

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.09.049

原发性抗磷脂抗体综合征致肺动脉栓塞 1 例并文献复习

董燕¹, 周敏^{2△}, 时国朝²

(1. 江苏省连云港市第二人民医院老年医学科 222006; 2. 上海交通大学瑞金医院呼吸科 200025)

[中图分类号] R593.2

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)09-1295-02

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种以反复动静脉血栓形成、习惯性流产和血小板减少为主要特征的系统性自身免疫病。患者血中出现中高滴度的抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, APL), 包括抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibodies, ACL)、狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LA)、 β_2 -糖蛋白抗体-1 (β_2 -glycoprotein antibody-1, anti- β_2 GPI)。该病分为原发性 APS (primary APS, RAPS) 和继发性 APS (secondary APS, SAPS), 后者常继发于系统性疾病或结缔组织病 [如系统性红斑狼疮 (SLE)、干燥综合征]^[1], APS 发生于 40% SLE 的患者中。另外, 某些感染性疾病 (如 HIV) 患者中也可能出现 APS。该病多发生于女性, 以继发性为多, 而且一旦发生, 血栓事件的再次发生危险性高, 本例患者临床表现典型, 以咳嗽、胸闷、胸痛, 逐渐出现咯血和呼吸困难为主要表现。患者在外院以“肺炎”治疗无好转就诊于本院, 故对本病诊断和治疗主要是提高医生的认识和警觉性。本例患者男性, 为 PAPS, 属少见病例, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 23 岁, 汉族。主因“胸痛、胸闷 1 个月, 伴咯血 1 周余, 加重 1 d”于 2014-12-31 入院。患者于 2014 年 8 月体检: 心脏超声提示“三尖瓣反流”。入院前 1 个月因“胸痛”至当地医院行血常规, 提示血小板计数减少, 胸部 CT (平扫) 提示“纤维条索灶”, 拟“肺炎”治疗后胸痛缓解, 但胸闷进行性加重。病

程中逐渐感活动后胸闷, 登 3~4 楼需休息, 运动耐量较平素有减退, 深吸后左侧胸痛, 伴低热, 无咳嗽咯血, 无胸闷气短。就诊于某中心医院诊断为肺炎, 予以左氧氟沙星抗感染、氨溴索化痰治疗 2 周胸痛好转出院, 出院诊断为肺炎, 出院后患者仍有咳嗽症状。2014-12-20 患者因咯血再次入住某中心医院, 咯血量约 5 mL, 无头晕, 无胸闷、胸痛及气急, 查活化部分凝血活酶时间 (APTT) 50.20 s, 凝血酶时间 (TT) 22.40 s, 呕吐物隐血 (OB) (4+), 予以止血治疗好转后出院。12 月 30 日患者再因咳嗽伴咯血 3 次就诊于本院, 入院当天晨咯血量增至 100 mL, 急诊予以垂体后叶、巴曲亭处理后转入病房。入院查体: 右锁骨下可及收缩期血管杂音, 肺动脉第二心音亢进, 主动脉听诊区及三尖瓣听诊区可及 3~6 级收缩期杂音, 余体征阴性。入院前辅检: 2014-11-28 某中心医院查胸片: 两肺散在炎症。2014-12-13 某中心医院查胸部 CT 平扫: 左上肺纤维条索影, 左侧胸膜增厚。2014-12-29 本院测定 LA 2.84 s, ACL 158.20 CPLU/mL, anti- β_2 GPI 227.80 U/mL, ds-DNA (+)。2014-12-30 本院检查: 心脏超声提示肺动脉高压伴轻度三尖瓣关闭不全; 肺动脉薄层 CT 血管造影 (CTA) 提示左肺动脉主干及右下肺动脉栓塞, 右肺下叶及左肺渗出灶, 两肺散在条索影 (见图 1~3)。入院诊断: 肺动脉栓塞 (次大面积); 继发性肺动脉高压; APS。



图 1 肺动脉干 CTA

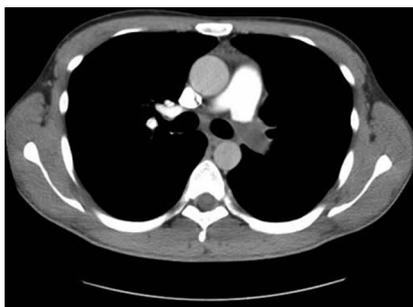


图 2 右肺动脉分支 CTA



图 3 右肺动脉 CTA

入院后辅助检查异常指标: 中性粒细胞 78.30%, 血小板计数 $64 \times 10^9/L$; APTT 76.50 s, D-二聚体定量 0.90 mg/L; 脑利钠肽前体 366.30 pg/mL; 免疫球蛋白 IgG 22.00 mg/mL, 补体 C3 0.74 mg/mL, 补体 C4 0.12 mg/mL, 抗可溶性核抗体 (ENA) 阴性, 抗核抗体 (ANA) 中 ANA-颗粒型阳性, 余阴性。甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 719.93 IU/mL, 甲状腺过氧化物

酶抗体 (TPOAb) 501.16 IU/mL, 反三碘甲腺原氨酸 (rT3) 1.08 ng/mL, 甲状腺球蛋白 0.04 ng/mL。治疗后复查心脏超声及四肢大血管超声: 肺动脉高压伴轻度三尖瓣关闭不全, 肺动脉压力降至 70 mm Hg, 右下肺栓塞经抗凝治疗后较前好转, 左肺动脉主干未见明显好转, 陈旧性栓塞可能大; 四肢大血管未见明显异常。入院后因肺栓塞予低分子肝素钙抗凝, 甲基

作者简介: 董燕 (1982-), 主治医师, 硕士研究生, 主要从事老年病及呼吸系统常见病的诊治研究。△ 通信作者, E-mail: zm11295@rjh.com.cn.

泼尼松龙调节免疫治疗。住院期间请皮肤科会诊考虑 SLE 诊断依据不足,考虑 APS,予联合华法令抗凝、加羟氯喹、丙种球蛋白、帕夫林抑制血栓形成及自身免疫反应。之后再予环磷酰胺(CTX)0.80 g 抑制免疫,同时美斯纳及盐酸昂丹司琼,以减少出血性膀胱炎及呕吐等药物不良反应。经上述治疗后患者无咳嗽、咳痰,咯血改善。

2 讨 论

作者以“抗磷脂抗体综合征和肺动脉栓塞”为检索词,检索 PubMed、中国知网和万方数据库,检索到中国知网 24 篇, Pubmed 40 篇,万方 5 篇,结合本病例分析如下。

根据 APS 的国际诊断标准^[2]。该患者 LA、ACL、anti-β2 GPI 阳性,并经肺 CTA 证实肺动脉栓塞,故 APS 诊断成立。APS 分为 PAPS 和 SAPS,继发于免疫性疾病、肿瘤、感染者,称为 SAPS,如单独出现则称 PAPS。该患者诊断 SLE 依据不足,故考虑 PAPS。

文献显示,IgG 型 ACL-19 是 PAPS 血栓形成的预测指标,该抗体阳性与血栓事件密切相关^[3-4]。该患者 IgG 型 ACL 比正常高 13 倍,预示发生栓塞事件的可能性很大。APS 的治疗目的主要包括溶栓、预防血栓和避免妊娠失败,对于大面积血栓溶栓效果差者尽早行介入取栓治疗^[3]。该患者因病程 1 个月,已超过溶栓时间窗,同时患者存在血小板减少等禁忌证,故不适宜溶栓治疗。对于该患者主要是抗凝,糖皮质激素(以下简称激素)、免疫抑制剂治疗及对症支持治疗。决定抗凝治疗的强度和抗凝时间及是否需要与阿司匹林联用的因素有:APL 是否为高滴度阳性,是否 3 种 APL 均阳性,血栓的部位是否重要,静脉血栓还是动脉血栓。抗凝时间:一般为 3~6 个月;以下情况时需要长期抗凝:无诱因发生静脉血栓,且患者存在长期危险因素(如易栓状态或自身免疫病);患者发生重要部位血栓(如肺栓塞);患者体内存在 3 倍以上高滴度 APL^[5]。另外参照 APS 患者血栓管理方案:(1)APS 患者初次静脉血栓,华法林抗凝,国际化标准比值(INR)2.0~3.0。(2)APS 患者发生动脉血栓,华法林抗凝,INR>3.0;或华法林抗凝(INR 2.0~3.0)同时联合抗血小板聚集药物(阿司匹林)。(3)复发性顽固性血栓,高强度长期抗凝。辅助治疗:他汀类药物(降脂、抗炎、抗栓作用)、羟氯喹及低分子肝素^[6]。预防血栓事件方面 Crowther 等^[7]等推荐 INR 控制在 2.0~3.0 为宜。结合文献综合分析,对于该患者为急性肺动脉栓塞,并且 3 倍以上滴度 APL,应予肝素充分抗凝过渡到华法林后 INR 控制在 2.0~3.0 为宜,抗凝疗程为长期抗凝。一般情况下激素和免疫抑制剂在 APS 患者无需使用,但该患者有血小板减少,故予激素联合 CTX 治疗^[5]。

有研究表明,大剂量静脉输注丙种免疫球蛋白可用于 APS 的治疗,静脉输注丙种免疫球蛋白可以明显降低 ACL 的滴度和动静脉血栓的可能性^[8]。根据 Giannakopoulos 等^[9]研究结果,该患者应用丙种免疫球蛋白联合羟氯喹进行治疗,符合目前诊疗进展。

综上所述,对于 PAPS 合并肺栓塞的患者,治疗上有溶栓适应证并排除禁忌后应予积极溶栓,溶栓效果差的应早期行介

入治疗。因 APS 患者中 50% 的患者有再次发生血栓事件的风险,但积极的抗凝预防患者中发生率^[3]。故抗凝和免疫抑制在预防血栓再形成中尤为重要。PAPS 中肺动脉血栓形成在女性中高于男性。该患者为少见病例。该病例提示对于咳嗽、咯血伴胸痛患者医生需考提高对该病的警觉性,尤其是认为是肺炎,经治疗后效果欠佳,出现咯血、活动耐力下降,合并血小板减少的病例尤甚,以免延误治疗时机。另外该患者 TGAb、TPOAb、rT3 增高,甲状腺球蛋白低,提示将来可能并发亚急性淋巴细胞性甲状腺炎和低 T3 综合征,但缺乏临床数据支持,有待于进一步研究证实。

参考文献

- [1] Gu KM, Shin JW, Paek IW. A Case of antiphospholipid syndrome refractory to secondary anticoagulating prophylaxis after deep vein thrombosis-pulmonary embolism[J]. Tuberc Respir Dis, 2014, 77(6): 274-278.
- [2] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome(APS)[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 295-306.
- [3] Ye ZX, Yu WC, Hsueh CM, et al. Antiphospholipid Syndrome presenting as intracardiac thrombus with pulmonary embolism[J]. Circ J, 2005, 69(10): 1290-1292.
- [4] Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multi-centre, retrospective follow-up study[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(6): 1083-1086.
- [5] Atanassova PA. Antiphospholipid syndrome and vascular ischemic (occlusive) diseases: an overview [J]. Yonsei Med J, 2007, 48(6): 901-926.
- [6] Wijetilleka S, Scoble T, Khamashta M. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol, 2012, 24(5): 473-481.
- [7] Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome[J]. N Engl J Med, 2003, 349(12): 1133-1138.
- [8] Levy RA, Jesús GR, Jesús NR. Obstetric antiphospholipid syndrome: still a challenge[J]. Lupus, 2010, 19(4): 457-459.
- [9] Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(11): 1033-1044.

(收稿日期:2016-10-02 修回日期:2016-11-05)