

Neue Forschungsergebnisse zur TTP

Martina Böhm

Hämostaseologische Ambulanz, ZIM III
Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität
Frankfurt am Main



Seminar der TTP-Selbsthilfegruppe, 25.06.05

Epidemiologie

⇒ 1 : 1 Million (?)

Rock et al, 2000

⇒ Frauen : Männer = 2 : 1

Allford und Machin, 2000

⇒ Altersgipfel = 30 - 50 Jahre

Rock et al, 2000

⇒ sporadisch: 60 - 90 %

rezidivierend: 10 - 40 %

Allford und Machin, 2000

congenital: ? (Upshaw-Schulman-Syndrom)

Ätiologie und potentielle Trigger

- ⇒ idiopathisch (50-75%)
- ⇒ Medikamente (Ovulationshemmer, Ticlopidin)
- ⇒ Schwangerschaft
- ⇒ bakt. und virale Infektionen (auch HIV)

- ⇒ Knochenmarktransplantation
- ⇒ Tumoren
- ⇒ Chemotherapie

Cines et al, 2000

Mortalität

⇒ Vor Einführung der Plasma-Therapie:

90%

Amorosi und Ultmann, 1966

⇒ Nach Einführung der Plasma-Therapie in den
70er Jahren:

10-30%

Rock et al, 2000

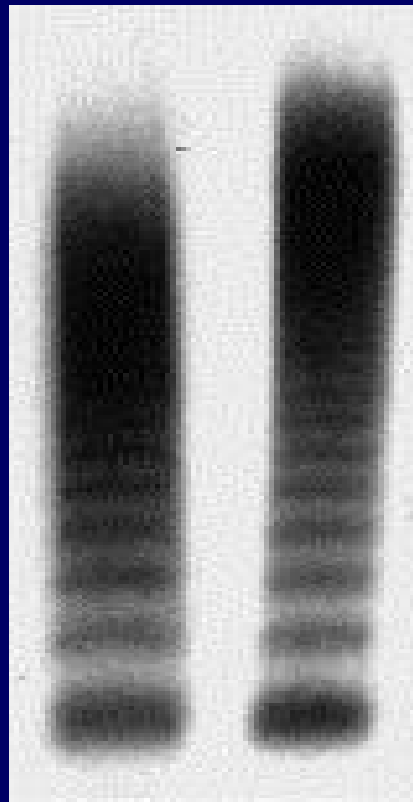
Chemnitz et al, 2001

1924

Erstbeschreibung durch Moschcowitz

1982

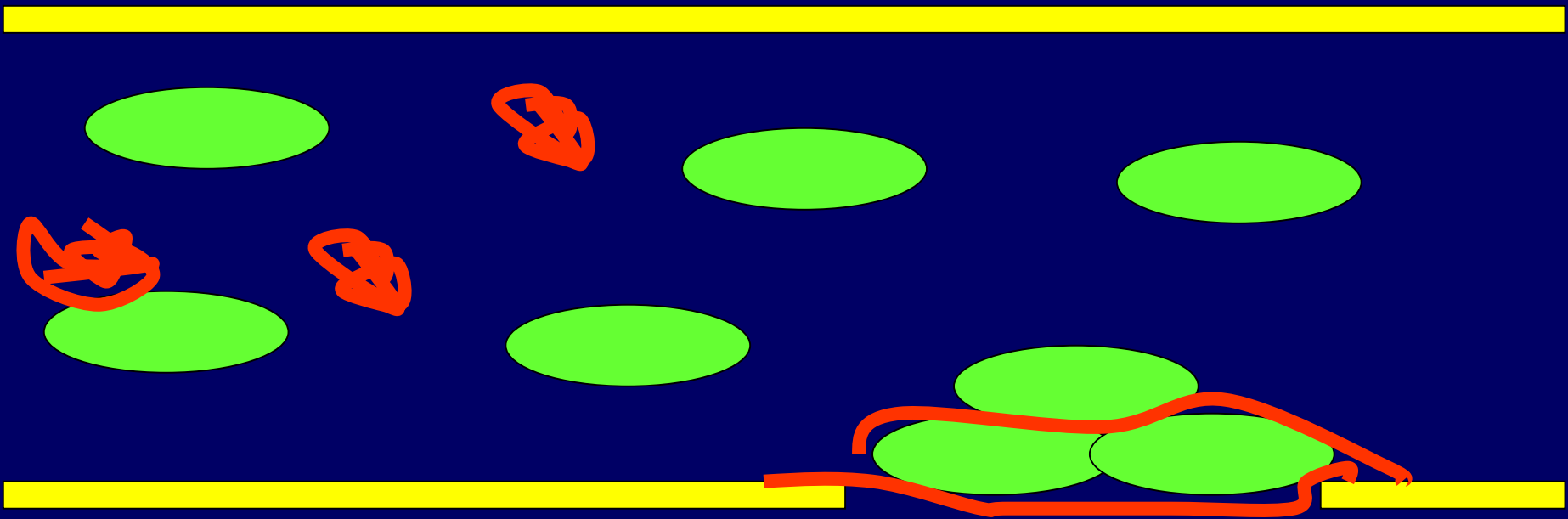
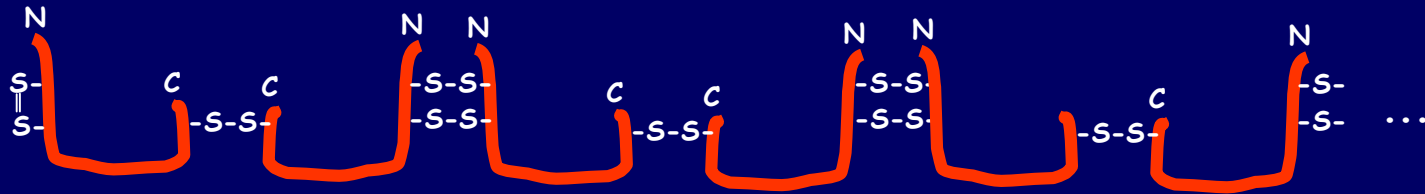
Moake et al.
entdecken Ultralange
VWF-Multimere bei
Patienten mit TTP



} Ultralange VWF-
Multimere

aus Tsai et al, 2003

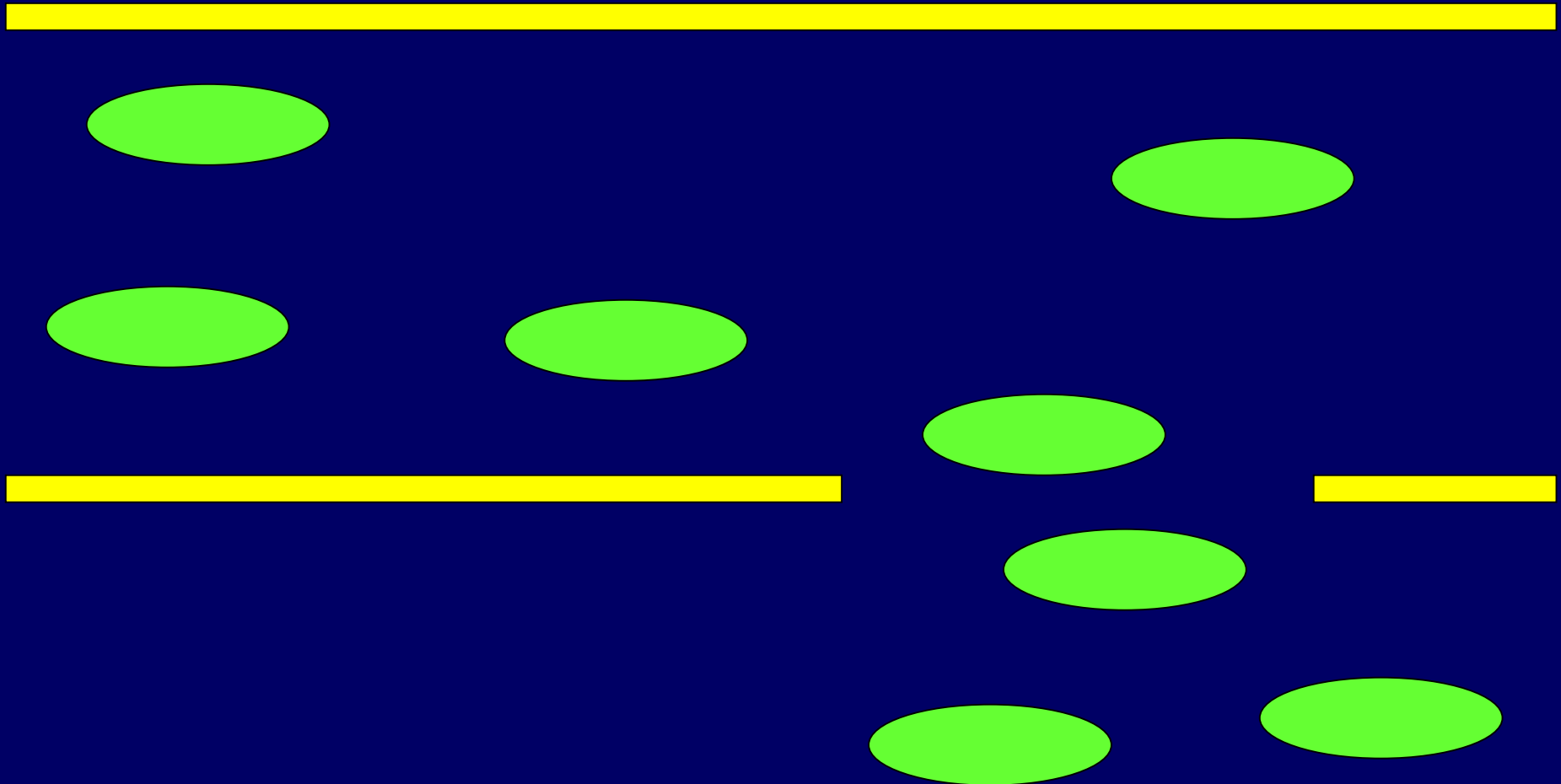
Von Willebrand Faktor



Verletzte Gefäßwand

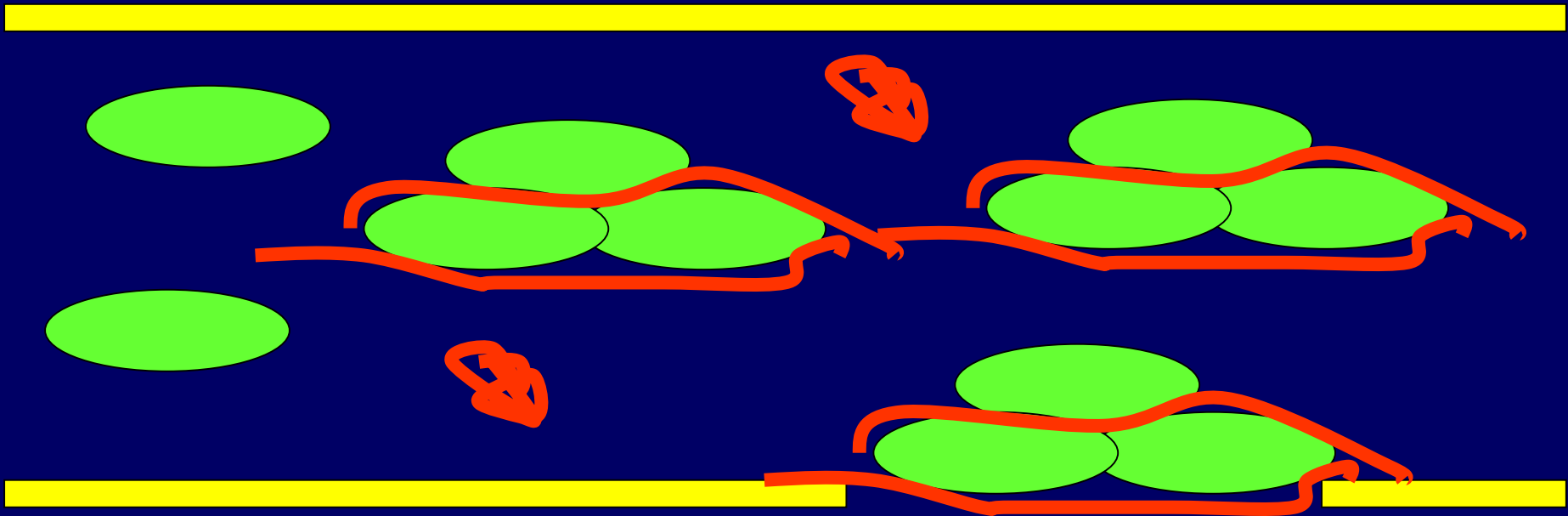
Zu wenig Von Willebrand Faktor

⇒ Von Willebrand Syndrom



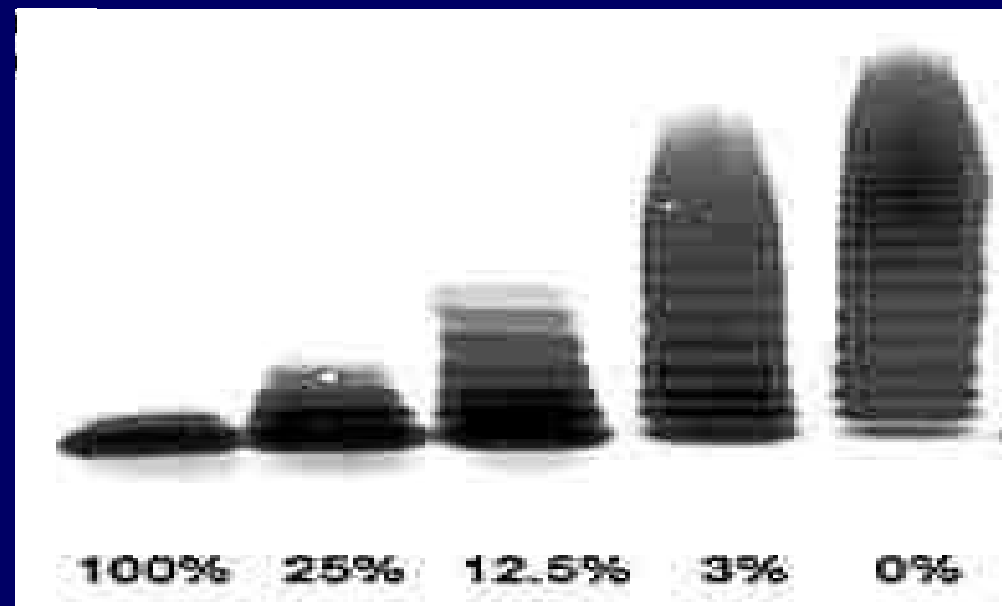
Zu viel Von Willebrand Faktor Aktivität

⇒ TTP



1996

Die Arbeitsgruppen von Tsai (New York) und Furlan (Bern) identifizieren zeitgleich eine neues Plasma-Enzym, welches den VWF spaltet und demnach als VWF-spaltende Protease bezeichnet wurde.



aus Bianchi et al, 2002

1998

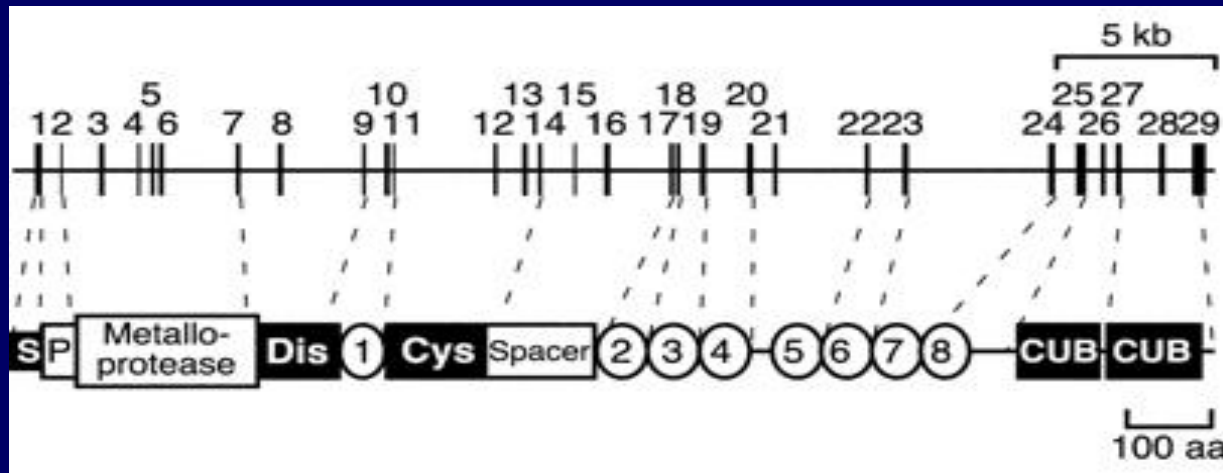
Tsai (New York) und Furlan und Mitarbeiter (Bern) entdeckten zeitgleich, dass Patienten mit akuter TTP einen schweren Mangel an der VWF-spaltenden Protease aufweisen.

Bei Patienten mit erworbener TTP konnten neutralisierende IgG-Auto-Antikörper nachgewiesen werden.

2001

Levy und Mitarbeiter (USA) fanden durch genetische Untersuchungen an 4 Familien mit angeborener TTP das für die Krankheit verantwortliche Gen: **ADAMTS-13** (ein neues Mitglied der „a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs“-Familie)

ADAMTS13



aus Zheng et al, 2001

Chromosom 9q34, 37 kb, 29 Exons

7 Varianten durch alternatives splicing

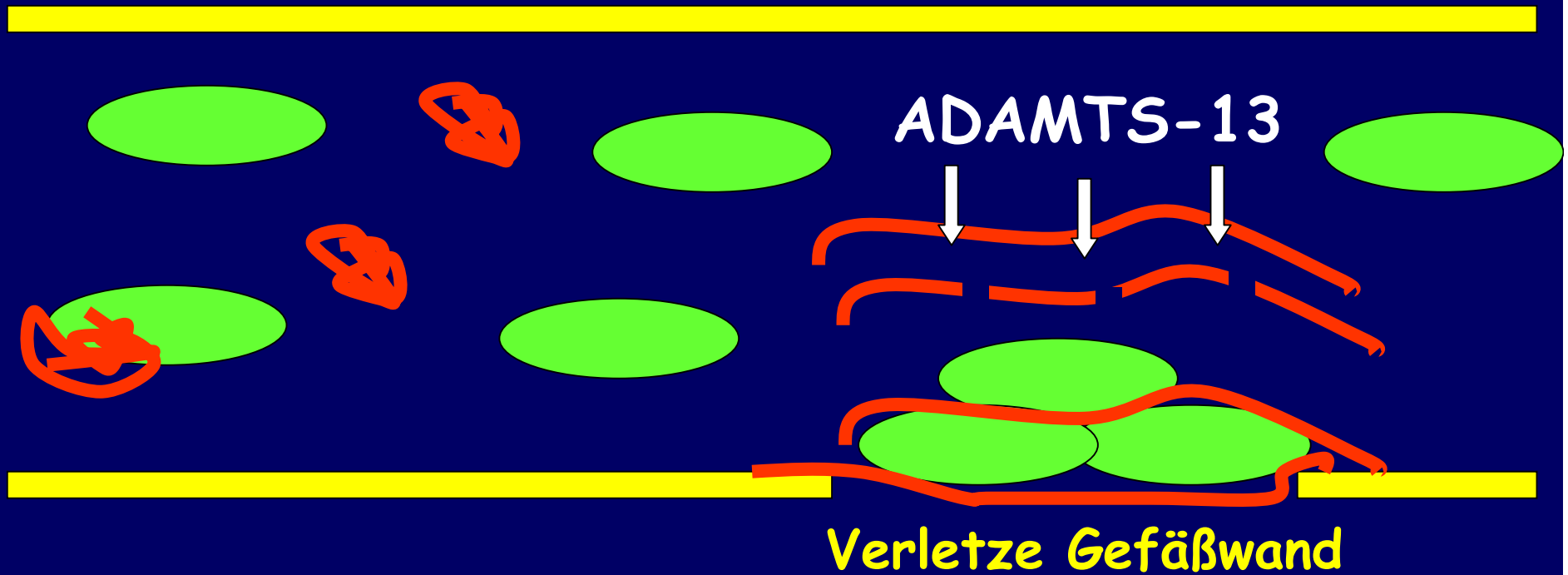
Hauptsyntheseort: Leber

Missense, Splice site und Frame shift- Mutationen über gesamtes Gen verteilt

Keine Nullallele → kompletter ADAMTS-13 Mangel letal ?

Funktion: Spaltung des VWF zwischen Tyr1605 und Met1606 in der A2-Domäne → Verkleinerung der VWF-Multimere

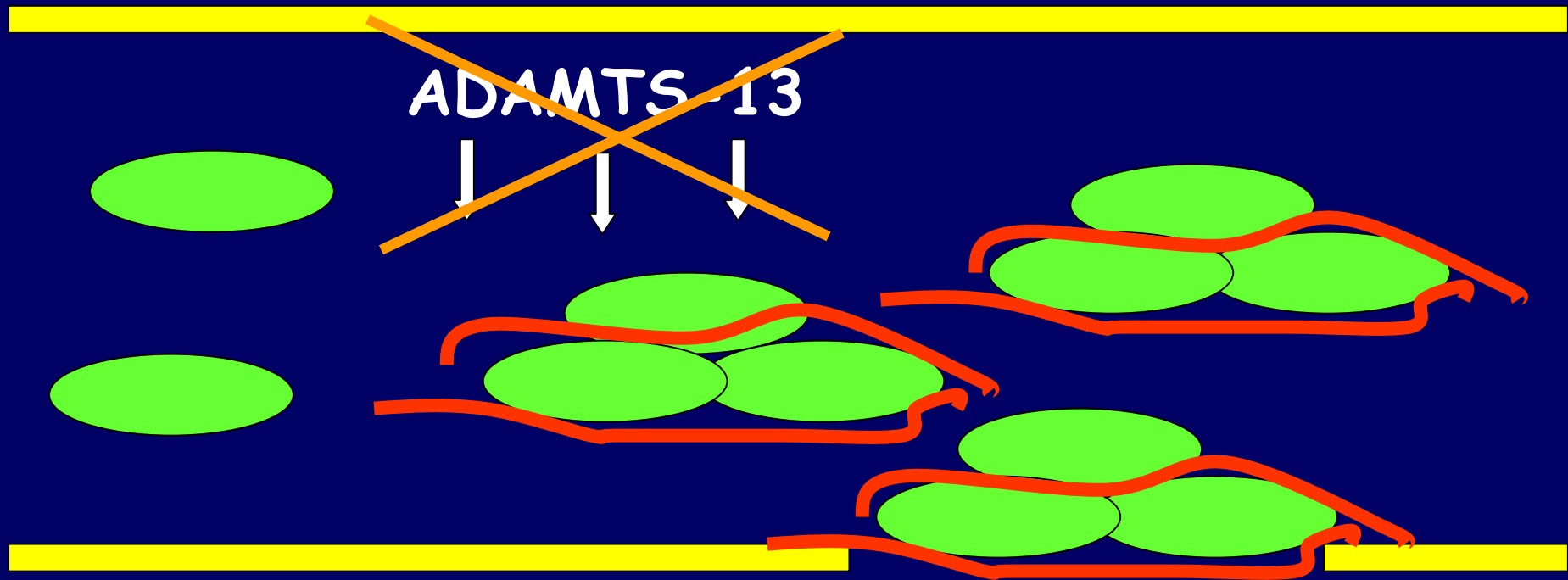
ADAMTS-13 verhindert eine Hyperaktivität des Von Willebrand Faktors



Zu wenig ADAMTS-13

⇒ Zu viel Von Willebrand Faktor Aktivität

⇒ TTP



Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura

Disseminierte, intravaskuläre
Plättchenaggregation in der
Mikrozirkulation

Mikrothromben

Thrombozytopenie

Kopfschmerz, Aphasie,
Parese, Vigilanz,
Krampfanfall, Koma,
Herzinfarkt

Blutungen, Hämatome,
Petechien, Hämaturie

ADAMTS-13 Mangel

= TTP ???

TTP

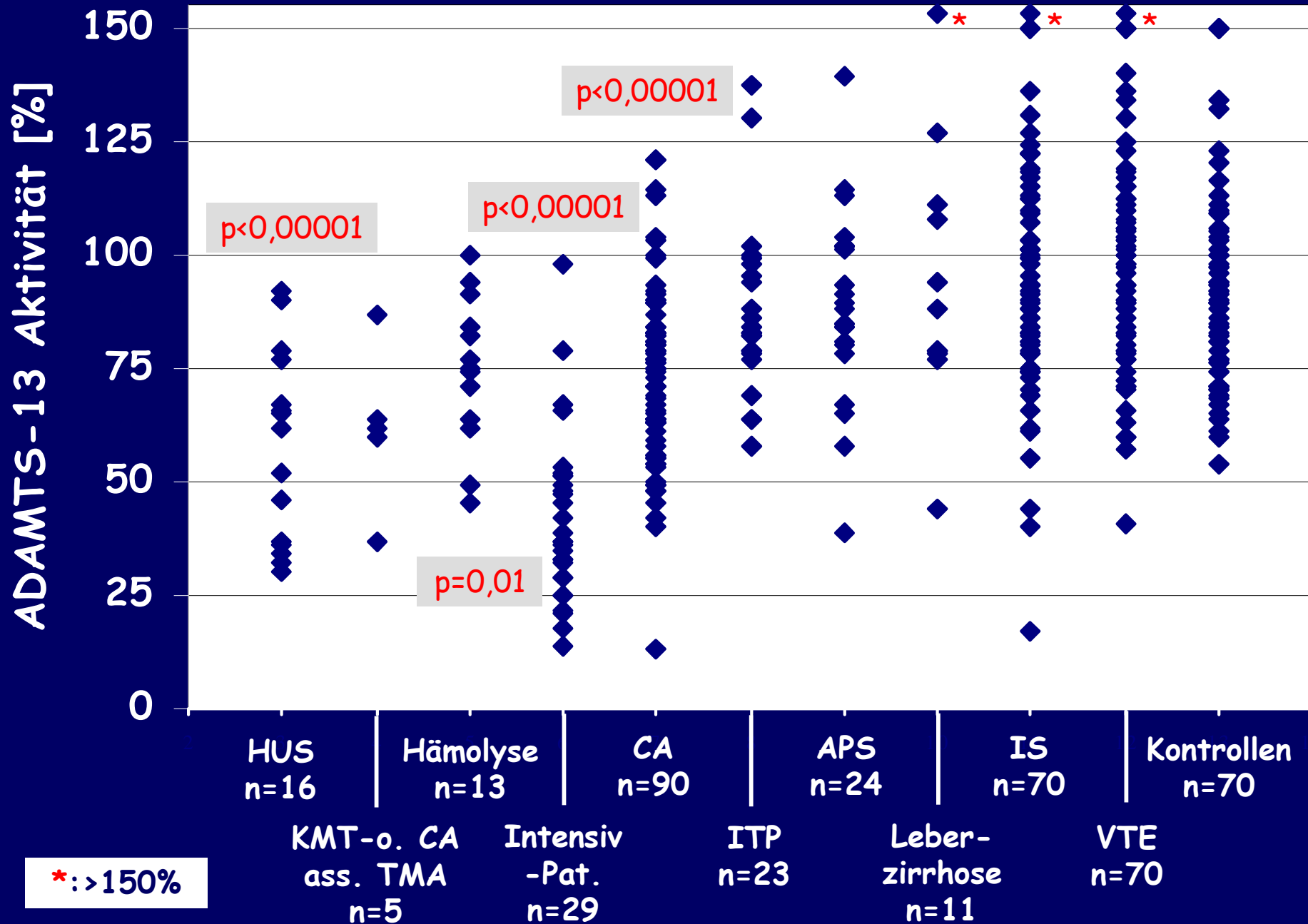
= ADAMTS-13 Mangel ???

Wie viele Patienten mit akuter TTP zeigen einen schweren ADAMTS-13-Mangel ?

Referenz:	Sensitivität:	Probenanzahl:
Furlan et al. 1998	86%	30
Tsai und Lian 1998	100%	39
Loof et al. 2001	100%	4
Veyradier et al. 2001	71%	66
Mori et al. 2002	67%	18
Remuzzi et al. 2002	92%	12
Hulstein et al. 2003	97%	36
Tsai 2003	100%	130
Böhm et al. 2004	89%	35
Kremer H et al. 2004	60%	93
Zheng et al. 2004	80%	20

Nicht alle, aber die meisten !

Patienten ohne TTP (n=343)



Gibt es Patienten mit schwerem ADAMTS-13-Mangel, die nicht an TTP erkrankt sind ?

Referenz:	Spezifität:	Probenanzahl TTP/Andere	Untersuchte Erkrankungen
Tsai und Lian 1998	100%	39/39	Verschiedene
Furlan et al. 1998	100%	30/23	HUS
Loof et al. 2001	100%	4/24	ITP; DIC
Moore et al. 2001	85%	20/40	SLE; ITP; DIC
Veyradier et al. 2001	96%	66/45	HUS
Mori et al. 2002	100%	18/9	HUS
Remuzzi et al. 2002	44%	12/9	HUS
Hulstein et al. 2003	100%	36/44	u.a. HUS, KMT-ass. TMA
Studt et al. 2003	100%	72/111	HUS
Fujimura 2003	100%	108/44	HUS
Böhm et al. 2004	100%	35/343	Verschiedene

Wahrscheinlich nicht !

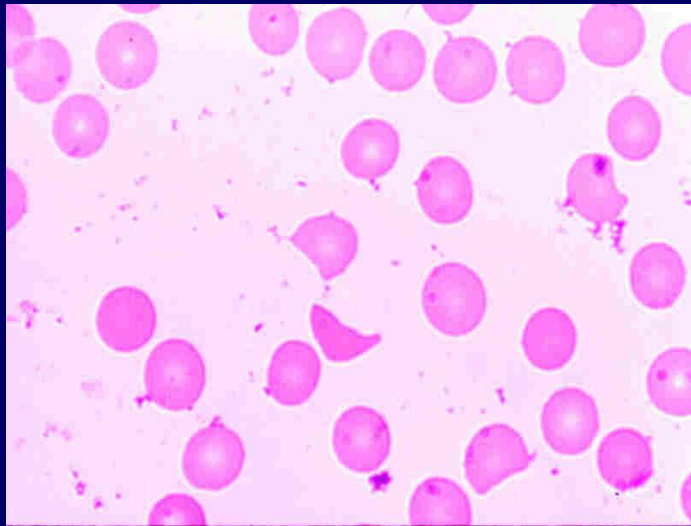
Schlussfolgerungen

Alle Patienten mit schwerem ADAMTS-13 Mangel haben TTP (akut oder in Remission), aber nicht alle Patienten mit TTP haben einen schweren ADAMTS-13-Mangel.

- Schwerer ADAMTS-13-Mangel kann klinische Diagnose einer TTP bestätigen, aber nicht ausschließen.

Laborchemische Diagnose

- ⇒ Stark erniedrigte Thrombozytenzahl
- ⇒ LDH-Erhöhung
- ⇒ Fragmentozyten im peripheren Blutausstrich



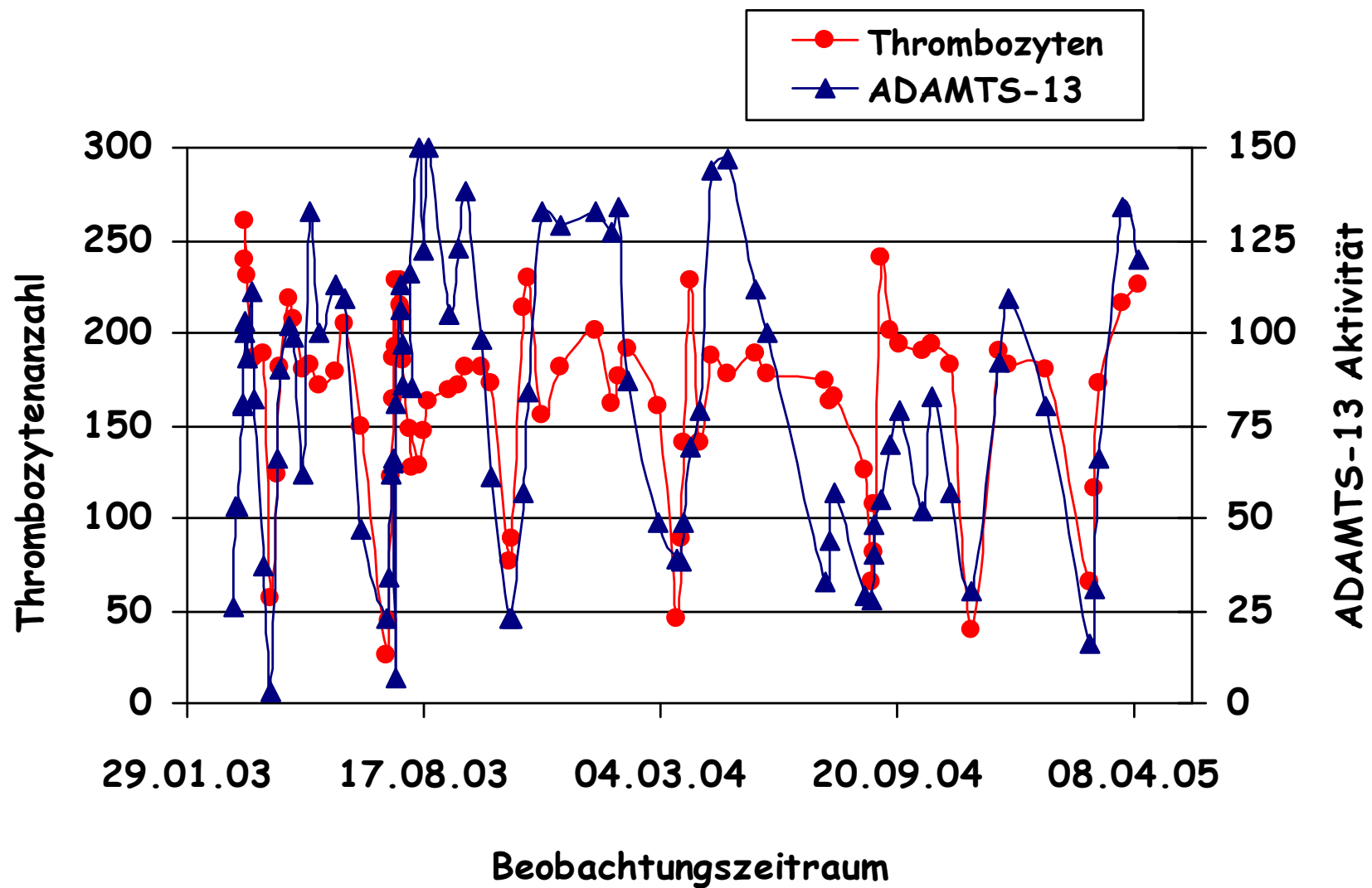
(⇒ ADAMTS-13 Aktivität)

Was ist mit den Patienten, die keinen schweren ADAMTS-13-Mangel haben ?

- In vitro \neq In vivo ???
- Andere Mechanismen ???

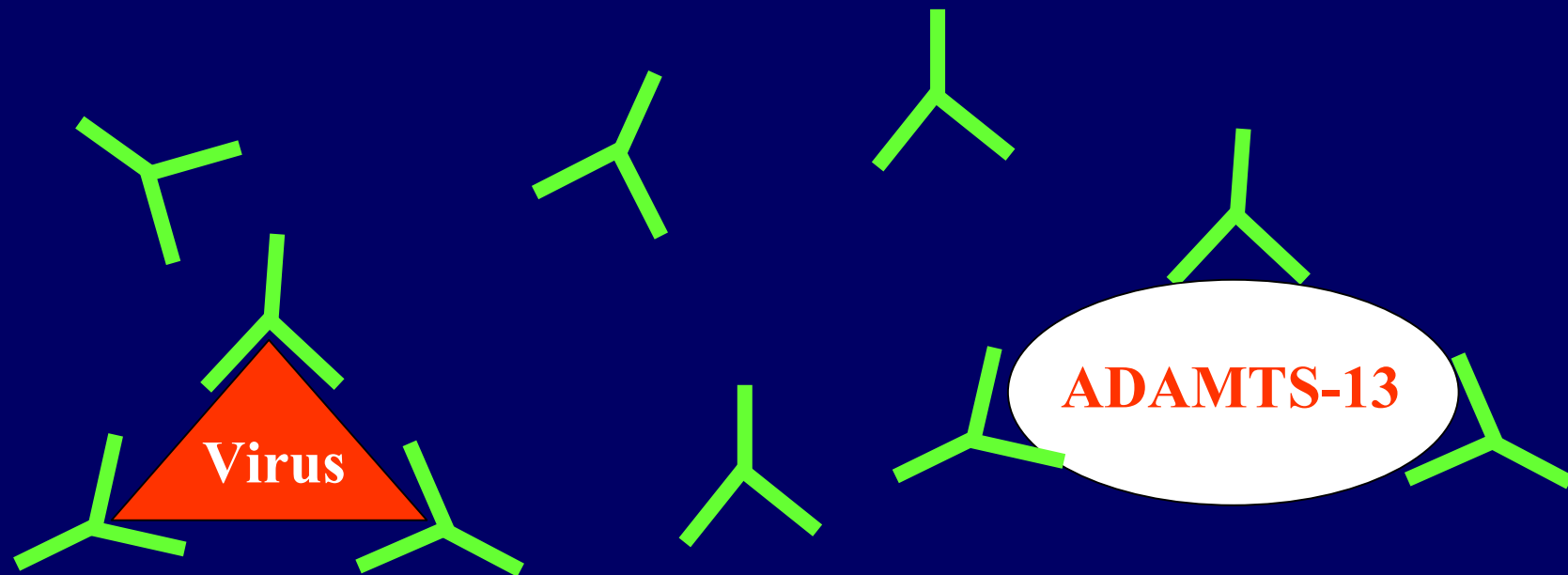
Beispiel:

Patient mit schwerem ADAMTS-13-Mangel im 1. Rezidiv und einer Aktivität von 23-30% in den nachfolgenden Rezidiven



Autoimmunerkrankung...

Ein Eigenton des Immunsystemes, d.h. die Aktivität des Immunsystems richtet sich gegen den eigenen Körper



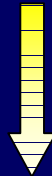
Inhibitornachweis

Referenz:	Anteil der Inhibitor-positiven Proben mit schwerem ADAMTS-13 Mangel
Furlan et al. 1998	100% (20/20)
Tsai und Lian 1998	67% (26/39)
Tsai et al. 2001*	76% (31/41)*
Veyradier et al. 2001	53% (31/59)
Mori et al. 2003	100% (12/12)
Vesely et al. 2003	94% (17/18)
Kremer H. et al. 2004	62% (43/69)
Zheng et al. 2004	44% (7/16)
Böhm et al. submitted	88% (21/24)

⇒ **Inhibitortest kann einen erworbenen ADAMTS-13-Mangel bestätigen, aber keinesfalls ausschließen**

Differenzierung zwischen erworbener und hereditäre TTP

- ⇒ Alter der Erstmanifestation
- ⇒ Familienanamnese
- ⇒ Schwere ADAMTS-13 Mangel ohne nachweisbaren Inhibitor in Remission
- ⇒ ADAMTS-13 Aktivität bei den Familienangehörigen ersten Grades
- ⇒ ADAMTS13-Genotyp



Hereditär: Behandlung mit FFP (ggf. prophylaktisch)

Erworben: Plasmapherese, Corticosteroide

Therapie

⇒ Plasmapherese bzw. FFP-Infusion

Plasmaaustausch effizienter als FFP-Infusion

Rock et al. 1991

⇒ Corticosteroide Bell et al. 1991

⇒ Vincristin® z.B. Guttermann 1992; Bobbio-Pallavicini et al, 1994; Schulz et al, 1999; Ferrara et al, 2002

⇒ Splenektomie z.B. Cuttner 1974; Furlan et al 1998, Langer et al, 2002; Kremer et al, 2003

⇒ Immunadsorption Gaddis et al 1997; Knöbl et al, 2003

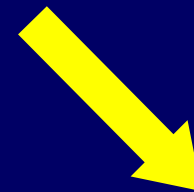
⇒ Rituximab z.B. Chemnitz et al, 2002; Gutterman et al, 2002; Ahmad et al 2002; Tsai und Shulman 2003; Zheng et al, 2003

Plasma-Austausch

Substitution

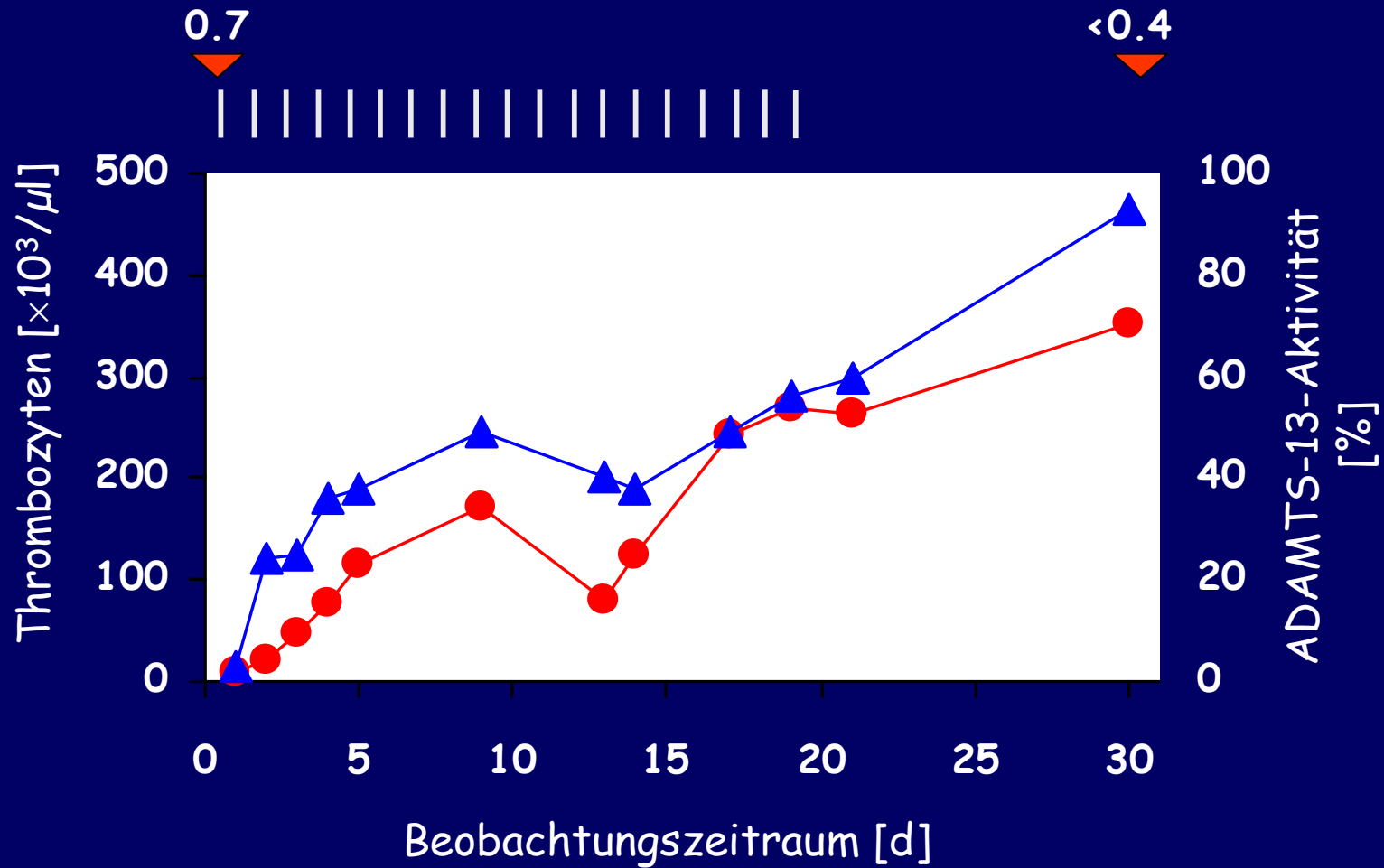


ADAMTS-13



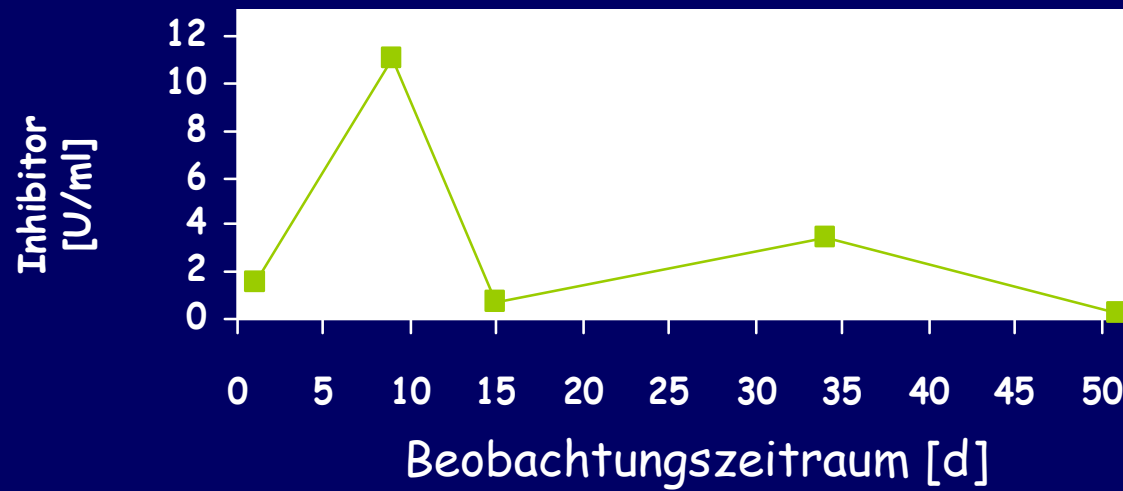
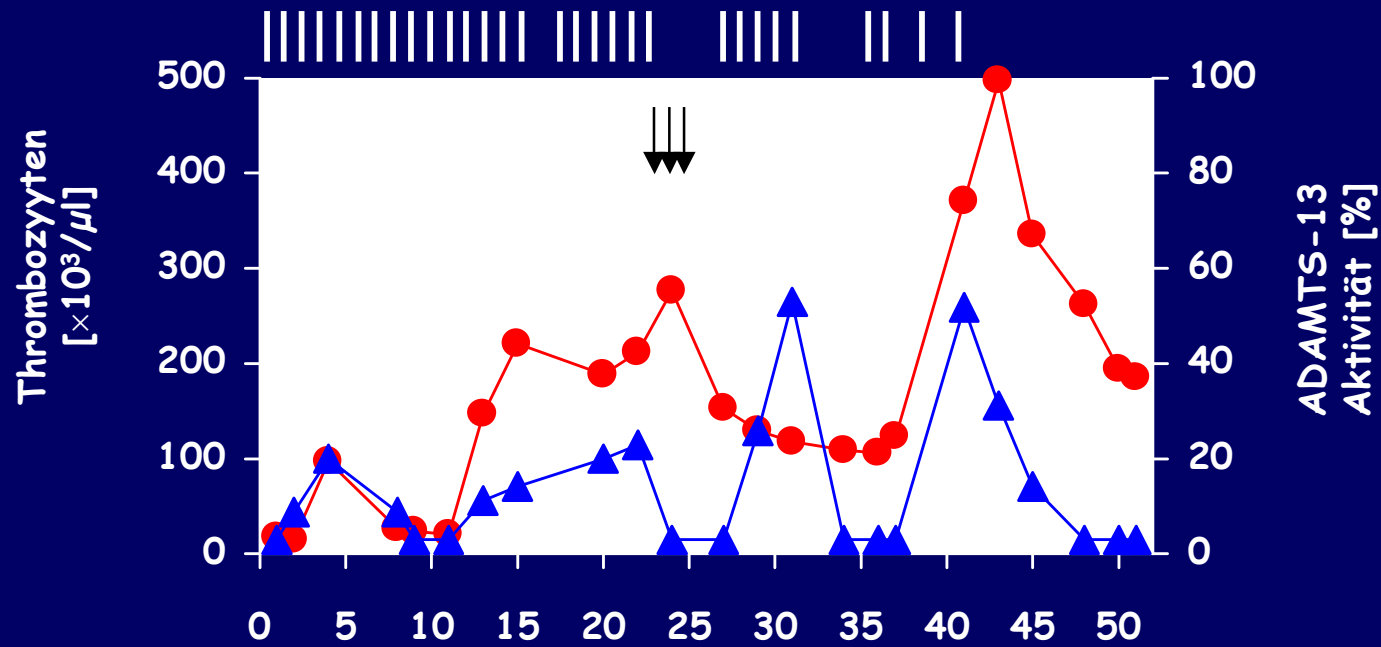
Elimination von
Auto-Antikörpern

Plasmaaustausch



Patientin: 39 Jahre, Index-Episode

Plasmaaustausch



Patientin:
21 Jahre,
Index Episode

Vincristin®

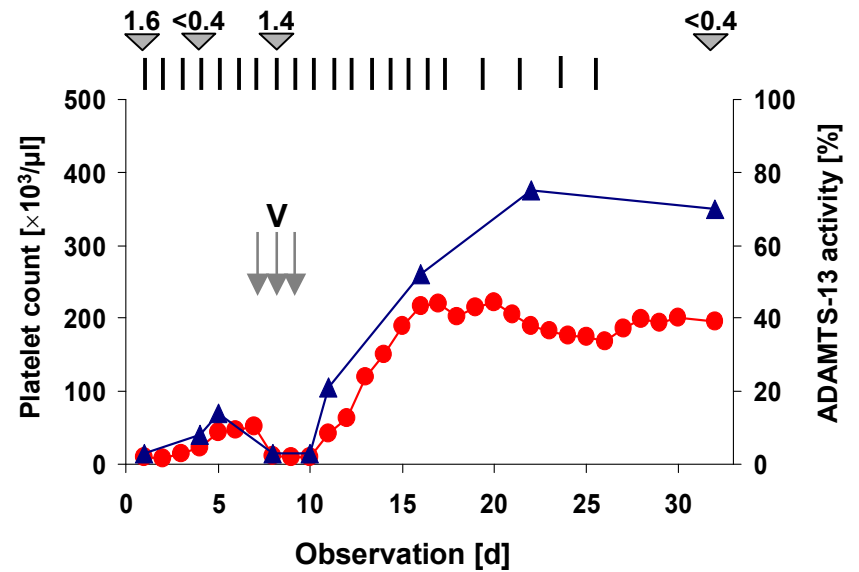
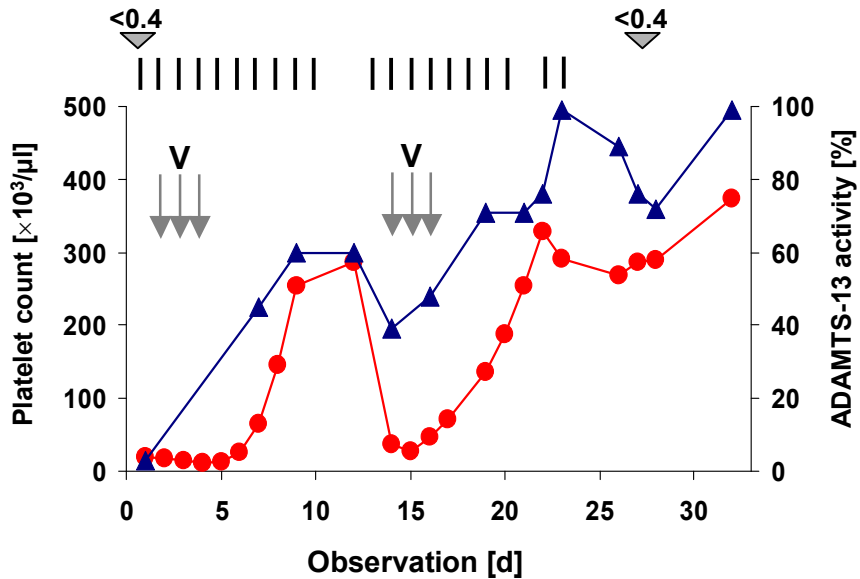
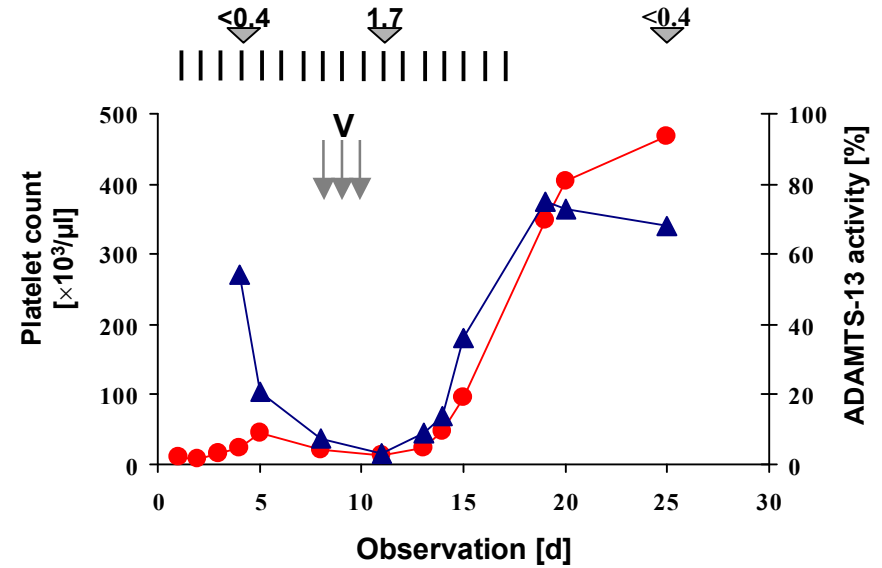
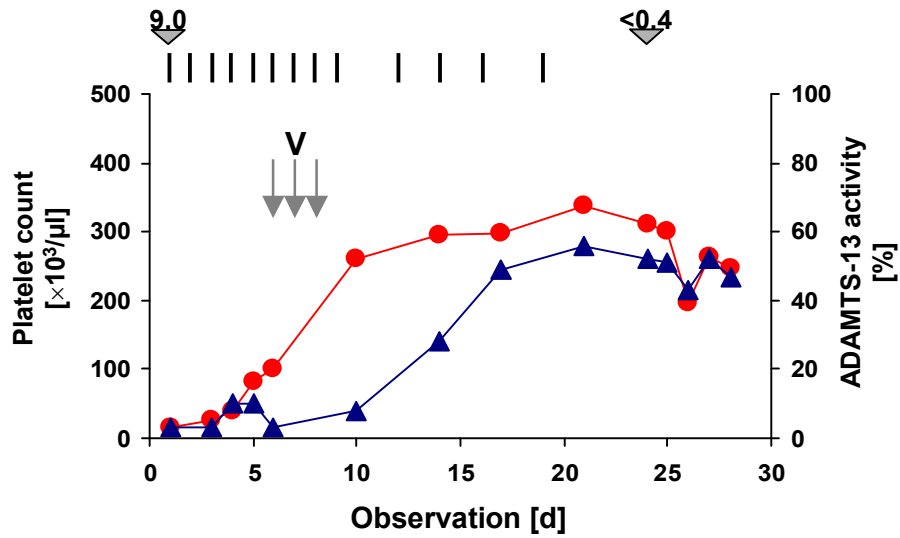
Verändert das Zellskelett der Thrombozyten

⇒ Thrombozyten binden weniger gut an dem Von Willebrand Faktor

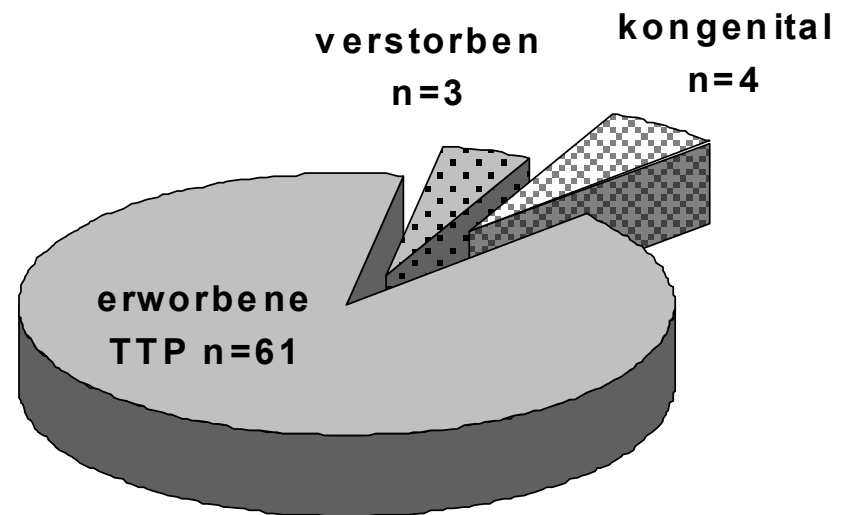
Verändert das Zellskelett anderer Zellen, z.B. Zellen des Immunsystems

⇒ Hemmt die Aktivität des Immunsystems (Immunsuppressiva), d.h. Vincristin hemmt möglicherweise die Produktion bzw. die Aktivität von Auto-Antikörpern gegen ADAMTS-13

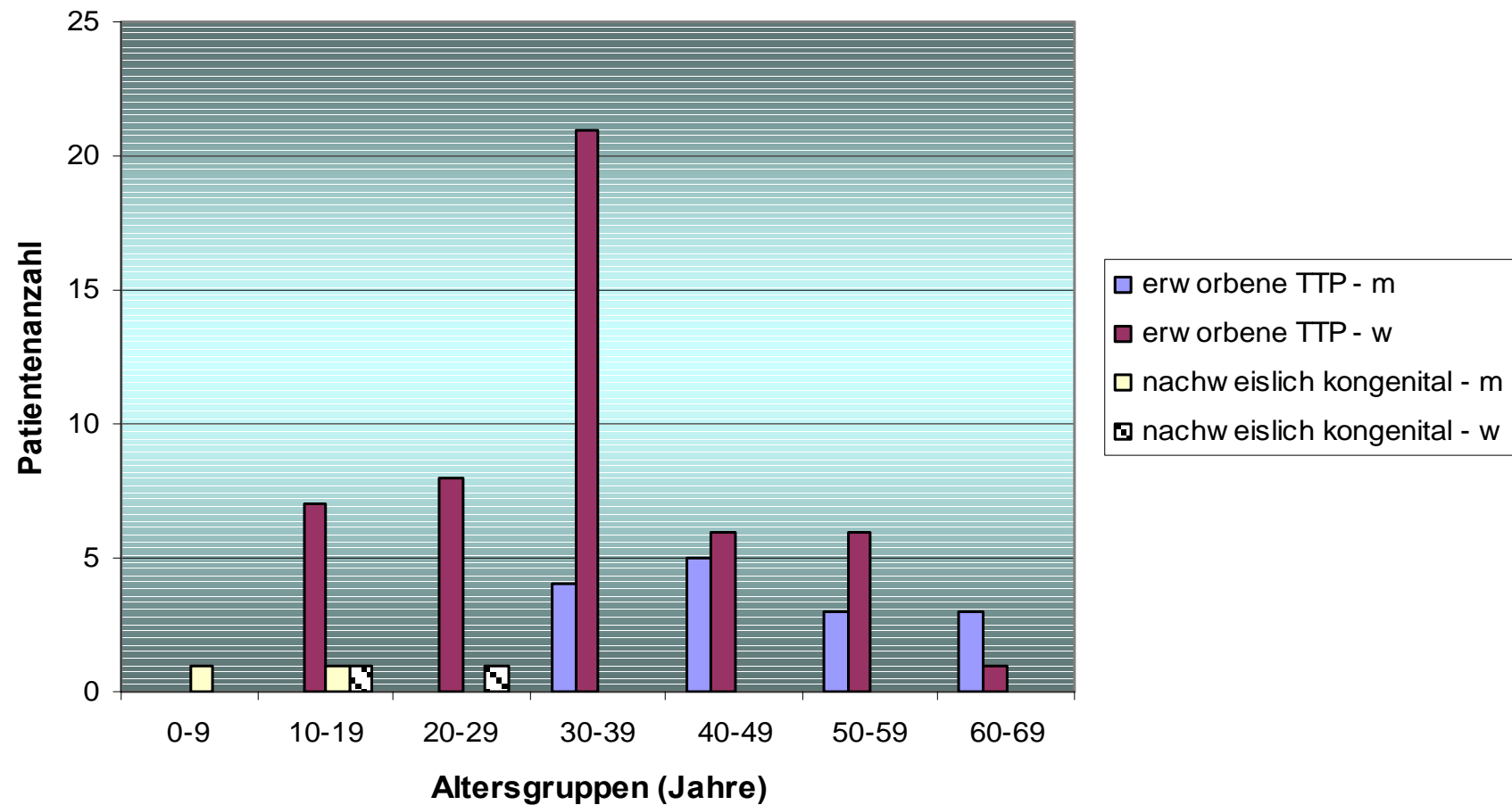
Vincristin®



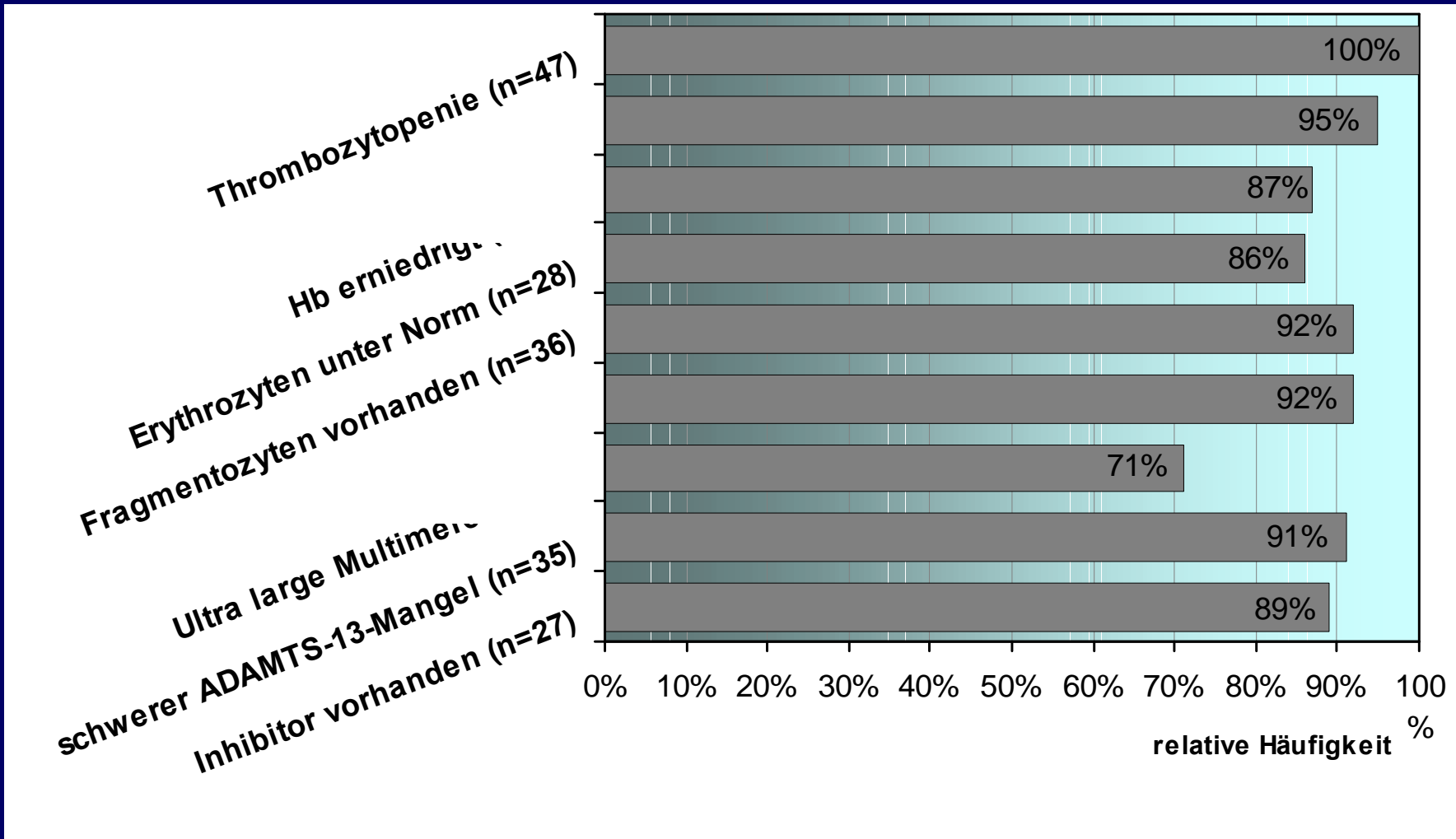
Fragebogenstudie:



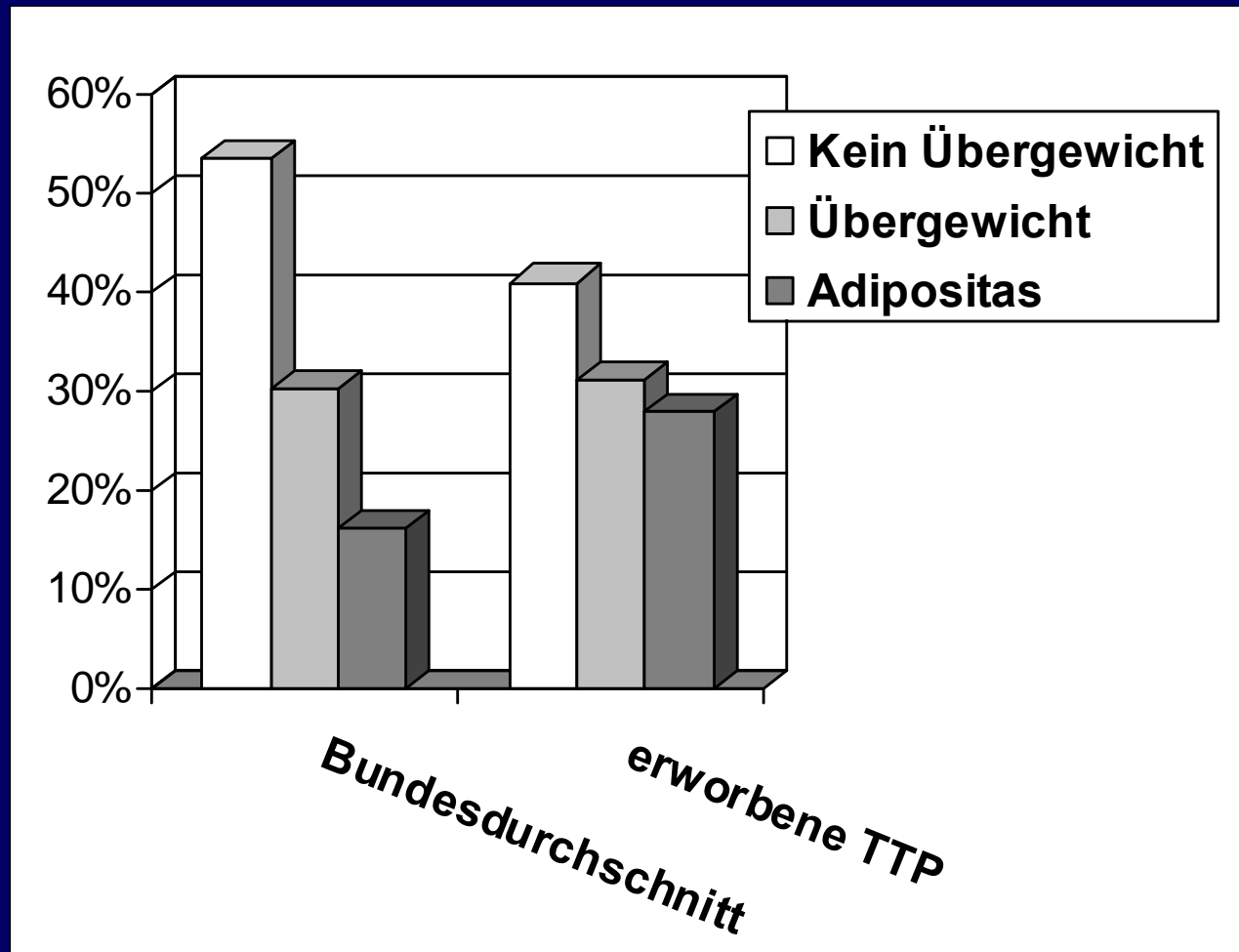
Alters- und Geschlechtsverteilung:



Diagnosesichernde Laborwerte

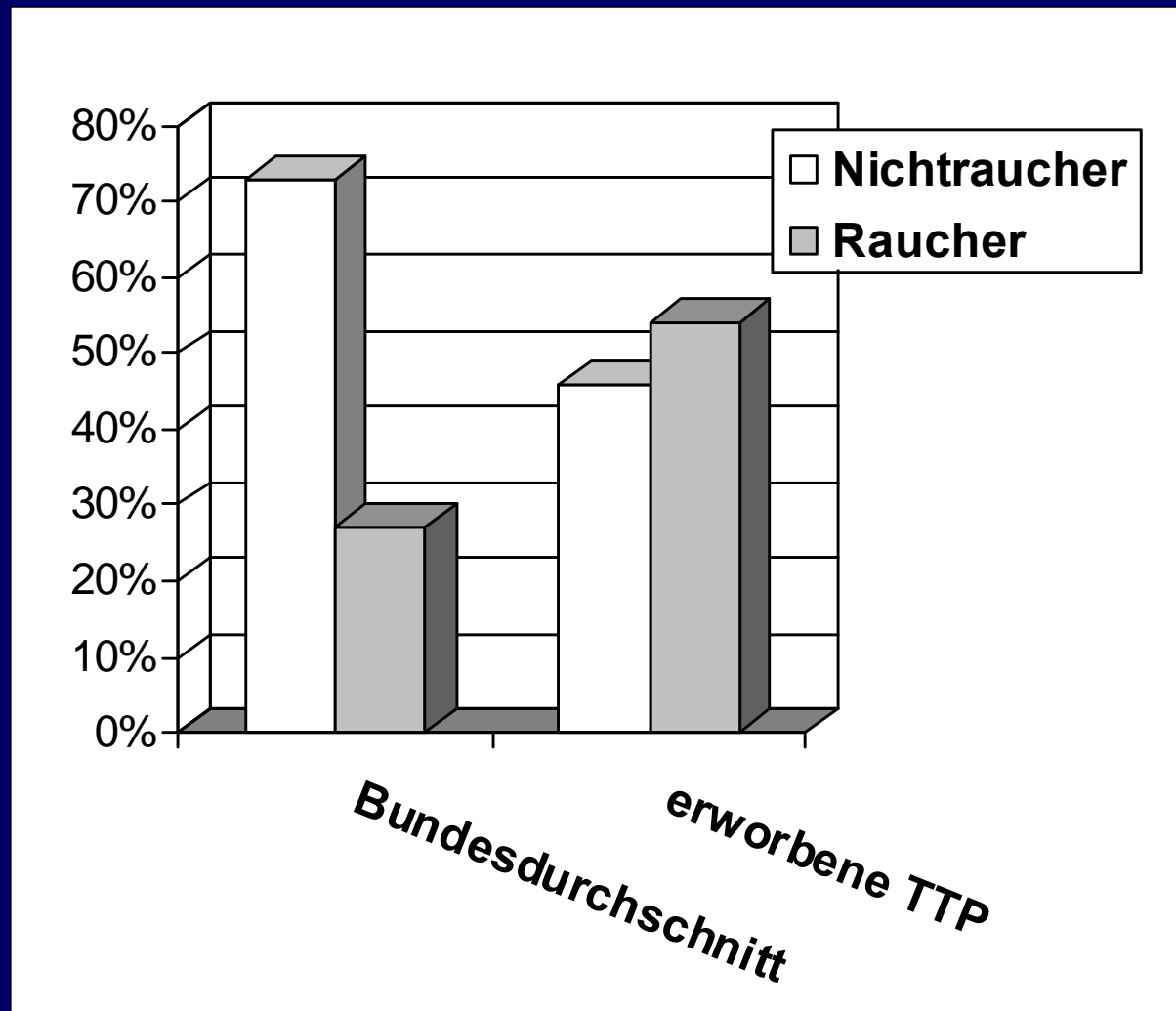


Risikofaktoren (ED): Adipositas



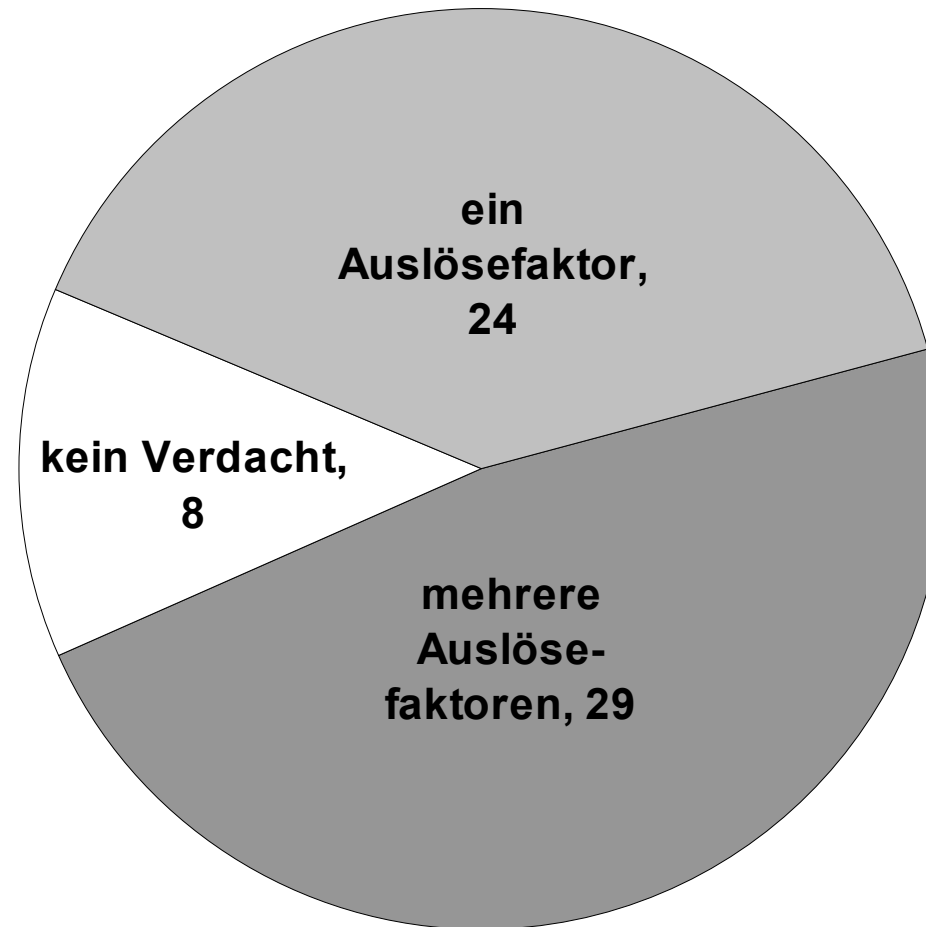
⇒ Adipöse Personen ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) erkranken „leichter“ an TTP als normale oder übergewichtige Personen

Risikofaktoren (ED): Rauchen

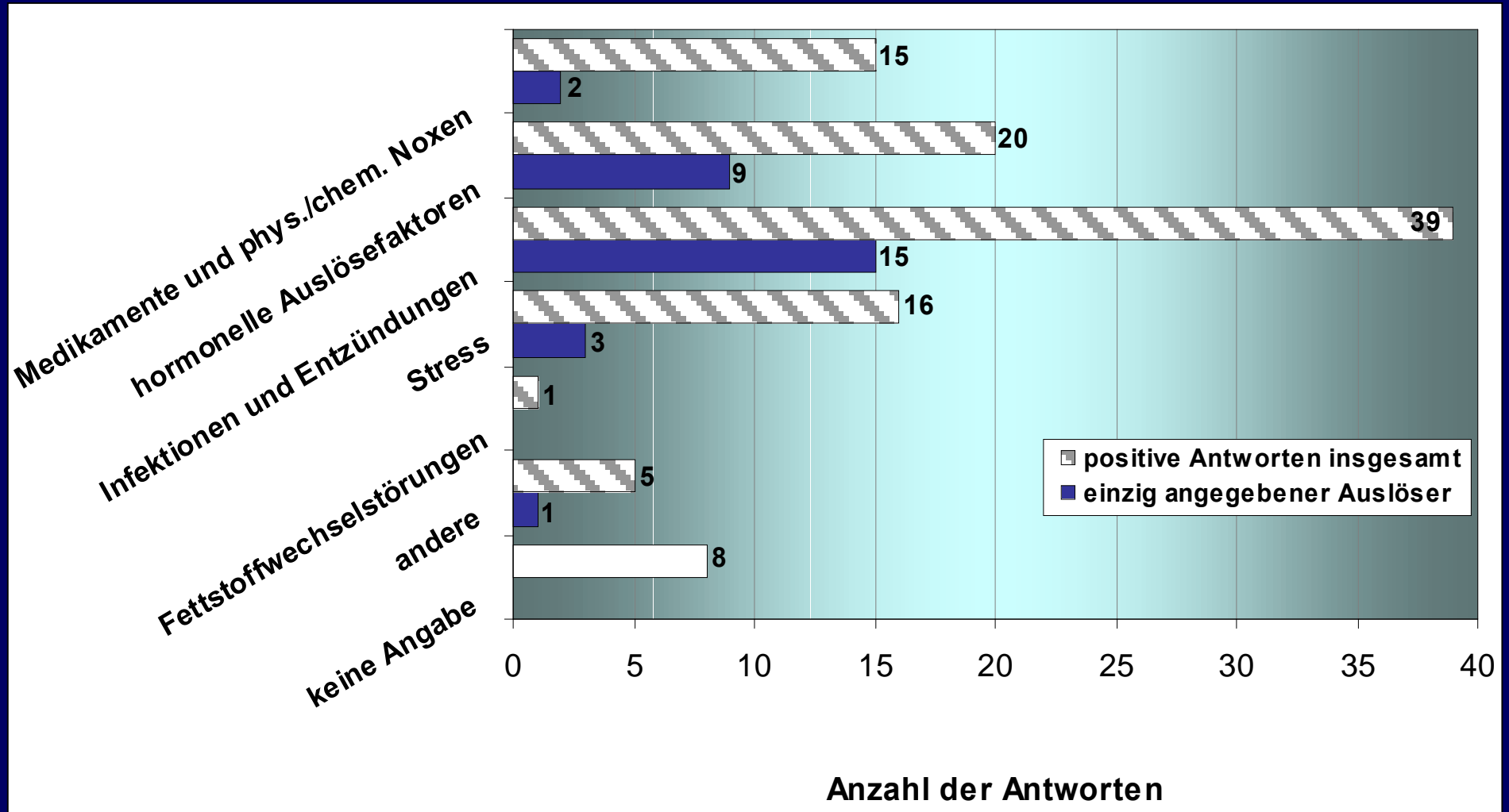


⇒ **Raucher erhöht ebenfalls das Risiko an TTP zu erkranken**

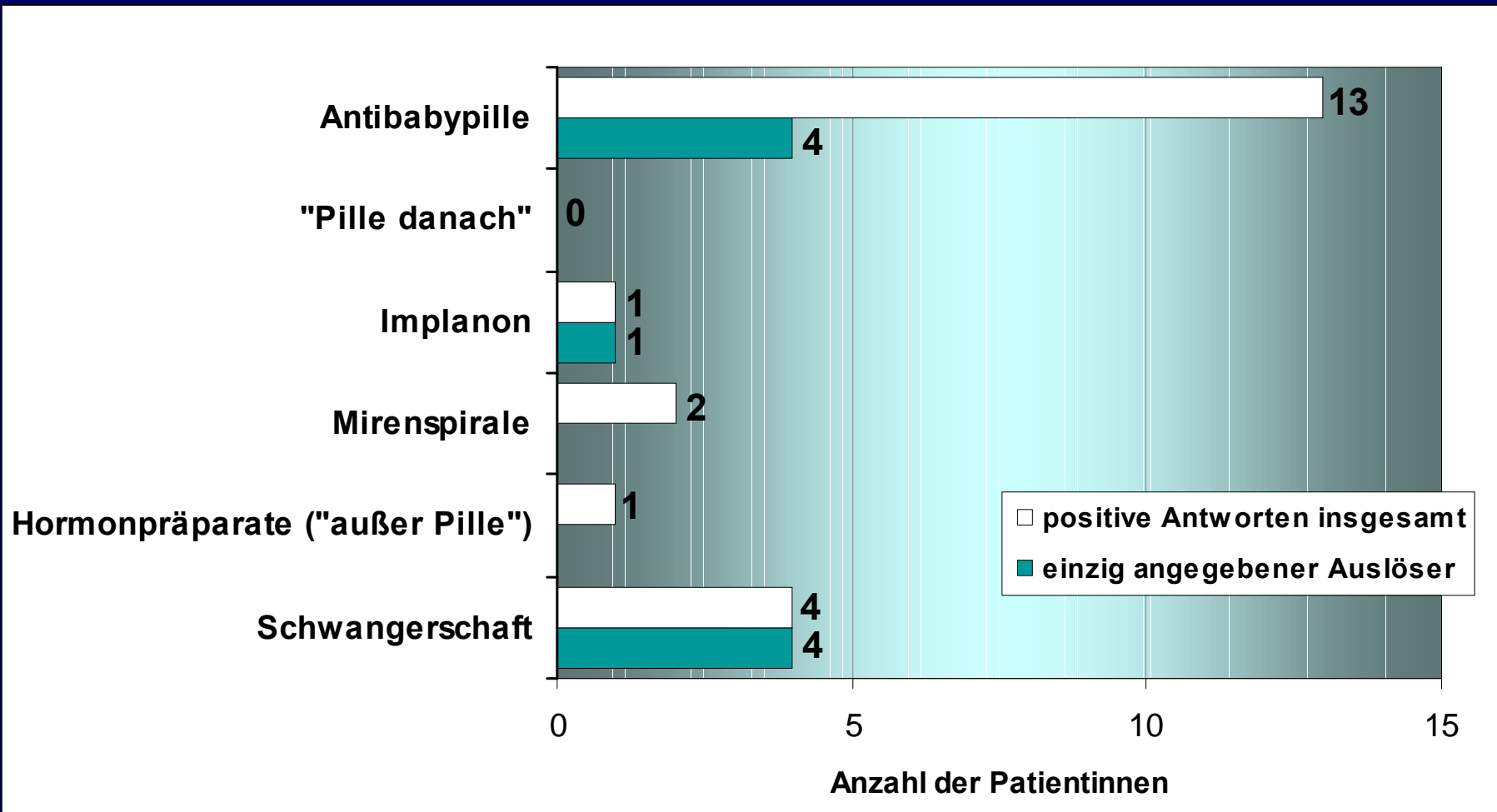
Potentielle Auslösefaktoren I



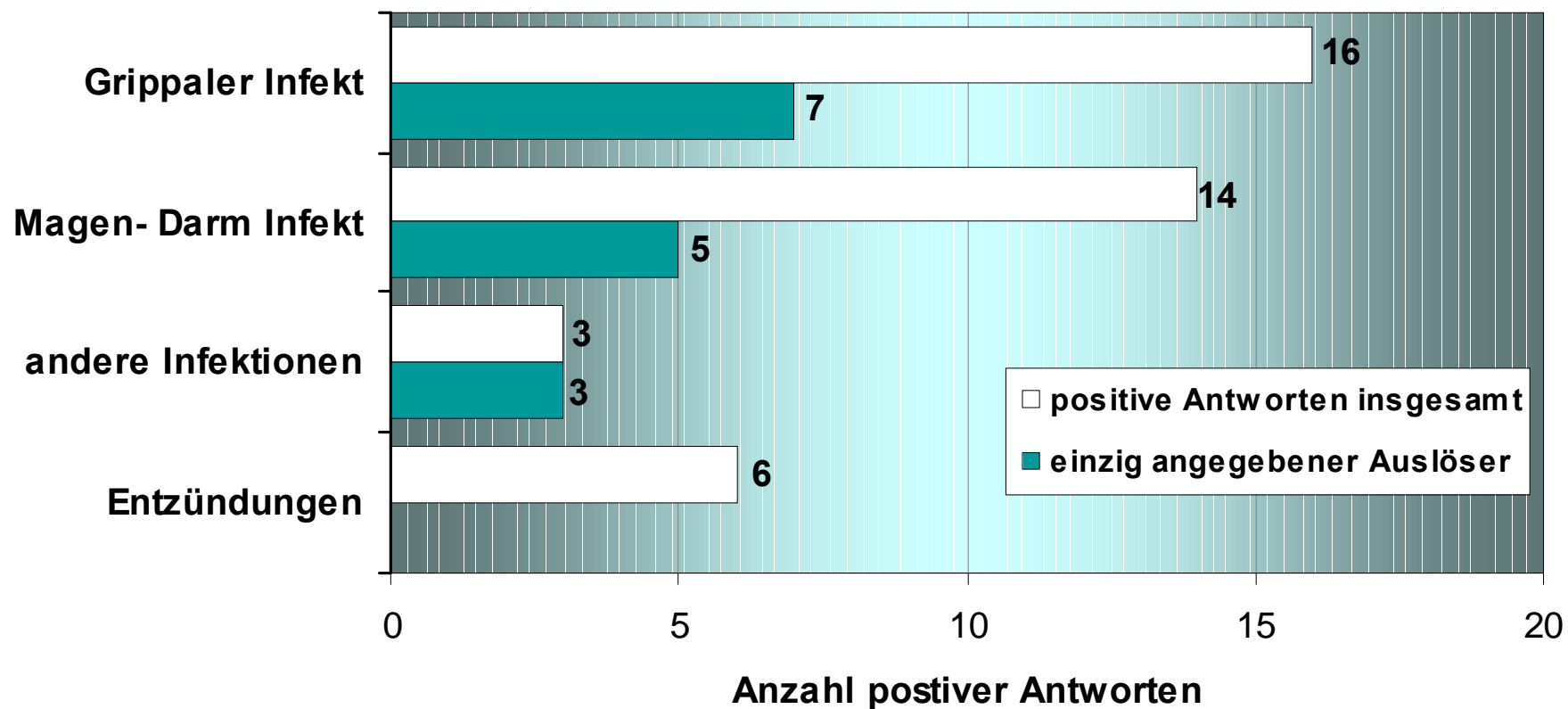
Potentielle Auslösefaktoren II



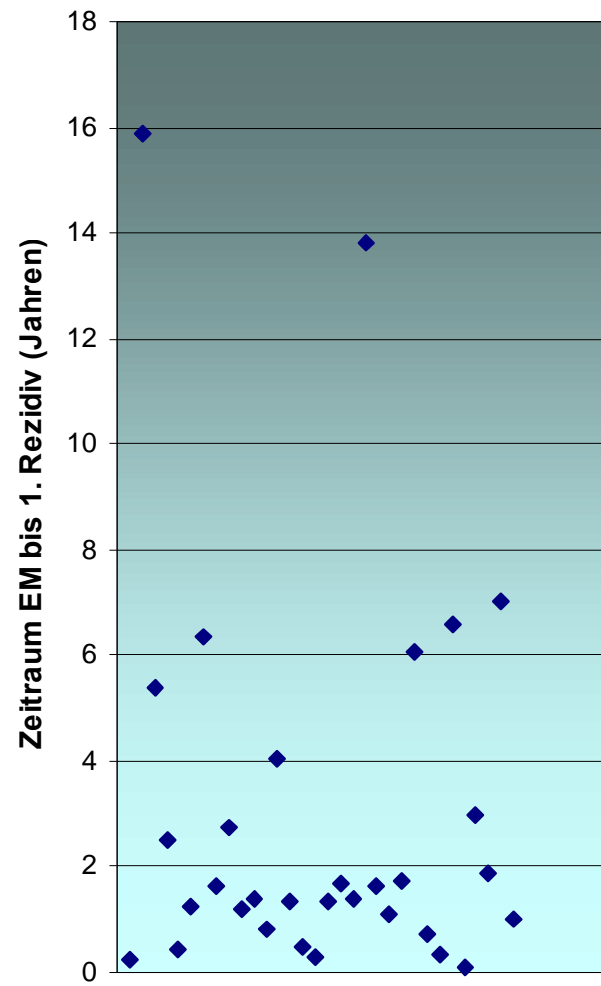
Hormonelle Auslösefaktoren



Infektionen und Entzündungen



Wann erleiden die meisten Patienten einen akuten Schub?



Rezidivpatienten n=32

Risikofaktoren für wiederkehrende TTP

Kein Unterschied in: ADAMTS-13 Aktivität, ADAMTS-13 Inhibitor level, VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:RCo/VWF:AG-ratio, CRP-level, Nachweis von ultralarge-VWF-multimeren, Alter, Gewicht, Auslösefaktoren für Erstmanifestation

ABER:

Anzahl der Patienten mit schwerem ADAMTS-13-Mangel liegt bei Rezidivpatienten höher als bei Nicht-Rezidiv-Patienten

Rezidive nach übermäßigem Alkoholkonsum ???

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit

