

典型真性红细胞增多症继发反复颅内静脉窦血栓1例

史晓英¹,许静²,陈慧芳²,李睿²,何洪真¹,吕佩源^{1,2}

关键词 真性红细胞增多症;颅内静脉窦血栓;头痛

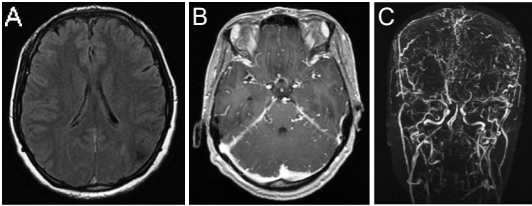
中图分类号 R741;R741.02;R743 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210182

颅内静脉窦血栓(cerebral venous and sinus thrombosis,CVST)是一组由多种病因导致的脑静脉系统疾病,症状各异且缺乏特异性,约占脑血管病的1%。其中真红细胞增多症(polycythemia vera,PV)继发的CVST较为罕见。PV是一种起源于造血干细胞的、以外周和骨髓克隆性红细胞增多为特征的骨髓增殖性肿瘤,由于存在以红细胞为主的两系或三系扩增,血液粘滞度增高,易合并血栓形成。本文报道1例典型PV继发反复CVST病例,并更新相关文献,增加对罕见病因所致脑卒中的认识,提高血液病背景下脑血管病二级预防的能力。

1 病例资料

患者,女,50岁。第1次入院情况:因头痛伴恶心、呕吐50余天,加重3天于2019年9月22日入院。患者于50余天前无明显诱因出现头痛,表现为剧烈全头胀痛,伴恶心呕吐。经外院查头CT、数字减影血管造影(digital subtraction angiogram,DSA)诊为“蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)、静脉窦栓塞”,给予抗凝等治疗后好转出院。3天前,再次出现头痛伴恶心、呕吐,较前加重,就诊于我院。既往史:2年前曾因右上肢无力就诊于外院,查头颅核磁未见异常;基因检测:JAK2V617F阳性;骨髓活检:Gomori染色(++),骨髓有核细胞增生极度活跃,可见病态巨核细胞;予输液(具体不详)治疗好转出院。查体:面部皮肤发红,脾肋下3 cm可触及,神经系统查体未见异常。辅助检查:血常规:红细胞 $5.67\times 10^{12}/L$,血红蛋白180 g/L,白细胞 $14.91\times 10^9/L$,红细胞压积0.521 L/L。抗心磷脂抗体IgG抗体:阴性。纤维蛋白原:3.17 g/L,D-二聚体:0.3 mg/LFEU。同型半胱氨酸:16 $\mu\text{mol}/L$ 。眼底检查:双眼视乳头水肿。头颅MRI及抗相梯度回波序列(spoiled gradient recalled,SPGR)强化、头颅磁共振静脉成像(magnetic resonance venography,MRV):多发SAH,上矢状窦、右侧横窦及乙状窦、直窦、下矢状窦近汇入处血栓形成,见图1A-C。结合患者既往史及血常规、影像学结果,诊断为:①颅内静脉窦血栓形成;②真性红细胞增多症。予脱水、抗凝、降同型半胱氨酸等治疗。血液科会诊加用羟基脲片0.5 g,2次/d,治疗PV。3 d后复查血常规各项指标下降;1周后患者头痛缓解后出院;嘱出院后规律口服抗凝药物及羟基脲。

患者出院4个月自行停药,于2020年4月10日以“反应差10天”再次入院。主要表现为言语减少,与人交流变差,精神欠佳,进食少,无吞咽困难,偶有饮水呛咳,偶诉头痛,四肢尚可自主活动。查体:嗜睡,不语,四肢肌力查体不合作,肌张力正常。血常规:红细胞 $7.04\times 10^{12}/L$,血红蛋白181 g/L,白细胞 $14.51\times 10^9/L$,红细胞压积0.533 L/L。头颅MRI:右侧丘脑急性脑梗死;脑中线结构右移约7 mm;SAH。MRV示上矢状窦大脑大静脉、直窦、两侧横窦、乙状窦血栓形成。先后给予静脉放血3次,200 mL/次。同时给予抗凝药物及羟基脲1 g,2次/d。患者此次病情较重,向患者及家属建议行血管内取栓治疗以改善病情,家属表示拒绝。住院治疗9 d后,患者精神较前好转,症状缓解要求出院。



注:(A)MRI;(B)SPGR强化;(C)MRV示上矢状窦、右侧横窦及乙状窦、直窦、下矢状窦近汇入处血栓形成

图1 本例患者头部核磁影像

2 讨论

PV是一种主要由JAK2V617F等癌基因突变所致的骨髓增殖性肿瘤,于1982年首次被发现。PV年发病率为0.4~2.8/10万,60岁后发病率呈指数增长^[1]。PV的血液学特点除红细胞及血容量增多外,还包括白细胞、血小板增多、骨髓纤维化、白血病转化等特征。临床表现为多血质外貌、发热、瘙痒、骨痛及脾肿大等^[2]。血栓并发症是PV患者高死亡率的主要原因。2005年JAK2基因突变的发现^[3]简化了该病的诊断标准。近年来,TFT2、DNMT3A和剪接因子等基因突变也被发现^[4]。研究显示JAK2V617F基因突变负荷与脑血栓形成的风险增加有关^[5]。PV患者的血栓发生率为28.6%,以动脉血栓为主,静脉血栓少见。不同部位血栓发生率如下:深静脉血栓3.4%,内脏静脉血栓1.4%,肺栓塞0.9%,脑静脉窦血栓形成0.7%^[6]。

CVST是由血栓形成使脑静脉回流受阻和脑脊液吸收障碍致血管淤血,脑组织水肿、出血或梗死的

作者单位

1. 河北医科大学
研究生学院
石家庄 050017

2. 河北省人民医
院神经内科
石家庄 050051

基金项目

政府资助临床医
学优秀人才培养
研究项目(No. 36
10032014-5);
河北省高端人才
资助项目(No. 68
33452)

收稿日期

2021-12-26

通讯作者

吕佩源

peiyuanlu@163.
com

脑静脉血管疾病,多见于青年女性,病因复杂,可多达上百种^[7]。临床症状与血栓形成的部位、性质及继发性脑损伤的程度有关。主要表现为:头痛(88.8%)、癫痫(39.3%)、瘫痪(37.2%)、乳头水肿(28.3%)和精神状态改变(22%)^[8],极易与其他脑血管病混淆。CT可显示血栓位于上矢状窦时的“三角征”和位于皮质或深静脉时的“条索征”及相关的局部并发症,如蛛网膜下腔或实质内出血、脑水肿、脑室变小或移位等^[9]。MRV上表现为受累静脉窦闭塞、不规则的狭窄以及充盈缺损^[10]。DSA是诊断CVST的金标准,考虑血管内治疗时使用。怀疑CVST时,监测D-二聚体可能起到提示作用^[11]。PV患者继发CVST的机制包括凝血级联反应的慢性激活、炎性细胞因子和活性氧损伤血管内皮,增加凝血倾向等^[6]。PV发病隐袭,进展缓慢,以脑血管病就诊者并不少见。本例以孤立性头痛或反应迟钝多次入院,最初PV征象并不明显,头颅影像学检查提示多组CVST合并SAH及急性梗死病灶,病情复杂。临床初诊此类患者时,应进行系统、规范的查体,详细追问病史,将罕见病因考虑在内。研究发现CVST发生的前6个月有85%再通率(完全或部分),这与良好的神经功能预后相关^[12]。CVST的复发率为0.5%~2.2%,与暂停抗凝治疗、年龄等因素相关^[13]。该患者于1年内反复多次出现CVST,呈复发缓解病程,其PV病史明确,考虑与患者不规律抗凝用药有关。去除引起CVST的病因是避免复发的重要手段。PV患者治疗上应同时关注其他血管危险因素。本例血同型半胱氨酸升高,研究表明高同型半胱氨酸血症可使发生CVST的风险增加3倍^[14]。

治疗上,低、中危PV患者以低剂量阿司匹林及放血治疗为主,高危患者采用阿司匹林及放血治疗联合羟基脲降细胞治疗^[15]。患者对羟基脲耐药或不耐受时,采用聚乙二醇化干扰素和白消安进行降细胞治疗,但骨髓抑制或白血病转化的风险会增高^[16]。新的靶向药物在PV的治疗体系中崭露头角。鲁索利替尼、芦可替尼等JAK2抑制剂可用于治疗对羟基脲耐药的患者。铁代谢调节剂海普西丁的模拟疗法,可能有助于改善PV患者的静脉放血需求和缺铁症状。MDM2拮抗剂治疗PV的早期试验正在进行中^[17]。

CVST以抗凝治疗为基础。急性期应用低分子肝素或普通肝素,急性期后口服华法林等抗凝药物至少3~6个月,复发性CVST考虑长期抗凝。一项前瞻性随机试验表明达比加群和华法林对于预防静脉血栓复发均安全有效^[18]。静脉溶栓与血管内治疗的证据多来源于病案报道或小型病例分析。溶栓目前多用于神经系统症状严重,病情进展迅速的CVST,尿激酶最常用^[19]。对重症CVST患者,在充分抗凝和纠正脑疝的前提下可考虑静脉窦机械取栓术^[20]。本例患者起始颅压较高,酌情应用脱水药物,但应防止过度脱水导致血液浓缩,促进血栓形成;该患者同时存在颅内出血,需定期评估出血量及出血活动性,并及时调整抗凝药物的剂量,严重时可用;此外,在规律应用血液科专科药物的同时,急性期的静脉放血应少量多次,适当补液,避免因放血导致低灌注,加重脑组织损伤。

PV导致的CVST较为罕见,且发病隐袭,临床表现无特异性,影像学表现较为典型。积极寻找并预防复发因素,对患者预后具有重要意义。本文为临床诊疗提供参考。

参考文献

- [1] Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92: 289-297.
- [2] Spivak JL. How I treat polycythemia vera[J]. *Blood*, 2019, 134: 341-352.
- [3] James C, Ugo V, Le Couédic J-P, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera[J]. *Nature*, 2005, 434: 1144-1148.
- [4] Bartels S, Faisal M, Büsche G, et al. Fibrotic progression in Polycythemia vera is associated with early concomitant driver-mutations besides JAK2[J]. *Leukemia*, 2018, 32: 556-558.
- [5] Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications[J]. *Leukemia*, 2010, 24: 1574-1579.
- [6] Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 180-184.
- [7] Fan Y, Yu J, Chen H, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of cerebral venous sinus thrombosis [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5: 152-158.
- [8] Ferro JM, Canhã P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)[J]. *Stroke*, 2004, 35: 664-670.
- [9] Buyck PJ, De Keyser F, Vanneste D, et al. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34: 1568-1572.
- [10] Xu W, Gao L, Li T, et al. The Performance of CT versus MRI in the Differential Diagnosis of Cerebral Venous Thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118: 1067-1077.
- [11] Domitrz I, Sadowski A, Domitrz W, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis diagnosis: preliminary study of clinical picture and D-dimer concentration correlation[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2020, 54: 66-72.
- [12] Herweh C, Griebel M, Geisbüsch C, et al. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23: 681-687.
- [13] Miranda B, Ferro JM, Canhã P, et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis[J]. *Stroke*, 2010, 41: 1901-1906.
- [14] Martinelli I, Battaglioli T, Pedottip, et al. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis[J]. *Blood*, 2003, 102: 1363-1366.
- [15] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 4: 265-268.
- [16] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94: 133-143.
- [17] Ritchie EK. Drug development challenges in polycythemia vera[J]. *Blood*, 2019, 134: 495-496.
- [18] Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76: 1457-1465.
- [19] Ferro JM, Infante J. Cerebrovascular manifestations in hematological diseases: an update[J]. *J Neurol*, 2021, 268: 3480-3492..
- [20] Liao CH, Liao NC, Chen WH, et al. Endovascular Mechanical Thrombectomy and On-Site Chemical Thrombolysis for Severe Cerebral Venous Sinus Thrombosis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 4937.

(本文编辑:唐颖馨)