

3 例血栓性血小板减少性紫癜临床分析及普拉斯米克评分的应用

华中科技大学同济医学院附属同济医院 岳道远 王旭 张辉 黄铭 唐宁 张驰*, 武汉 430030

关键词 血栓性血小板减少性紫癜; 普拉斯米克评分

中图分类号 R554+.6

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190224

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种严重的微血管性血栓-出血综合征,临床上并不常见,其临床表现不具特异性,鉴别比较困难,常以体内血小板聚集,外周血出现大量红细胞碎片为特征。该病起病急,进展快,病情凶险,如得不到有效治疗,死亡率高达90%,因表现为血小板减少,如盲目输注血小板制剂有可能加重血栓形成并造成严重后果。本文报道3例TTP的诊治经过。

病例资料

例1 患者男,65岁。于2017年11月10日后臀部着地摔倒后出现血尿,伴腰背部酸痛,恶心,呕吐不适,无发热,但未在意。8d后症状加重,伴纳差,乏力,轻度烦躁,吐词不清,在当地医院就诊,当日24h尿量1800mL,查血常规:血红蛋白(Hb)82g/L,血小板(PLT) $14 \times 10^9/L$,头部CT未见异常。因病情加重,2017年11月20日至华中科技大学同济医学院附属同济医院急诊外科首诊,既往史:20年前有血尿史,未治疗,后自行缓解。10余年前发现“肾囊肿”,间断性口服药物治疗(具体不详),长期腰背酸痛,否认肝炎、结核等传染病史;否认高血压病、糖尿病病史,无肿瘤和器官移植。T 36.6℃,BP 118/78 mmHg, P 80次/min, R 20次/min,谵妄状态,体检不配合,贫血貌,全身皮肤黏膜无出血点,双肺呼吸音清,无啰音。

腹部彩超示肝多发囊肿,最大0.2cm×0.3cm,双肾囊肿,左肾0.3cm×0.3cm,右肾0.2cm×0.3cm。胸片示:右侧肋膈角消失。急诊外科排除外伤性血尿,转急诊内科就诊,查血常规:白细胞(WBC) $3.45 \times 10^9/L$, Hb 71g/L, PLT $7 \times 10^9/L$, 平均红细胞体积(MCV) 106fl, 网织红细胞(RET) 9.6%, 镜下外周血涂片易见红细胞碎片(>3%)。尿常规:隐血(++),白细胞(-),尿蛋白(±)。血生化:总胆红素(TBIL) 37.6 μmol/L, 直接胆红素(DBIL) 10.4 μmol/L, 肌酸激酶(CK) 220 U/L, 乳酸脱氢酶(LDH) 1076 U/L, 血尿素氮(BUN) 5.66 mmol/L, 血肌酐(CR) $10^9 \mu\text{mol/L}$, 尿酸(UA) 457.4 μmol/L, 结合珠蛋白(HPT) <0.06 g/L, 凝血酶原时间(PT) 14.7 s, 国际标准化比值(INR) 1.16, 活化部分凝血活酶时间(APTT) 40.0s, 纤维蛋白原(FIB) 2.94 g/L, 凝血酶时间(TT) 16.0 s, Coombs 试验阴性。头颅CT:左侧放射冠区小片状低密度灶,考虑腔隙性脑梗死可能。普拉斯米克评分(PLASMIC)^[1]高达6分,属于高风险,见表1。当天下午查血浆中血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)活性<1%(参考范围:65.5%~135.0%),血浆ADAMTS13抑制物强阳性,确诊TTP。

遂转入血液内科住院治疗,患者进入谵妄状态,先给予鲁米那镇静,但效果差;后给予咪达唑仑(力西月)静脉泵入镇静,行糖皮质激素治疗:甲泼尼龙静脉给药,3次/d,每次120mg(40mg×3支)。患者昏

表1 3例患者 PLASMIC 积分表

(分)

病例	PLT < $30 \times 10^9/L$	溶血 表现	无肿瘤	无实体器官或 干细胞移植史	MCV < 90 fl	INR < 1.5	血肌酐 < 2.0 mg/dL*	合计 积分
1	1	1	1	1	0	1	1	6
2	1	1	1	1	0	1	1	6
3	1	1	1	1	0	1	1	6

注:是否符合,是得1分,否0分;血肌酐单位换算:1 mg/dL = 88.41 μmol/L

* 通信作者:张驰, E-mail: zccdf@163.com

睡, BP 115/79 mmHg, P 78 次/min, R 22 次/min, 保持呼吸通畅, 行血浆置换(plasma exchange, PE)治疗, 用量为一个治疗量/次, 一个治疗量 = $(1 - \text{患者当前 HCT}) \times \text{患者血容量}$, 患者血容量按 $65 \sim 70 \text{ mL/kg}$ 计算。第 2 天患者继续昏睡, BP 80/117 mmHg, P 80 次/min, R 22 次/min。肉眼血尿, 躯干四肢可见散在瘀斑, 复查血: WBC $8.39 \times 10^9/\text{L}$, Hb 76 g/L, PLT $14 \times 10^9/\text{L}$, RET 8.4%。继续行一个治疗量的 PE, 继续甲泼尼龙静脉给药, 3 次/d, 每次 120 mg (40 mg $\times$ 3 支)。按上述治疗 3 d 后患者神志恢复, 未诉头痛发热, 共进行了 4 次 PE, 2 次在血小板极低时输注血小板制剂(虽然 TTP 输入血小板会加重病情, 但是在血小板极低时出血风险大于血栓风险, 如果不输入血小板可能会危及患者生命)复查血常规: WBC $7.96 \times 10^9/\text{L}$, Hb 66 g/L, PLT $44 \times 10^9/\text{L}$, 患者病情好转, 治疗有效, 糖皮质激素治疗改为口服泼尼松 1 mg/(kg $\cdot$ d), 在 2 ~ 3 周内逐渐减量至停药。入院 10 d 共行 6 次 PE, 病情稳定诊断明确, 转回当地医院继续治疗, 出院前查血: WBC $6.99 \times 10^9/\text{L}$, Hb 80 g/L, PLT $70 \times 10^9/\text{L}$, 谷草转氨酶(AST) 14 U/L, 谷丙转氨酶(ALT) 17 U/L, TBIL 16.6 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 9.4 $\mu\text{mol/L}$, PT 11.6 s, TT 15.4 s, APTT 32 s。

例 2 患者女, 18 岁。2017 年 12 月 1 日前不明原因出现下肢红色皮疹, 未予重视, 而后出现恶心、呕吐、乏力, 在当地医院给予护胃及输液等治疗无缓解。4 d 后出现意识障碍, 查血常规 PLT $2 \times 10^9/\text{L}$, Hb 56 g/L; 初诊为两系减少, 给予激素治疗, 具体不详。次日意识障碍加重, 转入 ICU。12 月 7 日因病情反复转入我院, 既往史: 否认高血压、糖尿病、冠心病病史; 否认肝炎、结核、手术、外伤; 否认药物及食物过敏史; 无肿瘤和器官移植, 2014 年因外伤手术有输血史。

入院检查: T 37.1 $^{\circ}\text{C}$, P 83 次/min, R 21 次/min, BP 116/62 mmHg, 神志模糊, 发育正常, 皮肤巩膜无黄染, 双上臂内侧可见瘀斑瘀点, 左侧踝关节可见瘀点, 未及浅表淋巴结肿大, 气管居中, 双肺呼吸音粗, 未及明显干湿性啰音。查血常规: WBC $10.89 \times 10^9/\text{L}$, Hb 57 g/L, MCV 103.1 fl, PLT $6 \times 10^9/\text{L}$, RET 6.4%, 血涂片红细胞碎片 $>3\%$, PT 14.1 s, INR 1.09, APTT 35.9 s, TT 17.6 s, FIB 2.58 g/L; ALT 40 U/L, AST 40 U/L, TBIL 48.6 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 18.1 $\mu\text{mol/L}$, LDH 1216 U/L, CR 51 $\mu\text{mol/L}$, BUN 5.03 mmol/L, HPT $<0.06 \text{ g/L}$, Coombs 试验阴性, 心电图、腹部 B 超及脑 CT 未见异常。PLASMIC 评分^[1] 6 分, 属高风险, 见表 1。查 AD-

AMTS13 活性 21% (参考范围: 65.0% ~ 135.0%), ADAMTS13 抑制物阳性(1.1 BU/mL), 由于患者在送检前在外院接受数日激素治疗会导致 ADAMTS13 活性增高, 所以该患者虽然 ADAMTS13 活性未达确诊标准($<10\%$), 诊断考虑 TTP。

立即行糖皮质激素治疗: 甲泼尼龙静脉给药, 3 次/d, 每次 120 mg (40 mg $\times$ 3 支)。床旁行 PE, 为一个治疗量/次。给予抗感染。次日复查血常规: WBC $11.66 \times 10^9/\text{L}$, Hb 60 g/L, PLT $12 \times 10^9/\text{L}$ 。原方案继续行 PE、激素治疗, 4 d 后复查血常规 WBC $6.36 \times 10^9/\text{L}$, Hb 83 g/L, PLT $52 \times 10^9/\text{L}$, 患者神志清楚, 精神可, 无发热, 共行 6 次 PE, 激素治疗改口服泼尼松 1 mg/(kg $\cdot$ d), 在 2 ~ 3 周内逐渐减量至停药。入院 10 d 后病情稳定出院, 复查血: WBC $4.79 \times 10^9/\text{L}$, Hb 92 g/L, PLT $129 \times 10^9/\text{L}$, AST 9 U/L, ALT 10 U/L, TBIL 5.6 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 1.4 $\mu\text{mol/L}$, PT 12.9 s, TT 16.5 s, APTT 31 s。

例 3 患者男, 54 岁。2017 年 12 月 15 日无明显诱因出现双下肢乏力, 患者未引起重视, 未及时就诊。2 d 后其双下肢无力症状加重, 伴神志不清, 语言不利, 在当地医院查血 WBC $5.76 \times 10^9/\text{L}$, Hb 94 g/L, PLT $13 \times 10^9/\text{L}$, TBIL 61.2 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 12.4 $\mu\text{mol/L}$; 胃镜十二指肠球部炎症; 头部 CT 左侧顶叶白质区、左侧基底节区腔隙性脑梗死; 腹部 B 超未见异常。患者家属要求转我院就诊, 既往史: 否认高血压、冠心病史; 否认肝炎、结核; 无肿瘤和器官移植史; 血吸虫等传染病史; 长期吸烟史(10 支/d $\times$ 35 年); 酒精过敏史。

入院检查: T 36.7 $^{\circ}\text{C}$, P 76 次/min, R 20 次/min, BP 121/66 mmHg, 神志不清。查血 WBC $11.0 \times 10^9/\text{L}$, Hb 74 g/L, MCV 99.6 fl, PLT $15 \times 10^9/\text{L}$, RET 7.2%, 血涂片红细胞碎片 $>3\%$; TBIL 52.7 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 12.4 $\mu\text{mol/L}$; BUN 4.36 mmol/L, CR 82 $\mu\text{mol/L}$, HPT $<0.06 \text{ g/L}$, PT 15.2 s, INR 1.21, TT 18.4 s, APTT 35.4 s; Coombs 试验阴性。PLASMIC 评分^[1] 为 6 分, 属于高风险, 见表 1。结合患者其它临床结果, 高度怀疑 TTP, 立即查 ADAMTS13 活性和抑制物, 其 ADAMTS13 活性为 2.5%, ADAMTS13 抑制物阳性(0.6 BU/mL), 确诊为 TTP。给予糖皮质激素治疗: 甲泼尼龙静脉给药, 3 次/d, 每次 120 mg (40 mg $\times$ 3 支)。申请一个治疗量新鲜冰冻血浆行 PE。第 2 天, 患者精神状态好转, 继续一个治疗量新鲜冰冻血浆行 PE 及糖皮质激素治疗, 对症支持预防并发症。入院行 4 次 PE, 甲泼尼龙治疗 4 d 后患者生命体征平稳, 复查血 WBC $5.85 \times 10^9/\text{L}$, Hb 88 g/L, PLT $53 \times 10^9/\text{L}$ 。激

素治疗改口服泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 在 2~3 周内逐渐减量至停药。入院 12 d 后病情好转办理出院, 共行 PE 7 次, 每次一个治疗量新鲜冰冻血浆。复查血: WBC $9.13 \times 10^9/\text{L}$, Hb 123 g/L , PLT $134 \times 10^9/\text{L}$, AST 28 U/L , ALT 13 U/L , TBIL $17.1\text{ }\mu\text{mol/L}$, DBIL $6.6\text{ }\mu\text{mol/L}$, PT 13.1 s , TT 17.5 s , APTT 35 s 。

讨论

TTP 发生的机制是血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)形成的超大分子多聚体血管性血友病因子(UL-vWF)而导致微血管形成血小板血栓; ADAMTS13 作为参与裂解与调解 vWF 的酶, 其能切割 vWF 的 A2 区 Tyr1605-1606 间的肽键, 降低 vWF 的活性, 使 UL-vWF 形成减少^[2,3], 阻止血小板血栓的形成; 当 ADAMTS13 遗传性缺陷^[4]或患者体内存在抗血管性血友病因子裂解酶自身抗体(获得性)^[5], 使得 ADAMTS13 活性减低时, 则导致 TTP 的发生。目前 ADAMTS13 活性的检测方法大部分是采用残余胶原结合实验法(collagen binding assay, CBA), 并参考 RICK 等略加改进^[6,7], 我院采用最新的荧光共振能量转换法。虽 ADAMTS13 主要来源于肝脏星状细胞^[8], 但是血管内皮细胞也能表达; 虽单个血管内皮细胞表达量并不多, 但因其总面积巨大, 绝对值并不低^[9,10]。有些患者在送检前已接受数日激素干预治疗, ADAMTS13 活性会有所增高^[11]。另有文献报道参与 vWF 多聚体分子水平调节的酶不仅仅只有 ADAMTS13^[12], 所以体内 ADAMTS13 活性 $< 10\%$, 并非诊断 TTP 的必要条件。但 94%~97% 的获得性 TTP 血浆中可以检测出血浆 ADAMTS13 抑制物, 研究表明血浆 ADAMTS13 活性严重减少和血浆 ADAMTS13 抑制物阳性对诊断 TTP 有非常高的特异性^[13]。

目前我国对 TTP 的鉴别诊断是参照 2012 版的《血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识》^[14], 该共识临床表现为: ①出血; ②微血管病性溶血性贫血出血; ③神经症状; ④肾脏损害; ⑤发热。实验室诊断: ①红细胞碎片大于 1%, 网织红细胞升高, 血小板显著降低; ②游离血红蛋白、间接胆红素和乳酸脱氢酶明显升高, 结合珠蛋白下降, 尿胆原阳性, 尿素和肌酐不同程度升高; ③APTT、PT、FIB 均正常; ④ ADAMTS13 活性和抑制物的检测; ⑤

Coombs 试验阴性。血小板减少和溶血性贫血是诊断 TTP 的两项必要条件, 这与自身免疫性血小板减少性紫癜(Evans)临床表现极为相似, 然而 Evans 的血浆 ADAMTS13 活性不会显著减少, Coombs 试验阳性。在上述的实验室诊断指标中除 ADAMTS13 活性和抑制物检测外, 其它都没有明显的特异性, 临床判断比较困难。目前能够开展 ASAMTS13 活性及抑制物检查进行初筛的实验室不多, 而基于常规检查和临床表现的 PLASMIC 评分^[1]则成了血 ASAMTS13 活性严重缺乏(血 ASAMTS13 活性 $< 10\%$) 风险评价的最佳选择。PLASMIC 评分共有 7 个因素变量: ①PLT $< 30 \times 10^9/\text{L}$; ②溶血表现: 符合下列条件之一: RET $> 2.5\%$; HPT $<$ 检测下限; IBIL $> 2.0\text{ mg/dL}$; ③无肿瘤; ④无实体器官或干细胞移植史; ⑤MCV $< 90\text{ fL}$; ⑥INR < 1.5 ; ⑦Cr $< 2.0\text{ mg/dL}$ (血肌酐单位换算: $1\text{ mg/dL} = 88.41\text{ }\mu\text{mol/L}$)。每个变量如成立计 1 分, 不成立计 0 分, 统计变量的总分, 其中 0~4 分为低风险, 5 分为中度风险, 6~7 分为高度风险。

本文 3 例患者均为出现症状在当地基层医院初诊, 随后病情加重转入我院。基层医院也可通过一些常规的辅助检查, 如血常规、网织红细胞、外周血涂片检查破碎红细胞比例、肝功能、凝血四项等, 并应用 PLASMIC 评分, 以及其他临床表现来判断是否为 TTP。2015 年以来, 我院检验科与临床紧密联系并互动合作, 成立了“血小板相关疾病诊断小组”, 在院内形成一套主动筛查诊断和及时治疗 TTP 的流程, 见图 1; 使得 TTP 患者的院内死亡率由 56.0% 降到 17.4%。在临床表现符合 TTP 五联症, 同时 PLASMIC 评分较高时, 应进一步检测 ASAMTS13 活性及抑制物进行确诊。对于获得性 TTP, 快速诊断和最佳治疗, 以及是否进行 PE, 与其死亡率的高低有显著的联系^[15,16]。对于仅接受激素治疗而未行 PE 的患者, 其病死率高达 79%, 而进行 PE 后 81% 的 TTP 患者可恢复健康^[17], 然而在没有明确诊断 TTP 之前, 就盲目进行 PE, 除了可能带来不良输血副作用外, 还会加重患者的经济负担, 也会导致血库血浆资源的浪费。我院 3 例患者均通过常规辅助检查的 PLASMIC 评分进行评估, 随后进行 ASAMTS13 活性和抑制物的检测进行确诊, 及时行 PE, 均获得了良好的治疗效果。

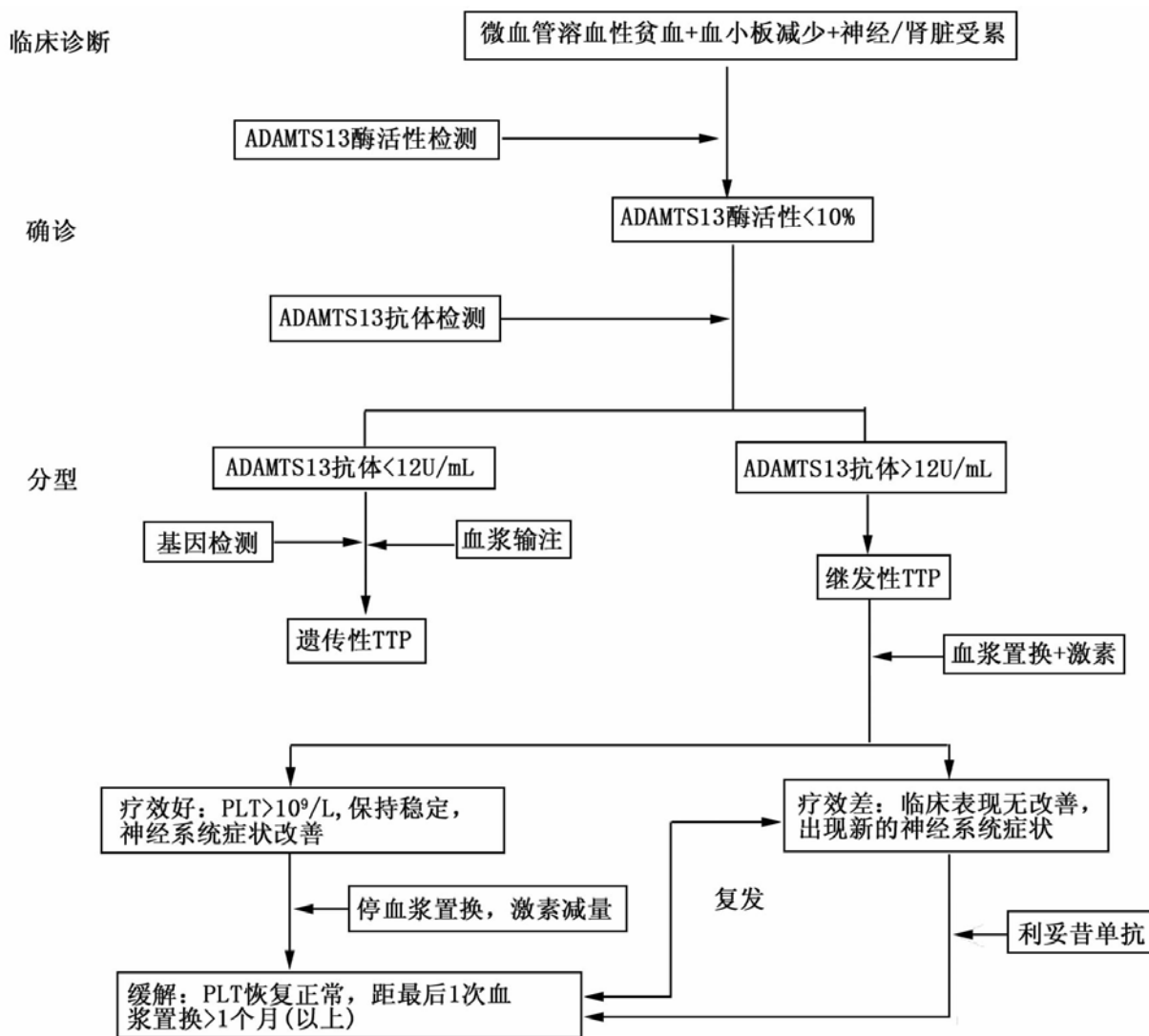


图1 TTP 诊断与治疗流程图

参考文献

- 1 Bendapudi PK, Hurwitz S. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study [J]. Lancet Haematol, 2017, 4 (4): 157-164.
- 2 Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion [J]. Blood, 1996, 87 (10): 4235-4244.
- 3 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.
- 4 Epperla N, Hemauer K, Friedman KD. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura related to a novel mutation in ADAMTS13 gene and management during pregnancy [J]. Am J Hematol, 2016, 91 (6): 644-646.
- 5 Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H. Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome [J]. Int J Hematol, 2002, 75 (1): 25-34.
- 6 Rick ME, Moll S, Taylor MA. Clinical use of a rapid collagen binding assay for von Willebrand factor cleaving protease in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Thromb Haemost, 2002, 88 (4): 598-604.
- 7 Gao WQ, Su J, Bai X. Evaluation of von Willebrand factor-cleaving protease activity in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Chin Med J, 2004, 117 (6): 818-822.
- 8 Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver [J]. Blood, 2005, 106 (3): 922-924.
- 9 Wang A, Duan Q, Wu J. The expression of ADAMTS13 in human microvascular endothelial cells [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27 (4): 464-466.
- 10 Shang D, Zheng XW, Niiya M. Apical sorting of ADAMTS13 in vascular endothelial cells and Madin-Darby canine kidney cells depends on the CUB domains and their association with lipid rafts [J]. Blood, 2006, 108 (7): 2207-2215.
- 11 George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-2010 [J]. Blood, 2010, 116 (20): 4060-4069.
- 12 Tersteeg C, de Maat S, de Meyer SF. Plasmin cleavage of von Willebrand factor as an emergency bypass for ADAMTS13 deficiency in thrombotic microangiopathy [J]. Circulation, 2014, 129 (12): 1320-1331.
- 13 Kremer Hovinga JA, Lammle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 610-616.
- 14 中华医学会血液学分会血栓与止血分组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012版) [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33 (11): 983-984.
- 15 Williams LA, Marques MB. Pathology consultation on the diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies (TMAs) [J]. Am J Clin Pathol, 2016, 145 (2): 158-165.
- 16 Bendapudi PK, Makar RS. An algorithmic approach to the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathy. [J]. Am J Clin Pathol, 2016, 145 (2): 152-154.
- 17 Sarode R, Gottschall JL, Aster RH. Thrombotic thrombocytopenic purpura: early and late responders [J]. Am J Hematol, 1997, 54 (2): 102-107.

(2018-04-15 收稿 2018-08-21 修回)