

Die erbliche Form der thrombotisch trombozytopenischen Purpura (TTP) – selten, aber bei Schwangerschaftskomplikationen zu bedenken!

E. Tarasco^{1,2}, I. Aebi-Huber^{1,2}, J. A. Kremer Hovinga^{1,2}

1 Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Universitätsspital, Inselspital, Bern, Schweiz

2 Bern Department for BioMedical Research (DBMR), Universität Bern, Bern, Schweiz

Die hereditäre TTP (hTTP) wird durch einen autosomal rezessiv vererbten, schweren Mangel an ADAMTS13, der von Willebrand Faktor (VWF)-spaltenden Protease, verursacht. Die Krankheit ist selten, ihre Prävalenz wird auf 0,5–2 Fällen pro Million geschätzt (5, 6).

Fehlt ADAMTS13 bleiben die VWF-Multimere groß und klebrig, Blutplättchen binden spontan, und es entstehen Thromben in den kleinen Gefäßen (5, 6). Klinisch manifestiert sich eine akute TTP-Episode durch eine schwere Thrombopenie, eine mikroangiopathische Hämolyse mit Fragmentozyten im Ausstrich sowie Zeichen der Endorgan-Ischämie wie Herzinfarkt, Hirnschlag oder Nierenversagen (4, 6). Der Verlauf kann sehr unterschiedlich sein, allerdings erleiden viele hTTP-Patienten häufige Rückfälle, das heißt neue akute Episoden, die zu erheblicher Morbidität und frühzeitigem Tod führen können.

Erstmanifestation oft in der Schwangerschaft

Die hTTP kann sich in jeder Lebensphase manifestieren, häufig treten Erstmanifestationen aber in der früheren Kindheit und in einer ersten Schwangerschaft auf. Schwere Schwangerschaftskomplikationen in einer TTP-Familie wurden erstmals 1976 beschrieben (5). Weitere Berichte folgten und belegten das hohe Risiko von Fehlgeburten, intrauteriner Wachstumsverzögerung oder Tod des Fetus sowie die hohe Morbidität und Mortalität bei den werdenden Müttern mit noch nicht diagnostizierter hTTP (2, 7, 8, 10).

Zur Veranschaulichung seien hier die komplizierten Schwangerschaften zweier Schwestern in den 1970er Jahren angeführt

(2). Ihre Schwangerschaften waren durch eine schwere Präeklampsie gekennzeichnet und mussten zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche vorzeitig beendet werden. Keiner der Feten überlebte, und der Tod einer der Schwestern in ihrer zweiten Schwangerschaft konnte nicht verhindert werden. In ihrer Autopsie fand sich eine ausgedehnte Thrombosierung ihrer Plazenta sowie aller Organe, inklusive großem Myokardinfarkt. Bei der überlebenden Schwester wurde 35 Jahre später hTTP diagnostiziert. Obwohl keine der beiden Schwestern eine typische akute TTP-Episode hatte, fand sich bei ihr eine schwere ADAMTS13-Defizienz ohne ADAMTS13-Hemmkörper. Die Analyse des ADAMTS13-Genes bestätigte die Verdachtsdiagnose, indem zwei ADAMTS13-Mutationen nachgewiesen wurden, u.a. die in Europa häufige p.R1060W-Mutation, welche sehr oft bei hTTP-Patientinnen, deren Krankheit während einer ersten Schwangerschaft manifest wird, nachzuweisen ist (1, 2, 7, 9, 10).

Heute hat sich die Prognose für eine erfolgreiche Schwangerschaft nach der Diagnose von hTTP deutlich verbessert (9). So berichtete Hamroun et al. (3) kürzlich über acht erfolgreiche Schwangerschaften bei fünf Patientinnen nach komplizierten Erstschwangerschaften und erfolgter Diagnose einer hTTP.

Kontakt zum hTTP-Register

Am hTTP-Register (www.ttpregistry.net) (Abb. 1) nehmen bisher 71 Patientinnen teil. Zusammen hatten sie 68 Schwangerschaften, davon sind vier aktuell und 44 (69 %) endeten positiv. Obwohl Schwangerschaften bei Frauen mit hTTP immer noch mit einem hohen Risiko verbunden sind, können sie heute mit prophylaktischen Plasmagaben ab dem ersten Trimester sicher und erfolgreich verlaufen (5, 9).

Falls Sie sich um mögliche hTTP-Patienten kümmern oder mit uns über ihre Therapie diskutieren möchten, zögern Sie nicht, uns unter support@ttpregistry.net zu kontaktieren. Wir unterstützen Sie bei der Bestätigung der Diagnose und bieten im Rahmen des hTTP-Registers alle ADAMTS13-Parameter in unserem Labor kostenlos an. Wir helfen auch bei der Aufnahme ins Register, denn nur durch vereinte Anstrengungen können wichtige Erkenntnisse über äußerst seltene Krankheiten gewonnen werden.

Der Beitrag beruht auf einem Vortrag bei der 64. Jahrestagung der GTH vom 18.-21.02.2020 in Bremen.

Literatur

- Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2019;133:1644–51.
- Falter T, Kremer Hovinga JA, Lackner K, et al. Late onset and pregnancy-induced congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haemostaseologie* 2014;4:244–8.
- Hamroun A, Prouteau C, Provôt F. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2020;382:392–4.
- Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo - Mag. Eur. Med. Oncol.* 2018;11:220–226.
- Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2019 381:1653–62.
- Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:17020.
- Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012;119:5888–97.
- Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014;124:211–9.
- van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, et al.: The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica* 2019;104:2107–15.

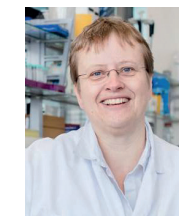
- von Krogh AS, Hovinga JAK, Tjønnfjord GE, et al. The impact of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura on pregnancy complications. *Thromb. Haemost.* 2014; 111:1180–3

Korrespondenzadresse

Dr. Erika Tarasco
Universitätsklinik für Hämatologie
und Hämatologisches Zentrallabor
Universitätsspital, Inselspital
Murtenstr. 40, U1 126
CH-3008 Bern, Schweiz
E-Mail: support@ttpregistry.net



I. Aebi-Huber



J. A. Kremer Hovinga



Abb. 1: hTTP-Register (www.ttpregistry.net).