

难治性血栓性血小板减少性紫癜1例

张 洋^{1,2}, 华天凤^{1,2}, 郑 瑶^{1,2}, 肖文艳^{1,2}, 杨 旻^{1,2}

1. 安徽医科大学第二附属医院重症医学二科(合肥 230601)
2. 安徽医科大学第二附属医院心肺复苏与危重病研究室(合肥 230601)

【摘要】 血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种罕见疾病,常累积全身多系统,病情凶险,死亡率高,血浆置换和糖皮质激素常作为TTP的首选治疗措施。难治性TTP是指经5次血浆置换及糖皮质激素治疗后血小板计数仍未见改善。本文报道一例经血浆置换和糖皮质激素治疗后未缓解的难治性TTP患者,使用利妥昔单抗后病情缓解。

【关键词】 血栓性血小板减少性紫癜;利妥昔单抗;血浆置换

Management of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report

Yang ZHANG^{1,2}, Tian-Feng HUA^{1,2}, Yao ZHENG^{1,2}, Wen-Yan XIAO^{1,2}, Min YANG^{1,2}

1. The Second Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

2. The Laboratory of Cardiopulmonary Resuscitation and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Corresponding author: Min YANG, Email: yangmin@ahmu.edu.cn

【Abstract】 Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease causing a critical condition often involving multisystems and having a high mortality rate. The mainstays of treatment being plasma exchange (PEX) and corticosteroids. Refractory TTP is defined as a failure of platelet response after 5 PEX and corticosteroids therapy. This article reports a patient with refractory TTP who did not improve after a PEX and corticosteroids therapy, but was later successfully treated with rituximab.

【Keywords】 Thrombotic thrombocytopenic purpura; Rituximab; Plasma exchange

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种主要以广泛微血管血栓形成和血小板减少为病理特征的临床急危重症,临床少见,年发病率约为10/100万,其发病急骤,病情凶险,死亡率高^[1]。TTP的典型临床表现为血小板减少性紫癜、微血管病性溶血、中枢神经系统症状、发热以及肾脏损害等五

联征,部分患者仅出现前3项症状,称为三联征。血浆置换是TTP的首选治疗措施,及时行血浆置换治疗可使患者生存率由10%提高至80%以上^[2],但仍有部分对血浆置换治疗无反应的难治性TTP患者。本文对安徽医科大学第二附属医院重症医学二科成功救治一例难治性TTP患者进行报道。本研究经安徽医科大学第二附属医院医学研究伦

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202206009

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82072134)

通信作者:杨旻,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,Email: yangmin@ahmu.edu.cn

<https://yxxz.whuzhmedj.com/>



理委员会批准[编号: YX2021-065 (F1)]并获患者知情同意。

1 病例报道

患者,男,29岁,发热伴头晕乏力5天,昏迷1天入院。患者于2020年2月13日无诱因下出现发热伴头晕,乏力不适,自行服用退热药物及抗生素后无明显好转。2月15日就诊于当地医院,查血红蛋白58 g/L,血小板计数 $11 \times 10^9/L$,抗人球蛋白试验阴性,头颅CT未见明显异常,外周血涂片可见较多破碎红细胞,血小板少见,骨髓细胞学提示符合血小板减少性紫癜、溶血性贫血改变。2月16日予以糖皮质激素、免疫球蛋白以及输注血制品等治疗(具体方案不详),疗效不佳,患者持续高热,同时出现神志不清、嗜睡等症状,2月17日患者出现昏迷。2月18日遂转至我院,经抢救室会诊后直接转至重症医学科治疗。既往体健,无慢性病史,无吸烟饮酒史,无此类疾病家族史。

入院查体:体温 $39.2^{\circ}C$,心率127次/min,血压135/72 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),浅昏迷,GCS评分7分,贫血貌,巩膜黄染,全身皮肤可见散在瘀点瘀斑,双瞳孔等大等圆,约3 mm,双肺呼吸音粗,未及啰音,腹软,脾脏稍大,下肢不肿,巴氏征阴性。入院后检查:白

细胞计数 $19.5 \times 10^9/L$,血红蛋白57 g/L,血小板计数 $20 \times 10^9/L$,直接胆红素11.0 umol/L,间接胆红素64.5 umol/L,肌酐191 umol/L,乳酸脱氢酶(LDH)1727 U/L,抗人球蛋白试验阴性,抗核抗体、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、补体及类风湿因子、免疫十项、TORCH系列抗体等均未见明显异常,心电图提示正常心电图,CT提示头颅未见明显异常,双肺少许炎症,送检血管性血友病因子金属蛋白酶(α disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats, member 13, ADAMTS13)活性 $<5\%$ 。

结合外院及我院相关化验检查,考虑诊断TTP,入科当天予以血浆置换,地塞米松20 mg每日静滴,哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗,次日患者出现全身抽搐伴高热,予以气管插管接呼吸机辅助呼吸,持续镇痛镇静,亚低温脑保护治疗,同时针对原发病予以每日血浆置换联合地塞米松治疗,每日监测血小板计数、血红蛋白、GCS评分、体温及LDH(图1、图2、图3、图4、图5)。经治疗后患者抽搐完全控制,予以减停镇痛镇静药物,第8日患者出现睁眼及四肢动作,但无意识内容,患者血培养提示洋葱伯克霍尔德氏菌,据药敏予以调整抗生素为美罗培南抗感染,同时予以地塞米松减量为10 mg每日静滴。入院第10天患者累计行血浆置换9次,但仍无意识,血小

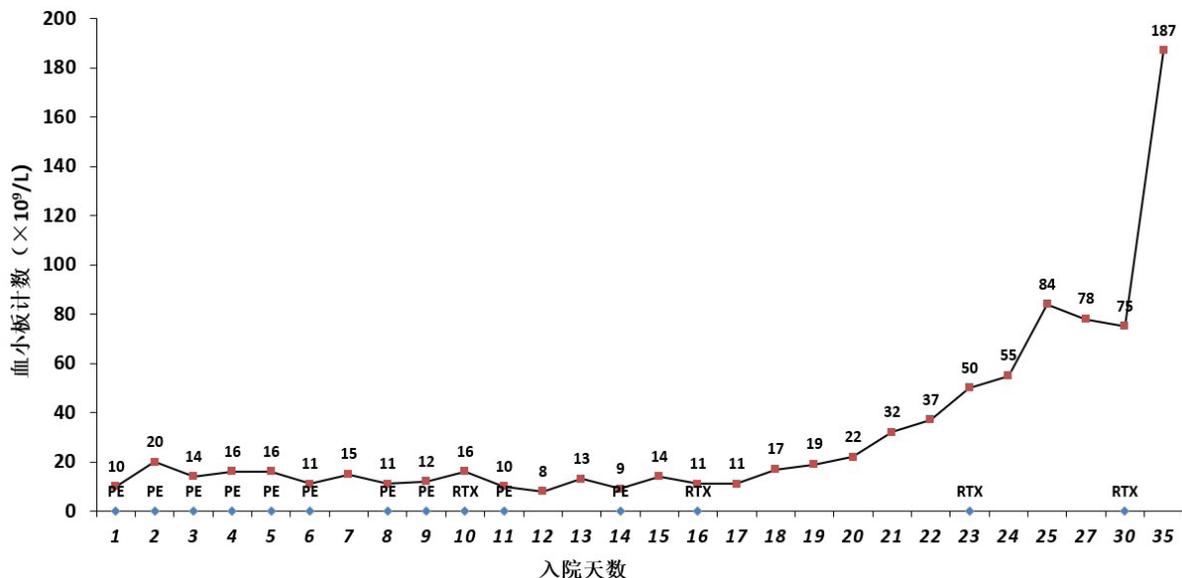


图1 患者入院后血小板计数变化情况

Figure 1. Changes in platelet count after admission

注: PE: 血浆置换治疗(plasma exchange); RTX: 利妥昔单抗治疗(rituximab)

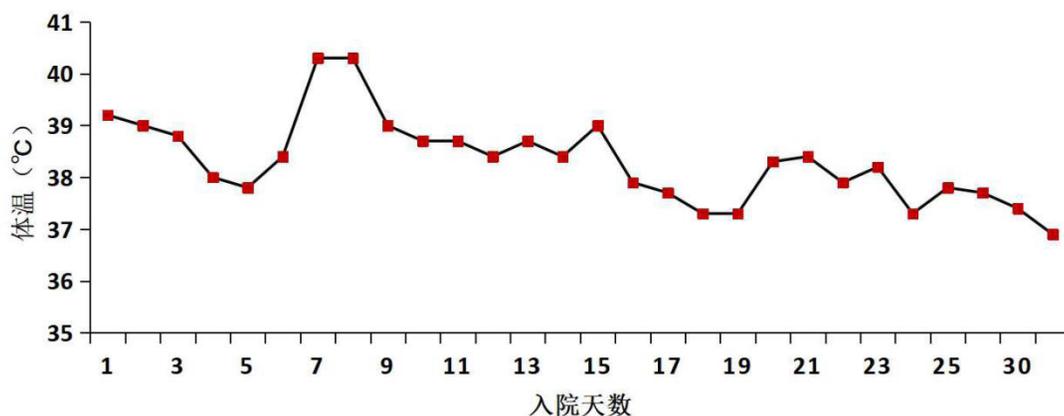


图2 患者入院后体温变化情况

Figure 2. Changes in body temperature after admission

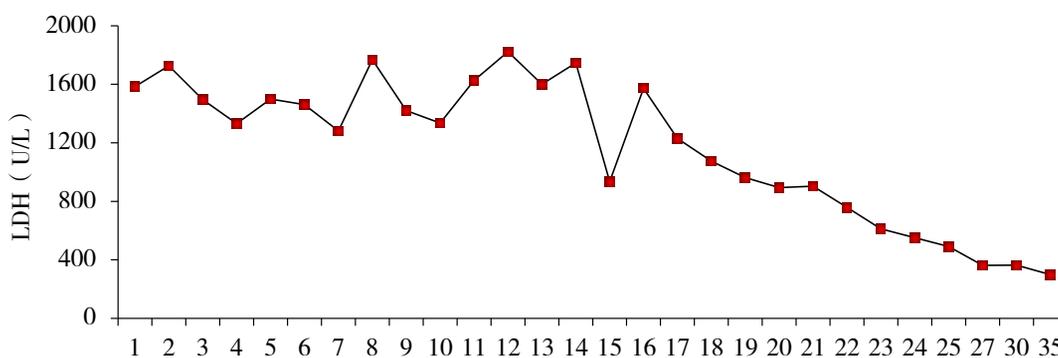


图3 患者入院后LDH变化情况

Figure 3. Changes in LDH after admission

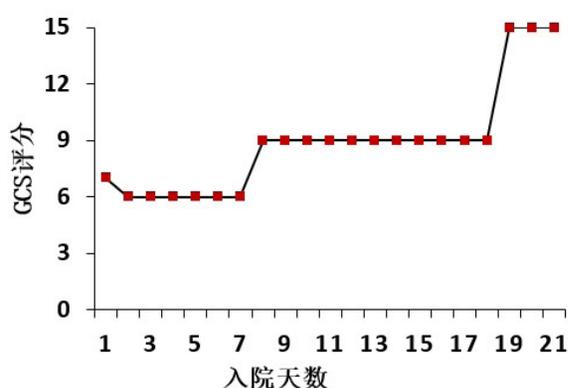


图4 患者入院后GCS评分变化情况

Figure 4. Changes in GCS scores after admission

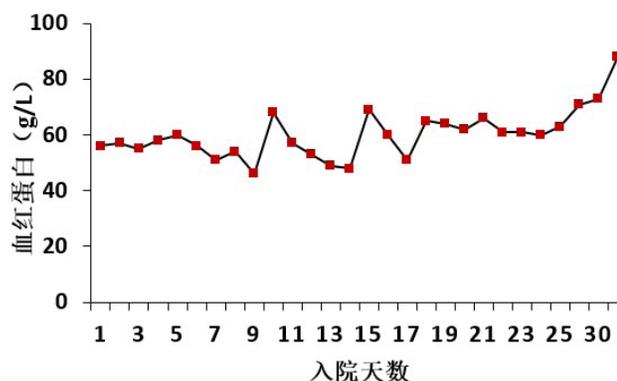


图5 患者入院后血红蛋白变化情况

Figure 5. Changes in hemoglobin after admission

板计数、LDH 及症状均未见明显改善，考虑难治性 TTP，予以停用地塞米松，加用利妥昔单抗 600 mg 治疗，同时因血源紧张，间断行血浆置换治疗。因患者意识持续未见好转，予以行气管切开，患者痰培养提示多重耐药鲍曼不动杆菌，第 11 日调整抗生素为头孢哌酮舒巴坦联合替加环

素，第 13 日患者自主呼吸及氧和满意顺利脱机。第 16 日再次予以利妥昔单抗 600 mg 治疗，第 19 日患者神志转清，血小板计数上升至 $19 \times 10^9/L$ ，此后血小板计数持续上升。入住 ICU 第 25 天患者神志完全转清，四肢肌力正常，体温正常，血小板计数 $84 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 63 g/L，LDH

491 U/L, 胆红素恢复正常, 复查血培养阴性, 痰培养细菌转为少量鲍曼不动杆菌, 考虑原发病控制、感染控制、一般生命体征平稳, 转至血液科病房, 后分别于3月11日、3月18日予以利妥昔单抗 600 mg 治疗, 3月23日患者血小板计数 $187 \times 10^9/L$, 一般情况可, 予以出院。4月3日随访血小板计数 $268 \times 10^9/L$, 血红蛋白 107 g/L。出院随访至今病情稳定未见复发。

2 讨论

TTP 的发病机制主要与血浆中 ADAMTS13 活性缺乏相关, 当 ADAMTS13 活性降低至 10% 甚至更低时, 血浆中会存在大量的大分子量血管性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 多聚体, 使血循环中的血小板广泛聚集形成透明血栓, 最终导致 TTP 的发生^[2]。ADAMTS13 活性在 TTP 发病过程中起重要作用, 是诊断 TTP 唯一的特异性指标, 也是目前治疗的关键点。

血浆置换仍是目前治疗 TTP 的主要措施, 其可快速提高 TTP 患者体内 ADAMTS13 水平, 同时清除 ADAMTS13 抗体、抑制物以及大分子量 vWF 多聚体, 从而改善患者总体生存率, 临床一旦怀疑或确诊 TTP 应尽早给予血浆置换治疗^[3]。糖皮质激素可抑制自身抗体的产生, 减轻炎症反应, 保护器官功能, 常作为与血浆置换联合应用治疗 TTP 的辅助手段^[4], 但仍有部分患者对血浆置换联合糖皮质激素无效或治疗后复发。

难治性 TTP 是指经 5 次血浆置换及糖皮质激素治疗后血小板计数持续未升, 或血小板计数小于 $50 \times 10^9/L$ 及 LDH 持续升高^[5]。部分患者初始对血浆置换有反应, 随着病程进展出现对血浆置换治疗无反应、血小板不升的情况也被认为是难治性 TTP。对于难治性 TTP, 可能需要强化血浆置换治疗, 将血浆置换治疗频次提升为每日 2 次或每次血浆置换量提升至 1.5 倍^[5]。但国内多数医院存在血源紧张的情况, 限制了多频次、大剂量的血浆置换疗法。

利妥昔单抗作为一种免疫抑制剂, 近年来被广泛用于 TTP 的治疗, 通过与成熟 B 淋巴细胞表面 CD20 分子结合, 经由补体依赖细胞毒作用和抗体依赖细胞毒作用靶向清除外周血 B 淋巴细胞, 减少 ADAMTS13 抗体的产生, 从而达到治疗 TTP 的目的。一项 Meta 分析显示, 相比于常规的血浆

置换和糖皮质激素治疗, 利妥昔单抗能有效降低 TTP 患者的死亡率及复发率^[6]。另一项前瞻性研究将利妥昔单抗作为一线方案治疗 TTP, 结果提示复发率减少, 复发时间延长, 建议 TTP 患者应早期行治疗性血浆置换联合利妥昔单抗治疗^[7]。然而有研究发现利妥昔单抗降低 TTP 患者复发风险的能力会逐渐降低, 约在 2.6 年后恢复至未治疗患者基线风险^[8]。Falter 等研究发现在 TTP 急性期予以利妥昔单抗治疗对 TTP 患者的复发率无显著影响^[9]。目前尚缺乏利妥昔单抗治疗 TTP 的大规模临床试验, 因此是否将利妥昔单抗作为 TTP 的一线治疗, 仍存争议。

Gutterman 等最早报道了应用利妥昔单抗治疗 3 例依赖血浆置换 50~180 d 的难治性 TTP 患者, 2 例患者血小板计数恢复正常, 1 例患者症状改善^[10]。一项多中心队列研究也发现利妥昔单抗可降低难治性、恶化性 TTP 患者的复发率^[11]。国内一项研究发现 10 例难治 / 复发性 TTP 患者应用利妥昔单抗联合方案治疗, 缓解率达 80%, 1 年内复发率低于传统方案^[12]。利妥昔单抗已被推荐作为血浆置换效果不佳 TTP 患者急性期的常规治疗, 并取得不错的效果^[13]。但目前利妥昔单抗的使用剂量、给药时机等方面仍无统一标准, 最常用的标准剂量参考淋巴瘤及免疫性血小板减少症的治疗方案为 $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{周}$, 持续 4~8 周, 国内外相关研究发现标准剂量对 TTP 显示出良好的效果及安全性^[7, 14]。部分采用小剂量利妥昔单抗 ($100 \text{ mg}/\text{m}^2/5\sim 9 \text{ d}$, 持续 4 周) 作为治疗方案, 也同样取得满意的疗效^[15]。本例患者入院后立即予以血浆置换联合糖皮质激素治疗, 持续 10 天血小板计数无明显上升, 症状无缓解, 考虑难治性 TTP, 给予标准剂量利妥昔单抗进行治疗, 获得完全缓解, 随访未见复发。

其他的免疫调节药物如长春新碱、环孢素、环磷酰胺等常作为治疗性血浆置换反应不佳的补救疗法, 但长期使用这类药物副作用大、感染风险高, 现已较少作为临床首选药物。硼替佐米是应用于多发性骨髓瘤治疗的蛋白酶抑制剂, 通过阻止 ADAMTS13 自身抗体产生发挥治疗作用, 且毒性较低, 对利妥昔单抗无效或复发的患者可考虑硼替佐米作为辅助治疗^[4]。

近年来随着对 TTP 研究的深入, 各种新型药物不断被研发。卡普赛珠单抗是一种针对

ADAMTS13 的 A1 结构域的二价纳米体, 通过抑制血小板 GPIb 与超大型 vWF 多聚体的相互作用, 减少血小板的黏附和消耗, 防止微血栓的形成。一项多中心、随机双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验显示, 联合卡普赛珠单抗治疗较单纯使用传统血浆置换和免疫治疗, TTP 患者血小板恢复时间更短, 死亡率和复发率减少^[16]。目前卡普赛珠单抗对于难治性 TTP 的研究较少, 有报告提示其对难治性 TTP 效果显著, 可短期内迅速改善血小板计数及溶血情况^[17-18]。N-乙酰半胱氨酸具有黏液溶解特性, 可裂解 vWF 的 A1 结构域间的二硫键, 阻止血小板糖蛋白的黏附达到抗血栓作用, 可作为血浆置换后的辅助治疗^[19]。ADAMTS13 活性缺乏是导致 TTP 的直接原因之一, 这为重组人 ADAMTS13 应用于 TTP 患者提供了理论基础, I 期临床试验已证明其有良好的耐受性、安全性和有效性, 目前研究者正在开展 III 期临床试验^[20]。

综上所述, 一旦高度怀疑或确诊 TTP, 应尽早启动血浆置换治疗, 对于难治性 TTP 患者, 可联合应用利妥昔单抗, 但利妥昔单抗能否作为一线治疗, 以及治疗剂量、治疗时机的选择则有待大规模的临床研究加以验证。

参考文献

- Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2017, 129(21): 2836-2846. DOI: [10.1182/blood-2016-10-709857](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857).
- Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: beyond empiricism and plasma exchange[J]. *Am J Med*, 2019, 132(9): 1032-1037. DOI: [10.1016/j.amjmed.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.009).
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(10): 2496-2502. DOI: [10.1111/jth.15010](https://doi.org/10.1111/jth.15010).
- 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指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(1): 7-12. [Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (2022)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2022, 43(1): 7-12.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.002).
- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(2): 312-322. DOI: [10.1111/jth.13571](https://doi.org/10.1111/jth.13571).
- Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, et al. Comparison of the long-term remission of rituximab and conventional treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 1076029618825309. DOI: [10.1177/1076029618825309](https://doi.org/10.1177/1076029618825309).
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2011, 118(7): 1746-1753. DOI: [10.1182/blood-2011-03-341131](https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-341131).
- Sun L, Mack J, Li A, et al. Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(9): 1512-1518. DOI: [10.1182/bloodadvances.2019031039](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019031039).
- Falter T, Herold S, Weyer-Elberich V, et al. Relapse rate in survivors of acute autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura treated with or without rituximab[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(10): 1743-1751. DOI: [10.1055/s-0038-1668545](https://doi.org/10.1055/s-0038-1668545).
- Gutterman LA, Kloster B, Tsai HM. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2002, 28(3): 385-391. DOI: [10.1006/bcmd.2002.0522](https://doi.org/10.1006/bcmd.2002.0522).
- Schieppati F, Russo L, Marchetti M, et al. Low levels of ADAMTS-13 with high anti-ADAMTS-13 antibodies during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura highly predict for disease relapse: a multi-institutional study[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(8): 953-959. DOI: [10.1002/ajh.25845](https://doi.org/10.1002/ajh.25845).
- 张炎, 张路, 陈苗, 等. 含利妥昔单抗联合方案治疗难治/复发血栓性血小板减少性紫癜 10 例临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(10): 855-858. [Zhang Y, Zhang L, Chen M, et al. Efficacy and safety of rituximab-contained regimen for refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective study of 10 cases[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2018, 39(10): 855-858.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.013).

- 13 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. DOI: [10.1182/blood-2016-03-703827](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703827).
- 14 王静, 吴天勤, 沈红石, 等. 利妥昔单抗治疗特发性血栓性血小板减少性紫癜的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(4): 316–320. [Wang J, Wu TQ, Shen HS, et al. Clinical study on Rituximab in the treatment of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2015, 36(4): 316–320.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.012).
- 15 Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP[J]. *Blood*, 2019, 134(13): 1106–1109. DOI: [10.1182/blood.2019000795](https://doi.org/10.1182/blood.2019000795).
- 16 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. DOI: [10.1056/NEJMoa1806311](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806311).
- 17 Khan S, Landry K, Umyarova E. Caplacizumab treatment for acquired refractory thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(2): e44–e46. DOI: [10.1111/bjh.16977](https://doi.org/10.1111/bjh.16977).
- 18 Mellaza C, Henry N, Fayolle PM, et al. Refractory auto-immune thrombotic thrombocytopenic pupura successfully treated with caplacizumab[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 549931. DOI: [10.3389/fmed.2020.549931](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.549931).
- 19 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. DOI: [10.1080/17474086.2019.1611423](https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1611423).
- 20 Graça NAG, Joly BS, Voorberg J, et al. TTP: From empiricism for an enigmatic disease to targeted molecular therapies[J]. *Br J Haematol*, 2022, 197(2): 156–170. DOI: [10.1111/bjh.18040](https://doi.org/10.1111/bjh.18040).

收稿日期: 2022 年 06 月 07 日 修回日期: 2022 年 07 月 31 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 张洋, 华天凤, 郑瑶, 等. 难治性血栓性血小板减少性紫癜一例[J]. *医学新知*, 2023, 33(3): 237–242. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202206009](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202206009)
Zhang Y, Hua TF, Zheng Y, et al. Management of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(3): 237–242. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202206009](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202206009)