

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：临床复发的治疗

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

Section Editor: Lawrence LK Leung, MD

Deputy Editor: Jennifer S Tirnauer, MD

翻译: 梁辉, 主任医师, 教授

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: 2021-09-13.

There is a newer version of this topic available in [English](#). 该主题有一个新的英文版本。

引言

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA), 病因为血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)裂解酶ADAMTS13活性重度减少(活性<10%)。其特征为小血管内出现富含血小板的血栓、血小板减少和微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)。部分患者可能存在神经系统异常、轻度肾功能不全或低热。免疫性TTP是由抗ADAMTS13自身抗体所致。

自20世纪90年代早期以来, 随着治疗性血浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE)和其他疗法的应用, 免疫性TTP从几乎都会致命的疾病转变为可治疗的疾病。然而, 某些TTP患者非常难治(疗效为一过性、不完全或无疗效), 有些患者会出现一次或多次临床复发(最初康复后, 又出现TTP发作)。

本专题将总结我们对复发性免疫性TTP或难治性疾病的治疗方法。随着初始治疗中常规应用利妥昔单抗, 以及对某些患者使用caplacizumab, 目前难治性疾病已明显少见。

相关专题包括:

- 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”)
- 初始治疗 – (参见“免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗”)
- 缓解期处理，包括ADAMTS13活性监测和利妥昔单抗抢先治疗 – (参见“获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理”)
- 遗传性TTP – (参见“遗传性血栓性血小板减少性紫癜”)
- 药物诱导的血栓性微血管病(drug-induced thrombotic microangiopathy, DITMA) – (参见“药物诱导的血栓性微血管病”)

术语

下列定义用于描述治疗后结局[1]：

- 临床缓解 – 在停用TPE或caplacizumab后，临床缓解(血小板计数正常、无新发或进展性TTP症状)持续 ≥ 30 日。
- ADAMTS13活性缓解
 - 部分缓解 – ADAMTS13活性 $\geq 20\%$ ，但低于正常低限。
 - 完全缓解 – ADAMTS13活性超过正常低限。
- 临床复发 – 急性复发是指，TTP发作缓解后出现血小板减少和MAHA[2,3]。无症状的ADAMTS13活性下降并不构成复发，但这很可能预示复发风险增加。
- ADAMTS13活性降低复发 – ADAMTS13活性恢复后，再次 $< 20\%$ 。对于ADAMTS13活性降低复发的患者，我们使用利妥昔单抗抢先治疗降低临床复发风险的方法详见其他专题。(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)
- 难治性TTP – 难治性TTP是指初始治疗未带来临床缓解、持续性血小板减少，以及TTP所致新发或进展性器官缺血；随着初始治疗中常规应用利妥昔单抗，以及对某些患者使用caplacizumab，难治性疾病现已很少见。

更多专业术语详见其他专题。(参见“获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理”，关于‘专业术语和应答标准’一节)

难治性疾病

难治性疾病的治疗方法概述 — 难治性TTP现已非常少见，且可能随着caplacizumab的应用而消失。我们的治疗方法如下：

- 应全面评估难治性疾病的诊断，以免漏诊症状或实验室检查结果恶化的其他原因([流程图 1](#))。通常会发生中心静脉导管相关的脓毒症。(参见下文‘[诊断的重新评估](#)’)
- 若TPE已停用，我们会重新启用([流程图 2](#))。我们不会增加TPE治疗强度或所用血浆量[4]。(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗](#)”，关于‘[治疗性血浆置换](#)’一节)
- 我们对所有难治性TTP患者加用caplacizumab。如果患者未在使用利妥昔单抗，也会加用该药，还会增加糖皮质激素剂量。(参见下文‘[caplacizumab、糖皮质激素和利妥昔单抗](#)’)
- 以下情况需要加用免疫抑制治疗：无法应用caplacizumab；ADAMTS13活性持续重度缺乏，但通过持续应用caplacizumab和利妥昔单抗，临床缓解得以维持。来自病例报道的有限证据表明，其他免疫抑制治疗可能有效，应个体化选择。治疗选择包括：
 - [环磷酰胺](#)[5-7]
 - [硼替佐米](#)[8-12]
 - [环孢素](#)[13-16]
 - [吗替麦考酚酯](#)[17,18]
 - 也可以考虑脾切除术。

我们不会对免疫性TTP患者应用依库珠单抗，但该药对补体介导的TMA确有疗效。建议请TTP专家会诊。

诊断的重新评估 — 若初始治疗无效，或者在TPE治疗期间或停用后病情加重，则必须重新评估诊断。部分患者可能发现新的诊断，如全身感染、恶性肿瘤或DITMA。即使最初诊断为获得性TTP正确，患者也可能发生新的情况，如在有效治疗期间或之后发生感染，或者发生药物诱导的血小板减少症(drug-induced thrombocytopenia, DITP)。

- 感染 – TTP诊断时可能存在感染但未被识别出来，或其可能发生在治疗过程中(如，作为留置中心静脉导管的并发症)，伴或不伴急性弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。中心静脉导管相关的菌血症很常见，且正在使用糖皮质激素治疗的患者可能只有血小板减少而无发热[19]。一项回顾性研究对类似于TTP的全身感染进行了阐述，该研究纳入415例在美国俄克拉荷马州TTP-HUS登记处的连续患者，其中31例(7%)患者的临床特征随后被归因于全身感染[20]。其他报道已描述了在似乎有难治或复发性TTP患者中的隐匿性感染或新获得的感染[21-25]。在这种情况下，症状对感染治疗有反应。

- **恶性肿瘤** – 隐匿性恶性肿瘤可能形成持续刺激而产生微血管病性溶血及血小板减少，伴或不伴慢性DIC。可以行全面的病史采集和体格检查，并对特定患者测定血浆纤维蛋白原和D-二聚体及检查骨髓[26,27]。(参见“成人弥散性血管内凝血的评估和治疗”，关于‘诊断性评估’一节)
- **药物** – 药物/用药史对疑似难治性TTP或复发的患者很重要，因为症状可能与DITP或DITMA相关。
 - TTP患者经常因最初怀疑为感染而使用抗生素，而一些抗生素(如，万古霉素、哌拉西林)是DITP的最常见原因。(参见“药源性免疫性血小板减少症”)
 - 奎宁(表 1)是大多数DITMA病例的原因，除非特别询问到奎宁的使用情况，否则，许多患者不会提及奎宁的使用。通过问诊，或许可发现当时可能未注意到的特定药物与DITMA的既往时间关系。我们的经验中有一个引人注目的例子，即1例女性在对疑似TTP进行治疗期间反复急性发生血小板减少、中性粒细胞减少及发热；我们反复怀疑是中心静脉导管所致的脓毒症；到后来我们才知道该女性存在奎宁诱导的TMA，她的丈夫在其住院期间给予她奎宁片以缓解腿部痛性痉挛。(参见“药物诱导的血栓性微血管病”)

对于症状持续或疾病状态急性改变(可能提示难治)，我们不会常规复查ADAMTS13活性来指导评估，因为ADAMTS13活性检测结果不能立刻获取，并且基于症状和血小板计数的临床评估对决策制定最有用。

不过，若机构有条件立即出结果，复查ADAMTS13活性或许有用，尤其是诊断不明确但血小板减少持续或复发的患者[28-30]。ADAMTS13重度缺乏的持续存在与TTP持续活动作为持续性或复发性血小板减少的原因是一致的。但若患者最近未应用TPE，非重度ADAMTS13活性缺乏(活性 $\geq 10\%$)则提示另一种疾病。

在疾病缓解期，没有需要尽快获得ADAMTS13测定结果的时间压力；此期间的ADAMTS13活性监测详见其他专题。(参见“获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理”)

caplacizumab、糖皮质激素和利妥昔单抗 — 我们会对所有难治性TTP患者加用caplacizumab。如果患者未在使用利妥昔单抗，也会加用该药，还会增加糖皮质激素剂量。

- **caplacizumab** – caplacizumab是一种单克隆抗体片段，可阻断VWF与血小板的相互作用，而这种相互作用介导了TTP中的血栓形成。对于难治性TTP，快速阻断持续性血栓形成最为重要，必须使用caplacizumab。欧洲和美国分别于2018年9月和2019年初批准了该药的应用。我们对难治性疾病患者加用caplacizumab。在某些国家，由于费用问题或未获得使用批准，部分患者可能无法获取caplacizumab。

- **剂量** – caplacizumab的剂量是1瓶(欧洲为10mg, 美国为11mg, 但欧洲和美国的实际瓶装剂量相同, 只是药品说明书不同)。第1日经静脉给予1剂, 然后皮下注射1剂, 之后在TPE期间以相同剂量皮下注射, 一日1次。
- **治疗持续时间** – 药品说明书指出, caplacizumab应在TPE期间持续使用, 并在停用TPE后使用30日。我们不会采用固定疗程, 而是每周检测1次ADAMTS13活性, 并在连续2次测量显示ADAMTS13活性 $\geq 20\%$ 时, 停用caplacizumab([流程图 2](#))。有少数患者即便接受了最佳免疫抑制, ADAMTS13活性也不会恢复, 或者在数月或数年后才恢复。在这类患者, caplacizumab持续使用时间尚不清楚。
- **依据** – TTP患者应用caplacizumab的支持证据详见其他专题。(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗](#)”, 关于‘[抗VWF抗体\(caplacizumab\)](#)’一节)
- **大剂量糖皮质激素** – 初始治疗常规使用糖皮质激素, 大剂量糖皮质激素用于存在高危特征的患者。对于接受较低剂量糖皮质激素治疗的患者, 若疾病难治, 我们会增加剂量。
 - **剂量** – 我们常使用[甲泼尼龙](#)(如SoluMedrol), 1g/d, 连用3日, 静脉给药。之后按初始治疗的方案继续用药, 如[泼尼松](#)[1mg/(kg·d)], 并在停用TPE且停用后血小板计数保持正常5-7日后快速减停。(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗](#)”, 关于‘[糖皮质激素](#)’一节和“[获得性TTP: 急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”, 关于‘[治疗应答后的监测与治疗](#)’一节)
 - **依据** – 尚缺乏证据支持糖皮质激素的具体剂量, 但对于存在其他自身免疫性疾病(如狼疮性肾炎)的危重症患者, 这是标准治疗方案。(参见“[局灶性或弥漫性狼疮性肾炎的初始和后续治疗](#)”, 关于‘[糖皮质激素给药和减量](#)’一节)
- **利妥昔单抗** – 对于大多数免疫性TTP患者, 初始治疗已常规应用利妥昔单抗。若初始治疗未启用利妥昔单抗, 且疾病难治, 我们则加用该药。例外的情况可能包括: 不能耐受利妥昔单抗的个体或是应用利妥昔单抗有担忧的个体(如, 已知乙型肝炎病毒感染的个体), 对于此类个体可能使用其他免疫抑制剂。然而, 对于病情不稳定或症状严重的难治性患者, 我们不会为行乙型肝炎检测而延迟使用利妥昔单抗。
 - **剂量** – 与初始治疗类似, [利妥昔单抗](#)用于难治性免疫性TTP的最佳剂量尚未确定。根据其他情况下的广泛经验, 似乎可以使用 $375\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉给药, 一周1次, 连续4周[28,31,32]。然而, 较低剂量或其他方案可能同样有效, 这些内容详见其他专题。(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗](#)”, 关于‘[利妥昔单抗](#)’一节)
 - **时机** – 若条件允许, 应在当日TPE后立即给予[利妥昔单抗](#), 而不是在TPE前立即给予,

因为TPE会清除循环中的利妥昔单抗。然而，即使是同一日在TPE之前给予利妥昔单抗，也可能有效；这可能是由于375mg/m²超过了消除产自身抗体的B细胞所需剂量[33]。(参见“[治疗性单克隆抗体概述](#)”，关于‘[相对于血浆置换的时机](#)’一节)

- **不良反应 – 利妥昔单抗**治疗联合TPE通常耐受良好，较大型病例系列研究未报道过严重并发症[31,32,34]。然而，使用利妥昔单抗有潜在风险，包括输注反应、皮肤黏膜反应、长期免疫抑制、乙型肝炎再激活，以及进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)(极其罕见)。实践中，我们不会对患者预防性使用抗微生物药，除非患者有乙肝病毒感染史，这些患者可能需要抗病毒治疗。决定是否预防性抗乙肝病毒治疗时，应请肝脏病专家或感染病专家会诊。利妥昔单抗的药品说明书含有关于输液反应、乙肝再激活和PML的黑框警示。这些毒性作用详见其他专题。(参见“[免疫抑制治疗相关的乙型肝炎病毒再激活](#)”和“[利妥昔单抗治疗类风湿关节炎的使用原则和不良反应](#)”)
- **依据 – 来自病例报道和观察性研究的证据显示，利妥昔单抗对难治性免疫性TTP有疗效**[5,32,34-45]。较大型研究包括以下：
 - 一项研究比较了以下两组患者的结局：21例难治性TTP患者，采用利妥昔单抗治疗(第1日、4日、7日和14日，375mg/m²)；53例难治性TTP历史对照者，采用TPE治疗，联合或不联合长春新碱[34]。所有使用利妥昔单抗治疗的患者中，血小板计数在35日内恢复，而53例对照者中41例(78%)可见这种情况。利妥昔单抗组至血小板计数恢复正常的平均时间为(12±6.7)日。利妥昔单抗组有1年后复发减少的趋势但无统计学意义，两组1年后复发情况无差异。
 - 另一项研究纳入了25例难治性和/或复发性TTP患者，发现在开始利妥昔单抗治疗后(375mg/m²，一周1次，至少治疗4次)，所有患者在中位11日时获得缓解[32]。对于4例持续有ADAMTS13活性下降或持续存在抗ADAMTS13抗体的患者，治疗超过4剂，最多为8剂。中位随访10个月时没有复发。

有证据表明，利妥昔单抗可用作一线治疗(初始治疗)，这也支持对难治性疾病患者加用该药。(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗](#)”，关于‘[利妥昔单抗](#)’一节)

临床复发

下文将讨论临床复发，表现为血小板减少，有时伴器官功能障碍的表现。监测无症状者ADAMTS13活性是否再次降低(参见上文‘[术语](#)’)，以及利妥昔单抗抢先治疗以降低临床复发风险，

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](#)”)

临床复发风险 — 大多数患者不会出现TTP复发，尤其是在初治治疗常规使用[利妥昔单抗](#)和部分患者使用caplacizumab的时代。

根据我们的经验(JNG)，在常规使用[利妥昔单抗](#)之前，TTP急性发作后存活的67例患者中，23例(34%)复发[36]。然而，复发率正逐渐降低。在2005-2014年，34例患者中仅6例(18%)复发，而在1995-2004年间，33例患者中17例(52%)复发。初始发作期间采用利妥昔单抗治疗的16例患者中，中位随访3年仅发现2例(6%)复发，该比例显著低于未接受利妥昔单抗治疗的患者(9/21, 43%)[46]。

复发的主要危险因素是ADAMTS13活性持续重度缺乏，或缓解期ADAMTS13活性再次降低(活性<20%)。(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ADAMTS13活性的自然病程](#)’一节)

病情复发的患者随后可能有多次复发，但我们的复发患者中半数仅有1次复发。部分原因可能是我们使用了[利妥昔单抗](#)治疗疾病复发。

复发最可能出现在康复后的第1年内(约占50%的复发病例)。在总共23例复发患者中，复发时间如下：

- 第1年 – 11例患者(48%)
- 第1-3年 – 7例患者(30%)
- 第5-14年 – 5例患者(22%)

也有复发时间更长的患者，我们观察到的最长时间是16年。因此，监测在第1年内最关键，此后一直也很重要。(参见“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”，关于‘[治疗应答后的监测与治疗](#)’一节)

临床复发病状 — 复发性TTP通常不如首次发作严重，可能是因为患者清楚症状并及时联系了处理其首次发作的血液科医生。对比23例患者的首次发作与首次复发后显示，复发时昏迷、癫痫发作和/或脑卒中的发生率更低，但一过性局灶性神经系统异常的发生率与首次发作时相近[47]。患者会立刻意识到一过性局灶性异常为复发表现，他们会立即联系血液科医生。与首次发作相比，复发时血小板计数和血细胞比容明显更高，而乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平明显更低。

不要将轻微症状当作是不相关的疾病，这点尤其重要。一些症状在无TTP病史的患者中最好采用“观察与等待”方案，但这些症状出现在有TTP病史的患者中时不能继续观察等待。有TTP病史的患者出现这些症状或任何其他疾病症状时，需要立即(当日)评估全血细胞计数(complete blood

count, CBC)和血小板计数，若发现血小板减少应立即采取干预措施。(参见“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”，关于‘[监测](#)’一节和‘[临床复发](#)’)

临床复发的诊断性评估 — TTP复发时最重要的实验室检查结果是血小板减少(血小板计数 $<150,000/\mu\text{L}$)。血小板减少强烈提示疾病复发，尽管也可能为其他原因(感染、药物诱发性)。若症状提示复发，必须在当日安排CBC和血小板计数检查并评估结果。对于不熟悉患者病史或TTP的急诊科人员或其他医生，患者携带的钱包卡片可能有助于这样的处理([表格 1](#))。

- 若有症状的患者血小板计数 $<100,000/\mu\text{L}$ ，必须尽快安排其他诊断性评估，包括外周血涂片查找裂体细胞，以及测定LDH和结合珠蛋白水平来评估溶血。如果这些初步检查结果符合TTP，必须立即开始TPE。
- 若常规CBC检查发现无症状患者的血小板计数为 $100,000\text{-}150,000/\mu\text{L}$ ，应个体化处理。对于部分患者，该结果表明血小板严重减少，可能需要尽快评估TTP有无复发和是否需要开始TPE，而对于其他患者，可能适合每日监测血小板计数来明确病因。

若因令人担忧的症状和/或血小板减少而怀疑TTP复发，需要尽快(当日)评估。如果已经证实血小板减少，应在医院进行评估，并要认识到可能需要尽快启用TPE。我们做法如下：

- CBC和血小板计数(若尚未安排)
- 检查外周血涂片有无裂体细胞
- 检测有无溶血，包括总胆红素、LDH和结合珠蛋白
- 血清肌酐，以评估肾功能有无恶化
- ADAMTS13活性水平

可能需要数日才能获得ADAMTS13活性水平结果，在等待结果的同时不能延误治疗决策。

TTP复发与初始发作的诊断方法相同，例如血小板减少(血小板计数 $<150,000/\mu\text{L}$)和MAHA，伴或不伴神经系统表现或肾功能下降，且无其他明显病因。(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‘[评估和诊断](#)’一节)

临床复发的治疗 — 一旦诊断为TTP复发，可以尽快开始应用TPE、糖皮质激素和利妥昔单抗。急性期治疗与初次发作类似，详见其他专题。(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗](#)”)

我们会对部分患者应用caplacizumab，情况类似于初次发作中应用caplacizumab的患者，包括复发表现较严重的患者(神经系统表现和/或肌钙蛋白水平升高)，以及TPE、糖皮质激素和利妥昔单抗难治的复发患者。(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗](#)”，关于‘[抗VWF抗体\(caplacizumab\)](#)’一节)

我们可能会对部分患者省去利妥昔单抗治疗。例如，若患者之前仅应用TPE和糖皮质激素(即无利妥昔单抗)便获得良好效果，且十分看重避免长期免疫抑制，则可以不使用利妥昔单抗。省去利妥昔单抗的其他可能原因如下：

- 患者刚完成一段时间的利妥昔单抗治疗
- 患者之前经利妥昔单抗治疗无效(如，ADAMTS13活性未升高)
- 患者处于中期或晚期妊娠
- 患者有其他显著抑制免疫系统的疾病，或正在接受可导致显著免疫抑制的其他药物
- 患者有乙型肝炎病毒感染史

治疗复发的前提是免疫性TTP初始诊断正确，且确定血小板减少和复发病状并非由其他原因导致。对于疑似复发的患者，检测ADAMTS13活性水平对确诊TTP复发十分重要，但与初始治疗一样，等待该检测结果的同时不应延误治疗。(参见上文‘[诊断的重新评估](#)’)

多次复发 — 对于多次复发的患者，除了治疗急性事件，还可有以下治疗选择：

- **利妥昔单抗** – 有时会使用利妥昔单抗维持治疗，例如一次375mg/m²，每3个月1次，连用2-3年。(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)
- **脾切除术** – 一些报告介绍了脾切除术的应用[48-51]。所有这些报道都描述脾切除术成功防止或减少了后续复发的频率。其原理是在2例行脾切除术的获得性TTP患者的脾脏中识别到了ADAMTS13特异性记忆B细胞[52]。来自这2个脾脏的培养细胞产生了抗ADAMTS13 IgG抗体，这些抗体有相同的互补决定区(complementarity-determining region, CDR)。这些发现被诠释为脾脏B细胞产生抗ADAMTS13抗体的能力有限且这些细胞在获得性TTP中产生ADAMTS13抑制因子中至关重要。脾切除后，这2例患者分别持续8年和11年无复发且ADAMTS13活性正常。

脾切除有导致感染的风险，尤其是带荚膜微生物的感染，还可能引起血栓形成和带来围术期风险。手术专业技术至关重要，腹腔镜手术发生不良事件的风险似乎较低。应告知患者这些风险和降低措施，术前应行适当的免疫接种，这些内容详见其他专题。(参见“[脾功能受损者的感染预防](#)”和“[Elective \(diagnostic or therapeutic\) splenectomy](#)”，section on ‘[Postoperative risks](#)’)

复发后的预后 — 复发性TTP的死亡率低于初次发病[53,54]。其潜在原因可能包括以下方面：

- 若患者初始治疗后疾病缓解，则复发时再次治疗也会有效。

- 曾有过TTP发作的患者熟悉本病的起病症状，因此不会延迟联系临床医生。
- 关于诊断和启动治疗有很小(或没有)不确定性。

然而，TTP患者有发生远期并发症的风险，包括心脏病、肾脏病、高血压、认知减退和抑郁。因此，这些患者需要终生监测这些并发症，并按需要给予相应治疗。(参见“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”，关于‘[评估TTP的并发症](#)’一节)

曾经发生过TTP患者的妊娠管理详见其他专题。(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗](#)”，关于‘[妊娠期TTP](#)’一节)

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

- 定义 - 血栓性血小板减少性紫癜(TTP)综合征的专业术语和治疗结局见上文。ADAMTS13活性降低复发(即活性<20%但无血小板减少和TTP症状)的处理方法不同于临床复发。(参见上文‘[术语](#)’和“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”)
- 难治性疾病 - 难治性疾病是指初始治疗给予治疗性血浆置换(TPE)、糖皮质激素和利妥昔单抗未带来临床缓解，以及某些病例使用caplacizumab无临床疗效；在常规使用利妥昔单抗和caplacizumab的时代，难治性TTP越来越少见。
 - 评估 - 应彻底评估难治性疾病的诊断，以免漏诊其他加重症状或实验室异常表现的原因。通常会发生中心静脉导管相关的脓毒症。(参见上文‘[诊断的重新评估](#)’)
 - 治疗 - 我们的方法如下(参见上文‘[难治性疾病的治疗方法概述](#)’和‘[caplacizumab、糖皮质激素和利妥昔单抗](#)’):
 - 如果TPE已停用，应重新开始一日1次的TPE([流程图 1](#))。对于持续一日1次TPE治疗时TTP仍难治的患者，我们建议不增加TPE的频率或强度([Grade 2C](#))。
 - 若患者当前未使用caplacizumab(从未用过，或曾经用过但已停用)，我们建议使用该药([Grade 2C](#))。我们会持续caplacizumab治疗，直至连续2次测量显示ADAMTS13活

性 $\geq 20\%$ 。

- 我们建议使用糖皮质激素强化方案，即**甲泼尼龙**(如SoluMedrol)，1g/d，静脉给药，连用3日(**Grade 2C**)。
- 对于尚未使用**利妥昔单抗**治疗本次TTP发作的患者，我们推荐加用利妥昔单抗(**Grade 1B**)。

● **临床复发** - 临床复发是指疾病缓解后再次出现血小板减少且无其他病因，之后证实ADAMTS13活性重度缺乏(活性 $<10\%$)而确诊。

- **评估** - 尤其需要注意的是，不要将轻微症状归因于不相关的疾病。一些症状在无TTP病史的患者中最好采用“观察与等待”方案，但这些症状出现在有TTP病史的患者中时不能继续观察等待。有TTP病史的患者出现这些症状或任何其他疾病症状时，需要立即(当日)评估全血细胞计数(CBC)和血小板计数，若发现血小板减少应立即采取干预措施。(参见上文‘[临床复发病状](#)’和‘[临床复发的诊断性评估](#)’)
- **治疗** - 对临床复发应及时给予一日1次的TPE和糖皮质激素治疗，与初始发作的治疗一样(参见“[免疫性血栓性血小板减少性紫癜的初始治疗](#)”)。对于所有TTP首次复发的患者，无论初始发作时是否应用了**利妥昔单抗**，我们都建议加用利妥昔单抗，(**Grade 2B**)。caplacizumab仅用于有高危特征的患者(神经系统表现和/或肌钙蛋白水平升高)。也可选择利妥昔单抗维持治疗或脾切除术，尤其是对于多次复发的患者。(参见上文‘[临床复发](#)’)
- **预防** - 应在逐渐减停药物期间和患者恢复后进行密切监测。对于大多数ADAMTS13活性降低复发的患者，应用**利妥昔单抗**以降低临床复发风险([流程图 2](#))。(参见“[获得性TTP：急性发作恢复后和缓解期的处理](#)”)

致谢

UpToDate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. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125:1526.
3. 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.
4. Nguyen L, Li X, Duvall D, et al. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion* 2008; 48:349.
5. Zheng X, Paller AM, Goodnough LT, et al. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Intern Med* 2003; 138:105.
6. Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion* 2012; 52:2436.
7. Stein GY, Zeidman A, Fradin Z, et al. Treatment of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab and cyclophosphamide. *Int J Hematol* 2004; 80:94.
8. van Balen T, Schreuder MF, de Jong H, van de Kar NC. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old girl: successful treatment with bortezomib. *Eur J Haematol* 2014; 92:80.
9. Yates S, Matevosyan K, Rutherford C, et al. Bortezomib for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfusion* 2014; 54:2064.
10. Mazepa MA, Raval JS, Moll S, et al. Bortezomib induces clinical remission and reduction of ADAMTS13 inhibitory antibodies in relapsed refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2014; 164:900.
11. Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2013; 368:90.
12. Patel PP, Becker J, Freyer C, et al. Rituximab-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura responsive to intravenous but not subcutaneous bortezomib. *Transfusion* 2016; 56:970.
13. Cataland SR, Jin M, Zheng XL, et al. An evaluation of cyclosporine alone for the treatment of early recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1162.
14. Cataland SR, Jin M, Lin S, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol* 2007; 139:486.
15. Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, et al. An evaluation of cyclosporin and corticosteroids

- individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007; 136:146.
16. Bachman WR, Brennan JK. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cyclosporine. *Am J Hematol* 1996; 51:93.
 17. Ahmad HN, Thomas-Dewing RR, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil in a case of relapsed, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2007; 78:449.
 18. Beeker-Koepke SJ, Kudva GC, Grossman BJ. A case of relapsing, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura responsive to mycophenolate mofetil. *J Clin Apher* 2008; 23:39.
 19. McClain RS, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenia purpura-hemolytic uremic syndrome: 2011 to 2014. *Transfusion* 2014; 54:3257.
 20. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011; 86:743.
 21. Kanj NA, Mikati AR, Kfoury Baz EM. Early relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura during therapeutic plasma exchange associated with *Acinetobacter anitratus* bacteremia. *Ther Apher Dial* 2003; 7:119.
 22. Creager AJ, Brecher ME, Bandarenko N. Thrombotic thrombocytopenic purpura that is refractory to therapeutic plasma exchange in two patients with occult infection. *Transfusion* 1998; 38:419.
 23. Niv E, Segev A, Ellis MH. *Staphylococcus aureus* bacteremia as a cause of early relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2000; 40:1067.
 24. Cserti CM, Landaw S, Uhl L. Do infections provoke exacerbations and relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Clin Apher* 2007; 22:21.
 25. Douglas KW, Pollock KG, Young D, et al. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience. *J Clin Apher* 2010; 25:47.
 26. 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.
 27. George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25:908.
 28. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125:3860.
 29. Wu N, Liu J, Yang S, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured

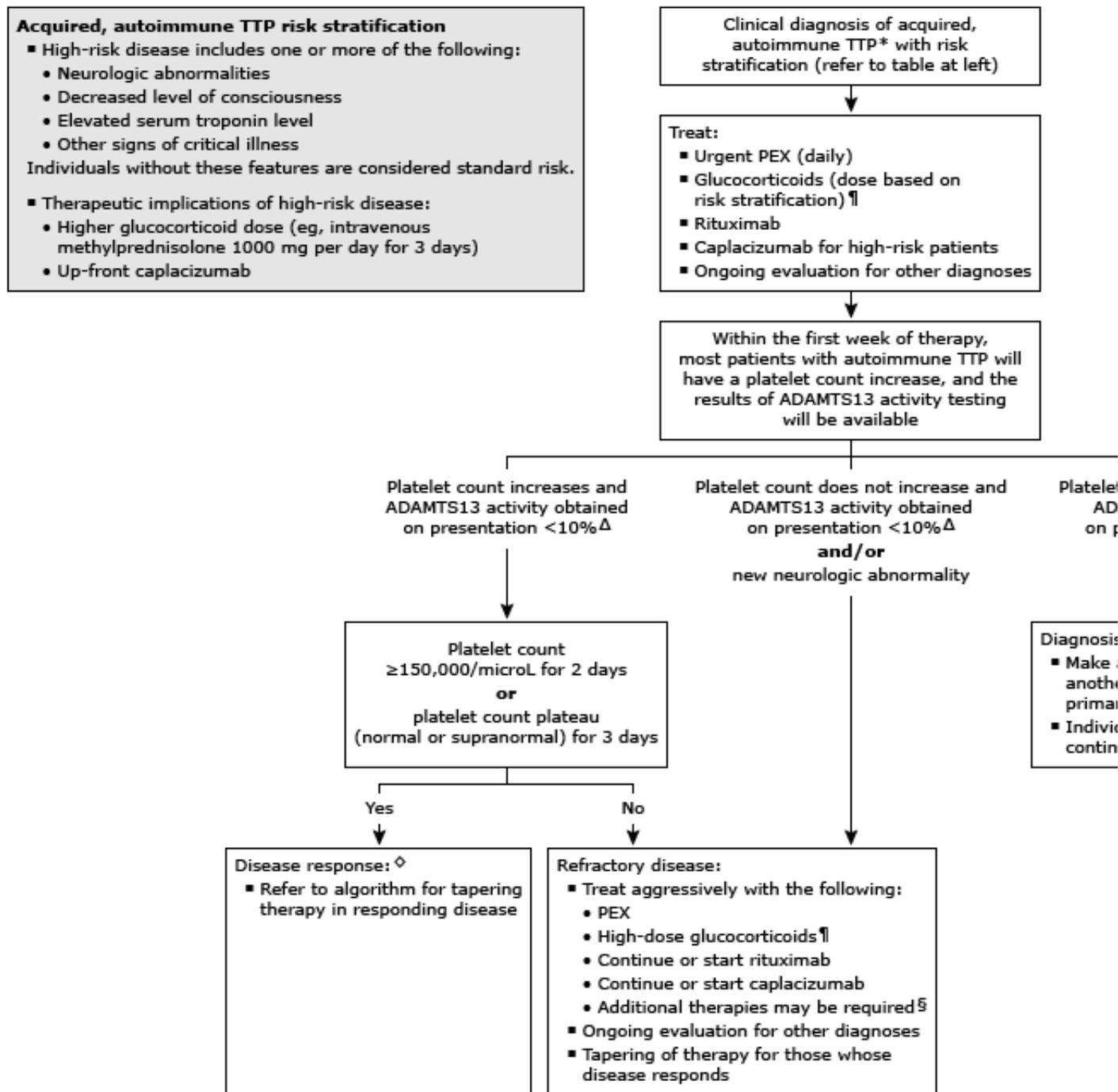
- during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2015; 55:18.
30. van der Veen BS, Besseling R, Hoogendoorn M. Serial ADAMTS13 measurements during initial plasma exchange therapy guide decisions for management of unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2015; 55:2511.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. George JN. Controlling chronic TTP (editorial). *Blood* 2005; 106:1896.
 36. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115:1500.
 37. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005; 106:1932.
 38. Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, et al. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2004; 124:787.
 39. Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, et al. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol* 2004; 77:171.
 40. Galbusera M, Bresin E, Noris M, et al. Rituximab prevents recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Blood* 2005; 106:925.
 41. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008; 141:149.

42. Jasti S, Coyle T, Gentile T, et al. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher* 2008; 23:151.
43. Bhagirath VC, Kelton JG, Moore J, Arnold DM. Rituximab maintenance for relapsed refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2012; 52:2517.
44. Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C. Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol* 2010; 89:1029.
45. de la Rubia J, Moscardó F, Gómez MJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: results of a Spanish multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2010; 43:299.
46. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2016; 127:3092.
47. 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.
48. Aqui NA, Stein SH, Konkle BA, et al. Role of splenectomy in patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 2003; 18:51.
49. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 130:768.
50. Kremer Hovinga JA, Studt JD, Demarmels Biasiutti F, et al. Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2004; 89:320.
51. Crowther MA, Heddle N, Hayward CP, et al. Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1996; 125:294.
52. Schaller M, Vogel M, Kentouche K, et al. The splenic autoimmune response to ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura contains recurrent antigen-binding CDR3 motifs. *Blood* 2014; 124:3469.
53. Forzley BR, Sontrop JM, Macnab JJ, et al. Treating TTP/HUS with plasma exchange: a single centre's 25-year experience. *Br J Haematol* 2008; 143:100.
54. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2010; 151:488.

专题 99124 版本 15.0.zh-Hans.1.0

图表

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



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. Nucleated red blood cells may 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; heparin may 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 criteria and 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. Risk 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 evidence that rituximab may reduce the risks of exacerbation and relapse and may hasten the response to treatment.
- Caplacizumab is given to those with high-risk disease to avoid potentially life-threatening complications.

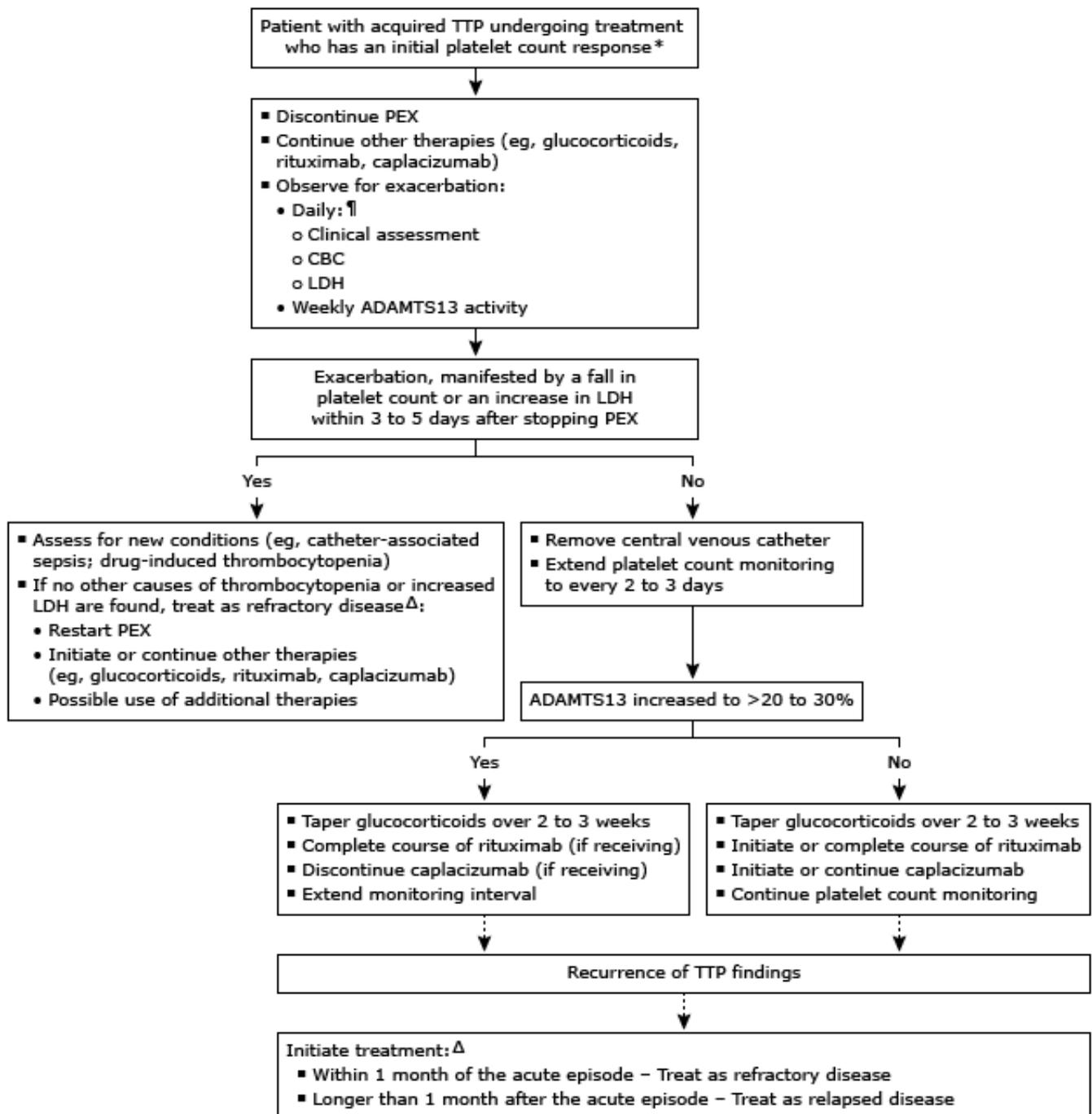
Δ Response criteria are based on platelet count, with the exact details individualized according to the treating clinician; refer to UpToDate for further discussion of these criteria.

◇ ADAMTS13 activity <10% is consistent with a diagnosis of TTP. Rarely, patients may have a slightly higher ADAMTS13 activity include an individual who has already undergone PEX before the blood sample was obtained. ADAMTS13 activity is generally consistent with response to treatment or a condition other than TTP; in some cases, individual ADAMTS13 values (in the range of 10 to 20%) may have a condition other than TTP. If an individual has an increased ADAMTS13 activity >10 to 20%, therapy is individualized based on the clinical distinction between 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

Commercially available sources of quinine

Available forms of quinine:
Quinine sulfate capsules/tablets (as anti-malarial therapy or for leg cramps)
Quinine-containing beverages (eg, quinine water, tonic water, bitter lemon, gin and tonic)
Quinine is also added to other popular beverages because of its fluorescent properties (eg, "jello shots," "shocktails")
Herbal preparations containing quinine or bark from the Cinchona tree*

In the United States, quinine tablets are available only by prescription for the treatment of malaria (as Qualaquin). In other countries, quinine may be available for leg cramps by prescription or over-the-counter. We believe all of the products listed above have the potential for causing drug-induced immune thrombocytopenia (DITP) and/or immune-mediated drug-induced thrombotic microangiopathy (DITMA).

Adapted from: Liles NW, Page EE, Liles AL, et al. Diversity and severity of adverse reactions to quinine: a systematic review. Am J Hematol 2016; 91:461.

Graphic 60296 Version 5.0

Wallet card that can be carried by patients with TTP

Front

Patient's name:
Diagnosis: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) Life-threatening disorder
Treating clinician's name and contact information: <hr/> <hr/> <hr/>
TTP is a potentially life-threatening condition. Relapses of TTP require emergency treatment (refer to other side).

Back

I have TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura), which can relapse at any time.
Relapses can cause life-threatening thromboses (clots) in any organ, including the brain.
If I am ill or injured, I need an immediate complete blood count (CBC).
My platelet count is usually normal. If my platelet count is low, I need to be seen immediately by a physician and to be in a hospital where I can receive plasma exchange therapy and other treatments.
Please contact my hematologist (information on other side) with any questions.

Patients with TTP can carry this wallet card and show it to emergency department personnel or clinicians who are not familiar with their diagnosis as a way to ensure that they convey the potential life-threatening severity of their disease and the importance of obtaining a CBC with platelet count, even for nonspecific symptoms that might herald a relapse. This may be especially important if they become confused and cannot adequately convey this information.

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; CBC: complete blood count.

Graphic 116336 Version 2.0

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