

· 病例报告 ·

以肺栓塞为首发症状的原发性血小板增多症1例报告

韩雪^{1,2}, 王蓉¹, 邹月芬³, 李建勇¹, 卢瑞南^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学第二附属医院血液科, 江苏 南京 210011; ³南京医科大学第一附属医院放射科, 江苏 南京 210029

[关键词] 原发性血小板增多症; 骨髓增殖性肿瘤; 肺栓塞

[中图分类号] R558.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)11-1699-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20191136

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)是多能干细胞克隆性疾病,属于骨髓增生性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)。其发病率为(1.0~2.5)/10万,可发生于任何年龄,女性多见,主要临床特点是血小板增多,白细胞增多,脾肿大,血栓形成,出血,微循环症状,以及有向白血病或纤维化转化的风险^[1]。ET的发病过程缓慢,患者可能仅在体检或因其他疾病行血常规检查时偶然被发现。本文报道1例以肺栓塞为首发症状的原发性血小板增多症,总结患者的临床资料并复习相关文献,以对血栓为首发症状的骨髓增生性肿瘤提高认识。

1 病例资料

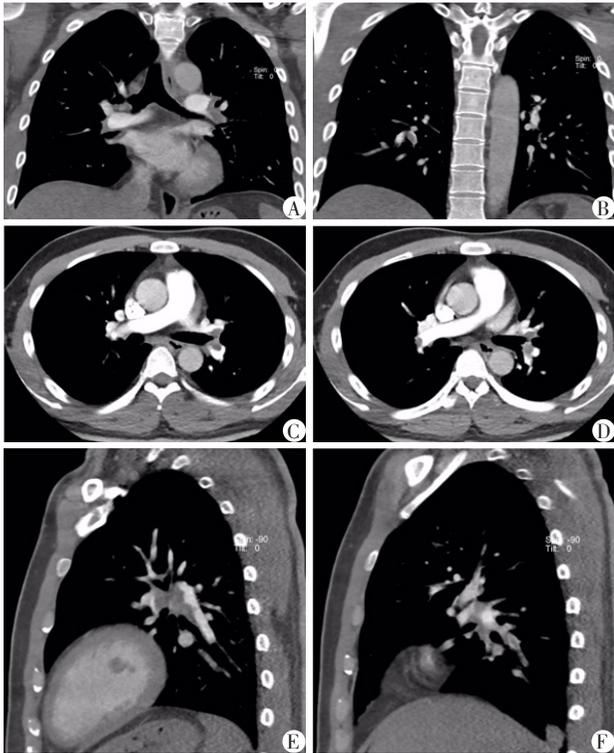
患者,男,39岁,2013年3月因无明显诱因下干咳于A医院就诊,行胸部CT示肺左上叶炎症,心脏超声,颈动脉及双下肢血管超声未见异常,凝血功能示纤维蛋白(原)降解产物20 μg/mL,予以头孢西丁、莫西沙星抗感染对症治疗。症状好转后前往B医院,行肺灌注通气扫描示双肺多发肺栓塞高度可能。

患者2013年4月因“干咳20 d,突发胸闷气促10 d”入住C医院,既往体健。入院查体:体温36.8℃,心率86次/min,呼吸16次/min,血压128/60 mmHg。中等体型,发育正常,颈静脉无充盈,双肺呼吸音清,未及干湿性啰音,心界不大,律齐,心

音S1、S2正常,各瓣膜区未及杂音及额外心音,腹软,无压痛,肝脾未及,双下肢不肿。实验室检查:入院后查肺动脉CT血管造影术(CTA)示右下肺动脉、左侧上下肺动脉栓塞;右下肺结节及条索影(图1)。双下肢静脉造影,未见深静脉血栓。血常规检查:白细胞 4.4×10^9 个/L,中性粒细胞62%,淋巴细胞32%,单核细胞4%,嗜酸性粒细胞2%;血红蛋白161 g/L;血小板 492×10^9 个/L。生化:葡萄糖6.61 mmol/L,丙氨酸转氨酶45 U/L,乳酸脱氢酶正常范围。凝血功能:D-二聚体0.16 μg/L,血液流变学未见异常。糖化血红蛋白8.8%。入院诊断:肺栓塞。治疗:溶栓并全身抗凝,活血支持处理后,复查肺动脉CTA显示肺栓塞好转后出院。出院后口服华法林4.5 mg 每日1次,定期复查凝血功能,监测国际标准化比值(INR),调整华法林剂量使INR在2.0~2.5,并定期复查血常规。

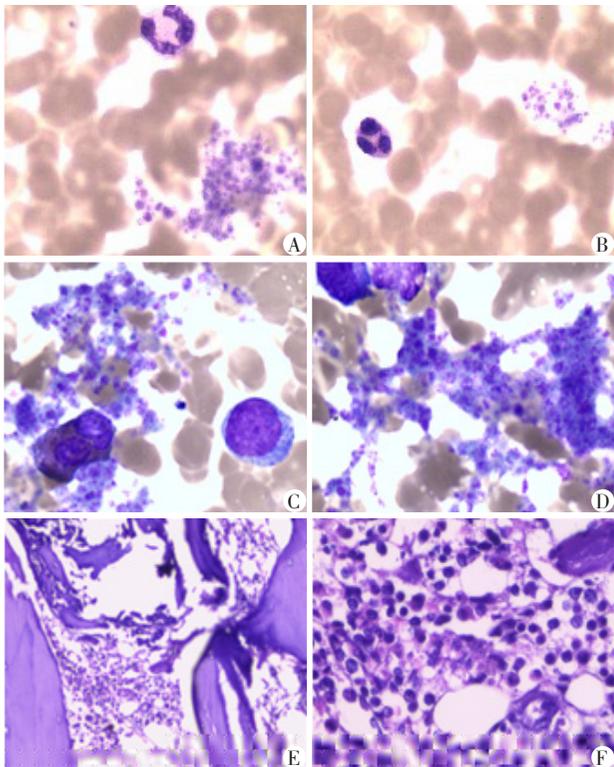
患者于2017年1月于我院查血常规示血小板 517×10^9 个/L,后多次复查血小板波动于 $(463 \sim 708) \times 10^9$ 个/L,为进一步明确诊断,查外周血涂片示血小板大簇易见(图2A、B)。骨髓细胞学示粒系红系巨核系增生活跃(图2C、D)。骨髓活检可见巨核细胞0~3个/骨小梁间,以分叶核巨核细胞为主(图2E、F),网状纤维染色骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)0级。MPN二代测序示JAK2 V617F突变阳性。骨髓染色体46,XY[20]。易栓症相关基因筛查检测除JAK2 V617F突变阳性外,其余均为阴性(图3)。诊断:原发性血小板增多症后。治疗:口服羟基脲0.5 g 每日2次,根据血常规检测结果调整剂量,肠溶阿司匹林75 mg 每晚1次,继续华法林治疗,监测凝血功能。

[基金项目] 江苏省第十三批“六大人才高峰”高层次人才项目(2016-WSN-073);南京医科大学第一附属医院创新团队课题*通信作者(Corresponding author),E-mail:lrnpj@126.com



A, B: 冠状面; C, D: 横断面; E, F: 矢状面。

图1 肺动脉 CT 血管造影术显示右下肺动脉、左侧上下肺动脉栓塞



A, B: 血涂片可见血小板成大簇; C, D: 骨髓常规涂片可见血小板成大簇; E, F: 骨髓活检可见巨核细胞0~3个/骨小梁间, 以分叶核巨核细胞为主, 网状纤维染色 MF 0 级。A~D: 瑞氏染色, ×1 000, E: HE, ×100, F: HE, ×400。

图2 患者外周血与骨髓形态及病理图片

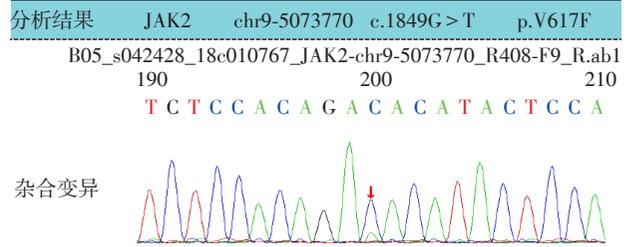


图3 易栓症相关基因检测 JAK2 V617F 突变阳性

2 讨论

2.1 肺栓塞的病因分析

患者肺栓塞来源不明,可能形成的下肢静脉血栓脱落后不再被检测到,也不排除其他部位如肠系膜血栓脱落所致,但当时并未进行相关检查。患者发生肺栓塞时检查血常规已显示血小板轻度增多,但当时并未进一步进行相关检查。患者在肺栓塞发生3年后血常规检查显示三系增高,方引起重视,经进一步检查并结合病史,确诊原发性血小板增多症。

一般人群中,血栓形成的公认危险因素仍存在争议,多项研究表明,包括吸烟、高血压和糖尿病等常见心血管危险因素会增加血栓事件的发生。本例详细询问病史,患者无高脂血症、高血压、糖尿病,无动脉粥样斑块形成,无烟酒嗜好,无家族成员血栓史,但有每年200 d以上搭乘长途飞机史。患者发生肺栓塞时除了血小板偏高外,另一可能引起血栓的危险因素是经济舱综合征(economy class syndrome, ECS)。对乘经济舱长时间飞行肢体固定少动引起的下肢深静脉血栓形成并发肺栓塞称之为ECS。ECS的发病机制既有凝血机制增强,也有抗凝机制减弱,加之长时间肢体固定少动,弯曲的静脉受压引起血流淤滞,促进血小板向血管壁黏附、聚集和释放血栓素^[2]。

血管事件是MPN患者诊断前、后的常见并发症。诊断前血栓形成被认为是一个高风险并影响治疗决策的事件。在一项欧洲多中心研究中,来自4个中心的612例MPN患者中,151例(25%)在MPN诊断前患有血管并发症^[3]。其中95%是血栓栓塞,急性心肌梗死、缺血性卒中和短暂性脑缺血发作是最常见的事件,只有7例患者报告有大出血。在发生血管并发症的MPN患者中,ET占25.4%,真性红细胞增多症(poly-cythemia vera, PV)占27.3%,MF占未分类MPN的15.4%。血栓栓塞可见于10%~29%的ET患者,是ET最显著的并发症,也是患者致残和死亡的重要原因。

有研究表明,高血小板水平、白细胞增多和JAK2 V617F突变是MPN以血栓为首发症状的重要原因^[4]。ET患者中,年龄>60岁和既往血栓史以及JAK2 V617F和心血管危险因素这4个因素已被作为ET国际血栓预测模型^[5]的基础及指导治疗的重要参考。

通常认为影响血栓形成的3个主要因素为血液高凝状态、血液流速缓慢及血管内皮损伤^[6]。其一,血小板增多可导致血液黏稠度增高,血流速度减慢,血小板从轴流中心向边缘运输,这些均增加了血小板在血管壁的黏附与聚集,易于血栓形成。接触途径因素和蛋白质二硫化物异构酶都在静脉血栓栓塞的形成发展中起关键作用。其二,在MPN患者中白细胞计数增高会加快血栓形成,造成促凝物质增多,如D-二聚体、血小板的活化和内皮细胞的改变,另外,激活血小板与多形性白细胞的相互作用致使混合性聚集物形成,导致高黏滞血症与红细胞的高压积率,反过来加快了血小板活化。其三,PV、ET及原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)等Bcr-ABL阴性的经典MPN患者中均有较高的JAK2 V617F基因突变率。而无论有无JAK2 V617F突变均存在着循环血细胞数量的改变和血小板功能的活化,以及抗凝受抑、凝血亢进及纤溶激活等止血与凝血功能的改变。在JAK2 V617F突变的患者中上述改变尤为明显。国外有文献报道JAK2 V617F突变阳性者的血栓事件发生率比阴性者高出3.25倍,还有文献报道ET患者中JAK2 V617F突变阳性提示血栓并发症的发生风险明显增加^[7]。与JAK2 V617F突变比较,CALR基因突变患者发生血栓性事件的概率较低^[8]。

2.2 ET的诊断与鉴别诊断

针对ET的诊断,目前国内外普遍采用2016年WHO修订的诊断标准^[9],即符合4条主要标准或前3条主要标准和次要标准即可诊断ET。主要标准:①血小板计数 $\geq 450 \times 10^9$ 个/L;②骨髓活检示巨核细胞高度增生,胞体大、核过分叶的成熟巨核细胞数量增多,粒系、红系无显著增生或左移,且网状纤维极少或轻度(1级)增多;③不能满足BCR-ABL阳性的慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)、PV、PMF、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和其他髓系肿瘤的WHO诊断标准;④有JAK2、CALR或MPL基因突变。次要标准:有克隆性标志或无反应性血小板增多的证据。

本例患者治疗前血小板水平持续 $> 450 \times 10^9$ 个/L;

骨髓细胞学检查结果与诊断标准相符合。首先,JAK2 V617F突变阳性及无其他诱发血小板增多的病因存在,可以排除反应性血小板增多症。其次,与其他MPN疾病相鉴别。根据造血细胞未见病态造血现象及正常核型结果,可排除MDS;Ph染色体或Bcr/Abl融合基因阴性足以排除慢性髓系白血病;根据骨髓穿刺及活检病理结果,没有红系明显增生现象,血常规可排除以血红蛋白和血容量显著增多为特点的真性红细胞增多症;根据骨髓检查显示巨核细胞数量增多以及血小板成大簇易见,MF分级为0,可排除PMF。由于早期PMF与ET都可以表现为网状纤维无或轻度增加,因此二者鉴别是一难点,相关骨髓形态学研究表明,pre-PMF的特点是细胞容量明显增加,粒系占优势,红系减少;中等到巨大的巨核细胞,核深染,巨核细胞少分叶或球状,或不规则折叠,核浆比异常。ET特点是细胞容量无明显增加或仅轻度增加,无明显粒系或红系增生;可见大或巨大的巨核细胞,核多分叶或折叠明显,散在或成簇分布。与ET相比,PMF患者的巨核细胞胞体多数偏小分叶少,细胞核常固缩,染色质着色浓、深、呈粗颗粒状,且可见较多巨核细胞聚集在骨小梁旁,可能与骨髓纤维化骨小梁增多、增宽,小梁间造血组织增生有关^[10]。

2.3 治疗

目前对ET尚无标准的治疗方案。国际骨髓纤维化研究与治疗小组根据病情的危险性,推荐用ET预后积分指导治疗:年龄 ≥ 60 岁为2分;WBC $\geq 11 \times 10^9$ 个/L为1分;有血管事件既往史为1分;3~4分为高危,1~2分为中危,0分为低危^[11]。对低危患者,特别是有症状或血栓危险时,应给予低剂量阿司匹林治疗。中、高危患者可选用 α -干扰素或羟基脲和阿那格雷为二线药物。如患者症状恶化或发生血管事件,可联合应用干扰素与羟基脲。对干扰素与羟基脲等降低血小板药物有抵抗或不耐受的ET患者,可考虑给予JAK2抑制剂芦可替尼。特别强调的是,羟基脲降低血小板效果显著、血栓并发症少、急性不良反应小,是有血栓合并症危险ET患者的首选治疗药物。

原发性血小板增多症的治疗,目标是预防和治疗血栓合并症,治疗的选择主要是依据患者血栓风险分组来加以制定^[12]。血小板计数应控制在 $< 600 \times 10^9$ 个/L,理想目标值为 400×10^9 个/L。本例患者为JAK2V617F突变的ET患者,具有肺动脉栓塞病史,其栓子来自静脉系统,虽然来源未能明确,仍作为

有静脉血栓史的ET患者来治疗,因为国内没有81 mg阿司匹林,因此,选择了降细胞治疗+系统抗凝治疗+阿司匹林75 mg每日1次的治疗。到目前为止,患者一直病情稳定,没有血栓与出血事件发生。

以肺栓塞为首要表现的ET在临床上较少见,早期可无任何症状,病程隐匿,而临床症状缺乏特异性,未引起足够的临床重视,是误诊率高,误诊时间长的主要原因。从本例获得的经验教训是,肺栓塞患者血常规中血小板增高,应当进行MPN的排查,以便更早发现潜在疾病。

[参考文献]

- [1] Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): Analysis from the German SAL-MPN-registry[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 1-11
- [2] 陈旭峰, 吕金如, 李琳, 等. 肺栓塞的危险因素、症状与危险分层的相关性分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(12): 1633-1635
- [3] Enblom A, Lindskog E, Hasselbalch H, et al. High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms [J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(5): 344-347
- [4] Torregrosa JM, Ferrer-Marín F, Lozano ML, et al. Impaired leucocyte activation is underlining the lower thrombotic risk of essential thrombocythaemia patients with CALR mutations as compared with those with the JAK2 mutation[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(5): 813-815
- [5] Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET - thrombosis) [J]. *Blood*, 2012, 120(26): 5128-5133
- [6] Barraco D, Cerquozzi S, Hanson CA, et al. Prognostic impact of bone marrow fibrosis in polycythemia vera: validation of the IWG-MRT study and additional observations [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(3): e538
- [7] 郦梦云, 晁红颖, 孙爱宁, 等. 单中心1648例Ph染色体阴性慢性骨髓增殖性肿瘤患者JAK2、CALR及MPL基因突变的临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(4): 295-300
- [8] Gangat N, Wassie EA, Lasho TL, et al. Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia: prognostic interaction with age and thrombosis history [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94(1): 31-36
- [9] Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 5): v85-v99
- [10] Ito M. Bone marrow pathology of myeloproliferative neoplasms [J]. *Jap J Clin Hematol*, 2015, 56(8): 956-962
- [11] Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and treatment [J]. *Blood*, 2012, 120(6): 1197-1201
- [12] Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: A contemporary review [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(1): 97-105

[收稿日期] 2019-05-29