

ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Димитър Рибов

Катедра Предклинични и терапевтични дисциплини, Университет “Проф. Д-р Асен
Златаров”-Бургас, бул. “Проф. Яким Якимов” 1,
Отделение по Вътрешни болести, УМБАЛ-Бургас АД, бул. “Ст.Стамболов” 73,
e-mail: dimitar.ribov@gmail.com

Резюме: Представен е клиничен случай на мъж на възраст 60 години. с тромботична тромбоцитопенична пурпура, настъпила след оперативно лечение на фрактура на патела и продължително приложение на фраксипарин.

Целта на изложението е да се даде повече информация за една рядка нозологична единица, която представлява спешност в хематологията и е почти винаги фатална, ако не се започне веднага правилно лечение. Тя е форма на тромботична тромбоцитопения, характеризираща се със силно намалена активност на протеазата ADAMTS13, която премахва фактора на Фон Вилебранд. Представлява хетерогенен синдром с класическа презентация тромбоцитопения, Соотбs негативна хемолитична анемия, повишена температура, неврологична симптоматика и бъбречна недостатъчност.

Ключови думи: тромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопенична пурпура, клиничен случай.

TROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA CLINICAL CASE REPORT

Dimitar Ribov

Department of Preclinical and Therapeutic Disciplines, University “Prof. dr. Asen Zlatarov”-
Burgas, 1 Prof. Yakim Yakimov boul.,
Department of Internal Medicine, University Hospital Burgas AD, 73 S.Stambolov boul.,
e-mail: dimitar.ribov@gmail.com

Abstract: A clinical case is presented of a 60-year-old man with thrombotic thrombocytopenic purpura that occurred after surgical treatment of a patellar fracture and long-term administration of fraxiparin.

The purpose of the presentation is to give more information about a rare nosological entity that represents an emergency in hematology and is almost always fatal if proper treatment is not started immediately. It is a form of thrombotic thrombocytopenia, characterized by greatly reduced ADAMTS13 protease activity which removes the von Willebrand factor. It represents a heterogeneous syndrome with a classic presentation of thrombocytopenia, Coombs negative hemolytic anemia, fever, neurologic symptoms and renal failure.

Keywords: thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, clinical case.

1. Въведение:

Тромботичната тромбоцитопенична пурпура (ТТП) представлява рядко нарушение на коагулационната система, предизвикано от образуване на микротромби в малките кръвоносни съдове (предимно в бъбреците, сърцето и ЦНС), които нарушават микроциркулацията.

Дължи се на вроден или придобит дефицит на металпротеазата ADAMTS13, отговорен за разкъсването на високомолекулните мултимери на VWF и с последващо активиране на комплементарната система. Характеризира се с тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия, флукутиращи неврологични симптоми, нарушена бъбречна функция и фебрилитет.

Тромботична микроангиопатия (ТМА) е патологична лезия на биопсия. Тя е предполагаема при клинични белези на микроангиопатична хемолитична анемия и тромбоцитопения с белези на органна увреда. ТТП е първична ТМА, характеризираща се с тежък дефицит на ADAMTS13, поради инхибитор (авто АТ) директно срещу ADAMTS13.

Микроангиопатична хемолитична анемия започва от ендотелна увреда и последващо отлагане на фибрин и тромбоцити. Еритроцитите, преминавайки през тази мрежа от фибрин и тромбоцити се фрагментират и се образуват така наречените Шизоцити (белег на интраваскуларна хемолиза). Те се унищожават в слезката от моноцитно макрофагиална система (ММС).

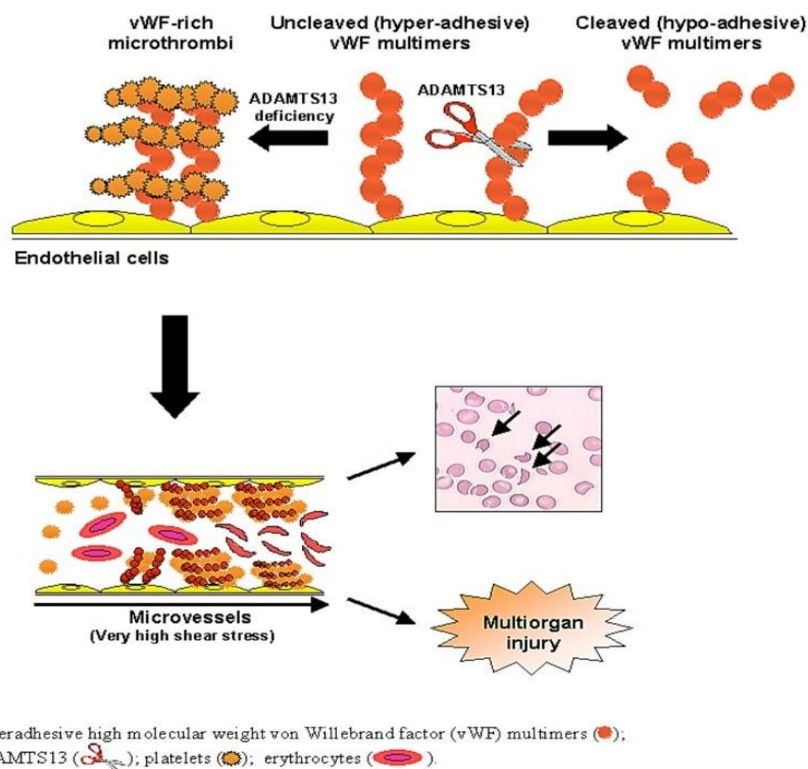
Тромбоцитопенията при това заболяване се получава от отлагане на тромбоцити в микротромби. Обикновено се презентира с $Tr < 10 \times 10^9$, петехии и пурпура, рядко кървене.

2. Цел, задачи и методи:

Целта на настоящия доклад е да се представи на широката аудитория една рядка нозологична единица, която представлява спешност в областта на Клиничната хематология, а именно Тромботичната тромбоцитопенична пурпура (ТТП), и която почти винаги е фатална, ако не се започне своевременно правилно лечение.

ТТП се разделя на вродена – АР (5% от случаите) и придобитата форма. Придобитата форма може да бъде първична (инхибиторни антитела, насочени срещу ADAMTS13) и вторична. Вторичната ТТП бива ХИВ-асоциирана, асоциирана с бременност, медикаментозно-асоциирана, СЛЕ-асоциирана, панкреатит-асоциирана, карциноми, алогенна ТХСК. По начин на протичане ТТП бива остра, хронична и хронично-рецидивираща.

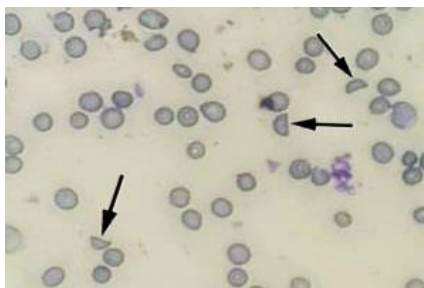
На Фиг.1 може да се види механизма на ТТП. Шизоцитите са посочени с черни стрелки.



Фиг. 1. Характеристика на придобит дефицит на ADAMTS13 при Тромботична микроангиопатия [The French TMA Reference Center, Figshare]

За поставянето на диагнозата ТТП е необходимо да се извърши морфологично изследване на периферна кръв (кръвна натривка), като достатъчно е наличието на тромбоцитопения и Coombs-негативна хемолитична анемия.

На Фиг.2 е представен препарат от кръвна натривка на 60 годишен пациент, изготвен в отделението по Вътрешни болести на 27.05.2022 г., където ясно се виждат диагностичните шизоцити.



Фиг. 2. Шизоцити от кръвната натривка

Други изследвания, които е необходимо да се извършат за поставяне на диагнозата ТТП са ПКК, ДКК, тест на Coombs, лабораторен панел за хемолиза, биохимични изследвания на серум и урина, коагулационен статус.

Като допълнителни изследвания, по възможност и клинична преценка могат да се назначат активност на ADAMTS13 (не се чака резултат за започване на лечение при подозрение за ТТП), вирусология за HBV, HCV, HIV, тест за бременност, ЕКГ и ЕхоКГ (за документиране/мониториране на сърдечна увреда), СТ, MRI, хормонални

изследвания на щитовидна жлеза, скрининг за системен автоимуен процес, фекална проба за патогенна *Escherichia coli* при диарийен синдром, туморни маркери.

Представяне на клиничния случай:

Касае се за мъж на възраст 60 години, който постъпва в отделението по Вътрешни болести на 26.05.2022г. с анамнестични данни за спонтанно настъпили обща отпадналост и лесна уморяемост, датиращи от една седмица. По данни на близките мъжът е с намалено зрение. Преди 1 месец му е извършена оперативна интервенция по повод фрактура на патела. Провежда терапия с Фраксипарин 1 x 0,6 мл с.к./дн. Без анамнеза за придружаващи и минали заболявания.

Обективно състояние: При постъпването се установи леко увредено общо състояние. Кожа и видими лигавици – бледи, с единични петехии по долни крайници. Без патологична находка от статуса на вътрешните органи. Лявото коляно е с оперативен цикатрикс, оток и зачервяване.

На пациента бяха назначени следните параклинични изследвания:

1) *Лабораторни изследвания, извършени на 26.05.2022 г.:*

- Хемоглобин – 61, Хематокрит – 0,16, Левкоцити – 3,6, Тромбоцити – 6, Ретикулоцити – 277;
- Глюкоза, Общ белтък, Албумин, АСАТ, АЛАТ, Алкална фосфатаза, CRP, Серумно желязо, ЖСК, Вит В12 – в норма;
- Общ билирубин – 56, Директен билирубин – 7, ЛДХ – 849, Креатинин – 133; Урея – 9, Урина – уробилиногенурия;

2) *Образни изследвания:* УЗИ на абдомен: Черен дроб – гладки и резки очертания, нормална големина, хомогенна ехоструктура; Жлъчен мехур – спастичен; Слезка – хомогенна структура, нормална големина; Бъбреци – нормална форма и големина, запазен ППИ и дренаж, киста в десен бъбрек – 20 мм; Пикочен мехур – б.о. Аероколия;

3) *Имунохематологично изследване на кръв:* без наличие на ало- и автоеритроантитела. Директен и индиректен Coombs – негативни.

Лабораторните изследвания показаха данни за хемолiza – индиректна хипербилирубинемия, високи стойности на LDH и уробилиногенурия. Без данни за спленомегалия, което говори по-скоро за интравазална хемолiza. Това в съчетание с тромбоцитопенията предполага съмнението за микроангиопатична хемолитична анамения.

Назначено лечение: В отделението се стартира лечение с рехидратация, кортикостероид 1mg/kg на фона на гастропротекция, преливане на прясно замразена плазма (x4), липсва изогрупов съвместим еритроцитен концентрат.

4) *Морфологично изследване на периферна кръв (кръвна натривка),* където ясно се виждат патогномоничните шизоцити (Фиг.2);

5) *Лабораторни изследвания, извършени на 28.05.2022 г.:*

- Хемоглобин – 59, Хематокрит – 0,17, Левкоцити – 3,5, Тромбоцити – 8, Урина – б.о.

Лабораторните изследвания показаха персистиране на анемията и тромбоцитопенията.

Лечение: Дозата на кортикостероида беше увеличена до 1,5mg/kg. Останалата терапия остана същата.

6) *Лабораторни изследвания, извършени на 29.05.2022 г.:*

- Хемоглобин – 59, Хематокрит – 0,16, Левкоцити – 5,6, Тромбоцити – 19.

7) *Лабораторни изследвания, извършени на 30.05.2022 г.:*

- Хемоглобин – 58, Хематокрит – 0,16, Левкоцити – 5,5, Тромбоцити – 12;

- Общ билирубин – 39, Директен билирубин – 6,4, ЛДХ – 849, Креатинин – 103, Урея – 11, Урина – уробилиногенурия.

8) *Лабораторни изследвания, извършени на 31.05.2022 г.:*

- Хемоглобин – 69, Хематокрит – 0,19, Левкоцити – 4,5, Тромбоцити – 11.

Забелязва се леко увеличение на хемоглобина без да е преливан еритроцитен концентрат, поради липса на изогрупова съвместина кръв.

3. Резултати и обсъждане:

Резултатите показват липса на ефект от прилаганото лечение по отношение на микроангиопатичната хемолитична анемия (персистиране на тромбоцитопенията <30x10⁹ л, ЛДХ – без динамика, висок индиректен билирубин). Отчетено е подобрене на неврологичната симптоматика и нивото на хемоглобина. Беше обсъдена необходимостта лечението да продължи с плазмафереза и последващо плазмопреливане на фона на имunosупресия.

При изписването на 31.05.2022 г. от отделението по Вътрешни болести, пациентът бе насочен за хоспитализация в Клиника по Хематологи, където беше продължено лечението по алгоритъм.

4. Изводи:

- За поставяне на диагноза Тромботична тромбоцитопенична пурпура е достатъчно наличието на тромбоцитопения и Coombs-негативна хемолитична анемия;
- Тромбоцитната тромбоцитопенична пурпура трябва да се лекува в условията на спешност;
- При невъзможност за плазмен обмен, да се започне вливане на ПЗП до транспортиране в лечебно заведение с условия за плазмен обмен до 25 мл/кг;
- Плазмен обмен (златен стандарт) - започва се възможно най-рано - (дори само подозрение при микроангиопатична хемолитична анемия и тромбоцитопения) до клинично овладяване на състоянието, PLT > 150 x 10⁹/L и нормализиране на LDH.

Библиография:

1. М. Генова, Ж. Грудева-Попова, Л. Герчева-Кючукова, В. Калева, Г. Балаценко. С. Горанов, Ю. Райнов, Ръководство за диагностика и лечение на хематологичните заболявания, 2016.
2. Weksler, B., Schechter, G., Scott, E. Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology 2nd Edition;
3. George, J.N., Nester, C.M., Syndromes of Thrombotic Microangiopathy, The New England Journal of Medicine, 2014, 371:654-666
4. Figshare, https://figshare.com/articles/figure/Predictive_Features_of_Severe_Acquired_ADAMTS13_Deficiency_in_Idiopathic_Thrombotic_Microangiopathies_The_French_TM_A_Reference_Center_Experience/143707