

以脑梗死起病的血栓性血小板减少性紫癜 1 例并文献复习

广东省中医院 李惠平 卢鸿基 陶兢兢¹,王立新*,广州 519015

关键词 脑梗死; 血栓性血小板减少性紫癜

中图分类号 R558

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200222

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA),为一组伴多系统损害的微血管血栓出血综合征,临床典型表现为Moscowitz 五联征:微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状、发热和肾脏受累。其中60%早期出现神经系统症状,晚期可达90%^[1],容易误诊为脑血管病及脑炎等,死亡率高,本文报道1例以脑梗死起病的TTP临床资料。

患者女,62岁,因“突发左侧肢体乏力3d”于2016年12月22日收入广东省中医院神经内科。患者3d前起床时发现左侧肢体无力,左上肢不能活动,左下肢能平移,无意识障碍,无头晕头痛,无言语不利,无恶心呕吐,无肢体麻木抽搐,无发热,睡眠可,大、小便正常。既往高血压、糖尿病、蛛网膜下腔出血并左侧后交通动脉瘤栓塞术后,患者入院前1周外院体检检查血常规、肝肾功能、大、小便常规正常。入院前2天当地医院头颅CT提示右侧顶叶脑梗死,血常规:血红蛋白(Hb)101 g/L,白细胞计数(WBC)11.5 × 10⁹/L,血小板(PLT)33 × 10⁹/L,肌酐(Cr)286.9 μmol/L,尿素氮(BUN)13.51 mmol/L,脑钠肽(pro-BNP)7654.0 pg/mL,肝功能、心肌酶[乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]未见异常,诊断:急性脑梗死、血小板减少、肾功能异常?次日复查血常规 PLT 5 × 10⁹/L, Cr 446.5 μmol/L, BUN 27.07 mmol/L,予输注1个单位血小板并静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠500 mg,症状未见改善,复查血常规 PLT 31 × 10⁹/L, Cr 498.7 μmol/L, BUN 34.63 mmol/L,天门冬氨酸转氨酶(AST)839 U/L,丙氨酸转氨酶(ALT)1561 U/L, LDH 2137 U/L, CK 644 U/L, CKMB 107 U/L,直接胆红素23.7 μmol/L,间接胆红素12.8 μmol/L,完善骨髓病理检查(骨髓造

血组织与脂肪细胞比例大约3:7,可见三系造血细胞,红系以中晚幼为主,粒系以中晚幼粒细胞及成熟粒细胞为主,巨核细胞未见明显异常)。溶贫4项(酸溶血、蔗糖水溶血、热溶血试验、抗人球蛋白)阴性,铁蛋白、叶酸、维生素B₁₂、外周血细胞形态、网织红细胞计数、血浆游离血红蛋白、血清结合珠蛋白均未见明显异常,经治疗后症状未见明显好转,于2016年12月22日转入我院。

转入后体格检查:T 36.4℃,P 87次/min,R 20次/min, BP 154/85 mmHg。全身淋巴结未及肿大,心、肺、腹部体格检查未见明显异常。双下肢多处紫癜,压之不褪色。神经系统体格检查:美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)7分,左上肢肌力0级,左下肢肌力3级。辅助检查:血常规 PLT 2 × 10⁹/L, Hb 98 g/L, WBC 12.4 × 10⁹/L。血涂片镜检发现破碎红细胞(约2%),见图1。外周血血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS-13)活性下降,约30%;网织红细胞计数0.84%;血浆游离血红蛋白、血清结合珠蛋白阴性。Cr 776 μmol/L, BUN 69.25 mmol/L,尿常规:蛋白(++) ; AST 2748 U/L, ALT 1792 U/L, LDH 5999.0 U/L, CK 653 U/L, CKMB 38 U/L,直接胆红素63.5 μmol/L,间接胆红素76 μmol/L。超敏肌钙蛋白3.93 μg/L, BNP >5000 pg/mL。免疫6项:IgA 2.49 g/L, IgG 8.01 g/L, IgM 0.76 g/L,补体C₃0.44 g/L,补体C₄0.065 g/L,总补体CH50 15g/L,中性粒细胞胞浆抗体Anti-PR3、Anti-MPO、抗肾小球基底膜抗体(Anti-GBM)阴性。凝血:凝血酶原时间(PT)16.2s,国际标准化比值(INR)1.27R,血浆纤维蛋白原(FIB)4.11 g/L, D-二聚体>20 mg/L。降钙素原(PCT)24.74 ng/mL,痰及中段尿细菌、真菌培养,血培养未见异常。血清钾、钠、氯、钙离子未见异常。头颅CT示:左侧颞枕叶、右侧枕顶叶、左侧顶叶、右侧额叶多发脑梗死,见图2。头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示:左侧小脑半球、左侧颞叶、双侧顶枕叶、右侧放射冠、右侧额叶

¹广州中医药大学

*通信作者:王立新, E-mail:plawlx@126.com

病灶考虑为急性脑梗死,见图 3。经颅多普勒彩超(transcranial doppler, TCD)、颈动静脉彩超未见明显异常。

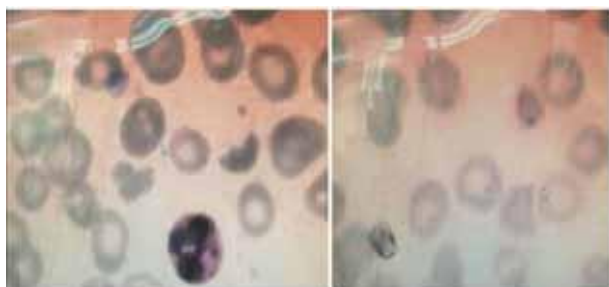


图1 血涂片镜检

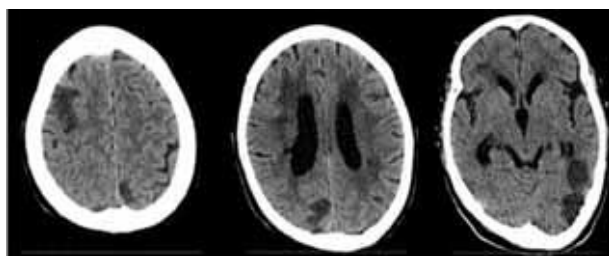


图2 头颅 CT

本例患者入院具有以下特点:①急性脑梗死起病且存在高血压、糖尿病、卒中史等卒中高危因素;②影像学表现提示与症状相符的梗死灶;③血小板低,住院期间波动情况见图 4;④微血管病性溶血性贫血实验室证据:血涂片镜检发现破碎红细胞(约 2%);外周血 ADAMTS-13 活性下降,约 30%,血清 LDH 明显升高,黄疸明显增高,以间接胆红素为主。入院曾考虑脑梗死合并相关血液系统或免疫系统疾病。住院期间出现发热,肝、肾功能异常,实验室检查发现血清间接胆红素、LDH 明显升高,见图 5。免疫系统未见明显异常,外周血涂片示破碎红细胞,ADAMTS-13 活性下降,约 30%,明确诊断为 TTP。

建议行血浆置换(plasma exchange, PE)治疗,患者及家属拒绝,予相关科室会诊后予护肝、血液透析、营养支持、输注新鲜冰冻血浆等治疗,但是患者及家属拒绝行 PE 治疗,最终因 TMA 致中枢、呼吸、循环、肾脏等多器官功能衰竭抢救无效死亡。

查阅国内外文献,以脑梗死首诊的 TTP 患者(包括本例)32 例^[2~27],男女比例为 11:21,平均年龄为 46.5 岁,经典五联征患者 7 例(21.9%),PLT 最低 $2 \times 10^9/L$,Hb 最低 14 g/L。在 25 例患者(78.1%)中观察到溶血的生物学标志物。22 例(68.7%)观察到外周血或者骨髓象破碎红细胞。17 例(53.1%)多发性脑梗死病灶,4 例(12.5%)大血管闭塞。在 9 例(28.1%)中观察到诱发因素(服用他克莫司、感染 2 例、肝素冠脉造影、血小板输注、疫苗接种、甲亢、服用氯吡格雷)。15 例检测了 ADAMTS 13 活性及抑制物活性,其中 11 例(73.3%)ADAMTS 13 活性 $< 10\%$,3 例(20%)ADAMTS 13 活性 $10\% \sim 20\%$,1 例(6.7%)ADAMTS 13 活性 30% ,11 例(73.3%)ADAMTS 13 抑制物活性阳性。TTP 的治疗包括使用糖皮质激素 19 例(59.3%),PE 25 例(78.1%),利妥昔单抗(Rituximab, RTX)7 例(21.9%)。10 例(31.3%)患有难治性或复发性 TTP,7 例(21.9%)住院期间死亡。

讨 论

TTP 年由 Moschowitz^[28]于 1924 年首次报道,与溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)构成 TMA 的主要亚型,共同特点是微血管病性溶血性贫血,血小板减少以及由于微循环中血小板血栓造成的多器官受累为主要表现。TTP 分为遗传性和

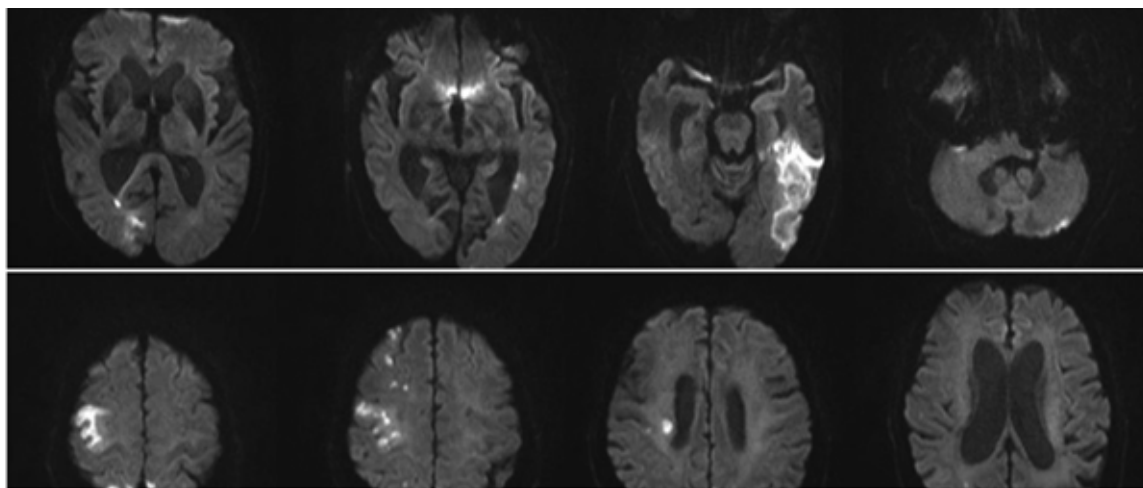


图3 头颅 MRI



图4 血小板波动情况

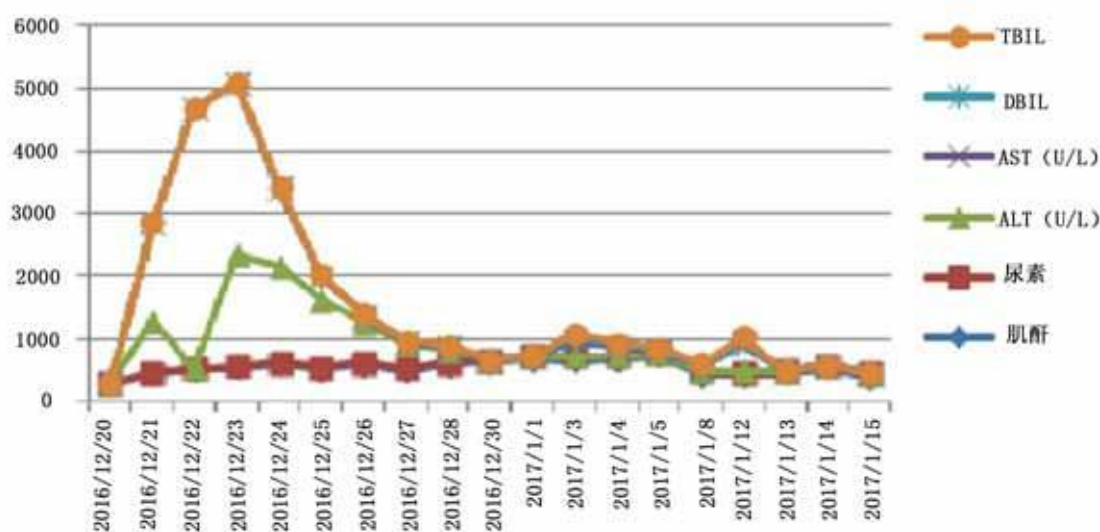


图5 相关检验结果波动情况

获得性两种,后者根据有无原发病分为特发性和继发性^[29]。遗传性 TTP 是 ADAMTS13 基因突变导致酶活性降低或缺乏所致,常在感染、应激或妊娠等诱发因素作用下发病。特发性 TTP 多因患者缺乏血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)裂解蛋白酶(ADAMTS13)的活性,使血浆中超大分子量 vWF 多聚体增多,后者增加血小板的粘附与聚集能力,是主要的临床类型。继发性 TTP 可因感染、药物、肿瘤、自身免疫性疾病、造血干细胞移植等因素诱发,发病机制复杂,预后不佳。

目前诊断主要依赖典型临床表现及实验室检查:①TTP 临床表现:包括“五联症”,但并非都出现,出现的顺序也不定;②微血管病性溶血实验室证据:血清胆红素增高,以间接胆红素为主,网织红细胞计数通常升高,以代偿红细胞的加速破坏,血清 LDH 明显升高,反映溶血与全身性缺血所致组织损伤,血涂片可见破裂红细胞,自身免疫性溶血检测一般为阴性(如 Coombs 试验);③急性发作期血浆

ADAMTS13 活性显著降低(<10%)为获得性 TTP 的标志,在特发性 TTP 患者中常检出 ADAMTS13 抑制物,但活性大于 10%时并不能排除 TTP 诊断。④排除其他 TMA、导致微血管病性溶血和血小板减少的其他系统疾病(如妊娠相关疾病、弥散性血管内凝血、感染、全身恶性肿瘤、风湿性疾病等)、导致微血管病性溶血的血管病变(如卡波西毛细血管瘤内皮瘤)、肝素诱导的血小板减少症、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症等。

TTP 的特征之一是微循环中血小板血栓形成,以脑梗死起病,主要形成多发性点状脑梗死,但伴随红细胞破碎和血小板消耗,可形成较大的血栓而引起大血管闭塞。以脑梗死起病的 TTP 发病年龄早、多无脑血管病危险因素、病灶多。青年卒中患者合并血小板减少症鉴别包括血管炎、抗磷脂综合征、感染、有毒药物和血栓形成倾向。TTP 临床表现中,60%早期出现神经系统症状,晚期可达 90%^[2],呈多样性,除了卒中,还可表现为精神行为异常、视觉

异常、癫痫、不自主运动等,神经系统症状开始可匹配为血管支配区域损害,但随着疾病进展,中枢神经系统内微血管损伤、血栓形成广泛,脑组织不同程度缺血缺氧,无法用普通脑血管病来解释病情^[30]。

治疗上,目前仍首选 PE,研究发现 PE 可使 TTP 的病死率由 95%~100% 降至 20% 以下,启动治疗越早,预后越好^[31]。遗传性 TTP 由于本身 ADAMTS13 缺乏,首选新鲜冰冻血浆输注。特发性 TTP 无条件行 PE 时可输注新鲜冰冻血浆治疗。常用糖皮质激素与 PE 联用以减少 PE 次数及 TTP 复发。其他治疗包括免疫抑制剂、脾切除、抗血小板聚集或抗凝药物,免疫抑制剂如利妥昔单抗一般在初诊 TTP 患者中,有降低复发风险^[25]。除伴致命性出血,一般不予输注血小板治疗^[32],由于抗血小板聚集或抗凝药物可诱发 TTP,目前是存在争议的。

TTP 患者急性脑梗死起病在时间窗内,其治疗是否需要溶栓存在争议,溶栓禁忌证是血小板 $<100 \times 10^9/L$ 。由于 TTP 很少见,如果没有明确相关病史和证据,无需等待实验室结果而延误了溶栓时机,治疗期间如果发现血小板低下,应停止溶栓。据报道有 4 例 TTP 伴卒中的患者使用了溶栓治疗^[8,13,19,23]。早期溶栓可以恢复脑血流并减少组织和血管的缺血性损伤,但应考虑 TTP 患者中溶栓的出血性风险,如果发现血小板低下,应停止溶栓,积极寻找病因,充分考虑 TTP 诊断,尽快启动 PE 治疗。而溶栓治疗 TTP 合并脑梗死需要进一步的数据来评价有效性和安全性。

参考文献

- Meloni G, Proia A, Antonini G, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: prospective neurologic, neuroimaging and neurophysiologic evaluation[J]. *Haematologica*, 2001, 86(11): 1194-1199.
- 魏垂江,魏恒,李娟娟. 血栓性血小板减少性紫癜 2 例临床分析并文献复习[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(10): 137-140.
- 李茜玮. 以脑梗塞为首发症状的血栓性血小板减少性紫癜的 1 例[J]. *西藏医药*, 2016, 37(2): 90-91.
- 高欣,尤红. 以神经系统症状为首表现的血栓性血小板减少性紫癜 1 例[J]. *宁夏医科大学学报*, 2015, 37(5): 599-601.
- 王荔,季兴,张涛,等. 卒中样起病的不典型血栓性血小板减少性紫癜 1 例报告[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(4): 374-375.
- 张开宇. 血栓性血小板减少性紫癜的神经系统损害 1 例报告[J]. *现代实用医学*, 2010, 22(11): 1311-1312.
- 周丽. 表现为双侧大面积脑梗死的血栓性血小板减少性紫癜 1 例报告[J]. *实用神经疾病杂志*, 2005, (3): 79.
- Boattini M, Procaccianti G. Case report: stroke due to typical thrombotic thrombocytopenic purpura treated successfully with intravenous thrombolysis and therapeutic plasma exchange[J]. *BMJ Case Reports*, 2013, 2013(1-2): 56-82.
- Ben-Yehuda D, Rose M, Michaeli Y, et al. Permanent neurological complications in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Am J Hematol*, 1988, 29(2): 74-78.
- Maramattom BV, Patil R, Thomas P, et al. Tacrolimus associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and stroke in the young[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2015, 18(1): 126-127.
- Bloom B, Simes DC. An unusual case of vascular catastrophe[J]. *Crit Care Resusc*, 2006, 8(4): 341-344.
- Wongwangjunt S, Pongvarin N. Extensive bilateral ischemic stroke after platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): a case report[J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95(Suppl 2): S256-S260.
- Acir I, Erdogan HA, Yayla V, et al. Incidental thrombotic thrombocytopenic purpura during acute ischemic stroke and thrombolytic treatment[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(5): 1417-1419.
- Boon DM, Michiels JJ, Tanghe HL, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with multiple cerebral infarctions simulating thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report. [J]. *Angiology*, 1996, 47(4): 407-411.
- Tripathi SP, Deshpande AS, Khadse S, et al. Case of TTP with Cerebral Infarct Secondary to Platelet Transfusion[J]. *Indian J Pediatr*, 2011, 78(1): 109-111.
- Lin CY, Lin SH. Fatal Thrombotic thrombocytopenic purpura coexisting with bacterial infection: a case report[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2008, 17(1): 42-46.
- Yu WL, Leung T, Soo Y, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant small- and large-vessel thrombosis, atypical posterior reversible encephalopathy syndrome and cerebral microbleeds[J]. *Oxf Med Case Reports*, 2015, 2015(2): 179-182.
- Scheid R, Hegenbart U, Ballaschke O, et al. Major Stroke in Thrombotic-Thrombocytopenic Purpura (Moschowitz Syndrome)[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 18(1): 83-85.
- Sevy A, Doche E, Squarioni C, et al. Stroke in a young patient treated by alteplase heralding an acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Clin Apher*, 2011, 26(3): 152-155.
- Cao LB, Jones C, Movahed A. Low ADAMTS-13 in plavix induced thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *World J Clin Cases*, 2013, 1(1): 31-33.
- Rojas JC, Banerjee C, Siddiqui F, et al. Pearls and oysters: acute ischemic stroke caused by atypical thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Neurology*, 2013, 80(22): 235-238.
- Tomich C, Debruxelles S, Delmas Y, et al. Immune-thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare cause of ischemic stroke in young adults: case reports and literature review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(11): 3163-3171.
- Idowu M, Reddy P. Atypical thrombotic thrombocytopenic purpura in a middle-aged woman who presented with a recurrent stroke[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(3): 237-239.
- Bellante F, Redondo Saez P, Springael C, et al. Stroke in thrombotic thrombocytopenic purpura induced by thyrotoxicosis: a case report[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1744-1746.
- Khodor S, Castro M, Menamara C, et al. Clopidogrel induced refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) successfully treated with Rituximab[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2016, 9(2): 76-79.
- Imanirad I, Rajasekhar A, Zumberg M. A case series of atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Clin Apher*, 2012, 27(4): 221-226.
- Downes KA, Yomtovian R, Tsai HM, et al. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident[J]. *J Clin Apher*, 2004, 19(2): 86-89.
- Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease[J]. *Proc NY Pathol Soc*, 1924(24): 21-24.
- 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11): 983-984.
- Roh EK, Vleugels RA, Hoang MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 39-2013. A 57-year-old woman with painful bullous skin lesions[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(25): 2438-2449.
- Tsai H-M. Current concepts in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Ann Rev Med*, 2006, 57: 419-436.
- 詹其林, 吴福红, 祝龙等. 血栓性血小板减少性紫癜 1 例报告并文献复习[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(5): 431-434.

(2018-12-06 收稿 2019-03-27 修回)