

血栓性血小板减少性紫癜 10 例临床分析

李恒渠¹, 王登海¹, 陈海飞², 唐杰庆², 金玲娟², 朱晶晶², 葛颖超², 吴天勤² (1. 江苏省盐城市建湖县人民医院 224700; 2. 解放军 100 医院血液科/南京军区血液肿瘤治疗中心, 苏州 215007)

【摘要】 目的 探讨血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的临床特征及血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13)的诊断价值。**方法** 回顾性分析 10 例住院 TTP 患者的临床特征、诊治情况。**结果** 6 例出现典型 5 联征, 4 例患者表现为 3 联征, 10 例患者外周血片均可发现 1%~10% 的破碎红细胞, 6 例行 ADAMTS13 检测, 2 例活性正常, 4 例活性不同程度降低, 有效治疗时活性恢复, 再次复发时又下降, 确诊中位时间 5 d, 10 例急性期均进行了血浆置换, 在糖皮质激素治疗基础上加用长春碱、环磷酰胺、环孢素, 中位随访 2.1 年, 9 例治愈, 1 例患者复发, 2 例难治患者采用了利妥昔单抗治疗, 随访至今未复发。**结论** 仔细目测计数破碎红细胞有助于早期发现 TTP, 该病仍依赖临床进行综合诊断, 但获得性 TTP 患者 ADAMTS13 活性与病情明显相关, 获得性 TTP 需强化免疫抑制治疗, 利妥昔单抗可能是治疗难治/复发性 TTP 患者的有效手段。

【关键词】 血管性血友病因子裂解酶; 血栓性血小板减少性紫癜; 红细胞; 血小板

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 20. 003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)20-2438-02

Clinical analysis on ten patients with acquired thrombotic thrombocytopenia purpura LI Heng-qu¹, WANG Deng-hai¹, CHEN Hai-fei², TANG Jie-qing², JIN Ling-juan², ZHU Jing-jing², GE Ying-chao², WU Tian-qin² (1. People's Hospital of Jianhu County, Yancheng, Jiangsu 224700, China; 2. Department of Hematology, PLA 100th Hospital/Hematologic Tumor Therapy Center of Nanjing Military Region, Suzhou 215007, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical features and valuation of von willebrand factor-clearing protease (ADAMTS-13) in the patients with acquired thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP). **Methods** The clinical features, diagnosis and therapy of ten in-patients with acquired TTP were retrospectively analyzed. **Results** Six out of ten patients had classical pentad signs or symptoms and the other four had tetrad. The peripheral blood smear showed schistocytes varied from 1% to 10% in all ten patients. The levels of ADAMTS-13 were tested in 6 patients, and 2 of which turned out to be normal, while that in the other four patients declined. The median diagnosis time was five days and all patients received plasma exchange treatment, in addition to glucocorticoids, vincristine, cyclophosphamide and cyclosporin A. Nine of ten were cured and one relapsed with median 2.1 years of follow-up. Two patients with refractory and recurrence were treated with rituximab and with no recurrence so far. **Conclusion** The examining of schistocytes is useful for early screening of TTP that should be diagnosed clinically. The diagnostic specificity of low ADAMTS13 levels in acute TTP is to be debated. The patients with acquired TTP should be administrated with combined immunosuppression therapy. Rituximab may be an alternative strategy for refractory and relapsed acquired TTP.

【Key words】 von willebrand factor-clearing protease; thrombotic thrombocytopenia purpura; RBC; platelet

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种少见的微血管血栓-出血综合征。临床上,患者可表现为血小板(PLT)减少、微血管性溶血性贫血、神经精神症状、肾功能损害及发热典型的五联征,也可只有前三项表现为三联征,因多数患者起病急、临床症状及体征易变、容易误诊或漏诊,病情凶险,故死亡率高。2007 年 2 月至 2010 年 6 月,本科室收治 10 例 TTP 患者,经血浆置换及免疫抑制等综合治疗,取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 10 例住院 TTP 患者,男 4 例,女 6 例,中位年龄 34.7(24~54)岁,其中初治 8 例,复发 2 例,10 例均有不同程度的贫血,所有患者均出现神经精神症状:4 例反复出现意识障碍,4 例抽搐发作,3 例有明显头痛,2 例肢体麻木。6 例患者呈典型五联征,4 例呈三联征表现。患者均符合文献[1]标准。

1.2 实验室检查 所有患者 PLT 均降低,其中 6 例患者 PLT

$\leq 20 \times 10^9/L$, 10 例外周血涂片可见破碎红细胞占 1%~10% (图 1);生化检查:血清乳酸脱氢酶(LDH)升高 10 例;肾功能损害 4 例。6 例患者进行了血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13)活性测定,其中 2 例结果为 100%,其余 4 例不同程度降低,3 例抑制物阳性。

1.3 治疗方法 (1)处于急性期患者均给予血浆置换术治疗,每次置换的血浆量一般为 30~40 mL/kg,置换频率为 1 次/1~2 天,当 PLT、胆红素恢复正常,神经精神症状好转后减少为每周 2 次。(2)甲基泼尼松龙 0.5~1.0 g/d 或地塞米松 10~20 mg/d,连用 3~10 d,病情稳定后减量并改口服泼尼松维持治疗。(3)免疫抑制剂治疗,难治或复发病例可加用长春地辛(VDS),每次 3~4 mg,每周 1 次,共 3~6 次;环孢素 4~6 mg/(kg·d)6~12 月,视病情缓解情况缓慢减停;环磷酰胺(CTX)每次 600~1 000 mg,每周 1 次,共 4 次。(4)酌情加强支持、抗感染以及对症治疗。(5)其中 2 例 ADAMTS13 抑制物阳性

的患者(1 例初发、另 1 例复发),给予免疫抑制剂治疗的同时,还接受了利妥昔单抗(美罗华)治疗,剂量为 375 mg/m²,每周 1 次,共 4 次。

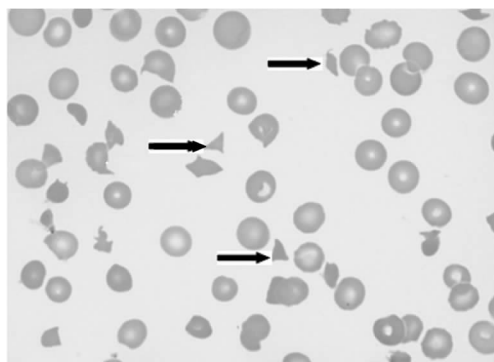


图 1 破碎红细胞(黑色箭头所示)

1.4 疗效标准 参照 Lichtin 等^[2]疗效标准:(1)PLT 计数正常;(2)血红蛋白(Hb)与网织红细胞(Ret)计数正常;(3)尿常规、血尿素氮、肌酐与肾功能正常;(4)一切临床症状、体征消失;(5)其他异常表现消失。以上 5 项指标持续 6 个月以上不反复为治愈。

1.5 随访期限 自患者确诊 TTP 之日起至患者死亡或 2010 年 6 月结束。

2 结果

自发现 PLT 减少至确诊的中位时间为 5 d,中位破碎红细胞比例为 3%,中位随访 2.1 年,以血浆置换联合免疫抑制的综合治疗后 9 例治愈,1 例失访,治疗前 ADAMTS13 活性下降者其活性逐渐恢复,1 例 10 个月后复发,复发后监测 ADAMTS13 活性再次降低,再次给予血浆置换以及免疫抑制及环孢素治疗患者病情稳定,随访 3 月未再次复发。接受美罗华治疗的 2 例患者随访至今,其 ADAMTS13 活性均正常,且无复发。

3 讨论

TTP 最先报道于 1924 年,历史上曾认为 TTP 与溶血尿毒综合征(HUS)是两种不同的疾病。近年来发现尽管二者表现有所不同,如 HUS 多见于儿童及婴儿,尿毒症表现更为突出,血片中破碎红细胞较少,少有发热及神经精神症状,预后较好,但其病理基础与治疗几乎与 TTP 无异,二者可一并归入血栓性微血管病中,统称为 TTP-HUS 综合征^[3]。

尽管 TTP 诊断是综合性的,但是 PLT 减少和微血管病性溶血性贫血(MAHA)是必备的两项指标,而确定 MAHA 时,在血片中发现破碎红细胞是极为重要的佐证。但破碎红细胞比例却存在一定的争议,因为其他微血管病甚至心脏和大血管异常、严重烧伤等也可并存破碎红细胞,而少数反复发作的 TTP 患者始终未能在血片中找到破碎红细胞^[4],但患者血片中发现大于 1%的破碎红细胞则强烈提示 TTP 可能^[5]。现在临床常用的血细胞电子计数器容易漏检破碎红细胞,尽管有学者认为某些计数器可准确计数破碎红细胞^[6],但作者认为仍不能代替目测检查,仔细、动态地观察血片中破碎红细胞是简单、经济、快捷、高效的方法,能早期发现本病,外院误诊的 4 例患者经作者仔细观察血片很快得到了确诊。

Moake 等^[7]首次报道了 vWF 多聚体与 TTP 的关系,1996 年 Furlan 等^[8]分离了一种 vWF 多聚体裂解酶,现命名为 ADAMTS13, TTP 患者血浆中缺乏该酶活性,先天性 TTP 患者仅给予定期输注血浆即可预防本病复发,但获得性 TTP 患者

需给予血浆置换与免疫抑制剂治疗综合治疗手段。ADAMTS13 活性与 TTP 的关系仍不确定^[9],即部分 TTP 患者其活性可正常,而弥散性血管内凝血、败血症、新生儿手术后、肝硬化及慢性炎症性疾病等患者也可观察到 ADAMTS13 活性下降^[10],亦即 ADAMTS13 活性下降有助于诊断 TTP,正常并不排除 TTP,提示本病的诊断仍依赖临床综合进行判断。作者的结果也印证了上述发现,本组 6 例患者进行了该酶的检查,2 例 ADAMTS13 活性正常,4 例不同程度降低,对确诊患者进行 ADAMTS13 动态观察有助于了解病情及治疗的选择。

TTP 如果不及治疗,死亡率可达 90%^[11],本组急性期应用血浆置换为主治疗,缓解后强调患者抑制物的清除以预防复发。10 例患者中治愈 9 例,采用常规的免疫抑制剂治疗尽管短期有效,但仍有 3 例患者复发(含外院 2 例),复发时复查患者 ADAMTS13 活性呈下降趋势,提示这部分患者治疗强度似乎不足。Fakhouri 等^[12]报道 11 例急性难治或严重复发 TTP 患者应用利妥昔单抗均获临床缓解,作用机制与 ADAMTS13 抑制物消失有关。作者针对 2 例常规免疫抑制治疗 ADAMTS13 活性不恢复的患者给予利妥昔单抗治疗后 ADAMTS13 活性得到缓慢恢复,随访至今无复发。

综上所述,作者认为 TTP 需依赖临床进行综合诊断,仔细目测计数破碎红细胞有助于早期发现 TTP,获得性 TTP 患者 ADAMTS13 活性与病情明显相关,需强化免疫抑制治疗,利妥昔单抗可能是治疗难治/复发性 TTP 患者的有效手段。

参考文献

- [1] 张之南,沈悝.血液病诊断及疗效标准[M].3 版.北京:科学出版社,2007:176-180.
- [2] Lichtin AE, Schreiber AD, Hurwitz S, et al. Efficacy of intensive plasmapheresis in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Arch Intern Med, 1987, 147(2): 2122-2126.
- [3] Alloford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anemias[J]. Br J Med, 2003, 120(3): 556-573.
- [4] Daram SR, Philipneri M, Puri N, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura without schistocytes on the peripheral blood smear[J]. South Med J, 2005, 98(3): 392-395.
- [5] Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Am J Hematol, 2004, 75(1): 18-21.
- [6] Saigo K, Jiang M, Tanaka C, et al. Usefulness of automated detection of fragmented red cells using an hematology analyzer for diagnosis of thrombotic microangiopathy[J]. Clin Lab Haematol, 2002, 24(6): 347-351.
- [7] Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. N Engl J Med, 1982, 307(23): 1432-1435.
- [8] Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis[J]. Blood, 1996, 87(10): 4223-4234.
- [9] Peyvandi F, Palla R, Lotta LA, et al. (下转第 2441 页)

带染色,用 Cytovision 染色体图像分析系统分析 20 个中期分裂相,染色体核型分析结果为:46(X,Y) t(16;21)(p11;q22)[8]/ 46(X,Y)[12]。

3 讨 论

t(16;21)(p11;q22)是一种少见的核型异常,在 AML 中的发生频率不到 1%^[2]。1985 年 Meeucci 等^[3]首先报道 1 例复发的 ANLL-M2 患者具有 t(16;21)(p11;q22)染色体改变,以后相继又有此类染色体异常的病例报道^[4-6]。最初认为这是伴 t(8;21)或 16 号染色体异常 ANLL 的一种,但 1988 年 Yao 等^[7]发现 2 例伴有 t(16;21)(p11;q22)染色体易位的 ANLL 在细胞形态学特征及临床病程方面与伴有 t(8;21)(q22;q22)的 M2 有所不同。而本文病例通过 RT-PCR 检测发现由 t(8;21)产生的融合基因 AML1/ETO 为阴性,随后通过细胞遗传学检测发现该患者有染色体 t(16;21)(p11;q22)的异常,也是不同于伴有 t(8;21)(q22;q22)的 M2 型白血病。Shinsaku 等^[8]报道伴有 t(16;21)(p11;q22)染色体易位的部分 ANLL 患者伴有嗜酸性粒细胞及异常嗜酸性粒细胞增多的现象,在一些患者中还会出现原始细胞吞噬血细胞的现象。本文病例无上述形态学改变,提示该类患者的细胞形态学改变可能存在异质性,值得进一步研究。具有此类染色体易位的患者免疫分型结果并不一致,Marosi 等^[9]发现白血病细胞表达不成熟的髓系标记,其中 CD7、CD71、CD38、HLA-DR、CD15、CDw65、CD13、CD33、CD42b 均阳性,而 Nobbs 等^[10]报道的病例中白血病细胞主要表达 CD34、HLA-DR、CD7、CD13、CD33,基本上不表达 CD2、CD10、CD19、CD20、CD14TdT。本文这例免疫分型的结果显示 CD7、CD33、CD34、CD117、HLA-DR 和胞质 cMPO 的阳性表达在患者的单个核细胞表面强表达,与国外病例报道基本一致,表明伴有 t(16;21)(p11;q22)易位的 ANLL 的发生是在髓系分化的较早阶段,可累及粒系、单核系、巨核系和红系。Jekarl 等^[2]还发现伴 t(16;21)(p11;q22)易位的白血病细胞伴有 CD56 的表达,平均百分比为 45%,预后较差。本研究结果与 Jekarl 等的报道一致,CD56 的阳性细胞百分比为 41.4%,患者病情进展快,经反复化疗仍然不缓解,预后不良,入院后经随访调查生存期仅为 6 个月,与国外文献报道的病例临床特点相似。因此造血干细胞移植可能是治疗此类患者的首选也是惟一可能根治的方法。目前尽管对 t(16;21)(p11;q22)的分子生物学研究取得了重大进展,但尚不清楚该易位的发生对白血病及其异质性的产生有何影响及作用机制。因此有必要从其发病机制着手,为这类难治性白血病的治疗寻求新的治疗靶点。

参考文献

[1] 张之南,沈悝.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出

版社,1998;168-360.

- [2] Jekarl DW, Kim M, Lim J, et al. CD56 antigen expression and hemophagocytosis of leukemic cells in acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22)[J]. Int J Hematol, 2010, 92(2):306-313.
- [3] Mecucci C, Bosly A, Michaux JL, et al. Acute nonlymphoblastic leukemia with bone marrow eosinophilia and structural anomaly of chromosome 16[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1985, 17(4):359-363.
- [4] Oh SH, Park TS, Choi JR, et al. Two childhood cases of acute leukemia with t(16;21)(p11;q22): second case report of infantile acute lymphoblastic leukemia with unusual type of FUS-ERG chimeric transcript[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 200(2):180-183.
- [5] Kim J, Park TS, Song J, et al. Detection of FUS-ERG chimeric transcript in two cases of acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22) with unusual characteristics[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2009, 194(2):111-118.
- [6] Zatkova A, Fonatsch C, Sperr WR, et al. A patient with de novo AML M1 and t(16;21) with karyotype evolution [J]. Leuk Res, 2007, 31(9):1319-1321.
- [7] Yao E, Sadamori N, Nakamura H, et al. Translocation t(16;21) in acute nonlymphocytic leukemia with abnormal eosinophils[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1988, 36(2):221-223.
- [8] Shinsaku I, Hibi S, Sako M, et al. Hemophagocytosis by leukemic blasts in 7 acute myeloid leukemia cases with t(16;21)(p11;q22): common morphologic characteristics for this type of leukemia[J]. Cancer, 2000, 88(8):1970-1975.
- [9] Marosi C, Bettelheim P, Geissler K, et al. Translocation (16;21)(p11;q22) in acute monoblastic leukemia with erythrophagocytosis[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1991, 54(1):61-66.
- [10] Nobbs MC, Chan-Lam D, Howell RT, et al. Acute nonlymphocytic leukemia with t(16;21)[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1993, 70(2):144-145.

(收稿日期:2011-05-15)

(上接第 2439 页)

- ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(4):631-640.
- [10] Mannucci PM, Peyvandi F. TTP and ADAMTS13: When Is Testing Appropriate[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007, 95:121-126.
 - [11] Fontanas S, Kremer Hovinga JA, Studt JD, et al. Plasma therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura: Review of the literature and the Bern experience in a subgroup of

patients with severe acquired ADAM TS-13 deficiency [J]. Semin Hematol, 2004, 41(1):48-59.

- [12] Fakhouri F, Vernant JP, Vevradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAM TS-13 deficient TTP: a study of 11 cases [J]. Blood, 2005, 106(6):1932-1937.

(收稿日期:2011-05-11)