

• 病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.11.044

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250702.1841.004\(2025-07-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250702.1841.004(2025-07-03))

非典型血栓性血小板减少性紫癜 1 例及文献复习*

刘贵敏¹, 朱慧敏^{1,2}, 王凤云¹, 成志勇^{1△}, 周小代³, 吴娜³

(1. 保定市第一医院血液内科, 河北保定 071000; 2. 河北北方学院研究生院, 河北张家口 075000; 3. 定州市人民医院血液内科, 河北定州 071000)

[关键词] 血栓性血小板减少性紫癜; 整合素金属蛋白酶 13; 血管性血友病因子; 治疗

[中图分类号] R558

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2025)11-2715-04

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种罕见、危及生命的血栓性微血管病。典型临床表现包括微血管病性溶血、血小板减少症、神经系统症状、肾损害及发热“五联征”,大部分患者仅存在前 3 项症状,称为“三联征”。该病患者临床表现多样、缺乏特异性,病情复杂、进展凶险,单凭临床表现及常规检查极易造成漏诊和误诊。本研究报道了 1 例患者就诊时表现为血尿、PLT 减少及贫血,虽然不具备典型 TTP 的临床表现,但及时进行了血管性血友病因子裂解酶即整合素金属蛋白酶 13(a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motifs 13, ADAMTS13)活性、抑制物及血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)活性的检测,进行及时、正确诊断,并选择糖皮质激素联合标准剂量利妥昔单抗治疗,取得了良好的临床疗效,现报道如下。本研究已通过保定市第一医院伦理委员会批准。

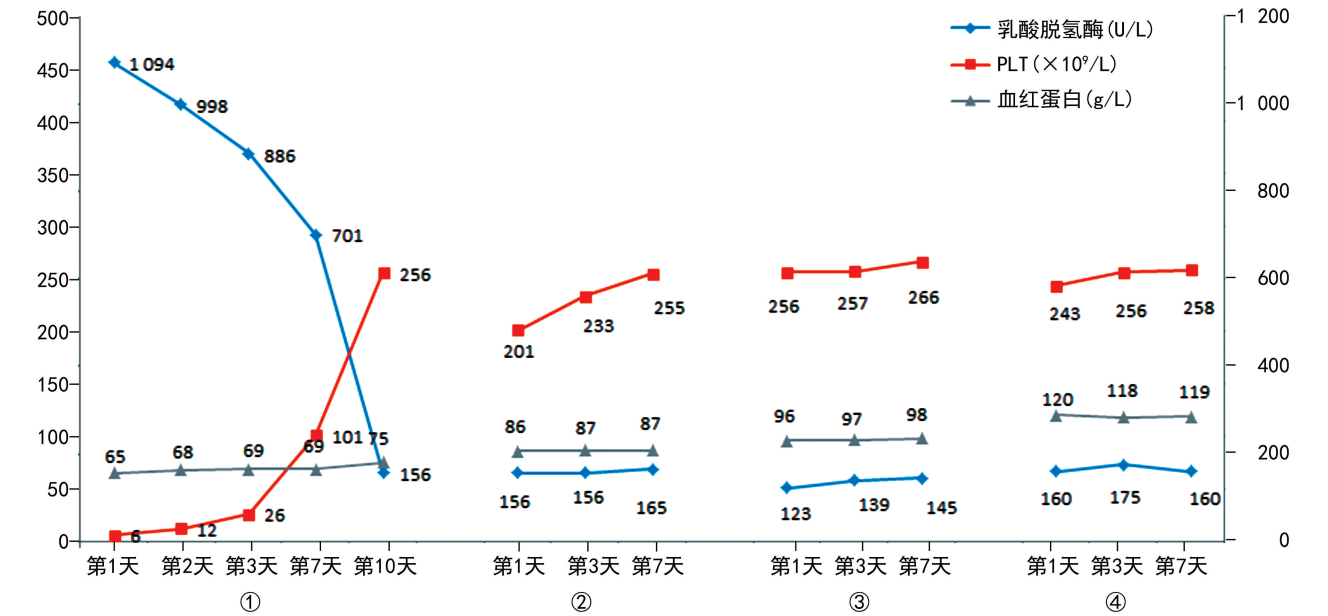
1 临床资料

患者,女,49 岁,因“纳差 10 d,血尿 5 d”于 2022 年 3 月 18 日就诊于保定市第一医院。2022 年 3 月 8 日因纳差就诊于当地医院,查幽门螺杆菌阳性,给予对症治疗(具体不详),症状稍好转。2022 年 3 月 13 日患者出现血尿,洗肉水样尿,伴活动后发憋、气短,周身出血点、瘀斑,无发热,无腰痛,无四肢酸痛,无精神神经异常。就诊于当地诊所,给予输液治疗(具体不详),效果欠佳,后就诊于保定市第一医院。门诊查血常规:WBC $4.16 \times 10^9/L$,血红蛋白 65 g/L,PLT $7 \times 10^9/L$ 。血涂片可见 2% 盔形细胞。门诊以“血小板减少、贫血”收入院。查体:体温 36℃,脉搏 109 次/min,呼吸 20 次/min,血压 143/90 mmHg,精神萎靡,贫血貌,周身散在出血点、瘀斑,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心脏、腹部查体无异常,四肢活动自如,生理反射存在,病理征阴性。住院后查血常规:WBC $5.27 \times$

$10^9/L$,血红蛋白 65 g/L,PLT $6 \times 10^9/L$ 。网织红细胞绝对值 $272.5 \times 10^9/L$,网织红细胞百分比 11.90%。血涂片:可见破碎红细胞,2% 盔形细胞。尿常规:尿潜血+。凝血指标:D-二聚体 4.35 mg/L,纤维蛋白原降解产物 9.95 g/mL,活化部分凝血活酶时间 22.5 s。生化:乳酸脱氢酶 1094 U/L,谷氨酸脱氢酶 58 U/L,α-羟丁酸脱氢酶 908 U/L;肌酐 80 mol/L,铁蛋白 957.6 ng/mL。自身免疫性抗体:抗核抗体 1:1000;抗 U1 小核糖核蛋白抗体(++++)。抗双链 DNA(-);抗心磷脂抗体(-);抗中性粒细胞浆抗体(-);类风湿因子(-);抗人球蛋白试验(-)。CD55/CD59:阴性。骨髓像:增生明显活跃,红系比例明显增高,偶见核出芽、双核,成熟红细胞形态大致正常,可见嗜多色性红细胞,可见退化细胞。骨髓流式:红系比例增高,部分细胞 CD71 表达减弱,余系均未见异常。骨髓病理:骨髓增生极度活跃,红系比例增高,未见异常及原始细胞增多。ADAMTS13 活性为 1.99%(参考值 42.16%~126.37%),ADAMTS13 抑制物(+)。遗传性 TTP 相关基因:THPOchr3:184090607,NM_00460.4(Exon6),c.754_755dup,p.L253fs,杂合。其父已去世,母亲、儿子血液标本未送检。结合上述检查结果,虽然无发热、肾功能异常及典型神经精神症状,但仍诊断为免疫性 TTP(immune thrombotic thrombocytopenic purpura, iTTP)合并结缔组织病。给予新鲜血浆、红细胞输注,同时给予地塞米松 20 mg/d,硫酸羟氯喹 400 mg/d 治疗。该患者治疗过程中出现视物模糊,眼底镜检查提示眼底出血,给予利妥昔单抗注射液 375 mg/m²,治疗后 1 周(2022 年 3 月 28 日)患者溶血症状明显好转,乳酸脱氢酶(156 U/L)正常,网织红细胞计数较前明显恢复($50 \times 10^9/L$),PLT($256 \times 10^9/L$)恢复正常。后继续应用利妥昔单抗静脉注射治疗,共 4 个周期,患者血常规恢复正常,见图 1;临床症状消失后,多次复查 ADAMTS13 活性正常,ADAMTS13 抑制

物(一);vWF 活性正常,依据国际 TTP 工作组最新修订的 iTTP 治疗共识评估疾病缓解。随访至 2024 年 12 月患者病情平稳,复查血常规及乳酸脱氢酶均

持续正常。目前应用醋酸泼尼松 4 mg/d 治疗,随诊观察中。



①:第一次用药,时间为2022年3月22—31日;②:第二次用药,时间为2022年4月5—11日;③:第三次用药,时间为2022年4月19—25日;④:第四次用药,时间为2022年5月3—9日。

图1 患者住院期间血红蛋白、PLT、乳酸脱氢酶变化趋势

2 讨 论

TTP是临床罕见的血液系统急危重症,发病率低,为3/100万~11/100万,临床以微血管病性溶血性贫血和PLT减少,以及广泛微血栓形成导致多脏器损伤为特征^[1-3]。表现为微血管病性溶血、出血、神经精神症状、肾损害、发热及胸腹痛等多器官损伤,部分患者因无典型临床表现导致漏诊和误诊。因该病凶险,进展迅速,死亡率高,因此早期正确诊断显得尤为重要。有研究表明,TTP患者ADAMTS13活性减低或突变,抑制物阳性,vWF明显升高^[4-6]。ADAMTS13可特异性裂解血管内皮vWF,抑制血小板聚集,阻碍血栓形成^[7]。如先天性或继发性因素使ADAMTS13缺乏或活性降低,致命过多的超大vWF多聚体无法裂解,异常释放至血液循环中大量堆积,导致PLT大量聚集,血管内广泛血栓形成,进而多器官损伤形成TTP。

该患者发病以贫血、PLT减少及尿血为主要临床表现,伴有抗核抗体阳性,而缺乏TTP典型的发热、肾损伤及神经系统症状,因此该患者易误诊为结缔组织病相关PLT减少合并泌尿系统出血。如果按照上述疾病诊治,应用糖皮质激素可能出现短期有效,随后病情会反复或加重,当典型TTP五联征出现时,可能延误病情诊治。该患者诊断初期外周血涂片可以发现破碎红细胞、盔形红细胞,网织红细胞明显升高,

乳酸脱氢酶升高,PLT减少,血尿,考虑到TTP的可能,给予完善ADAMTS13相关检查,其活性减低,抑制物阳性,故TTP诊断明确。研究显示,TTP分为遗传性与免疫性TTP两类^[7-8]。本例患者遗传性TTP相关基因阴性,追问病史患者不存在家族史,排除遗传性TTP,确诊为iTTP。该病通常与感染、药物、自身免疫性疾病、肿瘤等相关^[9]。该患者存在结缔组织病,考虑与iTTP相关。

iTTP患者目前缺乏针对性的有效治疗,普遍公认的有效治疗方法包括血浆置换、糖皮质激素及免疫抑制剂、单抗等。血浆置换治疗是iTTP治疗的首选方法,由于异源性的血浆输入通常伴随病毒传播、过敏、输血相关损伤等风险,且对iTTP患者效果不佳。该患者采用糖皮质激素联合利妥昔单抗治疗后取得很好的疗效,临床症状及实验室检查明显改善,血红蛋白及PLT恢复正常,ADAMTS13活性达正常范围,抑制物转阴。利妥昔单抗的治疗方案目前包括两种方案,利妥昔单抗375 mg/m²,每周1次,连续应用4周;小剂量利妥昔单抗治疗(100 mg每周1次,连用4周)。利妥昔单抗对ADAMTS13及抑制物活性减低的iTTP患者存在良好效果,缓解率高达95%,复发率10%,且复发后再次应用仍能获得较高的缓解率^[10-12],然而,有部分研究显示iTTP与B细胞淋巴瘤发病机制不同;iTTP患者无克隆性肿瘤,仅表现为

部分淋巴细胞功能异常,因此主张应用小剂量利妥昔单抗^[13-15]。且部分研究显示,小剂量利妥昔单抗取得明显效果^[16-18]。然而,有学者研究发现,应用小剂量的利妥昔单抗患者远期复发率高于标准剂量利妥昔单抗组^[14-15]。因此,结合该患者病情,应用 375 mg/m²,两周 1 次,共 4 个疗程。经过治疗后 PLT 在第 1 周内可恢复至正常。乳酸脱氢酶等生化指标逐渐被纠正。有文献表明,其他单抗,包括达雷妥尤单抗、奥法妥木单抗和奥妥珠单抗在 iTTP 治疗中亦有明显效果^[18-20]。最新研究显示,卡普赛珠单抗能明显缩短 iTTP 患者达到 PLT 完全缓解的时间,其作用机制在于:该药物可阻断 vWF A1 区与 PLT 膜糖蛋白的结合,进而抑制 PLT 与 vWF 相互作用,防止微血栓在小动脉和毛细血管中形成,最终降低终末器官损伤的风险^[4,21]。

综上所述,iTTP 的诊断与治疗均为临床难点,尤其对于一些证据不充分的情况下,及早考虑 iTTP 的诊断,及时进行 ADAMTS13 活性及抑制物、vWF 等相关检查,早期应用激素和利妥昔单抗是预后改善的关键。随着新药问世,激素、利妥昔单抗和卡普赛珠单抗等成为 iTTP 的标准治疗药物。由于 TTP 发病通常累积多个器官损伤,临床缓解后会遗留心肌损伤、高血压、肾脏疾病等后遗症。多学科合作可更好评估患者疾病状态和实施诊治。

参考文献

- [1] SCULLY M, CATALAND S R, PEYVANDI F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 335-346.
- [2] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2007: 176-181.
- [3] JOLY B S, COPPO P, VEYRADIER A. Thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2017, 129(21): 2836-2846.
- [4] 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.
- [5] SUKUMAR S, LAMMLE B, CATALAND S R. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3): 536.
- [6] THUMMA S, IDREES S, PHUYAL P, et al. When the standard treatment fails: rituximab therapy for refractory TTP [J]. *Am J Ther*, 2019, 26(4): e552-553.
- [7] BENDAPUDI P K, FOY B H, MUELLER S B, et al. Recombinant ADAMTS13 for immune thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(18): 1690-1698.
- [8] SCULLY M, RAYMENT R, CLARK A. A British society for haematology guideline: diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies [J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(4): 546-563.
- [9] CHATURVEDI S, ANTUN A G, FARLAND A M, et al. Race, rituximab, and relapse in TTP [J]. *Blood*, 2022, 140(12): 1335-1344.
- [10] SUBHAN M, SCULLY M. Advances in the management of TTP [J]. *Blood Rev*, 2022, 55: 100945.
- [11] COLE O, KING A A. iTTP: nature vs nurture? [J] *Blood*, 2022, 140(12): 1329-1330.
- [12] CUKER A, CATALAND S R, COPPO P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report [J]. *Blood*, 2021, 137(14): 1855-1861.
- [13] ZWICKER J I, MUIA J, DOLATSHAH L L, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired iTTP [J]. *Blood*, 2019, 134(13): 1106-1109.
- [14] REDDY M S, HOFMANN S, SHEN Y M, et al. Comparison of low fixed dose versus standard-dose rituximab to treat thrombotic thrombocytopenic purpura in the acute phase and preemptively during remission [J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59(6): 102885.
- [15] WESTWOOD J P, THOMAS M, ALWAN F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(15): 1159-1166.
- [16] 王甜甜, 曹俊杰, 刘旭辉, 等. 结缔组织病继发的血栓性血小板减少性紫癜临床特点及治疗分析 [J]. *中华全科医学*, 2022, 20(4): 598-601.
- [17] MA W L, BAI W, WU X Y, et al. Successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus with combination of plasma exchange and low-dose rituximab [J]. *Lupus*, 2020, 29(14): 1961-1967.

- [18] VAVDEVBERG J, KREMER HOVINGA J A, PFLEGER C, et al. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Blood Adv, 2022, 6(3): 993-997.
- [19] AGGRWAL A, WHITE D, PAVORD S, et al. Daratumumab for refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2023, 202(2): 429-433.
- [20] DOYLE A J, STUBBS M J, LESTER W, et al. The use of obinutuzumab and ofatumumab in

the treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2022, 198(2): 391-396.

- [21] KUHNEL L, KNOBL P, ELLER K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange[J]. Blood, 2024, 144(14): 1486-1495.

(收稿日期: 2025-01-20 修回日期: 2025-08-12)

(编辑: 管佩钰)

• 病例报道 •

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2025.11.045

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250723.0918.002\(2025-07-23\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250723.0918.002(2025-07-23))

极早产儿双胞胎之一白化病合并胆管发育不良 1 例报道

吴晓玲¹, 张九菊^{2△}, 高荣荣², 梁丽霞², 杜桂梅², 崔彦存²

(1. 承德医学院研究生学院, 河北承德 067000; 2. 衡水市人民医院新生儿科, 河北衡水 053000)

[关键词] 极早产儿; 白化病; 黄疸; 胆管发育不良; 全外显子测序

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2025)11-2718-03

白化病是一种罕见的遗传性疾病, 我国以眼皮肤型白化病 I 型较为常见^[1], 其主要临床表现为眼部及皮肤损害。本文总结 1 例极早产儿双胞胎之一白化病合并胆管发育不良患儿的诊治经过, 现报道如下。

1 临床资料

患儿, 女, 因“出生后呼吸困难 10 min”入院。胎龄 28⁺₈ 周, 系第 1 胎第 1 产, 双胞胎中的较大儿, 阴道分娩, 出生体重 1 050 g, Apgar 评分 1 min 8 分、5 min 9 分, 羊水及胎盘无异常。母亲 30 岁, O 型血 Rh 阳性, 自幼精神发育迟缓伴精神障碍, 既往有先天性心脏病(室间隔缺损)修补术史。因双侧输卵管不通畅, 共行 3 次体外受精胚胎移植术, 前 2 次未成功。本次妊娠诊断为产前抗磷脂综合征。孕 16 周前规律服用羟氯喹, 孕早期发生阴道出血 2 次, 保胎治疗后好转。产前 3 d 胎膜早破, 于产科完成促胎肺治疗。父亲体检, 血型不详。否认家族白化病及其他遗传代谢病史。

入院查体: 极早产儿外貌, 反应差, 呼吸急促, 三凹征阳性, 全身毛发呈白色, 以头发和眉毛为著, 双眼畏光, 虹膜粉红色, 双肺呼吸音低, 可闻及湿啰音, 四肢肌张力低下, 觅食、拥抱及握持反射减弱。初步诊断: 新生儿呼吸窘迫综合征、极早产儿、早产儿脑损伤、白化病? 入院后立即给予无创呼吸机辅助通气、建立静脉营养通路等对症支持治疗。出生后 8 h 查肝功能示 TBIL 73.8 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 9.4 $\mu\text{mol/L}$, 总胆

汁酸 4.3 $\mu\text{mol/L}$, ALT 4 U/L, AST 31 U/L, 谷氨酰转氨酶 519 U/L。血型为 B 型 Rh 阳性, 新生儿溶血病检测示 Coombs 试验(+)。头颅超声未见异常。考虑 ABO 溶血性黄疸, 给予冷光源间断光疗 5 d, 黄疸较前减轻。生后 16 h 开始试喂养, 每 6 小时 1 mL, 耐受良好, 后逐步增加奶量。入院第 4 天鼻饲早产儿配方奶增至每 3 小时 1 mL, 晨起发现腹部膨隆, 胃管引流出墨绿色胃内容物 1 mL。胃肠道超声提示部分肠壁增厚伴积气, 考虑坏死性小肠结肠炎, 遂禁食并给予静脉营养支持 13 d, 患儿情况好转。入院第 17 天恢复鼻饲早产儿配方奶, 每 3 小时 3 mL, 喂养耐受, 吸吮力可, 奶量逐步增加, 大小便无异常。入院第 30 天, 奶量增至每 3 小时 17 mL, 配合经外周中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)营养支持期间, 发现大便呈浅黄色, 皮肤无黄染。复查肝功能示 TBIL 68.8 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 44.1 $\mu\text{mol/L}$, 总胆汁酸 32.4 $\mu\text{mol/L}$, 谷氨酰转氨酶 49 U/L。腹部超声示肝肋下 10 mm, 胆囊壁厚。给予熊去氧胆酸利胆治疗 20 d, 皮肤仍无黄染, 大便颜色仍浅黄。入院第 45 天拔除 PICC, 实现全胃肠内营养, 鼻饲奶量达每 3 小时 20 mL。复查肝功能示 TBIL 116.2 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 74.8 $\mu\text{mol/L}$, 总胆汁酸 47.5 $\mu\text{mol/L}$, 谷氨酰转氨酶 40 U/L。入院第 51 天(停静脉营养第 6 天)复查肝功能示 TBIL 179.9 $\mu\text{mol/L}$, DBIL

△ 通信作者, E-mail: 121871486@qq.com。