

艾曲波帕治疗原发性血小板减少症相关肺栓塞1例

陈震震 李慧敏 袁 驰 何合胜

[关键词] 艾曲波帕; 血栓; 肺栓塞

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.03.024

1 病例资料

患者,男性,69岁,既往高血压、慢性乙型病毒性肝炎病史,长期口服硝苯地平控释片降压、恩替卡韦片抗病毒治疗。因“反复四肢紫癜伴牙龈出血1年余,胸闷1周”于2020年7月4日入院。入院后查血常规:白细胞: $4 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比65.4%,淋巴细胞百分比21.1%,血红蛋白123 g/L,血小板 $4 \times 10^9/L$;2020年7月9日,骨髓细胞形态学示:全片巨核细胞共见103个,其中幼稚巨核细胞19个、颗粒巨核细胞83个、产板巨核细胞1个,血小板成簇未见。患者关节未见明显症状,且血沉、C反应蛋白、补体C3、C4阴性,抗心磷脂抗体、甲状腺功能及抗核抗体谱检测均为阴性,排除因风湿病、甲状腺功能亢进、抗心磷脂抗体综合症以及系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病引起的血小板减少,溶血全套(Coomb's 抗人球蛋白实验、Ham's 酸溶血实验、蔗糖溶血实验)为阴性排除免疫疾病引起的继发性溶血。随后患者长期口服泼尼松(天津市津津药业,批号505211204)10 mg 每日1次,维持血小板数目均在 $30 \times 10^9/L$ 以上,但患者多次出现自发性皮肤出血,且糖皮质激素维持超过2个月,故考虑患者为糖皮质激素依赖。2021年5月31日,门诊查血小板 $37 \times 10^9/L$,并出现自发性牙龈出血,为控制出血症状,根据成人原发免疫性血小板减少症2016年中国专家共识^[1],患者具有使用艾曲波帕指征,遂予以艾曲波帕(Novartis Pharma Schweiz AG,批号:578p)25 mg 每日1次起始量治疗,2021年6月7日门诊查血小板 $51 \times 10^9/L$,患者仍诉牙龈少量出血,遂将艾曲波帕改为50 mg 每日1次口服,2021年6月21日来门诊随诊,查血小板升至 $112 \times 10^9/L$,2021年6月27日出现胸闷伴双下肢水肿,2021年7月4日就诊,辅助检查:白细胞 $8.1 \times 10^9/L$,血红蛋白104 g/L,血小板 $271 \times 10^9/L$,肌钙蛋白0.12 ng/mL(参考值0~0.03 ng/mL),本院胸部CT血管造影(computed tomographic angiography,CTA)示:左肺动脉干及两肺叶肺动脉多发栓塞,如图1。体格检查:神清,皮肤及口腔黏膜无出血点,浅表淋巴结未触及肿大。肝脾肋下未及。四肢肌力

正常,双下肢轻度水肿。患者入院脉搏为110次/分,血压、呼吸、体温等生命体征稳定,根据2015年急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识^[2],患者肺栓塞严重指数简化版(s PESI)为1分,危险分层为中危组,考虑患者口服艾曲波帕治疗原发性血小板减少症(idiopathic thrombocytopenic purpura,ITP),立即停用艾曲波帕,然后予以肝素、利伐沙班抗凝。2021年7月19日复查胸部CTA提示血栓消退。见图2。随后患者出院,继续以强的松10 mg 每日1次,控制血小板,6个月内随访未出现临床症状。

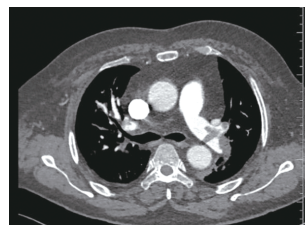


图1 治疗前胸部CTA



图2 治疗后胸部CTA

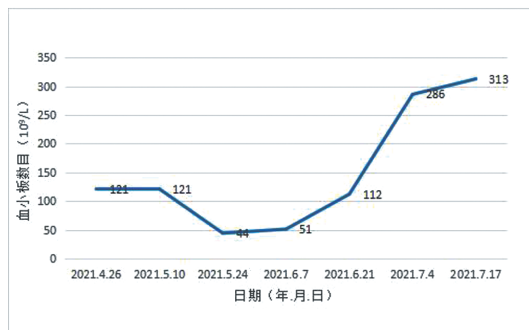


图3 患者血小板变化图

基金项目: 芜湖市科技计划项目(编号:2021cg27)

作者单位: 241000 安徽芜湖 皖南医学院研究生学院(陈震震,李慧敏)

241000 安徽芜湖 皖南医学院附属弋矶山医院心血管内科(袁驰),血液内科(何合胜)

通信作者: 何合胜, hhsmed2012@126.com

2 讨论

艾曲波帕是作为治疗 ITP 的一种非肽性血小板生成素受体激动剂,有研究^[3-4]验证了艾曲波帕治疗 ITP 的安全性及有效性,但也有一些副作用^[5],除常见的肝功能损害,还有与艾曲波帕相关的血栓形成的致命性并发症,国外已报道了与艾曲波帕相关的血栓事件,如心肌梗死^[6]、脑静脉血栓^[7]等一系列事件。

此患者自 2021 年 1 月 4 日因血小板减少入院治疗,出院后使用糖皮质激素可维持血小板大于 $30 \times 10^9/L$,但仍出现多次皮肤自发性出血,符合艾曲波帕使用指征,我国艾曲波帕起始剂量为 25 mg,每日 1 次,根据血小板数目调整剂量,治疗无效者加量至 50 mg 每日 1 次(最大剂量不超过 75 mg,每日 1 次,最大剂量 2~4 周无效者停药),维持血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$,当血小板计数 $\geq 150 \times 10^9/L$ 时,单日剂量减少 25 mg,当血小板计数 $\geq 250 \times 10^9/L$ 时停用本品^[1]。患者使用艾曲波帕 1 周后复诊血小板数目为 $51 \times 10^9/L$,此时患者仍诉牙龈少量出血,考虑到患者自发病多次在血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$ 的情况下出现自发性皮肤出血,予以艾曲波帕加量至 50 mg 每日 1 次。此时应请口腔科医师会诊排除患者牙龈相关性出血疾病后再调整艾曲波帕剂量更为妥当,以免造成艾曲波帕超量使用,增加并发症的风险。在 ITP 患者的治疗中,二线治疗药物的目的是保持血小板计数处于安全水平,在减少机体出血风险的同时使不良反应最小化,尤其是患者已经具有慢性基础疾病的情况下,把握恰当的使用时机。艾曲波帕是通过肝脏代谢,最常见的副作用为肝功能受损,此患者既往慢性乙型病毒性肝炎病史,口服恩替卡韦控制尚可,使用艾曲波帕期间并未出现肝功能受损及相关临床症状。相关研究^[8-9]表明 ITP 患者出现血栓的相关高危因素包括个人因素(高龄、肥胖、糖尿病、高血脂、高血压、吸烟、房颤等)和治疗相关的高危因素,如脾切除、长期糖皮质激素治疗。虽然艾曲波帕相关血栓事件相对于肝功能受损更少见,但本患者既往有高血压病史,同时具有长期吸烟、使用糖皮质激素以及肥胖等血栓高危因素,虽然高血压控制尚可,但其他血栓形成相关高危因素未得到控制,最终引起肺栓塞并发症,这对艾曲波帕应用在具有慢性基础疾病或具有某些高危因素患者的时机有一定的指导意义。即在具有慢性基础疾病或高危因素的 ITP 患者使用艾曲波帕时,尽量控制好基础疾病或减少相关高危因素可减少并发症发生风险,若控制不佳,应谨慎评估收益与风险比。对于此患者,应维持机体无出血即可,在检测血小板数目时,若发现血小板数目持续升高,艾曲波帕应及时减量。因此艾曲波帕在治疗具有慢性基础疾病的 ITP 患者时,应重点评估患者相对应的并发症风险,尽量在慢性病得到控制的情况下使用艾曲波帕,并维持患者机体无出血的最小剂量,做到剂量个体化。

在对具有合并慢性基础疾病的患者使用艾曲波帕时,应把握使用时机以及个体化治疗策略,尤其对一些具有易栓高危因素的患者应监测血小板变化幅度,避免因血小板升高过快引起血栓栓塞。

参考文献

- [1] 侯明,秦平. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(2016 版)解读[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(7): 523-527.
- [2] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211.
- [3] MITTELMAN M, PLATZBECKER U, AFANASYEV B, et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo - controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2018, 5(1): e34-e43.
- [4] ARNOLD D M, HEDDLE N M, COOK R J, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non - inferiority, multicentre, randomised trial [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(9): e640-e648.
- [5] GHOSH S A, PATRICK J, MAW K Z. Acute kidney injury and nephrotic syndrome associated with eltrombopag therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(4): e241462.
- [6] TEICHMAN J, TAHER A, HASHI A, et al. A sticky situation: myocardial infarction in a young woman with immune thrombocytopenia on eltrombopag and a history of mediastinal radiation [J]. J Thromb Thrombolysis, 2018, 45(1): 192-195.
- [7] KHATTAK T, MITWALLI M Y, UBAID A, et al. Eltrombopag - associated cerebral venous thrombosis [J]. Am J Ther, 2021, 28(1): e167-e169.
- [8] LE GUENNO G, GUIEZE R, AUDIA S, et al. Characteristics, risk factors and management of venous thromboembolism in immune thrombocytopenia: a retrospective multicentre study [J]. Intern Med J, 2019, 49(9): 1154-1162.
- [9] ENGER C, BENNETT D, FORSSEN U, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia [J]. Int J Hematol, 2010, 92(2): 289-295.

(2022-08-25 收稿)

(本文编校:闵敏,周雪春)