

## • 短篇 •

利妥昔单抗治疗难治性血栓性血小板减少性紫癜相关  
脑梗死 1 例报道及文献复习

吴积宝 贺玉磊 易继平 夏明万 黄凤珍 姚晓喜

【中图分类号】 R558+.2 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)01-0087-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.01.015

血栓性血小板减少性紫癜(Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)属于血栓性微血管病的一种亚型,主要表现为微血管病性溶血性贫血和血小板减少,伴或不伴有神经系统症状、肾脏损害、发热的表现。目前认为其发病机制与血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)裂解蛋白酶 13(von Willebrand factor cleaving protease 13, ADAMTS-13)活性缺乏有关,临床表现多样;起病急骤、病情凶险,未经治疗的病例病死率达 90% 以上。其中有部分患者以神经系统症状为首发表现,容易误诊为脑血管病、病毒性脑炎和流行性出血热等疾病。因此,在临床实践中有必要认识和了解该疾病,避免误诊和漏诊。近期本院收治 1 例以不典型多发性脑梗死为首表现的难治性 TTP 患者,在该患者治疗过程中常规血浆置换联合大剂量糖皮质激素效果不佳,最后使用利妥昔单抗治疗 2 周后患者病情逐渐好转。进一步文献复习发现 5 例以脑卒中为表现的难治性 TTP 患者,这些患者均接受了利妥昔单抗治疗,具有良好的疗效,这提示利妥昔单抗可能是治疗难治性 TTP 的一线药物。目前国内文献尚缺乏利妥昔单抗治疗难治性 TTP 相关脑梗死类似报道。本研究现将病例报道如下,旨在提高临床医师对该病的认识。

## 1 临床资料

患者,男,66 岁,以“头晕 1 周,精神异常 4 d,加重 1 d”于 2019 年 3 月 15 日收入本院。患者家属代诉患者于 1 周前开始无明显诱因出现头晕、四肢乏力,表现为“头轻脚重、昏昏沉沉”感,伴四肢乏力,活动后明显,无发热、头痛,无视物旋转及恶心、呕吐等不适,患者以为是劳累引起,未至医院就诊及特殊处理;4 d 前患者突然出现精神异常,表现为不能正常与家人交流和沟通,语言表达毫无逻辑,经常答非所问,并且无法完成简单的日常生活(例如患者妻子要求其取衣服洗澡,患者不知道怎么取,并且找不到浴室),遂至当地医院就诊,行头颅磁共振成像示“多发急性脑梗死”,予以阿司匹林(100 mg po qd)抗血小板聚集、阿托伐他汀钙(20 mg po

qn)降脂及改善循环等对症支持治疗,患者症状无改善;1 d 前患者病情加重,出现嗜睡、精神差、不能言语及进食,遂转入本院进一步治疗。入院查体:T36.9℃,P87 次/min,R19 次/min,BP143/89 mmHg,神志嗜睡,皮肤轻度黄染,查体欠配合,反应迟钝,缄默不语,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,鼻唇沟基本对称,伸舌不配合,咽反射存在;颈软,四肢肌张力正常,肌力粗侧 IV 级,双侧腱反射正常,感觉查体不配合,双侧巴氏征可疑阳性;双肺呼吸音稍粗,未闻及干湿性啰音;心率为 87 次/min,心律正常,律齐,各瓣膜区未闻及明显病理性杂音;腹部平坦,腹肌软,无压痛及反跳痛,双下肢无水肿。入院后复查头颅磁共振弥散加权像(Diffusion-weighted imaging, DWI)示右侧小脑半球、双侧顶叶、放射冠区及左侧额叶、右侧胼胝体压部可见多发、散在小片状高信号,考虑多发急性梗死灶(图 1)。实验室检验示血红蛋白降低(89 g/L,正常值 115~150 g/L),血小板计数降低( $18 \times 10^9/L$ ,正常值  $125 \sim 350 \times 10^9/L$ );乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)增高(451 U/L,正常参考值 0~240 U/L),总胆红素增高(45  $\mu\text{mol/L}$ ,正常参考值 3.4~17.1  $\mu\text{mol/L}$ ),直接胆红素增高(9.8  $\mu\text{mol/L}$ ,正常参考值 0~6.8  $\mu\text{mol/L}$ ),间接胆红素增高(40  $\mu\text{mol/L}$ ,正常参考值 1.5~15.5 U/L),尿素氮增高(10.58 mmol/L,正常参考值 3.10~8.0 mmol/L)。鉴于患者血小板计数明显下降及提示血管内溶血,请血液内科会诊初步考虑血栓性血小板减少性紫癜(TTP),进一步完善骨髓穿刺及外送标本至武汉康圣达医学检验所行血浆 ADAMTS13 活性测定及流式细胞仪检测 CD55 与 CD59 的表达水平显示血浆 ADAMTS13 活性 $<2.5\%$ ,且 CD55 和 CD59 检测排除了阵发性睡眠性血红蛋白尿症,最终该患者诊断为 TTP,立即予以血浆置换( $3000 \text{ mL} \cdot \text{次}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )联合类固醇激素(甲泼尼龙琥珀酸钠 100 mg 静脉滴注 qd)治疗;治疗 1 周后监测血小板计数及乳酸脱氢酶无明显下降,并且患者临床症状逐渐加重至昏迷,考虑难治性 TTP。在详细告知患者家属病情及免疫制剂治疗的相关风险和获益后经家属同意予以加用利妥昔单抗(美罗华) $600 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$ ,共 2 周免疫抑制治疗后临床症状及异常指标水平逐渐好转(图 2),分别于出院 3 个月、1、3 年后随访均恢复良好,无特殊不适。

## 2 讨论

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是临床少见的急危重

基金项目:湖南省卫生健康委课题(202103070437, D202303077714);湘南学院校级科研项目(2019XJ66, 2020XJ88, 2021XJ100);郴州市科技局科研项目(zdyf2020048)

作者单位:423000 湖南省郴州市南华大学附属郴州医院、郴州市第一人民医院神经医学研究所[吴积宝 贺玉磊 易继平 黄凤珍 姚晓喜(通信作者)],神经重症医学科(夏明万)

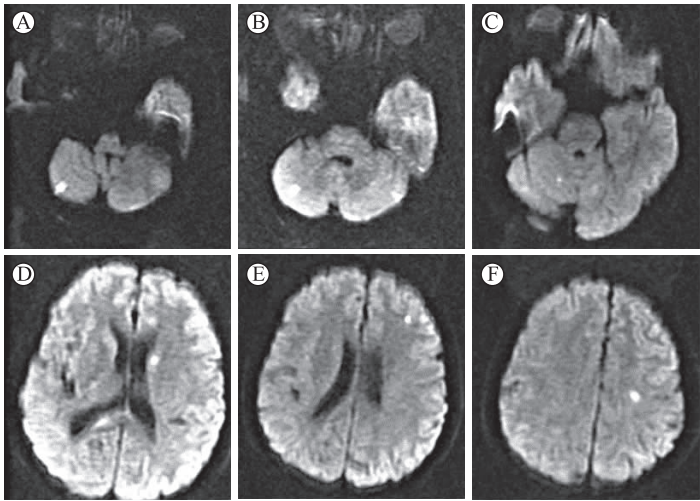


图 1 患者的头颅磁共振 DWI 图像显示双侧小脑半球(A-C),放射冠和胼胝体压部(D),左额叶(E),左顶叶(F)梗死灶

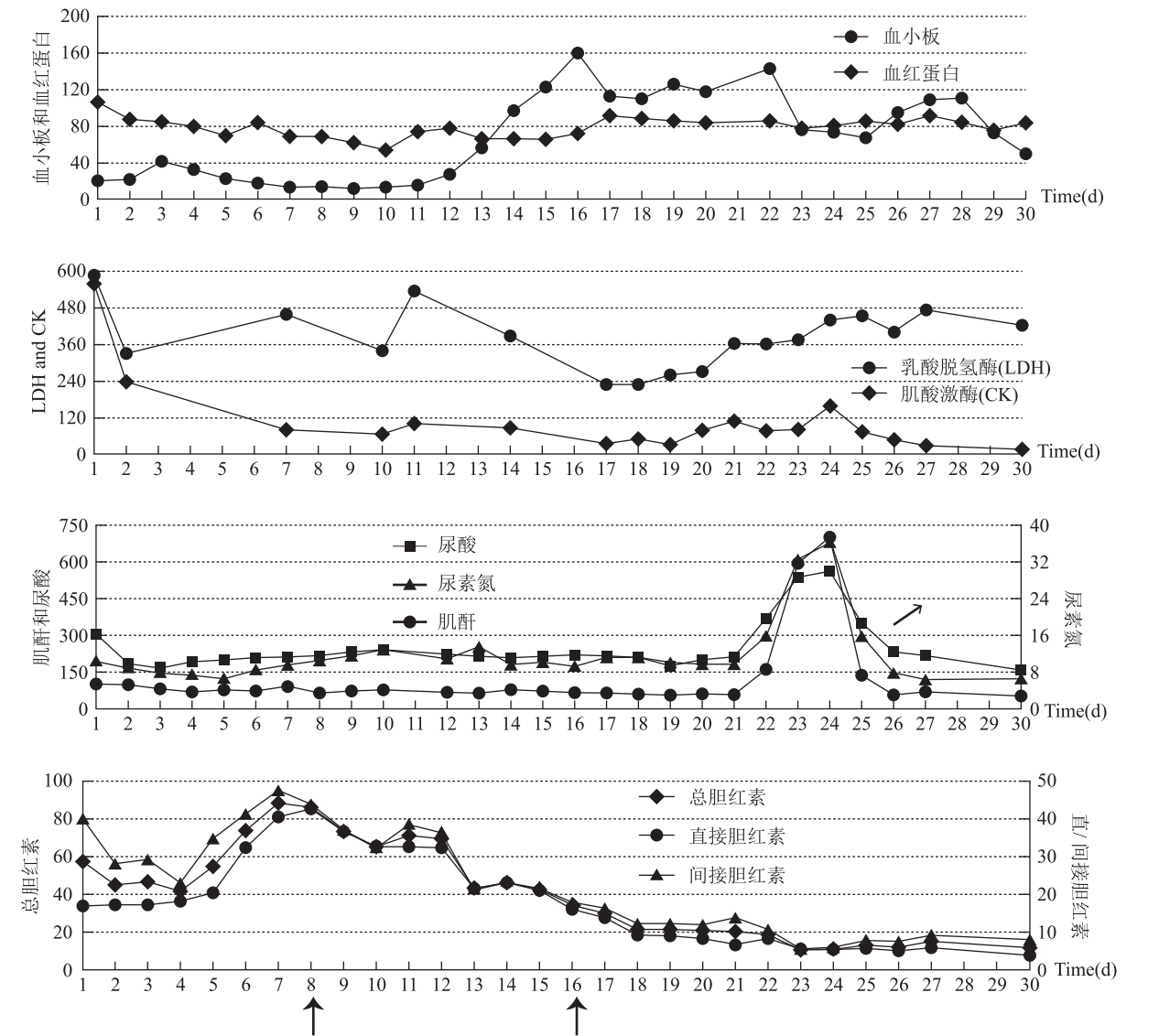


图 2 患者主要检验异常指标与病情时间的关系 在第 8、16 d(黑色箭头)加入利妥昔单抗治疗后相关检验异常指标水平随病情好转而逐渐改善;血小板(Platelets,Plt),血红蛋白(Hemoglobin,Hb),肌酸激酶(Creatine kinase,CK)

表 1 利妥昔单抗治疗以脑梗死为表现的血栓性血小板减少性紫癜文献复习

文献	性别、年龄	既往病史	诱因	神经系统 症状	头部影像学 表现	其他受累 器官	实验室检查	血小板计数 (× 10 <sup>9</sup> /L)	治疗方案	ADAMTS13 测定(%)	是否 复发
Sara et al <sup>[8]</sup>	女,43 岁	高血压病、 高脂血症、 干燥综合征、 类风湿性关节炎	疲劳	右侧肢体 感觉异常	左侧基底节 梗死	心脏、 皮肤、 肝脏	Hb 10.5 gm/dL, TB 4 mg/dL, Cr 2.3 mg/dL, LDH 797 IU/L	8	CS+ PE+ RTX	<5	否
Hakan et al <sup>[9]</sup>	女,22 岁	NA	咽扁桃 体炎	右侧偏瘫、 构音障碍、 中枢性面瘫	正常	脾脏	Hb 4 g/dL, TB 2.3 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL, LDH 978 IU/l	12	CS+ PE+ RTX+ azathioprine	NA	否
Parameswaran et al <sup>[10]</sup>	女,9 岁	紫癜、头痛	NA	左侧面瘫	右额叶梗死、 SAH、 基底节出血	皮肤	LDH 1224 IU/L, TB 2.6 mg/dL	10	CS+ PE+ FFP+ RTX	<5	是
Rey R et al <sup>[11]</sup>	男,36 岁	银屑病、TTP	NA	偏盲、左手无力	右大脑后动脉 和大脑中动脉 区域梗死	脾脏、 泌尿系统	LDH 520 U/L	20	CS+ PE+ RTX+ CyA+ BTZ+ CTX	<1	是
Nariman et al <sup>[12]</sup>	男,44 岁	高血压病、 高脂血症、 缺血性脑卒中、 TTP,SAH	NA	右侧肢体无力	左侧电脑半球 梗死	NA	NA	11	PE+ RTX	NA	是

注:高血压病(Hypertension, HBP),高脂血症(Hyperlipidemia, HPL),干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS),类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA),未获取(Not available, NA),蛛网膜下腔出血(Subarachnoid hemorrhage, SAH),缺血性脑卒中(Ischemic Stroke, IS),总胆红素(Total bilirubin, TB),肌酐(Creatinine, Cr),皮质醇激素(Cortisol, CS),血浆置换(Plasma exchange, PE),利妥昔单抗(Rituximab, RTX),新鲜冷冻血浆(Fresh frozen plasma, FFP),环孢素(Ciclosporin, CyA),硼替佐米(Bortezomib, BTZ),环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX),硫唑嘌呤(Azathioprine)

症之一,病情凶险,病死率高;其本质上属于一种弥漫性微血管病变。自从 1924 年 Moschcowitz 首次报道以来国内外陆续有相关报道,总结其临床表现主要为血小板减少、微血管病性溶血性贫血、神经精神症状、肾功能损害及发热等典型的五联征,但是在临床实际中患者往往无上述典型的五种临床表现,常表现为血小板减少和微血管病性溶血性贫血,而以神经系统症状为首表现的则比较少见,容易误诊和漏诊。目前,有关 TTP 的病因和发病机制仍未完全阐明。比较认可的机制是由于血浆中血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)裂解酶(ADAMTS13)缺乏或受抑制所导致。在正常情况下血管内的多聚体 vWF 能被 ADAMTS13 裂解成小片段,而如果缺乏,则会导致高分子的 vWF 多聚体形成,引起血小板过度粘附,形成血小板性血栓,最终引起血小板减少、微血管病性溶血性贫血等一系列的病理生理过程。在实验室检查方面除了血小板显著减少外,具特异性的指标是外周血中检出破碎红细胞和血浆 ADAMTS13 活性减低。另外,监测血清中乳酸脱氢酶(LDH)和血小板计数的动态变化可作为 TTP 疗效判断和复发的检测参考指标。临床中 TTP 可分为遗传性和获得性,其中获得性疾病当中以特发性 TTP 为主要的临床类型,常合并有自身免疫性疾病的患者,而继发性 TTP 则相对少见,并且其发病机制复杂,病因众多。常见的诱发因素有药物、严重感染、自身免疫性疾病、肿瘤等。本例患者发病前 1 月因新房子装修,每天接触各种装修材料,并且每天在装修房子里留宿,不排除与装修材料中某些有害气体长期持续刺激诱发有关。

治疗上目前血浆置换联合糖皮质激素是治疗 TTP 的一线治疗选择,但在难治性和复发患者中上述的方法效果往往不理想,这时则需要强化免疫抑制治疗包括传统的和新型的免疫抑制药物。本例患者使用的利妥昔单抗则属于新型免疫抑制剂的代表,在难治性 TTP 患者中有比较好的效果。

该药属于抗 CD20 单克隆抗体,主要作用机制是封闭 B 淋巴细胞上的 CD20 抗原分子,从而抑制 B 淋巴细胞参与的所有免疫反应。因此,从最初用于恶性 B 淋巴细胞瘤的治疗到目前多种自身免疫性疾病当中均有其适应症。对于该患者,本研究分析利妥昔单抗治疗后病情的缓解可能与其减少了抗 ADAMST13 自身抗体的生成有关。本研究进一步通过文献复习总结了利妥昔单抗治疗以脑梗死为表现的难治性 TTP 患者临床资料(表 1),结果显示所有这些病例均为顽固性 TTP 相关性脑梗死,头颅影像学检查可见大脑的每 1 个部位都可能受累,常见的部位包括小脑半球、大脑半球和基底节;在这些患者中男女比例为 1:1,人口平均年龄为 36.7 岁;所有血小板计数均低于 20 × 10<sup>9</sup> /L,ADAMTS13 活性 < 5%,出院时预后均良好,但复发率高达 60%。

回到本例患者本研究分析其临床特点:首先,以神经精神症状起病,头颅影像学检查提示颅内多发急性梗死灶,但梗死灶不符合血管分布,无法全部解释患者的临床症状,并且按脑血管病治疗无效;其次,实验室检验显示血小板显著减少和存在微血管内溶血的表现;最后,确诊为 TTP 后采用常规的血浆置换联合糖皮质激素效果不佳,其中血浆置换(3000 mL·次<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)总共达 20 余次,而在加用利妥昔单抗免疫抑制治疗 2 次后病情及异常检验指标水平逐渐好转。出院时检测血红蛋白水平、血小板计数和乳酸脱氢酶水平仍然异常,可能与感染和下肢深静脉血栓形成等并发症有关。此外,住院期间肾功能的短暂损害可能与药物有关。总结该病例给我们的启示:第一,对于临床上颅内梗死灶不符合血管分布的脑血管病患者,特别是合并有血小板减少时需警惕 TTP 的可能,避免延误治疗;第二,采用常规血浆置换联合糖皮质激素治疗效果不佳时加用利妥昔单抗可能对难治性 TTP 有效,有望成为新的一线治疗方案。

(2023-05-14 收稿)