

· 病例讨论 ·

多学科联合-综合诊治静脉血栓栓塞症

唐亮^{1,5} 张甄¹ 李毅清^{2,5} 郑传胜^{3,5} 张建初^{4,5} 胡豫^{1,5}

[编者按]血栓形成机制复杂,可累及全身多部位或脏器静脉系统,涉及临床医学多种学科,防治血栓的具体措施有很多,每个专科都用自己的常用手段诊治,但对特定的患者来讲,最适合的方案却是唯一的,因而需要建立多学科联合诊治。静脉血栓栓塞症的病因可分为遗传因素和获得性因素。研究表明遗传因素的贡献约60%。在临床实践中,许多静脉血栓栓塞症患者实际上都具有一种或多种严重程度不一的遗传学异常,因而需要建立以分子诊断为导向的综合诊治。即所谓多学科联合-综合诊治静脉血栓栓塞症。

[关键词] 静脉血栓栓塞症;多学科联合诊治;分子诊断;易栓症

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.01.004

[中图分类号] R364.1 [文献标志码] D

Multi-disciplinary treatment for venous thromboembolism

Summary Venous thromboembolism (VTE) is a complex disorder involving multi-systems and multi-disciplinary. For a definite patient, there is only one optimal management option. Therefore, multi-disciplinary treatment for VTE is warranted. Moreover, genetic factors contribute about 60% to VTE. Genetic diagnosis plays a central role in the management of VTE. Thus, genetic diagnosis of VTE is also warranted. This is the so-called multi-disciplinary and genetic diagnosis for VTE.

Key words venous thromboembolism; multi-disciplinary treatment; genetic diagnosis; thrombophilia

1 病例资料

1.1 现病史

患者,男,48岁,因“双下肢反复肿痛13年,加重伴胸痛咳嗽1d”入院。患者自1998年起,无明显诱因反复出现左下肢、右下肢交替或双下肢肿胀疼痛。曾在北京、武汉多家医院诊断为下肢深静脉血栓形成,每次入院均给予低分子量肝素+华法林抗凝治疗好转即出院,每次出院后继续口服华法林3.5 mg qd 1~6个月。1天前无明显诱因再次出现双下肢胀痛、沉重感,随后出现咳嗽、胸痛并逐渐加重,不伴有发热、咳痰、咯血、呼吸困难。既往体健,慢性支气管炎病史2年,高血压病史3年,服药血压控制可。多次发生下肢深静脉血栓形成。否认其他病史,已婚,育有一子,父母健在。否认家族中有遗传性及传染性疾病,家族中无类似病史。

1.2 体检

入院体检:T 36.6℃,P 70次/min,R 20次/min,BP 115/75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚,体检合作,面容正常。皮肤黏膜无黄染,全身皮肤未见紫癜、瘀点、瘀斑等。全身浅表淋巴结未及肿大。咽部无充血,扁桃体不大。胸骨无压

痛。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音。心率70次/min,心律齐,心音正常,各瓣膜区未闻及杂音。腹部外形正常,柔软,无压痛及反跳痛。肝脾肋下未触及。双下肢小腿肿胀,皮肤紧张度高,皮色暗,皮温高,膝下周径左侧39.2 cm,右侧39.0 cm;霍夫曼征(+),腓肠肌压痛实验(+)。生理反射存在,病理反射未引出。

1.3 常规实验室检查

入院后检查:血常规 WBC $8.09 \times 10^9/L$, RBC $5.12 \times 10^{12}/L$, Hb 132 g/L, PLT $182 \times 10^9/L$,中性粒细胞 68%,淋巴细胞 20%(均在正常范围)。凝血功能(入院后治疗前血标本):PT 11.7 s, APTT 30.6 s, TT 17.7, 甲苯胺蓝纠正试验 16.0 s, 纤维蛋白原 3.234 g/L(均在正常范围)。尿常规、大便常规正常,肝肾功能、血电解质、血糖血脂亦无异常。D-二聚体 18.1 mg/L(参考值 < 0.5 mg/L)。

1.4 影像学检查

彩色多普勒超声:右侧深静脉内膜均增厚毛糙,右腘静脉和胫后静脉内见点棒状血流信号,彩色血流明显变窄,血管压缩性差,右股静脉、腘静脉瓣膜功能不全,左侧髂外静脉、腘静脉和胫后静脉不完全性栓塞。CTA:右肺下叶外基底段肺动脉栓塞。

1.5 初步诊断

根据上述本院的辅助检查结果,结合中华医学

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

²华中科技大学同济医学院附属协和医院血管外科

³华中科技大学同济医学院附属协和医院介入科

⁴华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸内科

⁵湖北省血栓与止血临床医学研究中心

通信作者:胡豫,E-mail:dr_huyu@126.com

会血管外科分会《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(2008)》和中华医学会呼吸病学分会《肺动脉血栓栓塞的诊断与治疗指南》,患者可确诊静脉血栓栓塞症:①双下肢深静脉血栓形成;②肺栓塞。

1.6 易栓症病因筛查

进而对患者进行易栓症常见病因筛查:大便潜血试验(一)。肿瘤标记物未见异常。胸部CT、腹盆腔超声、胃镜、结肠镜均未见异常。血浆抗磷脂抗体检查:抗心磷脂抗体(ELISA法)IgM和IgG、抗 β 2GPI抗体(ELISA法)IgM和IgG、狼疮抗凝物(APTT比值法)均为阴性。优势基因突变检测(PCR-RFLP法):未见PROC p. Arg189Trp、PROC p. Lys192del和THBD c. -151G>T突变。血浆蛋白C(PC)活性(发色底物法):38.7 U/dL(参考值80~120 U/dL)。血浆蛋白S(PS)活性(凝固法):102.6 U/dL(参考值65~130 U/dL)。血浆抗凝血酶(AT)活性(抗IIa肝素辅因子活性,发色底物法):83.1 U/dL(参考值80~120 U/dL)。初步怀疑PC缺乏症,但仍需再一次用非急性期血标本测定确证,也需进一步判断是遗传性还是获得性因素所致PC缺乏症。

1.7 基因诊断

6个月后进步行患者及其家系PC及AT活性及相关基因检测:血浆凝血因子VIII(FVIII)活性(APTT为基础的凝固法):164.0 U/dL(参考值68~150 U/dL)。血浆PC活性水平(发色底物法,6个月后复查):39.8 U/dL(参考值80~120 U/dL)。血浆PC抗原水平(ELISA法):35.7 U/dL(参考值75~125 U/dL)。PC基因突变分析(PCR扩增+双向测序法):9号外显子c.842A>T(p. Asp281Val)错义突变。患者一级亲属PC分析:患者父PC活性42.3 U/dL,9号外显子c.842A>T(p. Asp281Val)错义突变;患者母PC活性正常水平,不存在c.842A>T基因突变。至此诊断患者为遗传性I型PC缺乏症。

考虑到以往收治的PC缺乏症患者中,PC活性在30~60 U/dL者单纯杂合突变很少能够引起如此严重和反复发生的自发血栓形成。再次,患者父亦为突变杂合子,也从无血栓表现。而本例患者严重的易栓症表现提醒我们去探索其他可能存在的危险因素。进而行易栓症少见病因筛查和AT活性(抗IIa肝素辅因子活性)检测:血同型半胱氨酸(液相色谱法):14.4 μ mol/L(参考值0~18 μ mol/L)。血浆纤溶酶原活性(发色底物法):88.0 U/dL(参考值80~130 U/dL)。血浆纤溶酶原激活剂抑制物(PAI-1)活性(发色底物法):1.7 U/mL(参考值1.3~4.4 U/mL)。血浆凝血因子XII活性(APTT为基础的凝固法):98.9 U/dL(参考值80~120 U/dL)。活化蛋白C(APC)抵抗检测(乏

FV血浆稀释改良法):APC敏感比值3.11(参考值>2.0)FV Leiden和FII G20210A突变(PCR-RFLP法):未见基因突变。

AT活性(抗IIa肝素辅因子活性,发色底物法):39.2 U/dL(参考值85~120 U/dL)。血浆抗凝血酶抗原(ELISA法):82.9 U/dL(参考值80~120 U/dL)。AT基因突变分析(PCR扩增+双向测序法):4号外显子c.1066_1083del(p. Arg356_Phe361del)杂合缺失突变。患者一级亲属AT分析:患者父AT活性(抗IIa肝素辅因子活性)正常水平,不存在c.1066_1083del缺失突变。患者母AT活性(抗IIa肝素辅因子活性)53.1 U/dL,4号外显子c.1066_1083del缺失突变。符合遗传性II型AT缺乏症。

1.8 最终诊断与个体化治疗

诊断:①双下肢深静脉血栓形成。②肺动脉血栓栓塞症。③遗传性易栓症。④遗传性PC和遗传性AT联合缺乏症。嘱患者抬高双下肢,穿弹力袜,住院期间予以依诺肝素6500 U, iH, bid, d1~7,复查血常规和凝血功能,APTT为正常值的1.8倍;口服华法林,初始剂量2.5 mg, qd, d4~30,调整华法林用量,定期监测国际标准化比值INR维持在2.0~3.0。治愈出院后维持治疗:利伐沙班(凝血因子IIa直接抑制剂)20 mg, po, qd, 6个月,后口服华法林4.5 mg, qd, 至今,每2个月复查一次凝血功能,INR维持在2.2左右。维持治疗6个月后复查下肢彩超和胸肺CTA显示阻塞部位血栓形成后再通,患者至今未出现症状性静脉血栓形成。

2 讨论

李毅清教授(血管外科):本患者具备“下肢深静脉血栓形成和肺栓塞的临床表现+血浆D-二聚体异常升高+客观辅助检查血栓形成的征象”,很容易确诊静脉血栓栓塞症。但考虑到患者初发静脉血栓形成的年龄较小(35岁),且血栓形成无明显诱因,在数年内反复多次发作,应想到易栓症的诊断。易栓症是指由于遗传性致栓因素(如遗传性凝血因子、抗凝蛋白、纤溶蛋白缺陷)或者获得性危险因素(如获得性抗凝因子缺陷、高龄、恶性肿瘤)而容易发生动脉或者静脉系统血栓栓塞性疾病的状态。易栓症患者的血栓形成有反复发作、甚至终身受到血栓形成威胁的风险,而反复发生的下肢深静脉血栓非常容易引起不同程度的深静脉血栓形成后综合症,使患肢出现明显浅静脉曲张、皮肤溃疡经久不愈、甚至功能障碍;反复发生的肺栓塞更加极大地增加了患者死亡风险。易栓症的病因多种多样,鉴于不同病因导致的血栓形成,其治疗方法、治疗持续时间和治疗效果也不尽相同,对于某些严重遗传缺陷导致的易栓症患者,有必要制定长期、终生抗凝治疗方案。所以,明确易栓症的病因诊断

和病因鉴别尤为重要。

郑传胜教授(介入科):本例患者已经通过多种实验手段明确了易栓症的病因和分子诊断,固无需鉴别。但是对于没有明显诱因的易栓症患者,应谨慎鉴别获得性因素,包括恶性肿瘤(含血液系统肿瘤)、重症肝病、肾病综合征和抗磷脂抗体综合征。严重肝病时血浆抗凝蛋白(AT、PC、PS)水平下降,肾病综合征时小分子抗凝蛋白 AT 会大量丢失,均可引起获得性易栓症,但通过前面的病史和常规检查已经可以排除重症肝病和肾病综合征的存在。许多恶性肿瘤组织(如肺癌和前列腺癌)可以释放肿瘤促凝物质引起血栓形成,是血栓形成的高危独立危险因素。在我们所收治的静脉血栓患者中,约 16% 伴随恶性肿瘤,有些患者在发现恶性肿瘤前 1 年或数年,反复出现无诱因静脉血栓形成。根据前述常规血液检查、肿瘤标记物、心肺腹的客观检查结果,也可暂时排除恶性肿瘤。

张建初教授(呼吸内科):由于肝素是抗凝血酶发挥抗凝作用的辅因子,即肝素类药物的治疗需要依赖抗凝血酶,所以对于遗传性 AT 缺乏者,理论上使用肝素(或低分子量肝素)治疗效果不佳,需配

合抗凝血酶制剂治疗,或者使用不依赖抗凝血酶的 FXa 抑制剂利伐沙班。然而实际上在我们诊治的遗传性 AT 缺乏患者中,增加肝素剂量也可达到治疗效果。对于遗传性 PC(或 PS)缺乏症患者,必须在肝素化治疗的基础上再使用华法林,否则华法林可引起维生素 K 依赖的 PC、PS 活性继续下降加重血栓风险。

胡豫教授(血液病研究所):本例患者在开始的易栓症筛查检测中发现了遗传性 PC 缺乏,不足以解释其 13 年来反复下肢深静脉血栓和肺栓塞的情况,进一步检查发现了合并遗传性 AT 缺乏症。如果分子诊断证实存在单一或者复合遗传缺陷,同时血栓形成反复发生者,原则上需要长期抗凝治疗;存在遗传缺陷的初发血栓形成者,以及尚未发现遗传缺陷的复发性静脉血栓形成者,需治疗后密切随访观察;不存在遗传缺陷的初发血栓形成者,原则上无需长期抗凝治疗。如果本例患者能够尽早的做出分子诊断、找出遗传性 AT 和 PC 联合缺乏的病因,及早进行个体化的长期的抗凝治疗,就能有效阻止血栓栓塞反复出现。

(收稿日期:2016-12-05)