

妊娠合并遗传性血栓性血小板减少性紫癜 1例并文献复习

田春雷¹ 孙宗欣¹ 陈鲁美¹ 冯浩

(1. 山东第一医科大学研究生部, 山东 济南 250117; 2. 山东第一医科大学第一附属医院
产科, 山东 济南 250014)

【摘要】 目的 为临床诊治妊娠合并遗传性血栓性血小板减少性紫癜提供参考。方法 回顾了1例于山东第一医科大学第一附属医院产科住院治疗的妊娠合并遗传性血栓性血小板减少性紫癜患者的血常规及血涂片检查, 血生化检查, 血浆 ADAMTS13 活性及抑制物或 IgG 抗体测定, 凝血检查, 溶血相关检查, ADAMTS13 基因检测等临床资料并结合文献进行分析总结。结果 患者基因测序结果为: 基因测序结果显示 ADAMTS13 基因序列: Exon10 c. 1193G>A、Exon28 c. 3914G>T 复合杂合突变, 确诊为遗传性血栓性血小板减少性紫癜 (congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, cTTP), 给予血浆输注维持妊娠, 至孕 26⁺ 周胎死宫内行水囊引产术, 患者术后血小板恢复正常。结论 对于妊娠早中期出现血小板减少的患者应考虑遗传性 TTP 的可能, 诊断和治疗应同时进行, 及时行血浆输注治疗, 严密检测血小板水平, 适时终止妊娠。

【关键词】 遗传性血栓性血小板减少性紫癜; 妊娠; 血管性血友病因子裂解酶

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** B

遗传性血栓性血小板减少性紫癜 (congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, cTTP) 是一种罕见但危及生命的常染色体隐性遗传疾病, 以微血管病性溶血性贫血和血小板严重消耗性减少为主要特征。血管性血友病因子 (VWF) 裂解酶 (ADAMTS13) 基因突变, 导致血浆 ADAMTS13 缺失或严重缺乏是其主要发病机制。该病起病骤急、病程进展快, 缺乏典型的临床表现, 易被漏诊、误诊。在没有治疗的情况下, 死亡率高达 90%^[1], 若能及时发现并治疗死亡率可降至 15%^[2]。本文为山东第一医科大学第一附属医院产科收治的 1 例遗传性血栓性血小板减少性紫癜的诊治体会, 现报道如下。

1 临床资料

孕妇 34 岁, 孕 3 产 0。2023 年 8 月 22 日因“停经 20⁺ 周, 发现血小板减少 14 天”入院。患者平素

月经规则。2023 年 8 月 8 日孕 18⁺ 周于外院产检发现血小板 $53 \times 10^9/L$, 血红蛋白 120g/L。8 月 12 日出现皮肤瘙痒, 8 月 20 日出现头痛, 8 月 22 日头痛加重伴意识不清、视力模糊, 查血常规提示: 血红蛋白 72g/L, 血小板 $11 \times 10^9/L$, 行颅脑磁共振检查提示“脑梗死”, 后转入我院。孕妇既往两次不良妊娠史: 2010 年孕 7⁺ 月, 因“HELLP 综合征、妊娠期急性脂肪肝、胎儿宫内死亡”于外院行剖宫产分娩一死胎。后患者行骨髓穿刺检查, 结果无异常, 产后血小板恢复正常。2015 年孕 6⁺ 月, 因“血小板减少、胎儿宫内死亡”于外院行剖宫产分娩一死胎, 产后血小板恢复正常。患者入院行体格检查示体温 36.7℃, 皮肤未见出血点, 下腹部可见一长约 10cm 横行陈旧性手术瘢痕, 产科检查示宫底脐下 2 指, 未触及明显宫缩, 胎心 140 次/min。入院 B 超提示: 双顶径 36mm, 股骨长 23mm, 胎盘位于后壁 0 级, 羊

水最大深度 40mm,母体宫颈机能未见明显异常。入院血常规提示:血小板 $7 \times 10^9/L$,血红蛋白 61g/L。入院诊断:①血小板减少原因待查,血栓性血小板减少性紫癜? ②妊娠合并贫血;③ 20^{+1} 周妊娠。

入院后立即给予去白悬浮红细胞 2U 静滴,同时进一步完善检查,乳酸脱氢酶:975U/L;外周血破碎红细胞阳性;尿常规:蛋白+++;直接和间接抗人球蛋白试验阴性;抗核抗体阴性;同时完善 ADAMTS13 活性及抗体、基因二代测序。8月23日进行血浆置换及糖皮质激素治疗,血小板进行性上升。建议终止妊娠,但患者及其家属强烈要求继续妊娠。8月26日 ADAMTS13 活性及抗体结果:ADAMTS13 活性结果为 134.8ng/ml, $>20\%IU/dl$ (第一次输血后抽检),ADAMTS13 抑制物结果呈阴性,高度怀疑遗传性 TTP,给予血浆输注。8月28日复查血常规示:血红蛋白:90.0g/L;血小板计数: $198 \times 10^9/L$ 。患者情况稳定,要求继续妊娠并出院,嘱其出院后继续口服糖皮质激素治疗。

9月11日患者因“羊水减少、血小板再次下降($4 \times 10^9/L$)”第二次入院。入院行血浆置换,每天1次,共4次,血小板逐渐上升。复查B超提示胎儿

测值较孕周小,体重位于同孕龄胎儿 10%线下,考虑 FGR;羊水过少;胎盘局限、增厚、回声减低;胎儿脐血流阻力指数增高并局部间歇性舒张末期血流消失;胎儿大脑中动脉阻力偏低;胎儿局部肠管回声增强。给予其低分子肝素、阿司匹林、羟氯喹改善胎盘循环及母胎界面免疫排斥。9月14日基因测序结果显示 ADAMTS13 基因序列:Exon10 c. 1193G>A、Exon28 c. 3914G>T 复合杂合突变(如图1)。该复合杂合突变为致病性突变,可导致 ADAMTS 13 活性下降,由此该患者可明确诊断为遗传性 TTP。患者母亲携带一个杂合错义突变 Exon10 c. 1193G>A。后给予输注血浆,1日1次,共3次,血小板进行性上升。同时给予补液、硫酸镁保护胎儿脑神经等对症治疗。后行羊膜腔穿刺术检查胎儿 CMA、核型及相关位点验证,结果未见明显异常。9月23日行血常规示:血红蛋白 95g/L,血小板计数 $223 \times 10^9/L$,复查超声示胎儿脐血流阻力增高,胎儿大脑中动脉阻力偏低,孕妇双侧子宫动脉阻力指数偏高。建议终止妊娠,患者及家属拒绝,要求继续妊娠并出院。嘱出院后继续低分子肝素、阿司匹林、羟氯喹治疗。

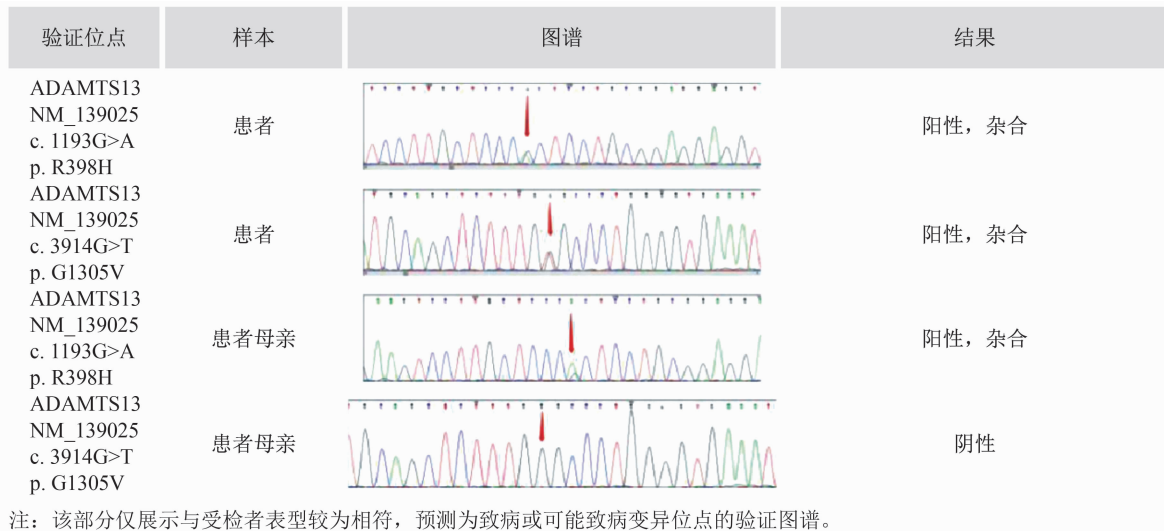


图1 基因检测结果

9月27日患者第三次住院。给予输注血浆预防血小板骤降,因复查胎儿超声示羊水过少,行羊膜腔灌注治疗,手术顺利,患者出院。嘱出院后继续低分子肝素、阿司匹林、羟氯喹治疗。

10 月 07 日患者因血小板再次下降住院。给予补充血浆升血小板。10 月 09 日复查胎儿超声提示死胎,行水囊引产,过程顺利,术后给予血浆输注、促宫缩、回奶等治疗。患者病情稳定后出院。

2 讨论

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种罕见但严重危及生命的血液病。最早在 1924 年由 Moschowitz 报道^[3]。人群发病率为百万分之 2~6^[4, 5]。该病起病急、病程进展快,病情危重,缺乏典型的临床表现,极易被误诊、漏诊。在没有治疗的情况下,死亡率高达 90%^[6],尽早的诊断和治疗是降低死亡率的关键,如果能及时发现并给予治疗性血浆置换或血浆输注可将死亡率降低至 15%左右^[7]。该病以微血管病性溶血性贫血和血小板严重消耗性减少、伴或不伴有神经精神症状、肾脏受累、发热为主要临床表现,即所谓经典的“五联症”。在产科,考虑到它对胎儿的巨大影响,以及其特殊的治疗方法,需要及时诊断。但由于其临床表现很少出现典型“五联症”,溶血性贫血、血小板减少及神经精神症状的“三联征”多见,本例患者除“三联征”外还有蛋白尿的增多,但没有发热,且与血小板减少的其他病因如先兆子痫/子痫、HELLP 综合征、急性妊娠脂肪肝、血小板减少综合征、不典型的溶血性尿毒症综合征、抗磷脂综合征、Evans 综合征及非典型溶血性尿毒症综合征相似^[8],因此 TTP 的鉴别诊断可能特别具有挑战性。如本病例中患者第一次妊娠出现血小板减少时被诊断为 HELLP 综合征。对于未知原因的血小板减少的孕妇,TTP 应包括在鉴别诊断中。

根据病因学可将 TTP 分为遗传性血栓性血小板减少性紫癜和免疫性血栓性血小板减少性紫癜(immune thrombotic thrombocytopenic purpura, iTTP)。免疫性 TTP 患者占到 TTP 患者总数的 95%,患者体内有抗 ADAMTS13 自身抗体,使血浆 ADAMTS13 活性降低或缺乏。

遗传性 TTP 又称为 Upshaw-Schulman 综合征,为常染色体隐性遗传病,其基因突变常为纯合子型和双重杂合子型,本例患者是双重杂合子型,其母

亲携带致病基因。血浆 ADAMTS13 活性 $<10\text{IU/dl}$,并且缺乏抗 ADAMTS13 的抗体,基因测序发现 ADAMTS13 基因存在纯合子或复合杂合子突变,可确定遗传性 TTP 的诊断。遗传性 TTP 诊断有一定难度,同时又有极高的病死率,在实际临床中误诊率和漏诊率较高,及时行基因测定是诊疗的关键。携带该基因的患者发生感染、炎症或妊娠时可诱发该疾病^[9, 10]。遗传性 TTP 较为罕见,隐匿性强,因此其患病率不确定,尽管大多数估计患病率为每百万人中 0.5 至 2 例,但在挪威中部卫生地区观察到的患病率要高得多,达到了百万分之 16.7^[11]。因此遗传性 TTP 的实际患病率可能更高。虽然遗传性 TTP 只占 TTP 总例数的 5%,但在儿童及孕妇 TTP 患者中却能占到 1/4 到 1/2^[12]。遗传性 TTP 发病机制不明确,目前主流观点认为主要机制是染色体 9q34 上的双等位基因 ADAMTS13 发生突变^[13-15],导致血浆 ADAMTS13 缺失或严重缺乏。血浆 ADAMTS13 起着裂解超大分子量(ultralarge, UL)血管假性血友病因子(von willebrand factor, vWF)多聚体的作用^[16, 17],当其缺乏时会导致血小板黏附和聚集,在微循环内形成血小板性血栓,引起血小板消耗性减少,同时还会对通过的红细胞造成机械损伤,引起微血管病性溶血性贫血。在肾脏、神经系统等形成的血栓会导致相应脏器的缺血、缺氧及功能障碍^[18, 19]。因妊娠有引发急性 TTP 发作的风险,女性发病率几乎是男性的两倍^[20, 21]。妊娠合并遗传性 TTP 患者常在妊娠早中期发病,Rana Kasht 等人的研究表明发生严重并发症的平均孕周是 23 周^[22]。

遗传性 TTP 和重度子痫前期的临床相似性与其病理改变的相似性是一致的。这两种疾病,胎盘病理都表现为母体血管灌流不良^[23]。本例患者胎盘病理提示(如图 2):胎盘大片梗死,绒毛过度成熟,部分绒毛水肿、可见无血管绒毛,绒毛膜板血管显著扩张,部分绒毛膜干血管坏死、闭塞,小血管内见微血栓形成,较多蜕膜血管重塑缺失伴重塑不良。

患有遗传性 TTP 的孕妇发生不良妊娠结局的风险很高。一旦怀疑遗传性 TTP,应及时行基因检测,在等待 ADAMTS13 活性、抑制物及基因结果的

同时,如果血小板水平过低,应该考虑开始血浆置换治疗,而血小板输注是不可取的。确诊为遗传性 TTP 后可改为血浆输注^[24]。考虑到 ADAMTS13 的半衰期为 3.4~7.9d,对于妊娠前就已确诊为遗传性 TTP 的孕妇,应给与预防性输注超过 5ml/(kg·wk) 的新鲜冷冻血浆^[25],使孕期 ADAMTS13 活性水平

维持在 15%以上^[6]。考虑到 TTP 和子痫前期的临床表现和病理改变上是相似的,对于遗传性 TTP 的患者在给予补充 ADAMTS13 防止血小板下降的同时也可给予阿司匹林和低分子肝素预防子痫前期。^[23]

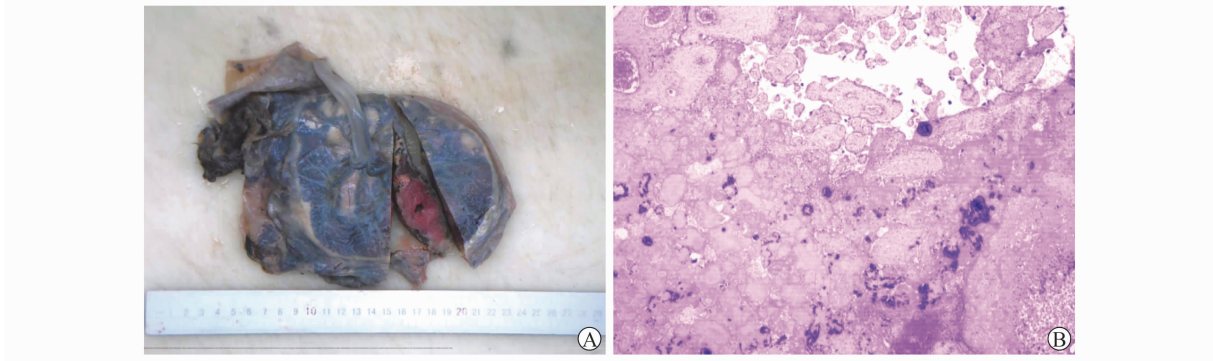


图 2 患者胎盘与病理切片图

近年来随着 ADAMTS13 检测及基因测序的能力提高及重组 ADAMTS13 等新的治疗药物发展,遗传性 TTP 的诊断和治疗获得了较大的发展。但对遗传性 TTP 长期预后结果的研究仍没明确的结论,由于 TTP 发病累及多个器官发生缺血缺氧损伤,TTP 临床缓解后神经系统常见的后遗症包括认知障碍、乏力、注意力及记忆力异常等^[26]。考虑到遗传性 TTP 是一个多系统受累的疾病,需要产科、血液科、重症监护病房、新生儿科、心内科等多学科密切合作,建议在有救治能力的三级以上医院进行围生期保健。

参 考 文 献

- [1] SCULLY M, HUNT B J, BENJAMIN S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies [J]. British journal of haematology, 2012, 158(3): 323-335.
- [2] TĂRNICERIU C C, MIRCEA-VICOL R, ANTON E, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a hematological emergency [J]. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie, 2014, 55(3 Suppl): 1259-1262.
- [3] BRAIN M C. An acute febrile pleiochromic anemia with

hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries (Moschcowitz 1925) [J]. Thromb Haemost, 1978, 40(1):4-8.

- [4] MILLER D P, KAYE J A, SHEA K, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome [J]. Epidemiology, 2004, 15(2): 208-215.
- [5] TERRELL D R, WILLIAMS L A, VESELY S K, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(7): 1432-1436.
- [6] SCULLY M, HUNT B J, BENJAMIN S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies [J]. Br J Haematol, 2012, 158(3): 323-335.
- [7] TĂRNICERIU C C, MIRCEA-VICOL R, ANTON E, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a hematological emergency [J]. Rom J Morphol Embryol, 2014, 55 (3 Suppl): 1259-1262.
- [8] ROMÃO DE SOUZA V, JR, BEATRIZ CAVALCANTE DE OLIVEIRA A, MARIA VANDERLEI A, et al. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: a case report [J]. Journal of medical case reports, 2018, 12(1): 15.
- [9] CHEN J, CHUNG D W. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13 [J]. Blood, 2018, 132(2): 141-

- 147.
- [10] DRURY-STEWART D N, LANNERT K W, CHUNG D W, et al. Complex changes in von Willebrand factor-associated parameters are acquired during uncomplicated pregnancy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112935.
- [11] KREMER HOVINGA J A, GEORGE J N. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 381(17): 1653-1662.
- [12] JOLY B S, COPPO P, VEYRADIER A. Thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2017, 129 (21): 2836-2846.
- [13] MANOHARAN I, BOOPATHY R, DARVESH S, et al. A medical health report on individuals with silent butyrylcholinesterase in the Vysya community of India [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 378(1-2): 128-135.
- [14] LEVY G G, NICHOLS W C, LIAN E C, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Nature*, 2001, 413(6855): 488-494.
- [15] ZHENG X, CHUNG D, TAKAYAMA T K, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (44): 41059-41063.
- [16] SOUTH K, LANE D A. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16 (1):6-18.
- [17] LENTING P J, CHRISTOPHE O D, DENIS C V. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance; connecting the far ends [J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2019-2028.
- [18] BUKOWSKI R M, HEWLETT J S, HARRIS J W, et al. Exchange transfusions in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Semin Hematol*, 1976, 13 (3): 219-232.
- [19] ROCK G A, SHUMAK K H, BUSKARD N A, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(6): 393-397.
- [20] TÖRÖK T J, HOLMAN R C, CHORBA T L. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States—analysis of national mortality data, 1968-1991 [J]. *Am J Hematol*, 1995, 50(2): 84-90.
- [21] FUJIMURA Y, MATSUMOTO M, ISONISHI A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9 Suppl 1: 283-301.
- [22] KASHT R, BOROGOVAC A, GEORGE J N. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(11): E316-E318.
- [23] AVERY E J, KENNEY S P, BYERS B D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as preclampsia with severe features at 13 weeks' gestation [J]. *American journal of hematology*, 2020, 95(10): 1216-1220.
- [24] 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, 32(1): 7-12.
- [25] SAKAI K, FUJIMURA Y, NAGATA Y, et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2020, 18(11): 2929-2941.
- [26] MOATTI-COHEN M, GARREC C, WOLF M, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2012, 119(24): 5888-5897.

(收稿日期:2024-07-03)

编辑:姚红霞