Vielfalt der TTP Formen und Einteilung

I. Scharrer
III. Medizinische Klinik, Mainz

Die Vielfalt der TTP

Formen der TTP (nach Ursachen)

- „Angeborene“ TTP (Mutationsdefekte)
- „Klassische“ TTP (ADAMTS 13 < 6%)
  - bedingt durch AK (IgG, seltener IgA und IgM)

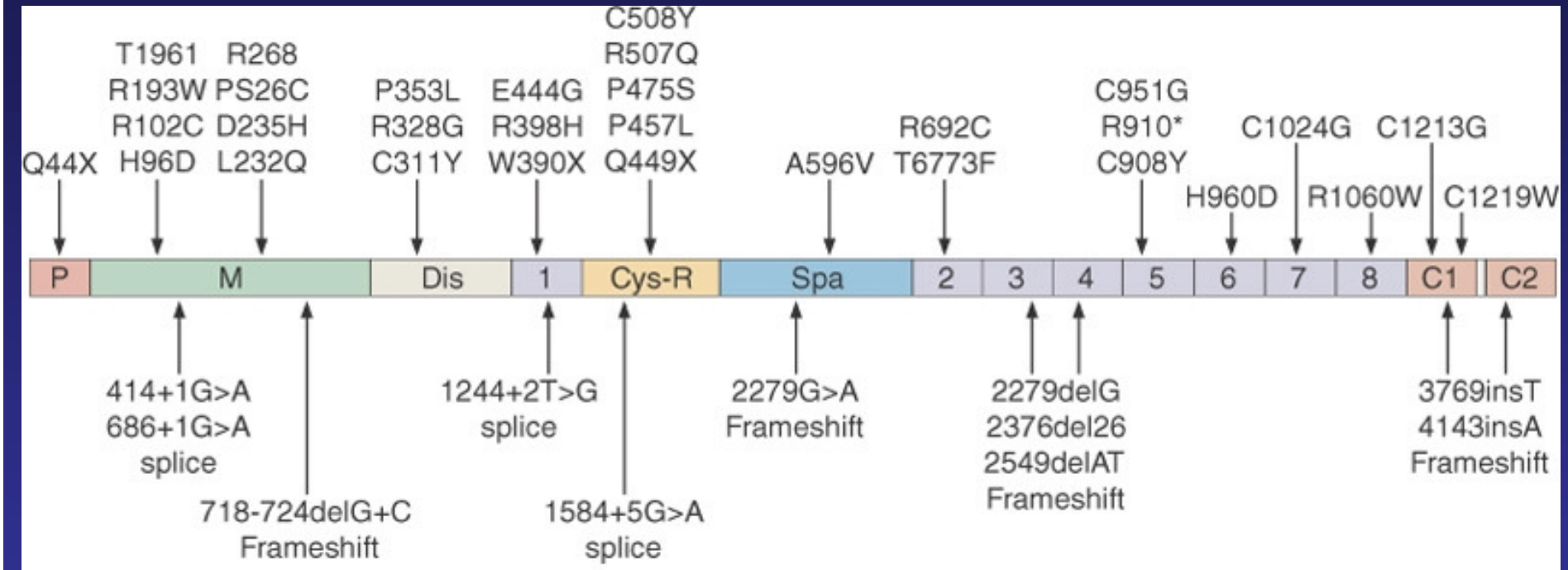
Familiäre TTP (< 10%)

(Upshaw-Schulman-Syndrom)

1960 1978

- autosomal rezessiv
- Chromosom 9q34
- >80 Mutationen auf den 29 Exons des Gens
- missense, nonsense, large-, small-deletions, insertion Mutationen
- Mutation in VWF (?)
- Manifest. im Kindesalter, aber auch oft erst im Erwachsenenalter nach Infekten, Medikamenten, SS etc.

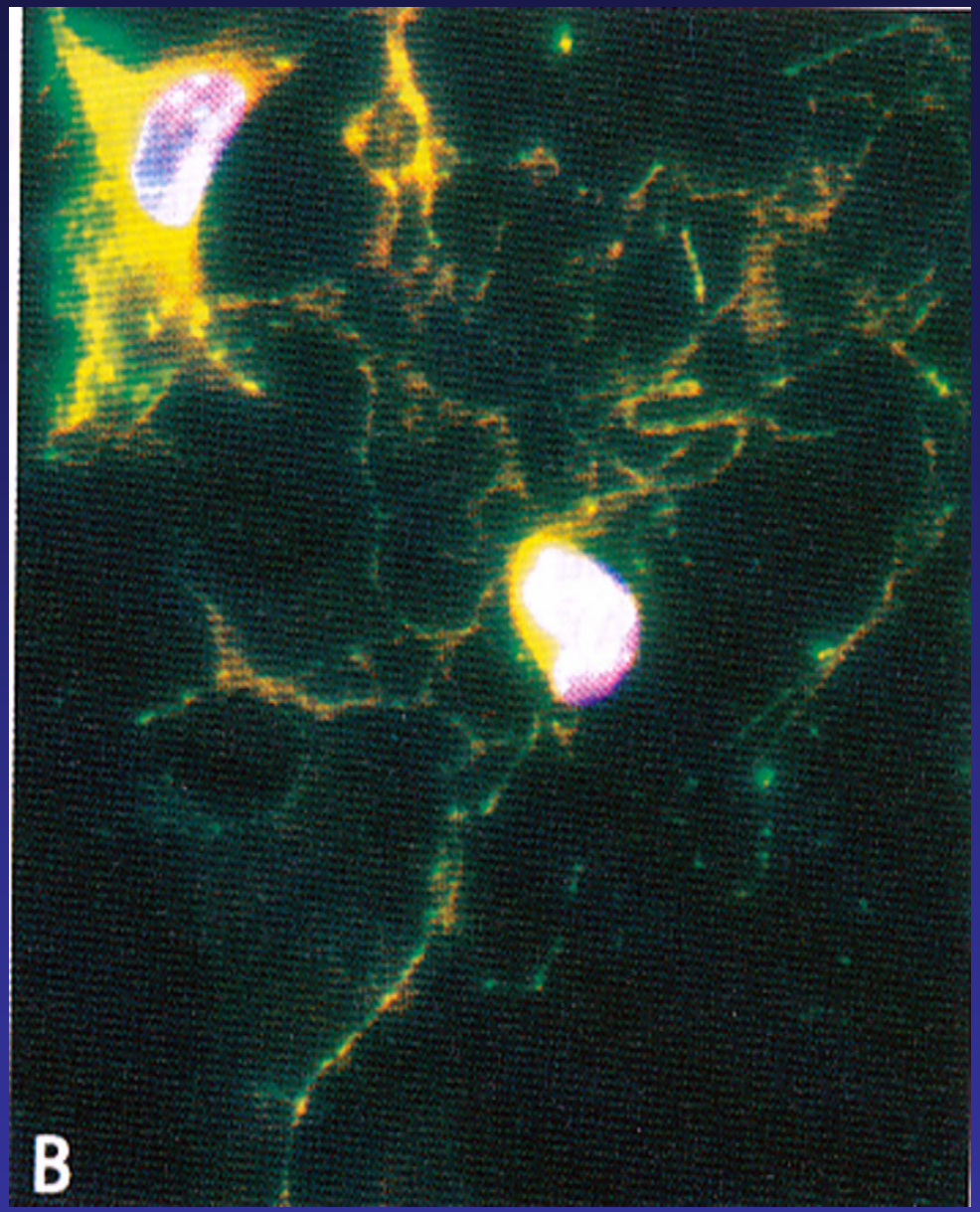
ADAMTS-13 Gen



Mosby items and derived items © 2006 by Mosby, Inc.

Formen der TTP (nach Ursachen)

- „Sekundäre“ TTP oder TTP-like Syndrom (ADAMTS 13 normal)
- TTP bei Sichelzellanämie (ADAMTS 13 ↓ durch Hb)
- TTP bei anderen Mikroangiopathien (ADAMTS 13 nur leicht ↓)



Hb (rot)
gebunden an
ULVWF

(und verwandelt
in gelb)

Zhou et al. 2009

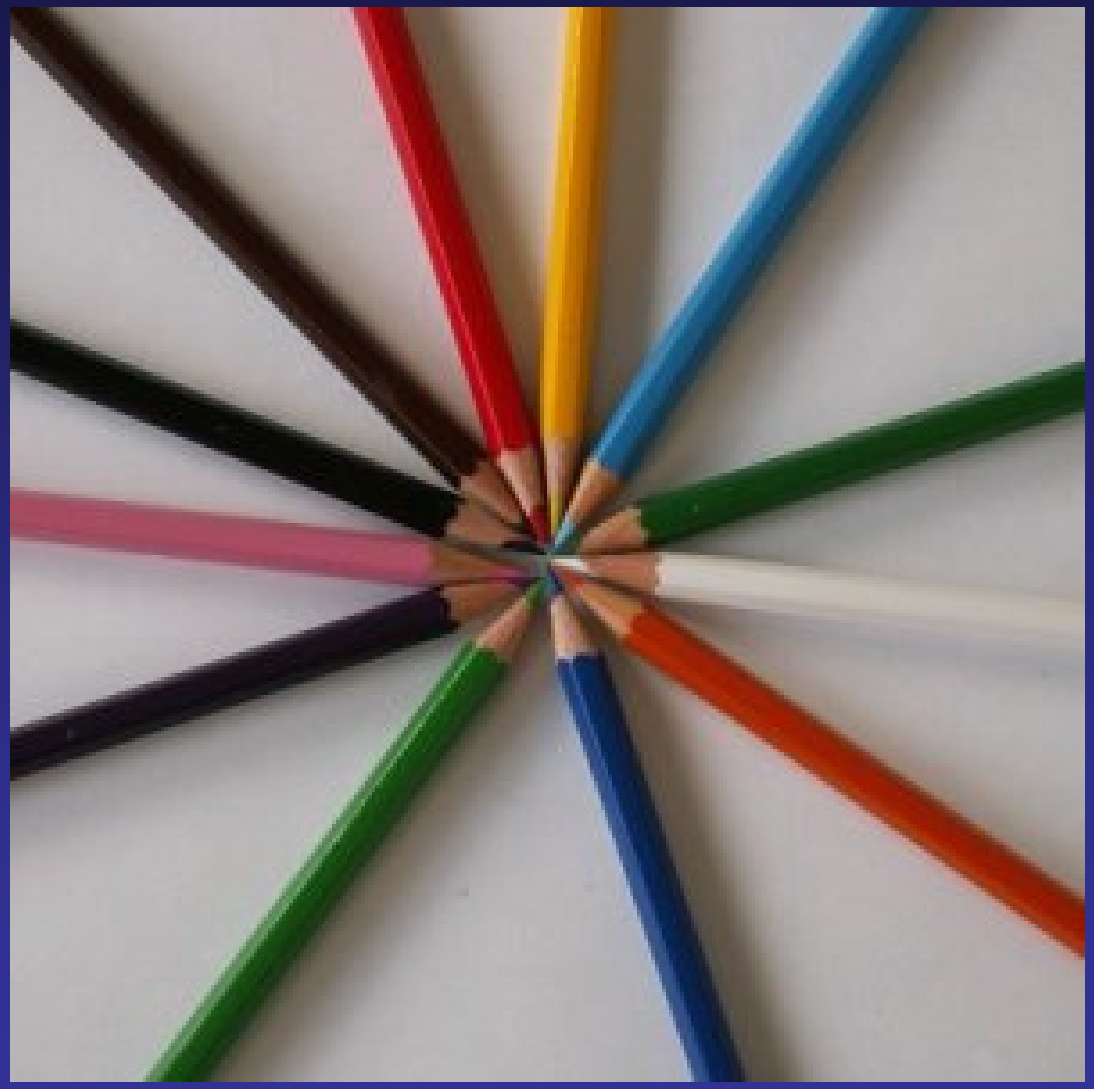
TTP mit normalem oder leicht erniedrigtem Proteasewert

- „TTP-like-syndrome“ (sek. TTP)
- Ursache: andere Proteasen ?

☞ (stark erniedrigter Proteasewert → immer TTP) ☜

Leicht erniedrigte Proteasewerte ohne TTP (> 40 %)

- Neugeborene
- Leberzirrhose
- dekomp. Niereninsuffizienz
- Schwangerschaft (3. Trimenon)
- Sepsis
- ältere Patienten > 75 Jahre



Formen der TTP

(nach Verlauf)

- nicht rezidivierend
- chron. rezidivierend (30-50%)
- spät rezidivierend

  (noch nach 20 Jahren)

Ansprechen der Therapie abh. von Entstehungsmechanismen der TTP

- Angeborene TTP (Mutationsdefekte) → FFP
- ADAMTS-13 <10%, durch Antikörper bedingt (PP-Erfolg)
- ADAMTS-13 > 10%, TTP durch andere immunolog. Ursachen bedingt (PP-Erfolg)
- Mitomycin bedingte TTP u.a. kein PP-Erfolg
- TMA (nach allogener Knochenmarktransplantation) kein PP Erfolg

Bedeutung der ADAMTS-13 für den Therapieerfolg durch Plasmapherese

- Schneller bei Patienten mit ADAMTS-13 <10%, als bei Patienten >10% - „non idiopathic“
- Ebenso niedrigere Mortalität bei Patienten mit ADAMTS-13 <10%, als bei Patienten >10%

TTP-Therapiestudien
bei Patienten mit normaler ADAMTS-13 Aktivität

- Plasmapheresetherapie sowohl bei Patienten mit und ohne ADAMTS-13-Mangel erfolgreich !!

- Rezidivgefahr
  - bei Patienten mit ADAMTS-13 <6,5%
    ~ 1 Rezidiv innerhalb von 2 Jahren
  - bei Patienten mit Normalwerten in der Regel keine Rezidive

ASH, Sadler 2008

Bedeutung der ADAMTS13-Aktivität bei TTP-Patienten

- < 6.5 % geringere Mortalität bei Erstmanifestation, aber höhere Rezidivrate
- > 6.5 % höhere Mortalität bei Erstmanifestation, aber geringere Rezidivrate

ASH, Sadler 2008

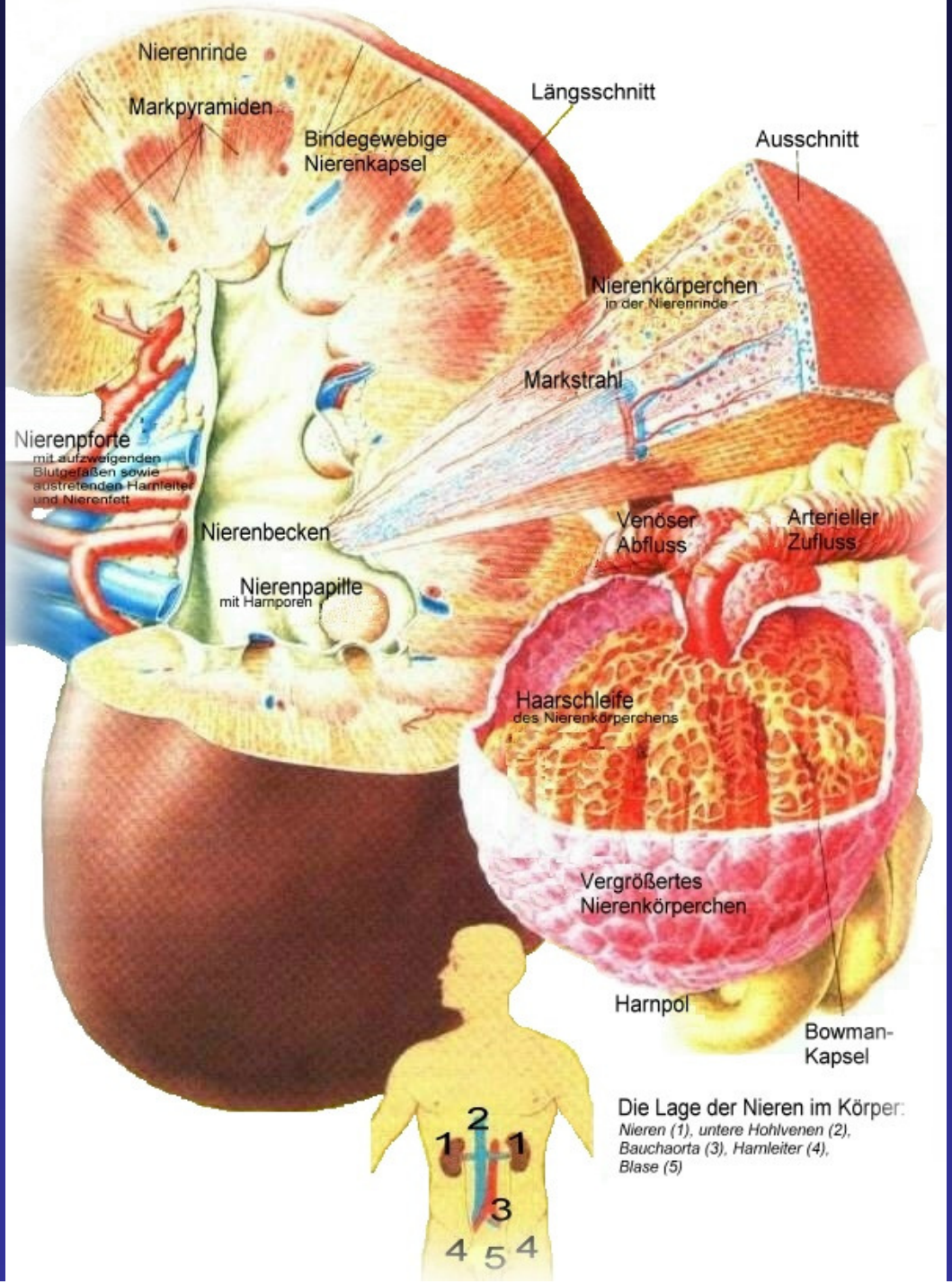
Weitere Ursachen-Differenzierung durch Mausmodelle bei TTP

- ADAMTS 13-Mangel
- Endotheldefekt
- Weitere Gene
- Weitere Trigger

Galbusera et al., 2009

HUS

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



Die Lage der Nieren im Körper:
Nieren (1), untere Hohlvenen (2), Bauchaorta (3), Harnleiter (4), Blase (5)

TTP / HUS – Symptomen-Trias

TTP	*HUS*
Blutungen	Blutungen
(Thrombozytopenie)	(Thrombozytopenie)
Hämolyt. Anämie	Hämolyt. Anämie
(Coombstest neg.)	(Coombstest neg.)
Neurol. Symptome	Renale Symptome

Pathophysiologie

TTP	HUS
vWF-Protease ↓ (Mutationen)	F.H. ↓ - (Mutationen) Inhibitor der Komplementaktivierung
vWF Protease (Inhibitor)	Shigatoxin-Endothel-Schäden (EHEC)

HUS - Formen

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

Faktor H (Synthese in Leber)

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

Taylor 2001

Pathogenese von HUS

- Endothelzellschäden
  → Verbrauch von Thrz.
- reduzierte Bindung von mutiertem F.H an Thrz.
  → überschießende Komplementaktivierung

Vererbung

- autosomal
- inkomplette Penetranz
  (nicht alle Träger erkranken)

HUS - Ursachen beim Kind

- EHEC (enterohämorrhag. E.coli)
- häufigster Erreger 0157:H7
- Lebensmittel, direkter Tier-kontakt, Mensch zu Mensch
- EHEC HUS Epidemie 2002 in Süddeutschland

HUS (erworben)

- 1 / 100.000 im Kindesalter ?
- Altersgipfel:
  - 3. Lebensjahr
  - hohes Lebensalter

    (vorwiegend Altersheime)

HUS (erworben)

(Folge von EHEC-Infektionen)

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

Prädispositionen zu HUS

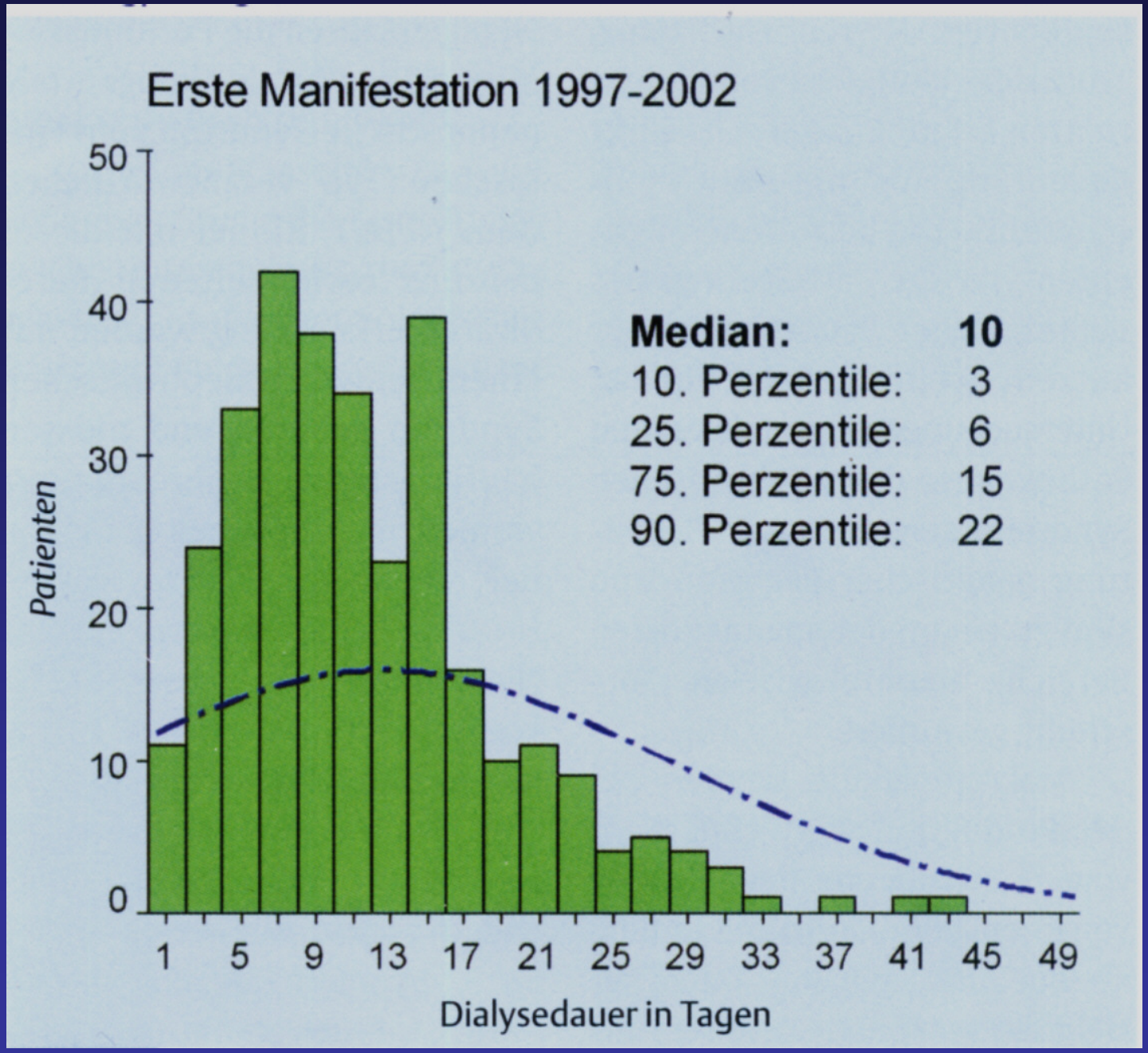
- Infekt. durch E.coli (0157), Shiga-ähnliche Toxine
- Medikamente: Gemzitabin, Mitomycin C
- Schsch., postpartal, nach Transplantation
- Mutationen im Faktor H Gen

Folgen von HUS

- Hypertonie
- Proteinurie
- eingeschränkte GFR
- hohe Transplantatverluste
- insbesondere bei Pat. mit EHEC und F.H Gendefekt

HUS beim Kind

- 2/3 der HUS-Pat. – dialysepflichtig
- Dialysedauer 10 T. (Median)

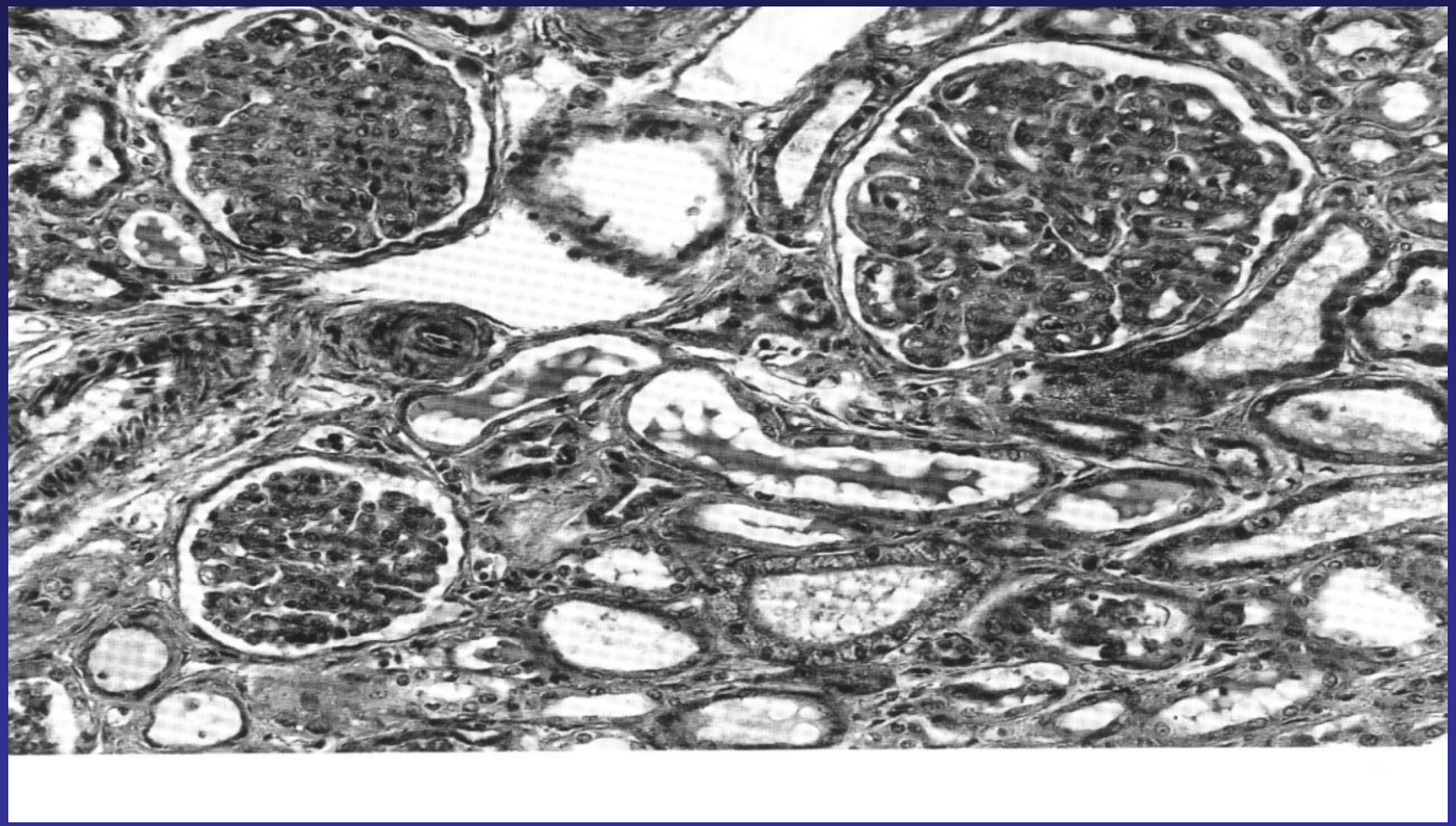


Zimmerhackl et al. 2004

HUS - Nierenkomplikationen

- schnelle schwere Nieren-schäden
- Verlauf ähnlich dem RGPN (Glomerulonephritis)

Histol. Nierenbefund bei HUS



Weitere Organbeteiligung bei HUS (hereditär, erw., atypisch)

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

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

Es werden noch mehr TTP-Formen erkannt werden !

Trotz der Vielfalt wird es auch hoffnungsvolle Therapie geben!

Ich sag'
Dankeschön