

微血管性溶血合并血小板减少在急诊的思考

朱继红¹ 石茂静¹ 高伟波¹

[关键词] 血栓性血小板减少性紫癜;鉴别诊断;ADAMTS13;外周血涂片

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.002

[中图分类号] R556.6 [文献标识码] A



专家介绍:朱继红,男,教授、主任医师。现任北京大学人民医院急诊科主任医师,科主任。中华医学会急诊分会、中国医师协会急诊医师分会常委,北京医师协会急诊医师分会副会长,北京医学会急诊医学分会常委,北京医学会血栓与止血分会副主任委员,北京中西医结合学会急诊医学分会副主任。此外还担任中华急诊医学杂志、中国急救杂志等多个专业期刊的编委。共计发表论文数十篇,主编5部医学专著,主译6部。

Microvascular hemolysis combined with thrombocytopenia in emergency department

Summary Thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP) needs to be considered when microvascular hemolytic anemia combined with thrombocytopenia, and active treatment should be taken as soon as possible to reduce the mortality of TTP. However, due to the complexity of the emergency department, it is necessary to identify the pseudo-TTP caused by systemic diseases to avoid unnecessary treatment. The PLASMIC scoring system can assist in the diagnosis of TTP because the ADAMTS13 activity can not be obtained immediately. In addition, peripheral blood smears and LDH values also contribute to diagnosis.

Key words thrombotic thrombocytopenic purpura; differential diagnosis; ADAMTS13; peripheral blood smears

微血管病性溶血性贫血(MAHA)和血小板减少症是血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的标志,当二者同时存在且无其他疾病可解释时需要考虑TTP的可能。

1 TTP

TTP发生率相对偏低,约4/100万^[1],主要临床特征包括MAHA、血小板减少、神经精神症状、发热和肾脏受累等,即所谓经典的“五联征”。出现经典“五联征”者不到10%^[2-4],且多为病程晚期,多数患者(60%~80%)表现为血小板减少性出血、MAHA及神经精神症状“三联征”^[5]。发病机制:含I型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋

白酶(ADAMTS13)为血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)裂解酶,其活性缺乏、血管内皮细胞vWF异常释放、血小板异常活化形成血小板血栓,继而引起微血管内血栓形成及红细胞机械性破坏。考虑到TTP时,需要完善以下检查:全血细胞计数(CBC),外周血涂片,生化和肌酐,血清乳酸脱氢酶(LDH),血清胆红素,血清结合珠蛋白,出凝血(如PT、APTT、纤维蛋白原、D-二聚体),直接抗球蛋白(Coombs)测试(DAT),ADAMTS13活性及其抑制物检测。这些检查中,血常规表现为不同程度贫血,外周血涂片可见异形红细胞及碎片(>1%),网织红细胞(RET)计数大多增高,血小板(PLT)显著降低,重度患者 $PLT < 20 \times 10^9/L$ ^[5]。生化:血清游离血红蛋白及间接胆红素升高,血清结合珠蛋白下降,LDH明显升高,尿

¹北京大学人民医院急诊科(北京,100044)

通信作者:朱继红, E-mail: zhujihong64@sina.com

胆原阳性。血尿素氮及肌酐不同程度升高。出凝血多正常。Coombs' 试验阴性。TTP 的特异性检查为 ADAMTS13 活性及其抑制物, 急性期 TTP 患者血浆 ADAMTS13 活性一般 $<10\%$ ^[6-7]。

2 ADAMTS13 活性

人体 ADAMTS13 活性缺乏分为^[8]: ①重度缺乏 (ADAMTS13 活性 $<10\%$), 当患者出现不明原因的 MAHA 的临床表现同时 ADAMTS13 活性 $<10\%$ 可以确诊 TTP, 此时可以立即启动血浆置换和免疫抑制治疗 (包括激素及利妥昔单抗等)。但是 ADAMTS13 活性 $<10\%$ 对 TTP 不是 100% 敏感或特异的, 并且单独的实验室值不能用于确定或排除 TTP 诊断。也有资料报道了 MAHA 和血小板减少症的其他原因, 包括败血症和全身性癌症^[9-12]; ②轻中度缺乏 ($10\% < \text{ADAMTS13 活性} < 60\%$), 见于免疫炎症因子紊乱的患者, 如败血症、肝脏疾病、恶性肿瘤和妊娠^[13]。另外, 接受过富含 ADAMTS13 的血浆输注或血浆置换的患者, 即使其 ADAMTS13 活性为 $10\% \sim 20\%$ 时, 仍然可以诊断为 TTP。ADAMTS13 活性水平连续监测可以帮助临床医生更好地诊断和治疗 TTP 患者。

目前可参考 PLASMIC 评分来预测成人 ADAMTS13 活性 $<10\%$ 的可能性 (以支持 TTP 的诊断)^[14-15]。其评分系统包含下面几方面, 每一方面记作 1 分^[14]: ①血小板计数 $<30\,000/\mu\text{l}$; ②溶血表现 (网织红细胞计数 $>2.5\%$, 检测不到结合珠蛋白, 间接胆红素 $>2\text{ mg/dl}$); ③无活动性肿瘤; ④无器官移植或干细胞移植; ⑤红细胞平均容积 (MCV) $<90\text{ fl}$; ⑥INR <1.5 ; ⑦肌酐 $<2.0\text{ mg/dl}$ 。PLASMIC 评分 6~7 分则预测 ADAMTS13 活性 $<10\%$, 其敏感性为 91%; 0~4 分则预测 ADAMTS13 活性不小于 10% , 其特异性为 99%; 4~5 分可能提示该患者为药物引起的血栓性微血管病 (DITMA), 弥散性血管内凝血 (DIC), 溶血尿毒综合征 (HUS) 诊断可能性更大。文献报道, PLASMIC 评分阳性预测值为 72%, 阴性预测值为 98%, 敏感性 90%, 特异性 92%^[16]。

3 TTP 的鉴别诊断

TTP 的鉴别诊断范围广泛, 包括其他原发性血栓性微血管病 (TMA) 以及各种全身状况有关的所有病症。

3.1 HUS

多发生于儿童与青少年, 绝大多数腹泻由大肠埃希菌 O157:H7 感染引起; HUS 可表现为典型的“三联征”: 微血管病性急性溶血性贫血、血小板减少性出血与肾功能损害; 但血小板减少程度相对较轻, 很少低于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 。肾功能损害是 HUS 的突出表现, 其程度反映病情的轻重, 且其血

浆 ADAMTS13 活性正常^[17]。

3.2 HELLP 综合征

以 MAHA、肝酶升高和血小板减少为特点, 是妊娠期高血压疾病的严重并发症。但是 HELLP 综合征一般发生在 >20 孕周及产后的孕产妇且 ADAMTS13 活性不低。

3.3 营养性贫血

VitB12 缺乏的营养性贫血也可以出现类似的三联征甚至五联征, 部分患者 ADAMTS13 也可以呈现不同程度降低, 与 TTP 很难鉴别。VitB12 的缺乏原因有摄入减少、吸收障碍如内因子缺乏及利用障碍。人体不能合成 VitB12, 完全依靠食物供给, 动物蛋白是 VitB12 最丰富的来源。人群中 VitB12 缺乏相对常见, 在美国 VitB12 缺乏症的患病率随年龄段不同而不同, 影响 20~39 岁年龄段的人至少 3%, 40~59 岁年龄段的 4% 和 60 岁以上者 6%^[18]。另一个研究称在英国和美国, 60 岁以下人群 VitB12 缺乏症的发病率约为 6%, 60 岁以上人群接近 20%。在拉丁美洲, 大约 40% 的儿童和成人患有临床或亚临床缺乏症。在非洲和亚洲国家, 缺乏症的发生率要高得多, 例如, 肯尼亚小学生 70%, 印度学龄前儿童 80%, 印度成人 70%。素食主义者和素食者的比例各不相同, 在英国, 11% 的素食主义者缺乏 VitB12, 在埃塞俄比亚, 62% 的素食孕妇缺乏^[19]。比 TTP 发病率明显高, 但出现假性 TTP 表现的却很少。Andres 等^[20] 的一项研究发现, 201 例 VitB12 缺乏患者中 10% 表现为重症贫血及血小板减少, 2.5% 的患者有血栓性微血管病表现, 1.5% 的患者有溶血性贫血, 假性 TTP 和溶血表现的共占 4%。临床表现中最常见的有乏力、轻微感觉性多神经炎、精神异常, 少见表现包括肾衰竭、外周水肿、黄疸等^[1]。可以估算, 假性 TTP 发生率约 7.5/万, 显著高于 TTP, 二者发生率相差百倍, 故应在考虑 TTP 的患者中鉴别除外 VitB12 缺乏, 认识 TTP 与 VitB12 缺乏的本质, 认真分析临床表现及实验室结果, VitB12 缺乏诊断不难。

VitB12 缺乏所致假性 TTP 的病因不清。VitB12 缺乏者由于血细胞 DNA 合成障碍, 出现幼稚核老浆现象, 导致细胞发生巨幼变。这类形态异常的细胞可塑性低, 在骨髓中即可遭破坏, 形成骨髓原位溶血或无效性造血。同时末梢循环中的巨幼红细胞因髓外造血寿命缩短。外周血涂片可以见到破碎红细胞, 常被误认为是 MAHA。严重 VitB12 缺乏者常合并存在神经精神症状、血小板减少等, 与 TTP 的神经精神症状及血液系统表现容易混淆。

在 VitB12 缺乏出现血小板减少的患者中,

ADAMTS13 有助于排除 TTP。如果考虑 VitB12 缺乏者很少测定 ADAMTS13, 如果考虑到 TTP, 鉴别诊断时会考虑测定 ADAMTS13 活性。但是, 并非 ADAMTS13 活性降低就能诊断 TTP, 3 例文献报道了 ADAMTS13 活性明显降低的 VitB12 缺乏患者^[13, 21-22], ADAMTS13 活性在 13%~28%, 2 例 VitB12 缺乏患者的 ADAMTS13 活性正常^[23-24], 原因可能是严重的 VitB12 缺乏与氧化应激增加有关。VitB12 有抗氧化特性, VitB12 缺乏者炎症标志物升高, 包括 IL-6, 高敏 C 反应蛋白^[25]。体内模型表明, IL-6 是 ADAMTS13 的直接抑制剂^[26]。严重 VitB12 缺乏, 通过氧化应激介导 IL-6 产生, 从而引起 ADAMTS13 活性降低。几例严重 VitB12 缺乏伴有假性 TTP 者也用过血浆置换治疗, 这些案例中血浆置换均先于 VitB12 缺乏的诊断。Walter 等^[1]报道了连续 3 d 血浆置换后, LDH、肌酐及意识状态改善, 血红蛋白、血小板均无改善。每个案例在确诊后均停止了血浆置换, 并口服或肌注 VitB12, 临床症状迅速且明显改善。

Noel 等^[27]发现严重 VitB12 缺乏者的 LDH 水平明显高于 TTP 患者(7310 vs. 1460 U/L), PLT 水平较高(平均 $73.0 \times 10^9/L$ vs. $12.5 \times 10^9/L$), RET 绝对值较低(平均 $13.1 \times 10^9/L$ vs. $265.5 \times 10^9/L$)。国内文献对巨幼细胞性贫血的临床研究, LDH 水平在 1000~1500 U/L^[28-29], 国内外的这种差异原因尚不清楚, 可能因人种而异。VitB12 严重缺乏时, 血象中两系、三系都可下降, 如白细胞下降, 而 TTP 白细胞降低少见。

4 TTP 的诊断

破碎红细胞对 TTP 的诊断很重要, 需要由经验丰富的临床医生检查外周血涂片, 自动化仪器和经验不足可能会将其他 RBC 异常误认为微血管病变(例如非典型细胞增多症、巨幼红细胞改变、泪滴细胞)^[24, 27]。

及时诊断出 TTP 是很重要的, 如无干预, 病情进展迅速。对于 TTP 鉴别诊断有困难和 ADAMTS13 结果不能立即获得的患者, 常常考虑血浆置换治疗, 血浆置换能使全因病死率从几乎普遍致命降至 10% 以下^[30]。血浆置换的主要作用有 3 点: 提供外源性的 ADAMTS13; 移除 ADAMTS13 抗原; 清除对 vWF 裂解酶不敏感的患者体内大量的 vWF 多聚体^[31]。目前证据表明血浆置换治疗 VitB12 缺乏所致假性 TTP 的效果不佳。血浆置换后的临床症状轻微改善可能是因为血浆中补充了 VitB12。VitB12 缺乏者对口服或肌注 VitB12 反应好, 在补充 VitB12 大约 5 d 后 RET 开始升高^[27], 证据表明所有的血细胞改善只对补充

VitB12 有反应, 对其他治疗无反应^[7]。经补充 VitB12 后 RET 5~8 d 达高峰; 粒细胞和 PLT 一般 7~10 d 内恢复正常, 骨髓巨幼变迅速改变(12~48 h 消失)。

5 总结

急诊科病种复杂, 当患者表现为 MAHA 合并血小板减少时, 除了想到 TTP, 也需要同全身疾病所致假性 TTP 鉴别, 避免误诊误治。在 ADAMTS13 活性无法即刻获得时, PLASMIC 评分系统可以协助诊断 TTP。VitB12 缺乏者血清 LDH 更高和 RET 不高, 可能与原料缺乏有关。国内文献报道的 LDH 差别不大。外周血涂片也可以帮助鉴别诊断, 在 VitB12 缺乏者的血涂片可以看到多分叶核中性粒细胞、大卵圆形红细胞及 H-J 小体。在严重的 VitB12 缺乏表现为假性 TTP 时, 需要仔细甄别, 并非所有的畸形红细胞都是破碎红细胞, 因为一旦确立 VitB12 缺乏的诊断, 这些患者的最终治疗很简单, 也可以避免不必要的激进治疗, 例如血浆置换、激素及免疫球蛋白等。

参考文献

- [1] Walter K, Vaughn J, Martin D. Therapeutic dilemma in the management of a patient with the clinical picture of TTP and severe B12 deficiency[J]. BMC Hematol, 2015, 15(1): 15-16.
- [2] Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, et al. TTP registry steering committee. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry[J]. Intern Med J, 2016, 46(1): 71-79.
- [3] Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(5): e237-e245.
- [4] Martino S, Jamme M, Deligny C, et al. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Thrombotic thrombocytopenic purpura in black people: impact of ethnicity on survival and genetic risk factors[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0156679.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 983-984.
- [6] Rogers H J, Allen C, Lichtin A E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The role of ADAMTS13[J]. Cleve Clin J Med, 2016, 83(8): 597-603.
- [7] Barrows B D, Teruya J. Use of the ADAMTS13 activity assay improved the accuracy and efficiency of the

- diagnosis and treatment of suspected acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(4): 546—549.
- [8] George J N. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? [J]. Transfusion, 2015, 55(1): 11—13.
- [9] Page E E, Kremer Hovinga J A, Terrell D R, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015[J]. Blood Adv, 2017, 1(10): 590—600.
- [10] George J N, Chen Q, Deford C C, et al. Ten patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe ADAMTS13 deficiency[J]. J Clin Apher, 2012, 27(6): 302—311.
- [11] Rieger M, Mannucci P M, Kremer Hovinga J A, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases[J]. Blood, 2005, 106(6): 1262—1267.
- [12] Kremer Hovinga J A, Vesely S K, Terrell D R, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2010, 115(8): 1500—1511.
- [13] Dimond A, George J N, Hastings C. Severe vitamin B-12 deficiency in a child mimicking thrombotic thrombocytopenia purpura[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52(3): 420—422.
- [14] Jamme M, Rondeau E. The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Lancet Haematol, 2017, 4(4): e148—e149.
- [15] Bendapudi P K, Hurwitz S, Fry A, et al. 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): e157—e164.
- [16] Li A, Khalighi P R, Wu Q, et al. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(1): 164—169.
- [17] Risam S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children[J]. Int J NephrolRenovasc Dis, 2014, 7: 231—239.
- [18] Allen L H. How common is vitamin B-12 deficiency? [J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(2): 693S—696S.
- [19] Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency[J]. BMJ, 2014, 349: g5226.
- [20] Andres E, Affenberger S, Zimmer J, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency[J]. Clin Lab Haematol, 2006, 28(1): 50—56.
- [21] Asano T, Narazaki H, Kaizu K, et al. Neglect-induced pseudo-thrombotic thrombocytopenic purpura due to vitamin B12 deficiency[J]. Pediatr Int, 2015, 57(5): 988—990.
- [22] Abbott D W, Friedman K D, Karafin M S. Differentiation of pernicious anemia from thrombotic thrombocytopenic purpura: The clinical value of subtle pathologic findings[J]. Transfus Apher Sci, 2016, 55(3): 318—322.
- [23] Malla M, Seetharam M. To treat or not to treat; a rare case of pseudo-thrombotic thrombocytopenic purpura in a Jehovah's Witness[J]. Transfusion, 2016, 56(1): 160—163.
- [24] Routh J K, Koenig S C. Severe vitamin B12 deficiency mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2014, 124(11): 1844.
- [25] Lee Y J, Wang M Y, Lin M C, et al. Associations between vitamin B-12 status and oxidative stress and inflammation in diabetic vegetarians and omnivores[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 118.
- [26] Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow[J]. Blood, 2004, 104(1): 100—106.
- [27] Noel N, Maigne G, Tertian G, et al. Hemolysis and schistocytes in the emergency department: consider pseudothrombotic microangiopathy related to B12 deficiency[J]. Q J Med, 2013, 106(11): 1017—1022.
- [28] 施小凤, 傅晋翔, 朱彦, 等. 乳酸脱氢酶、羟丁酸脱氢酶检测在巨幼细胞性贫血诊治中的意义[N]. 苏州大学学报(医学版), 2009, 29(6): 1179—1181.
- [29] 吴海兵, 郭晓珺, 季素芳, 等. 动态检测血清乳酸脱氢酶在骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血诊断中的意义[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(9): 646.
- [30] McCrae K R, Sadler E, Cines D B. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. In: Hematology: basic principles and practice [M]. 6th ed. Philadelphia P A; Elsevier, 2013: 1925—1939.
- [31] Bell W R, Braine H G, Ness P M, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients[J]. N Engl J Med, 1991, 325(6): 398—403.

(收稿日期: 2018-07-25)