en tredjedel [5, 9]. Nyrefunktionen kan være påvirket hos op mod 40%, men oftest kun med lettere forhøjet kreatininniveau, og behov for hæmodialyse ses kun hos 1-2% [5]. Omkring 60% af iTTP tilfælde er uden associeret sygdom, mens de hyppigste associerede faktorer er anden autoimmunitet, infektion og graviditet [5, 9]. Det er ikke muligt at skelne mellem iTTP og hTTP ud fra den kliniske præsentation. Debut før 18-årsalderen eller i forbindelse med graviditet kan tale for hTTP, da det har

vist sig, at halvdelen af de patienter, som udvikler TTP i forbindelse med graviditet, har hTTP [10]. For patienter med hTTP kan infektion, graviditet og fødsel og alkoholindtag være triggere for en akut TTP-episode [7].

Paraklinik

Patienter med TTP har altid trombocytopeni og tegn på mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi med lav hæmoglobinkoncentration, umålelig lavt haptoglobinniveau, høje koncentrationer af reticulocytter, frit hæmoglobin, bilirubin og laktatdehydrogenase samt øget mængde fragmenterede erythrocytter (schistocytter) i blodudstrygning (Figur 2). Da hæmolysen forekommer intravaskulært, er mængden af frit hæmoglobin i plasma også forhøjet. Koagulationsfaktorer er normale og direkte antiglobulintest er negativ. ADAMTS13-enzymkoncentrationen er under 10% af normalen, og ved iTTP påvises der desuden ADAMTS13-autoantistoffer. Paraklinikken kan desuden afspejle den ofte ledsagende organpåvirkning, f.eks. kan niveauet af troponiner og kreatinin være forhøjet. Selv ved udtalt cerebral affektion i form af komatøs tilstand vil CT/MR-skanning af cerebrum typisk være normal.

FIGUR 2 Blodudstrygning med schistocytose (røde pile).



Måling af ADAMTS13-enzymaktivitet og autoantistoffer

Blodprøverne til måling af enzymaktivitet og autoantistof sikres, inden behandling påbegyndes. Kvaliteten af ADAMTS13-aktivitetsmålinger er stærkt afhængig af de præanalytiske forhold. Måling kan kun udføres på citratstabiliseret plasma, og prøven skal fryses, hvis den ikke analyseres inden for to timer. Resultatet angives som en procentdel af normal aktivitet, og svær mangel defineres som < 10% af normal enzymaktivitet (lokalt etableret referenceområde 40-130%, Odense Universitetshospital). ADAMTS13-aktivitet < 10% ses ikke ved andre tilstande med trombocytopeni [11].

Ved nedsat enzymaktivitet udføres der måling af ADAMTS13-autoantistof. Hvis der er givet plasmainfusion inden blodprøveudtagning, kan enzymaktiviteten være falsk forhøjet. Hvis det er tilfældet, skal laboratoriet oplyses herom, så der initialt også udføres måling af anti-ADAMTS13-antistoffer. Erfaringen er dog, at der ved TTP ses nedsat enzymaktivitet også efter flere plasmaudskiftninger [12].

ADAMTS13-aktivitet og autoantistofbestemmelse er kostbare og både tids- og personalekrævende analyser, men resultaterne bør foreligge hurtigst muligt. Der er udviklet fuldautomatiserede assays til hurtigere bestemmelse af enzymaktiviteten. Disse er ikke taget i brug i rutinedrift overalt i Danmark [13]. Fuldautomatiserede assays kan bidrage til en hurtig diagnose og dermed rettidig og korrekt behandling [14].

Både ADAMTS13-enzymaktivitet og anti-ADAMTS13-antistoffer bør måles i opfølgningen, da de kan prædikere truende relaps [12].

Scoringssystemer

På grund af overlappende klinisk præsentation mellem TMA'er defineres TTP ofte initialt som kombinationen af trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi samt fravær af andre tilstande (som f.eks. dissemineret intravaskulær koagulation) og uafhængigt af forekomsten af cerebrale symptomer eller nyrefunktionspåvirkning [15]. Denne klassifikation muliggør hurtig påbegyndelse af plasmaudskiftning, men er mindre egnet, når man skal kunne skelne mellem de specifikke TMA-subtyper. Imidlertid er der udviklet scoringssystemer til estimering af sandsynligheden for svær ADAMTS13-mangel (dvs. TTP) og deraf følgende behov for at foretage plasmaudskiftning. Et eksempel er PLASMIC score (Tabel 1), der er udviklet og valideret baseret på klinisk og biokemiske data fra 368 patienter, hvor klinikere havde formodning om TTP og havde målt ADAMTS13-niveauet [16]. Scoren samler syv kliniske og biokemiske karakteristika (Tabel 1), og i det primære studie betød en score på 6-7 over 80% sandsynlighed for, at ADAMTS13-aktiviteten var under 10% [16]. En score på fem medførte 5-20% sandsynlighed for nedsat ADAMTS13-aktivitet, mens en score på 0-4 tilsvarende medførte 0-4% sandsynlighed for lav ADAMTS13-aktivitet [16]. PLASMIC score bør alene anvendes ved patienter, som formodes at have TTP, og hvor de beskrevne typiske fund er til stede. Det er vores erfaring, at PLASMIC score bidrager til, at udredning og behandling ikke forsinkes. Et mere simpelt scoringssystem tildeler et point hver for trombocytaltal $< 30 \times 10^9/l$ og et kreatininniveau på $< 200 \mu\text{mol/l}$, men anvendes hos patienter med formodet TTP, hvor de fleste af de karakteristika, der medregnes i PLASMIC score, er underforstået til stede. Således anvendt skulle to point på denne score medføre 94% sandsynlighed, et point 70% sandsynlighed og nul point 0% sandsynlighed for svær ADAMTS13-mangel [3, 17].

TABEL 1 PLASMIC score.

Fund	Point
Trombocytal < 30 × 10 ⁹ /l	1
Biokemisk tegn på hæmolyse	1
Ingen aktiv cancer inden for de sidste 12 mdr.	1
Ingen knoglemarvstransplantation eller organtransplantation	1
Middelcellevolumen < 90 fl	1
International normaliseret ratio < 1,5	1
Kreatininkoncentration < 177 µmol/l	1
Maks. score	7

PLASMIC: Platelet count, combined haemolysis variable, absence of Active cancer, absence of Stem-cell or solid-organ transplant, Mean corpuscular volume, International normalised ratio, Creatinine.

BEHANDLING

Det haster med at iværksætte behandling ved mistanke om TTP pga. akut dissemineret mikrotrombose og risiko for irreversibel organskade og død. Så snart mistanken er rejst, og der er udtaget diagnostiske blodprøver, startes plasmaudskiftning, som er hjørnestenen i den umiddelbare behandling [18, 19]. Indtil plasmaudskiftning kan initieres, gives plasmainfusion. Ved plasmaudskiftningen erstattes patientens plasma med donorplasma, hvorved ADAMTS13-autoantistoffer, ultralange vWF-molekyler og cytokiner fjernes, samtidig med at der tilføres ADAMTS13-enzym. Plasmaudskiftning kan ofte udføres via UL-vejledt anlæggelse af intravenøse adgange i dybe perifere vener, men hvis det ikke er muligt, skal der akut anlægges centralt dialysekateter. Traditionelt opfattes trombocytrtransfusion som kontraindiceret af frygt for yderligere mikrotrombose. I et systematisk review har man imidlertid ikke fundet tegn på skadelig effekt, og det er vores erfaring, at drøftelser om indikation vs. kontraindikation for trombocytrtransfusion forsinkes anlæggelse af dialysekateter og dermed start af behandling [1, 20]. Plasmaudskiftningen fortsætter dagligt indtil der er klinisk bedring, og trombocytallet er normalt i mindst to på hinanden følgende dage, og den skal genoptages straks ved mulig forværring især i de første døgn derefter. Den underliggende autoimmune proces behandles med kortikosteroider, og resultater fra små observationelle studier tyder på, at tillæg af rituximab kan mindske risikoen for relaps [21, 22]. Et nyt lægemiddel, caplacizumab, der blokerer interaktionen mellem trombocytter og VWF, har vist sig at kunne forkorte tiden til normalisering af trombocytallet, nedsætte risikoen for et kombineret endepunkt af relaps, trombose eller død samt mindske behovet for plasmaudskiftning [23]. Medicinrådet har bedømt lægemidlet som havende en ikkedokumenterbar klinisk merværdi.

I den ambulante opfølgning af iTTP tyder noget på, at behandling med rituximab ved faldende ADAMTS13-enzymaktivitet kan forebygge klinisk relaps [24].

Ved de sjældne hTTP-tilfælde anvendes plasmainfusion givet enten som profylakse eller behandling, men rekombinant ADAMTS13-enzym er også udviklet og vil muligvis få en plads i behandlingen [4, 10, 25].

SENFØLGER OG OVERLEVELSE

Selv udtalte cerebrale symptomer og anden organpåvirkning kan være fuldt reversible, så det er vigtigt ikke at afstå fra behandling selv hos svært medtagne patienter. Patienter, som overlever TTP, har imidlertid en øget forekomst af depression og kognitive problemer, og en del udvikler systemisk lupus erythematosus eller anden autoimmun sygdom senere [26, 27].

Depression angives at forekomme hos op med 45% ved opfølgning [27, 28]. Kognitive deficit i efterforløbet ses især ved alvorlige neurologiske symptomer i den akutte fase, men kan opstå uden og være relativt diskrete [27-29]. Mini Mental State Examination score er ofte normal, og derfor anbefales systematisk screening for kognitive problemer i opfølgningen f.eks. ved at anvende Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-test [26].

Med korrekt behandling er 30-dagesdødeligheden ved TTP nu blot 3-7% [1, 18, 23, 30] mod næsten absolut i historiske opgørelser. Relaps efter succesfuld primærbehandling ses hos 7% inden for 30 dage, og 36% udvikler senere relaps (medianntid 15 måneder). Introduktion af rituximab, både som led i den primære behandling og i opfølgningen, har sandsynligvis medført, at forekomsten af relaps er reduceret til 10-14%, men dette tal er baseret på små opgørelser [21, 24]. Selvom 30-dagesmortaliteten er lav, er tiårsoverlevelsen blot 80%, og dødsårsager skyldes senfølger samt den forøgede risiko for anden autoimmun sygdom [26].

KONKLUSION

TTP er en akut livstruende hæmatologisk sygdom, hvor hurtig erkendelse er afgørende. De senere års udvikling i forståelse af patofysiologi har muliggjort præcis diagnostik i forhold til andre trombotiske mikroangiopatier og måling af ADAMTS13-enzymaktivitet og autoantistoffer er centralt. Indtil der foreligger resultater på analyserne, er det afgørende at sikre rettidig beslutning og behandling på mistanken, og til det formål kan nyere scoringsværktøjer være brugbare. Tidlig behandling og erkendelse af truende eller manifest relaps er afgørende for prognosen. Overlevende bør følges for tegn på relaps, depression, kognitive problemer og anden komorbiditet.

Korrespondance *Henrik Frederiksen*. E-mail: henrik.frederiksen@rsyd.dk

Antaget 26 april 2021

Publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk):

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Referencer Findes i artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V03210230

Taksigelser *Heidi Møller Johnsen*, Medicinrådet, og *Michael Boe Møller*, Patologisk Institut, Odense Universitetshospital, takkes for billedmateriale.

SUMMARY

Thrombotic thrombocytopenic purpura

Dennis Lund Hansen, Anna Christine Nilsson, & Henrik Frederiksen

Ugeskr Læger 2021;183:V03210230

Distinguishing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from other thrombotic microangiopathies requires measurement of ADAMTS13 enzyme activity, but treatment must often be commenced before results from the ADAMTS13 analysis is available. Scoring systems to facilitate prediction of severe ADAMTS13 deficiency and therefore immediate clinical management have been developed. This combined with advances in treatment and monitoring holds optimism for improvements in late effects and survival in future patients. In this review, we discuss status in diagnosing, managing, and follow-up of patients with TTP.

REFERENCER

1. Sawler D, Parker A, Britto J et al. Time from suspected thrombotic thrombocytopenic purpura to initiation of plasma exchange and impact on survival: a 10-year provincial retrospective cohort study. *Thromb Res* 2020;193:53-9.
2. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:1500-11.
3. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18:2486-95.
4. Tarasco E, Butikofer L, Friedman KD et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* (online 1 mar 2021).
5. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016;3:e237-45.
6. Reese JA, Muthurajah DS, Hovinga JAK et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adams13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1676-82.
7. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica* 2019;104:2107-15.
8. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2019;381:1653-62.
9. Scully M, Yarranton H, Liesner R et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008;142:819-26.
10. Scully M, Thomas M, Underwood M et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014;124:211-9.
11. Bianchi V, Robles R, Alberio L et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;100:710-3.
12. Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. *Blood* 2018;132:903-10.
13. Valsecchi C, Mirabet M, Mancini I et al. Evaluation of a new, rapid, fully automated assay for the measurement of ADAMTS13 activity. *Thromb Haemost* 2019;119:1767-72.
14. Connell NT, Cheves T, Sweeney JD. Effect of ADAMTS13 activity turnaround time on plasma utilization for suspected thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2016;56:354-9.
15. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: evaluation, management, and long-term outcomes experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney Int Suppl* 2009;S8-S10.
16. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017;4:e157-e164.
17. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5:e10208.
18. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393-7.

19. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18:2496-502.
20. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009;49:873-87.
21. Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W et al. Comparison of the long-term remission of rituximab and conventional treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029618825309.
22. Page EE, Hovinga JAK, Terrell DR et al. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2016;127:3092-4.
23. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2019;380:335-46.
24. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2018;132:2143-53.
25. Scully M, Knobl P, Kentouche K et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;130:2055-63.
26. George JN. TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;548-52.
27. Han B, Page EE, Stewart LM et al. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2015;90:709-14.
28. Riva S, Mancini I, Maino A et al. Long-term neuropsychological sequelae, emotional wellbeing and quality of life in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2020;105:1957-62.
29. Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009;49:1092-101.
30. Zhan H, Streiff MB, King KE et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura at the Johns Hopkins Hospital from 1992 to 2008: clinical outcomes and risk factors for relapse. *Transfusion* 2010;50:868-74.