

Evans 综合征合并脑静脉窦血栓形成一例报告 并文献复习

王洪莎 刘杉珊 焦本蒸 谭业辉 高素君

Cerebral venous sinus thrombosis associated with Evans syndrome: a case report and literatures review Wang Hongsha, Liu Shanshan, Jiao Benzhen, Tan Yehui, Gao Sujun
Corresponding author: Gao Sujun, Department of Hematology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China. Email: sujung1963@sina.com

Evans 综合征是一类罕见的自身免疫性血液病,以自身免疫性溶血性贫血(AIHA)及原发免疫性血小板减少症(ITP)同时或序贯发生为特征,可伴有免疫性白细胞减少,成年女性和儿童多见,临床表现为贫血、黄疸、肝脾肿大、皮肤瘀点和(或)紫癜等^[1]。Evans 综合征经常表现为迁延、反复发作的血小板减少及溶血,合并血栓罕见。本文我们报道 Evans 综合征合并脑静脉窦血栓形成一例并进行文献复习。

病例资料

患者,男,35岁。因“诊断 Evans 综合征3年,头痛、烦躁2 d”于2016年1月30日入院。患者3年前于我院明确诊断为 Evans 综合征,长期口服泼尼松(最小维持剂量为10 mg/d),HGB 维持在正常范围内,PLT 波动于(80~100)×10⁹/L。患者于入院前6个月因溶血加重接受脾切除术治疗,术后口服泼尼松40 mg/d,并逐渐减量,减量过程中PLT进行性下降,最低仅为1×10⁹/L。泼尼松维持剂量未低于30 mg/d。入院查体:患者生命体征平稳,皮肤、巩膜轻度黄染,皮肤可见散在出血点,口腔内可见1个直径3 cm血疱,神经系统查体示颈项强直(+),巴宾斯基征(+),克尼格征(-)。患者否认家族遗传病病史,否认血栓病史。血常规:WBC 12.75×10⁹/L,ANC 11.96×10⁹/L,RBC 5.47×10¹²/L,HGB 105 g/L,PLT 34×10⁹/L,网织红细胞比值3.43%。D-二聚体109 400 μg/L(参考值0~232 μg/L),纤维蛋白降解产物9.1 mg/L(参考值0~5 mg/L)。酸溶血试验(-);血浆游离血红蛋白测定:95.3 mg/L(参考值<40 mg/L);直接抗人球蛋白试验:IgG(+),C3(+);间接抗人球蛋白试验:IgG(-),C3(-)。抗凝血酶Ⅲ活性120%(参考值80%~120%),蛋白S活性47.8%(参考值55%~130%),蛋白C活性107%(参考值70%~140%)。

间接胆红素111.8 μmol/L(参考值5.1~21.4 μmol/L),直接胆红素7.8 μmol/L(参考值0~8.6 μmol/L)。骨髓象:骨髓有核细胞增生活跃,红系占0.345,有核红细胞可有类巨幼样改变、成熟红细胞大小不等,以小细胞为主,球形红细胞占0.060;巨核细胞21个,产板巨核细胞2个,血小板易见。磁共振静脉成像(MRV):①左侧横窦、乙状窦、窦汇、上矢状窦改变;②右侧横窦、乙状窦显影纤细、浅淡(图1)。视神经鞘评估:视神经鞘增宽,颅内压增高。肾功能、电解质、凝血常规、尿常规、抗核抗体系列、抗心磷脂抗体、同型半胱氨酸、叶酸、维生素B₁₂、甲状腺功能均正常。阵发性睡眠性血红蛋白尿症克隆阴性。腰椎穿刺:颅内压为400 mmH₂O。诊断:Evans 综合征合并脑静脉窦血栓形成。入院后给予泼尼松(第1~15天50 mg/d口服,后每周减量5 mg,减量至30 mg/d维持)、间断输注静脉丙种球蛋白(IVIG)(每次25 g,共8次)及抗凝治疗(利伐沙班20 mg/d口服,第1~4天;后因血小板明显减少改为依诺肝素钠40 mg,每日2次皮下注射)。同时予降颅内压、抗炎等治疗。在治疗过程中患者肺部反复感染,HGB 维持在110~115 g/L,PLT 波动于3×10⁹/L左右,于治疗第55天停用抗凝药物。后患者于外院继续接受糖皮质激素、免疫调节治疗,目前病情稳定。

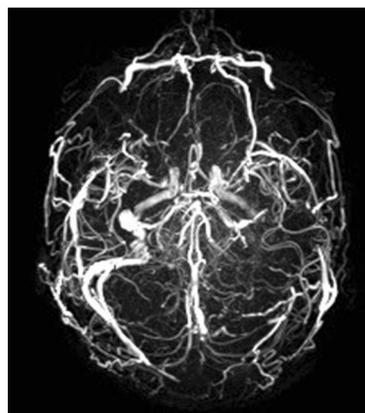


图1 患者磁共振静脉成像示左侧横窦、乙状窦、窦汇、上矢状窦未见显影,右侧横窦、乙状窦显影纤细、浅淡

讨论及文献复习

Evans 综合征是由体液免疫与细胞免疫共同参与的一种血液疾病。董恂玮等^[2]研究发现 Evans 综合征以女性(76.2%)较为常见,贫血和(或)血小板减少是常见的临床表现,21.4%的患者亦发生中性粒细胞减少。目前认为 Evans 综合征发生与免疫失调有关,但确切发病机制仍不明确。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.020

作者单位:130021 长春,吉林大学第一医院内分泌科(王洪莎),血液科(刘杉珊、谭业辉、高素君),核医学科(焦本蒸)

通信作者:高素君,Email:sujung1963@sina.com

Miano^[3]指出Evans综合征患者血清中可发现不交叉反应的抗红细胞抗体及抗血小板抗体。

与ITP和AIHA不同,Evans综合征病情迁延、不易治愈。目前糖皮质激素和IVIG通常为一线治疗,大部分患者可获得暂时的缓解,然而常在糖皮质激素逐渐减量过程中和(或)急性感染时复发,二线治疗包括环孢素A(CsA)、环磷酰胺、硫唑嘌呤等多种免疫抑制剂联合,但这些药物存在明显的不良反应,且临床效果不确切^[2]。脾切除术也常用于Evans综合征的二线治疗,用以缓解血小板减少和溶血,然而长期疗效并不理想。对于复发难治患者,造血干细胞移植或为唯一能获得长期缓解的治疗方法,且异基因造血干细胞移植优于自体造血干细胞移植^[4-5]。

本例患者Evans综合征确诊3年,入院时除有溶血、血小板减少等Evans综合征临床表现以外,还出现头痛、烦躁等症状,MRA提示脑静脉窦血栓形成及狭窄。目前国内外有关Evans综合征合并静脉血栓形成的报道十分罕见,Shiozawa等^[6]在1985年曾报道1例Evans综合征合并上矢状窦血栓形成,并分析该患者合并血栓可能与其血液指标快速恢复及使用大剂量类固醇激素有关。Emerson等^[7]在2002年报道1例Evans综合征患者在使用IVIG治疗时发生左侧腓静脉血栓形成及肺栓塞,推测IVIG通过增加血液黏稠度、激活血小板以及血管痉挛导致血栓形成。Yilmaz等^[8]在2005年报道1例Evans综合征合并脑静脉窦血栓形成患者,推测血栓形成可能与HBV感染、抗磷脂及抗心磷脂抗体、炎症、蛋白C和凝血酶Ⅲ活性降低以及凝血酶原基因G20210A突变有关。Escher^[9]在1例Evans综合征合并广泛血栓形成的病例中发现地塞米松合并IVIG同样能导致血栓形成,甚至推测血液循环中的低水平血小板仍具有促凝血潜能。

一项大型回顾性观察性队列研究表明,接受脾切除术的ITP患者在脾切除术后早期(≤90 d)发生静脉血栓的风险是未接受脾切除术患者的5倍,在脾切除后晚期(>90 d)发生静脉血栓的风险是未接受脾切除术患者的3倍。有数据表明,脾切除术后红细胞对内皮细胞的黏附力增强,凝血酶水平升高,抗凝系统蛋白C及蛋白S活性降低,同时溶血可以引起磷脂酰丝氨酸的暴露以及红细胞微泡的释放,切脾后这些异常的红细胞及微泡不能被清除,加速了血栓前状态的形成。脾切除术后血液易处于高凝状态,易导致血栓的形成^[10]。而Evans综合征本身存在溶血过程,抗红细胞抗体导致红细胞被破坏溶解后释放出大量促凝介质,使血液呈高凝状态,同时被激活的补体致未被破坏的血小板黏附聚集,使血管内的血液流动缓慢,最终导致血栓形成^[11-13]。本例患者长期使用糖皮质激素,住院期间间断应用IVIG,治疗过程中肺部反复感染,且患者既往Evans综合征治疗过程中因溶血加重行脾切除术治疗。结合患者的治疗史,考虑本次发病

时合并脑静脉窦血栓形成与糖皮质激素、IVIG、脾切除术有关。

参考文献

- [1] Ryu EM, Im SA, Chun HJ, et al. Massive hemoperitoneum with splenic infarction in Evans syndrome [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(1):71-73. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181ef03e4.
- [2] 董恂玮, 张立鹏, 赵玉平, 等. 84例成人Evans综合征临床资料分析[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(7):475-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.07.011.
- [3] Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(4):524-534. DOI: 10.1111/bjh.13866.
- [4] Oyama Y, Papadopoulos EB, Miranda M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Evans syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(9):903-905. DOI:10.1038/sj.bmt.1703237.
- [5] De Stefano P, Zecca M, Giorgiani G, et al. Resolution of immune haemolytic anemia with allogeneic bone marrow transplantation after unsuccessful autograft [J]. *Br J Haematol*, 1999, 106(4):1063-1064.
- [6] Shiozawa Z, Ueda R, Mano T, et al. Superior sagittal sinus thrombosis associated with Evans' syndrome of haemolytic anaemia [J]. *J Neurol*, 1985, 232(5):280-282.
- [7] Emerson GG, Herndon CN, Sreih AG. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(12):1638-1641.
- [8] Yilmaz S, Oren H, Irken G, et al. Cerebral venous thrombosis in a patient with Evans syndrome: a rare association [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(2):124-126. DOI: 10.1007/s00277-004-0963-7.
- [9] Escher R. Extensive venous thrombosis following administration of high-dose glucocorticosteroids and tranexamic acid in relapsed Evans syndrome [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008, 19(7):741-742. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32830d5ef5.
- [10] Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders [J]. *Blood*, 2009, 114(14):2861-2868. DOI: 10.1182/blood-2009-04-210112.
- [11] 陈斗佳. 以脑梗死为表现的Evans综合征1例[J]. *广东医学*, 2014, 35(9):1341-1341.
- [12] 韩寒, 耿德勤. Evans综合征合并中枢神经系统损害的早期诊断[J]. *徐州医学院学报*, 2006, 26(5):428-430. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2065.2006.05.019.
- [13] 韩莎莎, 马桂英, 李琳, 等. Evans综合征合并小脑梗死1例报告[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(6):563.

(收稿日期:2017-08-06)

(本文编辑:刘爽)