

·短篇论著·

血栓性血小板减少性紫癜合并急性红系造血功能停滞一例报告并文献复习

孔丹青 殷杰 余自强 周士源 李静 韩悦 王兆铖 阮长耿

苏州大学附属第一医院 江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,血液学技术创新中心 215006

基金项目:国家自然科学青年基金(81600105);江苏省科教强卫工程-临床医学中心(YXZXA2016002)

通信作者:殷杰,Email:yinjie@suda.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.009

Thrombotic thrombocytopenic purpura complicated with acute erythropoiesis dysfunction: a case report and literature review

Kong Danqing, Yin Jie, Yu Ziqiang, Zhou Shiyuan, Li Jing, Han Yue, Wang Zhaoyue, Ruan Changgeng

Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Suzhou, 215006, China

Corresponding author: Yin Jie, Email: yinjie@suda.edu.cn

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是血栓性微血管病(TMA)的一种特殊类型,年发病率约(2~8)/100万^[1],包括遗传性(Upshaw-Shulman综合征)和获得性TTP,后者占大多数,可继发于感染、结缔组织病、恶性肿瘤、妊娠等。TTP属于血液系统少见病,合并急性造血功能停滞极为罕见。我们收治1例合并急性红系造血功能停滞的难治性获得性TTP患者,报告如下并复习相关文献。

病例资料

患者,男,57岁,因“尿色加深2周,伴发热、意识不清1 d”于2017年12月25日入院。患者入院前2周无明显诱因下出现尿色加深,后逐渐感全身乏力,入院前4 d血常规:WBC $4.2 \times 10^9/L$, HGB 72 g/L, PLT $10 \times 10^9/L$, 网织红细胞9.6%;骨髓细胞形态学检查示“有核细胞增生活跃,增生性贫血伴血小板减少”。胸腹部CT示“左肾结石,双肾低密度影,心包少量积液,两侧胸膜增厚”。予血小板10 U输注。既往高血压病史,药物控制可,无其他特殊病史,父母非近亲婚配。入院查体:体温38.2℃,脉率80次/min,呼吸20次/min,血压150/56 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),意识不清,烦躁不安,贫血貌,全身皮肤轻度黄染,有少许散在瘀点,浅表淋巴结无肿大,双侧瞳孔圆形、正常大小,对光反射迟钝,颈无抵抗,心肺听诊无特殊,腹平软,肝、脾肋缘下未触及,生理反射存在,病理反射未引出。血常规:WBC $8.41 \times 10^9/L$, HGB 58 g/L, PLT $8 \times 10^9/L$, 网织红细胞22.8%,破碎红细胞6%;尿常规:潜血++,蛋白+;总胆红素48.2 μmol/L(参考值3.4~

17.1 μmol/L),间接胆红素28.2 μmol/L(参考值1.7~10.2 μmol/L),肌酐96.1 μmol/L(参考值57.0~97.0 μmol/L),乳酸脱氢酶1 275 U/L(参考值120~250 U/L);Coombs试验阴性,血浆游离血红蛋白76.3 mg/L(参考值0~40.0 mg/L);凝血常规(PT、APTT、TT、纤维蛋白原)正常;抗线粒体抗体(AMA)M2++,抗干燥综合征A(SS-A)抗体+;肿瘤指标:细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)2.61 μg/L(参考值0~2.08 μg/L),神经元特异性烯醇化酶(NSE)12.38 μg/L(参考值0~7.00 μg/L),铁蛋白1 268.3 μg/L(参考值21.8~274.6 μg/L);血清肌钙蛋白T 75.46 ng/L(参考值0~14.00 ng/L);ADAMTS13活性0,ADAMTS13抑制物阳性。心电图、心脏超声大致正常。

患者确诊TTP后立即行血浆置换,每日置换1个循环体积血浆量。血浆置换3次后意识障碍无好转且血小板计数无回升,在常规剂量糖皮质激素(甲泼尼龙40 mg/d)基础上加用甲泼尼龙(500 mg/d×3 d)及利妥昔单抗(375 mg/m²每周1次,共4次)。住院第12天血小板计数开始回升,第14天恢复正常(图1)且意识恢复,头部MRI示“左侧半卵圆中心缺血灶”,脑电图示“二半球可见中幅θ波增多,各区慢波频带能级增高”。2 d后停止血浆置换(治疗期间共行血浆置换12次)。住院第16天复查ADAMTS13活性100%,ADAMTS13抑制物阴性。住院第18天出现贫血并进行性加重伴网织红细胞减低(最低0.1%)(图2),红细胞生成素167.03 U/L(参考值2.59~18.50 U/L),叶酸、维生素B₁₂正常,铁蛋白1 421 μg/L,Coombs试验阴性;骨髓象:有核细胞增生

活跃低水平,红系比例2.5%,偶见巨大原红细胞;骨髓白血病免疫分型、染色体正常。IgH、TCR重排阴性。CMV-DNA、EBV-DNA均阴性,微小病毒B19-DNA阳性。骨髓活检病理:增生减低,红系比例明显减低,巨核细胞不少。诊断:急性红系造血功能停滞。予静脉丙种球蛋白及促造血治疗后网织红细胞逐渐升高,血红蛋白逐渐恢复正常。复查ADAMTS13活性100%,血小板计数持续正常。患者出院后甲泼尼龙逐渐减量。目前随访逾5个月,患者无特殊不适,血常规正常,ADAMTS13活性正常。

讨论及文献复习

TTP为一种临床急重症,病情凶险,未接受积极治疗的患者病死率可高达90%,血浆置换的早期应用显著改善了TTP的预后,总生存率可达80%~85%^[2]。TTP的主要发病机制是先天性或者获得性因素导致的ADAMTS13酶的缺乏,微血管内血管性血友病因子(VWF)剪切障碍,形成超大分子VWF多聚体,黏附血小板增加,引发富VWF微血栓形

成,表现出微血管病性贫血、血小板减少及多脏器(如中枢神经系统、肾脏、心脏、胰腺等)功能损伤^[3]。本例患者发病时存在典型的血小板减少、微血管病性贫血、精神症状、肾损害、发热等五联征表现,ADAMTS13活性0%,抑制物阳性,获得性TTP诊断明确。患者无恶性肿瘤、特殊药物应用、感染、结缔组织病等诱发因素,抗核抗体系列提示SS-A、AMA-M2异常,虽然未达到结缔组织病的诊断标准,但提示存在自身免疫功能紊乱,需定期随访。

患者治疗初期对甲泼尼龙冲击及血浆置换反应不佳,血浆置换4d后血小板计数仍低于 $50 \times 10^9/L$,符合难治性TTP诊断标准^[4]。难治性TTP占所有TTP患者的10%~15%。难治性TTP的可选治疗方案包括增加每日血浆置换量或每日血浆置换2次、利妥昔单抗、静脉丙种球蛋白冲击、其他免疫抑制剂(环磷酰胺、环孢素A、长春新碱)、脾切除、N-乙酰半胱氨酸、硼替佐米、重组ADAMTS13、Caplacizumab(人源化的抗VWF的单可变区免疫球蛋白,阻止VWF的A1区与血小板膜糖蛋白GP I b结合)^[3-5]。国外学者推荐利妥昔单

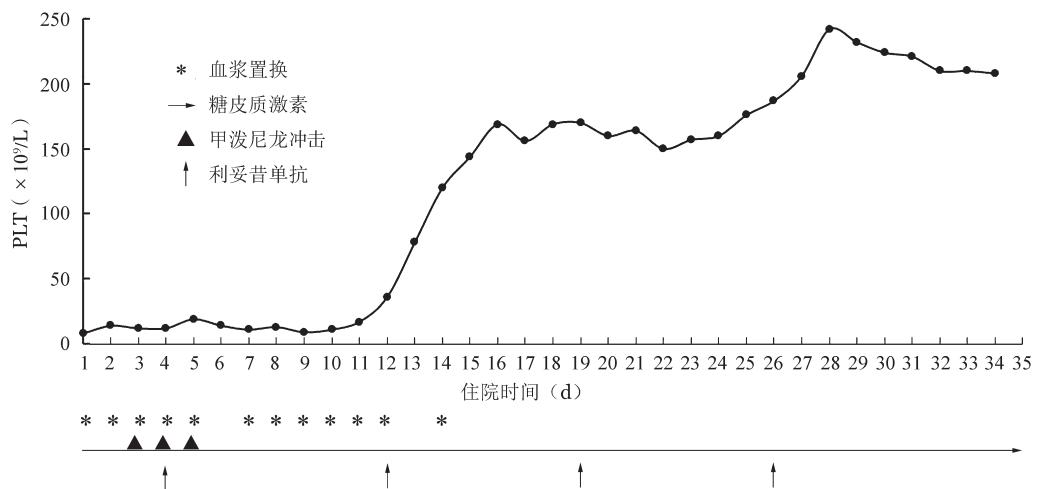


图1 血栓性血小板减少性紫癜患者主要治疗和血小板计数变化

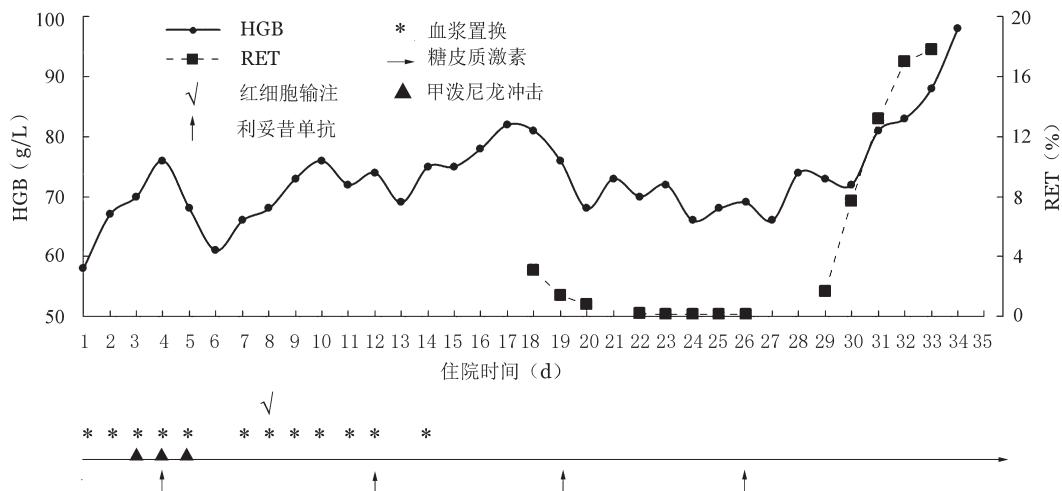


图2 血栓性血小板减少性紫癜患者主要治疗和血红蛋白浓度、网织红细胞(RET)变化

抗作为难治性 TTP 的首选治疗^[4]。利妥昔单抗可靶向清除外周血 B 淋巴细胞^[6], 抑制 ADAMTS13 抗体的生成, 加速血小板恢复, 减少血浆置换次数, 并减少 TTP 复发。对于原发难治 TTP, 常规治疗联合利妥昔单抗的有效率达 82% ~ 100%^[5]。目前利妥昔单抗的推荐剂量为 375 mg/m² 每周 1 次连用 4 次^[4,7]。亦有小剂量利妥昔单抗(100 mg/m²)成功治疗 TTP 的报道^[8]。利妥昔单抗最佳给药频率、剂量、时机及长期疗效的明确等仍有待大样本研究结果。本例患者在血浆置换和甲泼尼龙治疗的基础上, 加用利妥昔单抗最终获得疾病缓解, 随访逾 5 个月, 仍处于持续缓解中。

TTP 的贫血为微血管病性溶血, 表现为血红蛋白下降、骨髓红系增生活跃、网织红细胞明显升高、外周血片破碎红细胞>2%、胆红素增高(以间接胆红素增高为主)、Coombs 试验阴性及血浆结合珠蛋白下降。本例患者在血小板计数恢复正常后出现网织红细胞进行性下降的反常现象, 最终诊断为急性红系造血功能停滞。既往类似病例报道罕见, 通过文献复习, 仅有 1 例 TTP 合并胸腺瘤出现一过性纯红再障的病例报道^[9]。急性红系造血功能停滞病程多为自限性, 预后较好, 常见的病因包括人类微小病毒 B19 感染, 常发生于溶血性疾病患者, 儿童还常发生于某些儿童期病毒感染, 部分药物(苯妥英钠、利福平等)也可致红系造血停滞^[10]。本例患者微小病毒 B19-DNA 阳性, 考虑为人类微小病毒 B19 感染相关的急性红系造血功能停滞。

人类微小病毒 B19 是线状单链 DNA 病毒, 具有红系祖细胞亲嗜性, 可溶解靶细胞并终止红系造血功能, 因此主要侵犯造血系统, 重者导致溶血再障危象。此外, B19 病毒感染与传染性红斑、原发免疫性血小板减少症、急性肝损害、急性心肌炎、系统性红斑狼疮等多种自身免疫病相关^[11]。Kok 等^[12]曾报道 1 例由人类 B19 病毒感染引发的 TTP(无急性造血功能停滞)患者。人类 B19 病毒常见的感染途径包括呼吸道、密切接触、母婴传播和血液制品传播。目前尚未在献血人群中常规开展 B19 病毒检测, 同时缺乏对血制品中人类微小病毒的有效灭活方法, 因此临幊上需要重视该病毒的血源性感染。本例患者在 TTP 治疗过程中出现人类 B19 病毒感染, 不能排除血制品输注途径感染。正常情况下, 人类机体在感染微小 B19 病毒后 1 ~ 2 周可产生特异性抗体而自愈。当免疫缺陷状态时, 病毒感染可能持续存在。治疗多以抗病毒、静脉丙种球蛋白及对症治疗为主。本例患者予促造血治疗及静脉丙种球蛋白输注后, 红系造血功能在 2 周内快速恢复。

总之, 血浆置换和免疫抑制剂的应用提高了 TTP 的疗效并降低了复发率, 但血制品输注所致血源性感染以及免疫抑制治疗相关继发性感染仍值得临幊医生重视。

参 考 文 献

- [1] Said A, Haddad RY, Stein R, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Dis Mon, 2014, 60(10):500-504. DOI: 10.1016/j.disamonth.2014.08.005.
- [2] Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 2010, 115(8):1500-1511. DOI: 10.1182/blood-2009-09-243790.
- [3] Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 2017, 130(10):1181-1188. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431.
- [4] Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan [J]. Int J Hematol, 2017, 106(1):3-15. DOI: 10.1007/s12185-017-2264-7.
- [5] Tanhehco YC, Arepally G, Metjian A. Novel therapeutic approaches for thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Curr Opin Hematol, 2017, 24(6):521-528. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000375.
- [6] McDonald V, Manns K, Mackie IJ, et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(6):1201-1208. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x.
- [7] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11):983-984. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.025.
- [8] Vazquez- Mellado A, Pequeño- Luévano M, Cantu- Rodriguez OG, et al. More about low-dose rituximab and plasma exchange as front-line therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Hematology, 2016, 21(5):311-316. DOI: 10.1080/10245332.2015.1133008.
- [9] Hatama S, Kumagai H, Iwato K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura accompanied by transient pure red cell aplasia and thymoma [J]. Clin Nephrol, 1998, 49(3):193-197.
- [10] Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al. Williams Hematology[M]. 9th Ed, McGraw-Hill Education, 2016:541.
- [11] 邵惠训. 人类微小病毒 B19 感染的最新进展[J]. 医学综述, 2011, 17(20): 3063-3066. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2011.20.008.
- [12] Kok RH, Wolflagen MJ, Klosters G. A syndrome resembling thrombotic thrombocytopenic purpura associated with human parvovirus B19 infection [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(2):311-312. DOI: 10.1086/3188481.

(收稿日期:2018-06-25)

(本文编辑:徐茂强)