

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)



Martin Bommer

Thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TMA)

- Erstmals 1952 verwendet
- Coombs negative Hämolyse,
 - LDH ↑, Haptoglobin ↓,
- Thrombozytopenie
- Mikrovaskuläre Angiopathie mit Organischämie
- „Mechanische“ Fragmentation von Erythrozyten und Verbrauch von Plättchen

Systemische thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Nieren

Über 50% der Patienten erleiden terminales Nierenversagen (ESRD)¹

- Erhöhtes Kreatinin²
- Verminderte eGFR³
- Proteinurie²
- Ödeme⁴
- Maligne Hypertonie⁵

ZNS

Bis zu 48% der Patienten haben neurologische Symptome²

- Krampfanfälle²
- Verwirrtheit⁶
- Schlaganfall⁷
- Enzephalopathie⁵

Blut

- Schistozyten¹
- Thrombozytopenie¹
- Erhöhte LDH¹
- Verringertes Hämoglobin¹
- Verringertes Haptoglobin¹



Herz-Kreislauf-System

Bis zu 43% der Patienten haben kardiovaskuläre Symptome²

- Hypertonie^{2,8}
- Peripheres Gangrän⁹
- Myokardinfarkt¹⁰
- Diffuse Vaskulopathie¹⁰

Gastrointestinal-Trakt

Bis zu 30% der Patienten präsentieren sich mit Diarrhoe¹¹

- Kolitis¹¹
- Übelkeit/Erbrechen¹²
- Pankreatitis¹²
- Bauchschmerzen¹¹
- Gastroenteritis⁵
- Lebernekrose⁵

Lunge

- Dyspnoe¹⁰
- Pulmonale Blutungen¹³
- Lungenödem¹⁰

Augen

- Verschluss von Augengefäßen¹⁴

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDH = Laktatdehydrogenase.

Historie

- 1924 Moschcowitz E. Erstbeschreibung anhand eines Sektionsfalles (16 jähriges Mädchen).
- 1955 Gasser HUS bei Kindern
- 1966 Amarosi: Diagnostische Pentade: Hämolytische Anämie mit Schistozyten, Fieber, Neurologie, Thrombopenie, Nierenfunktionsstörung
- 1978 Upshaw – Schulmann: hereditäre TTP
- 1982 Moake: ULvWF im Plasma
- 1996 Furlan/Tsai: Erstbeschreibung vWF Cleavage Protease (ADAMTS13)

Historie

- **1998 Tsai: ADAMTS13 Defizit**
- **1998 Furlan M. : VWF cleavage protease inhibitor**
- **2001 Levy: 12 Mutationen am Genlokus auf Chromosom 9q34**
- **2012 Camilleri: >90 Mutationen**

Fallbeispiel

1990

- 35 Jahre, weiblich
- Hämolytisch, urämisches Syndrom
 - Dialyse, kardiopulmonale Reanimation

Sehr geehrter Herr Kollege,

wir berichten Ihnen über unsere o.g. Patientin, die vom 29.3.-27.4.90 bei uns stationär behandelt wurde. Über die Behandlung auf der Intensivstation vom 10.3.-29.3.90 informiert Sie beiliegende Kopie des Berichtes der Intensivstation.

Diagnosen:

Dringender Verdacht auf hämolytisch-urämisches Syndrom.

Pneumonie re.

Z.n. Splenektomie am 10.3.90 wegen Milzruptur.

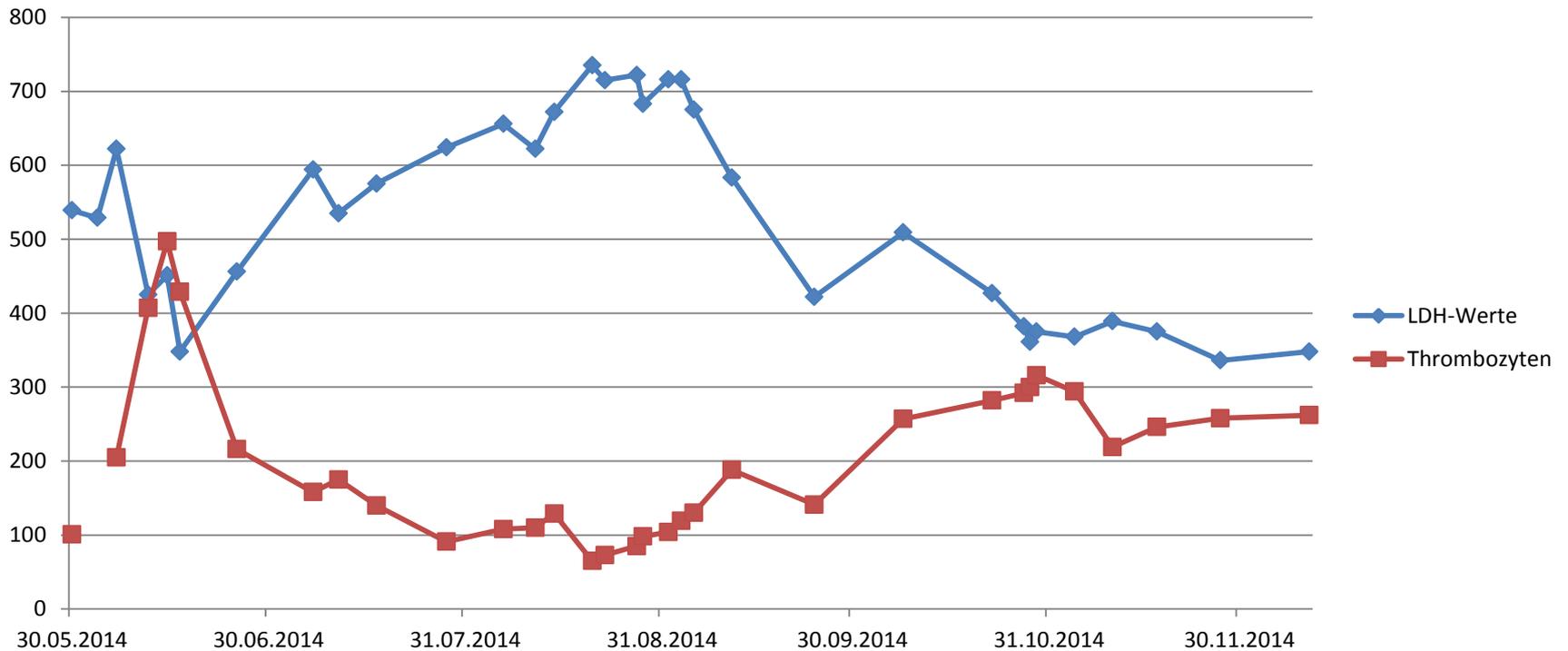
Z.n. cardio-pulmonaler Reanimation am 10.3.90 bei extremer Anämie durch Hämolyse und Milzruptur.

Fallbeispiel

2014

Diagnosen

- Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals Morbus Wegener).
 - Aktuell 6 Zyklus Cyclophosphamid mit je 1 g.
 - Subakute cerebrale Ischämien am ehesten vaskulitischer Genese bei o.g. Erkrankung 06/14
 - Steroidinduzierter Diabetes mellitus.
- Chronische Niereninsuffizienz bei Nephrosklerose CKD G4 A3.
 - *Histologie*: Glomerulosklerose bei Nephrosklerose, interstitielle Fibrose 30% (04/14).
 - *Histologie*: Glomerulosklerose, bis hochgradige Arterio-Arteriolsklerose, IFTA 20-25%, Syndrom der dünnen Basalmembran (08/14).
- V.a. atypisches hämolytisches urämisches Syndrom.
- Frische osteoparotische LWK 5 Fraktur ED 08/07.
- Colitis ulcerosa, ED 01/14.
- Einleitung einer Substitutionstherapie bei Vitamin B₁₂ Mangel
- Insult im Bereich der Arteria calcarina links 09/2010.
 - Kleiner rechtsfrontaler Insult 05/2010 unter ASS (Zufallsbefund).
 - Z.n. ischämischem Posteriorinsult links 03/2007.
 - Z.n. Subarachnoidalblutung bei Mediabifurkationsaneurysma rechts 11/2005; residualer Defekt rechts frontal mit Urge-Inkontinenz.
- Z.n. hämolytisch urämischem Syndrom 1990.
 - Z.n. akutem Nierenversagen, passagere Hämodialyse.
 - Z.n. kardiopulmonaler Reanimation.
- Mitralklappeninsuffizienz Grad I.
- Schweres obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (CPAP seit 2010).



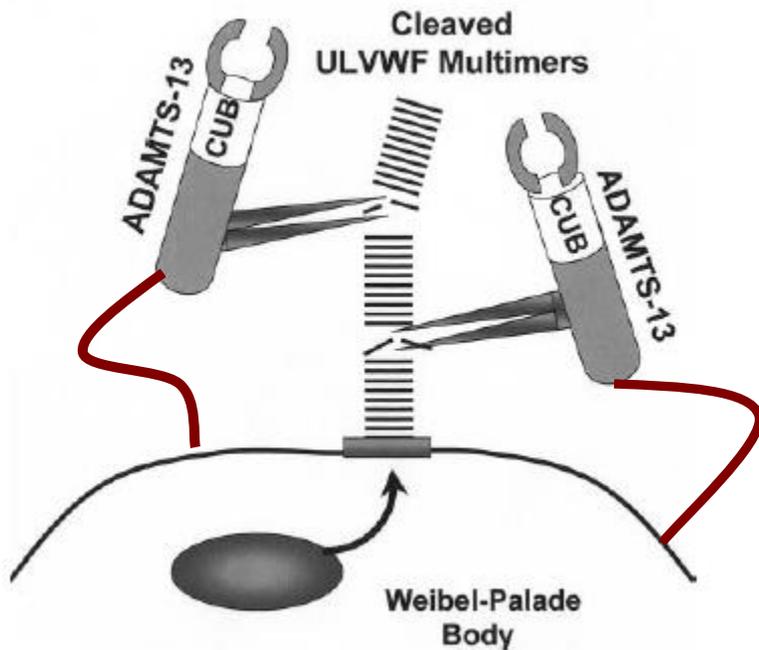
Homozygote ADAMTS13-Mutation c.3178C>T (p.Arg1060Trp)

Homozygoter Nukleotidaustausch c.1058C>T (p.Ala353Val) in Exon 11 des MCP Gens

VWF Cleaving Protease (ADAMTS13)

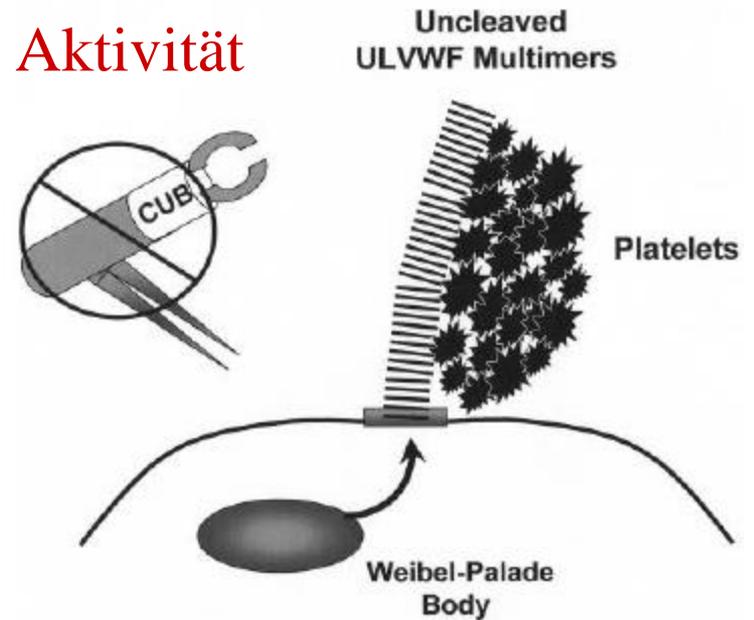
- Entdeckt 1996 von Tsai/Furlan
- Synthese i.d. Leber, HWZ 3-4 Tage
- Ca^{2+} und Zn^{2+} abhängig
- Proteolyse von VWF zw. Tyr¹⁶⁰⁵ - Met¹⁶⁰⁶
- Aktiviert durch Scherstress
- Fehlt bei Kindern m. kongenitaler TTP (Upshaw – Schulmann-Syndrom)
- Vermind. Aktivität bei der Mehrzahl der Pat. Idiopath. TTP
- Teilweise Nachweis eines IgG - Inhibitors

Pathophysiologie



Endothelzelle

Vermind. Aktivität



Vermehrte Sekretion
ULvWF Multimere,
Endothelzelldefekt

„Idiopathische“ TTP

- Mikroangiopathisch hämolytische Anämie mit systemischer Thrombenbildung/Thrombopenie
- Alle Kapillargebiete betroffen
- Erwachsene >> Kinder
- Keine Autoimmunerkrankungen
- Keine DIC
- Keine Eklampsie
- Keine maligne Erkrankung bekannt
- Keine Calcineurin-Inhibitoren

Pathophysiologie??

ADAMTS 13 Inhibitor bei idiopathischer TTP

	Relapse	No Relapse	Totals
Inhibitor	15 (43%)	20	35
No Inhibitor	1 (5%)	18	19
Totals	16 (30%)	38	54

OR = 13.5 (1.6-300)

Veyradier 2001, Vesely 2003 $P < 0.01$

Diagnostik

- Morphologie, Hämolysenparameter
- ADAMTS13-Aktivität vor erster Plasmainfusion
- ADAMTS13-Inhibitor
- Tumorsuche
- In Einzelfällen Knochenmarkpunktion (Karzinose, maligne hämatologische Systemerkrankung?)

Therapie der (idiopathischen) TTP

- **Plasmatherapie** (Rock et al, NEJM 1991)
 - Plasmainfusion 15 – 30 ml/kg sofort
 - Plasmaaustausch 1 – 1,5-faches errechnetes Volumen innerhalb von 12 - 24h
- **Immunsuppression**
 - **Steroide 1 mg/kg sofort nach Diagnosestellung**
 - **Rituximab (Inhibitor?)**
- **Keinen Nutzen:**
 - Immunglobuline
 - Tacrolimus, CSA?

Experimentell: Caplazizumab (Anti-vWF Nanobody)

Upshaw – Schulmann

Hereditäre TTP

- Angeborenes Defizit von ADAMTS 13, >90 Mutationen
- 50% Erstmanifestation bis zum 5. LJ
- 30 – 40% Erstmanifestation 21. – 40. LJ
- Ca. 10% asymptomatisch (M. >>W!)
- Trigger: Schwangerschaft, Infektionen
- Regelmäßige Plasmainfusionen alle 2-4 Wochen

Table 2 *ADAMTS13* genotype and single nucleotide polymorphisms (SNPs) of 17 congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) patients

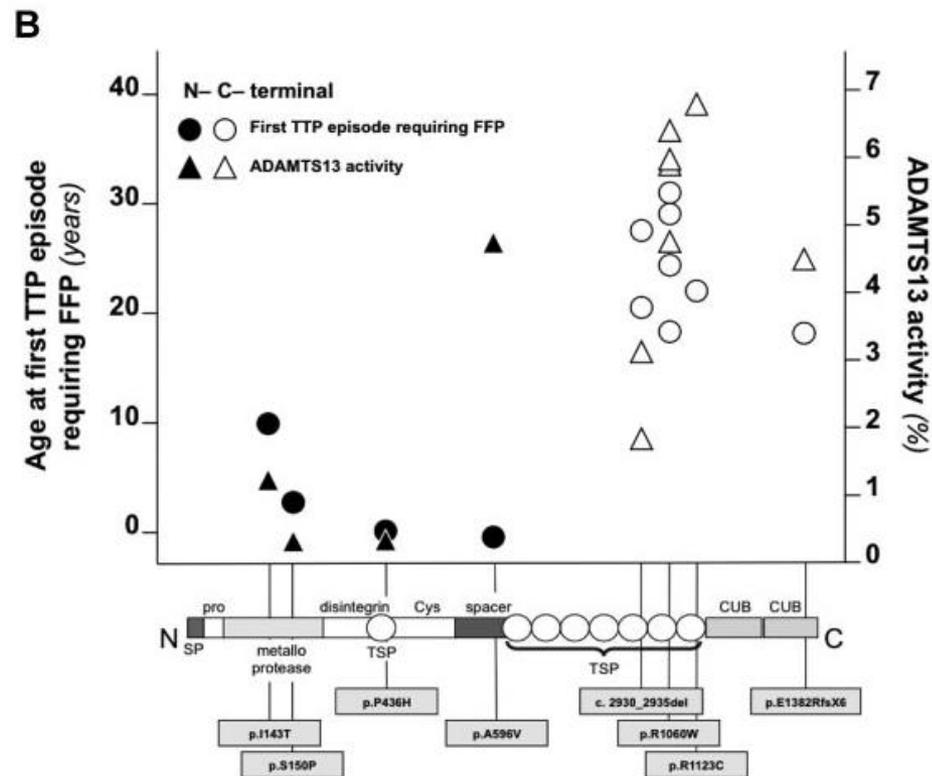
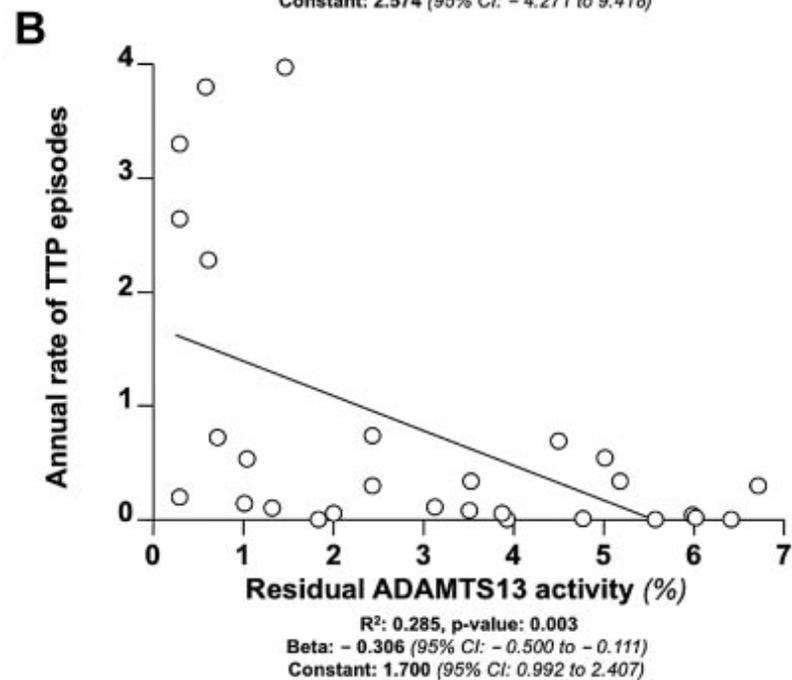
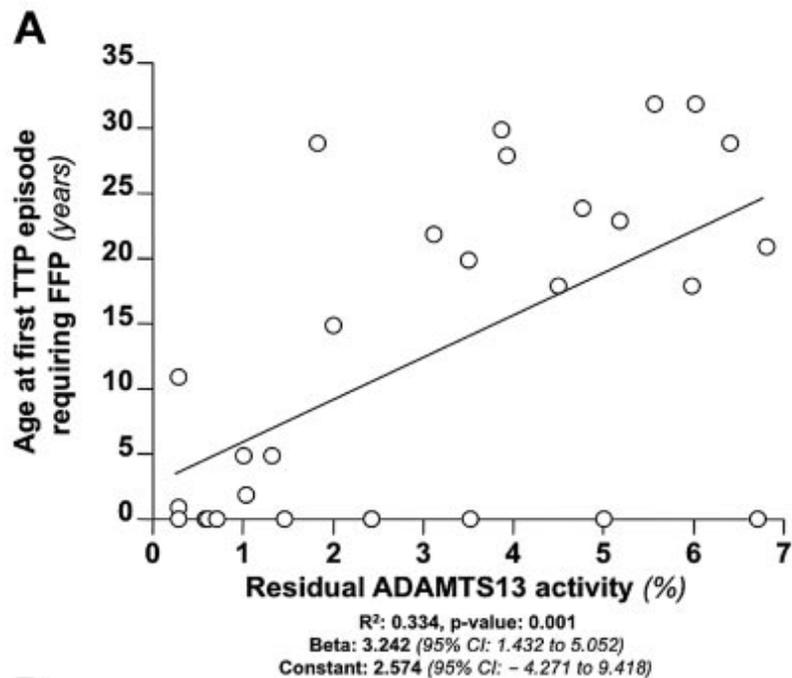
<i>ADAMTS13</i> genotype					
Mutation(s) identified					
Patient	Nucleotide change*	Exon	Amino acid change	Domain	SNPs present (not haplotype-specific)
1†	c.3178C > T	24	p.R1060W	TSP1-7	p.[R7W]+[R7W], p.[A1033T]+[A1033T]
2†	c.[794G > C(+)-796A > T] (novel)	7	p.[C265S(+)-S266C] (novel)	MP	p.R7W, p.A1033T
3†	c.3178C > T	24	p.R1060W	TSP1-7	p.P475S
	c.1787C > T	16	p.A596V	Spacer	
4†	c.3284G > A (novel)	25	p.R1095Q (novel)	TSP1-8	p.[Q448E]+[Q448E], p.[P618A]+[P618A], p.[A900V]+[A900V]
	c.305G > A (novel)	3	p.R102H (novel)	MP	
5†	c.2930G > T (novel)	23	p.C977F (novel)	TSP1-5	–
6†	c.719_724del	7	p.G241_C242del	MP	p.R7W, p.Q448E, p.P618A, p.A732V, p.A900V
	c.2068G > A (novel)	17	p.A690T (novel)	TSP1-2	
7‡	c.1225C > T (novel)	10	p.R409W (novel)	TSP1-1	–
8‡	c.1192C > T (novel)	10	p.R398C (novel)	TSP1-1	p.Q448E
	c.1308G > C (novel)	11	p.Q436H (novel)	TSP1-1	
9‡	c.719_724del	7	p.G241_C242del	MP	p.A900V
	c.2728C > T	21	p.R910X	TSP1-5	
10‡	c.719_724del	7	p.G241_C242del	MP	–
	c.2728C > T	21	p.R910X	TSP1-5	
11‡	c.719_724del	7	p.G241_C242del	MP	p.A900V
	c.2728C > T	21	p.R910X	TSP1-5	
12§	c.1787C > T	16	p.A596V	Spacer	–
13§	c.587C > T	6	p.T196I	MP	p.[Q448E]+[Q448E]
14§	c.2260T > C (novel)	19	p.C754R (novel)	TSP1-3	p.[Q448E]+[Q448E]
15§	c.2260T > C (novel)	19	p.C754R (novel)	TSP1-3	p.[Q448E]+[Q448E]
16§	c.649G > C (novel)	6	p.D217H (novel)	MP	p.R7W, p.Q448E, p.A1033T
	c.3178C > T	24	p.R1060W	TSP1-7	
17§	c.803G > C	7	p.R268P	MP	–
	c.1368G > T (novel)	12	p.Q456H (novel)	Cysteine-rich	

del, deletion; MP, metalloprotease; TSP1, thrombospondin type 1; –, no SNPs detected. *Compound heterozygous or homozygous unless otherwise stated. †Indicates pregnancy-associated TTP; ‡ Indicates neonatal TTP; §indicates childhood TTP. NG_011934.1 was used as the genomic DNA reference sequence; NM_139025.3 was used as the cDNA reference sequence. Nucleotide numbering reflects cDNA numbering, with +1 corresponding to the A of the ATG translation initiation codon in the reference sequence, according to journal guidelines (<http://www.hgvs.org/mutnomen>). The initiation codon is codon 1.

Table 1 Clinical history and plasma ADAMTS13 antigen levels of 17 congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) patients

Patient	Sex	Age at onset	Ethnicity	Congenital TTP history	Clinical details	ADAMTS13 antigen (ng mL ⁻¹)
1	F	33 years	Caucasian	Pregnancy-associated	One loss, two live pregnancies	NA
2	F	23 years	Caucasian	Pregnancy-associated	One loss, two live pregnancies	< 10
3	F	29 years	Asian	Pregnancy-associated	No live pregnancies	< 10
4	F	18 years	Caucasian	Pregnancy-associated	Three live pregnancies	57
5	F	24 years	Asian	Pregnancy-associated	One live pregnancy	38
6	F	20 years	Caucasian	Pregnancy-associated	Four losses, one live pregnancy	35
7	M	Birth	Asian	Neonatal	Rx every 1–2 weeks	< 10
8	F	Birth	Asian	Neonatal	Rx every 1–2 weeks	< 10
9*	M	Birth	Caucasian	Neonatal	Rx every 1–2 weeks	40
10*	M	Birth	Caucasian	Neonatal	Rx every 1–2 weeks	19
11*	M	Birth	Caucasian	Neonatal	Rx every 1–2 weeks	10
12	M	18 months	Asian	Childhood	Rx every 2 weeks	11
13	F	3 years	Asian	Childhood	Rx as required	< 10
14†	F	5 years	Caucasian	Childhood	Rx as required	< 10
15†	M	3 years	Caucasian	Childhood	Rx as required	< 10
16	F	18 months	Caucasian	Childhood	Infrequent Rx: only severe infections	17
17	M	10 years	Asian	Childhood	Infrequent Rx: only severe infections	< 10

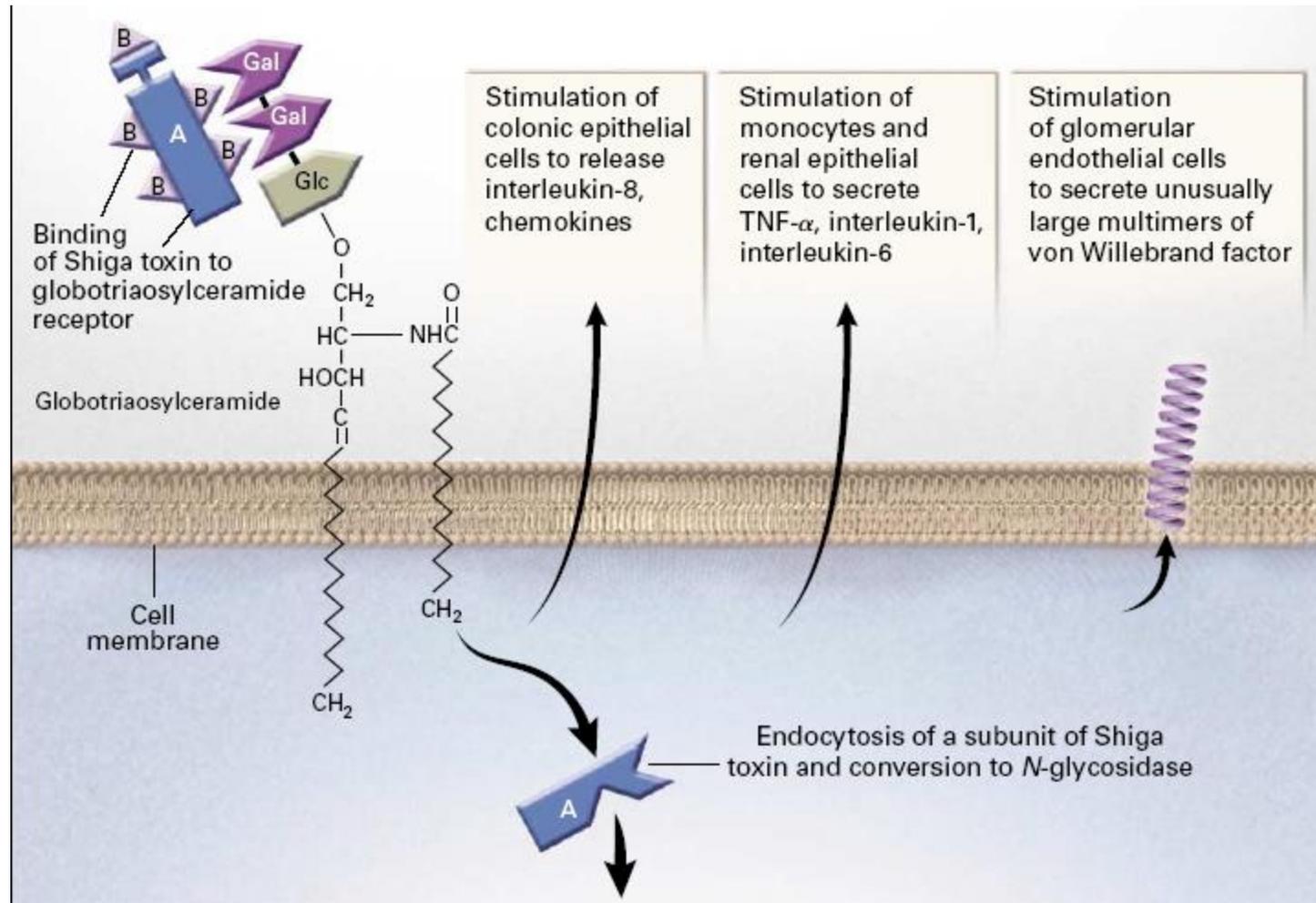
F, female; M, male; NA, not available; Rx, treatment. *Siblings. †Siblings.



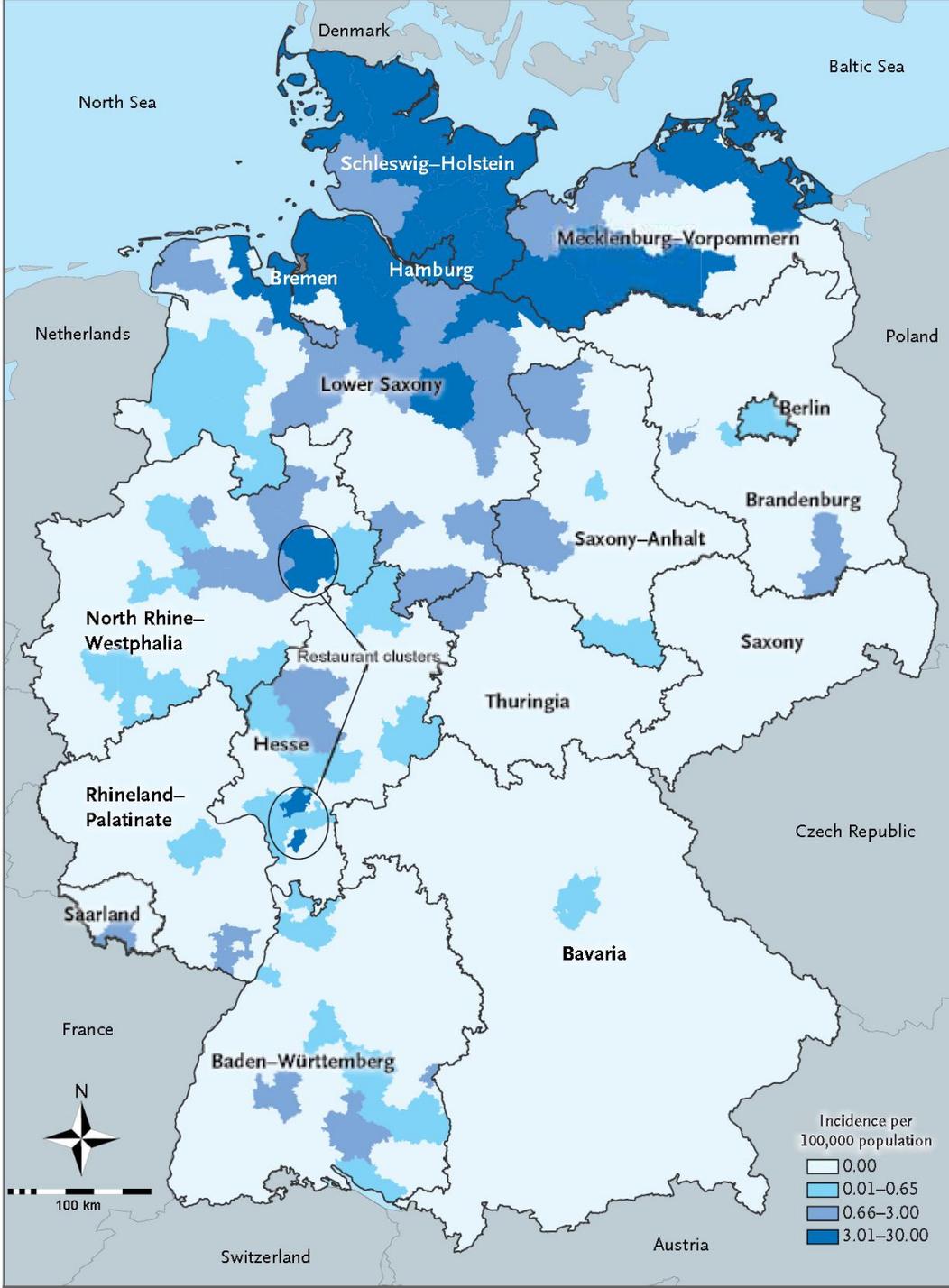
STEC-HUS, P-HUS

- TMA Thrombenbildung in den Nierengefäßen
- Nierenversagen als Leitbefund
- Kinder >> Erwachsene
- Verotoxin: Shigella dysenteria, E.coli
- Neuraminidase: Streptococcus pneumoniae
- ADAMTS 13 normal
- EHEC O150:H7 bzw. EHEC O104:H4
- Genetische Prädisposition: nicht alle Infizierten erkranken!

(Toxin induziertes) HUS



Zelltod



3322 Infizierte Personen

855 HUS (25%)

35/18 tödlich

89% Erwachsene

68% weiblich

RKI, Berlin 2011, Abschlussbericht

Frank C. et al. NEJM, June 2011

Atypisches HUS

Symptome und Befunde der TMA^{1,2}

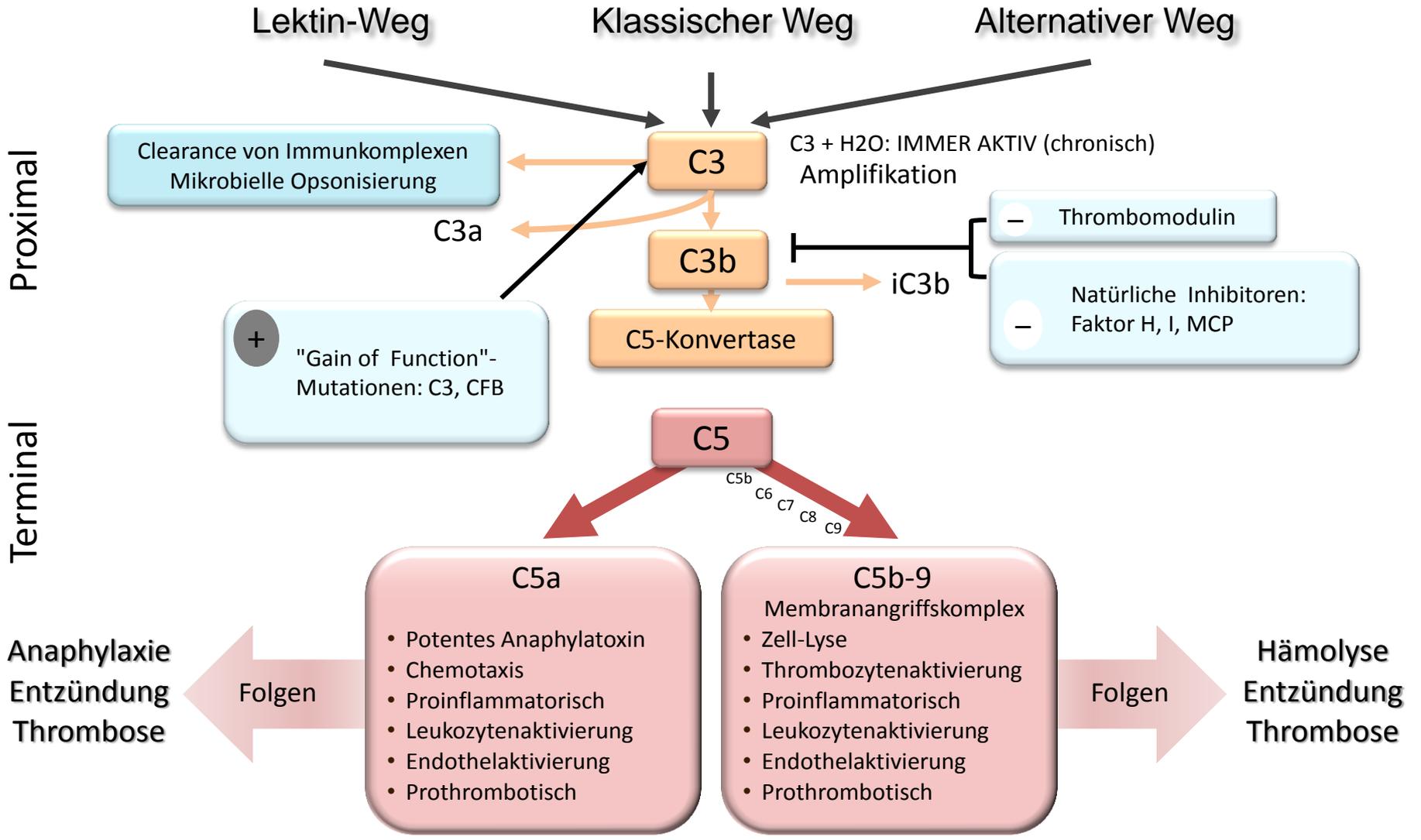
- Thrombozytopenie
- Mikroangiopathische Hämolyse
- Organschädigung (z.B. Serum-Kreatinin erhöht)

Abgrenzung zu anderen TMA Formen^{1,2}

- ADAMTS13 Aktivität >5% → Erworbene oder angeborene TTP)
- SHIGA Toxin negativ

Nachweis einer Genmutation nicht erforderlich

- 30-50% der Patienten haben keine bekannte Genmutation³



1. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Orphan J Rare Dis. 2011;6:60. 2. Noris M, Remuzzi G. N Engl J Med. 2009; 361:1676-1687. 3.; Holers MV. Immunol Reviews. 2008; 223:300-316. 4. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Nephron Clin Pract. 2010; 114:c219-c235. 5. Noris M et al. CJASN 2010;10:1844-1859.

Untersuchungen zur Differentialdiagnose

Genetische Untersuchung

- Suche nach Komplementmutationen
Diagnose von aHUS oder zur initialen Prognose^{1*}
 - Ergebnisse liegen normalerweise 2-4 Wochen oder Monaten vor – daher keinen Einfluss auf die initiale Behandlung¹
- Bei 20-50% der aHUS-Patienten können keine genetischen Mutationen identifiziert werden²⁻⁵

Komplement- Diagnostik

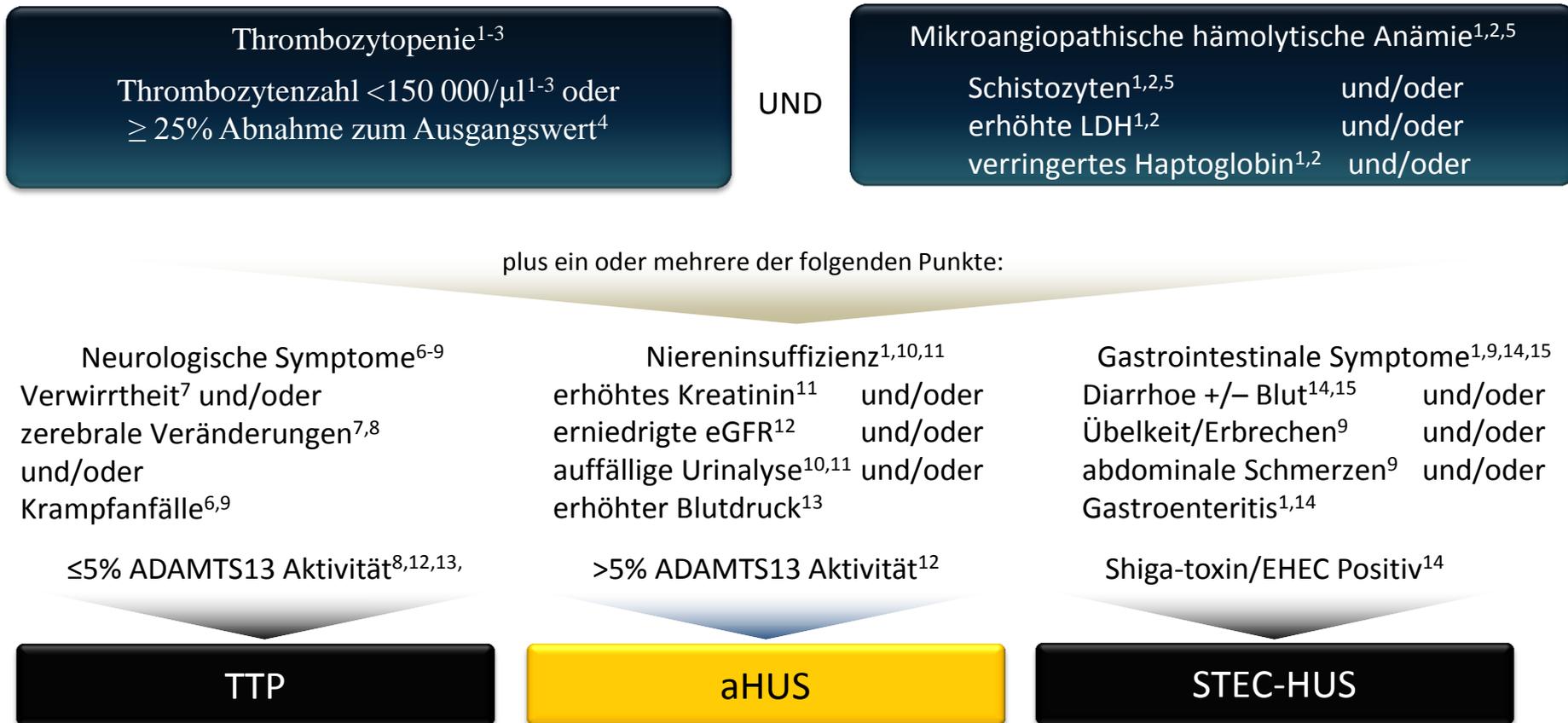
- In der Mehrzahl der aHUS-Patienten liegen normale Komplementparameter vor²
 - Serum-C3 – normal bei bis zu 80% der aHUS-Patienten
 - Komplement-Faktor H (CFH) Proteinkonzentration – normal bei 87% der aHUS-Patienten mit CFH-Mutationen

Es gibt bislang keinen rasch bestimmbar Parameter zur Quantifizierung der Komplementaktivierung

*Genetische Tests umfassen die Evaluation von genetischen Mutation, Deletionen, Polymorphismen und Antikörpertestung.

1. Zuber J et al. Nat Rev Nephrol 2011;7:23–35; 2. Noris M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1844–1859; 3. Loirat C et al. Pediatr Nephrol 2008;23:1957–1972; 4. Tsai H-M. Kidney Int 2006;70:16–23; 5. Benz K et al. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010;19:242–247.

Differentialdiagnose thrombotischer Mikroangiopathien (TMA): aHUS, TTP und STEC-HUS

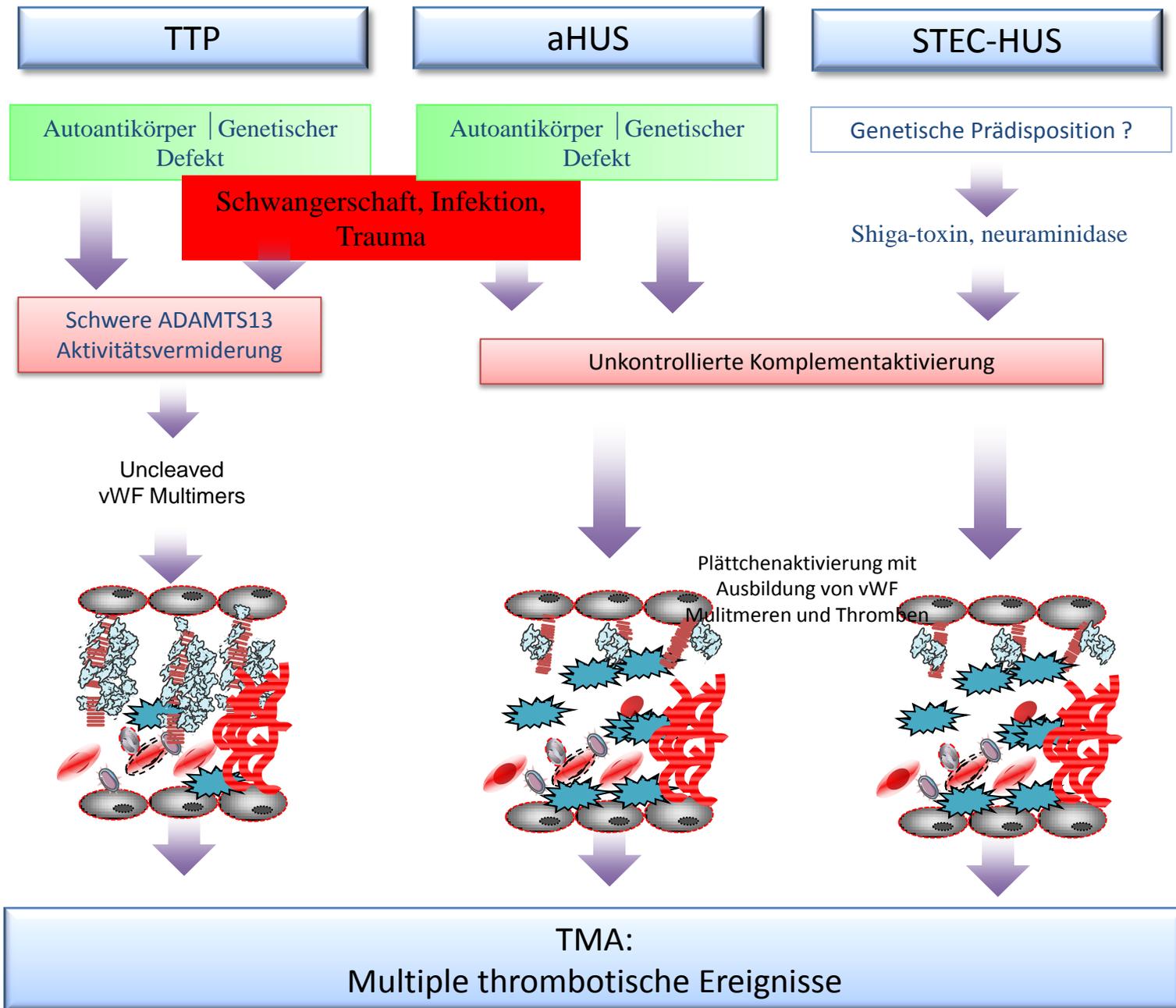


1. Caprioli J et al., Blood 2006;108:1267–1279; 2. Schubert J et al., (Eds) in Hämolytische Anämien. Unimed Verlag 2009;75–79; 3. Loirat C and Fremeaux-Bacchi V, Orphanet J Rare Dis 2011;6:60; 4. Soliris® (Eculizumab) Fachinformation 2012; 5. Noris M et al., N Engl J Med 2009;361:1676–1687; 6. Neuhaus TJ et al., Arch Dis Child 1997;76(6):518–521; 7. Noris M et al., J Am Soc Nephrol 2005;16:1177–1183; 8. Ohanian M et al., Clin Pharmacol Adv Appl 2011;3:5–12; 9. Dragon-Durey MA et al., J Am Soc Nephrol 2010;21:2180–2187; 10. Al-Akash SI et al., Pediatr Nephrol 2011;26:613–619; 11. Sellier-Leclerc AL et al., J Am Soc Nephrol 2007;18:2392–2400; 12. Zimmerhackl B et al., Semin Thromb Hemost 2006;32:113–120; 13. Garjau M et al., Clin Kidney J 2012;5:31–33; 14. Noris M et al., Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1844–1859; 15. Ariceta G et al., Pediatr Nephrol 2009;24:687–696; 16. Kremer Hovinga JA, J Thromb Haemost 2006;6:594–610; 17. Bitzan M et al., Semin Thromb Hemost. 2010;36:594–610.

Genetik und Autoantikörper bei (a)HUS and TTP

ABNORMALITY	GENE (LOCUS)	CASES (%)
<i>aHUS</i>		
Factor H CFH	(RCA: 1q32)	11–29
Membrane cofactor protein (MCP/CD46)	MCP (RCA)	3–17
Factor I CFI	(4q25)	2–17
C3 C3	(19p13)	2–17
Factor B	CFB (6p21)	0–5
Thrombomodulin	THBD (20p11)	0–5
Hybrid gene	CFH-CFHR (RCA)	0-2
Combined mutations		3–17
Factor H autoantibodies		4–13
<i>TTP</i>		
ADAMTS13 mutation	9q34 (90 mutations)	10
ADAMTS13 antibodies		40-50

Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 2673–2685
 Int J Hematol 2010; 91: 1–19.

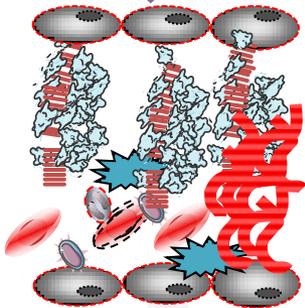


TTP

Autoantikörper | Genetischer Defekt

Schwere ADAMTS13 Aktivitätsverminderung

Uncleaved vWF Multimers

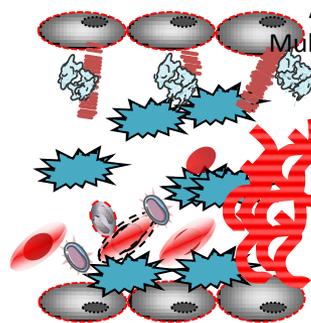


TTP (Inhibitor)
Plasmatherapie/(Rituximab)

aHUS

Autoantikörper | Genetischer Defekt

Unkontrollierte Komplementaktivierung



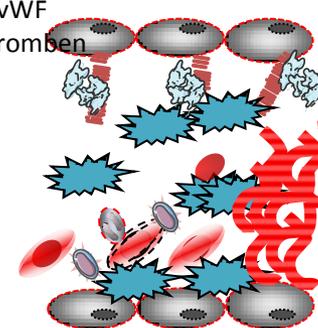
aHUS
Eculizumab

STEC-HUS

Genetische Prädisposition ?

Shiga-toxin, neuraminidase

Plättchenaktivierung mit
Ausbildung von vWF
Multimeren und Thromben



STEC-HUS
Supportivtherapie
(Eculizumab)

Disease	Cause/Mechanism	Symptoms	Therapy	Prognosis
Idiopathic/Classic TTP	ADAMTS 13 <5%, Inhibitor often detectable	Seizures, coma, renal impairment rare	Plasmaexchange, Immunosuppression	Mortality 10 % 50% Relapse rate
Hereditary TTP Upshaw-Schulmann	autosomal dominant/rezessive ADAMTS13 deficiency	Recurrent episodes every 3-4 weeks	Plasmainfusion	Chronic relapsing disease

Autoimmune disorder

HIV

Ticlopidin

Cancer

Post-Transplant



Mitomycin C, Gemcitabine

Pregnancy/HELLP

Chinidin

Calcineurin-Inhibitors

Catastrophic Antiphospholipid

Atypical HUS	Complement activation, Factor H/I Mutation	Chronic/relapsing disease	Eculizumab	Good
STEC – HUS P-HUS	E. Coli/Shigella (Shiga-Toxin), streptococcus pneumoniae (neuraminidase), ULVWF ↑↑	Children, renal failure, CNS disease rare	Children: supportive care Adults: PE, Eculizumab?	Mortality 5 -10% Mortality 10-25%

Disease	Cause/Mechanism	Symptoms	Therapy	Prognosis
Idiopathic/Classic TTP	ADAMTS 13 <5%, Inhibitor often detectable	Seizures, coma, renal impairment rare	Plasmaexchange, Immunosuppression	Mortality 10 % 50% Relapse rate
Hereditary TTP Upshaw-Schulmann	autosomal dominant/rezessive ADAMTS13 deficiency	Recurrent episodes every 3-4 weeks	Plasmainfusion	Chronic relapsing disease
TTP associated with autoimmune disorder	SLE, ADAMTS 13 reduced	Renal disease	PE, Immunosuppression	Chronic relapsing
Pregnancy				
<i>TTP-like</i>	vWF-activityt elevated, ADAMTS 13 reduced	seizures	PE	<10%
<i>HELLP, Eclampsia</i>	ADAMTS 13 normal, complement mutations??	Seizures, elevated liver enzymes	Caesarian section	<10%
Drugs				
<i>Immune mediated</i>	Chinin, Ticlopidin, Clopidogrel , Ecchinacea	Renal failure, liver tox.	PE	15%
<i>Toxic dose dependent.</i>	CSA, Mitomycin C, Gemcitabine ADAMTS 13 rarely reduced.	Renal failure	Supportive, (PE)	bis zu 60%
HIV	ADAMTS 13 vermind., Inhibitor IgG; CD 4 ↓↓	CNS disease frequent	PE, HAART	50%
Atypical HUS	Complement activation, Factor H/I Mutation	Chronic/relapsing disease	Eculizumab	Good
STEC – HUS	E. Coli/Shigella (Shiga-Toxin), streptococcus pneumoniae (neuraminidase), ULVWF ↑↑	Children, renal failure, CNS disease rare	Children: supportive care Adults: PE, Eculizumab?	Mortality 5 -10% Mortality 10-25%

Zusammenfassung

- aHUS wahrscheinlich häufiger als vermutet
 - Primärdiagnostik bei TMA!
 - Erkennung der unterschiedlichen Varianten der TMA
- (Akut)-Diagnostik unzureichend
- Genetik wird immer wichtiger
 - Biobanking!

Fragen

- Rolle genetischer Prädisposition bei TMA
 - Späte Manifestation der Erkrankung trotz angeborener Störung
- Verlässliche Labordiagnostik zur Komplementaktivierung
- Komplementaktivierung bei refraktärer TTP, Antiphospholipid-Syndrom, medikamentös getriggelter TMA
- Rolle von Eculizumab in der Therapie der TMA

Therapie

Hereditäre TTP	Erworbene TTP	(STEC-) HUS	aHUS	T-TMA
Plasmainfusionen	Plasmatausch	Supportive Therapie, Antibiose	Eculizumab	Auslöser absetzen, Eculizumab?