TTP / HUS – Symptomen-Trias

TTP	*HUS*
Blutungen	Blutungen
(Thrombozytopenie)	(Thrombozytopenie)
Hämolyt. Anämie	Hämolyt. Anämie
Neurol. Symptome	Nierenversagen

Pathophysiologie

HUS	TTP
F.H. ↓ - (Mutationen, erworbene Verminderung)	vWF-Protease ↓ (Mutationen)
Shigatoxin-Endothel-Schäden (EHEC)	vWF Protease (Inhibitor)

HUS

- Gasser et al. 1955
- „bilaterale Nierenrinden-nekrosen bei akuten erw. hämolytischen Anämien“
- E. coli 0157:H7

HUS - Formen

- *hereditär* (Faktor H ↓, Mutationen)
- *erworben* (Darminfektionen-EHEC, über Lebensmittel o. Tierkontakte)
- *atypisch* (Folge v. Medikamenten z.B. Mitomycin C, Tumoren, Transplantat., postpartal u.a.)

Faktor H

- Regulatorprotein des Komplementsystems (Inhibitor d. Kompl.aktivierung)
- bei angeb. od. erw. Störung → ungebremste Komplement-aktivierung mit C3 Verbrauch
- → Endothelschäden, Mikrothrombosierung

Taylor 2001

HUS (erworben)

- 1 / 100.000 im Kindesalter
- Altersgipfel: -

3. Lebensjahr -

hohes Lebensalter

(Epidemien in Altersheimen beschrieben)

HUS (erworben)

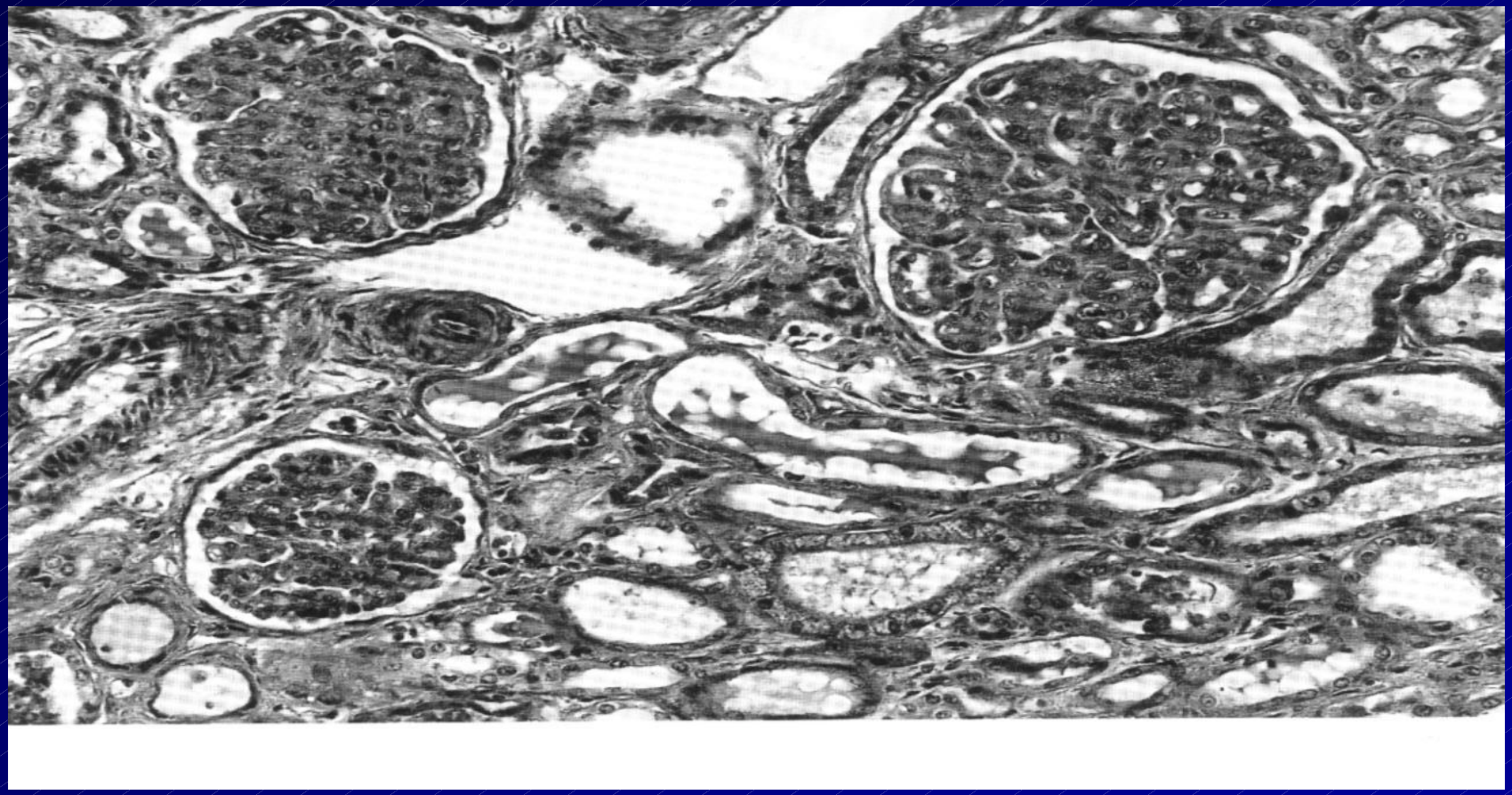
(Folge von EHEC-Infektionen)

- Sommermonate
- blutiger Durchfall
- Auftreten:
  4 Tage nach Durchfallbeginn
- Letalität: 10 - 20 %
- Meldepflicht

Organbeteiligung bei HUS
(hereditär, erw., atypisch)

- Niere
- Gastrointestinaltrakt (Diarrhoen)
- Pankreatitis
- Herz
- ZNS
- Lunge

Histol. Nierenbefund bei HUS



aus: Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL: Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, 1992

TTP / HUS

(distinct pathologic entities)

- 25 patients with TTP
  - platelet-rich thrombi -
  (heart, pancreas, kidney, brain)
- 31 patients with HUS
  - fibrin / red cell-rich thrombi -
  (kidney, pancreas, suprenal cortex, brain, heart)

Hosler et al., Arch Pathol Lab Med, July 2003

Komplikationen bei HUS

- Oligo / Anurie
- Aszites, Perikarderguss
- Hypertonie

HUS - Therapie

- Plasmapherese
- Dialyse
- Kortikosteroide
- Ery-Konzentrate
- Flüssigkeitsbilanz
- keine Antibiotika bei EHEC-HUS (?)
- kein Heparin, kein Ciclosporin A
- keine Thrombozytengabe

Prognose und Letalität bei HUS

- Rezidive bei *atypischem*, z.B. postpartalem und Nierentrans-plant. bedingtem HUS, aber auch bei *erworbenem* und bei *hereditärem* HUS
- Letalität: ca. 10-20 % (trotz Behandlung)

Kasuistik HUS –Rezidiv (I)

M.R., 14.07.1975

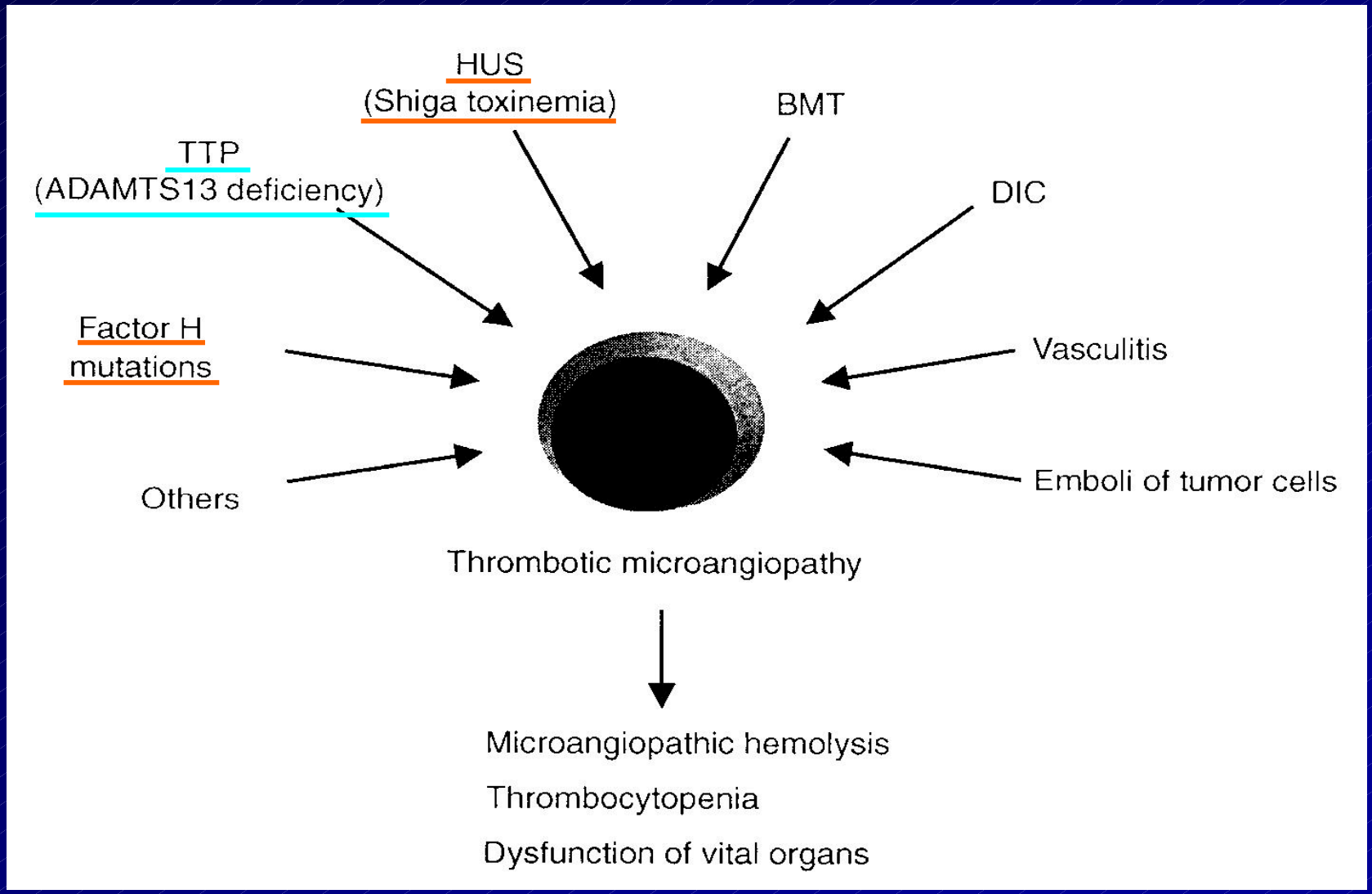
- FA - 2 Brüder im Säuglingsalter an HUS verstorben
  - 1 Bruder mit 23 J. an HUS verstorben
- EA - vor 10 Jahren HUS, überlebt
- Aufnahme am 01.03.03 nach Darminfekt: Krea. 5,0, LDH 1914, Thrombo 12.000, Protease normal, Hb 7,7, Fragmentoz. +, sofort PP und Kortikosteroide

Kasuistik HUS –Rezidiv (II)

M.R., 14.07.1975

- 03.03.03 - gen. Krampfanfall
  Krea 6,7 – Dialyse
- 04.-19.03.03 - langsame Besserung
  Thrz 69.000, LDH 475,
  aber Krea 7,9
- 20.03.03 hypertensive Entgleisung,
  Hirnblutung, verstorben

Multiple disorders causing microangiopathy

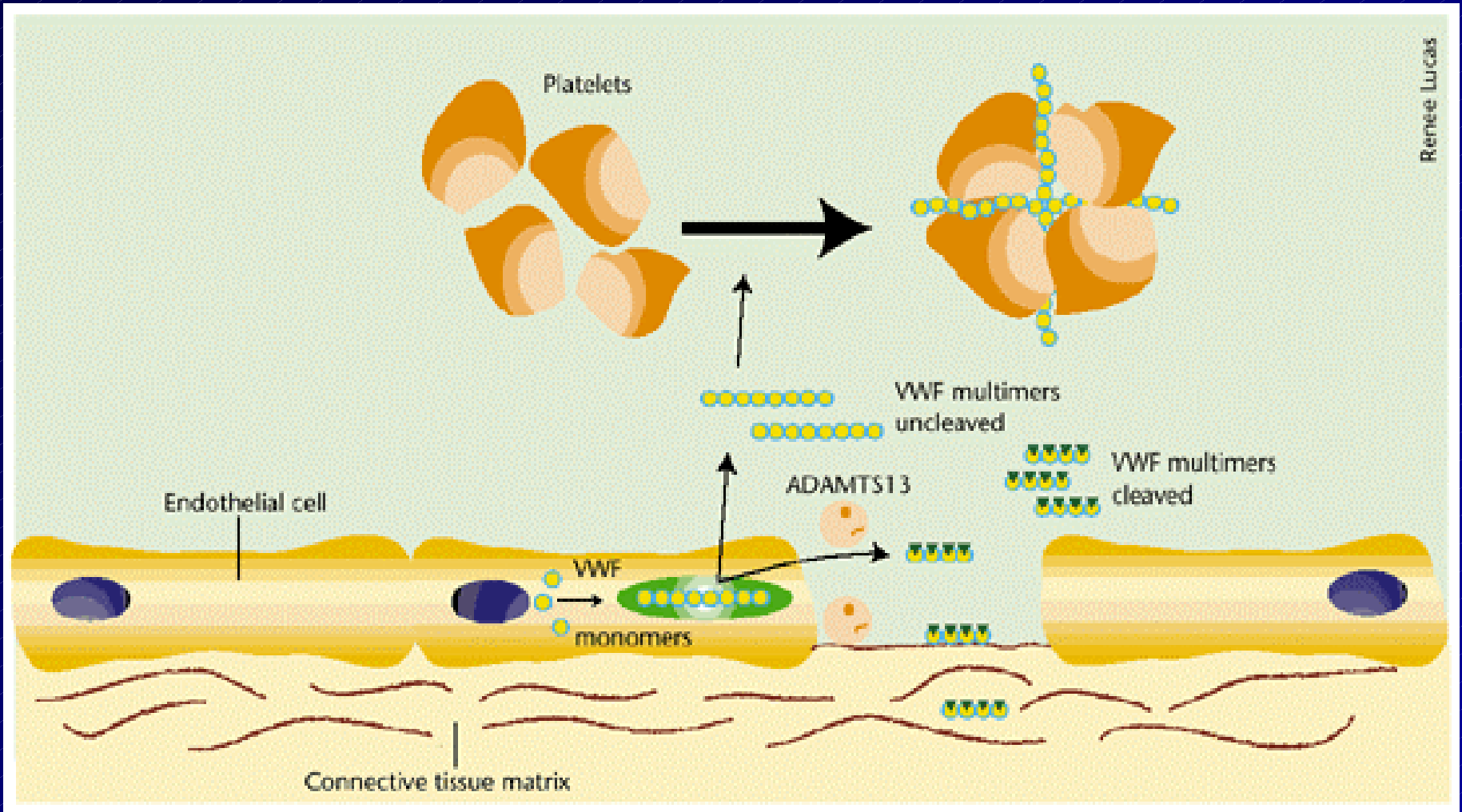


Tsai, 2003

TTP

- Thrombotisch-Thrombozyto-penische Purpura
- disseminierte Form der throm-botischen Mikroangiopathie
- Moschcowitz 1924

Pathophysiologie der TTP



Brass, Nature Medicine 2001

Wirkungsweise der UL-vWF-Multimere

- Gesteigerte Plättchenaggregation
- Bindung an GPIb/IX/V und GPIIb/IIIa-Rezeptoren der Thrombozyten

ADAMTS 13

a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeat

ADAMTS - 13
(vWF - spaltende Protease)

- **Metalloprotease**

  (identifiziert und sequenziert, Levy et al., Gerritsen et al., Fujikawa et al. 2001)
- **Mutationen im Gen gefunden**
- **Erniedrigung bedingt durch Antikörper oder Mutationen**

vWF - Protease

- Metalloprotease mit Cub-Domänen 2
- 9q34-Chromosom
- 150 kd Glykoprotein
- 1427 Aminosäuren

vWF-Protease

- Syntheseort: Leber (vorwiegend), Plazenta, Skelettmuskel
- Varianten: Leber, Gehirn
- 1 µg/ml - Zirkulation
- Halbwertszeit 2 - 3 Tage

vWF - Protease

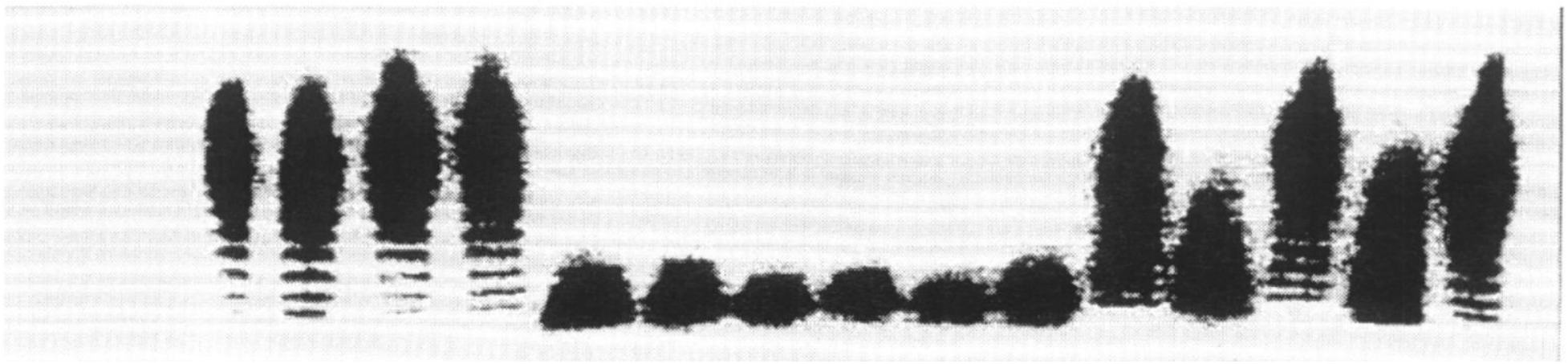
- Spaltung zwischen Position 842 und 843 der monomeren Subunits des vWF
- Entstehung der großen Multimere

Von Willebrand-Faktor

NH_2 - Tyr_{842} $_{843}$ - Met - COOH

Protease - Spaltung

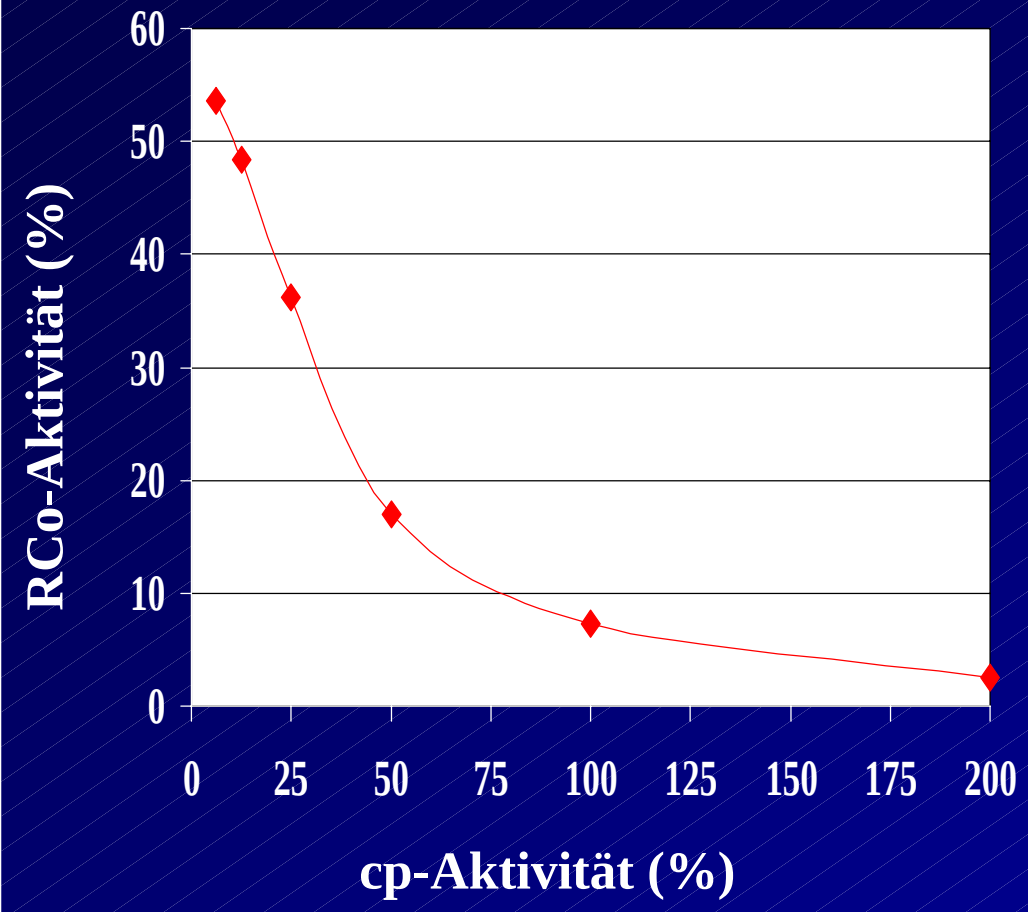
vWF-cleaving protease activity in plasma from patients with TTP

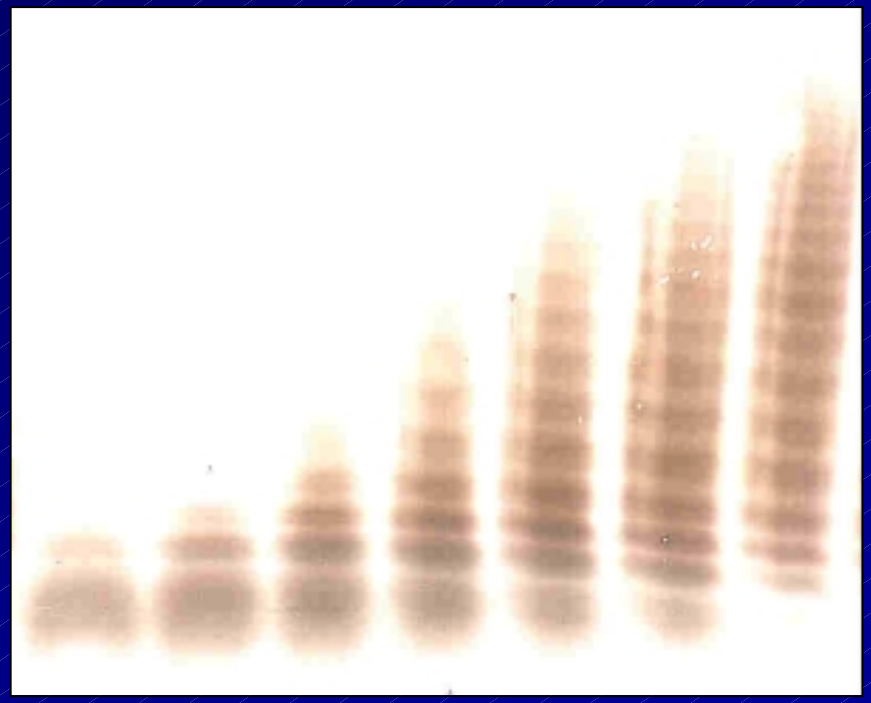


Subject	A1	A1	A2	A2	A3	A3	A4	A4	A5	NHP	B	B	C	C	TBS
Plasma	1	2	1	2	1	2	1	2	1	-	1	2	1	2	- sample

Furlan et al. 1998

vWF - Protease Schnellmethode





100 50 25 12,5 6,25 3,12 0

cp-Aktivität (%)

Böhm et al., 2002

Erniedrigung der Protease auf 50 – 25%

- Leberzirrhose
- Schwere Niereninsuffizienz
- Sepsis

Formen der TTP

- nicht rezidivierend

  (meist Inhibitor-bedingt)
- chronisch rezidivierend
- familiär (autosomal rezessiv)

TTP

- Altersgipfel: 30 – 50 Jahre
- Frauen / Männer: 2 / 1
- alle Volksgruppen betroffen
- 508 Patienten untersucht

Bell et al. 99

Trigger der TTP

- Medikamente (Ticlopidin, Ovul.hemmer)
- Schwangerschaft
- Knochenmarktransplantation (atyp.)
- bakt. und virale Infektionen (auch HIV)
- Tumoren
- Chemotherapie

Medikamentös assoziierte TTP

- Ticlopidin
- Cyclosporin
- Sulfonamide
- FK 506
- „Crack“ Kokain
- Penicillin
- Rifampicin
- Penicillamin
- orale Kontrazep.

Chemotherapie assoziierte TTP

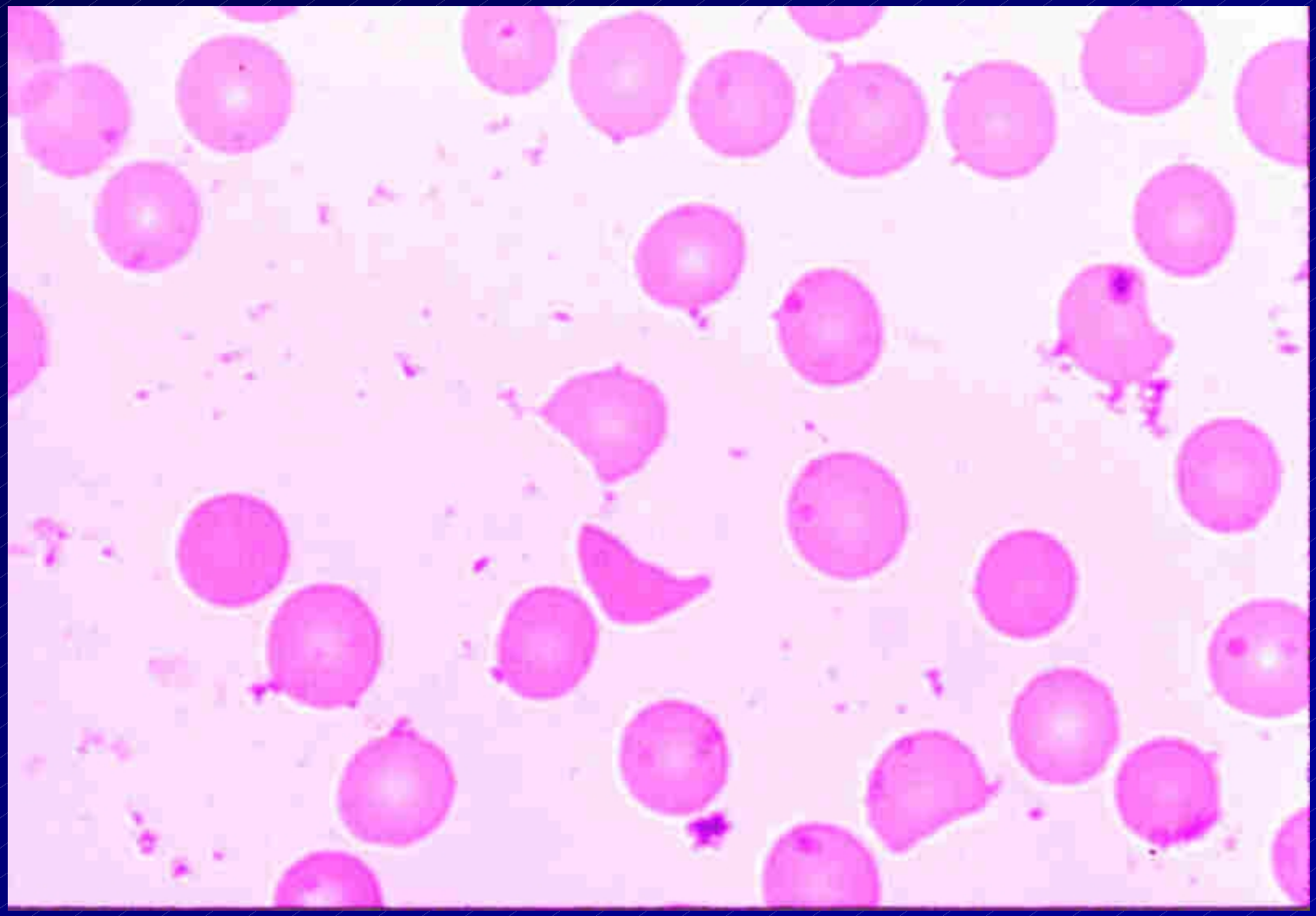
- Mitomycin C
- Daunorubicin
- Bleomycin
- Cisplatin
- Tamoxifen

Gordon et al. 97

Hinweis auf TTP (Verdacht)

- Thrombozytopenie
- erhöhter LDH-Spiegel
- Anämie
- Fragmentozyten

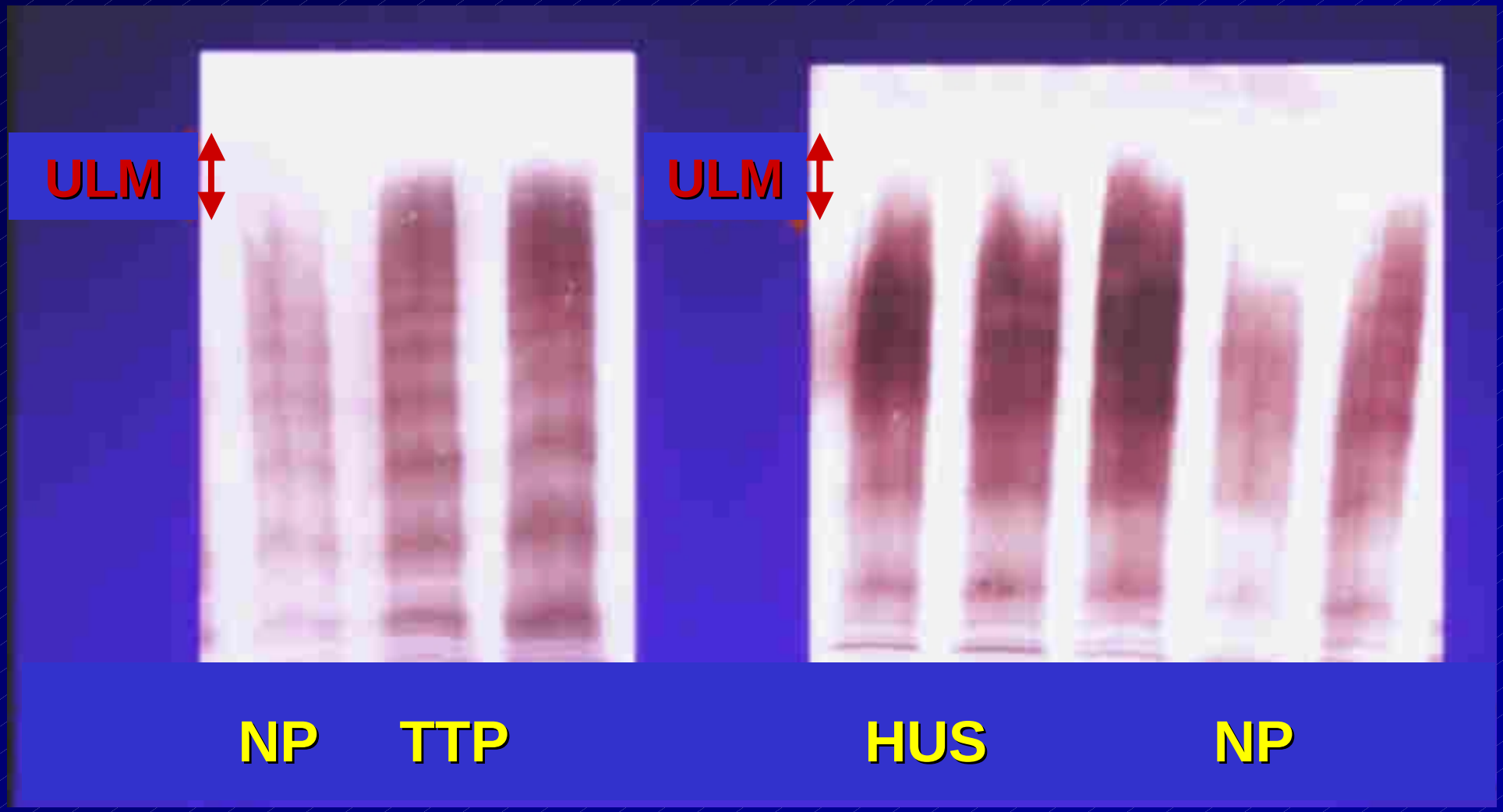
Fragmentozyten



Beweis der TTP
(Spezialdiagnostik)

- Protease vermindert oder nicht nachweisbar
- UL-vWF-Multimere nachweisbar (Unusually Large od. Ultra Large)
- vWF Ag stark erhöht

Multimerenanalyse des vWF in der SDS-Agarose-Gel-Elektrophorese bei Patienten mit TTP und HUS



Differentialdiagnose TTP / HUS

- vWF-spaltende Protease

  - bei TTP ↓↓↓

  - bei HUS normal

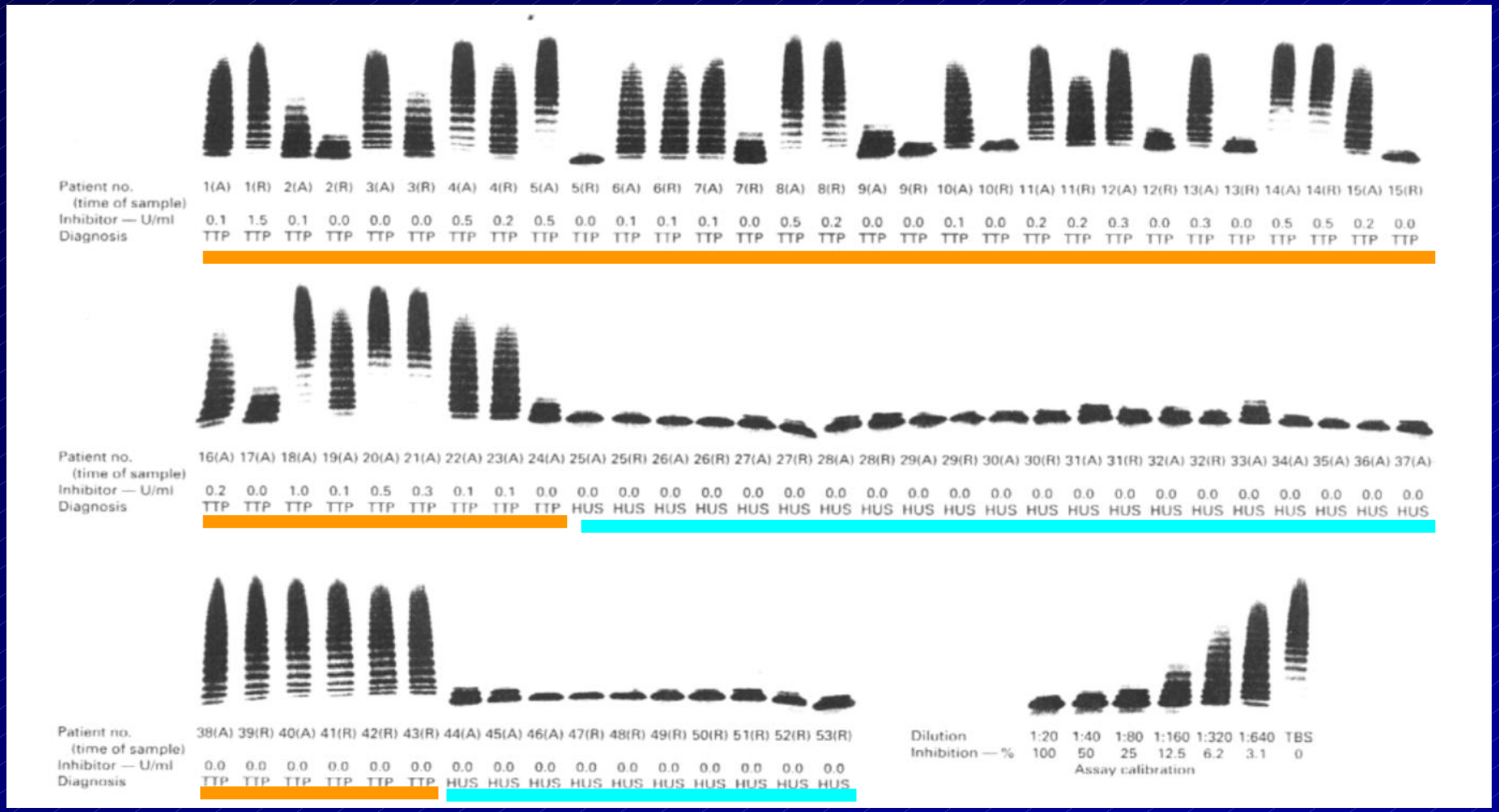
vWF-Protease bei HUS / TTP

- 53 Pat. ges. 30 TTP, 23 HUS
- 30 TTP-Pat. 20 / 24 TTP: < 5%
  4/24 TTP: 5-25%, atyp.
  6 / 30 angeboren
- 23 HUS-Pat. 10 familiär
  13 nicht-familiär

(23 HUS-Pat. - Protease normal)

Furlan et al., NEJM 98

Activity of vWF-cleaving protease and the level of its inhibitor in patients with TTP and HUS



Furlan et al. 1998

TTP (und HUS)

- keine Gerinnungsstörung
- keine DIC !

Mikrothromben bei der TTP

- Plättchenthromben

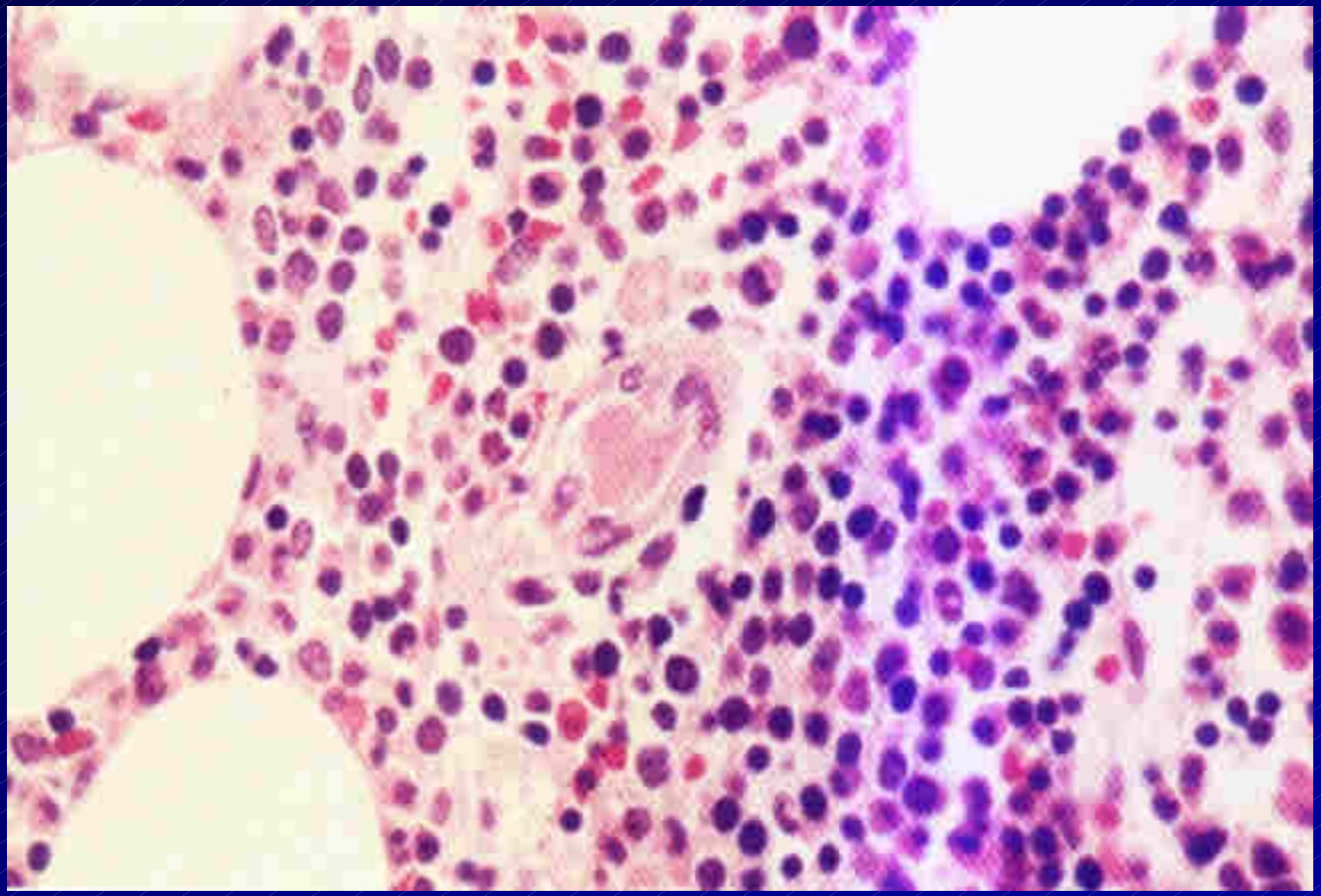
  (wenig oder kein Fibrin)

- keine entzündlichen

  Reaktionen des Endothels

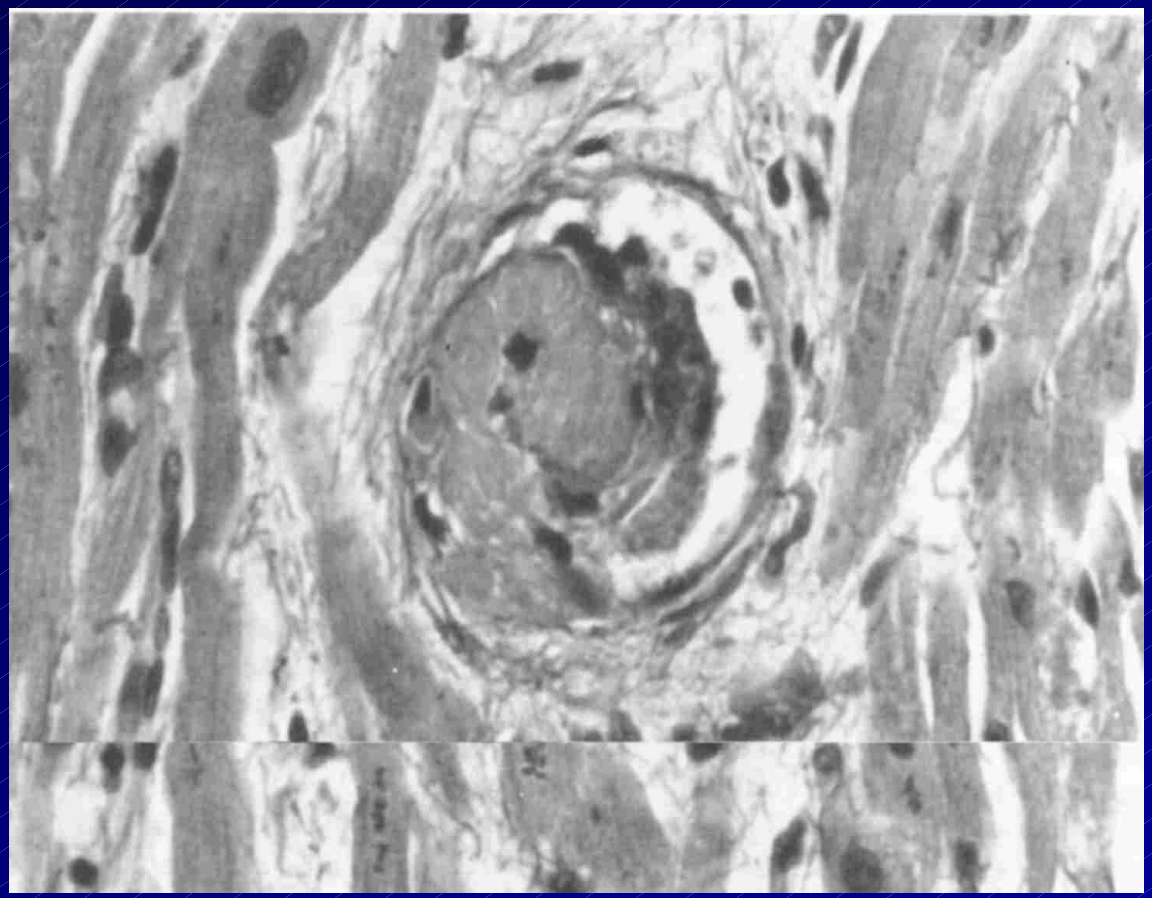
- Hyaline Thromben

Hyaliner Thrombus im Knochenmark bei TTP



Wintrobe‘s Clinical Hematology 1998

Mikrothrombus in einer Koronararterie eines TTP - Patienten



Kwaan et al. 1989

Differentialdiagnose TTP

- HUS
- Lymphome, Tumoren etc.
- ITP u.a. Thrombozytopenien
- SLE
- Evans-Syndrom, PNH
- Sepsis
- neurol. Krankheiten mit Thrombopenie

Therapieansätze bei TTP

- sofortige Plasmapherese gegen FFP
- Immunadsorption bei PP – Resistenz*
- FFP bei hereditärer TTP
- Kortikosteroide 2 mg/kg KG
- Vincristin 1,0 - 0,5 - 0,5 mg 3-tägig**
  oder 1,0 - 1,0 - 1,0 mg 3-tägig
- Rituximab (375 mg/m²)
- Cave: Thrombozytenkonzentrate,

Heparin nur bei PP

*Knöbl et al. 2002 **Ferrara et al. 2002

Plasma-Austausch

Substitution mit FFP

ADAMTS-13

Elimination von Auto-Antikörpern

- Plasma-Austausch (50 ml/kg KG/Tag) bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl und des LDH Spiegels für mindestens 5 Tage

Therapie der TTP

Zusätzliche Gabe von

100 mg Decortin 2x tgl.

→ Signifikante Reduktion der Letalität

Bell et al.99

TTP – Rituximab

- Reduktion des Inhibitors (Antikörpers)
- Therapieversuche bei bisher insg. 11 therapierefraktären Patienten beschrieben (8 komplette Remissionen, 2 partielle, 1Versager)

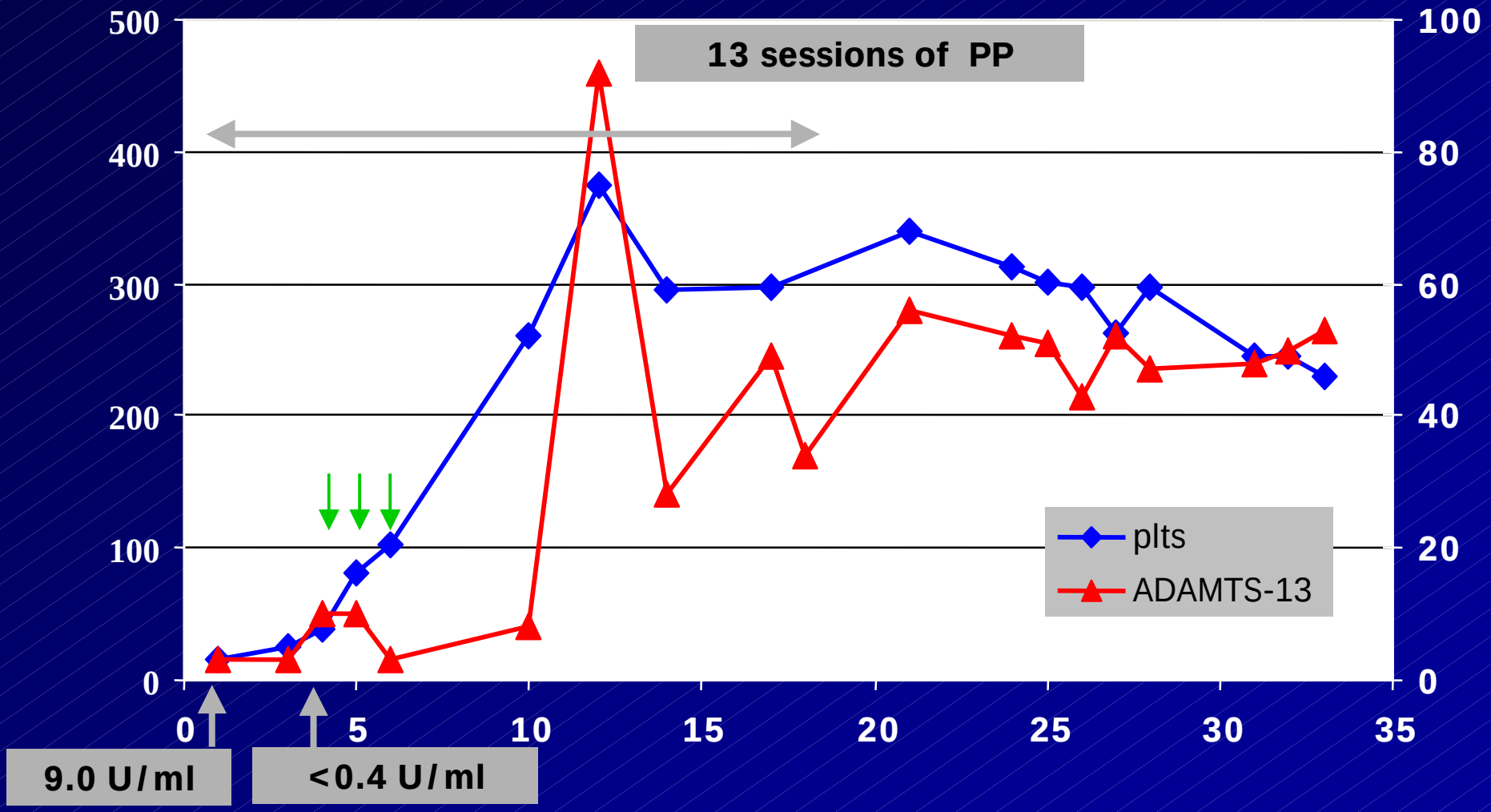
(Tsai 03, Zheng 03, Gutterman 02, Ahmad 02, Chemnitz 02)

Kasuistik TTP

H.R., 24.08.1954

- grand mal Anfall u. Koma
- Thrz.: 15.000, LDH: 800, Hb: 8 g%, Fragm.: +++
- vWF-Prot.: <6,25 %, UL- Multim.: +, Inhibitor !
- Vincristin, 13 PP‘s
- Remission

Kasuistik: H.R., *24.08.54, weiblich, ED



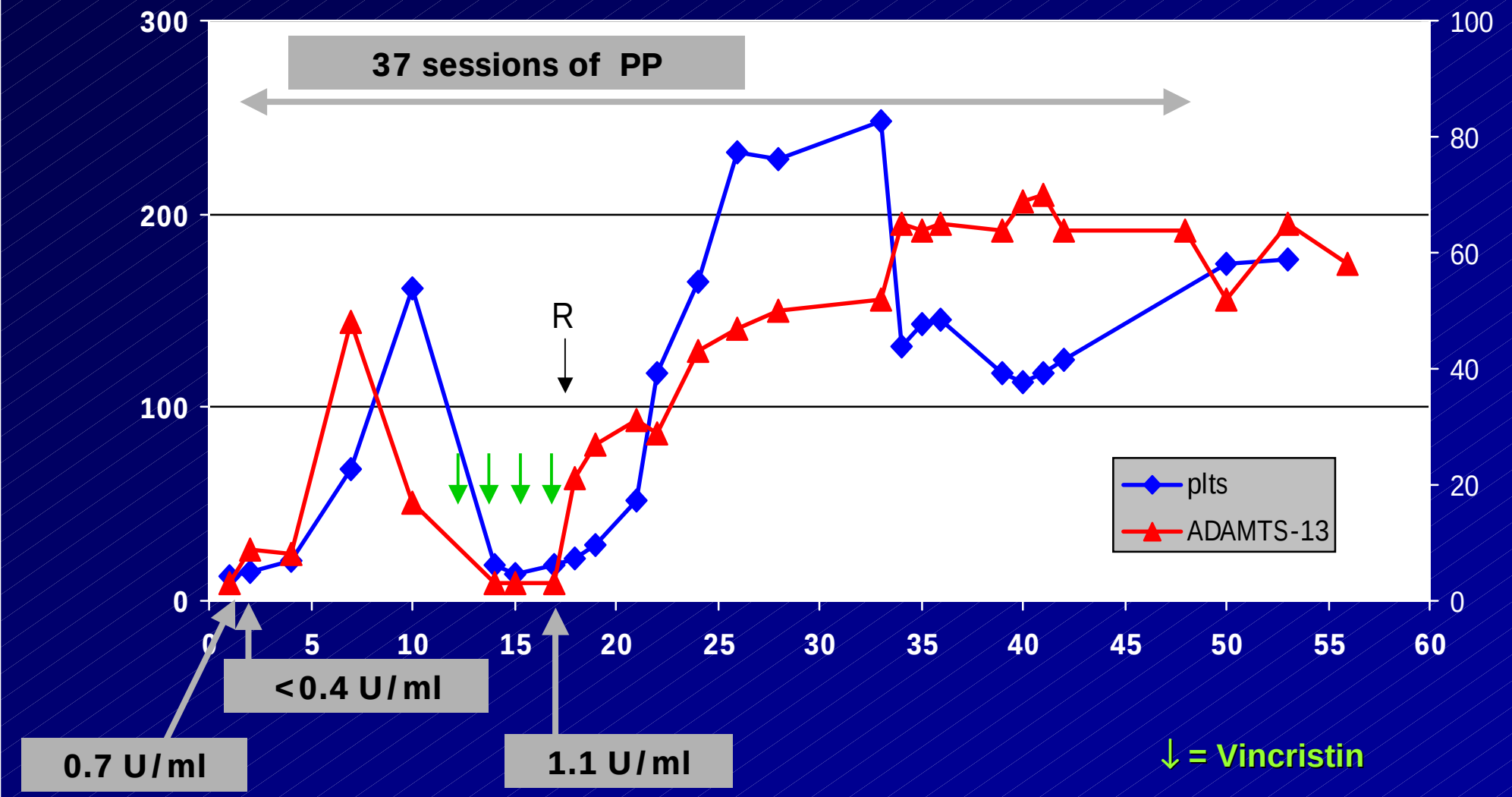
↓ = Vincristin

Kasuistik - TTP

(H.M., *13.02.34)

- schweres neurol. Bild mit Aphasie und Krampfanfällen
- Thrombozyten 10.000, LDH 1.724, Fragmentozyten +++
- vWF Protease: <6,25%, Inhibitor (!), ultra large vWF-Multimere +
- 1. Rituximab-Gabe bei Frührezidiv

H.M.: weiblich, 67 J., Erstmanifestation



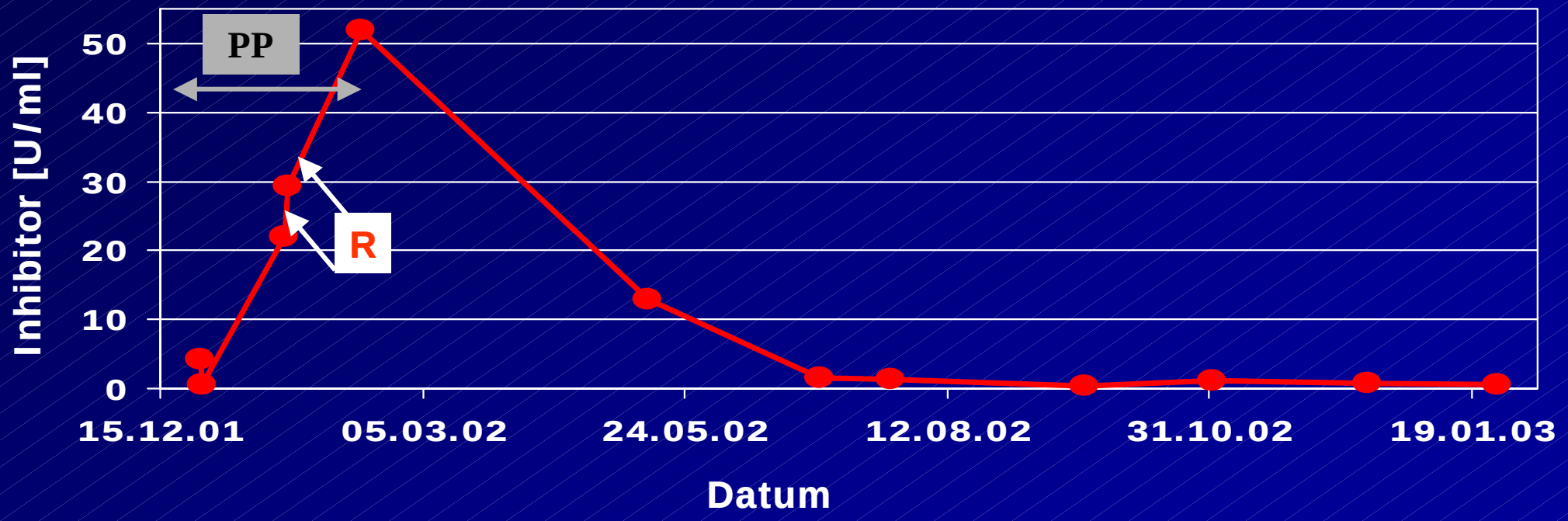
Kasuistik - TTP

(T.H., *10.06.31)

- 8. Rezidiv einer TTP
- Petechien, Kopfschmerzen
- vWF Protease: <6,25%,
  ultra large vWF-Multimere +,
  Inhibitor !
- Rituximab-Gabe bei
  Anstieg des Inhibitors

T.H.: weiblich

70 J. 8. Rezidiv



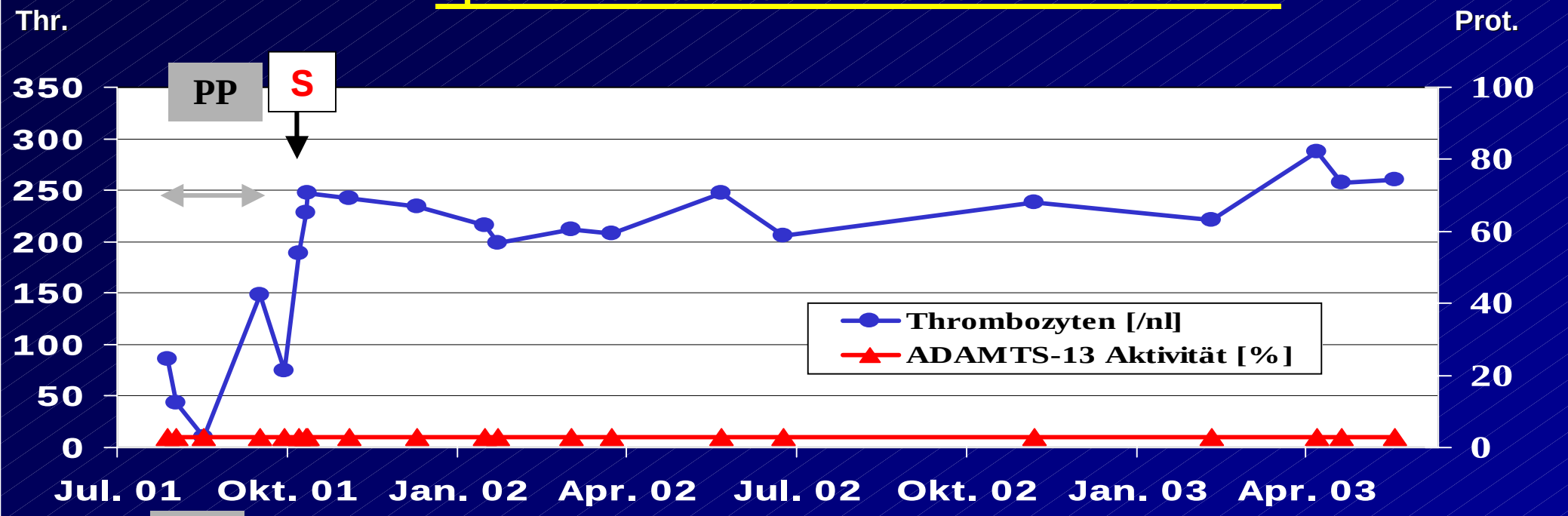
Kasuistik TTP

H.P., 03.11.1947

- Mot. Aphasie, Kopfschmerzen
- „Auslöser“: Tiklyd bei Z.n. Stent wegen AVK
- 11 Rezidive in 5 Jahren
- Vincristin, Cellcept®, > 100 PP
- Splenektomie: 05.11.01
- klin. Remission nach Splenekt.

Kasuistik: H.P., *03.11.47, männlich

Splenektomie nach 11 Rezidiven in 5 Jahren



Prognose der TTP
(ASH 1999)

- **Letalität:** (bis 1997 ~ 90%)
  1999 ~ 20%
- Rezidivhäufigkeit ~ 30%
- Therapierefraktär ~ 20%

Vielen Dank