

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205315

· 病例报告 ·

甲型 H1N1 流感病毒致血栓性血小板减少性紫癜 1 例

A case of thrombotic thrombocytopenic purpura caused by influenza A (H1N1) virus

宁俊杰(NING Jun-jie), 官晓艳(GUAN Xiao-yan), 李雪梅(LI Xue-mei)

(四川省自贡市第一人民医院儿科重症监护室, 四川 自贡 643000)

(Pediatric Intensive Care Unit, First People's Hospital of Zigong City, Zigong 643000, China)

[关键词] 甲型 H1N1; 流感病毒; 血栓性血小板减少性紫癜

[中图分类号] R183

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)属于危重症血液病,临床罕见,若不能及时诊治会造成极高的病死率。临床若具有典型“五联征”:发热、溶血性贫血、紫癜或血小板减少症相关的出血、神经系统症状、伴有血尿和/或蛋白尿或尿素氮升高的肾病即可诊断,行血浆 ADAMTS13 活性和抑制剂的测定可协助诊断。本文总结了 1 例由甲型 H1N1 流感病毒所致的血栓性血小板减少性紫癜。现报告如下。

1 病历资料

1.1 病史 患儿,女性,2岁2个月,因“发热4d,眼睑浮肿1d,血尿10h”于2019年1月23日入我院儿科。入院查体:体温36.5℃,脉搏115次/分,呼吸26次/分,神清,面色、口唇红润,皮肤弹性正常,眼睑浮肿明显,无结膜充血及皮疹,咽红,颈软,呼吸平稳,双肺呼吸音粗,未闻及啰音,心音有力,未闻及病理性杂音。腹平软,无压痛及反跳痛,无包块,肝脾肋下未触及,肠鸣音正常,病理反射未引出。

1.2 辅助检查及治疗经过 入院后完善相关辅助检查,1月23日血常规检查:白细胞计数 $5.30 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比79.1%,淋巴细胞百分比2.6%,血红蛋白测定137g/L,血小板计数 $14 \times 10^9/L$,血小板形态偶见巨大血小板;血脂:总胆固醇

6.05 mmol/L,甘油三酯4.91 mmol/L,高密度脂蛋白0.94 mmol/L,低密度脂蛋白3.99 mmol/L;肝功能:丙氨酸氨基转移酶421.00 U/L,门冬氨酸氨基转移酶522.00 U/L,乳酸脱氢酶1649 U/L;心肌酶谱:肌酸激酶(CK)1385 U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)101 U/L;肾功能:尿素氮20.4 mmol/L,肌酐 $78.5 \mu\text{mol/L}$;C反应蛋白2.60 mg/dl。B超提示双肾实质回声稍增强欠均匀。

入科考虑诊断为血小板减少性紫癜,肾功能不全,肝功能不全,支气管肺炎,予以头孢他啶抗感染,丙种球蛋白、地塞米松及输注10U血小板治疗。患儿在数小时内病情急剧恶化,出现昏迷,呕吐咖啡样胃内容物,血压不能维持正常,并出现心力衰竭及呼吸衰竭,于1月24日转入我院儿科重症监护室(PICU)。再次完善相关辅助检查,血气分析:pH 7.05,二氧化碳分压34 mmHg,氧分压69 mmHg,乳酸9.3 mmol/L,全血剩余碱-20 mmol/L;心肌酶谱:CK-MB 107 U/L,CK 1245 U/L,肌红蛋白(定量) $>1000.00 \text{ ng/mL}$,超敏肌钙蛋白(定量)1.84 ng/mL;血凝常规:凝血酶原时间14.8 s,国际标准化比值1.29,活化部分凝血活酶时间57.4 s,凝血酶时间24.5 s,纤维蛋白(原)降解产物5.9 mg/L,D-二聚体浓度0.790 mg/L;复查血常规:血红蛋白测定117 g/L,红细胞计数 $4.35 \times 10^{12}/L$,白细胞计数 $4.70 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分

[收稿日期] 2019-04-25

[作者简介] 宁俊杰(1986-),男(汉族),四川省自贡市人,主治医师,主要从事儿童重症医学研究。

[通信作者] 李雪梅 E-mail:196425984@qq.com

比 85.4%，淋巴细胞百分比 5.1%，血小板计数 $184 \times 10^9/L$ ，可见破碎红细胞。复查肾功能，患者病情进一步加重，肾功能：尿素氮 23.4 mmol/L，肌酐 $142.5 \mu\text{mol/L}$ ，尿酸 $765 \mu\text{mol/L}$ ，肾小球滤过率 (GFR) 24 mL/min ；尿沉渣：尿潜血(3+)，蛋白质(3+)；尿镜检：红细胞 3~5/HP，尿镜检颗粒管型 1~3/LP。EB 病毒 IgM 抗体阴性，流感病毒 A(甲)型 IgM 抗体阳性，流感病毒 B(乙)型 IgM 抗体阳性，自贡市疾病预防控制中心咽拭子 PCR 核酸检测结果为甲型 H1N1 流感病毒，脑脊液常规、生化未见明显异常。期间予以有创呼吸机辅助通气，奥司他韦联合美罗培南抗感染，抗休克及对症处理，患儿持续无尿，昏迷，反复发热，结合血小板减少性紫癜、溶血，最后临床修正诊断为：血栓性血小板减少性紫癜，多器官功能障碍综合征，甲型流行性感胃(H1N1)危重型。患儿病情危重，转入上级医院后行连续性肾替代治疗(CRRT)15 次及血浆置换 4 次，并完善 ADAMTS13 活性检测为 0，ADAMTS13 抑制物阳性，头颅 MRI 提示双侧大脑半球脑外间隙稍增宽，脑沟增宽、加深，双侧裂池及前纵裂池增宽，脑白质体积减少，侧脑室旁异常信号，T1WI 呈稍低信号，T2WI 和水抑制呈稍高信号，脑电图未见明显异常。4 月 23 日患儿呈浅昏迷状，尿量及肾功能基本恢复，复查 ADAMTS13 活性正常，ADAMTS13 抑制物转阴。患儿行持续康复治疗。

2 讨论

TTP 是由 von Willebrand 因子(VWF)-切割蛋白酶 ADAMTS13 严重缺乏所引起的破坏性疾病。这种缺陷导致超大 VWF 多聚体在循环中积累，并在高剪切力条件下在微血管系统中形成血栓。如果不进行治疗，这些微血栓会导致多器官衰竭最终导致死亡^[1]，而 TTP 是一种罕见疾病，每年发病率约为百万分之五^[2]，且主要发生于成人，儿童仅占 10%^[3]。此病于 1924 年被 Eli Moschowitz 首次报道，记录一例 16 岁女孩发生急性溶血性贫血、血小板减少、瘀点、发热和严重的神经症状后死亡^[4]。根据发病机制，TTP 可分为遗传性和获得性，调控 ADAMTS13 的基因突变被确定为遗传性 TTP 的原因^[5]；而更常见的是获得性 TTP，是一种自身免疫性疾病，其中 ADAMTS13 酶的自身抗体出现是其 ADAMTS13 缺乏的原因^[6]。现已知病毒、药物、肿瘤、自身免疫性疾病、造血干细胞移植等因素可诱

发此病，国外相继有 EB 病毒感染^[7]、登革热、切昆贡亚病毒感染^[8]、糖尿病酮症酸中毒^[9]诱发此病的报道。

1966 年，Amorosi 等^[10]在回顾 270 多例病例后提出了诊断 TTP 的“五联征”，包括发热、溶血性贫血、紫癜或血小板减少症相关的出血、神经系统症状、伴有血尿和/或蛋白尿或尿素氮升高的肾病，但具有典型“五联征”的 TTP 患者仅占 5%^[11]。目前，血小板减少症和微血管病性贫血(乳酸脱氢酶增加、血红蛋白和触珠蛋白减少、红细胞碎裂等)的存在可推测 TTP 的诊断^[12]。随着对发病机制研究的深入，Zheng 等^[13]提出血浆 ADAMTS13 活性和抑制剂的测定对于确认遗传性和自身免疫性 TTP 的诊断至关重要。这些检测有助于鉴别 TTP 与溶血尿毒综合征(HUS)，以及继发于造血祖细胞移植、播散性恶性肿瘤、某些药物、化学治疗或感染等的血栓性微血管病变(TMA)。用于诊断 TTP 的血浆 ADAMTS13 活性的截止值仍然是一个问题，研究^[14]表明，血浆 ADAMTS13 活性小于 5%~10%对 TTP 诊断具有特异性。但有学者^[15-16]提出许多符合 TTP 临床诊断标准的患者并没有 ADAMTS13 缺乏，TTP 的诊断还是应基于其临床特征^[17]，及时诊断 TTP 并治疗对降低患者病死率至关重要。

目前国外 TTP 病例报道中，仅有 4 例考虑为甲型 H1N1 流感病毒所致，其中 2 例患者 TTP 均系临床诊断，具有典型的“五联征”；另 2 例病例显示血浆中具有高滴度的抗 ADAMTS13 抑制剂 IgG 及极低水平的 ADAMTS13，与本例一致，表明甲型流感病毒感染可通过产生抗 ADAMTS13 IgG 抑制剂来触发获得性 TTP^[18]。

血浆输注通常可以预防由于 ADAMTS13 突变导致的遗传性 TTP，但血浆置换(TPE)仍然是获得性 TTP 的首选治疗手段。目前研究^[12,19]表明重组 ADAMTS13、免疫调节剂(类固醇和 B 细胞耗竭)和卡普勒斯珠单抗(caplacizumab)的组合可以构成治疗三联体，减少 TPE 治疗周期，缩短住院时间并且改善预后。

[参考文献]

- [1] Hrdinová J, D'Angelo S, Graça NAG, et al. Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers[J]. *Haematologica*, 2018, 103(7): 1099 - 1109.
- [2] Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Memo*,

- 2018, 11(3): 220 - 226.
- [3] 王延港, 高清平. 血栓性血小板减少性紫癜的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(9): 589 - 592.
- [4] Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease[J]. Proc NY Pathol Soc, 1924, 24: 21 - 24.
- [5] Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Nature, 2001, 413(6855): 488 - 494.
- [6] Sinkovits G, Szilágyi Á, Farkas P, et al. Concentration and subclass distribution of anti-ADAMTS13 IgG autoantibodies in different stages of acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1646.
- [7] Oka S, Nohgawa M. EB virus reactivation triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in a healthy adult[J]. Leuk Res Rep, 2017, 8: 1 - 3.
- [8] Bastos MLA, Araújo RMO, Oliveira DS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with dengue and chikungunya virus coinfection: case report during an epidemic period [J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2018, 60: e48.
- [9] Mostofizadeh N, Arefnia S, Hashemipour M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a child with diabetic ketoacidosis[J]. Adv Biomed Res, 2018, 7: 33.
- [10] Amorosi E, Ultmann J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 1966, 45: 139 - 159.
- [11] Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2015, 125(25): 3860 - 3867.
- [12] Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(10): 1889 - 1900.
- [13] Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 211 - 225.
- [14] Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: A severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2002, 100(2): 710 - 713.
- [15] 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[J]. Blood, 2003, 102(1): 60 - 68.
- [16] Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2010, 115(8): 1500 - 1511.
- [17] Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias[J]. Br J Haematol, 2003, 120(4): 556 - 573.
- [18] Bitzan M, Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 33(11): 2009 - 2025.
- [19] Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2018, 3(1): 26 - 37.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式: 宁俊杰, 官晓艳, 李雪梅. 甲型 H1N1 流感病毒致血栓性血小板减少性紫癜 1 例[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(2): 181 - 183. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20205315.

Cite this article as: NING Jun-jie, GUAN Xiao-yan, LI Xue-mei. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura caused by influenza A (H1N1) virus[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(2): 181 - 183. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205315.