

· 专家笔谈 ·

血栓性血小板减少性紫癜诊断和治疗进展

沈群

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一组微血管血栓出血综合征,是一种高致死、高风险的临床急症,及早诊断并启动血浆置换(plasma exchange, PEX)有效改善预后,提高生存率。主要临床特征包括微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状、发热、肾脏受累等。发病机制与血管性血友病因子(VWF)金属蛋白裂解酶 ADAMTS13 严重缺乏、血管内皮细胞 VWF 释放异常、血小板异常活化等有关。临床分为遗传性 TTP (ADAMTS13 基因突变,导致酶活性下降或缺乏)和获得性 TTP^[1]。

应该说,TTP 的诊断和治疗极富挑战,因为:(1)诊断标准并不精准;(2)不通过血浆置换生存率仅为 10%;(3)尽管 PEX 可使 80% 的患者存活,但面临众多 PEX 相关并发症的高危性^[2]。临床上存在对该病认识不足延误诊断;或过度担心 PEX 并发症而延误最佳治疗时机;或过分依赖 ADAMTS13 活性的检测;抑或过度诊断 TTP 而采取过度治疗等实际问题。本文联系临床实际结合文献,谈些自己的体会。

一、获得性 TTP 复杂多变,鉴别诊断尤为重要

确切说,TTP 是成人微血管病性溶血、血小板减少伴或不伴有神经和肾脏异常的通用名。获得性 TTP 分为特发性 TTP (存在 ADAMTS13 自身抗体,即检测到 ADAMTS13 抑制物)和继发性 TTP (诸如感染、药物、肿瘤、自身免疫性疾病、造血干细胞移植、妊娠等因素诱发,预后差)。前者治疗以 PEX 及免疫抑制剂为主,后者关键则是尽快去除原发因素。

TTP 诊断所谓“三联征”(微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状)、“五联征”(微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状、肾损害、发热)虽为人们所熟知,但据此临床真正做出疾病最初评估和处理却相当困难。首先,临床实践中经典的“五联征”几乎很难见到,大多患者仅表现为微血管病性溶血性贫血和血小板减少,神经和肾脏异常并不常见,发热较罕见^[2]。其次,临床上发现患者存在微血管病性溶

血性贫血和血小板减少的证据,一般都不难考虑到 TTP 存在的可能,但在短时间内判断特发性 TTP 或是继发性 TTP;排除诸如溶血尿毒综合征(HUS)、弥散性血管内凝血(DIC)、HELLP 综合征、Evans 综合征、妊娠、子痫等疾病伴发的微血管病性溶血性贫血和血小板减少,实属不易^[3]。正因为如此,引发治疗决定困难。特别是特发性 TTP,及早确诊、及时启动关键性治疗 PEX 及免疫抑制剂是救治成功的决定性因素。因此,临床一旦诊断明确或高度怀疑 TTP,无论轻重,都应尽快积极治疗(包括 PEX、糖皮质激素等);同时尽快筛查致病因素,及时修正治疗方案(如败血症相关的 TTP 必须以强有力的抗感染为主,而非 PEX 或是免疫抑制治疗)^[3]。

二、正确认识 ADAMTS13 检测的意义

1997 年有学者首次证明慢性复发性 TTP 与血浆中存在异常巨大 VWF 多聚体相关,随后很快发现 TTP 患者存在 VWF 大小主要调节子 ADAMTS13 的严重缺陷,而 VWF 多聚体大小的调节在预防自发微血管血小板聚集很重要,是 TTP 的主要病理生理产物^[4]。我们知道,获得性 ADAMTS13 缺乏往往由于循环血中抗 ADAMTS13 自身抗体活性或 ADAMTS13 清除增加。ADAMTS13 活性的检测也因此一度被作为 TTP 诊断和治疗评估的重要指标。经过 10 余年的临床观察研究,大多学者认为 ADAMTS13 的活性测定对初始治疗决定可能并无帮助;尽管严重的 ADAMTS13 缺乏(<10%)是 TTP 特征之一,但它对于启动或撤减 PEX 的决定既不足够敏感,也非特异^[2]。George 等^[2-3]的研究表明并不是所有严重 ADAMTS13 缺乏的患者都能确定为 TTP。一组 65 例严重 ADAMTS13 缺乏的患者中,6 例在开始 PEX 后发现存在其他疾病,其中 5 例有全身感染(包括造血干细胞移植患者),1 例尸检后诊断为卡波西肉瘤^[5]。

严重 ADAMTS13 缺乏的 TTP 患者存在复发危险,尤其是缓解后 1 年内最常见,预期 7.5 年复发危险为 41%,而没有严重 ADAMTS13 缺乏的患者复发罕见。因此,临床可根据患者初次发作时 ADAMTS13 缺乏的严重程度推测今后复发可能性,以期加强监测血小板计数,及时发现复发苗头,及早干预,减少 TTP 相关并发症。

ADAMTS13 活性检测在 TTP 缓解后预测复发价值的相关临床资料提示许多患者在康复后持续或间歇性 ADAMTS13 缺乏。41 例严重 ADAMTS13 缺乏的患者缓解期间接受了 1~4 次的 ADAMTS13 活性检测, 结果发现 7 例(17%) ADAMTS13 活性 <10%, 19 例(46%) <50%, 9 例(22%) 存在 ADAMTS13 抑制物。说明缓解期严重 ADAMTS13 缺乏与 TTP 临床症状并无关联, 其临床重要性与复发的危险性并不肯定。认为 TTP 康复后并不需要常规进行 ADAMTS13 活性检测^[3]。

总之, 对 ADAMTS13 作用的认知有助于对 TTP 发病机制的理解, 而初始评估和处置决定仍主要取决于临床判断。

三、强调 TTP 综合治疗的重要性

TTP 发病急、进展快, 治疗棘手。关键在于权衡 TTP 诊断的可能性是否足以规避 PEX 治疗的风险。有资料显示高滴度抗 ADAMTS13 抗体是 TTP 治疗相关并发症和死亡率的高危因素。临床上有时在来不及寻找 TTP 的病因学时必须做出 PEX 的治疗决策, 诸如可疑药物相关的 TTP 等稍有耽搁就可能出现神经异常、肾功能衰竭或死亡, 明确病因后再作治疗策略调整。近几年的临床实践发现不伴有严重 ADAMTS13 缺乏的患者 PEX 治疗同样有效, 提示 PEX 能替换 ADAMTS13 缺乏的血浆, 清除自身抗体的假设并不适用于所有患者。血浆输注在开始 PEX 前能短暂获益, 为进一步治疗赢得时间。

开始 PEX 治疗后, 下一步就是决定是否启用糖皮质激素, 并根据患者病情的严重程度调整激素使用剂量。目的在于抑制抗 ADAMTS13 活性的自身抗体, 强化 PEX 疗效, 严重 ADAMTS13 缺乏的患者获益较明显。若患者不可能存在 ADAMTS13 缺乏, 如严重的急性肾衰, 或存在药物相关 TTP 或大肠杆菌感染相关 TTP 的病史和临床特征, 则不主张使用激素治疗。激素治疗后 ADAMTS13 抑制物持续阳性的特发性 TTP, 可加用长春新碱、环磷酰胺、环孢素等免疫抑制剂, 以期减少自身抗体产生, 控制病情进展。静脉用丙种免疫球蛋白可用于 PEX 无效或多发复发的患者^[1-3]。

复发难治性特发性 TTP, 也可加用抗 CD20 单抗(利妥昔单抗, 美罗华), 推荐用美罗华 375 mg · (m²)⁻¹ · 周⁻¹ × 4 周。近期有研究报道利妥昔单抗也可能作为常规的初始治疗, 但仍存在患者选择和分析方面的问题, 例如未采用盲法、对照组治疗匹配不理想、每组随访时间不定、缺乏无复发生存(RFS)资料, 不是所有患者均存在严重 ADAMTS13 缺乏等, 因而缺乏说服力^[5]。另外, 现有资料表明仅采用 PEX 和糖皮质激素治疗使许多伴有严重 ADAMTS13 缺乏的患者取

得及时缓解, 并且大多不再复发, 因此也不能说明利妥昔单抗的应用价值。

关于 TTP 患者输注血小板的风险, 生物学原理显而易见, 临床应慎用。也有人报道血小板输注的副作用也并不明显: 33/54 例(61%) 严重 ADAMTS13 缺乏的患者接受 1 次或多次的血小板输注(大多在考虑或建立 TTP 诊断前), 结果发现接受或未接受血小板输注的患者在死亡率和严重神经事件的发生率方面没有区别。因此认为 TTP 患者若存在严重血小板减少和明显出血或需要进行侵入性治疗措施等情况下同样适合输注血小板, 但中心静脉导管植入并没有必要输注血小板^[2]。也就是说, 对于 TTP 患者而言, 严重的血小板减少本身并不是血小板输注的指征, 但在预防或处理 TTP 伴发的出血时输注血小板并没有观察到更多的副作用。

四、及时发现复发并控制是 TTP 治疗成功的关键

TTP 复发定义为首次发作完全缓解 30 d 后再发生 TTP 临床表现, 发生率约 30%~40%, 多在疾病首次发作后的 1 年内。遗传性 TTP 及 ADAMTS13 抑制物阳性的特发性 TTP 易复发。定期随访监测血小板计数极为重要, 是 TTP 治疗和复发评判的主要指标; 初发 TTP 患者 ADAMTS13 活性检测有助于预后判断; 对 ADAMTS13 抑制物持续阳性者需注意疾病复发。

目前大多数专家并不主张针对预防 TTP 复发的维持治疗。有人认为急性发作时加用美罗华有望减少疾病复发^[2,6]。一般来说, 由于加强监控, 及早识别复发并及时治疗, TTP 复发治疗的生存优于初发患者。

综上所述, TTP 经典的临床五联征表现极少看到, 许多患者仅存在血小板减少和微血管病性溶血性贫血, 首次发作诊断困难; PEX 是 TTP 治疗首选, 同时要注意寻找可能的致病因素, 一旦发现原发因素, 应以治疗原发疾病为主; 辅助性糖皮质激素治疗以及选择性应用利妥昔单抗, 可减少获取疾病缓解所需时间及 PEX 次数, 从而避免 PEX 治疗相关的并发症; TTP 恢复后的细致随访极为重要。

参 考 文 献

- [1] 阮长耿, 余自强. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012版). 中华血液学杂志, 2012, 33: 983-984.
- [2] George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 604-609.
- [3] George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2010, 116: 4060-4069.
- [4] Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 610-616.
- [5] Scully MF, McDonald V, Cavenagh JD, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute ac-

quired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2011, 118: 1746-1753. 115:1500-1511.

- [6] Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2010,

(收稿日期:2013-01-22)

(本文编辑:梁雷)

沈群. 血栓性血小板减少性紫癜诊断和治疗进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 7(12):5209-5211.



中华医学会