

Actief vonwillebrandfactor in trombotische trombocytopenische purpura en malaria

Auteur E. Groot

Trefwoorden ADAMTS13, malaria, trombotische trombocytopenische purpura, vonwillebrandfactor

Samenvatting

Op 24 september 2009 promoveerde mw. E. Groot aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht op het proefschrift 'Active von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura and malaria'. Haar promotor was dhr. prof. dr. Ph.G. de Groot en de copromotors waren dhr. dr. R. Fijnheer en dhr. dr. P.J. Lenting, allen verbonden aan het Laboratorium voor Klinische Chemie en

Haematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van het onderzoek.

(*Tijdschr Bloedtransfusie* 2009;2:139-41)



Inleiding

Vonwillebrandfactor (vWF) speelt een belangrijke rol in de hemostase. In geval van bloedvatschade fungeert het als 'lijm' tussen de vaatwand en de bloedplaatjes om zo een bloeding te stelpen. De hoeveelheid en activiteit van vWF wordt gereguleerd door een enzym met de naam 'a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13' (ADAMTS13). Verstoring van de ADAMTS13-vWF-balans leidt tot tromboseklachten zoals bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP), wat veroorzaakt wordt door een tekort aan goed functionerend ADAMTS13. In deze bespreking wordt uitleg gegeven over vWF, ADAMTS13 en TTP. Daarnaast wordt ook ingegaan op tropische malaria. Ondanks het feit dat TTP en malaria 2 ziektebeelden zijn met een totaal andere oorzaak, lijken ze sterk op elkaar qua klinische symptomen. Daarom hebben we gekeken of de symptomen van malaria ook verklaard konden worden aan de hand van een verstoring in de ADAMTS13-vWF-balans.

Vonwillebrandfactor en ADAMTS13

vWF is een plasma-eiwit dat in zijn globulaire vorm door de bloedbaan circuleert. Deze globulaire vorm bindt geen trombocyten. In geval van vaatwandschade, bindt vWF aan de beschadigde plek en ont-

rolt het zodat de bindingsplaatsen voor bloedplaatjes geëxposeerd worden. vWF fungeert dan als lijm tussen de beschadigde vaatwand en de trombocyten om de bloeding te stelpen. De globulaire vorm van vWF noemen we rustend vWF. De ontrolde vorm noemen we actief vWF. Om aan de ene kant bloedingen en aan de andere kant trombose te voorkomen, moet de balans tussen rustend en actief vWF goed gereguleerd worden. Om ongewenste trombusvorming te voorkomen, wordt actief vWF in kleinere stukjes geknipt door het enzym ADAMTS13. Hierdoor kan vWF oprollen tot de globulaire vorm. Een tekort of slecht functionerend ADAMTS13 leidt tot een toename in actief vWF-spiegels. Problemen aan de kant van ADAMTS13 kunnen dus via vWF leiden tot trombotische klachten. Referentie 1 verwijst naar een review over de regulering van actief vWF.¹

Trombotische trombocytopenische purpura

TTP wordt veroorzaakt door een tekort aan goed functionerend ADAMTS13. Dit kan genetisch of auto-immuungemedieerd zijn. TTP-patiënten kunnen de actieve vorm van vWF niet meer omzetten naar de rustende vorm. Als gevolg hiervan stijgt de hoeveelheid actief vWF in de circulatie. Er ontstaan microtrombi met trombotische complicaties als gevolg.



Aanwijzingen voor de praktijk

1. De citobepaling voor ADAMTS13-activiteit leidt tot snelle en betrouwbare diagnose van trombotische trombocytopenische purpura (TTP).
2. Een afwezige of lage ADAMTS13-waarde in remissie is een risicofactor voor het ontwikkelen van een TTP recidief.
3. Interactie tussen actief vonwillebrandfactor en trombocyten speelt een belangrijke rol in de pathogenese van zowel TTP als malaria.
4. Remming van de interactie tussen actief vonwillebrandfactor en trombocyten is een potentieel aangrijpingspunt voor toekomstige therapie voor TTP en malaria.

Als een patiënt verdacht wordt van TTP, wordt een ADAMTS13-activiteitsbepaling gedaan. Jarenlang werd dit gedaan met behulp van een arbeidsintensieve tweedaagse test. Met de introductie van een nieuwe sneltest door een Japanse groep zijn de resultaten binnen een uur binnen. In dit proefschrift zijn de uitslagen van deze 1-uurstest vergeleken met de tweedaagse test. De testen bleken bij 79 TTP-patiënten of patiënten die verdacht werden van TTP, gelijke uitslagen te geven.² Daarmee is deze sneltest van grote waarde geworden voor de TTP-diagnostiek en wordt het vandaag de dag in bijna alle ziekenhuizen in Nederland gebruikt.

Voorts hebben we de waarden van actief vWF en ADAMTS13 van een groep Nederlandse TTP-patiënten in remissie gevolgd. Opvallend genoeg zagen we dat de ADAMTS13-activiteit bij 25% van de patiënten niet normaliseerde na een aanval, terwijl deze patiënten op dat moment geen klinische symptomen van TTP vertoonden.³ Bij de andere patiënten steeg de ADAMTS13-activiteit na een aanval, maar bleef deze lager dan in de gezonde controlegroep. Zoals verwacht, bleek er een sterk verband te zijn tussen de ADAMTS13-activiteit en de hoeveelheid actief vWF. Bij de patiënten met lage ADAMTS13-waarden was de hoeveelheid actief vWF beduidend hoger dan bij patiënten met genormaliseerde ADAMTS13-waarden. Het bleek dan ook dat patiënten met lage ADAMTS13-waarden de grootste kans hadden om een nieuwe TTP-aanval te ontwikkelen.³

Tropische malaria

Malaria wordt veroorzaakt door een infectie met *Plasmodium falciparum*, een parasiet die door de malariamug wordt overgedragen. Ondanks dat malaria veroorzaakt wordt door een parasiet en TTP een auto-immuunziekte is, zijn er qua ziektebeeld

sterke overeenkomsten. Koorts en neurologische verschijnselen (zelfs coma) en trombocytopenie zijn de duidelijkste overeenkomsten. Daarom hebben we gekeken of de symptomen van malaria, net als bij TTP, ook verklaard zouden kunnen worden aan de hand van actief vWF en ADAMTS13.

In eerste instantie hebben we een model gebruikt waarin gezonde vrijwilligers onder gecontroleerde omstandigheden geïnfecteerd werden met malaria. Na ongeveer een week werden de dikkedruppelpreparaten positief en werd antimalariamedicatie toegediend. Vanaf het moment dat de trombocyten begonnen te dalen, begon de vWF-spiegel te stijgen. Dit bleek, net als bij TTP, in de actieve vorm te zijn. Kennelijk leidt een malaria-infectie ook tot een verhoging in actief vWF.⁴ Net als bij TTP kunnen deze actieve vWF-moleculen trombocyten binden en microtrombi veroorzaken, met een trombocytopenie als gevolg. De vrijwilligers vertoonden echter geen symptomen van trombose. Waarschijnlijk komt dit omdat de vrijwilligers genoeg ADAMTS13 hebben om de gevormde microtrombi snel op te ruimen. Het bleek namelijk dat de ADAMTS13-activiteit onveranderd bleef gedurende de infectie.⁴ Vervolgens hebben we onze hypothese getest op bloed van malariapatiënten van het Indonesische eiland Sumba. Deze patiënten verkeerden in een veel verder gevorderd stadium van infectie en hadden een diepe trombocytopenie. Dit bleek samen te gaan met een toename in de actief vWF-spiegel.⁵ Waarschijnlijk was dit het gevolg van de forse daling in ADAMTS13-waarden, die we niet zagen bij de gezonde inwoners van Sumba. De ADAMTS13-waarden waren echter nog niet zo laag als bij TTP-patiënten.⁵ Toekomstig onderzoek zal zich richten op het effect van een malaria-infectie op de synthese van ADAMTS13 en op afwijkingen in het DNA die kunnen bijdragen aan de daling in waarden.

Conclusie

TTP is een zeldzame bloedziekte die veroorzaakt wordt door een tekort aan ADAMTS13. Hierdoor stijgt de actief vWF-spiegel in het bloed, waardoor het risico op trombose toeneemt. Onbehandeld is de kans groot dat een patiënt komt te overlijden. Met de introductie van een 1-uurstest voor de ADAMTS13-bepaling is de diagnose sneller te stellen. Het is gebleken dat TTP-patiënten, die tijdens hun periode van herstel weinig ADAMTS13 in hun bloed hebben, de grootste kans hebben om weer ziek te worden. Zorgvuldige monitoring van deze patiënten is daarom van groot belang. Met de kennis van het zeldzame TTP hebben we veel geleerd over malaria. Ook in malaria blijkt de ADAMTS13-vWF-balans verstoord te zijn, wat mogelijk een rol speelt in de malariageïnduceerde trombocytopenie. Verder onderzoek is nodig om de rol van ADAMTS13 en vWF in ernstige malaria te bestuderen. Toekomstige therapie, die erop gericht is om de interactie tussen actief vWF en trombocyten te verhinderen, zal mogelijk een waardevolle bijdrage kunnen leveren aan het herstel van TTP- en malariapatiënten.

Referenties

1. Groot E, De Groot PG, Fijnheer R, Lenting PJ. The presence of active von Willebrand factor under various pathological conditions. *Curr Opin Hematol* 2007;14:284-9.
2. Groot E, Hulstein JJ, Rison CN, De Groot PG, Fijnheer R. FRETS-VWF73: a rapid and predictive tool for thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006;4:698-9.
3. Groot E, Fijnheer R, Sebastian SA, De Groot PG, Lenting PJ. The active conformation of von Willebrand factor in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura in remission. *J Thromb Haemost* 2009;7:962-9.
4. De Mast Q, Groot E, Lenting PJ, De Groot PG, McCall M, Sauerwein RW, et al. Thrombocytopenia and release of activated von Willebrand factor during early *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2007;196:622-8.
5. De Mast Q, Groot E, Asih PB, Syafruddin D, Oosting M, Sebastian SA, et al. ADAMTS13 deficiency with elevated levels of ultra-large and active von Willebrand factor in *P. falciparum* and *P. vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:492-8.

Ontvangen 6 oktober 2009, geaccepteerd 26 oktober 2009.

Correspondentieadres

Mw. dr. ir. E. Groot, postdoctoraal onderzoeker



Rudolf Magnus Instituut
Universiteitsweg 100
3584 CG Utrecht
Tel.: 088 755 70 08
E-mailadres:
e.groot-6@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: dit project werd gefinancierd door de Noaber Foundation en De Hoge Dennen Capital.