

灾难性抗磷脂综合征 1 例诊治报告^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 陶玉 张胜桃 于飞 沈桂芬 叶丛^{*}, 武汉 430000

关键词 灾难性抗磷脂综合征

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180624

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是自身免疫介导的,以反复动静脉血栓形成、习惯性流产、持续抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)阳性为特征的一组临床综合征^[1]。其中有 1% 的患者呈现爆发性的多发小血管血栓形成、出现多器官受累的临床表现,称为灾难性抗磷脂综合征(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)^[2]。欧洲抗磷脂论坛于 2000 年建立了 CAPS 注册系统,用于登记全球自 1992 年至今的 CAPS 患者,并定期发布相关临床数据的分析。现分享 1 例 CAPS 患者诊治经验,探讨其临床特征及诊治思路,以期提高该病的早期诊断率并降低该病的死亡率。

病例资料

患者女,23 岁,因“双下肢水肿、泡沫尿 2 年,突发左下腹痛伴左下肢肿胀 15d”于 2017 年 10 月 12 日至华中科技大学同济医学院附属同济医院就诊。患者于 2 年前因下肢水肿、泡沫尿于外院就诊,查抗核抗体 ANA(+)(滴度不详),行肾脏穿刺病理检查:肾小球膜性病变,考虑狼疮性肾炎 V 型。诊断为:系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE),狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN),继发性肾病综合征。予以口服糖皮质激素及免疫抑制剂他克莫司治疗。今年 5 月患者自行停药,服用中药(具体不详)。15 d 前患者受凉后低热,自行口服“感冒药”(具体不详)后热退,但随即出现左下腹痛,左下肢肿胀、皮温升高。第二日腹痛及左下肢肿胀明显加重,行走受限,不伴呼吸困难、胸痛、头痛等症状。患者就诊于深圳市宝安区人民医院,当时体格检查示:左下腹压痛,无反跳痛,左足背动脉搏动减弱,左腿肿胀,皮肤紧绷。急诊彩超示:下腔静脉内血栓形成;左侧髂总静脉、髂内、髂外静脉内血栓形成(闭塞),右侧髂内静脉管腔内血栓(部分)。左下肢股

总、股深静脉、股浅静脉管腔内血栓形成,左下肢腓静脉及胫前、胫后静脉内血流缓慢。全主动脉 CTA 示:下腔静脉(第二肝门水平下方以远)及左侧髂总、左侧髂内外静脉血栓形成;右下肺动脉及基底支血栓形成,见图 1。抗心磷脂抗体阳性。凝血四项检测:血浆凝血酶原时间(PT)11.0 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)33.2 s,凝血酶时间(TT)15.3 s,血浆纤维蛋白原(FIB)11.23 g/L, D-二聚体 7.94 mg/L。尿总蛋白 4766.4 mg/24h。外院诊断为 SLE, LN, CAPS。介入科、外科会诊难以放置滤网,不建议手术治疗。遂予以大剂量糖皮质激素冲击(甲泼尼龙 1 g, 1 次/d, × 3d),静脉免疫球蛋白 400 mg/kg, × 3d,环磷酰胺 400 mg × 2 次(具体分次或连续不详),抗凝治疗(肝素钠 5 d,继以低分子肝素皮下注射),及对症支持治疗。治疗后患者腹痛有所好转,但左下肢肿胀,皮温升高等情况未见改善,遂于 2017 年 10 月 12 日转入我院。



图 1 主动脉 CTA(箭头所指为肺动脉血栓)

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No:81501415);武汉市科技计划项目(No:2017060201010184)

^{*}通信作者:叶丛, E-mail: yecong2011@163.com

入院体格检查:生命体征平稳,外周皮肤未见明显瘀斑瘀点,双肺呼吸音清,未及明显干湿性啰音,心音有力,律齐,未及明显心脏杂音。左下腹无明显压痛、反跳痛,左侧肢体肿胀,皮温增高,左足背动脉搏动减弱,见图2A。辅助检查:风湿全套:抗核抗体 ANA 1:100 核颗粒型,抗 Ro-52 抗体阳性,抗组蛋白抗体弱阳性,余阴性。抗中性粒细胞胞浆抗体 阴性。直接抗人球蛋白试验 弱阳性。狼疮抗凝物测定:提示存在大量狼疮抗凝物。血沉(ESR) 117 mm/h, C 反应蛋白(CRP) 正常。血总蛋白 53.4 g/L,白蛋白 21.6 g/L,总胆固醇 11.01 mmol/L。血常规:白细胞计数 $16.99 \times 10^9/L$,中性粒细胞 90.3%,淋巴细胞 7.2%,血红蛋白 108 g/L,红细胞压积 32.4%,血小板计数 $341 \times 10^9/L$ 。患者已于外院行抗凝、大剂量糖皮质激素冲击、静脉免疫球蛋白治疗,下肢肿胀仍无明显好转,遂考虑行血浆置换治疗。经患者同意,予以血浆置换 3 次,隔日 1 次,每次置换一个治疗量 2 400 mL,共计 7 200 mL,并继续抗凝,予肝素钠 12 500 U 静脉滴注,1 次/d,华法令 1.5 mg 口服,1 次/d,肝素钠与华法令重叠 3 d 后复测国际标准化比值(INR) 2.09,遂停用肝素钠,予糖皮质激素(地塞米松 10 mg 静脉滴注,1 次/d)及环磷酰胺(200 mg 静脉滴注,1 次/周)治疗。1 周后患者左下肢肿胀明显缓解,皮温正常,足背动脉搏动明显,双下肢基本对称,见图 2B。2017 年 10 月 17 日和 2017 年 10 月 21 日分别复查 INR 为 0.92、1.30,予以华法令加量为 2.25 mg,1 次/d。2017 年 10 月 27 日复查 aPL 阴性。凝血功能:PT 30.7 s, INR 2.92, APTT 48.3 s, FIB 3.37 g/L, D-二聚体定量 1.53 $\mu\text{g/mL}$ 。出院口服泼尼松 40 mg,1 次/d,华法令 2.25 mg,1 次/d,嘱患者穿弹力袜,定期监测凝血功能,1 月后来院复查 aPL、血管彩超、尿常规等指标。

讨 论

本例患者病情能够有效控制,可能源于以下几点:①及时就医,患者发病 1 d 便迅速就医,发现了全身多处静脉血栓,此时尚未出现大多数病例中报道的血小板减少,减轻了后续抗凝治疗的难度;②诊治及时,首诊医院能正确诊断 CAPS,及时予以抗凝、大剂量糖皮质激素冲击、抗感染等治疗;③本例患者经过了抗凝、糖皮质激素、静脉免疫球蛋白治疗后,体内仍存在大量狼疮抗凝物,最终联合了血浆置换的方法使病情得到有效控制。



注:A:治疗前左下肢肿胀;B:治疗后左下肢肿胀明显好转

图2 患者下肢肿胀治疗前后改变

目前认为 CAPS 发病机制与 APS 发病机制有一定重叠。APS 由先天性的易感因素和后天的固有免疫、获得性免疫共同作用致病^[3]。aPL 的存在可能是第一次打击,增加患者血栓形成的风险,加上炎症风暴形成第二次打击最终致病。其中参与的因素包括炎症因子、补体系统、内皮细胞、氧化应激等^[2,4-6]。研究显示,微生物产物和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合内皮细胞上的 Toll 样受体 4 (TLR-4) 产生细胞内信号,激活 NF- κ B 信号通路,促进内皮细胞血管细胞黏附分子的表达,并释放促炎细胞因子^[7]。抗 β 2-糖蛋白 1 抗体通过髓样分化蛋白 MyD88 信号通路直接激活内皮细胞。补体激活产物 C3a 和 C5a 可以升高趋化因子和组织因子,激活单核细胞、中性粒细胞、血小板,从而释放促炎因子,启动黏附与促凝状态。补体丝氨酸蛋白酶通过 TLR 途径将凝血酶原剪切为凝血酶,凝血酶又可以通过剪切补体 C3 形成 C5 转化酶,发挥促凝作用。既有的微血栓可以升高纤维蛋白酶激活因子抑制物,从而进一步促进血栓形成。补体系统与促凝系统相互促进最终导致血栓形成^[8]。

根据全球 CAPS 注册系统统计, CAPS 患者中 69% 为女性, 28.2% 的患者继发于 SLE, 仅次于原发性 APS。65% 的患者发病都有诱因, 最常见的是感染(49%), 老年人中肿瘤(33%) 也很常见^[9]。狼疮活动也是发病的诱因之一, 但仅占 3%。受累器官最常见的依次为肾(73%), 肺(60%)、脑(56%)、心脏(50%)、皮肤(47%)^[10]。患者多为多器官或系统受累。有 SLE 基础疾病的患者发病年龄更低, 死亡率也更高^[11]。本例患者有 SLE 基础病史, 继发性肾病综合征, 白蛋白降低、高胆固醇血症、大量蛋白尿, 本身血栓形成风险高于普通人。近期出现前驱感染, 且之前自行停用控制狼疮病情活动的药物, 导

致狼疮病情活动,这两个因素共同诱发了 CAPS,且病情进展迅速。

CAPS 的诊断标准:①有 3 个或更多器官、系统或组织受累的证据;②多器官受累表现同时发生或 1 周内接连发生;③组织学证实有至少 1 个器官的小血管闭塞;④间隔 12 周至少 2 次实验室检查证实有 aPL 存在(狼疮抗凝物或抗心磷脂抗体)。确诊需满足以上全部 4 条标准。疑诊需包括以下任一条件:①满足标准 2、3、4,但仅累及 2 个器官、系统或组织;②满足标准 1、2、3,但 aPL 未能间隔 12 周复测阳性;③满足条件 1、2、4;④满足条件 1、3、4,虽予以抗凝治疗,但第三个器官受累仍在 1 周以上,1 个月以内出现。CAPS 的诊断还需与其他微血管病性溶血性贫血相鉴别,如弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)、血栓性血小板减少症(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、重度先兆子痫患者并发溶血、肝酶升高、血小板减少综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets, HELLP)^[12]。CAPS 的早期诊断对疾病预后至关重要。首先,临床医生需详细了解患者现有的血栓情况及既往是否有血栓或 APS、SLE 等疾病史。充分问诊寻找可能的诱因,如感染、恶性肿瘤、用药情况、避孕或外伤等。进行全面的体格检查评估患者的生命体征,可能的血栓形成位置,心肺功能及是否有恶性疾病可能。完善相关的实验室检查及影像检查,包括血红蛋白、血小板计数、肝肾功能、aPL、凝血功能、ADAMTS13。HIT 患者血小板减少发生在肝素使用后,血小板减少和血栓栓塞是 HIT 的主要表现,可通过 4Ts 临床评分、肝素诱导的血小板聚集试验和血小板血清素释放试验评估患病的可能性^[13]。TTP 患者以微血管性溶血性贫血、血小板减少、相关脏器受累为主要特征。典型临床表现为五联征:微血管性溶血性贫血、血小板减少性紫癜、神经精神异常、肾脏受累和发热。血涂片中破碎红细胞增多,血清乳酸脱氢酶升高,血浆 ADAMTS13 活性降低,检出 ADAMT13 抑制物有助于 TTP 诊断^[14]。HELLP 综合征是子痫前期并发溶血、肝酶升高和血小板减少,外周血涂片可见变形红细胞,血清间接胆红素升高^[15]。本例患者既往已确诊 SLE、LN、继发性肾病综合征,本次以腹痛、下肢肿胀为首发症状,通过后续的检查发现了肺、外周血管、腹部血管 3 个部位同时受累,结合 aPL 阳性,血中可检测到大量狼疮抗凝物,通过直接抗人球蛋白

试验、血常规、肝功能等检查排除了溶血性贫血、HIT 等其他微血管形成疾病后,可考虑诊断为 SLE、LN,并临床拟诊为继发性 CAPS^[16]。

CAPS 虽发病率低,但死亡率高达 39%^[17]。目前对于 CAPS 的治疗也没有统一标准,治疗方法包括抗凝、大剂量糖皮质激素、静脉免疫球蛋白、血浆置换^[18],个别病例还有使用环磷酰胺、利妥昔单抗等报道^[19~21]。本例患者在外院经过了抗凝、糖皮质激素、静脉免疫球蛋白治疗后,体内仍存在大量狼疮抗凝物,遂进行了血浆置换治疗。血浆置换是将患者体内的大量血浆引至体外并去除,而把新鲜冰冻血浆、白蛋白、平衡液等回输体内的方法^[22]。血浆置换不仅能去除血浆中的大分子物质,包括自身抗体、aPL、细胞因子等,还能补充白蛋白、抗凝血酶等。通过有效的血浆置换治疗,患者症状明显好转,出院前复查狼疮抗凝物已转为阴性。该患者的治疗也与目前国际上推荐的治疗方案一致。根据 CAPS 注册系统 522 例病例分析,对 CAPS 的治疗通常是多种治疗方式联合,最常用到的治疗措施是抗凝联合糖皮质激素治疗,占 19%,抗凝、糖皮质激素联合血浆置换/静脉免疫球蛋白紧随其后,占 18%,单独抗凝治疗占 12%。单独分析每项治疗措施,只有抗凝治疗可降低死亡率,但结合抗凝、糖皮质激素、静脉免疫球蛋白和/或血浆置换三联治疗可获得最高的生存率(70%)^[2]。2001~2005 年间 CAPS 患者的死亡率较 2001 年前的 CAPS 患者减少了 20%,主要原因就是在抗凝、糖皮质激素治疗的基础上增加了血浆置换、静脉免疫球蛋白治疗^[23]。因此 CAPS 工作组推荐抗凝、糖皮质激素、血浆置换/静脉免疫球蛋白三联治疗 CAPS(推荐等级 B),对于患 SLE 或其他风湿免疫系统疾病的患者,推荐抗凝、糖皮质激素、血浆置换/静脉免疫球蛋白及免疫抑制剂四联治疗方案(推荐等级 D)^[2]。除了上述的 4 种方法,还有部分药物可以考虑使用,如羟氯喹、利妥昔单抗、依库单抗(Eculizumab)、雷帕霉素、去纤维蛋白多核苷酸(Defibrotid)。研究显示,在注射了 aPL 的小鼠中,羟氯喹可减轻血栓的程度并抑制血小板激活,减少狼疮抗凝物复合体 aPL- β 2GPI 结合到磷脂膜上,甚至逆转狼疮抗凝物与人胎盘合体滋养层细胞的结合^[24,25]。利妥昔单抗可有效降低 C20 + B 淋巴细胞,进而减少其释放的各类促炎因子^[20]。根据 CAPS 注册系统的分析,有 20 例患者接受了利妥昔单抗治疗,75% 的患者痊愈。但有报道显示利妥昔单抗治疗 APS 的过程中会出现严重的副反应,如

血小板减少、溶血性贫血、皮肤溃疡等^[20]。所以仅在部分有显著血液学、微血栓、微血管病表现的患者中可尝试使用。依库单抗是人源型补体 C5 单克隆抗体,可阻止补体系统的激活,抑制对单核细胞、中性粒细胞的趋化,减少血小板的激活^[26]。目前仅有 6 例 CAPS 患者使用依库单抗的报道,4 例存活,2 例死亡^[11]。雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路可抑制内皮细胞增殖,减少 aPL 引起的血管病变,阻止 T、B 细胞的激活^[27],在 CAPS 的治疗中亦有报道^[28]。去纤维蛋白多核苷酸是腺苷受体激动剂,可抑制凝血酶诱导的血小板聚集以及促凝血素的合成,调节肿瘤坏死因子(TNF)、凝血酶、白介素 2(IL-2)等^[29],目前仅有 1 例 CAPS 患者使用了去纤维蛋白多核苷酸的报道,该患者获得完全缓解^[30]。以上药物使用的病例数有限,是否真正有效仍需进一步的机制研究及临床队列研究。

参考文献

- Gomezpuerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome[J]. J Autoimmun, 2014, 48-49(2): 20-25.
- De Jesus GR, Agmonlevin N, De Andrade CA, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(8): 795-813.
- Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome[J]. Thromb Res, 2009, 123(3): S4-S9.
- Wendy L. Complement and the antiphospholipid syndrome[J]. Curr Opin Hematol, 2011, 18(5): 361-365.
- Barratdue A, Floisand Y, Lang HE, et al. Complement activation is a crucial pathogenic factor in catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. Rheumatology, 2016, 55(7): 1337-1339.
- Bontadi A, Ruffatti A, Falcinelli E, et al. Platelet and endothelial activation in catastrophic and quiescent antiphospholipid syndrome[J]. Thromb Haemost, 2013, 110(05): 901-908.
- Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, et al. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(4): 365-374.
- Go EJ, Neil KM. The catastrophic antiphospholipid syndrome in children[J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29(5): 516-522.
- Garciaarrasco M, Mendozapinto C, Maciasdiaz S, et al. The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(11): 1066-1071.
- Wiedermann FJ, Lederer W, Mayr AJ, et al. Prospective observational study of antiphospholipid antibodies in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome; comparison with catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. Lupus, 2003, 12(6): 462-467.
- Rodriguezpinto I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS registry[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(12): 1120-1124.
- Cervera R, Rodriguezpinto I. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary[J]. Lupus, 2014, 23(12): 1283-1285.

- 赵永强. 肝素诱导的血小板减少症诊断与治疗常见问题[J]. 中国实用内科杂志, 2013(5): 366-368.
- 卢博, 刘泽林, 王欣, 等. 非典型血栓性血小板减少性紫癜临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2015(3): 213-216.
- 朱毓纯, 杨慧霞. HELLP 综合征诊断和处理的循证进展[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(4): 257-259.
- Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry" [J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(04): 333-338.
- Cervera R. CAPS Registry[J]. Lupus, 2012, 21(7): 755-757.
- Titecabeauport D, Salle V, Kontar L, et al. Plasma exchange in the management of catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. Case Rep Crit Care, 2016, 2016(4): 1-3.
- Espinosa G, Berman H, Cervera R. Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(11): 664-668.
- Berman H, Rodriguezpinto I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. [J]. Autoimmun Rev, 2013, 12(11): 1085-1090.
- Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, et al. Eculizumab induces sustained remission in a patient with refractory primary catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. J Clin Rheumatol, 2015, 21(6): 311-313.
- 梁彩霞, 李先梅, 张友山, 等. 血浆置换治疗重症原发免疫性血小板减少症的临床观察[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(6): 473-474.
- Rodriguezpinto I, Espinosa G, Cervera R, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: the current management approach[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016, 30(2): 239-249.
- Schreiber K, Breen K, Parmar K, et al. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies [J]. Rheumatology, 2018, 57(1): 120-124.
- De Carolis S, Botta A, Salvi S, et al. Is there any role for the hydroxychloroquine (HCQ) in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome (APS) treatment [J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(9): 760-762.
- Veliksachner C, Lederer W, Wiedermann FJ, et al. Eculizumab and renal transplantation in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome: effect of heparin on complement activation [J]. Lupus, 2011, 20(7): 772.
- Oaks Z, Winans T, Caza T, et al. Mitochondrial dysfunction in the liver and antiphospholipid antibody production precede disease onset and respond to rapamycin in lupus-prone mice[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(11): 2728-2739.
- Mora-Ramírez M, González-Pacheco H, Amezcua-Guerra L M. Stents Coated With Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors (mTOR) Appear to Be the Best Choice in Patients With Antiphospholipid Syndrome and Myocardial Infarction [J]. J Clin Rheumatol, 2016, 22(5): 281.
- Bayik M, Akoglu T, Tuglular TF, et al. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with defibrotid [J]. Am J Hematol, 2010, 43(1): 74-75.
- Unlu O, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: candidate therapies for a potentially lethal disease[J]. Annu Rev Med, 2017, 68(1): 287-296.

(2017-11-19 收稿 2018-04-19 修回)