



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.021

## · 病例报告 ·

## 阵发性睡眠性血红蛋白尿致复杂性脑血管病一例

黄超 朱佳慧 戴艺杰 唐波 何旭东

[关键词] 阵发性睡眠性血红蛋白尿; 颅内静脉血栓形成; 出血性脑梗死

[中图分类号] R741;R55

[文献标识码] B

患者,女,78岁,因“头痛发热4天”于2020年9月8日收入我院。患者4天前无明显诱因突发全头部持续性胀痛,轻中度,活动后头痛加重,伴发热,最高体温38.0℃,伴视物不清,无恶心呕吐。既往有高血压病史,血压控制可。个人史和家族史无特殊。入院体格检查:T 37.8℃、P 96次/分、R 20次/分、Bp 120/89 mmHg,右侧视野缺损,不全命名性失语,右上肢肌力4级。入院后辅助检查:血常规:WBC计数 $3.3 \times 10^9/L$ ,Hb 80 g/L,PLT计数 $90 \times 10^9/L$ 。凝血功能:D-二聚体14 790  $\mu g/L$ (0~550  $\mu g/L$ ,括号内为正常参考值范围,下同)。腰椎穿刺颅内压200 mmH<sub>2</sub>O(80~180 mmH<sub>2</sub>O),脑脊液IgG 128 mg/L(0~30 mg/L),脑脊液常规、生化、高通量测序、自身免疫性脑炎相关抗体均无异常。头颅磁共振静脉成像(MRV)示右侧横窦和上矢状窦未见显影(图1)。头颅MRI示左侧颞顶枕叶出血性脑梗死(急性期,图2)。考虑诊断:1.出血性脑梗死(左侧颞顶枕叶);2.颅内静脉窦非脓性血栓形成(右侧横窦、上矢状窦)。予降颅压、稳定斑块和改善脑功能等对症治疗后,2020年9月18日患者症状好转出院,遗留右侧视野缺损和全命名性失语,改良Rankin量表(mRS)评分2分。2021年1月5日患者因“头痛伴行走不稳2天”再次入院。体格检查:左侧肢体肌力4级,左侧指鼻试验(+),余无异常。查血常规提示血细胞三系减少,网织红细胞数增多。生化示肝肾功能正常。凝血功能:D-二聚体10 490  $\mu g/L$ 。头颅MRI示右侧顶叶急性脑梗死(图3)。脑血管造影示双侧横窦和上矢状窦未见显影。双下肢血管超声示右下肢股总静脉血栓形成。PET-CT未见肿瘤征象。住院期间患者反复出现头痛、发热,左侧肢体无力、偏盲及深感觉障碍等神经功能缺损症状,腹痛及黑便等消化道症状和尿频尿急。查血C反应蛋白(CRP)40.0 mg/L(0~2.2 mg/L),红细胞沉降率32 mm/h(1~20 mm/h),尿培养示铜绿假单胞菌。腰椎穿刺颅内压235 mmH<sub>2</sub>O,全血及脑脊液病原学检查均为阴性。自身抗体检查:抗核提取物抗体阳性,抗U1-nRNP抗体弱阳性。腹部血管CT增强扫描(CTA)示腹主动脉、肝固有动脉、门静脉及肠系膜上静脉血栓形成。肠镜检查示回肠可见多个黏膜溃疡、充血水

肿、糜烂,血管纹理增粗伴扭曲。组织病理检查结果示血管内皮玻璃样变性和纤维素样坏死,血栓形成,血管周围炎性细胞浸润。患者拒绝骨髓穿刺检查。考虑诊断:急性脑梗死(右侧顶叶),自身免疫相关疾病。予甲泼尼龙针40 mg每日1次静脉滴注及硫唑嘌呤100 mg每日1次口服调节免疫,依诺肝素钠针4 000 IU每12h 1次静脉滴注抗凝,治疗1个月后患者无明显不适,2月10日复查肠镜示肠黏膜病变消失;头颅MRV示上矢状窦部分显影欠佳,遂予出院。2022年7月21日患者因“反复腹痛发热1年”再次入院。患者自述2021年2月出院后解过2次浓茶色尿,多次尿隐血阳性。实验室检查:触珠蛋白15 mg/dl(30~200 mg/dl)、乳酸脱氢酶(LDH)300 U/L(120~250 U/L)、游离血红蛋白20 mg/dl(0~10 mg/dl),符合血管内溶血表现。2022年7月28日骨髓检查示增生明显活跃骨髓象。骨髓流式细胞学示粒细胞CD16表达减弱,单核细胞CD14、CD300e表达缺失。骨髓细胞染色体核型分析:46,XX[18];19个所检细胞中有1个疑似存在11号染色体结构异常。高敏阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)检测示检测到PNH克隆(5.76%Ⅲ型红细胞,82.47%粒细胞,80.98%单核细胞)。最终诊断:PNH、感染性发热、脑梗死后遗症。予甲泼尼龙针40 mg每日1次静脉滴注、低分子肝素2 000 IU每日2次静脉滴注,辅以抗感染、输血等对症治疗,建议患者加用伊库珠单抗(eculizumab),患者因故放弃,后于8月12日出院。出院后予利伐沙班片15 mg每日1次口服,甲泼尼龙片20 mg每日1次口服,每周递减并小剂量长期维持。2023年4月9日患者因“胸痛伴发热”再次入院。体格检查:T 38.1℃、P 90次/分、R 20次/分、Bp 160/80 mmHg,血氧饱和度90%,神志嗜睡,完全性失语,双下肢肌力2级。实验室检查示WBC计数 $5.3 \times 10^9/L$ ,Hb 73 g/L,PLT计数 $42 \times 10^9/L$ ,CRP 90 mg/L,LDH 315 U/L,D-二聚体11 245  $\mu g/L$ 。患者颈部CTA示主动脉血栓形成。予抑制免疫、抗凝、改善脑血管循环等对症治疗。患者3天后病情迅速恶化,意识水平进行性下降,出现持续性高热,血氧饱和度持续下降后死亡。死亡诊断:呼吸衰竭,肺部感染,脑栓塞。

## 讨 论

PNH是一种罕见的血液系统疾病,其发病率大约为1.0~1.5/百万人<sup>[1]</sup>。由于造血干细胞PIG-A基因突变,导致异常的血细胞对补体敏感而破溶。临床上患者出现血管内溶血、阵发性血红蛋白尿、骨髓造血功能异常和血栓形成应高度怀疑此病。根据2013年《阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中

作者单位:310006 杭州,浙江中医药大学第四临床医学院(黄超、何旭东);西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院神经内科(朱佳慧、戴艺杰、唐波)

通讯作者:何旭东,E-mail:xudonghezj@zju.edu.cn;朱佳慧,E-mail:zhujh20210601@163.com

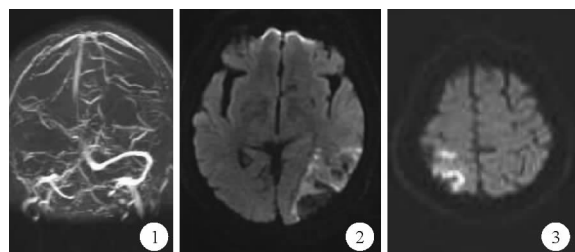


图1 2020年9月14日患者头颅MRV检查结果 图2 2020年9月20日患者头颅MRI检查结果[磁共振扩散加权成像(DWI)] 图3 2021年1月27日患者头颅MRI检查结果(DWI)

国专家共识》<sup>[2]</sup>,本例患者出现血管内容血表现,血细胞减少,多部位血栓栓塞,高敏PNH阳性,诊断PNH成立。

血栓栓塞发生在40%的PNH患者中,是该疾病的主要死亡原因<sup>[3]</sup>。85%的血栓事件源于静脉,动脉血栓形成少见<sup>[4]</sup>。20.5%的血栓事件同时涉及多个部位,常见的有深静脉、肺动脉、肠系膜静脉、颅内动静脉和肝静脉<sup>[5]</sup>。2%~8%PNH患者发生颅内静脉窦血栓形成(CVT)<sup>[6]</sup>。据一项对15篇PNH并发CVT的病例报道研究发现,有4例患者首发症状是CVT。在未接受骨髓移植或eculizumab治疗的患者中,6年血栓复发率为50%<sup>[7,8]</sup>。PNH患者高凝状态涉及多个机制,补体介导的血管内容血被认为是血栓形成的主要原因<sup>[9]</sup>。

脑卒中临床上以动脉性脑梗死多见。根据脑梗死病因TOAST分型,其他原因型包括免疫、感染和血液相关性疾病等引起的脑梗死,约占5%<sup>[10]</sup>。CVT约占所有脑血管病的0.5%~1.0%<sup>[11]</sup>,PNH是CVT的罕见病因(<1%)<sup>[6]</sup>。50%的CVT进展成静脉性脑梗死,静脉高压易形成出血<sup>[12]</sup>。

PNH患者可出现血管内容血表现,如血红蛋白尿、乏力和黄疸。实验室检查可发现血色素下降、触珠蛋白降低、LDH升高、游离血红蛋白升高。CD55和CD59缺失是PNH血管内容血的主要原因。应用流式细胞学检测糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚连蛋白缺失的细胞数量是诊断PNH的金标准,外周血中CD55或CD59阴性、中性粒细胞或红细胞>10%即可诊断<sup>[2]</sup>。PNH的临床表现主要取决于异常红细胞的比例和类型,PNHⅢ型红细胞比例越高的患者溶血表现越明显。本例患者主要以Ⅰ型红细胞为主,故溶血表现不明显<sup>[13]</sup>。

PNH胃肠道受累非常少见,本例患者出现缺血性肠病,直接病因是肠系膜上静脉血栓和血液高凝状态。崔香丹等<sup>[14]</sup>总结了6例PNH并发缺血性肠病患者的临床特征,这类疾病好发于男性中青年,常见表现为腹痛和消化道出血。实验室检查示血管内容血征象及CRP升高;腹部CT示肠壁增厚和渗出;肠镜示小肠多发性黏膜水肿溃疡;病理活检示黏膜慢性炎性改变。

本例患者反复出现血细胞三系减少、发热、血栓栓塞、肠道黏膜病变,自身抗体阳性,需要鉴别遗传、肿瘤、感染、自身免疫及血液系统疾病。结合病史及辅助检查,已排除遗传、肿瘤和感染性疾病。还需要考虑的自身免疫性疾病包括:(1)肠型白塞病,但患者无口腔和生殖器溃疡等症状;(2)克罗恩病,但其肠镜及病理所见并不完全符合。需要考虑的其他血液系统疾病包括再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合征,而利用流式细

胞术检测外周血CD55、CD59可明确患者为PNH<sup>[15]</sup>。

补体C5抑制剂(eculizumab和ravulizumab)是PNH治疗的首选,可极大减少血管内容血和血栓事件的发生,提高患者生存质量和生存率。但国内还未引入补体抑制剂,常以小剂量糖皮质激素为主要治疗手段,若合并骨髓衰竭,可加用免疫抑制剂(如环孢素)。骨髓移植可重建正常造血功能,是唯一可以根治本病的方法,但存在诸多风险<sup>[16]</sup>。PNH患者粒细胞克隆超过50%时发生血栓栓塞事件可能性较大,可预防性使用华法林<sup>[17]</sup>。使用肝素或低分子肝素是急性血栓事件发生时采取的首要措施,但口服抗凝剂在PNH并发血栓患者中的作用尚无定论<sup>[18]</sup>。

由于PNH本身罕见,疾病发展过程较长,起病症状多样,难以在疾病发展早期进行确诊,在患者就诊过程中,需要结合其整体情况,完善相关检查,做好鉴别诊断。eculizumab作为PNH的首选治疗药物,其高昂的价格和不易获取性使得国内患者难以获得最佳预后,也是当前需要解决的问题。

## 参考文献

- [1] Hill A, Dezer AE, Kinoshita T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17028.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(3): 276-279.
- [3] Malato A, Saccullo G, Coco LL, et al. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a literature review[J]. Blood Transfus, 2012, 10(4): 428-435.
- [4] Weitz I C. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(3): 315-321.
- [5] Devalet B, Mullier F, Chatelain B, et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review[J]. Eur J Haematol, 2015, 95(3): 190-198.
- [6] Ferro JM, Infante J. Cerebrovascular manifestations in hematological diseases: an update[J]. J Neurol, 2021, 268(9): 3480-3492.
- [7] Meppiel E, Crassard I, Latour RP, et al. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of 15 cases and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(1): e362.
- [8] 康晓雨, 黄理金. 上矢状窦及其静脉属支的解剖学研究进展[J]. 中国临床解剖学杂志, 2015, 33(4): 491-493.
- [9] Henrique SF, Yotsumoto FK, Costa AE, et al. Impairment of Nitric Oxide Pathway by Intravascular Hemolysis Plays a Major Role in Mice Esophageal Hypercontractility: Reversion by Soluble Guanylyl Cyclase Stimulator[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 367(2): 194-202.
- [10] 章涛, 郑云华, 刘焯, 等. 缺血性脑卒中不同TOAST分型的临床特征、影响因素及预后分析[J]. 中国现代医生, 2023, 61(3): 7-11.
- [11] 范一木. 《颅内静脉和静脉窦血栓形成诊治的中国专家共识》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(12): 822-825.
- [12] Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, et al. Cerebral venous thrombosis[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(9): 555-565.
- [13] 崔巍, 林其燧, 张之南. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症网织红细胞和成熟红细胞的表型分析[J]. 中华医学杂志(英文版), 2002, 115(2): 206-208.
- [14] 崔香丹, 李玥, 曹欣欣, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿并缺血性肠病临床特点分析[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(2): 205-209.
- [15] 邵薇薇. 流式细胞术检测CD55、CD59对阵发性睡眠性血红蛋白尿诊断价值的探讨[J]. 实用糖尿病杂志, 2019, 15(5): 32-33.
- [16] 韩冰. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症的治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(7): 535-539.
- [17] Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)[J]. Blood, 2003, 102(10): 3587-3591.
- [18] Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry[J]. Eur J Haematol, 2019, 102(1): 36-52.

(收稿日期:2023-04-24)

(本文编辑:高婷)