Überblick über die Differentialdiagnosen zu aHUS

Inge Scharrer
Universitätsmedizin Mainz
aHUS-Patiententag in Bonn
20.05.2017

Thrombotische MikroAngiopathie (TMA)

- aHUS gehört zur Gruppe der TMAs
- Typisch für TMAs Mikrothrombosen in Kapillaren u. kleinen Arteriolen
- Oft unspezifische u. heterogene Symptome
- Schnelle Diagnostik u. gezielte Therapie erforderlich
- aHUS u./o. TTP ist zunächst eine klinische Diagnose!

12 mögliche Differentialdiagnosen bei der TMA

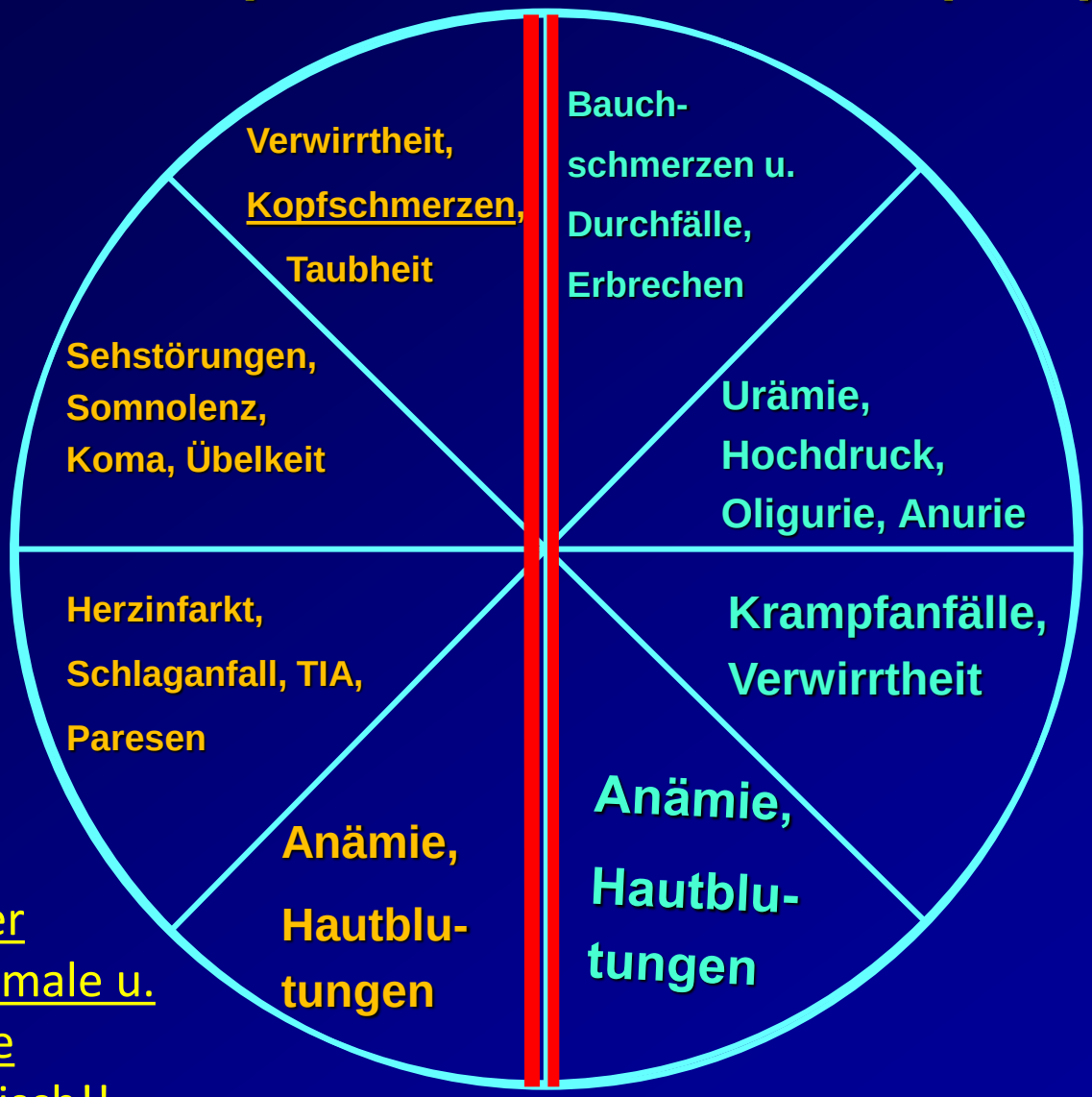
- aHUS (atypisches hämolytisch urämisches Syndrom)
- STEC-HUS
- TTP (Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura)
- Medikamenten-assoziierte TMA
- Transplantations-assoziierte TMA
- Tumor (Adeno-CA) – ass. TMA

Mögliche Differentialdiagnosen bei TMA

- HELLP-Syndrom
- Präeklampsie
- DIC (Sepsis)
- SLE, APS, rheumatoide Arthritis etc.
- Evans-Syndrom
- PNH (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Spektrum der häufigsten, oft unspezifischen Symptome am Beispiel von TTP und aHUS (akut)

TTP



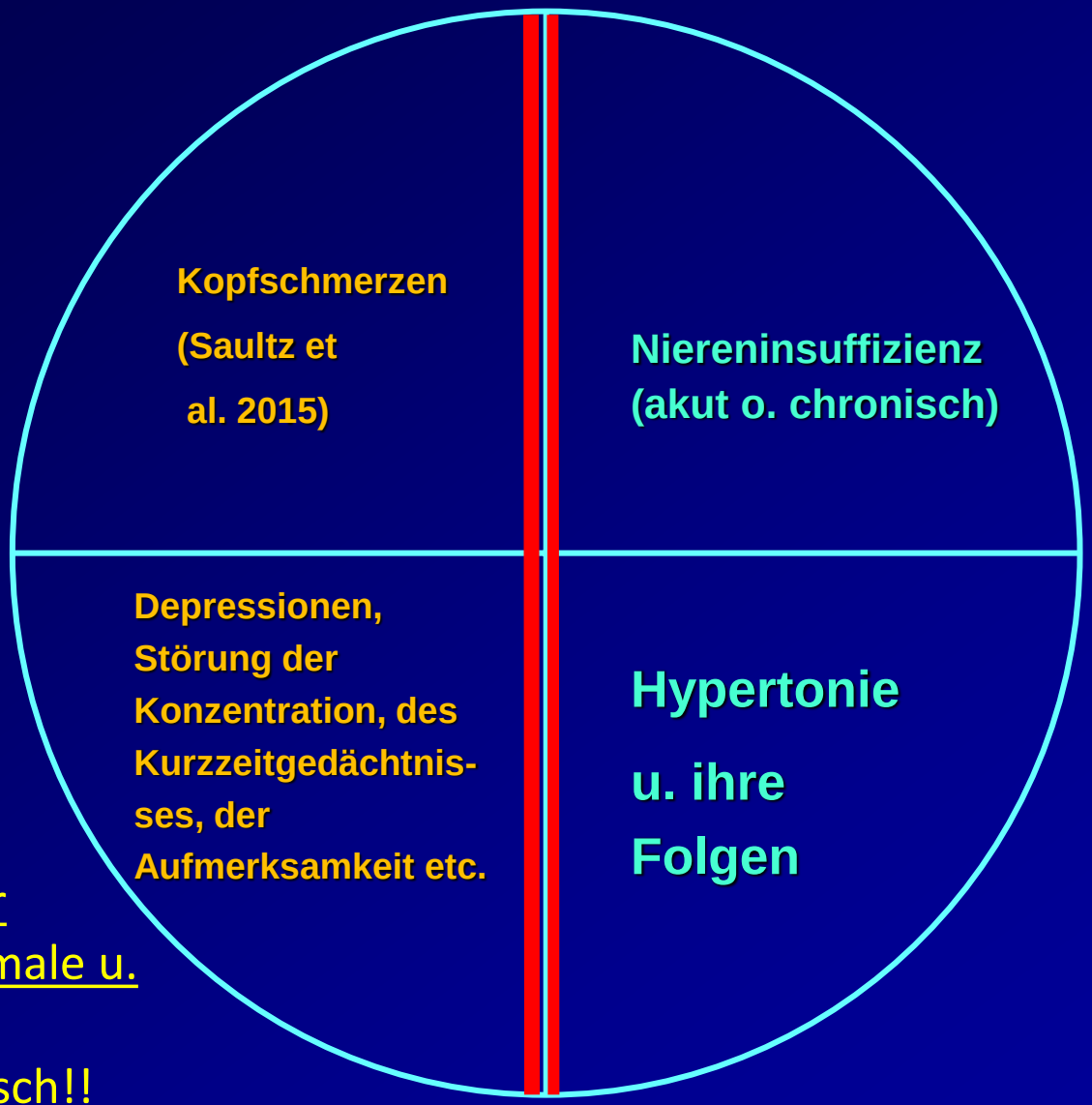
aHUS

Überlappung der klinischen Merkmale u. unterschiedliche Ausprägung typisch!!

Petechien
(Flohstichartige Hautblutungen)

Häufige neurologische Symptome bei TTP

Spektrum der Folgesymptome nach akuter TTP/aHUS



TTP

aHUS

Überlappung der klinischen Merkmale u. unterschiedliche Ausprägung typisch!!

Kopfschmerzen nach Schub bei aHUS/TTP

- Headache Impact Test (HIT-6)
- 10 aHUS Pat, 21 TTP Pat, 51 Probanden (28 Frauen, 3 Männer)
- Untersucht >3 Monate nach akuten Schüben
- Studiendauer 3 Jahre
- Kopfschmerzen bei TTP Pat. signifikant häufiger als bei aHUS Pat.
- aHUS Pat. kein Unterschied zu Probanden

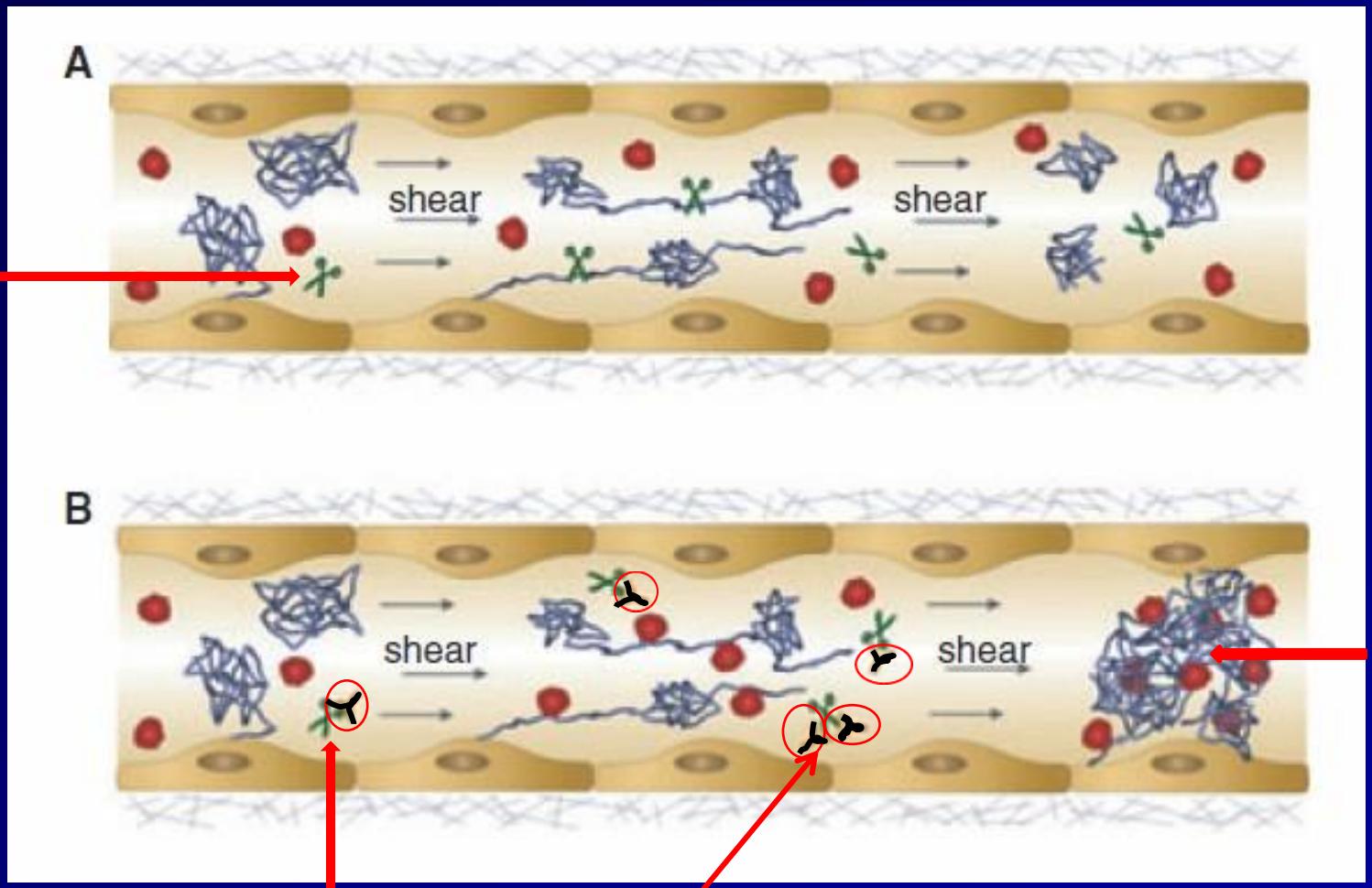
Saultz et al. 2015

Wie entsteht eine TMA?
→ sehr unterschiedlich!

Pathophysiologie und Pathogenese am Beispiel der TTP
(Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura)

Pathogenese der erworbenen TTP

Schere
intakt



Mikro-
throm-
bus
(Netz)

Schere defekt

Antikörper

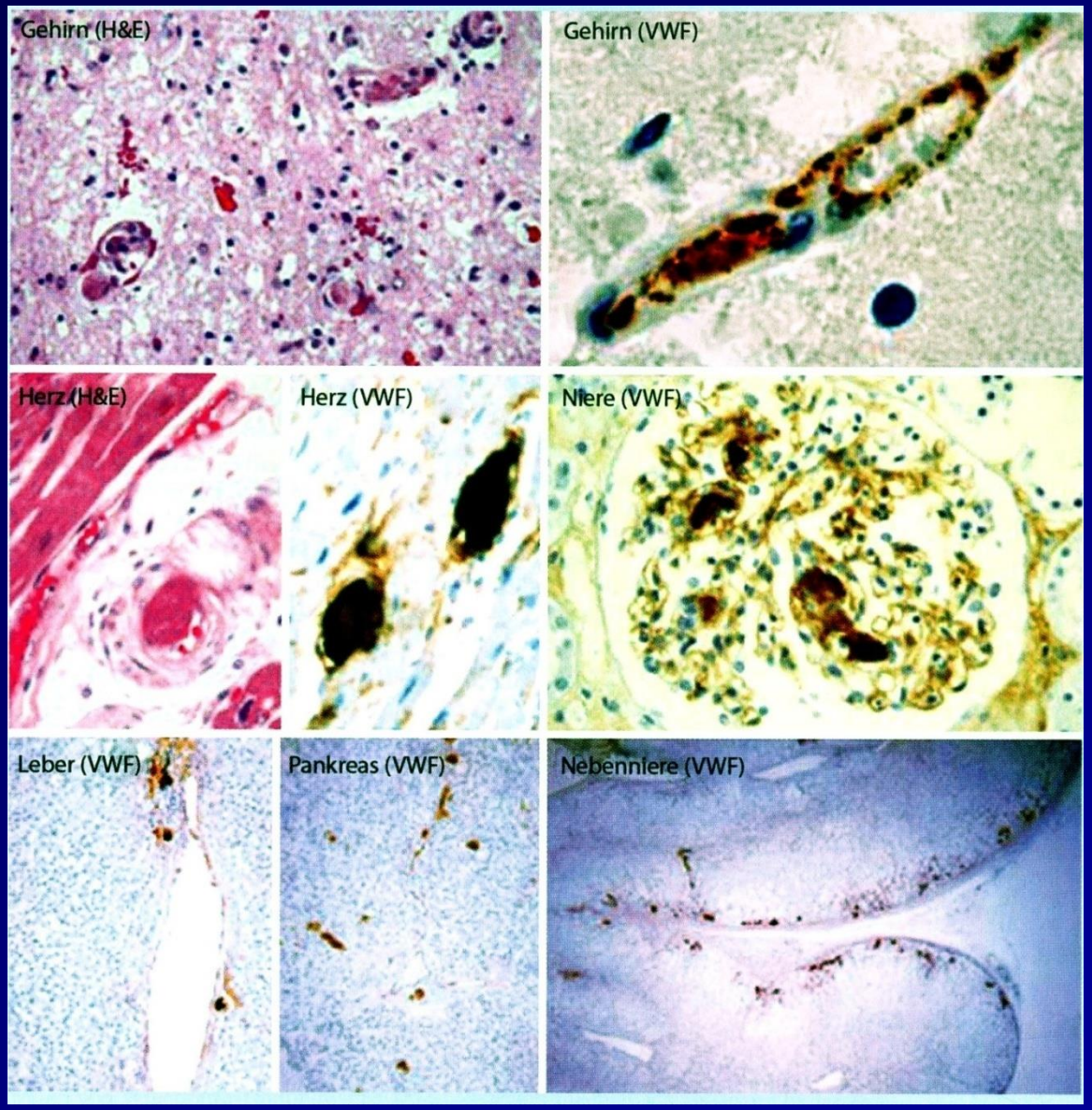
modifiziert nach Vanhoorelbeke et al. 2013

Mikrothromben bei TTP

Gehirn (H&E)

Herz

Leber



Gehirn (VWF)

Niere

Nebenniere

Pankreas

Hellmann et al. 2010

Unterschiede der Mikrothromben

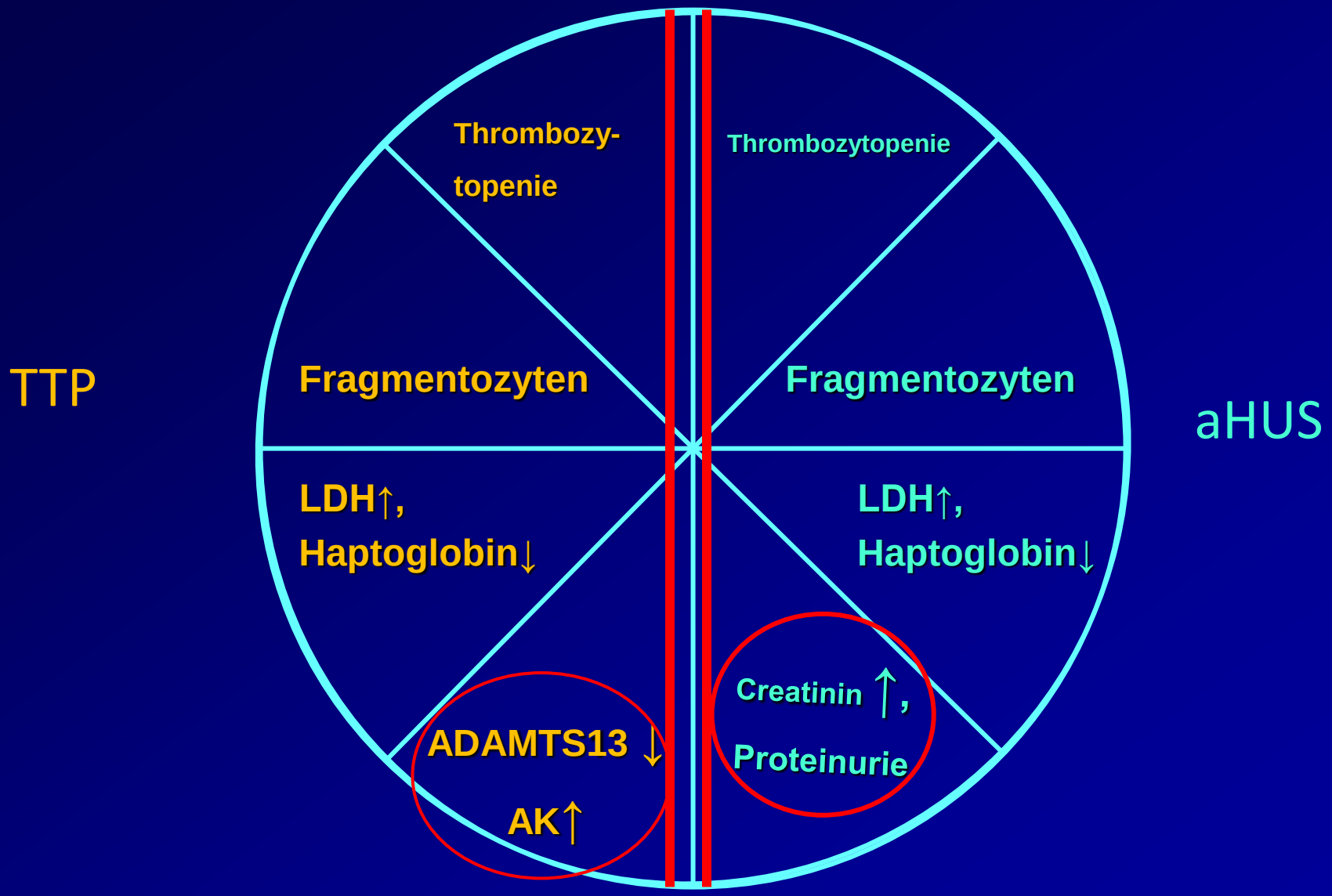
	TTP	aHUS
Plättchen/ Fibrin / Thromben	nein	++
Plättchen/ VWF / Thromben	+++	nein

Primäre Ursachen (vereinfacht)

TTP	aHUS
AK gegen ADAMTS13 oder Gendefekte	Aktivierung des Komplement-systems verschiedene Gendefekte

Gemeinsame Gendefekte??

Spektrum der typischen Laborwerte für TTP und aHUS

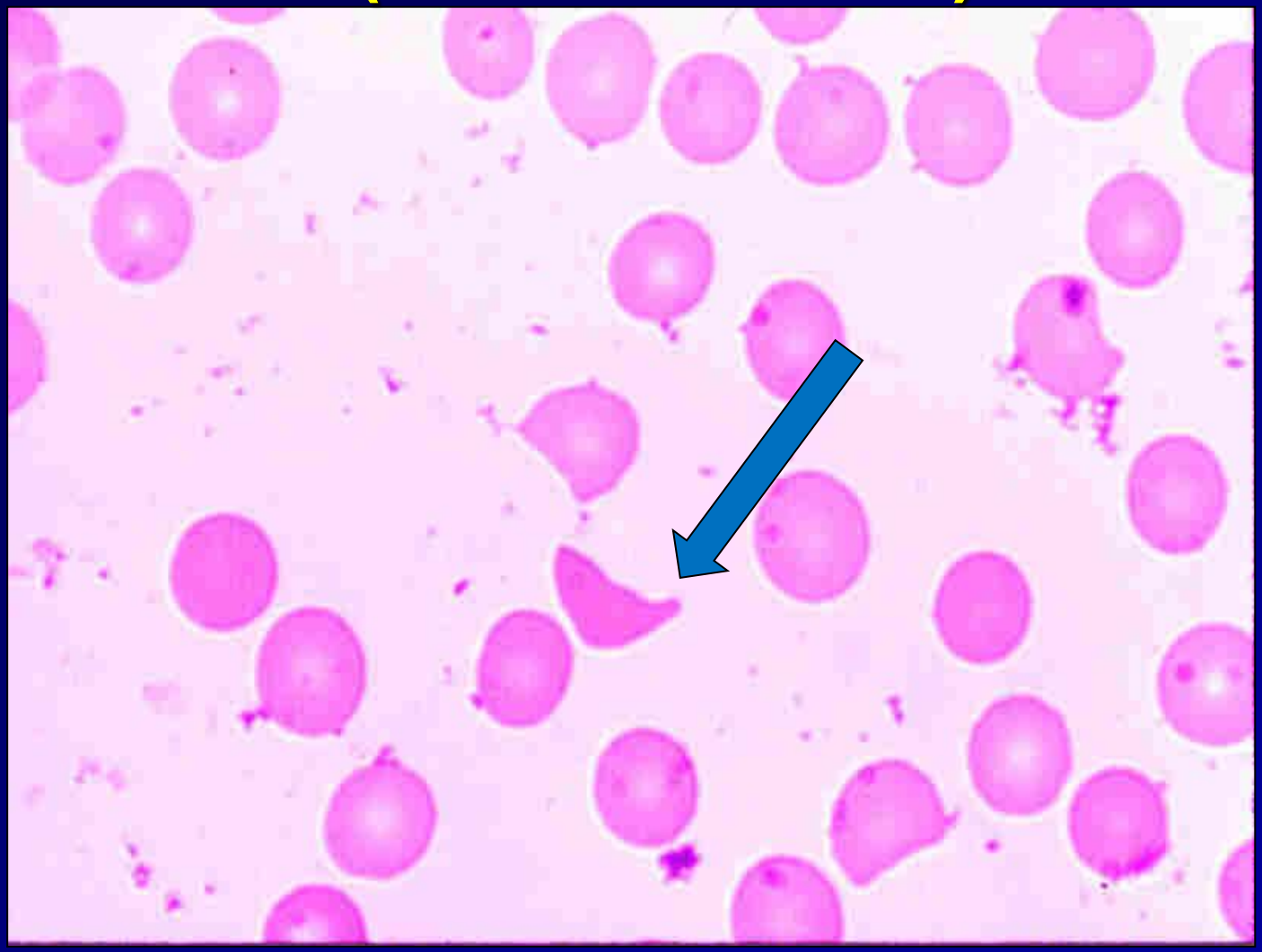


Zu beachten bei Laborwerten:

- Creatinin, LDH, Thrombozytenzahl und Fragmentozyten KEINE SPEZIFISCHEN Routinebiomarker für TMA !

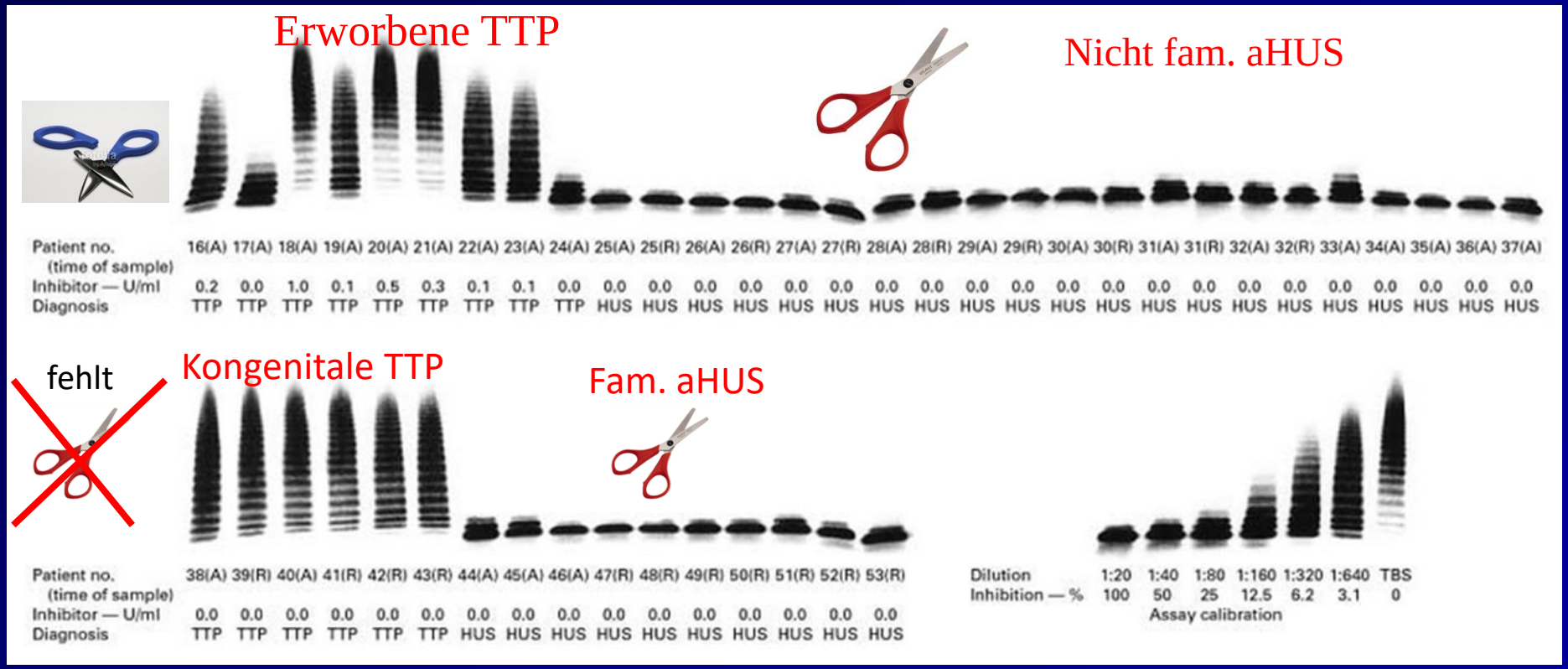
Typische Fragmentozyten

(“Eierschalen”)



Mechanisch zerstörte Erythrozyten

ADAMTS13 Aktivität bei TTP und aHUS



Mod. n. Furlan et al. NEJM 1998

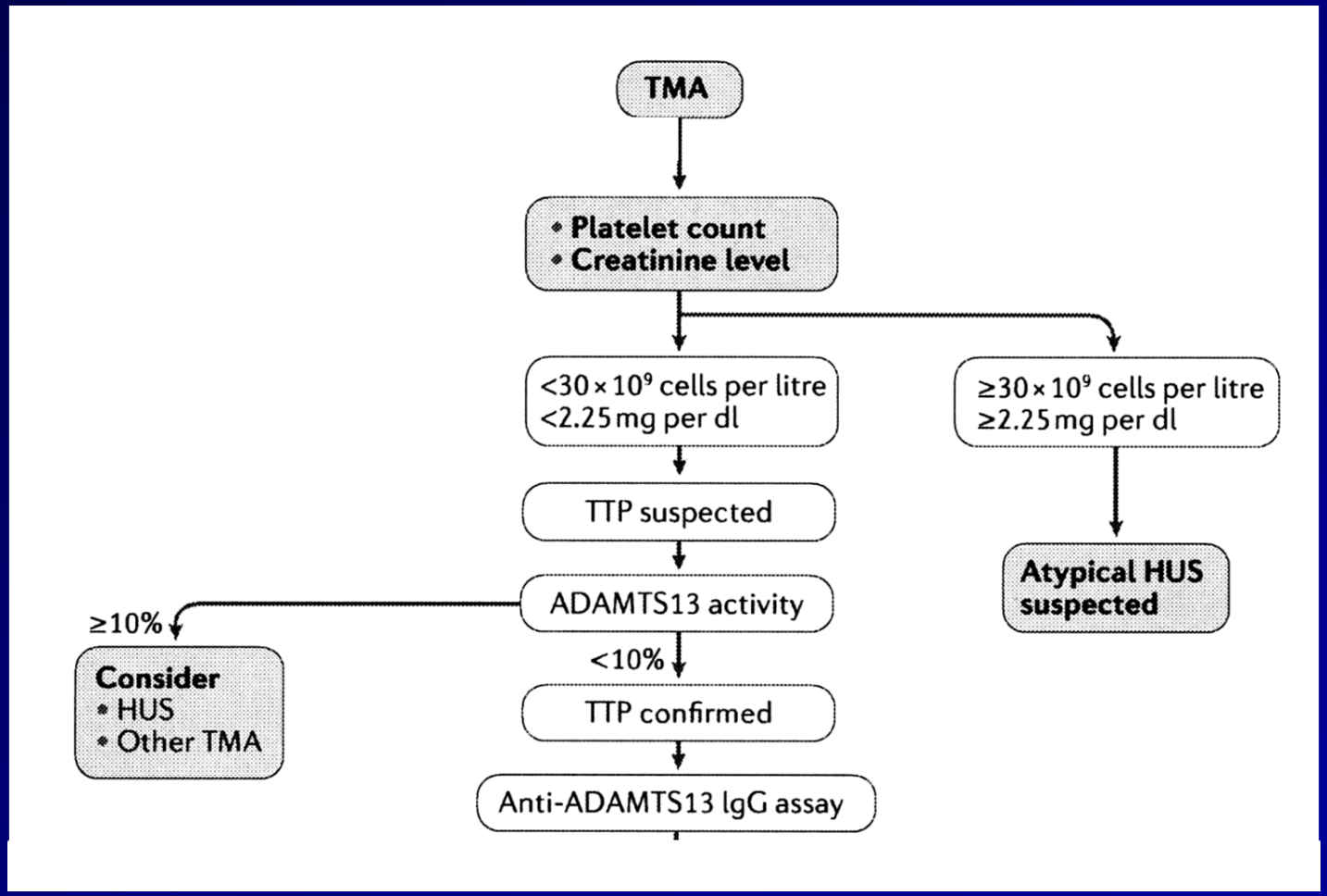
Unterschiedliche Laborwerte

	TTP	aHUS
ADAMTS13 Aktivität	↓↓↓ <10%	(↓ o. normal) >10%
ADAMTS13 AK	Positiv (erworben)	Negativ!!!
ULVWF-Multimere	Positiv	Negativ
Thrombozytopenie (tritt oft früher als Anämie auf)	↓↓↓ <30.000	↓↓ >30.000
Fragmentozyten	+++	++

Unterschiedliche Laborwerte

	TTP	aHUS
LDH Haptoglobin	↑ ↓	↑ ↓
Creatinin Cystatin C	(↑) normal	↑↑↑ ↑↑↑
D-Dimere	normal	↑↑
Troponin !!	erhöht	normal
Coombs-Test	negativ	negativ

Diagnostischer Algorithmus



Mod. n. Kremer-Hovinga et al. 2017

Unterschiedliches Komplement-Profil

TTP	aHUS
C3a, C4d, Bb, C5a, C5b-9 (akutes Stadium – „moderat“ erhöht) (Cataland et al. 2014)	C3a, C4d, Bb, C5a, C5b-9 etc.!!

Komplementprofil bei akuter TTP

- Erhöht bei ca. 15% therapieresistenten Patienten Prognosefaktor für TTP! (Cataland et al. 2014)
- Vorbote eines Schubs? (Reti et al. 2012, Yang et al. 2015)

Komplementmutationen bei TMA-Patienten

- Neue Mutationen in CFI und THBD bei TMA-Patient mit typischen neurologischen TTP-Symptomen, hämolytischer Anämie u. Thrombozytopenie, aber ohne Nierenbeteiligung u. bei normaler ADAMTS13 Aktivität! (Peyvandi et al. 2015)

- 13/32 Pat. mit angeb. TTP u. Niereninsuffizienz und Mutationen in Komplementfaktoren (Fan et al. 2016)

Komplementmutationen bei TMA-Patienten

- Mutationen in CFB und C3 bei aHUS-Patienten mit überwiegender TTP-Symptomatik (Phillips et al. 2015)

- 2 Schwestern mit ADAMTS13 Aktivität <5% und Mutationen im ADAMTS13 Gen, davon 1 Schwester zusätzliche Mutation im Faktor H Gen mit chronischer Niereninsuffizienz (Noris et al. 2005)

Möglichkeiten durch die NGS Methode (Next-Generation Sequencing Panel)

- Genomsequenzierung
- Identifikation von Anlageträgern
- Subgruppenanalyse (z.B. Mischformen)
- Genotypische/Phänotypische Korrelation
- Testdauer nur 2-3 Tage! (jedoch nur bei vielen Proben)

Typisch für den Krankheitsverlauf

(Schübe, Rezidive, chron. anfallsartige Erkrankungen)

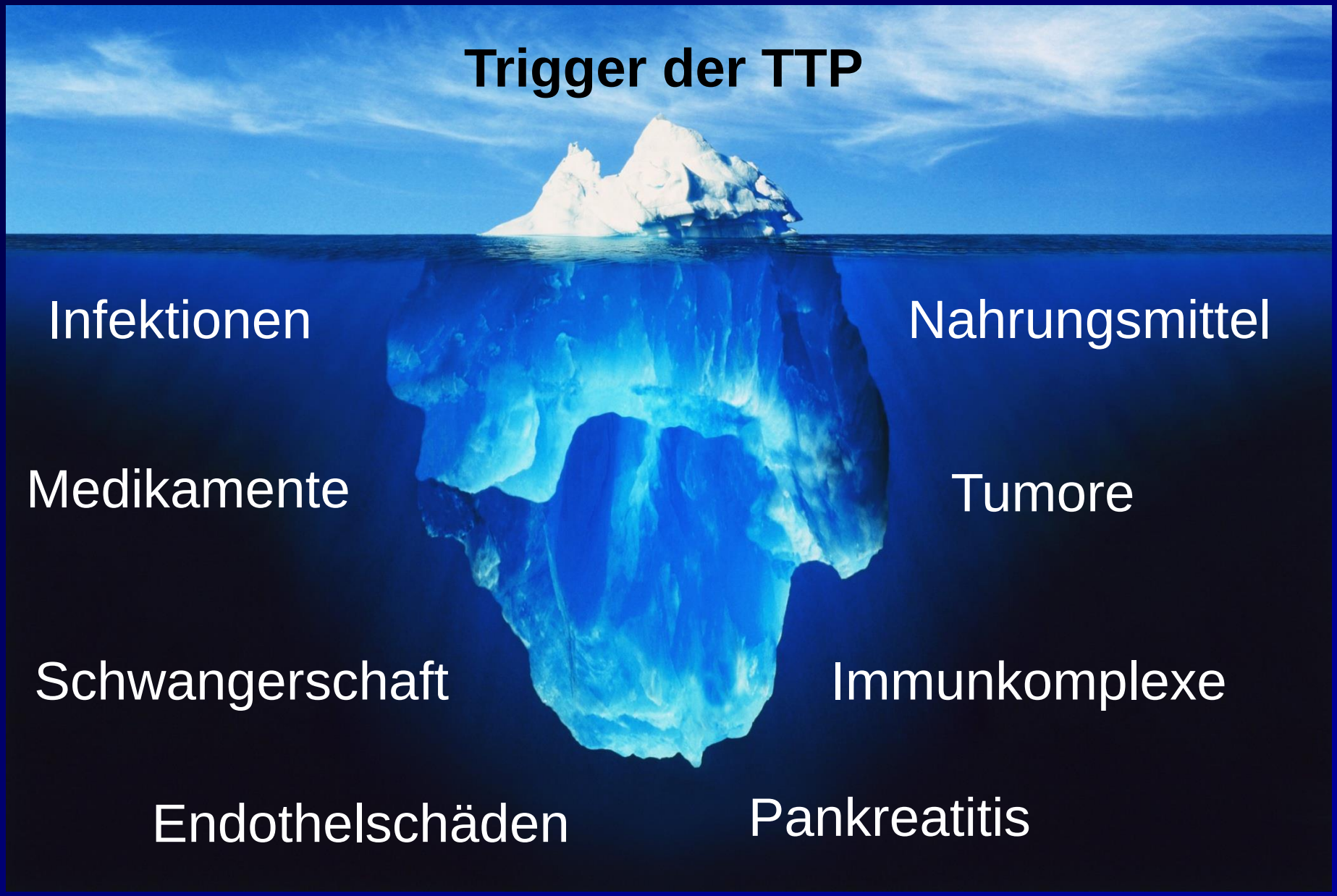
	TTP	aHUS
Schübe	+++	+++

Präventionsmöglichkeiten der Schübe bei TTP

Vermeidung der bisher bekannten Trigger
(„Second hit“)

ADAMTS 13 Mangel alleine macht noch keinen Schub !!

Trigger der TTP



„Ähnliche“ Trigger für Schübe bei TTP und aHUS Patienten

- Infektionen/viral und bakteriell (IgA-AK bei erworbener TTP)!
- Schwangerschaft und postpartal
- Lebendimpfungen
- Pankreatitis
- Traumata, große Operationen
- Transplantationen
- Medikamente („casual or causal“?)
- (Drogenabusus – TMA)

„Opana“induzierte TMA (Drogenabusus)

- i.v. Abusus von Extrakten aus Opana Tabletten (Oxymorphone hydrochlorid)
- Haemolytische Anämie, Thrombozytopenie, Nierenversagen
- Nierenpunktion: endotheliale Schwellung der Arteriolen

Hunt et al. Blood 2017

„After the Party‘s Over“ (Chinin-induzierte TMA, besonders bei wiederholter Einnahme)

- 35-jährige Pat. nach Party: Fieber, blutige Durchfälle, Bauchschmerzen, zunächst DI: virale Gastroenteritis
- 2 Tage später Anurie, Stuhlkultur negativ, Anämie, Thrombopenie (42.000), Creatinin 10mg/dl !, ADAMTS13 AKT: normal, Fragmentozyten positiv, Coombs-Test negativ

George et al. NEJM 2017

„After the Party‘s Over“ (Chinin-induzierte TMA, besonders bei wiederholter Einnahme)

- Therapie: Plasmapherese, Dialyse für 2 Monate
- Ursache: wiederholt viel Tonic Water getrunken, auch bei der Party
- Nachweis von Chininabh. Antikörpern gegen Thrombozyten u. Neutrophile
- Keine Mutation im Komplementsystem nachgewiesen

George et al. NEJM 2017

Eigene Kasuistik

- Übernahme einer 30-j. Pat. aus einem norddeutschen Krankenhaus per Hubschrauber
- Starke Kopfschmerzen, verwirrt, komatös, Oligurie seit 3 Tagen
- Laborwerte: Thrz.: 5000, Crea: 3,6mg/dl,

  LDH: 1800 E/l, Hb: 6 g/dl
- FA: Mutter u. eine Schwester „nierenkrank“?
- Diagnose: ??

Eigene Kasuistik

- Sofort Beginn mit Plasmapherese u. Cortison für 5 Tage
- ADAMTS13 Aktivität: 0, HK > 2,5 BE

  Creatinin weiterhin 2,8 – 3,2 mg/dl
- Danach Rituximab und

  Plasmapherese 2x tägl.

Eigene Kasuistik

- Besserung nach 20 Tagen Plasmapherese u. Cortison
- Ursachen (?)
- TTP – wahrscheinlich hochfieberhafter Harnwegsinfekt kurz vorher
- Creatininerhöhung – wahrscheinlich Diclofenac 50mg 2x tägl. seit ca. 3-4 Monaten wegen Schultergürtelsyndrom

Tipps und Tricks zur DD zu TMAs

- TTP (ADAMTS13 <10%)
- aHUS (Komplementsystem aktiviert)
- STEC-HUS (Infektion mit E. coli 0104:H4)
- Medik. ass. TMA (ADAMTS13 < o. > 10%, AK positiv o. negativ)
- Transplant ass. TMA: ADAMTS13 >10%
- Tumor ass. TMA: ADAMTS13 >10%

Tipps und Tricks zur DD zu TMAs

- HELLP-S.: ↑ Leberenzyme, „Low platelets“, am Ende der Schwangerschaft
- Praeeklampsie: hoher Blutdruck u. Wassereinlagerung (Ödeme)

- DIC, z.B. Sepsis: hohe D-Dimer Werte
- SLE, rheumatoide Arthritis: ADAMTS13 <10%, AK positiv (heute Welt-Lupustag!)
- Evans S.: Thrombozytopenie, Coombs Test pos.!
- PNH: Hämolyse, Hämoglobinurie, Thrombosen

MERCI