

## 造血干细胞移植后ADAMT13活性缺失 血栓性微血管病一例报告附文献复习

李渭阳 李晓莉 何雪峰 马骁 韩悦 吴德沛 孙爱宁

**Thrombotic microangiopathy with lack of ADAMT13 activity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review** Li Weiyang, Li Xiaoli, He Xuefeng, Ma Xiao, Han Yue, Wu Depei, Sun Aining

Corresponding author: Sun Aining, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou 215006, China. Email: ainingsun123@sina.com

血栓性微血管病(TMA)是以微血管性溶血、血小板减少、微血管血栓形成和多器官功能损害为表现的临床综合征,常引起肾功能损害及中枢神经系统异常,主要包括血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、溶血性尿毒综合征(HUS)等。移植相关TMA(TA-TMA)是造血干细胞移植(HSCT)后的严重并发症之一,其特点为起病隐匿、进展迅速、病死率高、早期诊断困难。TA-TMA患者的血管性血友病因子(VWF)蛋白裂解酶(ADAMT13)活性正常或轻度降低<sup>[1]</sup>,目前普遍认为ADAMT13缺失不是TA-TMA的主要发病机制<sup>[1-2]</sup>。近期我院成功治疗一例ADAMT13活性缺失的异基因HSCT(allo-HSCT)后并发TMA急性粒-单核细胞白血病患者,报告如下并进行文献复习。

### 病例资料

患者,男,43岁,因“低热伴乏力”于2016年3月15日在我院初次就诊,血常规:WBC  $25.42 \times 10^9/L$ ,HGB 114 g/L,PLT  $29 \times 10^9/L$ 。骨髓象:增生活跃,原始细胞占0.870,POX染色阳性;免疫分型示粒、单核系表达;多重PCR检出CBFβ-MYH11融合基因转录本;染色体核型:46,XY,inv(16)[4]/46,XY[6];急性髓系白血病(AML)基因突变阴性。诊断为急性粒-单核细胞白血病(AML-M<sub>4</sub>),1个疗程IA方案[去甲氧柔红霉素(IDA)+阿糖胞苷(Ara-C)]化疗后达完全缓解,之后分别以FA(氟达拉滨+Ara-C)、IAG(IDA+Ara-C+G-CSF)

方案巩固1个疗程。2016年7月12日起行改良Bu/Cy方案(白消安+Ara-C+环磷酰胺)预处理,2016年7月21日回输HLA同胞全相合骨髓+外周血造血干细胞。移植期间应用环孢素A(CsA)、短程甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病(GVHD),应用肝素、前列腺素E1预防肝静脉闭塞症。回输后第12天(+12 d)粒系造血重建,+14 d巨核系造血重建。移植后无明显GVHD表现,CsA缓慢减量。2016年12月患者出现胸闷、气促,胸部CT示肺部感染伴皮下及纵膈气肿。1周后复查高分辨CT示闭塞性细支气管炎表现。肺功能检查:限制性通气,弥散功能障碍。诊断肺部GVHD合并感染,予抗感染、甲泼尼龙、CsA治疗后好转出院,院外继续口服CsA、小剂量甲泼尼龙抗GVHD治疗。

2017年2月4日患者因“饮食油腻后腹泻1周”再次入院。患者每日排黄色糊状便4~5次,总量600~800 ml,无黏冻样大便,无里急后重,无腹痛,便常规检查未见脓细胞、红细胞及霉菌。入院首次血常规:PLT  $32 \times 10^9/L$ ,HGB 106 g/L;入院后1周内PLT降至 $8 \times 10^9/L$ ,HGB降至63 g/L,网织红细胞比例逐渐增高至2.56%,外周血涂片破碎红细胞占2%;LDH 415 U/L(正常参考值115~220 U/L),总胆红素升高至36.2 μmol/L(正常参考值5.1~20.0 μmol/L),血肌酐42~72 μmol/L(正常参考值44~120 μmol/L);溶血检查(血浆游离血红蛋白、糖水试验、酸溶血试验、异丙醇试验、血红蛋白电泳、血红蛋白F、血红蛋白A<sub>2</sub>、G-6-PD荧光斑点试验、红细胞渗透脆性试验、直接Coombs试验)未见异常,抗核抗体全套阴性,DIC筛查无异常。多次尿常规检查蛋白、潜血均阴性。入院后第3天患者出现头痛、失眠等轻度精神症状,血压145/95 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),头颅MRI未见异常,ADAMT13活性为0,ADAMT13抑制物阳性,血浆可溶性膜攻击复合物(sC5b-9)浓度333 μg/L(正常参考值<300 μg/L)。供者ADAMT13活性正常。临床诊断:①I度肠道GVHD;②TMA。立即停用CsA,换用吗替麦考酚酯(MMF)抗GVHD,并予甲泼尼龙(1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、血浆置换等治疗。治疗3周(血浆置换5次)后好转出院,PLT升至 $60 \times 10^9/L$ ,HGB升至78 g/L,总胆红素降至7.8 μmol/L,LDH降至182 U/L。末次血浆置换后第5天复查:ADAMT13活性100%,ADAMT13抑制物阴性。

### 讨论及文献复习

本例患者诊断为AML-M<sub>4</sub>,在第1次完全缓解后行同胞全相合HSCT。移植后第5个月出现闭塞性细支气管炎伴感染,考虑肺部GVHD,抗GVHD及抗感染治疗后好转,以小

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.015

基金项目:国家自然科学基金(81570138);国家临床重点专科建设项目;江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省科技厅生命健康专项(BL2012005)

作者单位:215006 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;血液学协同创新中心

通信作者:孙爱宁,Email:ainingsun123@sina.com

剂量糖皮质激素、CsA维持治疗。移植后第6个月出现轻度肠道GVHD合并ADAMTS13活性缺失的TMA,通过调整药物(换用MMF)、足量糖皮质激素及充分的血浆置换后好转。

TA-TMA与TTP均属于TMA范畴,二者有许多共同的临床特征,但发病机制和临床病程不同。TTP分为先天性和获得性,其中获得性占绝大多数;获得性TTP继发于自身抗体引起的ADAMTS13活性严重降低<sup>[3]</sup>。据此,本例患者的诊断似乎符合获得性TTP。而TA-TMA发生于HSCT后,患者ADAMTS13活性一般正常或轻度降低(特别是在急性重度溶血的情况下),但不会发生严重降低<sup>[1,4]</sup>。虽然公认TA-TMA是由移植相关药物、免疫炎症等因素导致的微小血管内皮损伤而触发的多系统疾病,但其发病机制尚未完全明确,至今尚无统一的诊断标准。Jodele等<sup>[5]</sup>证实TA-TMA患者存在补体调节缺陷,发现CFHR1基因缺失导致C5转化酶活性失控,另外中和因子H的自身抗体也可导致旁路途径C3转化酶失控,提示补体激活在TA-TMA发病机制具有突出作用。那么,从此例患者的病程和补体sC5b-9水平来看,诊断似乎也可考虑TA-TMA。

TTP患者ADAMTS13严重缺乏时,在微血管中剪切应力作用下展开的VWF超大多聚体可激活补体,并在TTP小鼠模型中证实存在补体激活产物<sup>[6]</sup>。此外,急性TTP患者也存在补体激活标志物C3a、C5a、sC5b-9循环水平升高<sup>[7]</sup>。由此看来,TA-TMA与TTP在病理过程中均可能存在补体激活,研究者们只是从病程特点和ADAMTS13活性等方面把TA-TMA独立出来,但二者的病理学特征和临床表现相似。由于本例患者既往无TTP病史,且病程发生于HSCT后,同时有GVHD的免疫炎症诱发因素,因此本例患者亦可诊断为TA-TTP。TTP需要早期进行血浆置换,为了避免漏诊而延误治疗,在有TMA迹象的HSCT患者中检测ADAMTS13活性是必要的<sup>[4]</sup>。

获得性TTP的诊断并不困难,主要根据ADAMTS13抑制物导致其活性显著降低的特异性检查及TMA共有的临床表现<sup>[3]</sup>。TA-TMA的发病机制未完全明确,目前主要强调移植相关因素导致的血管内皮损伤,明确诊断仍依赖于组织病理学检查。由于HSCT后组织病理学诊断困难,导致TA-TMA的非侵入性诊断标准的发展,这些标准已数次更新。除了经组织活检确诊的微血管病外,Jodele等<sup>[8]</sup>总结了新的包括“可能性”的诊断标准:①LDH高于正常上限;②蛋白尿:随机尿液(清晨首次尿液最佳)分析尿蛋白浓度 $\geq 300$  mg/L;③继发性高血压:成人血压 $\geq 140/90$  mmHg;④新发的小血小板减少症:PLT $< 50 \times 10^9$ /L或下降比例 $\geq 50\%$ ;⑤新发的贫血:HGB低于正常下限或需要输血支持;⑥间接的微血管病证据:外周血出现破碎红细胞;⑦补体激活:sC5b-9血浆浓度超过正常上限。此项研究建议将蛋白尿 $\geq 300$  mg/L和继发性高血压作为肾损伤的早期标志。当HSCT后的患者发生LDH升高、蛋白尿和严重高血压时,应该怀疑TA-TMA,因为其他指标(如碎裂细胞)出现在疾病后期,神经系统症状主要出现于严重多脏器TA-TMA

中。血浆sC5b-9浓度异常增高和蛋白尿是TA-TMA患者预后不良的最重要危险因素。sC5b-9异常升高和尿蛋白 $> 300$  mg/L的TA-TMA患者在HSCT后1年的非复发死亡率为84%<sup>[8]</sup>。强烈建议在诊断TA-TMA时检测血浆sC5b-9浓度,因为有助于确定哪些患者可能受益于补体阻断治疗<sup>[8]</sup>。本例患者sC5b-9水平也轻度增高,可能是由于GVHD的免疫炎症激活了补体,但患者经及时的药物调整与充分的血浆置换后获得了较好的疗效。另外,患者GVHD控制及时,诱因解除迅速,对TA-TTP的治疗也是至关重要的。

大规模回顾性研究显示,组织病理诊断的TA-TMA的发生率为10%~35%<sup>[9]</sup>,与高强度预处理方案、钙调磷酸酶抑制剂、GVHD本身及感染等高概率危险因素相关<sup>[10-13]</sup>。然而,移植相关TTP罕见,在治疗上两者既有共同之处,也有不同之处<sup>[3,10]</sup>。共同之处:①减停可疑药物,积极治疗共存病症(如感染、GVHD等)。②血浆置换:血浆置换是TTP患者的一线治疗且疗效确切,可补充ADAMTS13的活性、清除血浆中存在的抗体<sup>[3]</sup>。而血浆置换是TA-TMA的一个有潜力的治疗方法,但疗效有争议<sup>[10]</sup>。一项前瞻性研究评估了血浆置换在TA-TMA中的益处,Worel等<sup>[11]</sup>报道立即停用CsA并给予血浆置换的反应率为64%。③利妥昔单抗:利妥昔单抗可有效清除循环中的B细胞,从而抑制自身抗体的产生,对获得性TTP疗效确切,可减少血浆置换的次数并减少疾病复发<sup>[3]</sup>。利妥昔单抗在TA-TMA中的确切作用机制尚不清楚,但在有肾小动脉C4d沉积或补体因子H自身抗体的TA-TMA患者中治疗有效,表明其可能具有清除抗体和免疫调节的作用<sup>[10]</sup>。不同之处:①糖皮质激素是获得性TTP的一线免疫抑制剂,联合血浆置换是最常用的一线治疗方法<sup>[3]</sup>,本例患者的治疗就是如此;而糖皮质激素在TA-TMA的治疗中并不推荐<sup>[10]</sup>。②抗补体C5单克隆抗体eculizumab被认为是治疗TA-TMA最有希望的靶向药物<sup>[14]</sup>,但在国内无法获得;去纤苷已成功用于治疗肝静脉阻塞症,在治疗TA-TMA时也可作为单一疗法或与其他药物组合<sup>[10,15]</sup>。然而,这些药物目前尚未用于治疗TTP。

## 参考文献

- [1] Bozdogan SC, Gunaltay S, Dalva K, et al. Follow-up of ADAMTS13 enzyme and its relationship with clinical events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2009, 20(3):165-169. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283177b30.
- [2] 韩伟, 韩悦, 陈佳, 等. 异基因造血干细胞移植相关血栓性微血管病16例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(8): 666-670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.007.
- [3] 包海燕, 乔渝森, 吴德沛. 获得性血栓性血小板减少性紫癜的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 440-443. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.017.
- [4] Peyvandi F, Siboni SM, Lambertenghi Delilieri D, et al. Prospective study on the behaviour of the metalloprotease ADAMTS13

- and of von Willebrand factor after bone marrow transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2006, 134 (2):187-195. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06126.x.
- [5] 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.
- [6] Tati R, Kristofferson AC, Ståhl AL, et al. Complement activation associated with ADAMTS13 deficiency in human and murine thrombotic microangiopathy [J]. *J Immunol*, 2013, 191 (5):2184-2193. DOI: 10.4049/jimmunol.1301221.
- [7] Réti M, Farkas P, Csuka D, et al. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(5):791-798. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04674.x.
- [8] Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults [J]. *Blood*, 2014, 124 (4):645-653. DOI: 10.1182/blood-2014-03-564997.
- [9] Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Blood*, 2011, 118 (6):1452-1462. DOI: 10.1182/blood-2011-02-321315.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Labrador J, López-Corral L, López-Godino O, et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(5):684-690. DOI: 10.1038/bmt.2014.17.
- [13] 莫晓冬, 许兰平, 刘代红, 等. 急性移植物抗宿主病患者发生移植相关血栓性微血管病的危险因素及预后分析[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52 (2): 156-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.02.025.
- [14] 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.
- [15] Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9823):1301-1309. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61938-7.

(收稿日期:2017-04-02)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

## 本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部