

A Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Who Completely Fulfills All Pentad: A Case Report

Chalothorn Wannaphut, M.D.*,
Somchai Insiripong, M.D.*

Abstract: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare but serious disease that is characterized by the microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), thrombocytopenia, neurologic abnormalities, kidney impairment and fever, the so-called pentad. So far it has been rarely recognized among Thai patients. And herein, we reported one patient who completely fulfilled all pentad of TTP which was confirmed by the severe deficiency of ADAMTS13 activity. He was a 70 year old Thai man who suddenly developed confusion and disorientation within a day. Besides confusion, the physical examination revealed fever and frank pallor. The blood tests included Hb 7.4 g%, WBC 7,700/mm³, platelet 17,000/mm³, with the MAHA picture on the peripheral blood smear, reticulocyte 4.1%, creatinine 1.3 mg%, GFR 55 ml/min/1.73 m², and the ADAMTS13 factor activity was less than 3%. The computerized tomography of the brain revealed unremarkable study. He was diagnosed as having TTP therefore he was treated with the daily plasmapheresis. The complete fulfillment of all pentad of TTP is not commonly found in most cases who always present with only MAHA, thrombocytopenia with ADAMTS13 deficiency. He dramatically responded to therapy with the complete recovery of all pentad. The plasmapheresis is the highly effective method of treatment for TTP probably because it could remove the large and ultra-large von Willebrand Factor, remove the ADAMTS13 inhibitors and proteolytic inactivators, and replenish ADAMTS13 that is severely lacked in most cases of TTP.

Key words: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Severe ADAMTS13 Deficiency, Plasmapheresis

* Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

บทคัดย่อ: ผู้ป่วย **Thrombotic Thrombocytopenic Purpura** ที่มีอาการครบปฏญ์ลักษณะ: รายงานผู้ป่วย 1 ราย
ชโลธร วรรณพฒ, พ.บ.*, สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.*
* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000
เวชสารโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 2558; 37: 175-78.

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) เป็นโรคที่พบได้น้อยแต่อันตราย ซึ่งลักษณะของโรคประกอบด้วย โลหิตจางแบบ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), เกิดเลือดดำ, อาการผิดปกติทางระบบประสาท, ไตผิดปกติและไข้รวมเรียกว่า ปฏญ์ลักษณะ จนปัจจุบันนี้โรคนี้อยู่มีรายงานน้อยในคนไทยและในการศึกษานี้ เป็นรายงานของผู้ป่วย 1 ราย ที่มีอาการครบปฏญ์ลักษณะของ TTP ซึ่งยืนยันการวินิจฉัยได้โดยตรวจพบการขาด ADAMTS13 activity อย่างรุนแรง ผู้ป่วยเป็นชายไทยอายุ 70 ปีเกิดอาการสับสนทางระบบประสาทและอาการรับรู้ผิดเพี้ยนอย่างกะทันหันในเวลาเพียง 1 วัน นอกจากอาการสับสนแล้ว การตรวจร่างกายยังพบว่าผู้ป่วยมีไข้ และโลหิตจางอย่างชัดเจน ผลการตรวจเลือดพบว่า Hb 7.4 g%, WBC 7,700/mm³, platelet 17,000/mm³, ร่วมกับการพบ MAHA จากการตรวจแผ่นฟิล์มเลือด, reticulocyte 4.1%, creatinine 1.3 mg%, GFR 55 ml/min/1.73 m², และ ADAMTS13 factor activity น้อยกว่า 3% ผลการตรวจสมอง ด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ไม่พบความผิดปกติที่ชัดเจนจึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น TTP และให้การรักษาด้วย plasmapheresis ทุกวัน โอกาสที่จะพบผู้ป่วย TTP ที่มีปฏญ์ลักษณะครบนั้นน้อยเพราะส่วนใหญ่มีแค่เพียง MAHA, เกิดเลือดดำร่วมกับการขาด ADAMTS13 ผู้ป่วยรายนี้ตอบสนองดีต่อการรักษาอาการปฏญ์ลักษณะได้หายไปจนหมดสิ้นการทำ plasmapheresis เป็นวิธีการรักษาโรค TTP ที่มีประสิทธิภาพมาก อาจจะเนื่องจากมันช่วยกำจัด von Willebrand Factor ที่มีขนาดใหญ่ หรือใหญ่มาก ๆ ได้, กำจัดสารต่อต้าน ADAMTS13 และ proteolytic inactivators ได้ และยังแถมช่วยเพิ่มปริมาณ ADAMTS13 ให้แก่ผู้ป่วย TTP ซึ่งมักขาดปัจจัยนี้อย่างรุนแรงเกือบทุกรายได้

คำสำคัญ: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, การขาด ADAMTS13 อย่างรุนแรง, Plasmapheresis

Introduction

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare but serious disease which is classically characterized by the combination of the microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), thrombocytopenia, neurologic abnormalities, renal impairment and fever, the so called pentad⁽¹⁾. But the chance to find the patients who completely fulfill all classical pentad is only around 20%⁽²⁾. The basic pathological mechanism is the formation of the micro thrombi within the small

vessels of any organ due to the over aggregation of the platelets mainly because of the lack of ADAMTS13 factor activity mainly due to its autoantibody, leading to thrombocytopenia as well as the intravascular red blood cell damage and the impaired function of the involved organs such as the brain or kidneys. Its effective treatment has been widely accepted to be the plasmapheresis with an immunosuppressive therapy with steroid whereas the anti-CD20 monoclonal antibody or rituximab is recommended by some experts

in cases of refractoriness to the plasmapheresis⁽³⁾. The neurological manifestations may be found around 60% of cases with the initial presentation of TTP. And they usually completely recover after the patients respond well to the therapy⁽⁴⁾. However some patients may have some permanent neurological abnormalities although other symptoms / signs can recover⁽⁵⁾. Herein, we reported a case of an old man who responded well to the therapy in spite of the initially prominent neurological manifestations.

Case Report

A 70 year old Thai man presented with acute onset of confusion and disorientation for one day. He used to be diagnosed as old CVA with complete recovery and then regularly treated with aspirin 300 mg and depakene 400 mg a day for a few years ago. The body temperature was 37.7 degree Celsius but normal blood pressure. The physical examination revealed the confusional state and frank pallor, but no bruise.

Blood tests: Hb7.4 g%, WBC 7,700/mm³, platelet 17,000/mm³, MCV 93.4 fL, MCH 30.7 pg, RDW 16.1%, N 54%, L 27%, M 13%, with MAHA blood picture, reticulocyte 4.1%, direct antiglobulin test-negative, haptoglobin < 0.07 mg/mL (normal 0.5-2.0), normal coagulogram

BUN 18.3 mg%, creatinine 1.3 mg%, GFR 55 ml/min/1.73 m², AST 30 U/L, ALT 8 U/L, alkaline phosphatase 92 U/L, FBS 116 mg%, LDH 1,917 U/L, albumin 3.9 g%, globulin 3.3 g%

HBsAg, anti-HCV, VDRL and HIV antigen/antibody were all negative.

Urinalysis: protein 2+, RBC 10-20/HPF, WBC 2-3/HPF

ADAMTS13 factor activity < 3% (normal 58-170)

The computerized tomography of the brain revealed several old lacunar infarcts at bilateral basal ganglia, no hemorrhage.

During waiting for the test of ADAMTS13 activity, he was clinically diagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and treated with packed red blood cell transfusion, and then plasma pheresis with fresh frozen plasma replacement every day. The body temperature became normal whereas the confusional state gradually disappeared within one week. The platelet count and creatinine were found to be 131,000/mm³ and 0.79 mg% on the 9th day of admission. Later, platelet count was 265,000/mm³ on the 12th of admission.

He was apparently normal on the physical examination 4 weeks later, and the blood tests included Hb 12.4 g%, WBC 6,900/mm³, platelet 251,000/mm³, MCV 92.1 fL, MCH 29.7 pg, RDW 16.5%, BUN 8.6 mg%, creatinine 0.89 mg%, GFR 87 ml/min/1.73 m², AST 20 U/L, ALT 19 U/L and normal coagulogram.

Discussion

When the patients present with sudden onset of neurological symptoms and severe thrombocytopenia, the essential and important step is firstly to exclude the CNS hemorrhage because it is much more common than TTP and it needs the emergency management otherwise it may be life threatening or result in permanent CNS damage⁽⁶⁾. Our case was shown to be free from CNS bleeding from the CT scan.

Our patient completely fulfills all pentad of TTP, the microangiopathic hemolytic anemia (MAHA),

thrombocytopenia, neurologic abnormalities, renal impairment and fever which has been rarely found because the more common presentations in the majority of TTP patients include just only the MAHA, thrombocytopenia and acquired severe ADAMTS13 deficiency⁽¹⁾.

In the review of the limitation of ADAMTS13 factor, its severe deficiency (less than 10%) can be found only in 33-86% of cases with the clinical diagnosis of TTP while the non-severe deficiency is found in 64-100% of case⁽⁷⁾. Our case is demonstrated to severely lack of ADAMTS13 that is the important underlying pathogenesis of TTP⁽⁸⁾.

The pentad is dramatically improved during the daily plasmapheresis. It is believed it could remove the large and the ultra-large von Willebrand Factor, remove the ADAMTS13 inhibitors or autoantibodies and proteolyticinactivators, and replenish ADAMTS13 activity. Because the underlying pathogenesis is the deficiency of ADAMTS-13 activity, the recommended replacement fluid is plasma or plasma with cryoprecipitate removed⁽⁹⁾.

References

1. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 604-9.
2. พลรังสัดย์กรุดู, เอกรัฐ รัฐฤทธิธำรง, ลลิตานรเศรษฐ์ธาดา, อติศักดิ์ ต้นตวรวิทย์, ชาตรี ชัยอติศักดิ์โสภ, วีระศักดิ์ นาวารวงศ์. ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมา. *วารสารโลหิตวิทยา และเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2556; 23: 217-26.
3. Chemnitz JM, Hallek M, Scheid C. Long-term efficacy of rituximab treatment in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur Oncol Haematol* 2011; 7: 143-7.
4. Burrus TM, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Brain lesions are most often reversible in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurol* 2009; 73: 66-70.
5. Ben-Yehuda D, Rose M, Michaeli Y, Eldor A. Permanent neurological complications in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1988; 29: 74-8.
6. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 660-4.
7. Franchini M, Mannuccio Mannucci P. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus* 2008; 6: 127-35.
8. Kremer Hovinga JA, Lammle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *ASH Education Book* 2012; 2012: 610-6.
9. Nguyen TC, Kiss JE, Goldman JR, Carcillo JA. The role of plasmapheresis in critical illness. *Crit Care Clin* 2012; 28: 453-68.