

ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА С КЛИНИЧНА НЕВРОЛОГИЧНА ИЗЯВА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

И. Кади¹, Я. Грънчарова¹, Ив. Тонев³, В. Плачков², М. Димитрова¹

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

² Отделение реанимация и интензивно лечение към Клиника по неврохирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

³ Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – ЕАД

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA WITH CLINICAL NEUROLOGICAL PRESENTATION - CASE REPORT

I. Kadi¹, Ya. Grancharova¹, Iv. Tonev³, V. Plachkov², M. Dimitrova¹

¹ Clinic of Neurology, UMHATEM „N. I. Pirogov“

² Department of Resuscitation and Intensive Care at the Clinic of Neurosurgery,
UMHATEM „N. I. Pirogov“

³ National specialized hospital for active treatment of hematological diseases – EAD

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a microangiopathic hemolytic anemia classically characterized by the pentad of fever, hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal, and neurologic deficits. TTP is a life-threatening multisystem disease characterized by thrombocytopenia and fluctuating neurological symptoms due to micro infarcts (12). TTP is a thrombotic microangiopathy that can be classified as idiopathic or secondary to another disease (8, 9, 17). In many cases of this coagulation disease, a greatly reduced activity of the ADAMTS 13 enzyme is observed (<10%) (8). The disease is extremely rare, with a frequency of 3.7/1,000,000/year (25). Cases of ischemic stroke (IS) due to TTP have been reported in scientific papers (6, 11, 20). However, IS due to arterial thrombosis is rarely observed in patients with TTP (11).

Objective: To present a clinical case of a patient with ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage, as the first clinical manifestation of thrombotic thrombocytopenic purpura, emphasizing how key is rapid and accurate diagnosis and good collaboration between specialists from different clinical units for timely and correct treatment of patients with a similar type of multisystem disease.

KEY WORDS: ADAMTS 13, ischemic stroke, microangiopathy, subarachnoid hemorrhage, thrombotic thrombocytopenic purpura

РЕЗЮМЕ

Тромботичната тромбцитопенична пурпура (ТТП) е микроангиопатична хемолитична анемия, класически характеризираща се с пентада от треска, хемолитична анемия, тромбцитопения, бъбречни и неврологични дефицити. ТТП е животозастрашаващо мултисистемно заболяване, характеризиращо се с тромбцитопения и флукуиращи неврологични симптоми, дължащи се на микроинфаркти (12). ТТП представлява тромботична микроангиопатия, която може да бъде класифицирана, като идиопатична или вторична, вследствие на друго заболяване (8, 9, 17). В голяма част от случаите на това коагулационно заболяване се наблюдава силно намалена активност на ензима ADAMTS 13 (<10%) (8). Заболяването е изключително рядко, със честота 3,7/1 000 000/година (25). В научни трудове са докладвани случаи на исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ), вследствие на ТТП (6, 11, 20). Въпреки това, ИМИ

вследствие на тромбоза на магистрален съд се наблюдава рядко при пациенти с ТТП (11).

Цел: Да се представи клиничен случай на пациент с исхемичен мозъчен инсулт и субарахноидна хеморагия, като първа клинична проява на тромботична тромбцитопенична пурпура, като се акцентира колко ключова е бързата и точна диагностика и добра колаборация между специалисти от различни клинични звена за своевременното и правилно лечение на пациенти с подобен тип мултисистемно заболяване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ADAMTS 13, исхемичен мозъчен инсулт, микроангиопатия, субарахноидна хеморагия, тромботична тромбцитопенична пурпура

ВЪВЕДЕНИЕ

Тромботична тромбцитопенична пурпура (ТТП) е вид микроангиопатична хемолитична анемия, която класически се характеризира с пет основни нарушения: треска, тромбцитопения, хемолитична анемия, бъбречно увреждане и неврологични оплаквания. През 1924 г., Moschcowitz описва случай на 16 г., починало за по-малко от 2 седмици, след внезапно настъпили петехиални кръвоизливи, анемия, бледост последвани от парализа и кома (14). Аутопсията показала наличие на хиалинни тромби разпръснати в терминалните артериоли и капиляри, състоящи се от тромбоцитни агрегации. През 1960 г., Schulman and colleagues докладват случай на 8-годишно момиче с хронични епизоди на анемия и тромбцитопения, която временно отговаряла на инфузия с плазма (19). През 1978, Upshaw докладва случай на 29-годишна жена с подобни симптоми, като първият епизод се появил на 6-месечна възраст (26). Предполагало се, че липса на плазмен фактор, стимулиращ тромбоцитите или продължителността на живота на червените кръвни клетки е причина за заболяването (19, 26). Това състояние по-късно е определено като вродена ТТП (13). ТТП се проявява вследствие на вродена или придобита липса, или намалена активност на ензима ADAMTS 13, отговарящ за разцепването на субединиците на фактора на von Willebrand (vWF). Понижените нива на ADAMTS 13 водят до микротромбоза и нарушена органна функция (23, 4, 29). Централната нервна система (ЦНС) и бъбреците са сред най-честите и най-силно засегнати органни системи от ТТП. Навременната диагноза е изключително важна, защото ТТП е спешно състояние, което ако не бъде лекувано има смъртност от 90% (5). 80% от пациентите, при които е започнато навременно и правилно лечение се повлияват добре, като смъртността след проведено лечение е 10-15% (2). ТТП се проявява най-често след 40-годишна възраст, но вродените форми могат да се проявят и при деца. ТТП се проявява по-често при жени, като отношението жени: мъже е 2:1 (22). Придобитата ТТП е по-често срещана от вродената и се причинява от автоантитела насочени към ензима ADAMTS 13. Сред най-честите причини за отделяне на автоантитела към ADAMTS 13 са прием на антиагреганти, орални контрацептиви, имуносупресорни

препарати, ХИВ и бременност. По-рядко срещаната вродена форма е вследствие на мутации в ензима на ADAMTS13 (1, 7) (Фиг. 1).



Фиг. 1. Предразполагащи състояния, свързани с ТТП и тяхната относителна честота. Фигурата представя пропорцията на случаите на ТТП според предразполагащата етиология. Процентите са приблизителни и са синтезирани на базата на проучвания. Sadler JE. von Willebrand factor. J Biol Chem. 1991; 266:22777-80.

Наличието само на понижена активност на ADAMTS13 не може да доведе клинично до симптоми на ТТП. Пациентите с вроден дефицит на ADAMTS 13 остават асимптомни, докато не се появи отключващ фактор, като инфекциозен процес или бременност (27).

Основният момент в патогенезата на ТТП е намалената активност на ADAMTS 13 протеазата под 10% (24). Нейната функция е да разцепи ултра големите мултимери на vWF до по-малки субединици (Фиг. 2).

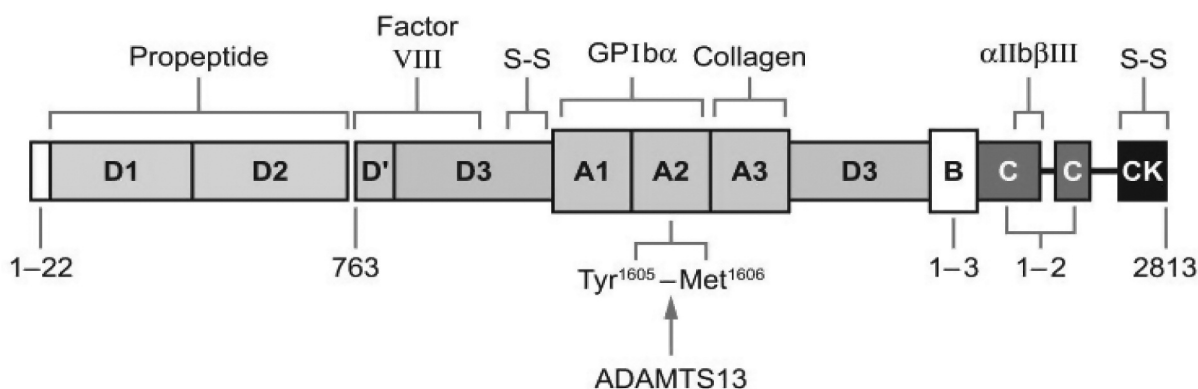
Когато протеазната активност е редуцирана, мултимерите на vWF се свързват с повърхността на ендотела, което води до тромбоцитна агрегация и образуване евентуално на тромби (21). ADAMTS13 се синтезира в черния дроб, ендотела и мегакариоцитите (21, 30). Микротромбозата води до исхемия и нарушена органна функция. Мозъкът е най-честият таргет на настъпилата исхемия, като оплаквания от страна на нервната система са най-често наблюдаваните при ТТП. Оплакванията включват главо-

болие, обърканост, атаксия, гърчове и нарушения в менталния статус. Други чести симптоми са: треска, слабост, артралгия, мигалгия, повръщане и коремна болка. Може да се наблюдава и кървене от кожа и видими лигавици – вследствие на понижения брой тромбоцити (16, 28). Тромбоцитопения се наблюдава в повечето случаи, като брой на тромбоцитите е под $20\,000 \times 10^9$. Отлагането на фибрин в кръвоносните съдове води до механична травма на еритроцитите, като се наблюдават фрагментирани еритроцити в кръвна натрилка. Нивото на хемоглобин е под 80 g/l (8 g/dl). Повишените нива на лактатдеhidрогеназа и билирубин представят вътресъдова хемолiza (16, 28, 18).

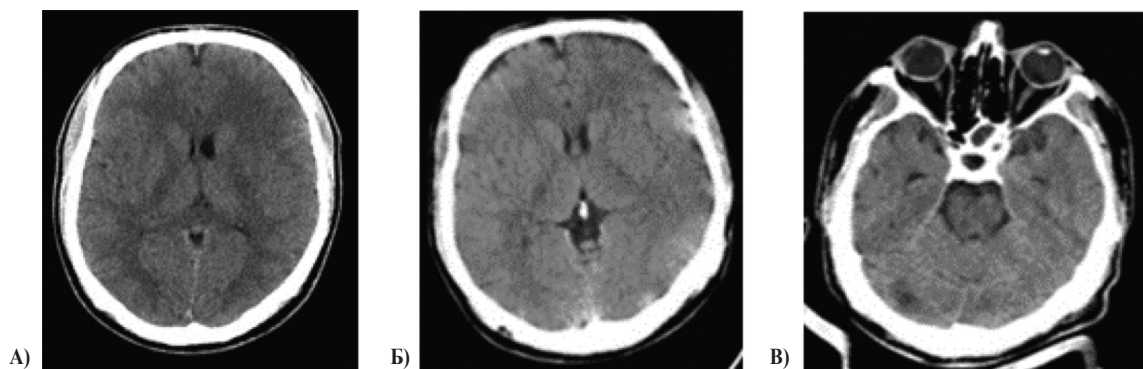
Към момента провеждането на плазмафереза е показана при възрастни пациенти с клинична диагноза на ТТП. Провеждането на такова лечение води до намаляване на смъртността от 90% на 10%. Отлагането на започване на лечението корелира с липса на резултат от провеждането му, поради което бързото поставяне на диагнозата е ключово за благоприятния изход (10).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

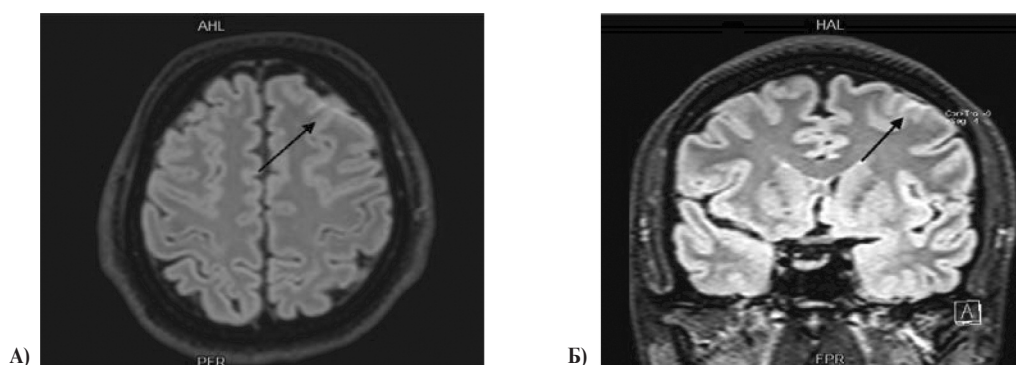
Касае се за мъж на 42 г., без анамнеза за придружаващи заболявания, постъпил в Спешен неврологичен кабинет с оплаквания от силно главоболие, замъглено зрение, световъртеж с посока наляво и намалена чувствителност за леви крайници. От неврологичното изследване обективно се установи диплопия при поглед във всички посоки, лезия на VII краниален нерв вляво, левостранна централна хемипареза лека степен и левостранна хемипарестезия. От проведените параклинични изследвания се установиха понижени стойности на Хемоглобин – 109 g/l, тромбоцитопения – $25\,000 \times 10^9$. Проведено бе компютърно томографско (КТ) изследване на главен мозък с ангиография, като не бяха установени исхемични промени в мозъчния паренхим или данни за тромбоза на голям мозъчен съд. На втори ден от болничния престой се наблюдава влошаване на общото състояние на пациента. Появи се обърканост, дезориентация, нарушен говор, пациентът стана сомнолентен, разви картината на психоорганичен синдром. На 32-ри час от хоспитализацията се наблюдава профузен епистаксис, неповлияващ се от тампонада и медикаменти. На 34-ти час, се появила петехиални изменения по кожата, пациентът изпадна в сопор, след което реализира генерализиран тонично-клоничен пристъп (ГТКП). Проведе се контролен КТ на глава с данни за исхемичен мозъчен инсулт в басейна на дясна задна мозъчна артерия и оскъдна субарахноид-



Фиг. 2 Структурно-функционална връзка на фактора на фон Вилеранд (vWF). Местата на свързване са посочени за колаген, фактор VIII, тромбоцитен гликопротеин Iba (GPIb) и интегрин (αIIbβIII). Мястото на разцепване (Tyr1605-Met1606) за ADAMTS13 е разположено в централния A2 домейн на фактора vWF. Показани са местата на дисулфидните връзки между субединиците (S-S) Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30; 2018(1): 530-538.



Фиг. 3. А) КТ-изследване при хоспитализация; Б) Контролно КТ-изследване на втори ден от хоспитализация; В) Контролно КТ-изследване на втори ден от хоспитализация.



Фиг. 4. А) МРТ-находка с данни за САХ вляво фронтално; Б) МРТ-находка с данни за САХ вляво фронтално.

дална хеморагия вляво фронтално (Фиг. 3). Проведе се МРТ на главен мозък, който потвърди находката от КТ (Фиг. 4).

От проведените кръвни изследвания се установи спад в хемоглобин – 88 g/l и тежка тромбоцитопения – $9\,000 \times 10^9$. Поради прогресивното влошаване на общото състояние и неврологичният статус и поява на стволова симптоматика, пациентът бе преведен в Реанимационно отделение, където бе интубиран и поставен на апаратна вентилация. В диференциално-диагностичен план се обсъдиха възможна невроинфекция и хематологично заболяване. Поради наличната тромбоцитопения, пациентът бе противопоказан за провеждане на лумбална пункция, за евентуално изключване на невроинфекция. Взети бяха проби за хемо- и урокултура. Проведе се консултация с хематолог. Поради изказано съмнение за ТТП, се препоръча кръвна натривка и изследване на ADAMTS 13. След провеждане на горепосочените изследвания, се установи намаляване на активност на ADAMTS 13, като се потвърди диагнозата Тромботична тромбоцитопенична пурпура. Проведе се консултиум с мултидисциплинарни екипи като бе взето решение за провеждане на лечение с плазмафереза и заместване с прясно замразена плазма. На 4-ти ден от болничното лечение, под наблюдение от хематолог се извърши първа лечебна плазмафереза и заместване с прясно замразена плазма (ПЗП). Бяха проведени общо 30 курса плазмафереза, като постепенно започна подобрене в показателите на пациента – повишение в броя на тромбоцити и хемоглобин. След приключване на курса на лечение с плазмафереза, се продължи с ежедневни вливания на ПЗП, под наблюдение от хематолог. Не се наблюдаваха преки усложнения от лечението. Поради нестабилна хемодинамика и нарушения в съзнанието, пациентът бе на интермитентна седация. На 50-ти ден от болничния престой, на фона на стабилна хемодинамика, постепенно

се стартира редукция в седацията, като пациентът постепенно започна възстановяване на съзнание. На 56-ти ден бе поставен на неинвазивна вентилация. Наблюдава се ретроградна амнезия, като пациентът нямаше никакви спомени след момента на хоспитализация, липсваха също и отделни спомени от преди хоспитализацията. От неврологичното изследване обективно се установи левостранна горна монопареза. На 85-ти ден, при стабилни кръвни показатели и рехабилитиран до самостоятелна походка, пациентът бе дехоспитализиран с обективно установяваща се горна латентна монопареза, като бе насочен за проследяване в Клиника по хематология.

ОБСЪЖДАНЕ

ТТП е рядко животозастрашаващо заболяване, за откриването и проследяването на което е необходим голям екип от специалисти в различни медицински направления. Разпознаването на първи остър епизод на ТТП е предизвикателство, поради липсата на специфични симптоми, насочващи към диагнозата. Подозрения за ТТП следва да се появят на фона на множество оплаквания и лабораторни резултати. Мозъкът е най-чест обект на исхемия и наличието на неврологични оплаквания се проявява при повечето случаи на ТТП. В научната литература са публикувани множество случаи на исхемичен мозъчен инсулт, като дебютен епизод на ТТП. Idowu and Reddy представят случай на жена на средна възраст с оплаквания от дизартрия и афазия. Пациентката показала значително подобрене в неврологичния статус, след провеждане на лечение с плазмафереза (6). Crum and O'Brien описват два случая, при които основните оплаквания при пациенти с ТТП, са неврологични, включително афазия, което доведе до забавяне при поставяне на точната диагноза и

съответно лечението с плазмазаместителна терапия (29). Проучване на Boattini and Procaccianti показва, че ТТП често се проявява с образни промени в мозъчния паренхим и провеждането на плазма заместителна терапия спомага за подобряване в отпадната симптоматика(30).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТТП е рядко хематологично заболяване, което винаги трябва да се подозира при млади пациенти с данни за исхемичен мозъчен инсулт. Без лечение, смъртността от ТТП е близо 90% (5). Своевременното поставяне на диагноза и стартиране на лечение с плазмафереза и кортикостероиди намалява смъртността с около 15%. Всяко забавяне в диагностичния процес или лечението на пациента увеличава процента на неблагоприятен резултат за него. Бързото поставяне на диагнозата и навременно започване на лечение са възлови за успешният изход от заболяването, намаляване процента възможна инвалидност, която може да развие пациента и вероятността за летален изход.

ЛИТЕРАТУРА

- Amin Asnafi, A., Jalali, M.T., Pezeshki, S.M.S., Jaseb, K., Saki, N. The Association Between Human Leukocyte Antigens and ITP, TTP, and HIT. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Mar, 41, 2, 81-86.
- Bell, W.R., Braine, H.G., Ness, P.M., Kickler, T.S. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991 Aug, 325, 6, 398-403.
- Boattini, M., Procaccianti, G. Stroke due to typical thrombotic thrombocytopenic purpura treated successfully with intravenous thrombolysis and therapeutic plasma exchange. *BMJ Case Rep*. 2013 Jan 28, 2013, 2012008426.
- Coppo, P., Cuker, A., George, J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Jan, 3, 1, 26-37.
- Cox, E.C. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of three additional cases and a short review of the literature. *J S C Med Assoc*. 1966 Dec, 62, 12, 465-470.
- Downes, K.A., Yomtovian, R., Tsai, H.M., Silver, B., Rutherford, C., Sarode, R. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident. *J Clin Apher*. 2004, 19, 2, 86-89.
- Gavrilaki, E., Anagnostopoulos, A., Mastellos, D.C. Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne's Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Front Immunol*. 2019, 10, 337.
- George, J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010 Nov 18, 116, 20, 4060-4069.
- George, J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006, 354, 1927-1935.
- Gurkan, E., Baslamisli, F., Guvenc, B. et al Thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Turkey: a single-center experience of 29 cases. *Clin Lab Haematol* 2005, 27, 121-125.
- Idowu, M., Reddy, P. Atypical thrombotic thrombocytopenic purpura in a middle-aged woman who presented with a recurrent stroke. *Am J Hematol*. 2013 Mar, 88, 3, 237-239.
- Joly, B.S., Coppo, P., Veyradier, A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 May 25, 129, 21, 2836-2846.
- Kinoshita, S., Yoshioka, A., Park, Y.D. et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol*. 2001, 74, 101-108.
- Moschcowitz, E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc. N.Y. Pathol. Soc*. 1924, 24, 21-24.
- O'Brien, T.E., Crum, E.D. Atypical Presentations of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Int J Hematol*. 2002, 76, 5, 471-473.
- Peyvandi, F., Ferrari, S., Lavoretano, S. et al. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004, 127, 433-439.
- Rosove, M.H. Thrombotic microangiopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2014, 43, 797-805.
- Sadler, J.E., Moake, J. L., Miyata, T. et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004, 407-423.
- Schulman, I., Pierce, M., Lukens, A. et al. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood*. 1960, 16, 943-957.
- Sevy, A., Doche, E., Squaricioni, C. et al. Stroke in a young patient treated by alteplase heralding an acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 2011, 26, 152-155.
- Shelat, S.G., Ai, J., Zheng, X.L. Molecular biology of ADAMTS13 and diagnostic utility of ADAMTS13 proteolytic activity and inhibitor assays. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Dec, 31, 6, 659-672.
- Swart, L., Schapkaiz, E., Mahlangu, J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A 5-year tertiary care centre experience. *J Clin Apher*. 2019 Feb, 34, 1, 44-50.
- Tanner, L., Müller, M.M. [Blood Transfusion: a Guide to Clinical Decision Making]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2019 Mar, 54, 3, 194-205.
- Terrell, D.R., Vesely, S.K., Kremer Hovinga, J.A., Lämmle, B., George, J.N. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol*. 2010 Nov, 85, 11, 844-847.
- Torok, T.J., Holman, R.C., Chorba, T.L. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States-analysis of national mortality data. *Am J Hematol*. 1995, 50, 84-90.
- Upshaw, J.D., Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med*. 1978, 298, 1350-1325.
- van Dorland, H.A., Taleghani, M.M., Sakai, K., Friedman, K.D., George JN, Hrachovinova, I., Knöbl, P.N., von Krogh, A.S., Schneppenheim, R., Aebi-Huber, I., Büttikofer, L., Largiadèr, C.R., Cermakova, Z., Kokame, K., Miyata, T., Yagi, H., Terrell, D.R., Vesely, S.K., Matsumoto, M., Lämmle, B., Fujimura, Y., Kremer Hovinga, J.A. Hereditary TTP Registry. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019 Oct, 104, 10, 2107-2115.
- Vesely, S.K., George, J. N., Lammle, B. et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 2003, 102, 60-68.
- Wiernek, S.L., Jiang, B., Gustafson, G.M., Dai, X. Cardiac implications of thrombotic thrombocytopenic purpura. *World J Cardiol*. 2018 Dec 26, 10, 12, 254-266.
- Zander, C.B., Cao, W., Zheng, X.L. ADAMTS13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol*. 2015 Sep, 22, 5, 452-459.

Адрес за кореспонденция:

д-р И. Кади

УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

Клиника по нервни болести

isa_12345@abv.bg