

重型再生障碍性贫血并急性脑梗死一例并文献复习

蔡亚仙¹,关军^{2a},魏丹^{2b}

关键词 再生障碍性贫血,重型;急性脑梗死;血小板减少;贫血

中图分类号 R741;R743.3;R556.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.11.017

作者单位

1. 湖北中医药大学
武汉 430061

2. 武汉市中西医结合医院·武汉市第一医院 a. 血液内科,
b. 神经内科
武汉 430022

收稿日期

2018-03-07

通讯作者

魏丹

whgj86@sina.com

血液系统疾病合并脑血管疾病是一大治疗难点,尤其是血小板减少的患者一旦出现脑出血等常危及生命。同时,临床中也有部分关于特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)等合并急性脑梗死的病例报道,但临床报道及治疗经验有限,发病率低,其治疗的主要矛盾点在于血小板减少,患者无法获得充分、安全的针对急性脑梗死的相关有效治疗。本文报道一例我院收治的重型AA合并急性脑梗死的患者的临床及治疗,并结合相关文献进行复习。

1 病例资料

患者,男,45岁,因“发现血糖升高2月余,左侧肢体无力伴言语不畅1月”入院。既往有高血压病史,服用苯磺酸左旋氨氯地平片,血压控制可;有高脂血症病史,服用阿托伐他汀钙。否认肝炎、结核等传染病病史。35年前于武汉同济医院诊断为“免疫性血小板减少性紫癜”,曾行糖皮质激素治疗半年,后未规律复查,2016年单位体检时复查血小板正常范围。入院查体:血压125/88 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚,言语欠流畅,步态正常,可见新鲜皮下淤点,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,眼球活动自如,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,左上肢、左下肢肌力3级,余肢体肌力5级,左侧腱反射活跃,左侧病理征阳性。

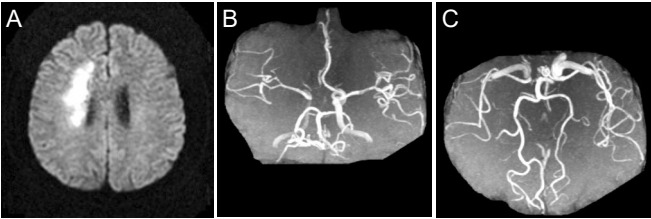
辅助检查:血常规:白细胞 $1.81 \times 10^9/L$,红细胞 $2.70 \times 10^{12}/L$,血红蛋白86 g/L,血小板总数 $4 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $0.60 \times 10^9/L$ 。凝血功能、肾功能、电解质、甲状腺功能均正常。抗自身抗体检查阴性。甘油三酯1.69 mmol/L,总胆固醇4.12 mmol/L。糖化血红蛋白7.0%。血同型半胱氨酸9 $\mu\text{mol/L}$ 。叶酸26.16 nmol/L,维生素B12 178.3 pmol/L,铁蛋白456.2 ng/mL。血沉70 mm/h。外周血片:淋巴细胞0.53,单核细胞0.08,分叶核细胞0.39。白细胞数目减低。成熟红细胞形态无明显异常,计数100个白细胞未见有核红细胞。血小板散在少见。颅脑磁共振平扫(MRI)+血管成像(MRA)+弥散加权成像(DWI)示右侧侧脑室旁急性脑梗死可能(图1A),双侧基底节区腔隙性脑梗死,部分呈小软化灶。MRA:右侧颈内动脉C4~6段信号减弱,管腔变细,

部分显示不清(图1B);右侧大脑中动脉远侧分支较对侧稍减少(图1C)。骨髓细胞学示粒系比值减低,巨核细胞少,血小板少;免疫球蛋白重链(IgH)基因、T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)未发生基因重排;阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)检测显示CD55、CD59表达正常;流式免疫分型未见明显异常;染色体示正常核型。

患者既往有ITP病史,骨髓细胞学未提示异常造血,初始时不排除免疫因素致全血细胞减少,同时患者牙龈出血明显、双下肢出血点显著增多,出血倾向重,紧急予以输注血小板、依达拉奉、丙种球蛋白0.4 g/(kg·d)3 d、升血小板(促血小板生成素)等对症支持治疗。输注血小板当日及第二天肢体无力加重,左侧肢体肌力1级,第三天开始肌力慢慢恢复到2级。骨髓活检组织学回报示骨髓增生减低,脂肪组织增生。同时监测患者血常规,粒细胞下降至最低水平 $0.48 \times 10^9/L$,血红蛋白64 g/L,网织红细胞 $1.30 \times 10^{12}/L$ 。换部位骨髓穿刺仍提示骨髓造血功能低下,骨髓小粒空虚。修正诊断:重型AA。患者不同意行抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin, ALG)治疗,予环孢素(Cyclosporin A, CsA)5 mg/(kg·d)、十一酸睾酮胶丸(安特尔)50 mg bid口服治疗,间断输注血小板,使患者血小板维持在 $(10 \sim 20) \times 10^9/L$ 左右,治疗好转出院,3 d后左侧肢体无力再次加重,复查颅脑磁共振示:右侧额顶叶、基底节及半卵圆中心区多发性急性脑梗死(图2A);双侧大脑中动脉部分节段走行僵直,粗细不均,信号减弱(图2B);右侧大脑前动脉明显显示,分支减少,考虑动脉硬化表现(图2C)。再次于我院住院治疗,予补液、依达拉奉、调节血脂、输红细胞、输血小板治疗,好转出院后患者定期至我院康复医学中心行康复治疗,肢体活动能力逐渐增强,左侧肢体肌力恢复至4级,可在支撑物辅助下缓慢行走,无再发出血倾向。随访半年后,其血红蛋白水平在不输血的情况下维持在80 g/L左右,血小板水平在 $20 \times 10^9/L$ 左右。

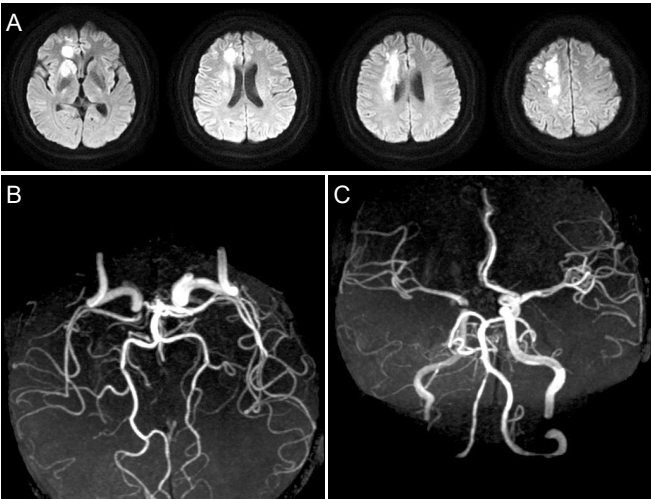
2 讨论

血小板减少合并急性脑梗死临床少见,文献报道的少部分病例为ITP合并急性脑梗死或血小板减



注:A:磁共振DWI可见右侧侧脑室旁见斑片状长T₁长T₂及FLAIR T₂高信号影,DWI呈扩散受限表现;B:右侧颈内动脉C4~6段信号减弱,管腔变细,部分显示不清;C:右侧大脑中动脉远侧分支较对侧稍减少。

图1 患者入院头颅影像学检查



注:A:磁共振DWI可见右侧额顶叶、基底节及半卵圆中心区见多发斑点状及斑片状长T₁长T₂及FLAIR T₂高信号影,DWI呈扩散受限表现;B:双侧大脑中动脉部分节段走行僵直,粗细不均,信号减弱;C:右侧大脑前动脉明显显示,分支减少

图2 患者复查颅脑磁共振

少合并脑梗死。据一项回顾性研究表明,ITP患者中血栓事件的发生率约为4.1%^[1],而AA合并急性脑梗死的病例则更为少见。重型AA的主要治疗方式包括CsA、ALG、造血干细胞移植、雄激素等,甚至有部分患者由于处于AA早期阶段,可能表现为单纯血小板减少进而接受糖皮质激素、丙种球蛋白等治疗。结合文献复习,笔者分析重型AA患者发生急性脑梗死可能与感染^[2]、激素的应用^[3]、CsA的使用、PNH克隆的存在、贫血等相关。本例患者发生急性脑梗死的因素可能包括糖尿病、血管硬化、贫血,后期脑梗死两次加重可能与输注血小板、丙种球蛋白的使用、贫血等有关。

在静脉使用丙种球蛋白的过程中或使用后,患者可能更容易发生栓塞事件,尤其是对本身伴有其他动脉硬化高危因素的患者来说,比如高血压、糖尿病、吸烟、具有激素使用史。Reinhart等^[4]研究发现,患者在使用丙种球蛋白后,其血粘度可能会超出正常范围,这种高血粘度状态一般会在治疗结束后持续3~5 d,并且可能与丙种球蛋白的浓度呈正相关。Choi等^[5]报道一例ITP的患者接受丙种球蛋白治疗后发生急性脑梗死。丙种球蛋白诱导的动脉痉挛可能会刺激血管粥样斑块,对其造成初期

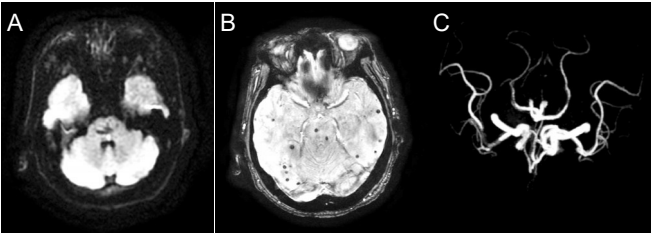
损伤,此外,输注丙球的剂型、速度也可能和脑血管事件相关。

本病例在早期考虑存在免疫因素致全血细胞减少的情况下加用丙种球蛋白、阿托伐他汀、依达拉奉,效果不佳,同时脑梗死进行性加重,随着重型AA诊断的进一步明确,加用CsA治疗,并间断输注血小板治疗,维持血小板水平在10×10⁹/L以上,若低于该水平则输注血小板,维持CsA浓度在150~200 ng/mL左右,并行肢体康复治疗。患者平均约10 d左右输注一次血小板,脑梗死未再进一步加重,肢体活动能力逐渐有所恢复。目前关于AA合并脑梗死的治疗经验不多,影响脑梗死治疗策略的主要因素可能是血小板水平,这限制早期积极的抗血小板、抗凝药物的应用。目前可明确使用的有可能缓解患者病情的药物包括依达拉奉,部分文献建议在行ALG治疗或造血干细胞移植后,待血小板恢复后加用抗血小板治疗,可以促进患者脑梗死的恢复。

通过分析该患者的磁共振影像,笔者发现该患者初次发病时符合穿支动脉梗死,加重时则表现为分水岭脑梗死。其第一次发病可能与动脉粥样硬化、穿支动脉病变等相关,由于穿支动脉灌注进而出现严重影响神经功能的脑梗死。再次复查磁共振之所以会出现分水岭脑梗死的表现,从病理生理机制上来分析,则考虑与患者贫血进行性加重、血管条件不佳有关。这也是需要进一步研究的地方,在临床中碰到AA患者,需探索维持怎样的血红蛋白水平、血小板水平,并提早进行何种二级预防。

介入治疗、抗血小板治疗甚至溶栓治疗对急性脑梗死患者来说具有重要意义,但对重型AA患者来说,由于其血小板水平往往显著低下,这限制了抗血小板、介入及溶栓治疗的应用并增高其进一步出血风险。对于该患者的治疗策略包括强化降脂治疗、依达拉奉、适宜浓度CsA治疗、谨慎的血小板输注及红细胞输注。依达拉奉在日本被广泛应用于急性脑损伤,尤其是脑梗死。研究表明,依达拉奉可清除氧自由基,抑制脑损伤后的促炎反应,尤其有可能减轻神经元损伤或内皮细胞凋亡引起的损伤后缺血性炎症反应过程中发生的脑水肿和坏死^[6]。CsA同样是AA患者的主要治疗用药之一^[6,7]。神经毒性是CsA主要的副作用,其毒性作用与CsA浓度呈正相关^[8,9]。Tomasiak等^[10]研究发现,CsA可能通过介导血小板质膜上的脂质组织的结构变化进而诱导血栓形成。有文献报道,一例获得性AA合并脑梗死的患者,经过输血、依达拉奉治疗、维持低水平浓度的CsA浓度,得到成功救治^[11]。在本病例中,为了尽可能减少CsA对梗死灶的刺激并减轻其神经毒性,故维持CsA浓度在治疗浓度区间的下限水平。

部分急性脑梗死是由血栓形成所致,早期溶栓治疗是其重要治疗手段之一。尽管血小板显著低下患者存在所谓的溶栓治疗禁忌证,故临床中对于血小板减少的急性脑梗死患者进行溶栓治疗的经验不多。但由于部分患者治疗的急迫性,国外仍有部分关于该方面的临床应用数据,其临床适用性需进一步验证。在一项大规模回顾性研究中,研究人员发现有5例血小板减少症患者由于发生急性脑梗死,被紧急采用溶栓治疗(rt-PA),其中2例恢复。患者中位年龄(75±18)岁,中位血小板



注:A:头颅DWI(2018年3月14日)示左侧脑桥被盖部急性腔隙性脑梗死;B:头颅SWI示多发散在微出血灶;C:头颅MRA示双侧大脑后动脉P2段局限性狭窄,因患者配合欠佳,伪影偏多

图1 患者入院后影像学检查

脑桥侧视中枢和对侧已交叉过来的联络同侧动眼神经内直肌核的内侧纵束同时受累。表现为患侧眼球水平注视时既不能内收又不能外展,对侧眼球水平注释时不能内收,可以外展,但有水平眼震。多见于脑干炎症、出血、梗死及肿瘤所引起^[1]。典型的一个半综合征临床较少见。此患者临床症状及体征局限于动眼神经受损,无皮质功能损害,是与腔梗综合征症状符合的脑干梗死,直径<1.5 cm,排除潜在心源性栓塞源,排除同侧大动脉>50%的狭窄,因此左侧脑桥被盖部腔隙性梗死灶属于TOAST分型的小动脉闭塞型。研究表明,穿支动脉起始部(直径>200~400 μm)闭塞,病理改变多为动脉粥样硬化;穿支动脉终末段(直径<200~300 μm)闭塞,病理改变多为玻璃样变性^[2]。脑小血管形成玻璃样血栓,致使小血管阻塞,脑组织血流灌注障碍,内皮增生和闭塞并引起脑组织局灶性缺血性坏死。长期高血压病史且控制不佳,高切应力使血管内皮细胞受损,在长期高切应力作用下合成较多的血管性血友病因子,增强血小板与血管内皮细胞及血管内皮细胞下胶原组织的相互作用^[3]。脑桥被盖部的

动脉供应为直接起自基底动脉上段的侧壁或旁正中动脉公干的长旋动脉,或中脑下外侧枝^[4]。很遗憾此患者未行高分辨磁共振检查,无法探查患者颅内责任血管的具体情况。拟尽快在随访时完善此项检查。此外,患者骨髓细胞学检查结果示:除巨核系的成熟障碍外,还有其他两系增生活跃的改变,这是与原发血小板减少性紫癜的重要区别点^[5]。结合乙型肝炎病史、肝硬化、脾大等结果,提示三系减少由肝硬化继发脾功能亢进、三系破坏增加所致。

此病例提示,临床工作中接诊患者,均应入院即查血常规、凝血功能及电解质,不应留到次日清晨。因为脑梗死患者常涉及急性溶栓、双联抗血小板聚集、扩张血管、改善循环等治疗,若患者潜在的血液病变在治疗中被忽视,出血的风险会极高,比如消化道大出血致脑梗死加重,甚至脑出血、死亡。肝硬化患者可以没有明确的临床表现,如果突然出现视物模糊、意识障碍等神经系统症状,想到肝性脑病时应警惕脑梗死的可能,及早诊断并及时救治。

参考文献

[1] Bogousslavsky J, Miklossy J, Regli F, et al. One-and-a-half syndrome in ischaemic locked-in state: a clinico-pathological study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984, 47: 927-935.
[2] Fisher CM. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions[J]. Arch Neurol, 1979, 36: 65-73.
[3] Qizilbash N, Duffy S, Prentice CR, et al. Von Willebrand factor and risk of ischemic stroke[J]. Neurology, 1997, 49: 1552-1556.
[4] 秦登友, 赵敏学. 脑干动脉的应用解剖学[J]. 解剖学报, 1983: 267-273.
[5] 王凤计. 现代血液细胞诊断学[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2004.

(本文编辑:王晶)

(上接第590页)

水平为(63 000±19 000)/mm³(38 000~85 000/mm³)^[12]。这提示,对于AA、血小板减少的患者,溶栓治疗是否为绝对禁忌证需要进行进一步理论研究及动物实验等。

对于重型AA合并急性脑梗死,尽管少见,但一旦发生,患者面临多重治疗矛盾,在治疗过程中,临床医师需综合权衡利弊,帮助患者在尽量减少出血风险、再梗死风险的基础上积极控制重型AA及其导致的小血小板减少、贫血,控制卒中危险因素,强化他汀治疗,探索个体化的二级预防方案,再辅助患者早期康复锻炼,患者有可能获得更长的生存期、更好的生活质量。本例患者在血液疾病的基础上合并多次脑梗死,但不同阶段,引起脑梗死的原因有一定的差异,这就要求在不同阶段需要采用针对脑梗死机制的差异化治疗策略,患者才能获益更多。

参考文献

[1] Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database [J]. Haematologica, 2010, 95: 1167-1175.
[2] Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology[J]. Lancet, 1992, 339: 662-664.

[3] Shiozawa Z, Tsunoda S, Noda A, et al. Cerebral hemorrhagic infarction associated with anabolic steroid therapy for hypoplastic anemia [J]. Angiology, 1986, 37: 725-730.
[4] Emerson GG, Herndon CN, Sreih AG. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients[J]. Pharmacotherapy, 2002, 22: 1638-1641.
[5] Choi WJ, Kim MJ, Kim C, et al. Acute cerebellar infarction associated with intravenous gammaglobulin treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21: e9-11.
[6] Watanabe T, Tahara M, Todo S. The novel antioxidant edaravone: from bench to bedside[J]. Cardiovasc Ther, 2008, 26: 101-114.
[7] Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, et al. Neuro-protective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury[J]. CNS Drug Rev, 2006, 12: 9-20.
[8] Magnasco A, Rossi A, Catarsi P, et al. Cyclosporin and organ specific toxicity: clinical aspects, pharmacogenetics and perspectives[J]. Curr Clin Pharmacol, 2008, 3: 166-173.
[9] Serkova NJ, Christians U, Benet LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity[J]. Mol Interv, 2004, 4: 97-107.
[10] Tomasiak M, Rusak T, Gacko M, et al. Cyclosporine enhances platelet procoagulant activity[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22: 1750-1756.
[11] Suzuki R, Kikuchi A, Ohgiya D, et al. A Case of Acquired Aplastic Anemia with Repeated Cerebral Infarctions at The Beginning of Immunosuppressive Therapy[J]. Tokai J Exp Clin Med, 2009, 34: 58-62.
[12] Mowla A, Kamal H, Lail NS, et al. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients with Thrombocytopenia[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26: 1414-1418.

(本文编辑:王晶)