

以急性脑梗死起病的灾难性抗磷脂抗体综合征 1 例报道

张朋朋 葛彬

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)05-0517-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.05.016

灾难性抗磷脂抗体综合征短期内可出现多器官血栓形成,临床表现形式多样,病死率高。本研究报道 1 例青年女性脑卒中患者,在临床诊治过程中出现多器官梗死,最终确诊为灾难性抗磷脂抗体综合征,并进行相关文献复习。

1 病 例

患者,女,38 岁,既往因不孕在外院诊治为系统性红斑狼疮,自述治愈,并育有 1 孩。既往有脑梗死史,未正规诊治;有高血压病史,长期服用降压药物(具体不详),自述控制良好。患者 3 h 前出现左侧肢体麻木,无肢体无力,无进行性加重,症状呈持续性。查体:心率 78 次/min,血压 160/105 mmHg,身高 155 cm,体重 68 kg,神志清楚,言语可,精神差,略烦躁,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,双眼球活动正常,视野正常,伸舌居中,四肢肌容积正常,双侧肢体肌力正常,双侧肢体针刺痛觉正常,无自主运动,无共济失调,双侧病理征未引出,心肺听诊未见异常。NIH-SS 评分 0 分。辅助检查:颅脑计算机断层扫描(Computed tomography,CT)示右侧颞顶叶低密度灶,考虑脑梗死,左侧枕顶叶软化灶(图 1);胸部 CT 示双肺上叶肺大泡,左肺下叶小结节灶,建议年度随诊。入院诊断:脑梗死,高血压病 2 级极高危,予以阿司匹林+硫酸氢氯吡格雷片、阿托伐他汀钙片、阿加曲班、丁苯酞胶囊等药物治疗,并进一步完善检查。入院第 1 d 夜间出现左侧上肢舞蹈样动作,不能控制,予以氟哌啶醇口服,症状逐渐缓解;入院第 2 d 行颅脑磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)示右侧颞顶叶、左侧枕叶急性或亚急性期脑梗死表现,左侧放射冠、顶叶缺血灶及软化灶;左侧大脑中动脉闭塞(图 2)。血液检验:血常规示红细胞 3.64×10^{12} ,血红蛋白 101 g/L,血小板 114×10^9 ,白细胞 4.12×10^9 ,血沉 60 mm/h;血浆 D 二聚体 >10 mg/L,CA125 为 73 U/ml,大生化示总蛋白 55.85 g/L,白蛋白 22.94 mg/L,余生化指标未见明显异常。心脏彩超示左室松弛功能减退(轻度异常);肝胆胰脾肾彩超示右肾结石;颈部血管彩超示左侧颈总动脉内-中膜局限增厚;甲状腺彩超未见明显异常;入院第 4 d 出现腹痛,部位不明确,无明显腹膜刺激征,未予重视,症状逐渐加重,伴有尿液颜色加深,呈稻黄色,请胃肠外科及泌尿外科会诊,建议行腹部相关

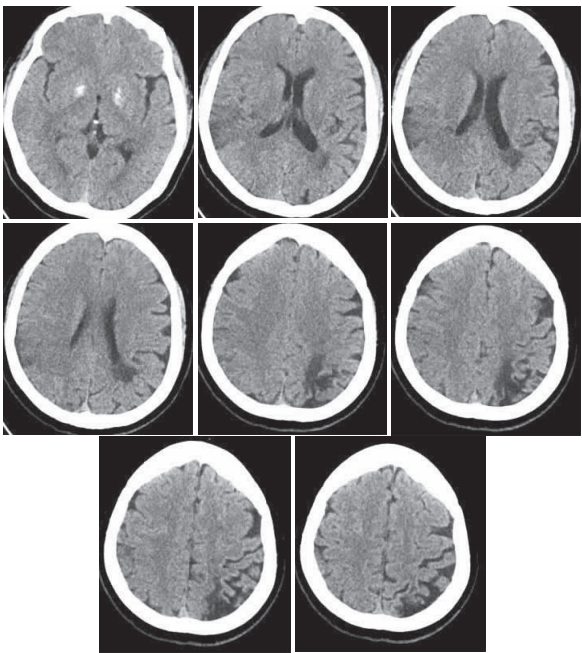


图 1 颅脑 CT 示右侧颞顶叶低密度灶,考虑脑梗死,左侧枕顶叶软化灶

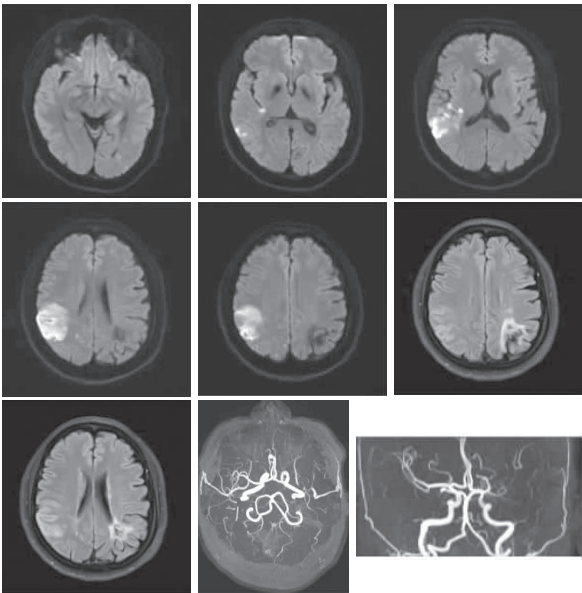


图 2 颅脑 MRI 示右侧颞顶叶、左侧枕叶急性或亚急性期脑梗死表现,左侧放射冠、顶叶缺血灶及软化灶;左侧大脑中动脉闭塞

B超检查,脐周、肠管+肠系膜上动脉、静脉、腹主动脉彩超示未见明显异常;子宫附件膀胱、阑尾、右肾、输尿管彩超示右肾结石,右肾静脉部分血流显示不清,建议进一步检查除外血栓。抗心磷脂抗体阳性(送外院机构检查)。右侧附件区占位进一步行妇科B超示右侧卵巢内见 $1.9\text{ cm} \times 1.8\text{ cm}$ 中低回声,建议结合临床;妇科医生考虑肿瘤可能性小,建议1月后复查;入院第6 d行输尿管增强CT示右肾静脉血栓形成,右肾梗死,脾梗死;右侧输尿管上段壁增厚,考虑炎症可能,右肾盂、上段输尿管轻度扩张伴右肾周围渗出性改变,右侧附件区占位;双下肺动脉分支栓塞(图3);建议进一步完善肺部计算机断层扫描血管成像(Computed tomography arteriography, CTA)检查及下肢血管彩超。患者及家属要求出院,到上级医院门诊进一步检查,外院行抗核抗体谱ds-DNA定量 227.71 IU/mL ,抗核抗体定量 $1:320$ 阳性,狼疮抗凝物比率(LA-TR)2.33,抗心磷脂抗体-IgG(ACL-IgG) 231.92 U/mL ,抗心磷脂抗体-IgM(ACL-IgM) 16.43 U/mL ,抗 β_2 糖蛋白1抗体IgG $>6100\text{ RU/mL}$,抗 β_2 糖蛋白1抗体IgM 12.9 RU/mL ,抗 β_2 糖蛋白1抗体IgA 3.0 RU/mL ;尿常规示红细胞 191.2 ,尿蛋白 4^+ ,尿潜血 2^+ 。复查血常规:红细胞 3.78×10^{12} ,血红蛋白 108 g/L ,血小板 83×10^9 ,白细胞 5.49×10^9 ;血浆D二聚体 $21.08\text{ }\mu\text{g/mL}$;复查肝肾功能较前未见明显变化。考虑抗磷脂抗体综合征随即到风湿内科进一步治疗,治疗2周后病情逐渐好转出院;1月后随访患者,无明显内科系统及神经系统后遗症,目前仍在后续治疗随访中。

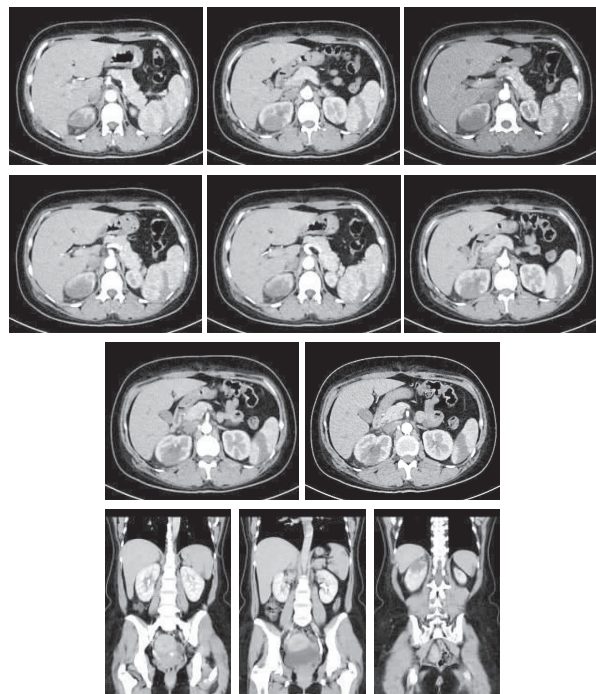


图3 输尿管增强CT示右肾静脉血栓形成,右肾梗死,脾梗死;右侧输尿管上段壁增厚,考虑炎症可能,右肾盂、上段输尿管轻度扩张伴右肾周围渗出性改变,右侧附件区占位;双下肺动脉分支栓塞

2 讨论

2006年更新的抗磷脂抗体综合征(Antiphospholipid antibody syndrome, APS)悉尼分类诊断标准,诊断APS必须至少有1项临床标准(静脉、动脉或小血管血栓,病态妊娠)和1项实验室标准才能成立,实验室检查抗磷脂抗体(Antiphospholipid antibody, aPL)主要包括抗心磷脂抗体(Anticardiolipin antibody, aCL)、抗 β_2 GPI抗体(Anti- β_2 GPI antibodies, a β_2 GPI)和狼疮抗凝物(LAC),对首次aPL检验阳性者必须在12周后进行复查,仍为阳性者方可确诊APS。灾难性抗磷脂抗体综合征(Catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)是APS最严重的类型,于1992年首次被描述,定义为在很短的时间内至少3个不同器官系统血栓形成,组织病理学证据为多个小血管闭塞和高滴度的抗磷脂抗体;可出现血小板减少、弥漫性血管内凝血、溶血性贫血;这个短时间段目前认为是1周,多次血栓事件不能超过1个月;CAPS非常罕见,影响不到1%的APS患者,其特征是在短时间内发生多个器官血栓形成。狼疮抗凝物和抗心磷脂抗体已被报道为与CAPS相关的主要抗体,病死率已接近50%。约62%的CAPS患者可见脑部受累,常见的表现包括短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attacks, TIA)、脑梗死、癫痫发作、头痛、抑郁、精神病和多发性硬化症等。该患者既往因不孕症到医院诊断系统性红斑狼疮,既往有脑梗死史,未正规诊治。本次因“左侧肢体麻木3 h”入院,诊断脑梗死,在院诊治期间出现肾梗死、脾梗死以及肺动脉血栓(行输尿管CT增强扫描提示肺动脉血栓形成,患者家属拒绝进一步检查),血小板进行性下降,抗磷脂抗体阳性;因存在创伤原因,没有进行病理学检查;该患者短期内出现脑、肾脏、脾脏、肺明确血栓性梗死,结合既往有系统系红斑狼疮史,排除活动性肿瘤可能,考虑本次为继发性灾难性抗磷脂抗体综合征。

脑梗死是指局部脑组织由于血液供应缺乏而发生的坏死。血管壁、血液成分和血压的改变均可造成脑动脉供血区缺血,其中最常见的是脑动脉粥样硬化,其次是各种原因造成的脑栓塞。动脉粥样硬化的程度随着年龄增长而加重,男性在40~50岁年龄段显著,女性则在60岁年龄段显著。40岁之前女性脑梗死患者少见,如出现脑梗死,需详细询问病史及查体,进一步查找少见原因引起。本例患者为抗磷脂抗体综合征的严重类型,临床罕见。

抗磷脂抗体(Antiphospholipid antibody, aPL)最初于1907年被Wasserman等人在梅毒血清反应生物学假阳性中发现,随着血清学技术的发展和普遍,发现它是1个多样化的抗体家族,1983年Harris等检出抗心磷脂抗体(Anticardiolipin antibody, aCL),并将其分为IgG, IgM, IgA三型,其中IgG型aCL最为特异。aPL在许多疾病中出现,如系统系红斑狼疮、梅毒、反复流产和其他免疫性疾病。Bowie等在1963年发现它可以导致血栓形成,而非出血的发生, aPL既有促凝血作用,也有抗凝血作用,至于为什么它的促凝血作用强于它的抗凝血作用,具体机制尚不清楚。1987年Hughes将临床上出现高凝状态、静脉和/或动脉血栓形成、妊娠并发症这种多系统受累的临床症状称为抗磷脂综合征

(APS)。aCL 被认为是 APS 最为标志性的抗体。APS 是一种系统性自身免疫性疾病,累及神经系统,临床上时有报道。神经系统损伤可能与免疫介导的血管、炎症和直接的神经元作用有关。抗磷脂抗体(aPL)可激活内皮细胞、血小板和凝血级联反应。与其他部位血管一样,抗磷脂抗体可以诱导脑部微血管内皮细胞的呈现活跃的炎症和高凝状态,微血管病变导致局部缺血,损伤血脑屏障。抗磷脂抗体促使白细胞粘附和补体激活进一步增加了血脑屏障的通透性,血脑屏障破坏使得外周抗体及细胞因子的进一步流入脑内,对神经元进一步产生不可逆性损伤。实验模型发现,aPL 中的抗 β_2 GPI 与脑神经元和星形胶质细胞膜结合,可导致细胞活力降低,这可能损害脑血管粥样硬化的正常抑制功能。aPL 能使小鼠脑神经纤维突触末梢发生去极化反应,它可能对人脑的突触产生同样的作用。aPL 可能通过谷氨酸受体过度激活产生神经毒性,也可能会通过与神经元细胞膜脂类物质的直接反应来损伤中枢神经。关于 aPL 在血栓形成中的作用很多,目前认为可能通过干扰正常的内源性抗凝机制,如抑制蛋白 C 途径及抗凝血酶;作用于血管内皮细胞诱导黏附分子和相关因子的表达;活化血小板;激活补体级联反应等。对于抗磷脂抗体阳性的相关性缺血性脑卒中,aPL 或狼疮抗凝物(LAC)与血小板和内皮细胞的受体之间存在相互作用,具体的作用机制尚不清楚。

在一项对照人群中发现 aCL 阳性比 aCL 阴性与缺血性脑卒中的 OR 为 43.1。欧洲相关文献研究发现,成人 APS 最初的发病表现为脑卒中或 TIA 发作占比约为 29.9%,并且脑卒中可反复发作,脑卒中直接导致的死亡也占有相当大的比例;1 个多中心前瞻性研究发现,成人系统性红斑狼疮患者 5 年内的死亡首位原因是血栓所致。在欧洲灾难性抗磷脂抗体综合征(CAPS)登记的 250 例患者中有 62% 的患者被观察到有神经系统的损伤,其中 114 例死亡病例中 13% 的死因是脑卒中。APS 患者动脉血栓形成最常发生在脑循环,并导致缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作,脑动脉损伤最常见为大脑中动脉闭塞,但也可以影响其他脑动脉区域。目前普遍认为中青年脑梗死患者较老年脑梗死患者的 aCL 阳性率显著性增高,其中以年轻女性为著。

灾难性抗磷脂抗体综合征的临床表现取决于血栓形成所影响的器官受累程度。发作中涉及的主要器官是肾脏(71%),其次是肺(64%)、大脑(62%)、心脏(51%)和皮肤(50%)。本例患者首先出现肢体麻木、舞蹈症、腹痛、血小板进行性减少、蛋白尿、低蛋白血症。诊断灾难性抗磷脂抗体

综合征的关键是排除可以同时或先后导致多个器官微血管系统损害的其他疾病,因此 CAPS 的鉴别诊断包括血栓性血小板减少性紫癜(Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、典型和非典型溶血性尿毒症综合征(Hemolytic uremic syndrome, HUS)、全身感染、恶性肿瘤、妊娠相关疾病、恶性高血压、肝素诱导的血小板减少症和药物诱导的血栓性微血管病。抗磷脂抗体(aPL)阳性已被认为是该鉴别诊断的关键点,但在 1%~12% 的健康人群中发现了 aPL。Rodriguez-Pinto 等学者总结了 1 篇 CAPS 相关综述,详细地探讨了 CAPS 的鉴别诊断,这篇综述将帮助我们如何从众多疾病中诊断 CAPS。

李佳等研究发现简化整体抗磷脂抗体综合征评分(Adjusted global antiphospholipid syndrome score, aGAPASS 评分)对抗磷脂抗体在系统性红斑狼疮患者中新发血栓风险的评估有较高的价值,并且操作简单,易于推广实施;aGAPASS 包括高脂血症 3 分,高血压病 1 分,aCL IgG 和 IgM 阳性 5 分,抗 β_2 GPI 抗体 IgG 和 IgM 阳性和 LAC 阳性分别为 4 分;评分最高 17 分。当评分 > 7 分,ROC 曲线具有最大的曲线下面积,灵敏度为 48.33%,特异度为 94.07%,并且单个患者随着评分的增加,血栓事件发生风险也提示增高。该评分有利于识别高危人群,对无血栓发生的抗磷脂抗体阳性患者,开展早期防治、改善预后有指导意义,以免发生血栓相关疾病。

CAPS 的生存率近年来有所提高,与医师的早期诊断和治疗有关。对于 CAPS 治疗,目前没有大规模的前瞻性研究,多来自于 CAPS 疾病的登记研究分析,目前专家共识建议在所有患者中使用抗凝和糖皮质激素,可以考虑使用血浆置换或静脉注射免疫球蛋白。对于继发于系统性红斑狼疮的患者,也应考虑添加环磷酰胺。对于静脉系统血管倾向于华法林的治疗。对于动脉系统脑卒中抗血小板聚集和/或者抗凝治疗并没有明确统一意见,两者皆可选择,或者联合应用。他汀类药物、抗疟疾药物、血管紧张素转换酶抑制剂和凝血酶抑制剂在抗磷脂抗体致病机制上有一定作用,但需要进一步研究。对于无症状抗磷脂抗体阳性患者或复发性抗磷脂抗体的治疗方案仍不明确。

青年女性,既往有系统红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)病史、不孕症、不明原因流产史、反复血栓病史的患者,需要考虑到抗磷脂抗体综合征,进行自身免疫抗体检查,以免漏诊。

(2023-03-03 收稿)