个 案

血栓性血小板减少性紫癜 ADAMTS13 基因内含子突变 1 例并文献复习

沈枫[1] 罗曼文[2] 罗桃艳[3] 唐文志[1] 张雪琴[4]
[1]开远市人民医院重症医学科,云南开远 661699;[2]武汉大学中南医院妇瘤科,湖北武汉 430072;
[3]开远市人民医院血液科,云南开远 661699;[4]开远市人民医院急诊急救中心,云南开远 661699

关键词 血栓性血小板减少性紫癜;内含子突变
中图分类号 R558 **文献标识码** D DOI 10.11768/nkjwzzzz.202408090656

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种罕见的血液病,由于血浆金属蛋白酶血管性血友病因子裂解酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13, ADAMTS13)的缺乏或功能障碍,血液中的 von Willebrand 因子(v-WF)吸附血小板形成大量交聚体无法被切割,引起血小板减少、溶血、精神意识改变、肾功能不全、发热,称为“TTP 五联征”。本文报道 1 例年轻男性 TTP 患者,该病例检测出 ADAMTS13 基因外显子 8 出现内含子变异,变异位点是 c.987 + 13G > A(杂合),是首次被报道。

患者男性,28 岁,2024 年 2 月 2 日外地旅游后,于 2 月 12 日出现腹泻、里急后重,2 月 15 日饮酒后腹泻症状加重,出现黑便,17 日出现呕吐、意识模糊,胡言乱语,就诊发现血小板 8×10^9/L,予抗感染、输注血小板后意识状态稍有改善,血小板上升至 38×10^9/L,2 月 20 日到开远市人民医院就诊。入院时患者自主睁眼,无对答及遵嘱,生命体征正常,贫血貌,无出血点、散在瘀斑、网状青斑。鼻唇沟对称,颈无抵抗,无病理征,心肺腹查体正常。辅助检查:CT 示脑实质内未见异常;双下肺多发炎性改变,见图 1。红细胞 3.13×10^{12}/L,血红蛋白(HGB)96.4 g/L,血小板(PLT)33.4×10^9/L,丙氨酸转氨酶(ALT)85.4 U/L,天门冬氨酸转氨酶(AST)68.9 U/L,总胆红素 88.7 μmol/L,直接胆红素16.1 μmol/L,间接胆红素 72.6μmol/L,γ-谷氨酰转肽酶64.4 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)1 777 mmol/L,C 反应蛋白(CRP)9 mg/L,降钙素原(PCT)0.09 ng/mL,N 末端前脑钠肽 618 pg/mL。入院诊断:①血小板减少查因:感染? 血液病? 弥散性血小板减少性紫癜? ②意识障碍查因:脑梗死? 中枢神经系统感染? ③肠道感染;④贫血。

入院第 1 天经验性予以美罗培南、多西环素抗感染,利伐沙班 5 mg 抗凝;直接抗人球蛋白(Coombs)试验阴性。有溶血表现,PCT 0.09 ng/mL,感染诊断暂时不明确。头颅 MRI 示无明显病灶,见图 2。

第 2 天患者神志阵发性丧失,不言不语,疼痛刺激无反应,身体无自主活动,发作间隙患者神志清楚,对答切题,反应迟钝,无特殊不适。肺炎支原体抗体阳性,停多西环素改为莫西沙星抗感染,其他病原学结果均阴性(登革热、诺如病

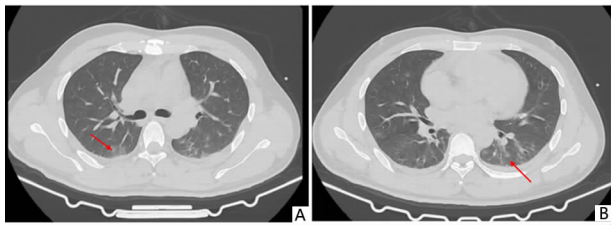


图 1 2024 年 2 月 20 日肺部 CT(A:右肺中叶红色箭头处可见炎性病灶;B:左肺下叶红色箭头处可见炎性病灶)

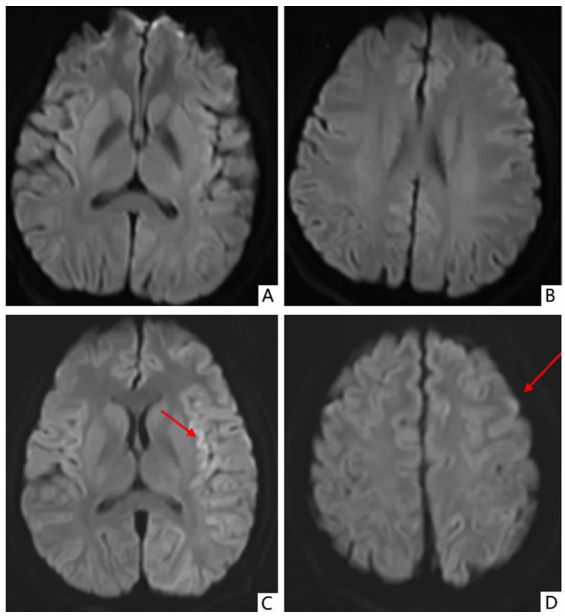


图 2 头颅磁共振 DWI 图像(A、B 为 2 月 20 日检查结果,未见明显的异常病灶;C、D 为 2 月 28 日检查结果,C 中红色箭头处可见颞叶脑沟回皮质异常增强的信号;D 中红色箭头处可见颞顶叶脑回皮质异常增强的信号)

通信作者:沈枫,E-mail:4028396969@qq.com,云南省红河州开远市智源路 999 号

毒、轮状病毒、肥达外斐试验),输注血小板 1 个治疗量。尿胆原 +,白介素 -6 4.539 pg/mL,血沉 54.5 mm/h,PCT 和白介素 6 升高不明显,细菌类感染可能性低。

第 3 天患者意识状态较前好转,可遵嘱及准确对答,反应仍较迟钝,完善腰椎穿刺脑脊液检查:压力 140 mmH_2O,白细胞计数 15 × 10^6/L。脑脊液和血液外送宏基因检查。血小板较前有所上升,抗核抗体谱、抗心磷脂抗体阴性。

第 4 天患者仍有意识阵发性丧失,低热。有肝损害表现、溶血表现,予甲泼尼龙 80 mg,1 次/d ,输注悬浮红细胞1 IU,血浆 300 mL。尿常规:尿胆素原卄,胆红素 +,尿蛋白 +。

第 5 天患者血纤维蛋白原正常,凝血功能正常,D-二聚体无进行性升高的趋势,弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)诊断依据不足,肾功能主要表现为蛋白尿和胆红素尿,肌酐水平正常,不符合溶血尿毒综合征的典型表现,高度怀疑 TTP,送检 ADAMTS13 基因测序,予诊断性血浆置换 4 000 mL,置换出的血浆在废液袋内自发形成大量纤维素样物质,见图 3。患者出现呕血,停利伐沙班。脑脊液宏基因二代测序阴性。骨髓穿刺涂片:红系前体细胞增多,巨核细胞增多,外周血涂片可见破碎红细胞,不符合骨髓异常综合征诊断。

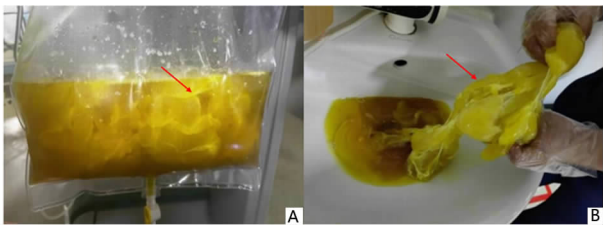


图 3　血浆置换废液 (A:患者血浆置换废液袋中可见接近半透明沉积物;B:倾倒废液后可以见到黄色、质地坚韧的纤维素性物质)

第 6 ~ 7 天意识状态进一步恶化,呼吸急促,复查肺部 CT 提示肺部病灶较前增多,见图 4,开始出现高热,但 PCT 升高不明显,高热原因考虑和原发病有关。此后每日均予以 4 000 mL 血浆置换。

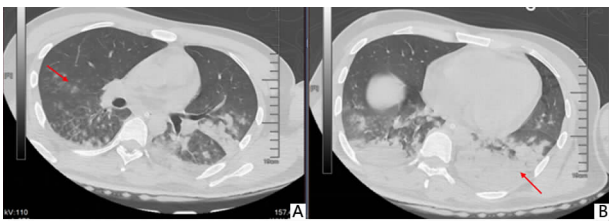


图 4　2024 年 2 月 27 日肺部 CT

第 8 天患者昏迷,高热不退,头颅 MRI 示双侧基底节区(豆状核)、额叶、颞叶、顶叶、枕叶、脑皮质多发压脂压水像信号异常,见图 2。给予地塞米松 20 mg,静脉注射人免疫球蛋白 25 g/d,多西环素抗感染,利妥昔单抗 400 mg。

第 9 天患者深昏迷,出现呼吸衰竭,气管插管,有创通气。

第 10 天患者血压正常,但是动脉血乳酸升高至9.9 mg/L,考虑为大量微血栓导致的休克。高热,PCT 1.32 ng/mL,加用美罗培南 + 万古霉素抗感染,尿量明显下降,肌酐升高,出现少尿,予床旁连续性血液透析。

第 11 天患者血压正常,动脉血乳酸 24 mg/L,发生呼吸心跳骤停,抢救无效死亡。

第 13 天发现患者存在基因变异,见图 5,ADAMTS13 基因外显子 8 出现内含子变异,变异位点是:c.987 + 13G > A (杂合),第 8 外显子后方的内含子中第 13 个碱基由 G 碱基突变为 A 碱基。

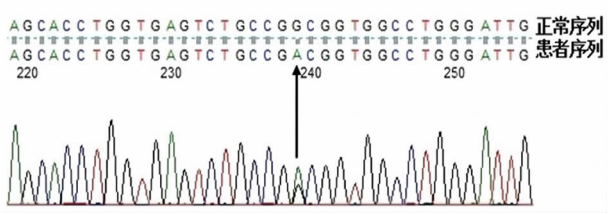


图 5　患者的 ADAMTS13 基因部分核苷酸序列图

该患者具备 TTP 的典型“五联征”特点:①血小板减少,持续性 PLT < 30 × 10^9/L,输注血小板治疗无效,无纤维蛋白原进行性下降,凝血功能基本正常,D-二聚体 < 5 000 ng/mL;②微血管病性溶血性贫血,外周血涂片可见破碎红细胞,有溶血表现,Coombs 试验阴性,骨髓象结果符合 TTP 表现;③意识精神状态改变;④肾损害,表现为蛋白尿、血尿;⑤发热,病程早期轻度发热,病程后期最高可达 39.5℃。根据 PLASMIC 评分系统[1],该病例为 7 分,提示 TTP 高危风险,仔细鉴别 TTP、溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome,HUS)、Evans 综合征、DIC 的疾病特点,见表 1,于入院第 5 天诊断为 TTP[2],该患者的基因突变结果证实其为遗传性 TTP (congenital -TTP,c-TTP)[3,4]。

表 1　TTP 的鉴别特点

临床表现	TTP	HUS	Evans	DIC
中枢神经系统症状	卅	+/-	-	+/-
肾功能损害	+/-	卅	-	+/-
发热	+/-	-/+	+/-	+/-
肝损害	+/-	+/-	-	+/-
Coombs	-	-	+	-
溶血	卅	艹	卅	+
血小板减少	卅	艹	卅	卅
凝血功能异常	-	-	-	卅

讨论　TTP 是一种罕见且严重的疾病,未经及时治疗的患者死亡率甚至高达 90%,其发病是由 ADAMTS13 缺乏导致的,编码 ADAMTS13 的基因位于 9q34,长度为 37kb,包含 29 个外显子[5]。目前在网络上共登记了大约 200 种与 TTP 相关的 ADAMTS13 基因的致病单核苷酸多态性变异(single-nucleotide polymorphism variation,SNPV),这些 SNPV 中 50% 以上为错义突变,其余有移码突变、无义突变、剪接异常和碱基缺失等,且主要与 ADAMTS13 活性下降及血栓性微血管病变有关[6]。

正常的 pre-mRNA 剪接依赖于内含子两端保守但高度多样化的序列元件,包括分别位于内含子5′和3′末端的5′和3′序列,以及位于3′剪接位点上游不远的分支点序列,称为剪接位点,而内含子的变异可能导致剪接位点失活,使得剪接不能正常进行,可能使成熟 mRNA 中出现新的编码区域或者失去原有的编码区域,又或者出现剪接位点的改变[7]。该患者的 SNPV 变异位点,位于外显子 8 后方的内含子上,处于该基因的剪接位点附近,目前尚未见到此 SNPV 的报道。SNPV 突变导致转录物的实际结果(例如外显子跳跃、假外显子包含、内含子保留)和编码蛋白大不相同[8],未来可能需要进一步验证该 SNPV 导致的后果。

TTP 的主要治疗手段为血浆置换,经血浆置换大约90%的患者可以得到临床缓解[9]。许琳蔚等[10]认为血浆置换联合利妥昔单抗疗效优于单纯的血浆输注和静脉注射免疫球蛋白,卡普赛珠单抗通过靶向阻断 v-WF 因子 A1 与血小板糖蛋白 GP Ⅰb 的结合,减少 v-WF 介导的血小板粘附与消耗,防止微血栓形成、减少终末器官损害[11],在国内外指南受到广泛的推荐[2,9]。其他治疗如脾切除[12]、抗血小板治疗[13]等对于患者结局的改善仍存在争议。由于基层医院对于该病认识不足,该患者确诊晚,发病 1 周后才予以血浆置换,治疗无效时缺乏更多的二线治疗手段,导致最终结局不良。基层医院需要加强上下级医疗机构、多学科之间的讨论和协助,加强指南的学习,提高危重疾病的早发现和早治疗的水平。

参 考 文 献

1 Bendapudi PK, Upadhyay V, Sun L, et al. Clinical scoring systems in thrombotic microangiopathies[J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43(5): 540-548.

2 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.

3 Lotta LA, Garagiola I, Palla R, et al. ADAMTS 1 3 mutations and poly-morphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Hum Mutat, 2010, 31(1): 11-19.

4 Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(18): 11902-11907.

5 Levy GG, Nichols WC. Mutations in a member of the ehew gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. NATURE, 2001, 413(6855): 488-494.

6 Jankowska KI, Meyer D, Holcomb DD, et al. Synonymous ADAMTS13 variants impact molecular characteristics and contribute to variability in active protein abundance[J]. Blood Adv, 2022, 6(18): 5364-5378.

7 Baralle FE, Giudice J. Alternative splicing as a regulator of development and tissue identity[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(7): 437-451.

8 Turunen JJ, NiemeläEH, Verma B, et al. The significant other: splicing by the minor spliceosome[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2013, 4(1): 61-76.

9 Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost, 2025, 23(11): 3711-3732.

10 许琳蔚, 陶红芳, 苏永忠. 血栓性血小板减少性紫癜患者的临床特征及预后评价. 内科急危重症杂志[J]. 2022, 28(4): 285-288+93.

11 Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP[J]. Blood, 2021, 137(13): 1731-1740.

12 Sturgess AD, Chong BH. Thrombotic thrombocytopenic purpura unresponsive to plasma infusion and plasma exchange, but responsive to splenectomy[J]. Scand J Haematol, 1986, 37(4): 319-322.

13 Myers TJ, Wakem CJ, Ball ED, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: combined treatment with plasmapheresis and antiplatelet agents[J]. Ann Intern Med, 1980, 92(2 Pt 1): 149-155.

(2024-08-12 收稿 2026-07-17 修回)

(上接第 413 页)

13 Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005, 10(2): 105-118.

14 Lamproulidou-Adamidou K, Trovas G, Triantafyllopoulos IK, et al. Teriparatide treatment in patients with pregnancy- and lactation-associated osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 2021, 109(5): 554-562.

15 Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 972-980.

16 Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(6): 1291-1296.

17 Kyvernitakis I, Reuter TC, Hellmeyer L, Hars O, Hadji P. Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(1): 135-142.

(2026-04-14 收稿 2026-07-29 修回)