

UpToDate 临床顾问

Official reprint from UpToDate®

www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. 京 ICP 证 110182 号 | (京)-经营性-2020-0045



免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗

Authors: James N George, MD, Adam Cuker, MD, MS

Section Editor: Lawrence LK Leung, MD

Deputy Editor: Jennifer S Tirnauer, MD

翻译: 周励, 副主任医师
译审: 翟卫华, 副主任医师

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](#)而更新。

文献评审有效期至: 2022-04. | 专题最后更新日期: 2021-10-13.

引言

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是由血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)裂解酶ADAMTS13活性严重降低导致的一种血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA), 可引起小血管富血小板血栓、血小板减少和微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)。一些患者可能有神经系统异常、轻度肾功能不全和/或低热。我们将TTP分为免疫性(自身免疫性、获得性)和遗传性综合征, 免疫性TTP由抗ADAMTS13自身抗体引起, 而遗传性TTP由ADAMTS13双等位基因变异引起。

本专题将总结免疫性TTP(immune TTP, iTTP)的初始治疗方法, iTTP定义为ADAMTS13活性严重缺乏(活性水平通常<10%)。该病属于医疗急症, 若未立即采取恰当治疗则几乎都会致命, 而采取恰当治疗后生存率可能超过95%。

iTTP的以下诊疗内容详见其他专题:

- 诊断 – (参见“获得性血栓性血小板减少性紫癜的临床表现和诊断”)
- 恢复期的处理 – (参见“获得性TTP: 急性发作恢复后和缓解期的处理”)
- 难治性/复发性疾病 – (参见“免疫性血栓性血小板减少性紫癜: 临床复发的治疗”)

其他原发性TMA的评估和治疗也参见其他专题：

- 评估 – (参见“疑似TTP、HUS或其他血栓性微血管病患者的诊治概述”)
- 遗传性TTP – (参见“遗传性血栓性血小板减少性紫癜”)
- 药物诱导的TMA(drug-induced TMA, DITMA) – (参见“药物诱导的血栓性微血管病”)
- TMA伴急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)(成人) – (参见“成人血栓性微血管病伴急性肾损伤：补体介导的血栓性微血管病和志贺毒素介导的溶血尿毒综合征”)
- TMA伴AKI(儿童) – (参见“补体介导的儿童溶血尿毒综合征”和“儿童溶血尿毒综合征概述”)
- 妊娠相关综合征 – (参见“HELLP综合征(溶血、肝酶升高和血小板减少)”和“妊娠期血小板减少”，关于‘伴严重表现的子痫前期/HELLP’一节)

术语

随着TTP及相关综合征的病因变得越来越明确，其术语已发生了进展。我们首选的术语将简要总结于下文和附表([表 1](#))，详见链接专题：

- TMA – TMA是一种病理损害；TMA中，微动脉和毛细血管的血管壁异常导致微血管血栓形成、微血管病性溶血和血小板减少。(参见“疑似TTP、HUS或其他血栓性微血管病患者的诊治概述”，关于‘原发性TMA综合征的概述’一节)
- iTTP vs 遗传性TTP – iTTP(又称获得性或自身免疫性TTP)是由抗ADAMTS13自身抗体引起的TMA，ADAMTS13是裂解超大VWF多聚体的蛋白酶。遗传性TTP是由ADAMTS13双等位基因突变引起的TMA。(参见“获得性血栓性血小板减少性紫癜的临床表现和诊断”)
- iTTP的结局 – 治疗包括治疗性血浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE)、糖皮质激素、[利妥昔单抗](#)，有时还包括抗VWF治疗(如caplacizumab)，治疗后可能出现以下结局[1]：
 - 有反应和缓解([表 1](#))
 - 有临床反应 – TPE和/或抗VWF治疗(caplacizumab)后，血小板计数维持正常且乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)<正常上限的1.5倍，无新发或进展性的缺血性器官损伤表现。
 - 临床缓解 – 停止TPE和caplacizumab治疗后临床反应维持≥30日，或达到ADAMTS13部分或完全缓解(以先发生者为准)。
 - ADAMTS13缓解 – ADAMTS13部分缓解是指活性恢复至≥20%，完全缓解是指活性恢复至检测的正常下限或更高水平。

• 难治和复发

- 难治 – 无临床反应；随着[利妥昔单抗](#)和抗VWF治疗的应用，这种情况越来越少见。
- 恶化 – TPE或抗VWF治疗有反应，但在停止治疗后30日内复发血小板减少且无其他原因。
- 临床复发 – 缓解后复发血小板减少且无其他原因(随后必须通过ADAMTS13活性<10%证实)。
- ADAMTS13复发 – ADAMTS13缓解后ADAMTS13活性再次<20%。

对这些结局的监测以及针对iTTP恶化和复发的干预措施详见其他专题。(参见“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”和“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜：临床复发的治疗](#)”)

我们不再使用宽泛术语TTP-溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)指代原发性TMA综合征，因为上述术语明确指出了TMA的基础病因，有助于给予恰当治疗。

治疗方法概况

TTP有几种治疗方法，包括TPE、糖皮质激素、[利妥昔单抗](#)和caplacizumab。这些疗法的作用机制、短期和长期效果、风险、负担及成本均有所不同。决定使用这些疗法时，我们会根据患者就诊时的临床表现和实验室检查结果进行风险分层。(参见下文“[PLASMIC评分量化TTP的推定诊断](#)”和“[结合ADAMTS13检测结果](#)”)

在TTP治疗中，几乎每个决策点都会综合考虑临床和实验室特征，针对个体患者分析利弊后才可做出最佳选择，如流程图所示([流程图 1](#))。我们建议，尽早请专长处理TTP的医生会诊。

我们不使用[依库珠单抗](#)治疗TTP。

PLASMIC评分量化TTP的推定诊断 — PLASMIC评分可量化发生TTP的可能性，从而可能在获得ADAMTS13活性结果前就支持启动推定治疗。

PLASMIC评分是对一些正性和负性临床特征赋予分值：血小板减少；溶血性贫血；无癌症、无大红细胞症、无凝血病或无肾衰竭([计算器 1](#))。

PLASMIC评分处于中-高范围时(5-7分)，或因其他理由高度怀疑有iTTP时，可推定诊断为TTP。在等待确证性ADAMTS13检测结果期间，根据推定诊断足以启动治疗，见下文(参见下文“[对推定诊](#)”

断为TTP的所有患者实施血浆置换’)。PLASMIC评分在TTP推定诊断中的应用详见其他专题。(参见“获得性血栓性血小板减少性紫癜的临床表现和诊断”，关于‘推定诊断’一节)

结合ADAMTS13检测结果 — TTP最初是临床诊断，后续发现ADAMTS13活性严重缺乏可确诊。(参见上文‘PLASMIC评分量化TTP的推定诊断’和“获得性TTP和其他原发性TMA的病理生理学”，关于‘ADAMTS13活性不足’一节)

极少有机构能立即获得ADAMTS13活性检测结果，许多机构都是送出检测，需长达1周时间才出结果，不过由于快速得出结果的潜在益处越来越明显，这种情况可能发生改变(参见“获得性血栓性血小板减少性紫癜的临床表现和诊断”，关于‘ADAMTS13检测’一节)。如果不能快速获取ADAMTS13活性检测的结果，是否启用和继续治疗则依据临床诊断而定，若获得该结果则纳入考虑。

如果可以立即获取ADAMTS13活性检测结果，则可以纳入初始决策。对于此类病例，活性<10%表明严重缺乏，可确诊TTP([流程图 1](#))。

ADAMTS13测量值有一些误差来源(参见“获得性血栓性血小板减少性紫癜的临床表现和诊断”，关于‘检测注意事项’一节)，但我们一般按以下方式解读：

- ADAMTS13活性<10% – 这表明活性严重缺乏，可确认TTP的临床诊断。
- ADAMTS13活性为10%-20% – 这可支持某些患者的TTP诊断(例如，送行ADAMTS13活性检测时已在使用TPE的患者)，我们会继续给予TPE和其他治疗。但我们也会更积极地寻找这些患者出现主诉症状和实验室检查结果的其他原因。(参见下文‘持续评估是否有其他原因所致MAHA和血小板减少’)
- ADAMTS13>20% – 这诊断为TTP的可能性很小，通常可以停止TTP治疗，除非是临床特征特别强烈地提示该病[2]。(参见下文‘其他诊断’)

有极少数例外，如一些ADAMTS13活性严重缺乏的患者可能有血小板减少和MAHA的其他病因。我们曾发现5例ADAMTS13活性<10%的患者，但其临床特征提示其他诊断，随后得以证实[3]。或者，一些TTP患者的初始ADAMTS13活性测量值为10%-20%[4]。有一位患者表现独特，就诊时ADAMTS13活性为53%，但在随后复发时ADAMTS13活性<10%[2]。这可能表明在检测的孵育期间，抑制性自身抗体与ADAMTS13分离。

对推定诊断为TTP的所有患者实施血浆置换 — TPE仍是TTP的主要治疗手段[5]。临床推定诊断为TTP和/或依据ADAMTS13活性严重缺乏而确诊的所有患者都可接受TPE治疗，直至血小板计数恢复或确定其他诊断。(参见下文‘治疗性血浆置换’)

TPE用于所有患者，因为若不治疗，TTP通常会继续进展，病程中常见神经功能恶化、心肌缺血、不可逆性肾衰竭和死亡[6]。TPE的支持证据见下文。(参见下文‘[TPE疗效证据](#)’)

虽然TPE能挽救生命，但决定是否启用TPE很困难，做出该临床判断时需要综合考虑临床和实验室特征；通常无法立即获得ADAMTS13活性和抑制物的检测结果。即使获得了ADAMTS13结果，也不能单凭该结果做出判断，因为其诊断急性TTP发作的敏感性和特异性不足。

TPE也会带来相当大的风险，治疗时要求擅长应用血浆置换和操作单采设备的专业人员参与。有时需要将患者转移到其他医疗机构。为患者安排TPE期间，可临时输注血浆，尤其是患者需要转到其他机构且在转运前可接受血浆治疗时，但这不能替代TPE，也不能因此延迟启动TPE。(参见下文‘[TPE的并发症](#)’和‘[血浆输注作为暂时性治疗措施](#)’)

药物治疗(糖皮质激素、利妥昔单抗、caplacizumab) — 由于不能立即获得ADAMTS13活性检测结果，我们通常根据PLASMIC评分中量化的临床特征来决定是否给予药物治疗。

若能很快(数小时内)获取ADAMTS13结果，可等到确认ADAMTS13活性严重缺乏(通常<10%)后再开始这些治疗。(参见上文‘[结合ADAMTS13检测结果](#)’)

- **糖皮质激素** – 对于所有疑诊(依据是PLASMIC评分处于中-高风险范围，即5-7分)或确诊(ADAMTS13活性严重缺乏，活性<10%)TTP患者，我们会在TPE基础上加用糖皮质激素。2020年国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)指南强烈推荐使用糖皮质激素[5]。我们通常使用口服**泼尼松**治疗常规风险患者，使用大剂量**甲泼尼龙**治疗高风险患者，具体见下文。(参见下文‘[糖皮质激素](#)’)
- **利妥昔单抗** – 仅在确诊ADAMTS13活性严重缺乏后才使用利妥昔单抗，对所有确诊患者加用利妥昔单抗。(参见下文‘[利妥昔单抗](#)’)
- **caplacizumab** – 仅对需要更积极初始治疗的患者使用caplacizumab进行初始治疗，例如：
 - 具有严重的TTP表现：
 - 神经系统异常，如癫痫发作、局灶无力、失语、构音障碍、意识模糊、昏迷
 - 提示脑病的症状，如“我今天早上好像无法唤醒她”
 - 血清肌钙蛋白水平高
 - 使用TPE、糖皮质激素和**利妥昔单抗**2-3日后未改善TTP引起的血小板减少

其依据是我们的临床经验，以及caplacizumab在未经选择患者中应用的不确定性[7]。(参见下文‘[抗VWF抗体\(caplacizumab\)](#)’)

关于糖皮质激素、[利妥昔单抗](#)和caplacizumab的疗效、用法用量和不良反应的更多信息见下文。
(参见下文[‘糖皮质激素’](#)和[‘利妥昔单抗’](#)和[‘抗VWF抗体\(caplacizumab\)’](#))

支持治疗的其他内容 — 大多数患者接受治疗后会有改善，但需警惕TTP的其他潜在并发症、TPE导管相关并发症或输血/药物的不良反应。例如：

- 对于出现有临床意义的出血或需要进行侵入性操作的重度血小板减少患者，可能需要给予血小板输注。(参见下文[‘出血/血小板输注’](#))
- TPE期间的并发症包括对血浆的变态反应以及中心静脉导管相关的菌血症或血栓形成，可能需要治疗。(参见下文[‘TPE的并发症’](#))
- 有神经系统表现的个体，应请神经科医师会诊评估。(参见[“短暂性脑缺血发作和轻型缺血性脑卒中的初步评估和处理”](#))
- 肌钙蛋白升高的个体，应请心脏科医生会诊评估。(参见[“不存在急性冠脉综合征的情况下心肌肌钙蛋白浓度升高”](#))
- 血小板减少并不能防止血栓形成。应预防静脉血栓栓塞，但对于重度血小板减少(血小板计数 $<30,000/\mu\text{L}$)或活动性出血患者，机械预防可能优于药物预防。若有指征就应治疗静脉或动脉血栓形成。(参见[“血小板减少患者的抗凝”](#))

持续评估是否有其他原因所致MAHA和血小板减少 — 疑诊TTP的患者可能有除TTP外的其他原发性TMA(如DITMA)，或有引起MAHA和血小板减少的其他疾病，如癌症或弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。应持续评估所有患者，检查有无可引起临床恶化、临床表现加重、新发症状或TPE治疗无效的其他诊断。其他可能的诊断见相关专题。(参见[“疑似TTP、HUS或其他血栓性微血管病患者的诊治概述”](#))

下列情况尤其需要持续评估：包括caplacizumab在内的治疗后血小板计数未增加；ADAMTS13活性 $>20\%$ ；短暂改善后又恶化；新发神经系统异常。某些情况下TTP患者可能发生并发症，如导管相关的脓毒症。(参见下文[‘TPE的并发症’](#))

若诊断为TTP的确信度仍较高但治疗(包括caplacizumab)未使患者恢复，则考虑为难治性TTP，但预计这在caplacizumab问世后极其罕见。(参见[“免疫性血栓性血小板减少性紫癜：临床复发的治疗”](#))

治疗性血浆置换

对于所有推定临床诊断为TTP或根据ADAMTS13活性严重缺乏(<10%)确诊TTP的患者，我们都会采用TPE([流程图 1](#))。

血浆置换量与治疗方案 — 每次血浆置换的推荐用量是估算的血浆量(约40mL/kg体重)。治疗一日1次，持续至患者恢复，或持续至已排除TTP诊断且确定其他诊断。置换液采用血浆。(参见下文‘[血浆置换的操作与血浆制品的概述](#)’)

TPE会清除某些生物治疗药物，包括单克隆抗体。因此，治疗性单克隆抗体应在TPE治疗后使用：

- **利妥昔单抗** — 为了尽量减少TPE对利妥昔单抗的清除，应在TPE之后不久(而不是之前)给予利妥昔单抗。但如果无意之中在TPE即将开始前给予了利妥昔单抗，我们不会延迟TPE，因为TPE是抑制疾病活动的主要治疗。即使在同日，行TPE之前给予利妥昔单抗也有效，这是因为375mg/m²的标准剂量超过了消耗产自身抗体B细胞所需的剂量[8]。(参见下文‘[利妥昔单抗](#)’)
- **caplacizumab** — caplacizumab的用法为初始静脉给药，之后皮下注射给药。按照caplacizumab的产品说明书，应在TPE开始前至少15分钟给予第1剂药物，并在第1日血浆置换完成后给予第1剂皮下用药(即在同一日给予2剂：TPE前静脉给予1剂，TPE后皮下给予另1剂)。(参见下文‘[抗VWF抗体\(caplacizumab\)](#)’)

TPE的停用见下文。(参见下文‘[治疗的维持与完成](#)’)

静脉通路 — TPE治疗几乎都需要使用有1个大孔径和2个管腔的中心静脉导管(如透析管)，以利于快速进行大量血浆置换。偶尔，患者能用外周静脉通路来进行TPE，这可避免中心静脉导管的潜在并发症。由于置入股静脉导管会增加感染风险，我们通常会尽量避免，但如果患者需要紧急置管又找不到专业人员来置入中心静脉导管，那么短期(短于5-7日)置入股静脉导管的这些风险可以接受。将静脉置管并发症降至最低的其他策略(如，使用超声引导)详见其他专题。(参见“[中心静脉导管的并发症及其预防](#)”)

血浆置换的操作与血浆制品的概述 — 置换液采用血浆，其可补充ADAMTS13。采用非血浆置换液进行置换并不足以治疗该病。

可选的血浆制品包括：新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)；解冻血浆(已解冻并在1-6°C条件下存储不超过5日的FFP)；冷沉淀减少的血浆(已去除冷沉淀的血浆，又称去冷沉淀血浆)；病原体灭活制品，如溶剂/去污剂(solvent/detergent, S/D)处理的血浆或氨托沙林(amotosalen)-紫外线A段(ultraviolet A, UVA)处理的血浆。(参见“[血浆成分的临床应用](#)”，关于‘[血浆制品](#)’一节和“[血液制品的病原体灭活](#)”，关于‘[血浆/FFP](#)’一节)

我们认为，所有这些制品治疗TTP同样有效，具体选择取决于负责治疗操作的医生和能否获得制品。一些医生倾向于使用特定的血浆制品，例如，英国和加拿大可能使用S/D血浆，因其可能会减少病毒传播[9]。

支持不同血浆制品具有相当疗效的证据源于广泛的个人经验、一些小型试验和病例系列研究：

- **去冷沉淀血浆 vs FFP** – 两项小型试验分别将52例和27例TTP患者随机分至使用去冷沉淀血浆的TPE组或使用FFP的TPE组，结果显示两组结局无差异[10,11]。这些试验是在回顾性研究表明去冷沉淀血浆可能优于FFP之后进行的，因为去冷沉淀血浆中的VWF多聚体含量较低，这可能会减少富血小板的血栓形成[12-15]。去冷沉淀血浆的凝血因子Ⅷ和纤维蛋白原含量也较低；因此，如果使用这种血浆，应密切监测凝血功能和纤维蛋白原水平，并且应和另一种血浆制品交替使用。
- **病原体灭活血浆 vs FFP**
 - 一项某法国登记处的回顾性研究纳入了108例采用S/D血浆或FFP进行TPE的TTP患者，结果发现两种制品的疗效无差异[16]。
 - 一项试验将35例TTP患者随机分至氨托沙林-UVA处理血浆TPE组或FFP TPE对照组，结果两组的结局和安全性均相当[17]。
 - 一些小型非随机研究(≤16例患者)和报告比较了使用S/D血浆或FFP进行TPE治疗TTP的情况，结果两者疗效相当[18-22]。S/D血浆存在抗凝蛋白S的浓度降低的问题，且已有人建议，对接受S/D血浆的患者采取适当的措施来预防静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)，如严重血小板减少患者应用机械方法；血小板>30,000/ μL 的患者采用药物治疗[23,24]。这些处理方法与我们对所有急症患者预防VTE的做法相似。(参见“[内科急症住院成人患者中静脉血栓栓塞性疾病的预防](#)”)

两项小型体外研究发现，来自两家不同供应商的新鲜血浆、FFP、解冻血浆、去冷沉淀血浆和S/D血浆中，ADAMTS13浓度相近，这进一步支持了这些制品治疗TTP的效果相当[25,26]。

TPE疗效证据 — TPE通过单采去除患者的血浆，并替换为供者血浆。目前认为其治疗TTP的机制是补充ADAMTS13，并去除抑制ADAMTS13活性的自身抗体和残留的超大VWF多聚体。纠正ADAMTS13缺乏，继而恢复超大VWF多聚体的正常裂解，防止微血管血栓形成，并逆转器官损伤的症状[12,27-29]。

1991年发表了一项有重大意义的临床随机试验，确定了TPE的疗效[27]。另一项关于一家医疗机构治疗经验的研究支持TPE和糖皮质激素的疗效(而前述随机试验未使用糖皮质激素)[28]。

- 初始开创性试验将102例TTP患者随机分至TPE组或血浆输注组，治疗7日；TTP定义为存在MAHA和血小板减少且未发现其他病因[27]。所有患者也接受了阿司匹林和双嘧达莫治疗，这两种药物是现在已经不再使用的辅助治疗。在进行此项临床试验时，糖皮质激素不是标准治疗。与血浆输注组相比，TPE组的9日(96% vs 84%)和6个月(78% vs 63%)生存率更高，9日(47% vs 25%)和6个月(78% vs 49%)反应率也更高，反应定义为血小板计数升高。TPE相比血浆输注的实际益处可能更大，因为试验中血浆输注治疗无效的患者可换至TPE组。6个月时，31例最初接受血浆输注且可换至TPE组的患者生存率为71%。
- 另一项研究也在1991年发表，108例TTP患者接受了治疗；TTP定义为存在下列5项临床表现中的4项：MAHA、血小板减少、发热、肾功能不全、中枢神经系统异常[28]。半数患者表现为临床病情快速恶化，紧急接受了TPE联合糖皮质激素治疗。另外半数患者临床病情稳定，没有神经系统异常，仅接受糖皮质激素治疗(泼尼松龙200mg/d)，其中24例(44%)患者治疗无效，随后接受了TPE联合糖皮质激素治疗。最终接受TPE的78例患者中，大多数患者治疗有效；这些患者恢复后接受了血浆输注，并在8日血浆输注期间逐渐减量至停用。69例(64%)患者发生疾病恶化(称为“复发”)；大多数这些患者在诊断后的30日内复发，并且被随后制定的标准归为难治性疾病[30]。10例患者死亡，9例发生在诊断后的4日内(总体生存率为91%)。

随后多项研究证实，TPE治疗不同标准定义的TTP有效[30-33]。根据不断积累的证据，我们认为TPE治疗iTTP非常有效[27,29,34,35]。

一些有TTP典型表现但未查见ADAMTS13活性缺乏的患者使用TPE也有效，其中部分患者可能存在除TTP外的其他因素，起效的是同时采取的干预措施而不是TPE(如，停药可缓解DITMA)[36]。此外，TPE可能对某些补体介导的TMA患者有效[36]。

TTP的病理生理和TPE逆转TTP基础病变的机制详见其他专题。(参见“获得性TTP和其他原发性TMA的病理生理学”，关于“TTP的发病机制”一节和“治疗性单采术(血浆置换或血细胞单采)的适应证和技术”)

TPE的并发症 — 并发症可能与中心静脉导管和供者血浆暴露有关，如变态反应、输血相关急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury, TRALI)。(参见“治疗性单采术(血浆置换或血细胞单采)的并发症”)

与其他指征接受TPE的患者相比，接受TPE的TTP患者发生并发症的风险可能更高，因为治疗所需的置换量较大且疗程较多。例如，TPE的一个完整疗程可能需要1-2周；一项研究估计，治疗一名60kg的患者需要115U血浆[17]。

我们在TPE前不会常规预先用药，但对血浆过敏(荨麻疹)的患者可预先使用**苯海拉明**(50mg，静脉给药)和**氢化可的松**(100mg，静脉给药)[37]。对于TTP治疗中包含高剂量糖皮质激素的患者，或许可以不使用氢化可的松。对于因供者血浆而发生全身性过敏反应的患者，含有足量ADAMTS13的凝血因子Ⅷ浓缩物(Koate-DVI)可能有效[38-40]。(参见“治疗性单采术(血浆置换或血细胞单采)的并发症”，关于‘全身性过敏反应’一节和“血友病A和血友病B包括预防在内的常规管理”，关于‘针对血友病A的凝血因子Ⅷ制品’一节)

TPE的主要并发症见于约1/4的TTP患者，相比供者血浆暴露引起的并发症，导管相关并发症往往更可能危及生命，尤其是中心静脉导管相关脓毒症。关于美国俄克拉荷马州TTP登记处报告的一项研究说明了这一点。

一项研究纳入68例1996-2014年首次发作TTP的患者，3例(4.4%)患者死于TPE并发症，其中1例死于中心静脉置管引起的肺出血，2例死于脓毒症[3]。65例幸存者中，36例(55%)患者出现了非致命性TPE主要并发症，包括：

- 全身性感染(确诊菌血症) – 12例(18%)
- 需要全身抗凝治疗的导管相关静脉血栓形成 – 3例(5%)
- 血浆相关不良反应：全身性过敏反应伴心搏骤停 – 1例

一项观察15年的研究显示TPE并发症发生率下降[41]。这可能反映了使用更积极免疫抑制治疗(糖皮质激素、**利妥昔单抗**)后TPE的平均天数减少，以及患者恢复后立即停止TPE而不是逐渐减停。其他可能促进并发症发生率减少的因素包括：超声引导下中心静脉导管置管和加强医院感染的预防。(参见“急性和慢性血液透析通路的中心静脉导管及其管理”，关于‘超声引导’一节和“血管内导管相关感染的预防”)

血浆输注作为暂时性治疗措施 — 治疗iTTP时，血浆输注并不足以替代TPE，并且不能为了输注血浆或因已输注血浆而延迟TPE。血浆输注并不能清除ADAMTS13的抑制物(自身抗体)，并且可输注的血浆量(及由此给予的ADAMTS13量)显著少于TPE。例如，一项标志性试验比较了血浆输注与TPE，采用血浆输注的患者平均接受了约7L血浆，而采用TPE的患者接受了约22L血浆[27]。(参见上文“**TPE疗效证据**”)

但并非所有患者都能立即接受TPE，血浆输注可能对部分患者有短暂益处。例如，一项纳入57例患者的回顾性分析对比了血浆输注[25-30mL/(kg·d)]与TPE，发现血浆输注的效果不如TPE，但血浆输注对部分患者有效[42]。血浆输注组的不良事件也更多，6例患者因不能耐受血浆输注量而转到TPE组。另一项纳入20例患者的回顾性研究发现，如果给予等量血浆，血浆输注与TPE的疗效相似，但这种方法对大多数患者都不可行[43]。

与血浆输注一样，无法立即进行TPE时可暂时使用caplacizumab。(参见下文‘[抗VWF抗体\(caplacizumab\)](#)’)

对于预计会延迟启用TPE的患者(如，延迟超过6小时)，如果无法使用caplacizumab，只要血浆输注不会干扰或延迟恰当实施TPE，我们会输注血浆。一种合理的方案是输注2U血浆(10-15mL/kg)，若患者能耐受则可输注更多血浆。

免疫抑制剂

加用糖皮质激素和[利妥昔单抗](#)可进一步改善结局，同时缩短所需的TPE持续时间[41]。我们对所有PLASMIC评分处于中-高范围(5-7分)的患者使用糖皮质激素([流程图 1](#))。一旦确认有ADAMTS13活性严重缺乏(活性<10%)，则加用利妥昔单抗。加用利妥昔单抗进行常规治疗的依据是越来越多的证据表明，利妥昔单抗可降低恶化和复发的风险，还可加速治疗起效。(参见下文‘[糖皮质激素](#)’和‘[利妥昔单抗](#)’)

糖皮质激素 — 现认为糖皮质激素可通过与其他自身免疫性疾病治疗中类似的机制，减少ADAMTS13抑制物(自身抗体)的产生，从而加快康复。减少细胞因子产生或减少自身抗体介导的ADAMTS13清除等其他作用也可能增进疗效。

- **指征** — 对于推定诊断为iTTP的患者，我们在TPE的基础上常规添加糖皮质激素进行初始治疗。尽管尚无相关随机试验，但我们的做法符合2020年ISTH指南[5,9,28,35,44]。其依据为减少抑制物产生和所需TPE次数所带来的潜在益处超过风险，由于治疗持续时间较短，风险相对较小[5]。
- **用法用量** — 指导糖皮质激素用药的证据有限。我们一般根据患者表现的严重程度来调整剂量和给药途径[35]。(参见上文‘[药物治疗\(糖皮质激素、利妥昔单抗、caplacizumab\)](#)’):
 - **标准风险** — 对于警觉、清醒且没有神经系统异常或肌钙蛋白升高的患者，常规用法是口服[泼尼松](#)1mg/(kg·d)。若患者在口服泼尼松1mg/(kg·d)治疗的3-4日内血小板计数没有上升，则改为静脉用[甲泼尼龙](#)1000mg/d，直到见效。有条件时也可加用caplacizumab。(参见下文‘[抗VWF抗体\(caplacizumab\)](#)’)
 - **高风险** — 对于病情较严重(有神经系统或心脏异常，血小板计数未改善)的患者，可以选择静脉用[甲泼尼龙](#)(一次1000mg，一日1次，连用3日，或者一次125mg，一日2-4次)。只要患者仍处于高风险，就应继续该治疗。对于大多数患者，我们会逐渐减停甲泼尼龙，以避免出现严重副作用，并且是根据患者的临床状况个体化减停。若有临床改善，则换用口服[泼尼松](#)1mg/(kg·d)[35]。这些剂量是根据其他严重自身免疫性疾病如系统性红斑

狼疮的用量外推来的，即使是治疗这些疾病，指导最佳用量的证据也非常有限[45]。（参见“[系统性红斑狼疮的神经系统及神经精神表现](#)”）

对于具有胃肠道症状而可能无法摄入或吸收口服药物的患者，静脉给药也是恰当的。

- **持续时间** – 停止TPE后继续使用[泼尼松](#)1mg/(kg · d)。逐渐减量和停药见下文。（参见下文“[治疗的维持与完成](#)”）
- **不良反应** – 糖皮质激素的潜在毒性详见其他专题。（参见“[全身性应用糖皮质激素的主要副作用](#)”）
- **支持证据** – 在TPE基础上加用糖皮质激素作为iTTP初始治疗的疗效证据来自我们的广泛临床经验和一些观察性研究，例如：
 - 病情稳定的疑似iTTP患者中，单用[泼尼松](#)(200mg/d，未行TPE)对部分患者有效(54例患者中30例有效，56%)，但当时还不能常规检测ADAMTS13活性，其中部分患者可能并没有TTP[28]。
 - 一项随机临床试验纳入26例患者，比较了[泼尼松](#)1mg/(kg · d)与[环孢素](#)2-3mg/(kg · d)，结果发现泼尼松增强ADAMTS13活性和抑制抗ADAMTS13抗体的效果优于环孢素[46]。

利妥昔单抗 — [利妥昔单抗](#)是一种针对CD20的单克隆抗体，在多种自身免疫性疾病中用作免疫抑制剂。CD20是成熟B细胞而不是浆细胞的一种细胞表面蛋白。利妥昔单抗抑制自身抗体产生的机制详见其他专题。（参见“[生物制剂治疗诱导的继发性免疫缺陷](#)”，关于“[利妥昔单抗](#)”一节）

- **指征** – 我们建议将[利妥昔单抗](#)作为所有确诊TTP(ADAMTS13活性<10%)患者的初始治疗，除非有禁忌证（[流程图 1](#)）。对于诊断为TTP确信度较高的患者，可在获得ADAMTS13活性结果前开始使用利妥昔单抗，尤其是预计得出结果时间较长时。在获得关于结局的更多资料前，由于担心毒性，一些专家可能不使用利妥昔单抗；2020年ISTH指南针对TTP首次发作使用利妥昔单抗给出了有条件的推荐[5]。
- **剂量** – 尚未确定[利妥昔单抗](#)治疗iTTP的最佳剂量。我们与其他一些专家使用的剂量为一次375mg/m²，一周1次，静脉给药，连续使用4周；这是基于在其他情况下使用该剂量的丰富经验[47-49]。然而，更低剂量或者其他给药方案可能同等有效。例如，其他临床医生在1周内给予利妥昔单抗的最初3剂，在第3剂的1周后给予第4剂[50]。一项使用较低剂量利妥昔单抗(100mg，约一周1次，治疗4周)的前瞻性研究报道了相近的有效率和复发减少，表明这种方法的效果相似，并可减少费用和负担[51]。该研究的理论基础是，治疗自身免疫性疾病需要的剂量可能较淋巴细胞增殖性疾病更低。还需进一步研究才能确定使用较低剂量利妥昔

单抗的毒性是否更低、远期结局是否更好。

- **用药时机** – 如上文所述，若条件允许，**利妥昔单抗**应在当天进行TPE后即刻给予，而不是在紧邻TPE周期前给予，因为TPE会清除循环中的利妥昔单抗。(参见上文‘**血浆置换量与治疗方案**’)
- **不良反应** – **利妥昔单抗**治疗联合TPE通常耐受性良好，较大型病例系列研究未报告重大并发症[48-50]。然而，使用利妥昔单抗有潜在风险，包括输液反应、皮肤黏膜反应、长时间免疫抑制、乙型肝炎再激活，以及进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML；这种情况极其罕见)。我们的做法是不对患者使用抗微生物预防治疗，不过有乙型肝炎病毒感染史者例外，这类患者可能需要抗病毒治疗。关于是否进行针对乙型肝炎的抗病毒预防治疗，应咨询肝脏病专家或感染性疾病专家。药品说明书包含有关输液反应、乙型肝炎再激活和PML的黑框警示。这些毒性详见其他专题。(参见“**治疗性单克隆抗体概述**”，关于‘**不良事件**’一节和“**利妥昔单抗治疗类风湿关节炎的使用原则和不良反应**”，关于‘**不良反应**’一节和“**免疫抑制治疗相关的乙型肝炎病毒再激活**”)
- **支持证据** – 支持预先使用**利妥昔单抗**的证据来自观察性研究，这些研究显示疾病恶化率和复发率降低，治疗起效可能更快。2019年一篇meta分析总结了一些研究，报道使用利妥昔单抗改善了结局[52]：
 - 急性TTP发作期间使用**利妥昔单抗**时，复发率较低(OR 0.40，95%CI 0.19-0.85)
 - 恢复期抢先使用**利妥昔单抗**时，复发率较低(OR 0.09，95%CI 0.04-0.24)
 - 随访期间死亡率较低(OR 0.41，95%CI 0.18-0.91)

对于iTTP的初始治疗，尚无随机试验评估在TPE基础上加用**利妥昔单抗**的益处[53,54]。一项随机试验计划评估在TPE和糖皮质激素基础上加用利妥昔单抗作为初始治疗的益处，但因招募情况差而终止(STAR试验，[NCT00799773](#))[54]。

缓解期抢先使用**利妥昔单抗**详见其他专题。(参见“**获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理**”，关于‘**缓解期利妥昔单抗治疗以防止复发**’一节)

抗VWF抗体(caplacizumab)

caplacizumab是一种人源化单克隆抗体片段(二价、仅可变结构域片段)，能与VWF结合并阻断VWF与血小板糖蛋白(glycoprotein, GP) I b-IX-V的相互作用。现认为超大VWF多聚体与血小板结合可导致iTTP患者小血管微血栓形成，caplacizumab通过阻断VWF-血小板的相互作用而减少这些微血栓的形成。(参见“**获得性TTP和其他原发性TMA的病理生理学**”，关于‘**TTP的发病机制**’一节)

根据其作用机制(阻断血管壁上VWF与血小板的相互作用), caplacizumab应该可迅速阻止导致并发症的微血栓形成, 但预计不会减少抗ADAMTS13自身抗体生成, 而该抗体可阻断ADAMTS13活性并促进微血栓形成。

caplacizumab在欧洲有供应且受一定限制, 并于2019年2月获得美国FDA的批准, 可与TPE和免疫抑制剂联合用于TTP的初始治疗。

- **指征** – 目前仍不确定在临床治疗中加用caplacizumab的最佳方法。许多血液科医生在常规初始治疗时会将caplacizumab与TPE、糖皮质激素和[利妥昔单抗](#)联用。我们正越来越多地使用caplacizumab, 但不会对所有患者都使用该药。我们更可能将该药用于有重度表现的患者, 因为这类患者的绝对获益和成本效果可能最大([流程图 1](#))。2020年ISTH指南针对使用caplacizumab治疗iTTP提出了有条件的推荐[5]。

- 若患者有严重表现, 如危重病、神经系统表现或肌钙蛋白水平高, 我们建议初始治疗中加入caplacizumab。因为这些患者在急性发作期死亡风险很高, 而更快地阻止基础疾病进程可能减少早期死亡。支持证据见下文。
- 若患者没有严重表现, 我们建议初始治疗不使用caplacizumab(即该药仅用于难治性疾病)(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜: 临床复发的治疗](#)”, 关于‘[caplacizumab、糖皮质激素和利妥昔单抗](#)’一节)。其依据是大多数没有严重表现的患者仅通过TPE和免疫抑制治疗就可获得改善, 急性发作导致死亡或远期并发症的可能性也较低。此外, caplacizumab非常昂贵, 可能增加出血风险, 其成本效果也受到质疑[7]。

我们也发现在一些罕见情况下, caplacizumab可取代TPE用作初始治疗, 例如:

- 拒绝使用血液制品的患者[55]
- 对血浆有严重过敏反应或因其他理由需避免TPE的患者[56,57]
- 使用caplacizumab后血小板计数迅速恢复并因此推迟TPE的患者[58]

虽然已有成功使用caplacizumab而不使用TPE的案例, 但在更深入研究之前, 我们不会采用该疗法[57]。

- **剂量** – caplacizumab初始静脉给药和后续皮下给药的单位剂量为1瓶。美国药品说明书标注的含量为11mg, 但这与临床试验中的10mg是相同剂量, 并且在欧洲获批使用的说明书标识为10mg。这种表面上的差异反映了对药瓶装量检测值的解读不同。

临床试验中caplacizumab的用法用量如下: 第1日静脉给予10mg, 当日TPE后皮下给予10mg(即第1日给予2剂), 在停止TPE后继续使用30日(一日1次, 皮下给药)。停药依据是

ADAMTS13活性增至20%-30%以上，而不是采用固定的治疗持续时间。(参见下文‘[治疗的维持与完成](#)’)

- **不良反应** – caplacizumab可增加出血风险。2项随机试验和3项真实世界研究中，约1/3的患者发生了轻微出血，总共343例患者中有13例(4%)严重出血[59]。共17例(5%)患者因出血停用了caplacizumab。如果发生caplacizumab相关的有临床意义的出血，可以给予VWF浓缩物治疗，但临床经验非常有限，见下文。
- **支持证据** – 支持caplacizumab治疗TTP有效的证据来自两项随机试验(HERCULES和TITAN)和已发布的真实世界经验报告。
 - **随机试验** – HERCULES试验纳入145例临床诊断为iTTP的患者(多为成人)，将其随机分至caplacizumab组或安慰剂组(每日治疗)，治疗持续至末次TPE后30日[60]。所有患者均每日接受TPE和糖皮质激素治疗，略少于一半的患者使用了[利妥昔单抗](#)。caplacizumab组相比安慰剂组的结局如下：
 - 死亡数更少[1 vs 3(1% vs 4%)]。
 - 血小板计数更快恢复正常，这与TPE治疗日数更少有关(平均日数5.8 vs 9.4)。
 - 恶化更少见(12% vs 38%)。TTP恶化发生于停止TPE后25日内。
 - 住院时间更短(平均日数9.9 vs 14.4)，入住ICU日数更少(平均日数3.4 vs 9.7)。

caplacizumab的耐受性良好，但出血率更高(65% vs 48%)。有1例经caplacizumab治疗的患者出现重度鼻出血，使用了VWF浓缩物治疗。

TITAN试验将75例患者随机分至caplacizumab组或安慰剂组，报道的结果与HERCULES试验基本相同，即caplacizumab组见效更快、TPE使用更少、恶化更少[61]。

- **真实世界** – 其他研究比较了caplacizumab治疗患者(3项研究共235例患者，包括儿童)与历史对照者的结局[62-64]。这些研究的结果均与随机试验相似，即caplacizumab治疗组血小板计数改善比对照组更快(通常在3-4日内改善)。caplacizumab可引起出血，但大多较轻微；如上文所述，罕见的严重病例接受了VWF浓缩物治疗。一些患者的血小板计数增至超过正常范围(血小板增多)。

基于反应的后续治疗

患者开始TPE后，应在整个住院和治疗过程中接受持续评估。这部分评估详见其他专题。(参见“[疑似TTP、HUS或其他血栓性微血管病患者的诊治概述](#)”)

我们逐渐减停治疗的方法见流程图([流程图 2](#))，并在下文总结。

监测方案(血小板计数和ADAMTS13活性) — 我们通常会监测血小板计数作为评估疾病反应的主要指标，血小板计数增加通常伴随其他方面的改善。我们认为血小板计数恢复的良好证据是血小板计数 $\geq 150,000/\mu\text{L}$ 且至少持续2日，或者达到处于正常范围或更高的稳定平台并持续3日。(参见下文‘[治疗的维持与完成](#)’)

- **每日监测** — 全血细胞计数(complete blood count, CBC)、血小板计数和LDH水平。血小板减少缓解之后血涂片仍有可能观察到微血管病性改变(裂体细胞)。
- **每周监测** — 停用TPE后，我们通常每周监测ADAMTS13活性，应注意可能无法立即获得结果。出院后需继续监测。(参见“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”，关于‘[监测](#)’一节)

后续治疗通常依据血小板计数反应和临床标准(例如神经系统症状缓解)而定，并以ADAMTS13活性作为支持证据([流程图 2](#))。我们会考虑到所有临床特征，但是将血小板计数的变化趋势作为评估临床反应的最可靠指标。其他表现辅以ADAMTS13活性有助于指导治疗，但我们不会单凭ADAMTS13活性结果来指导初始治疗决策[65,66]。抢先使用[利妥昔单抗](#)预防ADAMTS13活性降低复发的内容详见其他专题。(参见“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”，关于‘[缓解期利妥昔单抗治疗以防止复发](#)’一节)

血小板计数上升

治疗的维持与完成 — 患者恢复后停止治疗的方法将在此处简要总结，具体详见其他专题。(参见“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”，关于‘[第1个月](#)’一节)

维持与完成治疗的方案如下：

- **TPE** — 一旦临床恢复，则立即停止TPE。本文作者JNG会继续使用TPE，直至血小板计数恢复正常($\geq 150,000/\mu\text{L}$)并持续至少2日。另一名作者AC会继续使用TPE，直至血小板计数达到处于正常范围或更高的稳定平台并持续3日，其依据的前提是并非所有患者的“正常”血小板计数都为 $150,000/\mu\text{L}$ 。我们会立即停止TPE而不是逐渐减停，因为尚未发现逐渐减停更可能带来持久缓解。这样还可以减少中心静脉导管的留置天数，从而降低导管相关感染的风险，减少供者血浆总量。
- **中心静脉导管** — 如果拔管后血小板计数下降且需要重新开始TPE，就必须再次置管，所以拔管的时机取决于再次置管的风险和负担。如果采用的是颈内静脉或锁骨下静脉置管，我们通常会在停止TPE并让患者出院后，将中心静脉导管再留置数日(如3-5日(JNG)或5-7日

(AC)]，以确认血小板计数维持正常。这能避免病情加重时重新静脉置管的相关风险。有些中心比较容易实施再次置管，在这些地方可更早拔管。相比之下，股静脉置管更容易感染，应尽快拔除。即使持续进行TPE，由于存在感染风险，股静脉导管留置总时间也不应超过5-7日。

- **糖皮质激素** – 我们会在停止TPE后继续给予全剂量糖皮质激素治疗，通常使用**泼尼松** 1mg/(kg · d)。一旦ADAMTS13活性超过20%-30%，我们会开始逐渐减停糖皮质激素，此过程大约2-3周。大部分患者会持续有反应，并且快速减停可使糖皮质激素的毒性降至最低。
- **利妥昔单抗** – 我们会继续完成全疗程的利妥昔单抗治疗(如，一次375mg/m²，一周1次，持续4周)。如上所述，应调整TPE和给予利妥昔单抗的时机，尽量延长利妥昔单抗给药与下一次每日TPE之间的时间间隔。(参见上文‘**血浆置换量与治疗方案**’)
- **caplacizumab** – 对于使用caplacizumab的患者，我们会在停止TPE后继续用药。持续治疗至ADAMTS13活性恢复很重要，这可避免caplacizumab停药后病情恶化。一旦ADAMTS13活性超过20%-30%，即使还没有达到美国FDA药品说明书推荐的30日继续治疗期，我们也会停用caplacizumab。如果到TPE结束后30日，ADAMTS13活性还没有恢复至20%-30%以上，我们会继续用药至ADAMTS13活性恢复(即比药品说明书推荐的时间更长)。对于接受1个疗程**利妥昔单抗**治疗后ADAMTS13仍严重缺乏的个体，看具体情况决定是否停用caplacizumab；有种做法是在利妥昔单抗疗程完成后30日停用caplacizumab。

我们继续监测血小板计数，每2-3日检测1次。监测大多可在门诊进行，但必须视情况而定，考虑到患者能否接受门诊检测和快速交流结果、照料者的支持以及患者能否将症状的任何变化迅速报告给医生，因为临床恶化可能危及生命。

在这期间，若患者出现临床恶化、恢复不完全或新发神经系统异常，则视为有难治性疾病。其治疗详见其他专题。(参见“**免疫性血栓性血小板减少性紫癜：临床复发的治疗**”，关于‘**难治性疾病**’一节)

疾病恢复的预计时程 — 通常需要数日的TPE才可见血小板计数上升，往往需治疗1周或更长时间才能见效(即血小板计数恢复正常)。(参见上文‘**术语**’)

如果初始治疗中加入caplacizumab，恢复可能会更快。(参见上文‘**抗VWF抗体(caplacizumab)**’)

一些对疾病恢复过程的观察提示，神经系统症状和血清LDH往往首先改善(通常在1日内)，2-3日后血小板计数开始升高。平均来说，患者可能需要7-10日的血浆置换，但一些患者需要的时间更短或更长[27,28,35]。

- 15%-20%的患者在停止TPE后病情恶化。临床恶化常表现为血小板计数降低，偶尔表现为新发神经系统症状。使用caplacizumab直至ADAMTS13活性恢复可减少病情恶化。
- 约40%的患者在疾病缓解后停用利妥昔单抗时会出现临床复发，复发大多见于最初几年内。使用利妥昔单抗时，复发率降至13%[52]。如上所述，这支持在初始治疗时常规应用利妥昔单抗。(参见上文‘免疫抑制剂’)

血小板计数不上升 — 如果血小板计数在治疗的最初数日内没有上升(或恢复不完全)，可能有几种原因。很多时候都需要改变治疗方案，要么增加治疗强度，要么治疗其他情况。我们建议与会诊专家讨论，以帮助使用额外的治疗或改变治疗方案。

难治性疾病 — 若初始诊断为TTP的确信度高但TPE治疗无效，则可考虑为难治性TTP。

下列特征可更加肯定初始诊断：

- 严重的MAHA和血小板减少
- 轻度肾功能不全或没有肾功能不全
- 具有TTP的神经系统异常特征(如，短暂的局灶异常、暂时性意识模糊)
- 没有其他可解释检查发现的诊断
- ADAMTS13严重缺乏(如，ADAMTS13活性<10%)并存在ADAMTS13抑制物

初始治疗难治的iTTP的治疗详见其他专题。(参见“免疫性血栓性血小板减少性紫癜：临床复发的治疗”，关于‘难治性疾病’一节)

其他诊断 — 除iTTP外的其他情况也可能引起全部临床表现(如DITMA)，或者在开始治疗TTP后可能出现其他情况(如发生中心导管相关脓毒症)。对于初始有明显反应但没有完全恢复的患者，应评估这些可能性。持续评估其他诊断的可能性是十分重要的，这已经由我们的经验证明；我们偶然发现全身性恶性肿瘤或感染等诊断只有在全面检查后才变得明显[67-69]。

- 若初始MAHA和血小板减少可能主要是由其他问题引起，则无需继续进行TPE。
- 如果其他情况似乎出现在TTP的治疗过程中(如，中心静脉导管性脓毒症)，那么在治疗其他状况的同时，仍应继续TTP的治疗。初始的中心静脉导管可能需要移除，并置入新的中心静脉导管。

仅凭ADAMTS13活性>10%不能认定患者的临床表现是由其他因素引起，因为之前的血浆输注可能导致ADAMTS13活性虚假升高，且并非所有的ADAMTS13检测方法都是等效的[66,70]，具体详见其他专题。(参见“获得性血栓性血小板减少性紫癜的临床表现和诊断”，关于‘ADAMTS13活性降低’一节)

然而，对于ADAMTS13活性正常或仅轻微减少的患者，应该全面评估MAHA和血小板减少的其他潜在原因。(参见[“疑似TTP、HUS或其他血栓性微血管病患者的诊治概述”](#))

出血/血小板输注

尽管TTP患者存在严重的血小板减少，但其发生有临床意义的出血罕见。除非患者发生了具有临床意义的出血或者需要进行可能导致大量出血的侵入性操作，否则我们不会使用血小板输注来纠正血小板减少。一项大型观察性研究比较了TTP患者和其他原因导致血小板消耗患者接受血小板输注的结局；结果显示，接受血小板输注的TTP患者比没有接受血小板输注的患者发生动脉血栓形成的可能性更高[71]。然而，这些数据不能被解读为表明血小板输注与动脉血栓形成具有因果关系的证据。接受血小板输注的患者可能病情更严重，动脉血栓形成可能与血小板输注无因果关系。

重要的是，我们并不会因为害怕危害患者就不给予治疗出血所需的血小板输注[72]。这一措施得到了一项关于TTP患者的文献系统评价的支持；这项系统评价纳入了一项对连续54例患者的临床病程进行的前瞻性分析，其得出结论认为，没有证据证实TTP患者进行血小板输注存在危害[72]。

有关血小板输注治疗出血的其他信息详见其他专题。(参见[“血小板输注治疗的临床及实验室问题”](#)，关于‘血小板输注指征’一节和[“血小板输注治疗的临床及实验室问题”](#)，关于‘TTP或HIT’一节)

置入中心静脉导管似乎在任何血小板计数水平，甚至小于10,000/ μ L的水平都是安全的。然而，在中心静脉导管置管前是否进行血小板输注最终是由进行操作的人员决定。

正在研制的治疗

重组ADAMTS13 — 关于遗传性TTP和iTTP患者的临床试验正在研究重组ADAMTS13。(参见[“遗传性血栓性血小板减少性紫癜”](#)，关于‘在研疗法’一节)

特殊情况

妊娠期iTTP — 尽管TPE可清除维持妊娠的激素，但这仍是妊娠期iTTP的首选治疗[28,73]。这种做法的依据是未行TPE的孕妇和胎儿死亡率约为90%。(参见[“妊娠期血小板减少”](#))

- 一项纳入108例患者的研究中，9例孕妇在晚期妊娠时首次出现iTTP表现，均成功完成妊娠并分娩出10例健康婴儿[28]。

- 英国TTP登记处报道了12例在妊娠期首次发作iTTP的女性患者的治疗经验[73]。治疗包括TPE和糖皮质激素。
 - 2例女性在妊娠20周内发病；1例妊娠出现宫内胎儿死亡；另一例患者的TTP治疗获得成功，但因不相关的胎儿异常而终止了妊娠。
 - 4例女性在妊娠21-29周发病，均获成功治疗，但只有1例活产，3例妊娠胎死宫内。
 - 6例女性在妊娠30周后发病，均获成功治疗且均活产。

在早期妊娠可以安全使用[利妥昔单抗](#)，因为此期间免疫球蛋白不会穿过胎盘[74]。(参见“[胎盘发育和生理学](#)”，关于‘[免疫球蛋白G转运](#)’一节)

目前还没有关于妊娠期使用caplacizumab的安全性的信息。

分娩不会缓解TTP，事实上，妊娠相关iTTP在产后可能更常见。因此，提前分娩应只考虑产科指征，如存在严重的子痫前期。(参见“[HELLP综合征\(溶血、肝酶升高和血小板减少\)](#)”，关于‘[鉴别诊断](#)’一节)

目前没有关于TTP会由妊娠女性传递给婴儿的报道[28,75,76]。然而，蜕膜微动脉血栓形成会导致胎盘梗死，从而可能造成宫内胎儿死亡[77]。

TTP发作恢复后的妊娠处理详见其他专题。(参见“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”和“[遗传性血栓性血小板减少性紫癜](#)”，关于‘[妊娠管理](#)’一节)

HIV感染 — iTTP在HIV感染者中罕见[78]。对于感染HIV的iTTP(或高度确信其推定诊断为iTTP)患者，除了恰当的HIV治疗外，TPE治疗与其他患者相似。

HIV感染者较常伴有其他原因导致的肾脏疾病、血小板减少或贫血[78]。这些并发症的治疗详见其他专题。(参见“[HIV感染者的肾脏疾病概述](#)”和“[HIV相关血细胞减少](#)”和“[HIV感染者的鸟分枝杆菌复合体感染](#)”)

不能接受血浆的患者/耶和华见证人 — 极少数情况下，患者可能无法接受将血浆用作TPE的置换液，如一些耶和华见证人(Jehovah's Witness)信徒。(参见“[The approach to the patient who declines blood transfusion](#)”，section on ‘Jehovah's Witnesses’)

这类患者的选择包括：

- 与其宗教指导者讨论，因为即使在共同的信仰体系内，血浆和其他非细胞血液制品的实际应用方面也存在广泛的差异。

- caplacizumab。(参见上文‘[抗VWF抗体\(caplacizumab\)](#)’)

尚未系统性研究不联合TPE的caplacizumab治疗。但我们使用caplacizumab成功治疗了一例患iTTP(ADAMTS13活性<5%)、拒绝TPE且免疫抑制治疗无效的耶和华见证人信徒[55]。该女性患者在开始使用caplacizumab的1日内，血小板计数大幅升高，完成30日疗程后，情况仍良好且ADAMTS13活性正常。

- 大剂量糖皮质激素(如，[甲泼尼龙](#)，1000mg/d，静脉给药，连用3日，然后采用上文介绍的剂量)+[利妥昔单抗](#)[79]。(参见上文‘[免疫抑制剂](#)’)
- 如果患者接受血浆衍生品，则可使用含有足量ADAMTS13的凝血因子Ⅷ浓缩物(如，Koate-DVI)[38-40]。血浆单采加白蛋白作为置换液体和其他形式的免疫抑制治疗也已经得到了应用[80]。

学会指南链接

部分国家及地区的学会指南和政府指南的链接参见其他专题。(参见“[Society guideline links: Thrombotic microangiopathies \(TTP, HUS, and related disorders\)](#)”)

总结与推荐

- 初始治疗 – 血栓性血小板减少性紫癜(TTP)属于医疗急症，若未立即开始恰当治疗，几乎总会致命。对于所有推定诊断为TTP的患者，主要治疗手段是治疗性血浆置换(TPE)，推定诊断的依据为PLASMIC评分([计算器 1](#))处于中-高风险范围(5-7分)，检出ADAMTS13活性严重缺乏可确诊。我们对所有患者都常规使用糖皮质激素，对所有确诊TTP的患者使用[利妥昔单抗](#)，对特定患者使用caplacizumab([流程图 1](#))。(参见上文‘[治疗方法概况](#)’)
- TPE – 对于所有推定诊断或确诊为免疫性TTP(iTTP)的患者，我们推荐立即启用TPE，而不是仅采用血浆输注和/或免疫抑制治疗([Grade 1B](#))。(参见上文‘[TPE疗效证据](#)’)
 - 每日进行TPE，置换液选用血浆。并发症包括导管相关脓毒症和输血反应。(参见上文‘[血浆置换的操作与血浆制品的概述](#)’和‘[血浆置换量与治疗方案](#)’和‘[TPE的并发症](#)’)
 - 输注血浆不能替代TPE，也不能因此延迟启动TPE，但可用作临时措施。(参见上文‘[血浆输注作为暂时性治疗措施](#)’)
- 糖皮质激素 – 对于所有推定诊断或确诊为iTTP的患者，建议在TPE基础上加用糖皮质激

素(**Grade 2C**)。常用的方案是泼尼松[1mg/(kg · d)，口服]；对于具有高风险特征的患者，可以先静脉给予甲泼尼龙1000mg/d治疗3日，然后给予泼尼松1mg/(kg · d)。(参见上文‘糖皮质激素’)

- **利妥昔单抗** – 一旦确诊TTP(ADAMTS13活性<10%)，建议使用利妥昔单抗(**Grade 2C**)。该药可降低恶化和复发的风险，还可加快临床反应。我们使用的剂量为一次375mg/m²，一周1次，持续4周；较低剂量可能同等有效。由于担心毒性，一些专家不使用利妥昔单抗。(参见上文‘利妥昔单抗’)
- **caplacizumab** – 若患者有严重表现，如危重病、神经系统表现或肌钙蛋白水平高，建议使用caplacizumab(**Grade 2B**)。一些专家会扩大该药的使用范围，而另一些专家不使用该药。(参见上文‘抗VWF抗体(caplacizumab)’)
- **停止治疗的时间** – 若血小板计数≥150,000/μL持续至少2日，或者达到正常范围或更高水平持续3日，则可停止TPE([流程图 2](#))。停止TPE后应每日监测血小板计数，每周监测ADAMTS13活性。逐渐减停糖皮质激素和停用caplacizumab取决于ADAMTS13活性恢复情况。继续使用利妥昔单抗，一周1次，共使用4周。缓解的术语总结见表([表 1](#))。恢复后的处理详见其他专题。(参见上文‘基于反应的后续治疗’和“获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理”，关于‘缓解期利妥昔单抗治疗以防止复发’一节)
- **治疗无效** – 治疗无效的可能原因包括疾病难治、存在其他诊断或发生并发症(导管相关脓毒症)。此时常需改变治疗方案。(参见上文‘血小板计数不上升’)
- **妊娠** – 妊娠期(或产褥期)iTTP可用TPE治疗。分娩对TTP无治疗作用，提前分娩仅适用于有产科指征的患者。(参见上文‘特殊情况’)

致谢

UpToDate的编辑人员感谢Andre A Kaplan, MD对本专题早期版本做出的贡献。

使用UpToDate临床顾问须遵循[使用条款](#)。

参考文献

1. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. Blood 2021; 137:1855.

2. Froehlich-Zahnd R, George JN, Vesely SK, et al. Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2012; 97:297.
3. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 2017; 1:590.
4. Ayanambakkam A, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, George JN. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura among patients with ADAMTS13 Activity 10%-20. *Am J Hematol* 2017; 92:E644.
5. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; 18:2496.
6. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45:139.
7. Goshua G, Sinha P, Hendrickson JE, et al. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2021; 137:969.
8. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1201.
9. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2014; 5:15.
10. Zeigler ZR, Shadduck RK, Gryn JF, et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apher* 2001; 16:19.
11. Rock G, Anderson D, Clark W, et al. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol* 2005; 129:79.
12. Byrnes JJ, Moake JL, Klug P, Periman P. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1990; 34:169.
13. Blackall DP, Uhl L, Spitalnik SL, Transfusion Practices Committee. Cryoprecipitate-reduced plasma: rationale for use and efficacy in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2001; 41:840.
14. Rock G, Shumak KH, Sutton DM, et al. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1996; 94:383.
15. Raife TJ, Friedman KD, Dwyre DM. The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic

- thrombocytopenic purpura: reconsideration of treatment with cryopoor plasma. *Transfusion* 2006; 46:74.
16. Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, et al. Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion* 2015; 55:2445.
 17. Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, et al. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2006; 46:1693.
 18. Moake J, Chintagumpala M, Turner N, et al. Solvent/detergent-treated plasma suppresses shear-induced platelet aggregation and prevents episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 84:490.
 19. Horowitz MS, Pehta JC. SD Plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. *Vox Sang* 1998; 74 Suppl 1:231.
 20. Evans G, Llewelyn C, Luddington R, et al. Solvent/detergent fresh frozen plasma as primary treatment of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab Haematol* 1999; 21:119.
 21. Harrison CN, Lawrie AS, Iqbal A, et al. Plasma exchange with solvent/detergent-treated plasma of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996; 94:756.
 22. Pehta JC. Clinical studies with solvent detergent-treated products. *Transfus Med Rev* 1996; 10:303.
 23. Flamholz R, Jeon HR, Baron JM, Baron BW. Study of three patients with thrombotic thrombocytopenic purpura exchanged with solvent/detergent-treated plasma: is its decreased protein S activity clinically related to their development of deep venous thromboses? *J Clin Apher* 2000; 15:169.
 24. Yarranton H, Cohen H, Pavord SR, et al. Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003; 121:778.
 25. Rock G, Yousef H, Neurath D, Lu M. ADAMTS-13 in fresh, stored, and solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion* 2006; 46:1261.
 26. Scott EA, Puca KE, Pietz BC, et al. Comparison and stability of ADAMTS13 activity in therapeutic plasma products. *Transfusion* 2007; 47:120.
 27. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N*

Engl J Med 1991; 325:393.

28. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Engl J Med 1991; 325:398.
29. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 2002; 347:589.
30. Vesely SK, George JN, Lämmle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. Blood 2003; 102:60.
31. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2010; 115:1500.
32. Pene F, Vigneau C, Auburtin M, et al. Outcome of severe adult thrombotic microangiopathies in the intensive care unit. Intensive Care Med 2005; 31:71.
33. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2004; 103:4043.
34. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. Ther Apher 2002; 6:320.
35. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood 2010; 116:4060.
36. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2014; 371:654.
37. Apter AJ, Kaplan AA. An approach to immunologic reactions associated with plasma exchange. J Allergy Clin Immunol 1992; 90:119.
38. Scully M, Gattens M, Khair K, Liesner R. The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2006; 135:101.
39. Peyvandi F, Mannucci PM, Valsecchi C, et al. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. Am J Hematol 2013; 88:895.
40. Naik S, Mahoney DH. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. J Pediatr Hematol Oncol 2013; 35:551.
41. Som S, Deford CC, Kaiser ML, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. Transfusion 2012; 52:2525.

42. Coppo P, Bussel A, Charrier S, et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:27.
43. Novitzky N, Jacobs P, Rosenstrauch W. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? *Br J Haematol* 1994; 87:317.
44. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; 120:556.
45. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev* 2006; 5:111.
46. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2017; 1:2075.
47. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125:3860.
48. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; 118:1746.
49. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; 136:451.
50. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012; 40:104.
51. Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood* 2019; 134:1106.
52. Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, et al. Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25:1076029618825309.
53. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125:1526.
54. Uhl L, Kiss JE, Malynn E, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons

from the STAR trial. *Transfusion* 2017; 57:2532.

55. Chander DP, Loch MM, Cataland SR, George JN. Caplacizumab Therapy without Plasma Exchange for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 381:92.
56. Irani MS, Sanchez F, Friedman K. Caplacizumab for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with anaphylaxis to fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2020; 60:1666.
57. Sukumar S, George JN, Cataland SR. Shared decision making, thrombotic thrombocytopenic purpura, and caplacizumab. *Am J Hematol* 2020; 95:E76.
58. Völker LA, Brinkkoetter PT, Knöbl PN, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *J Thromb Haemost* 2020; 18:3061.
59. Siddiqui A, Journeycake JM, Borogovac A, George JN. Recognizing and managing hereditary and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in infants and children. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68:e28949.
60. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 380:335.
61. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016; 374:511.
62. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2020; 4:3085.
63. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2021; 137:733.
64. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood* 2021; 137:1731.
65. Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, et al. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 2013; 163:514.
66. George JN. ADAMTS13: what it does, how it works, and why it's important. *Transfusion* 2009; 49:196.
67. Parekh HD, Reese JA, Cobb PW, George JN. Bone marrow necrosis discovered in a patient with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2015; 90:264.
68. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011; 86:743.

69. George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25:908.
70. George JN. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion* 2015; 55:11.
71. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* 2015; 125:1470.
72. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009; 49:873.
73. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; 124:211.
74. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009; 86:328.
75. Eggerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:950.
76. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol* 1996; 51:1.
77. Wurzei JM. TTP lesions in placenta but not fetus. *N Engl J Med* 1979; 301:503.
78. Benjamin M, Terrell DR, Vesely SK, et al. Frequency and significance of HIV infection among patients diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1129.
79. George JN, Sandler SA, Stankiewicz J. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange: the Jehovah's Witness experience. *Blood Adv* 2017; 1:2161.
80. Dabak V, Kuriakose P, Raman S. Successful management of a Jehovah's Witness with thrombotic thrombocytopenic purpura unwilling to be treated with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2007; 22:330.

专题 1344 版本 72.0.zh-Hans.1.0

图表

Terminology and outcomes definitions for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

Syndromes	
Thrombotic microangiopathy (TMA)	Condition in which small vessel microthrombi form and cause thrombocytopenia (platelet count <150,000/microL) and microangiopathic hemolytic anemia (MAHA; schistocytes and evidence of hemolysis)
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	TMA caused by severe deficiency of the ADAMTS13 protease, which cleaves large VWF multimers
Immune TTP	Acquired TTP caused by an autoantibody against ADAMTS13
Hereditary TTP	Genetic condition caused by biallelic variants in the <i>ADAMTS13</i> gene
Outcomes of therapy for immune TTP	
Clinical response	Resolution of thrombocytopenia and hemolysis -and- Cessation of clinical deterioration
Remission	Sustained response after stopping TPE and/or anti-VWF therapy
Clinical remission	Sustained clinical response for ≥ 30 days -or- ADAMTS13 remission (partial or complete)
ADAMTS13 remission (partial)	ADAMTS13 activity $\geq 20\%$ but below the assay's lower limit of normal
ADAMTS13 remission (complete)	ADAMTS13 activity above the assay's lower limit of normal
Relapse	Clinical and/or laboratory deterioration following remission
Clinical relapse	Recurrence of thrombocytopenia following a remission, without another cause (subsequently must be confirmed by documenting

	ADAMTS13 activity <10%)
■ ADAMTS13 relapse	ADAMTS13 activity <20% following an ADAMTS13 remission
Exacerbation	Recurrence of thrombocytopenia without another cause following a response but ≤ 30 days after stopping TPE or anti-VWF therapy
Refractory disease	Lack of a clinical response to initial treatment*

Refer to separate discussions in UpToDate for the approach to managing immune TTP, hereditary TTP, and other TMAs.

- Clinical remission can occur without ADAMTS13 remission, but ADAMTS13 remission is always accompanied by clinical remission.
- Clinical relapse is always accompanied by ADAMTS13 relapse, but ADAMTS13 relapse can occur without clinical relapse.
- Preemptive treatment of ADAMTS13 relapse can induce ADAMTS13 remission and reduce the risk of clinical relapse.

Anti-VWF therapy includes caplacizumab and other therapies under development.

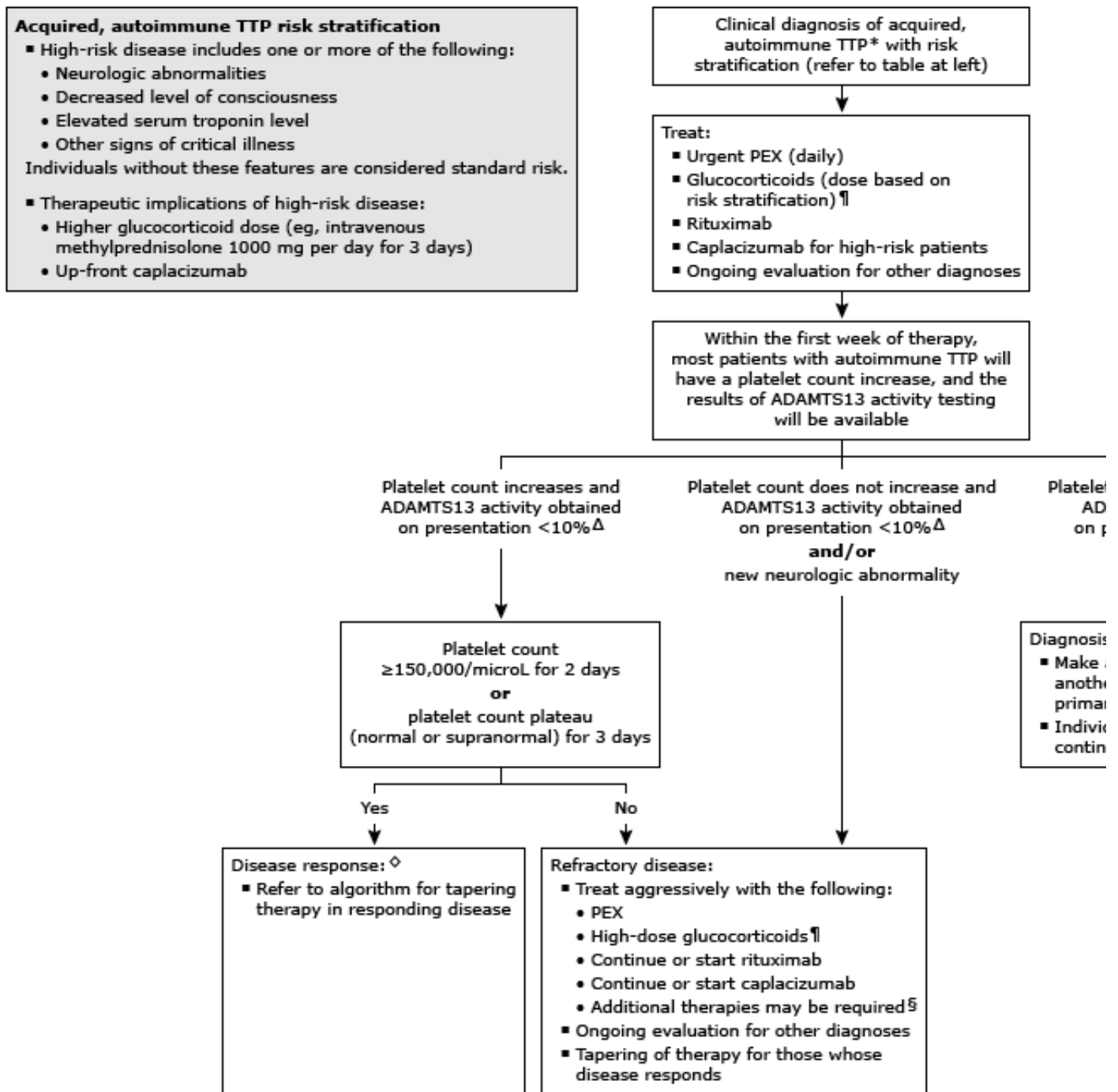
VWF: von Willebrand factor; TPE: therapeutic plasma exchange; LLN: lower limit of normal; DIC: disseminated intravascular coagulation.

* Refractory disease is rare in the era of rituximab and anti-VWF therapy. If thrombocytopenia persists despite TPE, rituximab, and anti-VWF therapy, other potential causes such as sepsis, DIC, and drug-induced thrombocytopenia should be investigated.

Adapted from: Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: An international working group consensus report. Blood 2021; 137:1855.

Graphic 132744 Version 1.0

Algorithm for the initial treatment of acquired, autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)



This algorithm applies to individuals with a presumptive diagnosis of acquired, autoimmune TTP that autoantibody-induced ADAMTS13 deficiency. It should not be used for individuals with drug-induced or other causes of MAHA and thrombocytopenia such as malignancy or DIC. Refer to UpToDate for additional information.

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; PEX: therapeutic plasma exchange; TMA: thrombotic microangiopathy; MAHA: microangiopathic hemolytic anemia.

* Diagnosis is based on the finding of MAHA and thrombocytopenia without another explanation. Ne be present but are not seen in all patients; renal impairment is rare. We risk-stratify patients based on ADAMTS13 activity testing should be performed as soon as possible, ideally before PEX is initiated; hc be available for several days. Refer to UpToDate for details of the diagnostic evaluation, including the score and other criteria that give high confidence in the diagnosis of TTP, which is based on clinical cr on ADAMTS13 activity.

¶ The following therapies are used in addition to PEX:

- Glucocorticoids are given to all patients based on their potential to improve ADAMTS13 levels. I stratification (refer to inset box):
 - High-risk disease – Methylprednisolone 1000 mg intravenously per day for 3 days followed daily orally.
 - Standard-risk disease – Prednisone 1 mg/kg per day orally.
- Rituximab is used as part of initial therapy unless there is a contraindication. This is based on e rituximab may reduce the risks of exacerbation and relapse and may hasten the response to th
- Caplacizumab is given to those with high-risk disease to avoid potentially life-threatening comp

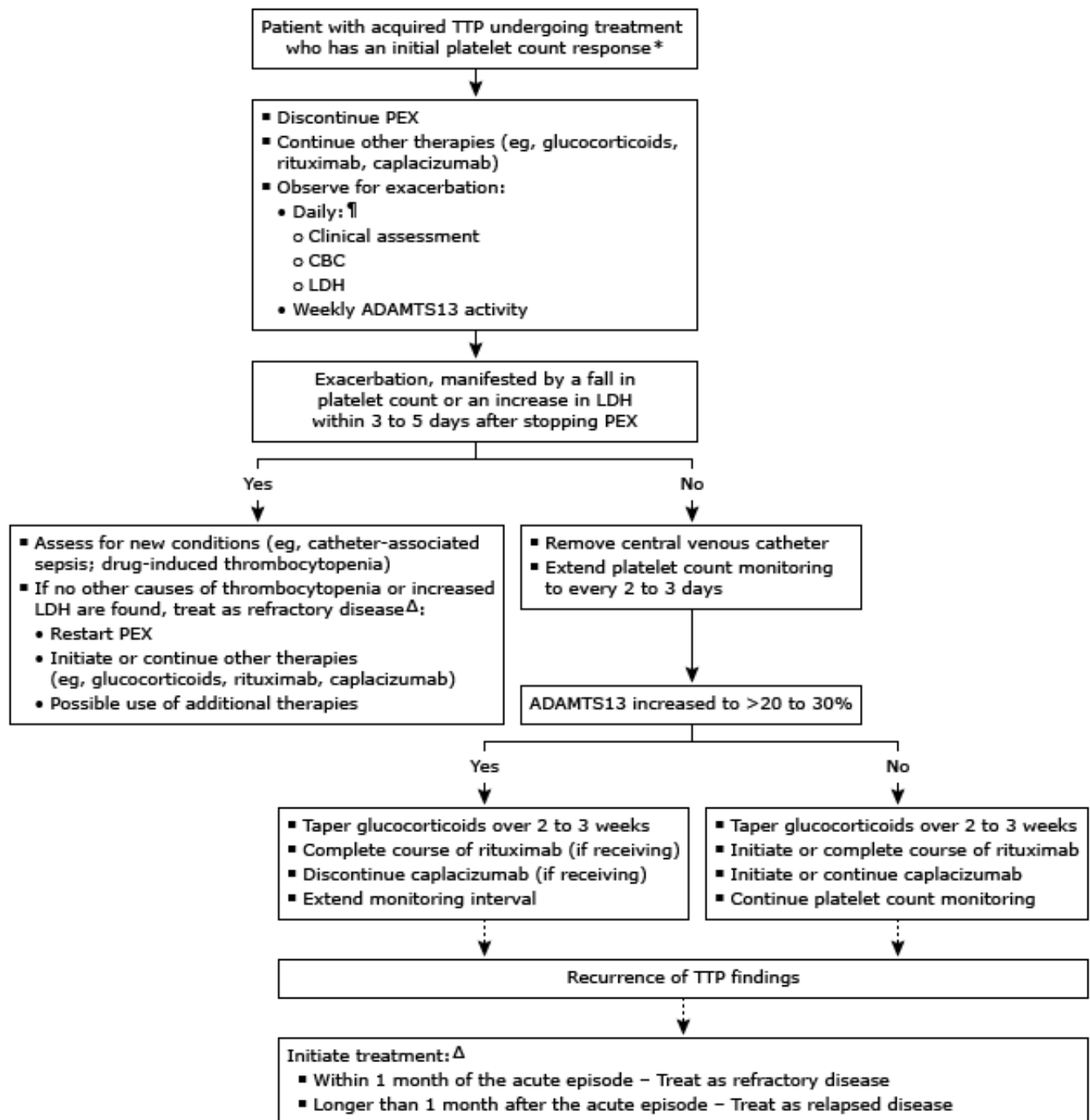
Δ Response criteria are based on platelet count, with the exact details individualized according to the treating clinician; refer to UpToDate for further discussion of these criteria.

◇ ADAMTS13 activity <10% is consistent with a diagnosis of TTP. Rarely, patients may have a slightly h include an individual who has already undergone PEX before the blood sample was obtained. ADAMT generally consistent with response to treatment or a condition other than TTP; in some cases, individ values (in the range of 10 to 20%) may have a condition other than TTP. If an individual has an increas ADAMTS13 activity >10 to 20%, therapy is individualized based on the clinical distinction between resc resolving cause of thrombocytopenia. Refer to UpToDate for further discussion of ADAMTS13 testing, interpretation.

§ Refer to UpToDate for options if TTP does not respond to PEX, high-dose glucocorticoids, rituximab,

Graphic 120708 Version 2.0

Algorithm for tapering therapy after an initial response in a patient with acquired, autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)



This algorithm outlines our approach to tapering therapy in an individual with acquired, autoimmune TTP who is receiving therapy and has a documented platelet count response, defined as a platelet count $\geq 150,000/\text{microL}$ for 2 days or a platelet count plateau (normal or supranormal) for 3 days. Refer to UpToDate topics on treatment of acquired autoimmune TTP and management following recovery from an acute episode of TTP for additional details about monitoring and interventions.

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; PEX: therapeutic plasma exchange; CBC: complete blood count; LDH: lactate dehydrogenase.

* Defined as a platelet count $\geq 150,000/\text{microL}$ for at least 2 days or a stable platelet count plateau in the normal or supranormal range for 3 days. Refer to UpToDate for details.

¶ Daily assessment of clinical status, CBC, and LDH is done for approximately 2 to 3 days after stopping PEX; monitoring is then extended slowly, with the exact timing dependent on clinical status.

Δ Individuals who have a recurrence within a month of the acute episode are considered to have refractory disease and are treated more aggressively. Those who have a recurrence more than 1 month after the acute episode are considered to have a relapse and are treated for a new episode, similarly to the previous episode. Refer to the UpToDate algorithm on initial treatment of TTP and the UpToDate topic on treatment of refractory or relapsed TTP for details of management.

Graphic 120707 Version 1.0

Contributor Disclosures

James N George, MD No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Adam Cuker, MD, MS** Grant/Research/Clinical Trial Support: Alexion [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]; Bayer [Hemophilia]; Novo Nordisk [Hemophilia]; Pfizer [Hemophilia]; Sanofi [Hemophilia]; Spark [Hemophilia]; Takeda [Hemophilia]; Novartis [Immune thrombocytopenia]. Consultant/Advisory Boards: Synergy [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Fabry disease, Gaucher disease]. All of the relevant financial relationships listed have been mitigated. **Lawrence LK Leung, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Jennifer S Tirnauer, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose.

编辑组会认真审核作者的声明。之间的利益冲突将会通过编辑组对文章以及参考文献的多级审评来解决。所有的作者都必须提供与文章相关的文献，文章以及文献须严格依循UpToDate 的相关的标准。

利益矛盾的解决方案

→