

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.039

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.039>

## 获得性血栓性血小板减少性紫癜 2 例及文献复习

吴娜<sup>1</sup>, 齐林<sup>2</sup>, 成志勇<sup>2</sup>, 赵亚玲<sup>1</sup>, 潘玉夏<sup>3</sup>, 王素云<sup>4</sup>

(1. 定州市人民医院血液内科, 河北 定州 073000; 2. 保定市第一医院血液内科, 河北 保定 071000;  
3. 河北医科大学第二医院血液内科, 石家庄 050000; 4. 深圳市龙华区中心医院血液内科, 广东 深圳 518000)

**[摘要]** 获得性血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)发病凶险, 病死率极高, 早期容易误诊。本文回顾性分析2例TTP患者的临床资料及诊治经过并复习相关文献。患者均为中年女性, 均存在血小板减少、微血管病性溶血性贫血、神经系统症状, 血管性血友病因子裂解蛋白酶(vWF-cp/ADAMTS13)活性极度降低(<10%), 抑制物阳性。在给予血浆置换、糖皮质激素和/或利妥昔单抗治疗后, 患者病情恢复。获得性TTP诊断依赖临床特征及ADAMTS13活性重度减低、抑制物阳性而确诊, 治疗以血浆置换联合糖皮质激素和/或利妥昔单抗等, 积极控制原发病是获得性TTP抢救成功并减少复发的关键。

**[关键词]** 紫癜; 血栓性血小板减少性; 血管性血友病因子裂解蛋白酶; 血浆置换

## Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Two case reports and literature review

WU Na<sup>1</sup>, QI Lin<sup>2</sup>, CHENG Zhiyong<sup>2</sup>, ZHAO Yaling<sup>1</sup>, PAN Yuxia<sup>3</sup>, WANG Suyun<sup>4</sup>

(1. Department of Hematology, Dingzhou People's Hospital, Dingzhou Hebei 073000; 2. Department of Hematology, Baoding No.1 Hospital, Baoding Hebei 071000; 3. Department of Hematology, 2nd Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000; 4. Department of Hematology, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen Guangdong 518000, China)

**Abstract** Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is dangerous with a high mortality rate and it is easy to be misdiagnosed early. This paper retrospectively analyzed the clinical data, diagnosis and treatment of 2 patients with TTP, and reviewed the relevant literature. They were middle-aged women with thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, nervous system symptoms, and extremely low activity of vWF-CP / ADAMTS13 (<10%) with positive inhibitory substance. After treatment with plasmapheresis, glucocorticoids, and/or rituximab, the patient recovered. The diagnosis of acquired TTP depends on the clinical characteristics, severe reduction of ADAMTS13 activity and positive inhibitory substance, and the treatment of plasma exchange

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-05

通信作者 (Corresponding author): 王素云, Email: [suyunwcn@163.com](mailto:suyunwcn@163.com)

基金项目 (Foundation item): 河北省医学科学研究计划 (20170100). This work was supported by the Medical Science Research Program of Hebei Province, China (20170100).

combined with glucocorticoid and/or rituximab. Active control of primary disease is the key to successful rescue of acquired TTP and reduce recurrence.

**Keywords** purpura; thrombotic thrombocytopenic; ADAMTS13; plasmapheresis

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种少见的血栓性微血管病<sup>[1]</sup>,大部分患者起病急骤,病情危重,临床症状不典型,以前诊断主要依靠典型的“五联症”(包括微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经系统症状、发热、肾脏损害),或“三联征”(具备前3项)。目前研究发现该病血管性血友病因子裂解蛋白酶(von Willebrand factor cleaving protease, vWF-cp/ADAMTS13)活性明显降低,导致超大分子量微血管内血管性血友病因子(UL-vWF)形成,血小板黏附增加,形成微血栓,进而导致血小板减少及多脏器损伤<sup>[2-3]</sup>。本文报道2例抢救成功的获得性TTP诊治经过,并对获得性TTP的诊断及治疗进展进行相关文献复习。

## 1 临床资料

### 1.1 病例1

患者,女,47岁,主因“发热伴面色苍白、尿色加深5 d,神志不清2 d”入院。患者于5 d前无明显诱因出现发热,伴流涕、面色苍白、乏力,尿色加深,呈葡萄酒色,当地给予抗感染治疗1 d(具体不详),效果欠佳。2 d前出现一过性神志不清,无抽搐、躁动、谵语,就诊于当地医院,查血常规:白细胞(white blood cell, WBC) $4.59 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(hemoglobin, HGB)78 g/L,血小板(platelets, PLT) $12 \times 10^9/L$ ,外周血涂片可见破碎红细胞,为进一步治疗,转入河北医科大学第二医院。查体:体温(T) $38.4^\circ C$ ,脉搏(P)87次/min,呼吸(R)20次/min,血压(blood pressure, BP)158/82 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神志不清,呼之不应,压眶有反应,查体欠合作,重度贫血貌,全身皮肤巩膜轻度黄染,全身皮肤可见散在出血点及瘀斑,浅表淋巴结未触及,两肺呼吸音清,未闻及干湿性罗音,心率87次/min,律整,各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹平软,肝脾肋下未触及。双下肢无水肿。复查血常规:WBC  $6.2 \times 10^9/L$ ,红细胞(red blood cell, RBC) $2.1 \times 10^{12}/L$ ,HGB 63 g/L,PLT  $11 \times 10^9/L$ ,网织红细胞(reticulocyte, Ret)10.5%,外周血涂片可见多种红细胞形态,可见破碎红细胞,查尿常规:潜血+,尿胆原

4+,血生化:乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)509 U/L,羟丁酸脱氢酶(hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH)497.6 U/L,肝功能:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)79 U/L,白蛋白(albumin, ALB)36.4 g/L,间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)30.72  $\mu\text{mol}/L$ ,肾功能正常,自身抗体及免疫球蛋白正常,Coombs试验阴性,ADAMTS13活性 $<10\%$ ,抑制物阳性。骨髓象:骨髓增生活跃,粒细胞与红系细胞比例减低,粒细胞占41%,红系细胞比例增高,占50%,可见红细胞碎片,巨核细胞不少,部分可见成熟受阻。诊断:获得性TTP。给予血浆置换2 000 mL 1次/d,甲泼尼龙500 mg 1次/d冲击治疗3 d后减量维持治疗,支持对症处理,患者于治疗第3天意识恢复,血红蛋白、血小板回升,乳酸脱氢酶下降,肝功能恢复正常。治疗5 d后血常规复查血常规:WBC  $8.5 \times 10^9/L$ ,HGB 120 g/L,PLT  $186 \times 10^9/L$ ,Ret 2.6%。后当地继续给予利妥昔单抗600 mg 1次/周,共4次。利妥昔单抗用药第3周,复查ADAMTS13活性恢复正常,抑制物转阴。随访1年无复发。

### 1.2 病例2

患者女,33岁,确诊“系统性红斑狼疮”5年,因“头痛、乏力、胸闷气短5 d”入院。患者5年前于河北医科大学第二医院确诊“系统性红斑狼疮”,给予醋酸泼尼松25 mg 1次/d,硫酸羟氯喹0.2 g 2次/d”口服治疗,治疗不规律,期间服用小剂量激素及中药。3个月前就诊于当地中医院,查血常规:WBC  $5.15 \times 10^9/L$ ,HGB 96 g/L,PLT  $231 \times 10^9/L$ ,尿沉渣:潜血2+,蛋白3+,抗核抗体1:1 000,抗ds-DNA抗体1:32,给予中草药治疗,激素患者自行减量。5 d前无明显诱因出现头痛,伴恶心、乏力,活动后胸闷、气短,无发热,无意识障碍。就诊于河北医科大学第二医院,查血常规:WBC  $5.55 \times 10^9/L$ ,HGB 50 g/L,PLT  $9 \times 10^9/L$ 。骨髓象:骨髓增生明显活跃,粒系比例38%,各系比例基本正常,红系细胞比例增多,占55%,以中幼红和晚幼红细胞为主,可见嗜碱性点彩红细胞及碳核红细胞,红细胞碎片易见。全片见巨核细胞40个,形态未见异常。尿沉渣:潜

血3+, 蛋白3+, 红细胞变形率35%, 呈环状、花环状。肝功能: ABL 27.6g/L, TBIL 46.4  $\mu\text{mol/L}$ , IBIL 41.1  $\mu\text{mol/L}$ , 余正常。肾功能正常。脑电图、脑电地形图均为广泛轻度异常。查体: T 37.4  $^{\circ}\text{C}$ , BP 136/93 mmHg, 神清语利, 重度贫血貌, 皮肤黄染, 颜面部可见轻度红斑, 两肺呼吸音清, 未闻及干湿性罗音, 心率84  $\text{min}^{-1}$ , 律整, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹平软, 肝脾未触及。双下肢轻度指凹性水肿。入院第2天, 患者出现神志不清、烦躁、无抽搐、昏迷, 体温正常, 头颅CT未见异常。复查血常规: WBC  $4.46 \times 10^9/\text{L}$ , HGB 45g/L, PLT  $26 \times 10^9/\text{L}$ , Ret 2.1%, 外周血涂片可见多种红细胞形态, 可见破碎红细胞, 血生化: LDH 923U/L, 肝肾功能、心肌酶正常。Coombs试验阴性, ADAMTS13活性<10%, 抑制物阳性。诊断: 1) 系统性红斑狼疮; 2) 获得性TTP。给予血浆置换2 000 mL 1次/d共5次, 甲泼尼龙1 g 1次/d冲击治疗3 d减量维持治疗, 丙种球蛋白2.5 g 1次/d共5 d, 患者治疗2 d后意识恢复。病情稳定后, 加用环磷酰胺0.6 g 1次/周共3次, 改为1/2周, 2周后复查ADAMTS13活性正常, 抑制物转阴, 复查血常规: WBC  $5.3 \times 10^9/\text{L}$ , RBC  $3.16 \times 10^9/\text{L}$ , HGB 98 g/L, PLT  $156 \times 10^9/\text{L}$ , Ret 2.3%。随访1年获得性TTP无复发。

## 2 讨论

TTP是一种少见的临床危重症, 发病率为(4~11)/100万<sup>[1]</sup>, 男女比例1:2。发病机制主要为ADAMTS13酶活性明显降低, 导致UL-vWF形成, 使血小板黏附增加, 形成富血小板微血栓, 引起微血管病性溶血、血小板减少及多脏器损伤。1) 主要诊断指标: 血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$ ; 微血管病性溶血性贫血, 外周血片可见破碎红细胞。2) 次要诊断指标: 发热 $T > 38^{\circ}\text{C}$ ; 特征性神经系统症状; 肾损害。2个主要指标加1个次要指标即可诊断。

TTP可分为遗传性TTP和获得性TTP。约95%以上的TTP病例为获得性TTP, 而遗传性TTP占有所有TTP病例的5%<sup>[2]</sup>。而获得性TTP可能继发于自身免疫性疾病、感染、肿瘤、骨髓移植、药物、妊娠等。本文中2例患者均为获得性TTP, 病例1可能与感染有关, 病例2继发于系统性红斑狼疮。

TTP起病急骤, 当患者出现不能解释的血小板减少和微血管病性溶血性贫血。早期可能只表

现为贫血、出血, 因此可能误诊为溶血性贫血或者血小板减少性紫癜。约60%的患者会出现神经系统症状, 包括头痛、单侧肢体偏瘫、昏迷、癫痫等, 约25%会出现心肌缺血, 甚至心肌梗死, 约35%会出现肠系膜缺血。急性肾损伤的发生率约为10%~27%, 表现为镜下血尿、蛋白尿<sup>[1-3]</sup>。

该病ADAMTS13活性极度降低( $<10\%$ )伴有抑制物阳性为获得性TTP诊断的重要依据。超过95%的获得性TTP患者血清中, 可检测到抗ADAMTS13 IgG<sup>[4]</sup>, 阴性患者可能由于检测方法不灵敏或者存在其他Ig类型的抗ADAMTS13抗体。而自身免疫性疾病、急性肝损伤、妊娠、脓毒症等也可出现ADAMTS13活性下降, 但一般高于10%。检测ADAMTS13活性及抑制物水平时间较长, 不能帮助临床快速诊断获得性TTP。因此需要结合包括外周血涂片中破碎红细胞计数( $>1\%$ ), 乳酸脱氢酶升高, 网织红细胞升高, 以及临床五联征或者三联征等, 可以高度提示TTP。2例患者虽然表现有所不同, 但均具有TTP的主要临床表现。同时ADAMTS13活性极度降低伴抑制物阳性, 诊断获得性TTP明确。而病例2具有系统性红斑狼疮病史, 该病本身可能伴有神经系统症状和血小板减少, 因此ADAMTS13活性极度降低伴抑制物阳性从而明确诊断。

获得性TTP需要与其他可引起微血管病性溶贫和血小板减少的疾病鉴别, 如溶血尿毒症性综合征、弥漫性血管内凝血、妊娠相关并发症(HELLP综合征、妊娠高血压等)。虽然临床表现相似, 但检测到ADAMTS13活性极度降低( $<10\%$ )伴有抑制物阳性可以进行明确诊断<sup>[1]</sup>。

早期诊断及治疗是TTP抢救成功的关键。未经治疗的获得性TTP病死率高达90%。早期血浆置换可将病死率降至20%以下。作为获得性TTP的一线治疗, 可以外源性补充ADAMTS13, 同时可以清除ADAMTS13抗体、免疫复合物和超大分子量vWF<sup>[5]</sup>。早期要给予充足的血浆置换, 建议至少2 000 mL/次或40~60 mL/kg, 1次/d, 至血小板恢复至 $150 \times 10^9/\text{L}$ 以上至少2 d, 同时乳酸脱氢酶逐渐恢复。但单纯血浆输注疗效欠佳, 而与血浆置换交替使用可以提高疗效。同时可联合糖皮质激素冲击治疗(甲基强的松龙1 000 mg/d, 3 d), 然后尽快减量至常规剂量[泼尼松1~1.5 mg/(kg·d)]。近年来, 抗CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)用于治疗获得性TTP, 取得了良好的效果, 并作为一线治疗。利妥昔单抗可减

少血浆置换次数,降低复发风险。有研究<sup>[6]</sup>纳入的16例利妥昔单抗治疗患者与21例未使用利妥昔单抗治疗的患者相比,利妥昔单抗治疗组复发率明显低于未使用利妥昔单抗组。本文病例1于血浆置换联合糖皮质激素治疗后,病情控制,后加用利妥昔单抗治疗,患者ADAMTS13活性恢复正常,抑制物转阴,随访1年无复发。其他免疫抑制剂,包括环孢素A、环磷酰胺、长春新碱,联合血浆置换,对于难治性获得性TTP患者均有一定疗效,对于经济条件受限的患者可以作为一种治疗选择。

随着对获得性TTP发病机制的深入认识,几种新药开始应用于临床。Caplacizumab是首个特异性的治疗获得性TTP的纳米抗体药物,它是一种抗vWF人源性免疫球蛋白,靶向vWF的A1区,阻止其与血小板GP1b结合<sup>[7]</sup>,从而阻断微血管血栓形成。III期临床研究<sup>[8]</sup>结果显示:Caplacizumab治疗组显著缩短了血小板和器官损伤标志物(乳酸脱氢酶、心肌肌钙蛋白、血清肌酐)恢复时间,减少了血浆置换次数及住院天数。相关死亡、复发或主要血栓栓塞事件减少了74%。其主要不良反应为出血风险增加。目前Caplacizumab已获FDA批准上市,并加入到获得性TTP的标准治疗中。

N-乙酰半胱氨酸是一种可以降解超大分子量vWF,阻断血小板聚集和黏附,从而阻断微血管血栓形成的药物<sup>[9]</sup>,但目前报道的治疗反应不一。硼替佐米是蛋白酶体抑制剂,有报道可以用于利妥昔单抗治疗无效的难治性获得性TTP<sup>[10]</sup>,推测其作用机制可能为清除产生ADAMTS13抗体的自体反应性浆细胞(因浆细胞不表达CD20,故这部分患者对利妥昔单抗无反应)<sup>[11]</sup>。

获得性TTP是一系列复杂的病理生理过程,除了要重视获得性TTP本身外,还要注意部分患者存在原发病,如HIV、肿瘤、造血干细胞移植后、自身免疫性疾病等,患者治疗效果不佳或复发可能与原发病有关。

而预防复发是获得性TTP治疗的另一个重要目标,如果ADAMTS13活性在治疗后持续<10%及抑制物阳性是提示疾病复发的独立危险因素,目前利妥昔单抗、硼替佐米等药物的应用降低了疾病的复发率,新药的出现也为获得性TTP的治疗展现了美好的前景。随着对获得性TTP认识水平的提高,诊断及治疗,充分治疗可能明显改善疾病的预后。

## 参考文献

1. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(6): 383-395.
2. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, et al. The international hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura registry: key findings at enrolment until 2017[J]. *Haematologica*, 2019, 104(10): 2107-2115.
3. Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(3): 380-389.
4. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(10): 2486-2495.
5. Racine-Brzostek SE, Shi PA. Emerging roles of adjunct therapies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Transfusion*, 2019, 59(8): 2496-2498.
6. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2016, 127(24): 3092-3094.
7. Maqsood MH, Rubab K, Maqsood MZ. Clinical efficacy and safety profile of caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Cureus*, 2019, 11: e5263.
8. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 335-346.
9. Prasanna N, Scully M. Novel antiplatelet strategies targeting VWF and GPIb[J]. *Platelets*, 2021, 32(1): 42-46.
10. Gómez-De León A, Villela-Martínez LM, Yáñez-Reyes JM, et al. Advances in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: repurposed drugs and novel agents[J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(5): 461-470.
11. Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1): 90-92.

本文引用: 吴娜, 齐林, 成志勇, 赵亚玲, 潘玉夏, 王素云. 获得性血栓性血小板减少性紫癜2例及文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2493-2496. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.039  
**Cite this article as:** WU Na, QI Lin, CHENG Zhiyong, ZHAO Yaling, PAN Yuxia, WANG Suyun. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Two case reports and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(10): 2493-2496. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.039