

# TROMBOTISCHE TROMBOCYTOPENISCHE PURPURA EN HEMOLYTISCH UREMISCH SYNDROOM

auteur : **Sofie Kindts**

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en hemolytisch uremisch syndroom (HUS): twee niet zo frequente aandoeningen die mogelijks gepaard gaan met acute nierinsufficiëntie; vaak in combinatie met ernstige complicaties. Een snelle diagnose en behandeling zijn noodzakelijk om verdere uitbreiding te voorkomen. Een woordje uitleg.

## 1. TTP en HUS: varianten.

Trombotische trombocytopenische purpura is een syndroom dat wordt gekenmerkt door een Coombs-negatieve hemolytische anemie, trombocytopenie, koorts, purpura, psychische veranderingen en nierfunctiestoornissen.

Het hemolytisch uremisch syndroom wordt gekenmerkt door het optreden van een acute nierinsufficiëntie, Coombs-negatieve hemolytische anemie en trombocytopenie, meestal in aansluiting aan een infectie van de bovenste luchtwegen of de darmen.

Bij anatomo-pathologisch onderzoek zijn de vaatafwijkingen niet van elkaar te onderscheiden. Beide ziekten lijken daarom een gemeenschappelijke pathogenese te hebben en slechts te verschillen door het overheersen van symptomen die toe te schrijven zijn aan de betrokkenheid van een bepaald vaatbed; namelijk de hersenen bij TTP en de nieren bij HUS. Een gezamenlijke bespreking van beide ziektebeelden is daarom op zijn plaats.

## 2. Pathogenese.

De oorzakelijke factor is een beschadiging van het glomerulaire endotheel, verdikking van de capillaire wand en in sommige gevallen een storing van een plaatjesaggregatiefactor. Dit resulteert in vrijzetting van fibrine en klontervorming in de capillairen. Rode bloedcellen worden in de verstopte capillairen beschadigd en veroorzaken zo hemolytische anemie. Trombocyten worden gebruikt ter hoogte van de vele stollingsplaatsen. Dit resulteert in trombocytopenie. Als dit proces zich verder zet kan dit leiden tot een obstructie van de capillairen, tot een verminderde glomerulaire filtratie en tot verder nierfalen of tot een obstructie van andere weefsels.

## 3. Oorzaken.

HUS geassocieerd met diarree is de meest voorkomende vorm (75% van de gevallen). Oorzaak is een contaminatie met *Escherichia Coli*. De meeste infecties resulteren in een matige diarree. Zware colitis kan echter voorkomen.

Mogelijke besmettingsbronnen zijn onvoldoende gekookt vlees, ongepasteuriseerde melk en gecontamineerd water. Er wordt een toename gezien in de zomer en het treft vooral kinderen. Aangezien *E. Coli* kan overgedragen worden van persoon tot persoon, kunnen meerdere personen binnen eenzelfde gezin, school, omgeving,... getroffen worden. Gepaste maatregelen naar hygiëne en isolatie zijn dan ook van belang.

Andere oorzaken zijn *Shigella* en *Salmonella*.

HUS zonder diarree komt slechts in 25% van de gevallen voor. Deze vorm treft vooral volwassenen en heeft geen voorkeur voor een bepaald seizoen. *Streptococcus pneumoniae*, maligniteiten of bepaalde medicatie kunnen een oorzaak zijn.

TTP echter wordt veroorzaakt door een tekort aan Von Willebrandfactor-klievend protease. In het plasma kunnen daardoor zeer grote multimeren van Von Willebrandfactor blijven circuleren. Ze binden aan trombocyten, die hierdoor aggregeren en hun inhoud uitstoten. Dit leidt tot trombocytopenie en microangiopathie.

Bij de acute niet-familiaire TTP wordt een IgG auto-antistof gericht tegen het enzym gevonden. Bij de familiale recidiverende vorm bestaat er een constitutionele deficiëntie van het Von Willebrandfactor-klievend protease.

Verdere oorzaken die aanleiding kunnen geven tot HUS/TTP zijn chemotherapie (meer bepaald behandeling met Mitomycine®), tumoren, zwangerschap, HIV, beenmergtransplantatie, bepaalde medicatie (orale contraceptiva, ciclosporine),... Deze vormen komen echter minder voor.

#### **4. Diagnose.**

De diagnose wordt voornamelijk gesteld op basis van symptomen en bijkomende laboresultaten. Biopsie is enkel van toepassing bij twijfel.

##### **4.1 Symptomen.**

Bij diarreegeassocieerde HUS ziet men 3 tot 12 dagen ervoor diarree, al dan niet met een matige temperatuur. Het lijkt op een virale gastro-enteritis: waterige of bloederige stoelgang gecombineerd met buikkrampen en eventueel braken.

TTP en HUS zonder diarree kennen daarna eenzelfde verloop.

Na een aantal dagen verslecht de toestand. Men ziet bleek en is vermoeid ten gevolge van de toenemende anemie. Petechiën of purpura veroorzaakt door trombocytopenie kunnen verschijnen.

Oligurie, het belangrijkste symptoom van beginnend nierfalen, treedt op. In combinatie met diarree is een verminderde urineproductie vaak moeilijk te detecteren. Het bijhouden van een vochtbalans is daarom wenselijk. Wanneer men nierinsufficiëntie niet tijdig opmerkt en veel vocht wordt toegediend zal dit leiden tot overvulling met typische tekenen als hypertensie en oedemen.

Neurologische symptomen zoals verwardheid, hoofdpijn, agitatie, verlaagd bewustzijn of coma komen voor. De symptomen kunnen snel veranderen, vermoedelijk als uiting van het verspringende karakter van de microvasculaire beschadigingen.

Afhankelijk van het getroffen gebied zullen de nefrologische (HUS) of de neurologische (TTP) symptomen overheersen. Vaak is het echter een combinatie van beiden.

##### **4.2 Laboresultaten.**

- Faecescultuur bij diarree om de oorzakelijke factor (E. Coli, Salmonella,...) op te sporen.
- Urineonderzoek: proteïnurie, hematurie.
- Bloedonderzoek:

- De typische bevindingen van microangiopathische hemolytische anemie zijn:
- Erythrocyten: Coombs test is negatief. Het aantal rode bloedcellen is sterk gedaald (hemoglobine en hematocriet daalt) en er is een toename van de fragmentocyten (= beschadigde RBC).
  - Leukocyten: normaal gehalte of verhoogd.

- Trombocyten: trombocytopenie.
- Indirecte bilirubine concentratie is gestegen.
- Serum haptoglobine concentratie is gedaald.
- LDH (lactaat dehydrogenase) is extreem toegenomen.

Afhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie:

- Ureum en creatinine: matige tot sterke stijging.
- Elektrolyten: hyponatriëmie, hyperkaliëmie en acidose.

Belangrijke differentiaaldiagnose tussen HUS/TTP en diffuse intravasale coagulatie: het kan moeilijk zijn om beide pathologieën van elkaar te onderscheiden. HUS/TTP kenmerkt zich door nagenoeg normale stollingstijden te behouden. Bij DIC echter is de PTT opmerkelijk afwijkend.

### **4.3 Onderzoeken.**

Bijkomende onderzoeken zoals RX thorax, echo abdomen, CT- scan hersenen,... dienen veeleer om de verdere uitbreiding van TTP/HUS naar andere organen op te sporen dan wel om de diagnose te stellen.

## **5. Behandeling.**

### **5.1 Plasmaferese.**

Het doel van deze techniek is het verwijderen van plaatjesaggregerende stoffen, meer bepaald de Von Willebrand multimeren, en het herstellen van de protheseactiviteit door infusie van vers plasma waardoor het ziekteproces wordt gestopt.

Plasmaferese kan op verschillende manieren worden uitgevoerd. Men maakt gebruik van een centrifuge of een filter die doorlaatbaar is voor grote moleculen. Plasma bestaat uit verschillende componenten, voornamelijk water en daarnaast de zogenaamde colloïden; dat zijn de eiwitten, hormonen, enzymen en antilichamen. Bij plasmaferese wordt het plasma met alle componenten verwijderd.

Door een volledige eliminatie van het plasma en substitutie met fresh frozen plasma van een donor kan de protease activiteit terug hersteld worden.

Ongeveer 80% van de patiënten reageert op plasmaferese. Een daling van het LDH en een stijging van het trombocytenaantal is de belangrijkste maatstaf om de doeltreffendheid op te sporen. De meeste patiënten boeken al een positief resultaat na één behandeling.

### **5.2 Nierfunctievervangende therapie.**

Aangezien een groot aantal patiënten een acute nierinsufficiëntie ontwikkelt is een niervervangende behandeling noodzakelijk. Deze heeft tot doel de opgestapelde afvalstoffen en vocht te elimineren en de elektrolytenbalans en gevormde acidose te corrigeren.

Door hemofiltratie wordt het bloed gezuiverd van afvalstoffen. Via een halfdoorlaatbaar membraan stroomt dialysaat met een verminderde concentratie ten opzichte van het bloed met een verhoogde concentratie aan afvalstoffen. Er ontstaat diffusie en filtratie door middel van negatieve druk.

Bij kinderen wordt echter vaak geopteerd voor peritoneale dialyse. Bij volwassenen zal men sneller voorkeur verlenen aan hemodialyse.

Afhankelijk van de ernst van de situatie kan dialyse tijdelijk of blijvend zijn. Een groot aantal recupereert na 1 à 2 weken.

### **5.3 Corticoiden.**

Corticoiden remmen de productie van antistoffen gericht tegen het Von Willebrandfactor-klievend protease. Bijvoorbeeld: Prednison®, Solu-Medrol®.

### **5.4 Splenectomie.**

Niet werkzaam in de acute fase. Bij persistenten van de IgG inhibitor ondanks herhaaldelijke wisselplasmaferese kan men overgaan tot een splenectomie. De milt is immers een belangrijke productieplaats van IgG.

### **5.5 Immunosuppressie.**

Bij falen van bovenstaande behandelingen moet gedacht worden aan immunosuppressie (hoge dosissen corticoiden, azathioprine, vincristine) of zelfs aan de verwijdering van IgG door proteïne-A-immunoabsorptie.

Bij een typische HUS zal vooral gebruik gemaakt worden van hemodialyse/peritoneaal dialyse in combinatie met corticoiden. De duur van de behandeling is afhankelijk van de uitgebreidheid van aantasting. Bij lichte HUS kan een aangepast dieet (kalium en fosfor beperking, matige eiwitname) en een goede observatie al voldoende zijn. Ernstigere vormen kunnen dan weer leiden tot chronische nierinsufficiëntie.

Bij een typische TTP zal plasmaferese, al dan niet gecombineerd met corticoiden de voornaamste behandeling zijn.

Meestal gaat het echter om overgangsvormen van HUS en TTP waardoor een combinatie van verschillende behandelingsmodaliteiten noodzakelijk zal zijn.

## **6. Prognose.**

De prognose van HUS/TTP is de laatste jaren veel verbeterd. Bij een vroegtijdige diagnose en juiste behandeling stabiliseert de ziekte zich meestal na 1 of 2 weken. Nadien krijgt men een geleidelijke verbetering. Trombocytenaantal ?, urineproductie ?, anemie ?, verbetering van de neurologische symptomen.

Bij volwassenen kent de ziekte een grotere mortaliteit dan bij kinderen.

± 85% recupereert volledig.

± 10% ontwikkelt een chronische nierinsufficiëntie.

± 5% overlijdt.

Doorslaggevend in de prognose van HUS/TTP is echter of al dan niet nog andere vitale organen (hersenen, lever,...) getroffen werden.

## **7. Casus.**

### **7.1 Voorstelling patiënt.**

Het betreft een man van 54 jaar. Hij onderging 3 jaar terug een splenectomie, na een trauma. Verder had hij last van recidiverende pharyngitiden.

Opnamereden: icterus, donker gekleurde urine en verminderde urineproductie, epigastrische pijn, nausea en braken.

Uit klinisch onderzoek bleek dat de patiënt recent een hematoom ter hoogte van de dij ontwikkelde en petechiën ter hoogte van enkels en abdomen vertoonde. Verder waren er geen abnormale bevindingen.

## **7.2 Technische onderzoeken.**

Labo:

- Hemoglobine: 6.8 gr/dL.
- Trombocyten: 9000/ $\mu$ L.
- Bilirubine: 4.3 mg/dL.
- Haptoglobine: 0.01 g/L.
- LDH: 8146 u/L.
- Ureum: 254 mg/dL.
- Creatinine: 5.7 mg/dL.
- Fragmentocyten: + + +.

Rx thorax: normaal.

Echo abdomen: bilateraal hyperreflectiviteit van de niercortex.

## **7.3 Diagnose.**

Acute nierinsufficiëntie ten gevolge van HUS/TTP, hier idiopathisch opgetreden.

## **7.4 Behandeling.**

Gezien de ernst van de situatie werd deze man getransfereerd naar een high care dialysecentrum. Er werd direct gestart met plasmaferese en dialyse in combinatie met hoge dosissen corticoiden.

### **7.4.1 Plasmaferese.**

Dagelijkse plasmaferese gedurende 4 weken. Reeds resultaat na de eerste behandeling: snelle daling van het LDH. Pas na 1 maand kan de frequentie langzaam afgebouwd worden.

In totaal krijgt onze patiënt 65 plasmaferesebehandelingen in een tijdspanne van 4 ½ maand.

### **7.4.2 Dialyse.**

Patiënt werd 4 x gedialyseerd. Nadien kwam de diurese langzaam op gang. Bij aanvang een oligurie van amper 250cc/24h. Na 5 dagen reeds 800cc; om na 10 dagen een normale urineproductie (>2000cc) te verkrijgen. Met de toegenomen urineproductie daalden ook ureum en creatinine tot aanvaardbare waarden.

### **7.4.3 Corticoiden.**

Er werd gestart met een dagelijkse dosis Solu-Medrol® van 3 x 40 mg. Deze werd geleidelijk afgebouwd. Na 8 maanden neemt patiënt nog een onderhoudsdosis van 6 mg/dag.

## **7.5 Bijkomende problemen.**

### **7.5.1 Toegangsweg.**

Bij het opstarten van plasmaferese en hemodialyse werd gebruik gemaakt van een subclaviakatheter. Wegens de lange duur van de behandeling werd geopteerd om een arterio-veneuze fistel aan te leggen. Na een 3-tal weken kon deze al aangeprikt worden en werd de katheter verwijderd.

### **7.5.2 Isolatie.**

Omgekeerde isolatie = handschoenen, muts, masker, schort gebruiken met de bedoeling besmetting van de betrokkene met infecties van buitenaf te voorkomen. Patiënt verblijft om die reden op een éénpersoonskamer. Zo wordt het risico op contaminatie beperkt.

Omgekeerde isolatie is absoluut noodzakelijk aangezien de patiënt zeer vatbaar is voor infecties. Door de plasmaferese werden immers ook de goede immunoglobulines (= afweer) verwijderd en vervangen door fresh frozen plasma van een donor. Deze IgG zijn niet aangepast aan het lichaam van de patiënt. Daarom werden na plasmaferese extra immunoglobulines toegediend (Ivegam®). Ook door de corticoiden werd het afweermechanisme extra onderdrukt.

### **7.5.3 Infecties.**

Patiënt ontwikkelde een pneumonie ten gevolge van de immunosuppressieve therapie. Hij kreeg daarvoor IV antibiotica (Rocephine®).

### **7.5.4 Diabetes mellitus.**

Als gevolg van de grote dosissen corticoiden kreeg hij bovendien nog diabetes. Insulinetherapie werd opgestart: Mixtard 30/70® 's morgens en 's avonds.

Een bijkomende patiënteneducatie met regelmatige glycemiecontroles en aangepast dieet was dan ook noodzakelijk. Na afbouw van de Medrol® kon uiteindelijk de insuline gestopt worden.

### **7.5.5 Verdere preventie van infecties.**

Aangezien onze patiënt langdurig plasmaferese kreeg en verder nog een onderhoudsdosis corticoiden (Medrol 6mg/dag) neemt, dienen alle mogelijke infectiehaarden in het lichaam te worden beperkt om een heropflakking van de ziekte te voorkomen.

Hij kreeg daarvoor een RX sinus (vernauwingen of poliepen vormen immers een verhoogd risico op infecties) en een consult stomatologie (verwijderen van tandsteen en cariës).

## **7.6 Prognose.**

Na 9 maanden behandeling lijkt het erop dat de ziekte goed onder controle is. Alle laboresultaten zijn gedaald tot normale waarden. De corticoiden werden nog verder afgebouwd en de insulinetherapie kon zelfs gestopt worden. Maandelijks opvolging door de nefroloog blijft voorlopig aangewezen.

Mede door zijn positieve houding en zijn wilskracht kon deze man zijn sociale leven en stilaan ook het werk hervatten.

## **8. Besluit.**

Aan de hand van dit voorbeeld werd aangetoond dat HUS/TTP een niet te onderschatten pathologie is. Door een vroegtijdige aanpak en directe behandeling in de acute situatie kon hier erger worden voorkomen en had deze man het geluk de ziekte zonder grote gevolgen te overleven.

## **9. Bronvermelding.**

Dr. De Jong, 1999, Klinische Nefrologie, Uitgeverij Bunge.

Dr. Kaplan, The Principles and practice of Nephrology, Uitgeverij Mosby.

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (7/12/2002).

[www.emedicine.com](http://www.emedicine.com): TTP/HUS: topic 489, 282, 579.

[www.nephrologychannel.com](http://www.nephrologychannel.com).

[www.njem.org](http://www.njem.org): Dr.Chandler: Prothrombic coagulation abnormalitis preceeding HUS.

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

## **Over de auteur**

Kindts Sofie werkt sinds 1996 op de dienst hemodialyse in het St-Lucas ziekenhuis te Assebroek.