

诊疗经验

免疫性血小板减少症 1 例的诊断治疗思考

武汉市东西湖区人民医院 毛汉文 储定改* 魏光辉 黄璟 余丽娟, 武汉 430030

关键词 免疫性血小板减少症; 干燥综合征; 扁桃体炎

中图分类号 R558⁺.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200621

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenic, ITP) 是一种常见的血液疾病。对原发性 ITP, 目前尚无特殊检测方法, 仍采取临床排他性诊断检测^[1]。本文报道 1 例 ITP 患者的诊治经过和体会。

患者男, 15 岁, 因“鼻出血半个月”于 2018 年 8 月 29 日入住武汉市东西湖区人民医院。患者入院半个月前, 无明显诱因出现鼻腔出血, 间断性、少量, 未予重视。1d 前在当地县医院查血小板计数 (PLT) $10 \times 10^9/L$, 今天在我院门诊查 PLT $6 \times 10^9/L$ 。患者半个月来, 无发热、咳嗽、咳痰、咯血, 无胸痛、心悸, 无腹痛, 无关节肿痛。起病以来, 精神可, 饮食睡眠正常, 大小便正常。

既往病史, 1 岁 2 个月时因皮肤出血点, 紫癜, 在武汉市儿童医院查 PLT 减少, 并做过骨髓象检查, 诊断为“血小板减少症”, 口服泼尼松治疗, 1 个月后血小板恢复, 后停药未复发。无其它疾病史。

入院体格检查: T 36.2℃, P 89 次/min, R 20 次/min, BP 112/64 mmHg。神志清楚, 查体合作, 全身皮肤巩膜无黄染, 浅表淋巴结无肿大。颈软, 气管居中, 甲状腺不大。胸骨无压痛。双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音。心率 89 次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, Murphy 征(-), 肾区无叩击痛, 肠鸣音正常。双下肢无水肿, 肌力、肌张力及感觉正常。

辅助检查血常规: 血红蛋白 (Hb) 155 g/L, 白细胞计数 (WBC) $5.2 \times 10^9/L$, 中粒细胞 (N) 75.2%, 淋巴细胞 (L) 22.7%, 单核细胞 (M) 2.1%, PLT $4 \times 10^9/L$, 丙氨酸转氨酶 (ALT) 21 U/L, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 24 U/L, TP 84.5 g/L, 白蛋白 50.1 g/L, 球蛋白 34.4 g/L, 总胆红素 (TBil) 13.4 $\mu\text{mol/L}$, 血电解质正常, 高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 0.4 mg/L, 凝血功能 (PT, APTT, TT, F1g, D-二聚体) 正常。血 HBVAg 5 项、HCV、HIV 均阴性。免疫全套 IgG 16.5 g/L, IgA

2.2 g/L, IgM 1.3 g/L, 补体 C3 1.21 g/L, C4 0.2 g/L, ANA 1:320 核颗粒型阳性, 抗 SSA 阳性, 抗 SSB、抗 R0-52 抗体阴性, 狼疮抗凝物 RVVT 筛选比值 1.38 (正常值 < 1.2)、标准化比值 1.29 (正常值 < 1.2), 提示存在小量狼疮抗凝物。抗心磷脂抗体、抗 β_2 -糖蛋白抗体均正常, 抗中性粒细胞胞浆抗体胞浆型、核周型均阴性, 抗肾小球基底膜抗体阴性。彩超脾脏厚 4.3 cm。胸部 CT 肺未发现异常, 纵隔、肺门淋巴结无肿大, 双侧腋窝见多个小淋巴结。骨髓象: 增生活跃, 粒系: 红系 = 2.3:1, 巨核细胞增生, 全片见巨核细胞 16 个, 其中成熟产血小板巨核细胞 2 个, 巨核细胞发育成熟障碍。诊断: 原发性 ITP。给予地塞米松 40 mg/d, 静脉滴注, 连续 4 d, 静脉免疫球蛋白 27.5 g/d, 静脉滴注, 连续 5d, 复查 PLT $117 \times 10^9/L$, 患者出院, 改口服甲泼尼龙, 32 mg/次, 1 次/d, 每周减 4 mg/d。2 个月后查 PLT $70 \times 10^9/L$, 停药。

患者 12 月上旬, 停用肾上腺糖皮质激素治疗大约 1 个月, 因受凉后出现咽痛, 在当地医院查 PLT $20.0 \times 10^9/L$, 于 2018 年 12 月 8 日再次入院, 检查 WBC $14.9 \times 10^9/L$, N 83%, L 9.8%, M 7.2%, Hb 155 g/L, PLT $16 \times 10^9/L$ 。EBV-DNA、CMV 均阴性。仍诊断: 原发 ITP, 再次口服甲泼尼龙 40 mg/d, 1 次/d, 7d 后复查 PLT $59 \times 10^9/L$ 出院。1 周后 PLT 又降至 $28 \times 10^9/L$, 加用血小板生成素受体激动剂艾曲泊帕 (eltrombopagolamine) 片剂 25 mg/次, 1 次/d, 口服 3 周后, 查 PLT $25 \times 10^9/L$ 。遂在 2019 年 1 月 12 日来门诊随访: 检查扁桃体 III 度肿大, 充血, 表面附着脓性分泌物, 考虑到可能是血小板减少的诱因, 建议耳鼻喉科就诊, 耳鼻喉科诊断“慢性扁桃体病灶”, 在输注同血型血小板制剂 1 人份后, 查 PLT $84 \times 10^9/L$, 血小板收缩功能和聚集功能均正常条件下, 切除了两侧肿大的扁桃体, 用刀划开切除下来的扁桃体, 见内包裹着满满稀稠的脓性分泌物, 细菌培养为 A 群 β 溶血性链球菌。术后, 每日早上 8 时口服泼尼松

* 通信作者: 储定改, E-mail: 1585880076@qq.com

25 mg/次,14d后,查PLT $102 \times 10^9/L$,第21天PLT $157 \times 10^9/L$,泼尼松开始每3周减5 mg/d,PLT维持在 $(130 \sim 192) \times 10^9/L$ 之间,当3个月后泼尼松减为口服10 mg/d时,PLT降至 $88 \times 10^9/L$ 。

2019年6月再次门诊随访,检查淋巴细胞亚群如下:总T淋巴细胞(CD3+,CD19-) 47.0% (正常值62.6% ~ 76.7%),绝对值500个/ μL (955 ~ 2860个/ μL);辅助/诱导性T淋巴细胞(CD3+CD4+)15.0%,绝对值157个/ μL (550 ~ 1440个/ μL);抑制/细胞毒性T淋巴细胞(CD3+CD8+)29% (19.2% ~ 33.6%),绝对值303个/ μL (320 ~ 1250个/ μL);Th/Ts 0.52 (正常值0.947 ~ 2.128);总B淋巴细胞27% (正常值8.48% ~ 14.52%),绝对值296个/ μL (90 ~ 560个/ μL);NK细胞(CD3-/CD16+ NK56+)27% (9.5% ~ 23.5%),绝对值304个/ μL (150 ~ 1100个/ μL)。复查风湿全套ANA 1:320核颗粒型阳性,抗SSA抗体阳性,其余风湿各项均为阴性。考虑上面两项抗体长期阳性,则行头颈部ANT位动态显像(60s/F \times 30),Matrix 128,在静脉注射99m TcO₄后,唾液腺动态显像:双侧腮腺摄取功能大致正常,排泌通畅,对酸性刺激反应良好。双侧颌下腺显影淡,形态轮廓不清晰,舌下含服维生素C后,双侧颌下腺显影终淡,诊断双侧颌下腺功能受损。结合以上临床特点,诊断:干燥综合征,遂将泼尼松改为早上口服,20 mg/d,3周后查PLT $126 \times 10^9/L$ 。6周后PLT $169 \times 10^9/L$,泼尼松减量至15 mg/d,3个月后减至10 mg/d,6个月后减至5 mg/d,现口服泼尼松5 mg/d已9个月,PLT维持在 $128 \times 10^9/L \sim 172 \times 10^9/L$,患者就读于高中,在校打篮球,保持健康生活习惯。

讨 论

ITP是由免疫因素介导的血小板减少。分为原发性(也称特发性)与继发性,原发性ITP即缺乏任何明确的或潜在的始动病因,而临床上,多数ITP经过询问病史和体格检查及实验室检查能够发现病因(即继发性ITP),如自身免疫性疾病系统性红斑狼疮^[2]、干燥综合征^[3]、病毒感染^[4](HCV,EBV,CMV,水痘病毒,风疹病毒,H1N1流感病毒),幽门螺杆菌^[5]及药物反应等^[6]。

ITP是由针对血小板膜抗原的自身抗体(抗血小板膜糖蛋白)引起^[7],通过分子模拟,触发B细胞自身反应,是一种抗原交叉反应,被覆抗体的血小

板,在单核巨噬细胞系统(尤其是在脾脏)的清除增加,寿命缩短;也可能是对骨髓巨核细胞产生的抑制作用。有研究报道,某些病例是由细胞毒T细胞作用介导,直接破坏血小板^[7]。本例从诊治过程看,患者存在轻度自身免疫性疾病干燥综合征和慢性扁桃体病灶,扁桃体炎发作诱发了ITP。诊治初,按原发性ITP治疗给予激素、静脉免疫球蛋白及血小板生成素激动剂,疗效差。体格检查后发现慢性扁桃体炎病灶,可能是ITP的诱因,切除病灶性扁桃体后,仅用较小量泼尼松,PLT即升至正常值,这与文献报告一致^[8]。Thompson等^[8]研究发现,作为慢性感染和炎症来源的扁桃体病灶触发ITP,切除扁桃体病灶后1周,PLT迅速上升。该研究认为约60%患者在诊断ITP之前1个月内有前期感染史,但没有全身症状,是亚临床型、惰性的炎症过程。而慢性ITP复发的特征通常与感染一致,可在再发的急性感染时伴随慢性ITP的加重。慢性扁桃体炎是引起ITP复发或更严重过程的始动因素。本例在逐渐减少每日泼尼松剂量中,发现激素依赖性,结合多次ANA1:320阳性,抗SSA抗体阳性,通过唾液腺分泌动态显像发现患者存在自身免疫性疾病“干燥综合征”,从而采用小量泼尼松维持治疗,ITP未复发。因此,应认真鉴别ITP原发性与继发性。

本研究发现:①患者第1次因血小板减少症住院时,发现ANA1:320核颗粒型阳性,抗SSA阳性,体内存在小量狼疮抗凝物,应进一步排查风湿免疫性疾病继发的ITP可能,不应采用“观察”的方法,直至多次复发,观察到患者存在“激素依赖性”之后才确定正确的诊断;②诊治中未做血小板糖蛋白特异性自身抗体(用流式细胞术检测外周血血小板膜上5项抗体[GPⅩ(CD42a),GPⅠb(CD42b),GPⅡb(CD41),GPⅢa(CD61),GMP140(CD61P)]^[9]的检测,该检测对抗体介导的ITP有效高的特异性,可鉴别免疫性与非免疫性血小板减少,但无法区分原发性还是继发性ITP^[1]。本例在治疗中给患者服用艾曲泊帕,艾曲泊帕的适应证是对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的成人和12岁以上儿童慢性免疫性(特发性)ITP患者,使PLT升高以减少或防止出血。中国ITP诊治指南(2020年版)中,艾曲泊帕是原发性ITP的二线治疗用药^[1]。而本例并非原发性(特发性)ITP,是继发于感染和自身免疫性疾病,在明确了ITP病因后立即停用艾曲泊帕。

(下转第524页)

是否罹患甲亢。

Graves病所致甲亢的治疗方法包括抗甲状腺药物、 I^{131} 治疗和手术治疗,其中手术治疗的根治效果最好。考虑到本例患者因甲亢并发室颤,同时患者甲状腺肿大明显,TRAb显著升高,所以建议该患者在使用抗甲状腺药物控制甲亢后,进一步手术治疗以便更有效的根治甲亢,防止甲亢复发。但患者及家人不愿接受手术治疗,因此采取继续抗甲状腺药物控制甲亢。在既往的病例报道中,虽然多是建议类似患者采用手术治疗甲亢,但最终临床医生根据患者的意愿分别采用上述的三种方法之一治疗甲亢。

本病例提示甲亢 Graves病可以在没有低钾血症或潜在心血管疾病的情况下诱发室颤,但极其罕见。尽管室颤是甲亢非常罕见的并发症,但因为其严重危及生命,所以应加以重视。对于没有找到常见病因的室颤患者,要注意筛查和排除甲亢。

参考文献

- Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(20):1473-1482.
- 周淑清,沈涛. 脓毒症新发心律失常的临床调查[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(6): 478-481.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7):501-509.
- Fisher J. Thyrotoxic periodic paralysis with ventricular fibrillation[J]. *Arch Intern Med*, 1982, 142(7):1362-1364.
- Boccalandro C, Lopez-Penabad L, Boccalandro F, et al. Ventricular fi-

- brillation in a young Asian man[J]. *Lancet*, 2003, 361(9367):1432.
- Loh KC, Pinheiro L, Ng KS. Thyrotoxic periodic paralysis complicated by near-fatal ventricular arrhythmias[J]. *Singapore Med J*, 2005, 46(2):88-89.
- 高霞,韩辉,景斐,等. 低钾血症的鉴别诊断[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(4):268-271.
- Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality[J]. *Thyroid*, 2002, 12(6):483-487.
- 陈贵,蔡鸣. 急性心肌梗死伴甲亢合并恶性心律失常一例[J]. *中国疗养医学*, 2015, 24(4):438-439.
- Ando T, Henmi T, Haruta D, et al. Graves' disease complicated by ventricular fibrillation in three men who were smokers[J]. *Thyroid*, 2011, 21(9):1021-1025.
- Kobayashi H, Haketa A, Abe M, et al. Unusual Manifestation of Graves' Disease: Ventricular Fibrillation[J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(3):207-212.
- Chatterjee S, Nautiyal A, Mukherjee JT, et al. Life threatening ventricular fibrillation - an initial manifestation of Graves' disease[J]. *Resuscitation*, 2009, 80(9):1085-1086.
- Brooks MJ, Pattison DA, Teo EP, et al. Amiodarone-induced destructive thyroiditis associated with coronary artery vasospasm and recurrent ventricular fibrillation[J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(1):65-67.
- Ueno A, Yamamoto T, Sato N, et al. Ventricular fibrillation associated with early repolarization in a patient with thyroid storm[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2010, 29(2):93-96.
- Qu Z, Weiss JN. Dynamics and cardiac arrhythmias[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(9):1042-1049.
- Kulairi Z, Deol N, Tolly R, et al. QT Prolongation due to Graves' Disease[J]. *Case Rep Cardiol*, 2017, 2017:7612748

(2019-08-27 收稿 2020-11-15 修回)

(上接第521页)

参考文献

- 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8):617-623.
- Yuan L, Shiju C, Yuechi S, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(50):e5565.
- Ya-Hui H, Peng-Fei Z, Guang-Feng L, et al. Elevated plasma P-Selectin Autoantibodies in primary Sjögren syndrome patients with thrombocytopenia[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:3690-3695.
- Franchini M, Veneri D, Lippi G. Thrombocytopenia and infections [J]. *Expert Rev Hematol*, 2007, 10(1):99-106.

- Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, et al. Helicobacter pylori infection: old and new[J]. *J Med Life*, 2017, 10(2):112-117.
- Craig M, Kessler MD, Nagalla S. Immune thrombocytopenia (ITP) clinical presentation. *Medscape*, 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/202158-clinical>.
- 葛均波,徐永健,王辰,等. 内科学(第9版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:614-616.
- Thompson RW, Gungor A. Immune thrombocytopenia of childhood responsive to tonsillectomy in the setting of chronic tonsillitis: A case report and literature review [J]. *Am J Otolaryngol*, 2017, 38(5):639-641.
- 何杨,李锦霞,朱明清,等. 流式微球技术检测血小板特异性自身抗体方法的建立及临床应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(3):230-235.

(2020-07-05 收稿 2020-10-05 修回)