

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20119> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Lotta, Luca Andrea

Title: Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura : pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura : the "two-hit" paradigm

Date: 2012-11-13

Samenvatting

In dit proefschrift worden de resultaten van onderzoeken gepresenteerd naar de pathofysiologie van Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP) en een ernstig tekort aan ADAMTS13. De resultaten gaan vergezeld van een overzicht van de reeds gepubliceerde literatuur en theoretische overwegingen die de nieuwe gegevens een plaats geven binnen wat reeds bekend was. Bovendien worden een aantal ziektebeschrijvingen opgevoerd ter illustratie. Het manuscript kent twee secties: sectie I betreft congenitale TTP, sectie II verworven TTP. Hieronder een korte beschrijving van de bevindingen in ieder hoofdstuk.

Sectie I: congenitale Trombotische Trombocytopenische Purpura

Hoofdstuk 1: dit hoofdstuk bevat een systematische analyse van ADAMTS13 genvarianties. Dit betreft analyses van de allelfrequentie en genlocalisatie van varianten die voorkomen in de algemene bevolking en bij patiënten met congenitale TTP. In dit hoofdstuk wordt aangetoond dat de leeftijd waarop acute TTP manifest wordt, geassocieerd is met bepaalde genvarianten.

Hoofdstuk 2: hier wordt een onderzoek gepresenteerd naar de residuele activiteit van ADAMTS13 in congenitale TTP en de samenhang met ziekteverschijnselen. Hierbij bleek dat er enige ADAMTS13 activiteit is bij de meeste patiënten met TTP, dat de mate van activiteit samenhangt met de ernst van de aandoening, en dat dit gebruikt kan worden om patiënten te identificeren met een slechte prognose. Bovendien bleek hierbij een samenhang met het genotype, waarbij mutaties in het geconserveerde N-terminale domein van ADAMTS13 leidden tot de meest ernstige vorm van de aandoening.

Hoofdstuk 3: ADAMTS13 spiegels werden gemeten bij een patiënt met congenitale TTP, zowel tijdens een acute fase als tijdens remissie. Tijdens de acute fase was de ADAMTS13 activiteit gedaald tot onder de detectiegrens (0.5% van normaal), terwijl de spiegels meer dan zes procent waren in remissie. Deze bevinding laat zien dat een acute fase wordt geïnitieerd door een sterke vermindering van de residuele activiteit, wat aangeeft dat een bijkomende oorzaak aanwezig moet zijn die de acute fase luxeert bij een patiënt met een ernstig tekort aan ADAMTS13.

Hoofdstuk 4: in dit hoofdstuk worden recente onderzoeksresultaten samengevat betreffende de rol van de residuele ADAMTS13 activiteit in TTP bij mensen met een erfelijk ADAMTS13 tekort, met de daaruit voortvloeiende implicaties voor de klinische praktijk.

Sectie II: verworven Trombotische Trombocytopenische Purpura

Hoofdstuk 5: in dit overzicht van de epidemiologie en pathofysiologie van verworven TTP ligt de nadruk op de rol van anti-ADAMTS13 auto-antistoffen. Tevens wordt besproken in hoeverre klinisch experimenteel onderzoek in TTP haalbaar is, gegeven de lage incidentie.

Hoofdstuk 6: in een groep patiënten met verworven TTP is nagegaan wat de prevalentie van de verschillende symptomen was ten tijde van de acute manifestatie van de ziekte, welke waarden in het laboratorium gevonden werden, en wat het overlijdensrisico was, zowel bij eerste TTP als bij recidieven. Hierbij bleek een milder klinisch beloop en een lagere sterfte bij recidieven van TTP dan bij een eerste acute manifestatie, hetgeen naar alle waarschijnlijkheid is terug te

voeren op snellere diagnostiek en een eerder aangevangen behandeling bij een tweede episode dan bij de eerste. Dit impliceert dat er met name bij een eerste episode enige tijd verstrijkt tussen het begin van stolselvorming bij TTP en de eerste symptomen, en het stellen van de diagnose.

Hoofdstuk 7: in het onderzoek dat beschreven wordt in dit hoofdstuk was het doel na te gaan of veranderingen in von Willebrandfactor, hetzij in de ruimtelijke vorm, de concentratie of het multimerenpatroon, samenhangen met het optreden van acute TTP bij een ernstig verworven tekort aan ADAMTS13. Het bleek dat met name de afwezigheid van ultragrote multimeren van von Willebrandfactor samenhang met de ernst van de acute ziekte. Dit onderzoek heeft daarmee aangetoond dat veranderingen in de hoeveelheid en multimeerpatronen van von Willebrandfactor acute trombose kunnen initiëren bij patiënten met een tekort aan ADAMTS13.

Hoofdstuk 8: dit hoofdstuk richt zich op metingen van verschillende auto-antistoffen tegen ADAMTS13 en hun samenhang met de ernst van acute episoden en het herhalingsrisico bij patiënten met verworven TTP. Hierbij bleek dat met name IgG klasse en subklassen van voorspellende waarde zijn voor de ernst van de acute episode.

Hoofdstuk 9: een patiënt met verworven TTP wordt besproken bij wie twee verschillende thienopyridines als geneesmiddel gebruikt waren zonder dat dit tot complicaties leidde, terwijl van deze groep geneesmiddelen bekend is dat zij TTP kan induceren. Dit suggereert dat TTP in samenhang met het gebruik van bepaalde geneesmiddelen een andere ontstaanswijze kent dan idiopathische

verworven TTP, ondanks de schijnbare overeenkomst door de aanwezigheid van antistoffen tegen ADAMTS13 bij beide vormen.

Het concept van residuele ADAMTS13 activiteit en het tweetrapsparadigma voor de pathofysiologie van trombotische trombocytopenische purpura

De aanwezigheid van een ernstig tekort aan ADAMTS13 is niet voldoende om de klinische heterogeniteit van TTP te verklaren. Volgens het ‘tweetrapsparadigma’ fluctueren de concentraties van ADAMTS13 rond een genetisch bepaald niveau. In gezonde individuen leiden deze fluctuaties, die het gevolg zijn van omgevingsfactoren, nooit tot bloedspiegels onder de kritische drempel voor TTP - dat is, een activiteit van ADAMTS13 waarbij ultragrote von Willebrandfactormultimeren aanleiding geven tot microvasculaire thrombose. Bij patiënten met een aangeboren of verworven tekort aan ADAMTS13 vinden deze fluctuaties plaats rond een spiegel die al dicht tegen deze drempelwaarde aanligt. Hoe dicht hangt af van de residuele ADAMTS13 activiteit. Hierdoor zijn patiënten met enige residuele ADAMTS13 activiteit bestand tegen de fluctuaties die milde stimuli opwekken, en zullen zij ondanks hun fragiele VWF-ADAMTS13 equilibrium nog geen TTP ontwikkelen. Daarentegen zijn patiënten met lage residuele activiteit zeer gevoelig voor een omgevingsstimulus (de “tweede trap”) en zullen zij daardoor veelvuldig recidieven van acute episodes van TTP doormaken. Dit alles impliceert dat het bijhouden van de residuele ADAMTS13 activiteit waardevolle prognostische informatie kan opleveren bij patiënten met TTP en een ernstig tekort aan ADAMTS13.

References

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. The New England journal of medicine. 2002; **347**(8): 589-600.
2. Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2010; **115**(8): 1500-11; quiz 662.
3. Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Human mutation. 2010; **31**(1): 11-9.
4. Motto DG, Chauhan AK, Zhu G, Homeister J, Lamb CB, Desch KC, et al. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice. The Journal of clinical investigation. 2005; **115**(10): 2752-61.
5. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2011; **9 Suppl 1**: 283-301.