



Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in multiple myeloma – clinical case presentation and literature review

Ieva Naravaitė¹, Augustė Klišmontaitė¹, Neringa Balčiūnienė¹

¹*Faculty of Medicine, Academy of Medicine, Lithuanian Health Sciences University, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Introduction. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare, life-threatening thrombotic microangiopathy that may present with nonspecific, often neurological symptoms and mimic other acute conditions.

Case presentation. We report a case of a 68-year-old woman with multiple myeloma who developed dysphasia, confusion, and progressive impairment of consciousness leading to coma two days after receiving carfilzomib. Despite normal findings on brain computed tomography, her condition rapidly deteriorated, with seizures and focal neurological deficits. Laboratory tests revealed severe thrombocytopenia and anemia, while brain magnetic resonance imaging demonstrated microhemorrhages. Infectious, metabolic, and structural causes were excluded. Markedly reduced ADAMTS13 activity and the presence of schistocytes in the peripheral blood smear confirmed the diagnosis of TTP. Discontinuation of carfilzomib and initiation of dexamethasone therapy resulted in significant clinical improvement.

Conclusions. This case highlights that TTP may present as unexplained coma, particularly in patients treated with proteasome inhibitors, emphasizing the importance of early recognition and prompt diagnostic evaluation.

Keywords: carfilzomib, multiple myeloma, thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, neurosurgery intensive care unit.

Imuninių mechanizmų nulemta trombotinė trombocitopeninė purpura sergant daugine mieloma – klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga

Ieva Naravaitė¹, Augustė Klišmontaitė¹, Neringa Balčiūnienė¹

¹Medicinos Fakultetas, Medicinos Akademija, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Trombotinė trombocitopeninė purpura (TTP) yra reta, gyvybei pavojinga trombotinė mikroangiopatija, galinti pasireikšti nespecifiniais, dažnai neurologiniais simptomais ir imituoti kitas ūmines būklės.

Atvejo pristatymas. Pristatomas 68 metų pacientės, sergančios daugine mieloma, klinikinis atvejis, kai praėjus dviem dienoms po karfilzomibo skyrimo išsivystė disfazija, sumišimas ir progresuojantis sąmonės sutrikimas iki komos. Nepaisant normalių amžinių galvos smegenų kompiuterinės tomografijos radinių, būklė sparčiai blogėjo, pasireiškė traukuliai ir židininė neurologinė simptomatika. Laboratoriniai tyrimai parodė sunkią trombocitopeniją ir anemiją, o magnetinio rezonanso tyrimo metu stebėtos mikrohemoragijos. Diferencinės diagnostikos metu atmestos infekcinės, metabolinės ir struktūrinės komos priežastys. Nustačius ryškiai sumažėjusį ADAMTS13 aktyvumą ir šistocitus periferiniame kraujyje, diagnozuota trombotinė trombocitopeninė purpura. Nutraukus karfilzomibo vartojimą ir pradėjus gydymą deksametazonu, stebėtas reikšmingas klinikinės būklės pagerėjimas.

Išvados. Šis atvejis pabrėžia, kad TTP gali pasireikšti kaip neaiškios etiologijos koma, ypač pacientams, gydomiems proteasomų inhibitoriais, todėl ankstyvas šios būklės įtarimas ir diagnostika yra kritiškai svarbūs.

Raktažodžiai: karfilzomibas, dauginė mieloma, trombotinė trombocitopeninė purpura, ADAMTS13, neurochirurgijos intensyviosios terapijos skyrius.

1. Įvadas

Trombotinė trombocitopeninė purpura (TTP) yra reta, gyvybei pavojinga trombotinė mikroangiopatija, kuriai būdinga sunki trombocitopenija, mikroangiopatinė hemolizinė anemija ir organų išemija, atsirandanti dėl ryškaus von Willebrand faktoriaus skaidančios metaloproteazės (ADAMTS13) aktyvumo sumažėjimo [1]. Dėl šio fermento stokos kaupiasi itin dideli von Willebrand faktoriaus (vWF) multimerai, kurie skatina trombocitų agregaciją ir mikrotrombų formavimąsi smulkiose kraujagyslėse, sukeldami įvairių organų pažeidimą, ypač centrinėje nervų sistemoje [1, 10]. Pacientams, sergantiems daugine mieloma, TTP pasireiškia itin retai, tačiau tam tikri gydymo metodai gali didinti trombotinės mikroangiopatijos (TMA) riziką [2, 4]. Vienas iš veiksnių, siejamų su padidėjusia TMA rizika, yra karfilzomibas – proteasomos inhibitorius, skiriamas recidyvuojančios ar atsparios dauginės mielomos gydymui [3, 4, 8]. Nors tikslūs patogenezės mechanizmai nėra iki galo aiškūs, manoma, kad svarbų vaidmenį atlieka endotelio pažeida ir mikrovaskulinės hemostazės sutrikimas [4, 8]. TTP klinikinė išraiška yra įvairi ir dažnai nespecifinė, ypač kai vyrauja neurologiniai simptomai [5, 6]. Tokiais atvejais gali pasireikšti sąmonės sutrikimas, kognityviniai pokyčiai, židininė neurologinė simptomatika ar traukuliai, o retais atvejais – koma [5–7]. Dėl šios priežasties TTP gali imituoti kitas ūmines neurologines būkles ir apsunkinti ankstyvą diagnostiką [6, 7].

2. Klinikinis atvejis

68 metų pacientei, sergančiai daugine mieloma, praėjus dviem dienoms po karfilzomibo skyrimo pasireiškė disfazija, sumišimas ir atminties pablogėjimas. Pacientė buvo gydoma Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno Klinikų Neurologijos skyriuje. Laboratoriniuose tyrimuose buvo stebima ryški trombocitopenija (18

$\times 10^9/L$), anemija ir neutropenija, dėl kurių prireikė kraujo komponentų transfuzijų. Galvos smegenų kompiuterinės tomografijos metu ūmios intrakranijinės patologijos nenustatyta.

Vėliau būklė sparčiai blogėjo – sutriko sąmonė, pasireiškė traukuliai, nustatyti teigiami patologiniai Babinskio refleksai abiejose pusėse, sąmonės būklė pagal Glazgo komos skalę (GKS) įvertinta 9 balais. Dėl sąmonės sutrikimo ir komos ji perkelta į intensyviosios terapijos skyrių, kur GKS sumažėjo iki 6 balų, atsirado dešinėsios pusės hemiparezė. Pakartotinė galvos smegenų KT reikšmingų pakitimų neparodė. Blogėjant sąmonei ir vystantis kvėpavimo nepakankamumui, pacientė buvo intubuota.

Nepaisant pakartotinių transfuzijų, trombocitų kiekis toliau mažėjo iki $5 \times 10^9/L$. Tyrimuose buvo stebimi padidėję kepenų fermentai, tačiau normali amoniako koncentracija leido atmesti hepatinę encefalopatiją. Elektroencefalografija epileptiforminio aktyvumo neparodė, o magnetinio rezonanso tyrimo metu nustatytos mikrohemoragijos, būdingos trombotinei mikroangiopatijai. Smegenų skysčio tyrimai, įskaitant infekcinius ir autoimuninius žymenis, buvo neigiami.

Atsižvelgiant į užsitęsusią komą, progresuojančią pancitopeniją ir netipinę neurologinę eigą, įtarta trombotinė trombocitopeninė purpura. Diagnozę patvirtino ryškiai sumažėjęs ADAMTS13 aktyvumas ($0,09$ TV/ml), padidėjusi feritino koncentracija ir 8 proc. šistocitų periferiniame kraujo tepinėlyje.

Pradėtas gydymas deksametazonu, taikytos pakartotinės transfuzijos ir nutrauktas karfilzomibo vartojimas. Atsižvelgiant į klinikinę situaciją ir galimą nepageidaujamų reiškinių riziką, terapinė plazmaferezė nebuvo taikyta, ją numatant kaip atsarginę gydymo galimybę neefektyvumo atveju. Gydymo fone stebėtas reikšmingas klinikinės būklės

pagerėjimas – sąmonė atsistatė (GKS 14), pacientė sėkmingai ekstubuota.

3. Diskusija

Trombotinė mikroangiopatija (TMA) – tai klinikinis sindromas, kuriam būdinga mikroangiopatinė hemolizinė anemija, trombocitopenija ir įvairaus laipsnio organų pažeidimas, išsivystantys dėl mikrovaskulinės trombozės [2]. Šiai grupei priskiriamos bendrą patofiziologinį mechanizmą turinčios, tačiau skirtingos etiologijos ligos, tarp jų trombotinė trombocitopeninė purpura, hemolizinis ureminis sindromas bei antrinės TMA formos, susijusios su įvairiais sisteminiais ar išoriniais veiksniais [2]. Viena plačiausiai literatūroje aptariamų trombotinės mikroangiopatijos (TMA) formų – trombotinė trombocitopeninė purpura – skirstoma į įgimtą ir įgytą formas [1]. Įgimta forma yra reta ir susijusi su genetiniu ADAMTS13 deficitu, tuo tarpu įgyta, sudaranti didžiąją dalį atvejų, yra nulemta autoantikūnų prieš šį fermentą [1, 10]. Įgyta TTP gali būti idiopatinė arba susijusi su provokuojančiais veiksniais, tokiais kaip infekcijos, autoimuninės ligos, nėštumas ar tam tikrų vaistų vartojimas, galinčiais inicijuoti ar sustiprinti autoimuninį atsaką, lemiantį šios būklės išsivystymą [1, 10].

Trombotinė trombocitopeninė purpura įtariama nustačius mikroangiopatinės hemolizinės anemijos ir trombocitopenijos derinį. Hemolizė nustatoma remiantis periferinio kraujo tepinėlio radiniais (šistocitais) bei laboratoriniais rodikliais, tokiais kaip padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas, sumažėjęs haptoglobino kiekis ir retikulocitozė. Siekiant atmesti autoimuninę hemolizės kilmę, gali būti atliekamas tiesioginis Kumbso mėginys, kuris paprastai būna neigiamas. Bendrajame kraujo tyrime nustatoma trombocitopenija, kuri paprastai yra vidutinio ar sunkaus laipsnio. Be šių pagrindinių požymių, dažnai nustatomas įvairaus laipsnio

organų pažeidimas, dažniausiai pasireiškiantis neurologiniais simptomais [5–7]. Galutinė diagnozė patvirtinama nustačius ryškiai sumažėjusį ADAMTS13 aktyvumą (< 10 proc.), kuris laikomas diagnostiniu kriterijumi [10].

Trombotinės mikroangiopatijos diferencinė diagnostika išlieka reikšmingu klinikiniu iššūkiu dėl persidengiančių ir dažnai nespecifinių klinikinių bei laboratorinių požymių [2]. Tarp pagrindinių diferencijuotinių būklių išskiriamas hemolizinis ureminis sindromas, kuriam būdingas ryškesnis inkstų pažeidimas ir dažnai infekcinė kilmė [1, 2]. Taip pat svarbu atmesti diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją – antrinę kraujo krešėjimo sutrikimą, kuriam būdinga išplitusi intravaskulinė koaguliacija ir krešėjimo faktorių sunaudojimas, pasireiškiantis pailgėjusiu krešėjimo laiku, sumažėjusiu fibrinogeno kiekiu ir padidėjusia D-dimerų koncentracija kraujyje [2, 10]. Neretai ūmi trombotinė trombocitopeninė purpura manifestuoja neurologine simptomatika ir gali imituoti ūmines neurologines būkles, todėl diferencinės diagnostikos tikslais dažnai atliekami galvos smegenų KT ar MRT tyrimai, siekiant atmesti ūminį išeminį pažeidimą [6, 7]. Esminę reikšmę diferencinei diagnostikai turi ADAMTS13 aktyvumo nustatymas, leidžiantis atskirti trombotinę trombocitopeninę purpurą nuo kitų TMA formų [10].

Literatūroje daugėja duomenų, rodančių, kad vaistai gali būti susiję su trombotinės mikroangiopatijos išsivystymu tiek tiesiogiai sukeldami endotelio pažeidimą, tiek veikdami kaip trombotinės trombocitopeninės purpuros provokuojantys veiksniai [4, 8]. Vaistų sąlygotas tiesioginis endotelio pažeidimas lemia mikrovaskulinės hemostazės sutrikimą ir mikrotrombų formavimąsi [4,8]. Tuo tarpu vaistų išprovokuotos trombotinės trombocitopeninės purpuros atveju patogenezė atitinka įgytos trombotinės trombocitopeninės

purpuros mechanizmą, kai vaisto sukeltas imuninės sistemos aktyvinimas lemia autoantikūnų prieš ADAMTS13 susidarymą ir jo aktyvumo sumažėjimą [10]. Tarp šių vaistų vis dažniau minimi onkologinių ligų gydymui skiriami preparatai, įskaitant proteasomų inhibitorių – karfilzomibą [3, 4, 8]. Karfilzomibo sukelta trombotinė mikroangiopatija yra reta, tačiau kliniškai reikšminga komplikacija [4, 8]. Nors tikslūs jos vystymosi mechanizmai nėra iki galo aiškūs, manoma, kad šis vaistas gali sukelti endotelio pažeidimą ir sutrikdyti mikrovaskulinę hemostazę, skatinant trombocitų agregaciją ir mikrotrombų formavimąsi smulkiose kraujagyslėse [4, 8]. Vis dėlto pavieniais atvejais nustatomas ir ryškus ADAMTS13 aktyvumo sumažėjimas, todėl klinikinė eiga gali atitikti trombotinės trombocitopeninės purpuros požymius [8, 10]. Pažymėtina, kad klinikiniame tyrime, kuriame karfilzomibas buvo skiriamas kaip monoterapija recidyvuojančiai ar atspariai dauginės mielomos formai gydyti, TMA atvejų nenustatyta, tačiau fiksuotas reikšmingas su gydymu susijęs toksiskumas, įskaitant dažną anemiją, trombocitopeniją bei retesnius inkstų funkcijos sutrikimus [9].

Trombotinė trombocitopeninė purpura yra ūmi, gyvybei pavojinga būklė, todėl jos gydymas turi būti pradėtas nedelsiant, vos tik ją įtarus [1, 10]. Pagrindinis gydymo metodas yra terapinė plazmaferezė, kurios metu pašalinami cirkuliuojantys autoantikūnai prieš ADAMTS13 ir atkuriamas šio fermento aktyvumas [1, 10]. Nors plazmaferezė yra efektyvus gydymo metodas, jos metu kartu su autoantikūnais gali būti pašalinami ir krešėjimo faktoriai bei imunoglobulinai, todėl galimos komplikacijos, tokios kaip kraujavimas, trombozė, alerginės reakcijos ar anafilaksija [10]. Greta etiologinio gydymo papildomai skiriamas imunosupresinis gydymas, dažniausiai

gliukokortikoidais, o sunkesniais ar atspariais atvejais – rituksimabu [1, 10]. Gydymas laikomas veiksmingu, kai trombocitų kiekis viršija apatinę normos ribą ($> 150 \times 10^9/L$) ir stebimas laktatdehidrogenazės koncentracijos sumažėjimas ($< 1,5$ viršutinės normos ribos) nutraukus plazmaferezę [10]. Esant vaistų išprovokuotai trombotinės trombocitopeninės purpuros formai, būtina nedelsiant nutraukti galimai ją sukėlusio vaisto vartojimą [4, 8, 10]. Pažymėtina, jog remiantis Amerikos aferezės draugijos (ASFA) rekomendacijomis, terapinės plazmaferezės taikymas vaistų sukeltos, su endotelio pažeida susijusios trombotinės mikroangiopatijos atvejais vertinamas nevienareikšmiškai (III–IV kategorija), todėl gydymo taktika turi būti individualizuota [10].

4. Išvados

Apibendrinant, trombotinė mikroangiopatija diagnostiniu požiūriu išlieka sudėtingas sindromas, apimantis skirtingus ir tarpusavyje persidengiančius mechanizmus, o trombotinė trombocitopeninė purpura yra gyvybei pavojinga šio sindromo forma, reikalaujanti skubaus gydymo. Nors vaistų sukelta trombotinė mikroangiopatija dažniausiai siejama su endotelio pažeida, tam tikrais atvejais galimas ir įgytos trombotinės trombocitopeninės purpuros mechanizmas. Dėl šios priežasties kiekvieną klinikinį atvejį reikia vertinti individualiai, siekiant tiksliai nustatyti patogenezę ir parinkti tinkamiausią gydymo taktiką.

Literatūros šaltiniai

1. Elsevier Point of Care. Thrombotic thrombocytopenic purpura [Internet]. Amsterdam: Elsevier; updated 2025 Jan 10. Available from: <https://www.elsevier.com/resources/point-of-care/clinical-overview/thrombotic-thrombocytopenic-purpura>

2. Hanna R, Gibney R, Boysen-Osborn M, et al. Thrombotic microangiopathies. *Emerg Med Clin North Am.* 2025;43(3):407-420. doi:10.1016/j.emc.2025.03.008. Epub 2025 May 27. PMID: 40610058.
3. Shah C, Bishnoi R, Wang Y, et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. *Oncotarget.* 2018;9:23704-23717. doi:10.18632/oncotarget.25281. PMID: 29805768; PMCID: PMC5955098.
4. Chen C, Li Y, Shi P, et al. Proteasome inhibitors related thrombotic microangiopathy: a systematic and comprehensive review. *Blood Cancer J.* 2024;14:196. doi:10.1038/s41408-024-01182-9
5. Zhu H, Liu JY, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with neurological impairment: a review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(49):e31851. doi:10.1097/MD.00000000000031851
6. Zhang Z, He M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as stroke mimics with normal diffusion-weighted MRI. *BMC Neurol.* 2023;23:435. doi:10.1186/s12883-023-03489-9
7. Yap LE, Chen H, Ganji S, et al. Focal status epilepticus and extreme delta brush associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurohospitalist.* 2024;14(3):356-360. doi:10.1177/19418744241245454
8. Eigbire-Molen O, Hermelin D, Blackall D, et al. Carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy: focus on pathogenesis. *J Med Cases.* 2022;13(6):274-280. doi:10.14740/jmc3932
9. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(14):2817–2825. doi:10.1182/blood-2012-05-425934
10. Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Matsumoto M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17020. doi:10.1038/nrdp.2017.20