

造血幹細胞移植相關血栓性微血管病變 (TA-TMA)

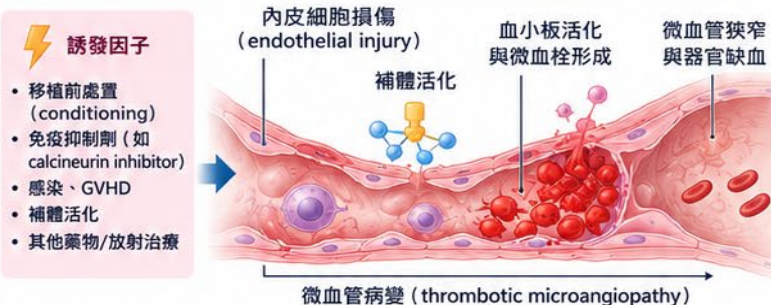
造血幹細胞移植相關血栓性微血管病變 (Transplant-associated thrombotic microangiopathy, TA-TMA)

— 移植後的內皮細胞損傷、補體活化與微血管血栓所致之多器官疾病 —

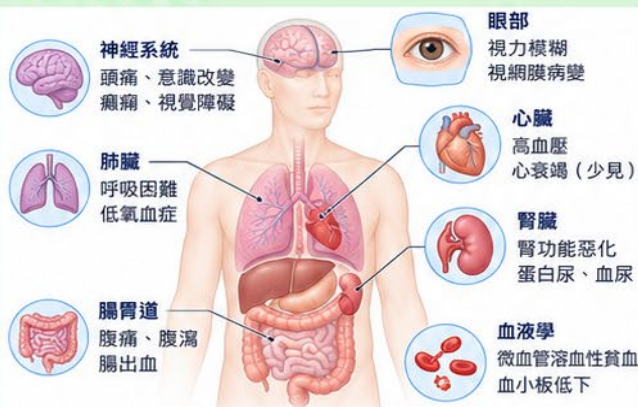
1. 疾病特殊性

- 造血幹細胞移植後的嚴重併發症。
- 本質為移植相關的內皮細胞損傷所引起的微血管血栓性病變，類似非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS)。
- 可累及多器官 (腎臟、神經、肺、腸道、肝臟等)。
- 與急性或慢性 GVHD、感染、藥物毒性等因素密切相關。
- 早期識別與治療對預後至關重要。
- 若未及時治療，死亡率高，可達 30-50%。

2. 病理機轉



3. 臨床表現



4. 診斷

臨床診斷標準 (常用指標)

- ✓ 微血管溶血性貧血 (↑LDH、↓haptoglobin、周邊血抹片見碎裂紅血球)
- ✓ 血小板低下
- ✓ 新發或惡化的高血壓
- ✓ 腎功能惡化或蛋白尿/血尿
- ✓ 排除其他可能原因 (如 DIC、TTP、感染、藥物、疾病復發等)

檢驗與檢查

- ✓ CBC、LDH、haptoglobin
- ✓ 周邊血抹片 (schistocyte)
- ✓ 腎功能、尿液檢查 (蛋白尿、血尿)
- ✓ 補體檢測 (C3、C4、sC5b-9)
- ✓ 凝血功能 (排除 DIC)
- ✓ 感染相關檢查
- ✓ 影像檢查 (視臨床情況)
- ✓ 必要時組織切片 (如腎臟)

診斷考量

- 目前尚無單一金標準，需整合臨床、實驗室與排除性診斷。
- 可參考 Jodele 等提出的 TA-TMA 診斷標準 (含高風險與確切標準)。

5. 危險因子

類別	危險因子
移植相關因素	• 高強度前置處理 (如 TBI、含 busulfan) • 非親屬捐贈、臍帶血移植
免疫相關因素	• 急性或慢性 GVHD • 使用 calcineurin inhibitor (如 cyclosporine、tacrolimus)
感染	• 病毒感染 (如 CMV、BK virus、HHV-6)
藥物	• Sirolimus、mTOR inhibitors、某些化療藥物
宿主因素	• 年齡較大、既有腎臟疾病、高血壓、肥胖
其他	• 補體調節基因變異、放射治療、輸血、發炎狀態

7. 參考文獻 (AMA format)

1. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, et al. New approaches in the diagnosis and management of transplant-associated thrombotic microangiopathy. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(1):S59-S66.
2. Ho VT, Cutler C, Carter S, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network consensus summary on thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(6):908-918.
3. Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for transplant-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(2):195-203.
4. Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al. Eculizumab for transplant-associated thrombotic microangiopathy: a multicenter retrospective study. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(7):1303-1311.
5. Dandoy CE, Jodele S, et al. Complement blockade for TA-TMA: current evidence and future directions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021(1):380-387.

6. 治療與管理

一般支持性治療	• 控制血壓 (建議使用 ACEI/ARB、CCB) • 處理液體與電解質平衡 • 輸血支持 (避免過度輸血) • 停用或調整可能的致病藥物 (如 CNI、sirolimus) • 治療感染與 GVHD
特異性治療 (補體抑制)	• Eculizumab (C5 抑制劑): 多項研究顯示可改善血液學、腎功能與存活率。 • 其他補體抑制劑 (如 ravulizumab) 正在研究中。
其他治療選項	• Plasma exchange: 效果有限，僅在無法取得 eculizumab 時考慮。 • Defibrotide: 可能對部分病例有幫助。 • Rituximab: 針對合併 GVHD 者。
監測與長期照護	• 定期監測血壓、腎功能、尿蛋白、LDH、血小板 • 評估補體活性與治療反應 • 多專科團隊照護 (血液科、腎臟科、感染科等)

及早識別、積極處理、針對補體活化進行治療，可改善 TA-TMA 的預後。

1. 此疾病的特殊性 (Special characteristics)

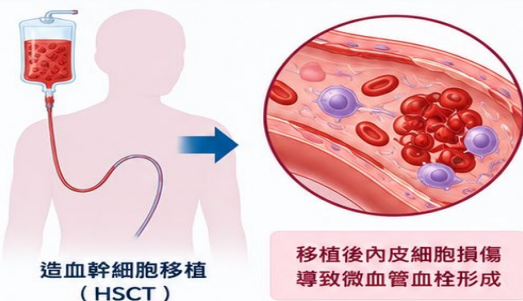
- TA-TMA 是 HSCT 後重要的全身性「內皮細胞損傷症候群 (endothelial injury syndrome)」，以微血管內皮傷害、補體活化、血小板消耗與微血栓形成為核心。
- 最常見於同種異體 HSCT 後，尤其移植後前 100 天，但也可能較晚出現；GVHD、感染或其他持續性內皮傷害可使風險延續。
- 它不是典型 TTP：TA-TMA 通常沒有嚴重 ADAMTS13 缺乏，因此 plasma exchange 並非標準核心治療。
- 腎臟最常被影響，但疾病可傷及腦、肺、心血管、胃腸道與漿膜，進展時可造成多器官功能衰竭。
- 高血壓與蛋白尿常是重要的早期臨床線索，可能早於明顯 creatinine 上升。
- 目前強調『早期篩檢 → 及早診斷 → 風險分層 → 處理誘因及高風險疾病的標靶治療』。

造血幹細胞移植相關血栓性微血管病變 (TA-TMA)

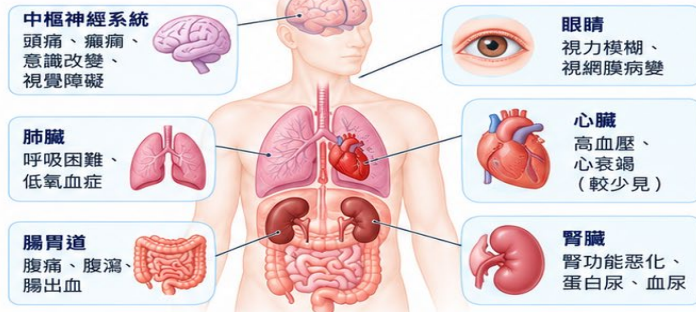
— 疾病特殊性 —

移植後的內皮細胞損傷導致微血管血栓形成，為一種多器官受累且預後不佳的併發症

1. 與造血幹細胞移植密切相關的併發症



2. 多器官受累



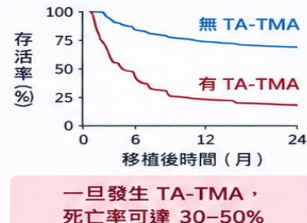
3. 與其他移植併發症關聯密切



4. 臨床表現類似非典型 HUS (aHUS)



5. 預後不佳



6. 早期識別與治療至關重要



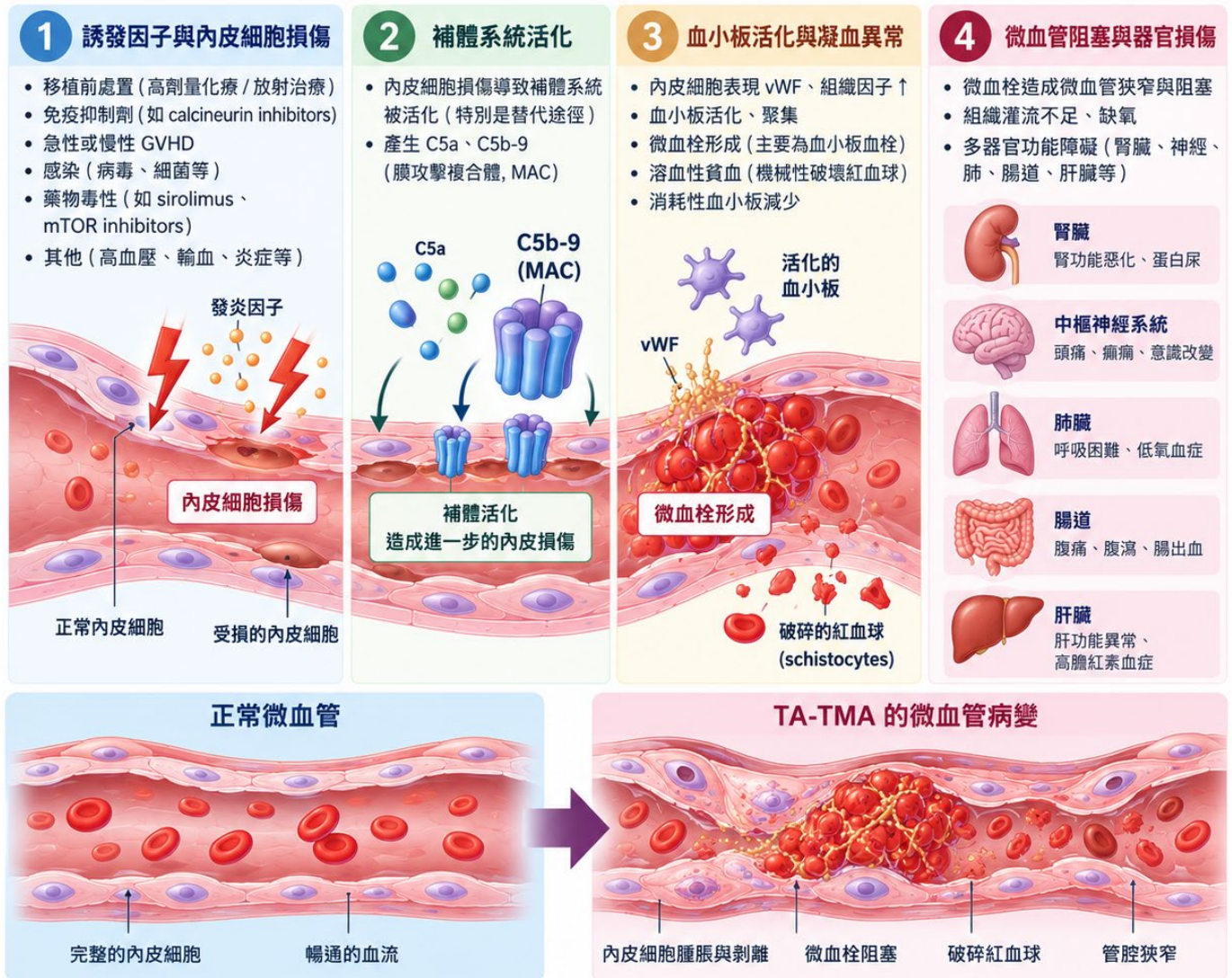
TA-TMA 是造血幹細胞移植後重要且嚴重的併發症，具有多器官受累、與內皮細胞損傷及補體活化相關、臨床表現多樣且預後不佳的特殊性，需高度警覺與早期處置。

2. 病理機轉 (Pathology)

造血幹細胞移植相關血栓性微血管病變 (TA-TMA)

— 病理機轉 —

由多重因素導致內皮細胞損傷，觸發補體活化、血小板活化與微血栓形成，造成多器官損傷



TA-TMA 是由多重因素引發的內皮細胞損傷與補體活化，導致血小板為主的微血栓形成，造成微血管阻塞與多器官損傷。

3. 臨床表現 (Clinical presentation)

血液學：貧血 / 輸血需求增加、血小板低下或輸注需求增加、LDH 上升、schistocytes、haptoglobin 下降。

腎臟：新發或難控制高血壓、蛋白尿、血尿、AKI；蛋白尿可能是重要早期警訊。

神經：頭痛、意識改變、癲癇、PRES 等。

肺 / 心血管：低氧、肺高壓、胸水 / 心包積液；嚴重病例可能有瀰漫性肺泡出血。

胃腸道：腹痛、腹瀉、出血或腸缺血；須與 GI GVHD、感染等鑑別。

重症：持續性高血壓、腎衰竭及多器官功能障礙，與高非復發性死亡相關。

4. 診斷 (Diagnosis)

2023 EBMT/ASTCT/APBMT/CIBMTR International Harmonization Panel 建議採 modified Jodele criteria。可由腎臟或 GI 組織切片證實，但臨床診斷不要求一定做切片。

診斷條件	定義
臨床診斷門檻	下列 7 項中 ≥ 4 項，在 14 天內至少 2 個時間點出現。
1. Anemia	嗜中性球 engraftment 後仍無法達輸血獨立；或 Hb 較個人 baseline $\downarrow \geq 1$ g/dL；或新出現 RBC 輸血依賴。
2. Thrombocytopenia	未達 platelet engraftment、輸注需求異常增加 / 輸注 refractory，或完全 engraftment 後 platelet 較 baseline $\downarrow \geq 50\%$ 。
3. LDH	高於該實驗室 / 年齡 ULN。
4. Schistocytes	周邊血抹片可見裂紅血球；不是每一病例都一定明顯。
5. Hypertension	成人 SBP ≥ 140 mmHg 或 DBP ≥ 90 mmHg；兒童 > 99 th percentile for age。
6. sC5b-9	$\geq$ 實驗室 ULN。
7. Proteinuria	隨機尿 protein/creatinine ratio (rUPCR) ≥ 1 mg/mg。

鑑別診斷：TTP (測 ADAMTS13)、DIC / 嚴重凝血功能障礙、自體免疫溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia, DAT)、藥物性溶血、感染、疾病復發、graft failure、SOS/VOD，以及其他造成 AKI / cytopenia 的原因。

TA-TMA 高風險特徵 (High-risk features)

診斷後應立即風險分層。下列任一項即可視為 high-risk：sC5b-9 $>$ ULN、LDH $\geq 2 \times$ ULN、rUPCR ≥ 1 mg/mg、TA-TMA 相關器官功能障礙 (stage 1 AKI 除外)、grade II–IV acute GVHD、或 合併全身性細菌 / 病毒感染。

造血幹細胞移植相關血栓性微血管病變 (TA-TMA)

— 臨床表現與診斷 —

早期識別多器官受累並結合臨床、實驗室與其他檢查，有助於及早診斷與治療

1 臨床表現

TA-TMA 可累及多個器官，臨床表現具多樣性，早期症狀常不具特異性

神經系統

- 頭痛
- 意識改變
- 癲癇發作
- 視覺障礙 (如視力模糊)



眼部

- 視力模糊
- 視網膜病變 (出血、棉絮斑)



肺臟

- 呼吸困難
- 低氧血症
- 肺水腫



心血管

- 高血壓 (新發生或惡化)
- 心衰竭 (較少見)



腎臟

- 腎功能惡化
- 蛋白尿
- 血尿



腸胃道

- 腹痛
- 腹瀉
- 噁心、嘔吐
- 腸出血



血液學

- 貧血
- 血小板減少
- 溶血性變化



臨床特徵提示

- 多器官受累
- 高血壓
- 溶血性貧血
- 血小板減少
- 腎功能惡化 / 蛋白尿
- 非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS) 類似表現
- 常發生於移植後數週至數月內
- 若未及時治療，可能進展至多器官衰竭

臨床上懷疑 TA-TMA 時
應立即進一步檢查與評估

2 診斷

結合臨床表現、實驗室檢查及其他檢查，並排除其他可能原因

診斷標準 (2023 年國際共識：modified Jodele criteria)

於 14 天內，至少 2 次檢查符合下列 7 項指標中的 ≥ 4 項：

	貧血	Hb 下降或需輸血支持
	血小板減少	$Plt < 50 \times 10^9/L$ 或較基線下降 $\geq 50\%$
	LDH 升高	$> ULN$
	周邊血抹片可見破碎紅血球 (schistocytes)	$\geq 1\%$
	高血壓	新發生或需增加降壓治療
	sC5b-9 升高	$> ULN$
	尿蛋白升高	隨機尿蛋白/肌酐比值 (rUPCR) $\geq 1 \text{ mg/mg}$

高風險 TA-TMA

符合 TA-TMA 且伴隨腎功能嚴重受損
(如肌酐 ≥ 2 倍基線或需透析) 或多器官受累

實驗室檢查

- 完整血球計數 (CBC)
- 血小板
- LDH、haptoglobin
- 周邊血抹片 (schistocytes)



尿液檢查

- 尿蛋白 / 肌酐比值 (rUPCR)
- 尿常規 (蛋白尿、血尿)



補體相關檢查

- sC5b-9 (膜攻擊複合體：MAC)
- C3、C4



腎功能檢查

- 血清肌酐、BUN
- 電解質、eGFR

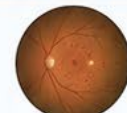


其他檢查 (視臨床情況)



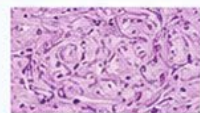
影像檢查

- 腎臟超音波 (排除阻塞、評估腎臟)



眼底檢查

- 視網膜病變 (出血、棉絮斑)



組織病理 (必要時)

- 腎臟切片可見
- 血栓性微血管病變 (內皮腫脹、血栓、微血管狹窄)

需排除的其他疾病

- 播散性血管內凝血 (DIC)
- 藥物相關血栓性微血管病變
- 嚴重感染 (如敗血症)
- 急性 GVHD
- 惡性高血壓
- 腎小球疾病
- 其他溶血性貧血 (如 TTP)

5. 危險因子 (Risk factors)

類別	代表性危險因子
移植調理 conditioning	同種異體 幹細胞移植、較高強度移植調理 conditioning、TBI、既往內皮傷害。
GVHD	急性或慢性 GVHD；尤其重度 / steroid-refractory GVHD。
感染	病毒或細菌性全身感染；移植後反覆感染造成持續 endothelial stress。
免疫抑制藥	calcineurin inhibitors (tacrolimus/cyclosporine)、sirolimus；尤其合併或高暴露時需警覺。
其他	HLA mismatch、部分 donor/transplant characteristics、既有腎 / 血管風險與持續發炎狀態等。

6. 治療與管理 (Management)

(A) 處理誘因與支持治療：積極治療感染與 GVHD；控制高血壓與液體狀態；避免進一步腎毒性 / 內皮毒性傷害；依需要提供 RBC/platelet transfusion、腎臟替代治療及器官支持。

(B) CNI / sirolimus：若懷疑藥物促成 TA-TMA，應重新評估暴露與整體 GVHD 風險並個別化調整。單純停掉所有免疫抑制劑並不一定能逆轉 TA-TMA，且可能惡化 GVHD，因此不宜機械式處理。

(C) Yartemlea (narsoplimab-wuug)：MASP-2 inhibitor，阻斷 lectin 補體路徑。美國 FDA 於 2025 年底核准成人及 ≥ 2 歲兒童 HSCT-associated TA-TMA，成為第一個 FDA 核准的 TA-TMA 專一治療。核准依據研究中 TA-TMA response 約 61%；實際劑量與療程應依核准仿單。

(D) Eculizumab：C5 inhibitor，已有相當多 TA-TMA (尤其 high-risk pediatric cohorts) 臨床經驗與前瞻性資料，可改善血液學指標及部分器官結局；在許多地區屬仿單標示外使用(off-label)。使用終端補體阻斷劑 (Terminal Complement Blockade，如 Eculizumab 或 Ravulizumab) 時，病人發生侵襲性腦膜炎雙球菌 (Meningococcal) 及其他具莢膜細菌 (Encapsulated Bacteria) 感染的風險會飆升超過 1,000 倍。因為這類藥物阻斷了 C5 補體，使身體無法形成膜攻擊複合物 (MAC) 來消滅這類細菌，需特別注意 腦膜炎雙球菌 / 莢膜細菌感染的疫苗與抗菌預防策略。

(E) 其他 complement-directed therapies : ravulizumab 、 pegcetacoplan 、 iptacopan 等仍處於不同階段的研究 / 臨床開發；應依當地核准狀態與臨床試驗考慮。

(F) 血漿置換術(Plasma exchange) : TA-TMA 與 acquired TTP 不同，通常沒有嚴重 ADAMTS13 deficiency，因此 血漿置換術效果有限，並非標準第一線治療 TA-TMA-directed therapy；若 TTP 尚未排除則屬不同情境。

(G) 治療反應監測：至少追蹤 CBC、platelet transfusion requirement、LDH、schistocytes、血壓、rUPCR、creatinine/eGFR、sC5b-9 (若可得) 及受損器官。血液學 / 生化反應可能早於器官恢復，應分開評估。

移植病房建議的早期篩檢

International Harmonization Panel 建議所有 allogeneic HCT recipient，以及因 neuroblastoma 接受 autologous HCT 的兒童，至少至 day +100 每週篩檢 TA-TMA；day +100 後若出現 GVHD、感染或其他高風險狀況，應持續提高監測強度。

造血幹細胞移植相關血栓性微血管病變 (TA-TMA)

— 治療與管理 —

多面向支持性治療、移除誘發因子，並依風險分層考慮補體抑制治療，以改善預後

1. 基本原則

- 早期識別、早期介入
- 移除/控制可能的誘發因子
- 多面向支持性治療
- 依疾病嚴重度與風險分層，考慮補體抑制治療
- 定期監測器官功能與治療反應
- 多專科團隊照護（血液科、腎臟科、加護醫學、感染科等）

2. 移除或控制誘發因子

-  **調整免疫抑制劑**
減量或停用 calcineurin inhibitors (如 cyclosporine、tacrolimus)，考慮改用 sirolimus
-  **積極治療感染**
(如 CMV、腺病毒、BK virus 等)
-  **控制 GVHD**
適當的免疫調節治療
-  **避免或停用可能具內皮毒性的藥物**
(如某些化療、TKI、抗生素等)
-  **控制高血壓**
-  **處理其他治療** (如嚴重貧血、輸血反應、電解質異常等)

3. 一般支持性治療

-  **血壓控制**
建議使用 ACEI/ARB、CCB (目標依年齡與臨床情況調整)
-  **腎臟保護**
維持適當水分與灌流，避免腎毒性藥物，必要時腎臟科會診
-  **輸血支持**
維持適當血紅素與血小板，避免過度輸血
-  **血漿置換 (Plasma exchange)**
效果有限，不建議常規使用，僅在特定情況考慮
-  **預防與治療感染**
抗病毒、抗菌治療與疫苗接種
-  **營養支持**
維持良好營養狀態，促進內皮修復

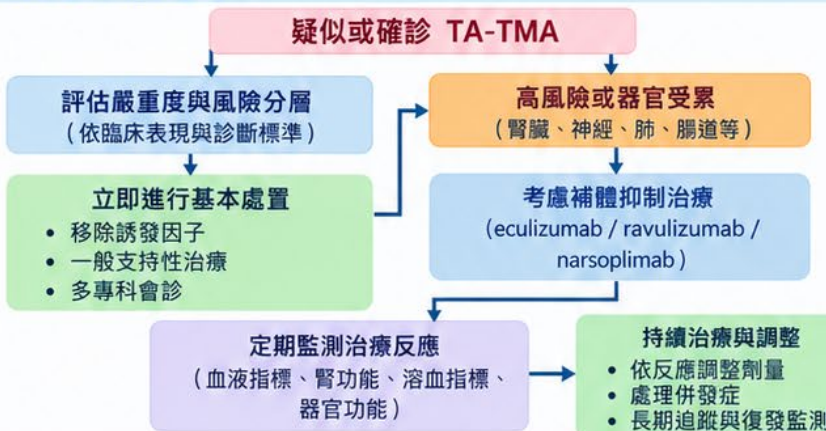
4. 特異性治療 (補體抑制)

-  **Eculizumab (抗 C5 單株抗體)**
 - 阻斷補體活化，減少內皮損傷
 - 多項研究顯示可改善血液學與腎功能反應，建議用於高風險或器官受累者
-  **Ravulizumab (長效 C5 抑制劑)**
 - 作用機轉與 eculizumab 相同，給藥間隔較長
 - 可作為替代選擇
-  **Narsoplimab (抗 MASP-2 單株抗體) (FDA 於 2025 年核准用於 HSCT 相關 TA-TMA)**
 - 阻斷凝集素途徑，抑制補體活化
 - 臨床試驗顯示可改善 TA-TMA 反應率，為新興治療選擇

5. 其他治療選項

-  **Defibrotide**
 - 可能具內皮保護作用，部分研究顯示有益 (證據仍有限)
-  **抗凝治療**
 - 一般不建議常規使用，僅在合併明顯血栓時個別考慮 (出血風險高)
-  **腎臟替代治療**
 - 重度腎功能衰竭時考慮透析或持續性腎臟替代治療 (CRRT)
-  **肝臟支持治療**
 - 若合併肝實質阻塞症 (VOD/SOS)，給予相應治療 (如 defibrotide)

6. 治療流程建議



7. 監測與追蹤

-  定期檢測 CBC、LDH、haptoglobin、周邊血抹片 (schistocytes)
- 監測腎功能 (肌酸酐、尿蛋白)
- 監測補體活化標記 (如 sC5b-9)
- 監測血壓與器官功能
- 評估治療反應與藥物副作用

8. 治療目標

-  控制微血管內皮損傷
- ✓ 改善血液學與器官功能
- ✓ 降低移植相關死亡率
- ✓ 維持移植成果與生活品質

早期識別、積極處置、個別化治療，是改善 TA-TMA 預後的關鍵。

Better Transplant Outcomes, Healthier Tomorrows.

7. 參考文獻 (AMA format)

1. Schoettler ML, Carreras E, Cho B, et al. Harmonizing definitions for diagnostic criteria and prognostic assessment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a report on behalf of the EBMT, ASTCT, APBMT, and CIBMTR. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(3):151-163. doi:10.1016/j.jtct.2022.11.015
2. Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood.* 2014;124(4):645-653.
3. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(2):181-190.
4. Khaled SK, Claes K, Goh YT, et al. Narsoplimab, a mannan-binding lectin-associated serine protease-2 inhibitor, for the treatment of adult hematopoietic stem-cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol.* 2022;40(22):2447-2457.
5. Jodele S, et al. Prospective clinical and biomarker validation of the ASTCT consensus definition for transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transplant Cell Ther.* 2024.
6. American Society for Transplantation and Cellular Therapy, CIBMTR, EBMT, APBMT expert panel. Consensus statement defining response criteria for hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy-directed therapy. *Transplant Cell Ther.* 2025.
7. US Food and Drug Administration. FDA approves first drug to treat serious complication of stem cell transplant: Yartemlea (narsoplimab-wuug) for HSCT-associated TA-TMA. Published December 2025.

作者：方麗華藥師