

# 我如何治疗移植相关性血栓性微血管病

韩悦

苏州大学附属第一医院血液科, 江苏省血液研究所 215006

通信作者: 韩悦, Email: hanyue@suda.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.002

## How I treat transplant-associated thrombotic microangiopathy

Han Yue

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu

Institute of Hematology, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Han Yue, Email: hanyue@suda.edu.cn

移植相关性血栓性微血管病(TA-TMA)是一种造血干细胞移植后严重的血栓性并发症,表现为微血管性溶血性贫血、外周血小板减少、微循环纤维蛋白沉积、微血管血栓形成、多器官功能衰竭等,可引起肾功能损害及中枢神经系统异常<sup>[1-2]</sup>。TA-TMA在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)中的发生率为0.5%~64%<sup>[3]</sup>,自体造血干细胞移植(auto-HSCT)患者也可发生。患者预后极差,重症患者死亡率高达90%<sup>[2]</sup>。TA-TMA累及多个器官,肾脏受累较常见,表现为肾功能不全<sup>[4]</sup>,累及肺可诱发进行性肺动脉高压<sup>[5]</sup>,累及肠道则可能出现无法控制的消化道出血<sup>[6]</sup>,累及神经系统可出现头痛、癫痫、视觉障碍、意识混乱等症状<sup>[4]</sup>。

本文介绍1例TA-TMA患者的临床诊断和治疗经过,旨在阐述以下TA-TMA的处理观点:①鉴别患者是否存在发展为TA-TMA的危险因素;②重视患者的临床症状;③将临床表现与实验室检查相结合,及时诊断TA-TMA;④诊断疾病以后,尽早进行干预治疗。

患者,女,36岁,骨髓增生异常综合征-伴原始细胞增多(MDS-EB-1),IPSS评分1分(中危-1),IPSS-R评分5.5分(高危)。行单倍型造血干细胞移植(女儿供母亲,骨髓联合外周血干细胞移植)。以改良BuCy+ATG方案(白消安+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白)进行预处理,环孢素A、短程甲氨蝶呤及甲泼尼龙预防移植物抗宿主病(GVHD),肝素、前列腺素E1预防肝窦隙阻塞综合征(VOD)。移植后28d,血常规示“WBC  $2.81 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对计数

(ANC)  $2.49 \times 10^9/L$ 、HGB 96 g/L、PLT  $113 \times 10^9/L$ ”,造血重建良好,骨髓完全嵌合。移植后68d,患者出现皮疹、严重腹泻伴脐周疼痛,24h水样便约1200ml,考虑Ⅲ度急性GVHD。以CD25单抗(巴利昔单抗)联合环孢素A、甲泼尼龙治疗,皮疹与腹泻改善。GVHD缓解2周后,患者出现烦躁不安及一过性呼吸之不应,自行恢复后出现一侧面瘫、顺行性遗忘等神经系统症状,无发热,血压正常,血小板计数由  $91 \times 10^9/L$  降至  $27 \times 10^9/L$ ,血红蛋白由98 g/L降至66 g/L,外周血涂片见4%破碎红细胞,乳酸脱氢酶由394 U/L升至1027 U/L,总胆红素由30.3  $\mu\text{mol/L}$ 升至80.3  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素由16.9  $\mu\text{mol/L}$ 升至46.2  $\mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素由13.4  $\mu\text{mol/L}$ 升至34.1  $\mu\text{mol/L}$ ,血肌酐、血尿酸未见明显异常;尿常规示“尿蛋白++,尿微白蛋白 > 150 mmol/L”;环孢素A血药浓度245  $\mu\text{g/L}$ ;血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS 13)活性正常;血浆补体C5b-9浓度1680  $\mu\text{g/L}$ ;纤维蛋白原0.82 g/L,D-二聚体4.69 mg/L,活化部分凝血活酶时间38.9 s,凝血酶时间20.2 s;巨细胞病毒、EB病毒均为阴性。考虑患者TA-TMA诊断成立,予停用环孢素A,改为甲泼尼龙、麦考酚酸钠等药物抗GVHD,积极行血浆置换,予去纤维蛋白多核苷酸(去纤苷)12  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,静脉丙种球蛋白抗感染、免疫调节,避免应用血管内皮损伤性药物。患者治疗5d后面瘫恢复,治疗1周后神经系统症状消失。治疗第4周,血小板计数回升至  $49 \times 10^9/L$ ,血红蛋白回升至79 g/L,外周血涂片破碎红细胞 < 1%,乳酸脱氢酶322 U/L,总胆红素

10.1 μmol/L, 直接胆红素 5.5 μmol/L, 间接胆红素 4.6 μmol/L, 血浆补体 C5b-9 浓度降至 535 μg/L。患者 TA-TMA 获完全缓解。

### 一、诊断与鉴别诊断

TA-TMA 的明确诊断依靠组织活检, 肾脏病理活检可见肾小球毛细血管网堵塞, 纤维蛋白血栓形成, 肾小球系膜溶解<sup>[7]</sup>。然而绝大多数患者血小板减少, 活检出血风险超过其诊断价值, 故在临床上很难开展肾脏活检, 多依靠临床表现和实验室检查确诊。目前 TA-TMA 尚缺乏统一的诊断标准, 国际上主要包括四个标准(表1)<sup>[8-11]</sup>。临床表现中高血压、乳酸脱氢酶升高、蛋白尿发生较早, 在 TA-TMA 诊断前即可发现, 可作为良好的早期指标指导临床干预, 改善预后。Jodele 等<sup>[11]</sup>研究认为 HGB < 80 g/L、尿蛋白 > 30 g/L、尿蛋白/肌酐比值 > 2、高血压、血清 sC5b-9 高于正常值上限是预后不良的指标。

TA-TMA 与血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的临床表现相似, 主要表现为血小板减少、微血管性溶血性贫血、肾脏和神经系统病变, 但不存在 ADAMTS 13 缺失及 ADAMTS 13 抗体。近年来研究表明, TA-TMA 与非典型溶血尿毒综合征(aHUS)类似, 存在补体通路的异常激活, 血清 sC5b-9 高于正常值上限<sup>[2,12]</sup>, 但 aHUS 缺乏造血干细胞移植病史的基础。移植后的众多并发症(GVHD、感染、VOD 等)错综复杂, 甚至可与 TA-TMA 并存, 但单独的 GVHD、感染、VOD 不存在 TA-TMA 所特有的临床指标(外周血破碎红细胞、终端补体激活、神经系统症状等)。

### 二、发病机制

TA-TMA 发病主要是由于内皮细胞受损, 其危险因素包括: 预处理放化疗、环孢素 A 和他克莫司等钙调磷酸酶免疫抑制剂、雷帕霉素、感染、GVHD 等<sup>[1]</sup>。预处理药物的毒性及全身照射使内皮细胞受损增加了发生 TA-TMA 的风险<sup>[13]</sup>。内皮细胞同时

也是 GVHD 的攻击靶点<sup>[14]</sup>。移植后供者 T 淋巴细胞首先攻击患者的内皮细胞, III/IV 度 GVHD 患者血液循环中的细胞因子、低浓度血管内皮生长因子(VEGF)及凝血通路激活, 导致内皮受损, 诱发 TA-TMA<sup>[1]</sup>。

### 三、治疗

目前 TA-TMA 的治疗尚缺乏统一的标准, 目前比较公认的治疗包括: 撤停钙调磷酸酶免疫抑制剂、治疗性血浆置换、利妥昔单抗、去纤苷、控制诱发因素等<sup>[15-16]</sup>。

1. 撤停钙调磷酸酶免疫抑制剂: 用于治疗 and 预防 GVHD 的神经钙调磷酸酶免疫抑制剂环孢素 A 和他克莫司通常认为与 TA-TMA 相关<sup>[17]</sup>。因此对于使用神经钙调磷酸酶免疫抑制剂的患者, 需要密切监测 TA-TMA 的发生。一旦发生 TA-TMA, 应撤停钙调磷酸酶抑制剂, 改用其他抗 GVHD 药物(包括一线药物甲泼尼龙); 对于糖皮质激素耐药者, 可选择二线药物(抗 CD25 单克隆抗体、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、肿瘤坏死因子受体拮抗剂、抗肿瘤坏死因子单克隆抗体、抗 CD3 单克隆抗体), 甚至可选用三线药物<sup>[18]</sup>。

2. 血浆置换: 血浆置换用于治疗 TA-TMA 仍存在争议。对于 TTP 患者, 血浆 ADAMTS13 缺乏或活性减低且存在相应的抗体, 无法切割大分子量 VWF, 血浆置换是一线治疗选择。然而 TA-TMA 患者 ADAMTS13 水平与活性无明显减低, 而是由于多种因素导致的内皮细胞受损, 故血浆置换治疗 TA-TMA 仍具有争议<sup>[19]</sup>。血浆置换治疗 TA-TMA 的有效率为 0~80%, 死亡率却高达 44%~100%<sup>[1,8]</sup>。血浆置换的疗效通常与病情轻重相关, 病情程度较轻的患者及置换频率增加往往效果相对较好, 有神经系统症状、使用钙调磷酸酶抑制剂、移植后 4 个月内发生的 TA-TMA 预后较差。但由于血浆置换能减轻患者血浆中的炎性因子、因子 H 自身抗体和钙

表1 移植相关性血栓性微血管病国际诊断标准

诊断标准	外周血破碎红细胞	乳酸脱氢酶	肾功能	Coombs 试验	血小板减少	血红蛋白	血清结合珠蛋白	终端补体激活
CTN(2005) <sup>[8]</sup>	≥2个/高倍视野	升高	肌酐高于正常值2倍或肌酐清除率降低50%	阴性	-	-	-	-
IWG(2007) <sup>[9]</sup>	>4%	突然/持续升高	-	-	持续/进行性减少	下降/输血需求增加	减低	-
Cho等(2010) <sup>[10]</sup>	≥2个/高倍视野	升高	-	阴性	持续/进行性减少	下降	减低	-
Jodele等(2015) <sup>[11]</sup>	有	升高	尿蛋白≥300mg/L/高血压	-	减少	下降/输血需求增加	-	sC5b-9升高

调磷酸酶抑制剂等对血管内皮的损害<sup>[11,20]</sup>,有学者提倡在 TA-TMA 早期进行血浆置换。

3. 去纤苷:去纤苷是一种从哺乳动物肺中提取的部分解聚的脱氧核糖核酸,具有抗栓、溶栓和纤溶作用,能修复血管损伤,不会造成严重出血及其他明显不良反应。去纤苷已经成为造血干细胞移植后 VOD 患者的有效治疗药物<sup>[21-22]</sup>,用于 TA-TMA 患者也有一定的疗效<sup>[23]</sup>。标准推荐剂量为 20~40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,至少应用 14 d<sup>[23]</sup>。也有学者推荐小剂量(7.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)应用,其过敏反应及胃肠道不良反应较轻,耐受性更好<sup>[24]</sup>。

4. 利妥昔单抗:利妥昔单抗可用于治疗复发和难治性(或高滴度抑制物)特发性 TTP 患者,用于清除患者体内抗 ADAMTS13 自身抗体。TA-TMA 患者并不存在抗 ADAMTS13 抗体,但有研究者认为存在补体因子 H 自身抗体,推荐利妥昔单抗与血浆置换或去纤苷联合应用,具体机制尚不明确<sup>[18]</sup>。

5. 依库单抗:2015 年 Jodele 等<sup>[11]</sup>首次将补体 C5b-9 升高纳入诊断体系。本中心以往研究显示 TA-TMA 患者血浆补体 C5b-9 和 C3 显著升高<sup>[12]</sup>。移植后早期补体 C5b-9 升高是 TA-TMA 患者预后不佳的指标。既往报道显示,补体抑制剂有希望用于治疗补体失调引起的 aHUS<sup>[25]</sup>。2013 年将补体阻断剂依库单抗首次成功用于治疗 TA-TMA<sup>[26]</sup>。Jodele 等<sup>[27]</sup>研究显示 61% 的 TA-TMA 患者应用依库单抗后获得完全缓解。成年患者的推荐剂量为每周 900 mg,疗程为 4~6 周。治疗期间需每日检测 1 次补体活性(CH50),每周检测 1 次外周血 C5b-9 水平。若治疗有效,CH50、C5b-9 下降,4~6 周后改为维持剂量,每 2 周剂量为 1 200 mg,TA-TMA 征象消失后停药<sup>[11]</sup>。

6. N-乙酰半胱氨酸:目前发现 N-乙酰半胱氨酸可切割内皮表面黏附的 VWF 多聚体,抑制血小板聚集,适用于治疗 TTP<sup>[28]</sup>。对于临床表现与 TTP 相似的 TA-TMA,N-乙酰半胱氨酸的疗效尚有待临床研究。

TA-TMA 是造血干细胞移植后的严重并发症,其发病机制尚不清楚,需要进一步探讨其新的生物标志物,补体通路激活和内皮细胞受损正在进一步研究中,以帮助早期诊断 TA-TMA 和靶向治疗。

#### 参考文献

[1] Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell trans-

- plantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Blood*, 2011, 118(6): 1452-1462. DOI: 10.1182/blood-2011-02-321315.
- [2] Jodele S, Licht C, Goebel J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Blood*, 2013, 122(12): 2003-2007. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501445.
- [3] Kojouri K, George JN. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19(2): 148-154.
- [4] Seaby EG, Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(9): 1489-1500. DOI: 10.1007/s00467-017-3803-4.
- [5] Jodele S, Hirsch R, Laskin B, et al. Pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(2): 202-207. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.022.
- [6] Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as 'novel' target of graft-versus-host disease [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2008, 21(2): 139-148. DOI: 10.1016/j.beha.2008.02.002.
- [7] Troxell ML, Pilapil M, Miklos DB, et al. Renal pathology in hematopoietic cell transplantation recipients [J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(4): 396-406. DOI: 10.1038/modpathol.3801011.
- [8] Ho VT, Cutler C, Carter S, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(8): 571-575. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.06.001.
- [9] Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group [J]. *Haematologica*, 2007, 92(1): 95-100. DOI: 10.3324/haematol.10699.
- [10] Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Transplantation*, 2010, 90(8): 918-926. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181f24e8d.
- [11] Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury [J]. *Blood Rev*, 2015, 29(3): 191-204. DOI: 10.1016/j.blre.2014.11.001.
- [12] Qi J, Wang J, Chen J, et al. Plasma levels of complement activation fragments C3b and sC5b-9 significantly increased in patients with thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(11): 1849-1855. DOI: 10.1007/s00277-017-3092-9.
- [13] Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T, et al. Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(7): 525-531.

- [14] Kennedy GA, Kearey N, Bleakley S, et al. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (4): 699-704. DOI: 10.1038/bmt.2009.233.
- [15] Worel N, Greinix HT, Leitner G, et al. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning: close association with transplant-associated microangiopathy [J]. *Transfus Apher Sci*, 2007, 36(3): 297-304. DOI: 10.1016/j.transci.2007.03.004.
- [16] Sahin U, Ataca Atilla P, Atilla E, et al. An overview of hematopoietic stem cell transplantation related thrombotic complications [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 107: 149-155. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.09.004.
- [17] Holler E, Kolb HJ, Hiller E, et al. Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 1989, 73(7): 2018-2024.
- [18] Dvorak C, Higham C, Shimano K. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric hematopoietic cell transplant recipients: a practical approach to diagnosis and management [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:133. DOI: 10.3389/fped.2019.00133.
- [19] Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010, 19(3): 242-247. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283378f25.
- [20] Béland S, Vallin P, Désy O, et al. Effects of alloantibodies to human leukocyte antigen on endothelial expression and serum levels of thrombomodulin [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(5): 1020-1031. DOI: 10.1111/jth.13661.
- [21] Benimetskaya L, Wu S, Voskresenskiy AM, et al. Angiogenesis alteration by defibrotide: implications for its mechanism of action in severe hepatic veno-occlusive disease [J]. *Blood*, 2008, 112(10): 4343-4352. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149682.
- [22] 吴德沛. 我如何治疗造血干细胞移植后重度肝窦阻塞综合征 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(8): 640-642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.002.
- [23] Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29 (6): 542-543. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703414.
- [24] Devadas S, Toshiwal M, Bagal B, et al. Successful treatment of transplant associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) with low dose defibrotide [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2018, 34(3): 469-473. DOI: 10.1007/s12288-017-0904-y.
- [25] Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(5): 544-546. DOI: 10.1056/NEJMc0809959.
- [26] Peffault de Latour R, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(2): 279-280. DOI: 10.1111/bjh.12202.
- [27] Jodele S, Fukuda T, Vinks A, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(4): 518-525. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.12.565.
- [28] Chen J, Rehemian A, Gushiken FC, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(2): 593-603. DOI: 10.1172/JCI41062.

(收稿日期:2020-02-26)

(本文编辑:徐茂强)