

血液病中的脑血管表现：综述

何塞佩德罗 卡塔琳娜乔安娜

葡萄牙神经科学系 葡萄牙 6100830

【摘要】：血液病患者经常出现脑血管并发症，包括缺血性中风、脑内和蛛网膜下腔出血、微出血、后部可逆性脑病综合征以及硬脑膜窦和脑静脉血栓形成（CVT）。在本次更新中，我们将回顾在骨髓增生性肿瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、POEMS、阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）、血栓性血小板减少性紫癜（TTP）和镰状细胞病的背景下脑血管疾病管理的最新进展。伴有血液病的急性缺血性卒中，大血管闭塞时一般可取栓。静脉溶栓可用于骨髓增生性肿瘤和镰状细胞性贫血，但在其他疾病中，必须逐案评估出血风险。患有镰状细胞病和急性中风的患者需要经常输血。在PNH中，急性缺血性卒中患者必须进行抗凝治疗。大多数CVT患者可以使用低分子肝素（LMWH）进行急性治疗，即使是白血病患者也是如此。预防脑血栓事件的复发取决于对基础疾病的控制，在某些情况下与抗血栓药物相结合。最近在PNH和TTP治疗中引入特异性单克隆抗体显著降低了动脉和静脉血栓形成的风险。

【关键词】：中风；脑出血；脑静脉血栓形成；骨髓增生性肿瘤

DOI:10.12417/2705-098X.23.09.026

Cerebrovascular manifestations in hematological diseases: A Review

Jose Pedro, Catarina Joana

Department of Neuroscience Portugal Portugal 6100830

Abstract: Patients with hematological diseases often experience cerebrovascular complications including ischemic stroke, intracerebral and subarachnoid hemorrhage, microbleeds, posterior reversible encephalopathy syndrome, and dural sinus and cerebral vein thrombosis (CVT). In this update, we will review recent advances in the management of cerebrovascular diseases in the context of myeloproliferative neoplasms, leukemias, lymphomas, multiple myeloma, POEMS, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), and sickle-cell disease. In acute ischemic stroke associated with hematological diseases, thrombectomy can in general be applied if there is a large vessel occlusion. Intravenous thrombolysis can be used in myeloproliferative neoplasms and sickle-cell anemia, but in other diseases, a case-by-case evaluation of the bleeding risks is mandatory. Patients with sickle-cell disease and acute stroke need very often to be transfused. In PNH, acute ischemic stroke patients must be anticoagulated. Most patients with CVT can be treated with low-molecular weight heparin (LMWH) acutely, even those with leukemias. Prevention of recurrence of cerebral thrombotic events depends on the control of the underlying disease, combined in some conditions with antithrombotic drugs. The recent introduction of specific monoclonal antibodies in the treatment of PNH and TTP has dramatically reduced the risk of arterial and venous thrombosis.

Keywords: Stroke; Intracerebral hemorrhage; Cerebral venous thrombosis; Myeloproliferative neoplasm

引言

血液系统疾病是急性脑血管意外的不常见原因。在年轻人中，归因于血液系统疾病的急性脑血管意外的患病率在0%到7%之间变化。原发性血小板增多症是一种骨髓增生性疾病，可引起脑缺血，尤其是在病程中和血小板计数大于 $1000 \times 10^9/L$ 的情况下。然而，以血小板计数低于 $1000 \times 10^9/L$ 的原发性血小板增多症为先兆的缺血性卒中鲜有报道。在繁忙的综合性卒中中心登记处，血液病是卒中非常罕见的原因，尤其是缺血性卒中。然而，血液病患者经常出现脑血管并发症，包括缺血性中风、脑内和蛛网膜下腔出血、微出血、后部可逆性脑病综合征（PRES）以及硬脑膜窦和脑静脉血栓形成（CVT）。在这篇综述中，我们将向读者介绍一些血液病背景下脑血管疾病的流行病学、发病机制、更好认识的临床特征、调查、急性管理

和二级预防的最新进展。我们为这篇综述选择了骨髓增生性肿瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、阵发性睡眠性血红蛋白尿、血栓性血小板减少性紫癜和镰状细胞病。

1 骨髓增殖性肿瘤

骨髓增生性肿瘤——真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化——是独特的造血干细胞疾病，它们共有突变，这些突变会组成性激活负责造血的生理信号转导通路。因此，这些疾病在它们之间以及骨髓肿瘤甚至良性造血疾病中参与表型模仿。与髓系肿瘤不同，骨髓增生性肿瘤具有自然史，仅需支持治疗，通常以数十年而不是数年为单位。然而，良性骨髓增生的外表掩盖了转化的造血干细胞克隆转化为侵袭性的骨髓衰竭或急性白血病，尽管在这些疾病中的发生频率不同。除了表型拟态外，每种类型的骨髓增生性肿瘤都能够演

变成另一种类型,这使得诊断、风险评估和治疗选择变得困难。

与中风相关的是真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET)。Janus 激酶 JAK2 外显子 14V617F 突变存在于 95%以上的 PV 患者和大约 50%的 ET 患者中。在 MPL、CALR 和 JAK2 外显子 12 基因中发现了其他相互排斥的驱动突变。MPN 的发病率在 60 岁后呈指数增长。MPN 是慢性疾病,可存活多年,估计 PV 为 14 年, PV 为 20 年等。血栓并发症在 MPN 中很常见。最近的一项大型研究发现, MPN 患者的 5 年血管疾病风险范围为 0.5%至 7.7%, 调整后的 HR 比一般人群高 1.3-3.7 倍潜在 MPN 的表现形式。在全国住院患者样本中, 共有 552,422 例住院患者被诊断为 ET, 其中 20,650 例是由于中风(0.04%)。提示 MPN 是卒中病因的临床提示是多发性或复发性区域性梗死, 通常伴有血管闭塞。MPN 背景下的短暂性脑缺血发作(TIA)通常是多发的, 可能是典型的或非典型的(孤立的构音障碍、复视或不稳定、听力损失、伴有突出头痛的短暂性局灶性缺陷, 以及非常短暂或连续的缺陷)。红斑性肢痛症(手指、手掌, 有时还有脚趾和脚底的烧灼感或疼痛感, 伴有受影响区域的红紫绀皮肤变色)和脾肿大是提示性全身性表现。世界卫生组织 2016 年 PV 诊断实验室标准需要持续(>1 个月)升高的血红蛋白或血细胞比容值(男性血红蛋白>16.5g/dL, 女性>16.0g/dL; 男性血细胞比容>49%, 女性>48%)促红细胞生成素水平低于正常水平并且没有红细胞增多症的继发性原因。在没有继发性血小板增多症的情况下, ET 维持高血小板计数(>450,000/ μ L)(>1 个月)。大多数中风患者都存在 JAK2V617F 突变。在半数患者中, 存在额外的卒中危险因素, 例如动脉粥样硬化、夹层或心房颤动。女性、心房颤动、中风、较高的合并症评分和 80 岁或以上是与 ET 相关的中风死亡率的独立预测因素。

1.1 白血病

白血病, 尤其是急性白血病, 可引起动脉和静脉、缺血性或出血性中风。急性白血病是儿童和年轻人中风的一个相关原因, 虽然它通常是诊断后的并发症, 但中风偶尔也可能是一个先兆。在这种罕见的情况下, 中风超急性期的关键临床提示是血细胞计数, 显示贫血和血小板减少以及循环中的未成熟白细胞, 这些可以在外周血涂片上观察到, 并经常导致白细胞计数增加。白血病缺血性卒中的机制包括高凝状态、弥散性血管内凝血病(DIC)、白血病伴白细胞增多症(>50 $\times 10^9$ /L)的白细胞淤积、心内膜炎、反常栓塞、心房颤动等传统血管危险因素、感染, 以及癌症治疗(放疗、化疗、免疫治疗和移植)。白细胞淤滞是一种紧急情况, 需要补液和化疗, 或白细胞分离术作为附加选择。颅内出血是急性白血病患者严重的、可能致命的脑血管并发症。出血可以发生在表皮或硬膜下、蛛网膜下腔、脑室内和脑内, 并且通常发生在多个位置。血小板减少症是颅内出血的主要危险因素。最近对血液系统恶性肿瘤患者脑

出血的系统回顾报告说, 脑出血患者的中位生存期为 20 天至 1.5 个月。在血液系统恶性肿瘤诊断后 10 天内发生脑出血的患者子集的中位生存期仅为 5 天。脑实质内出血、多灶性出血、输血难治性低血小板计数、白细胞增多、就诊时格拉斯哥昏迷量表评分低以及治疗过程早期的脑出血均与较差的结局相关。

1.2 淋巴瘤

出血性中风的机制在白血病和淋巴瘤中非常相似。淋巴瘤中的其他缺血性中风机制是血管炎、血栓性微血管病、淋巴结压迫血管和血管内淋巴瘤。在患有非霍奇金淋巴瘤的老年患者中, 在将中风归因于淋巴瘤之前, 应排除心房颤动和其他心脏栓塞源以及颈部或颅内动脉粥样硬化。在接受癌症治疗且诊断年龄<40 岁的患者中, 在长期随访期间, 大多数中风发生在接受淋巴瘤治疗的患者中。

1.3 多发性骨髓瘤

出血性中风以及脑静脉血栓形成的风险增加。缺血性卒中可通过多种病理生理机制发生, 包括高凝状态(例如, 异常血浆凝血酶生成、微粒相关组织因子、高 PAI-1 水平、增加的 P-选择素和获得性活化蛋白 C 抵抗)高粘度、血栓性微血管病、淀粉样变性性心脏病的栓塞和药物的血栓形成副作用, 例如来那度胺、沙利度胺、硼替佐米、卡夫佐米、地塞米松和红细胞生成刺激剂。最近的两项研究提供了更多关于 MM 患者卒中风险和预测因素的证据。在一项包含 395 名新诊断有症状 MM 的连续患者(中位年龄 70 岁)的研究中, 中位随访期为 18 个月, 16 名患者中风(10 名缺血性中风和 6 名出血性中风)(5 年累积发病率, 7.45%)。考虑到所有中风, κ 轻链同种型、既往中风和血清肌酐>2mg/dL 是独立的危险因素。心房颤动和既往卒中是缺血性卒中的重要危险因素, 而血清肌酐>2mg/dL 和既往卒中是出血性卒中的重要危险因素。在参加全面治疗方案的 1148 名 MM 患者中, 46 名发生了脑血管事件(缺血性中风, 33 名; 短暂性脑缺血发作, 11 名; 脑出血, 2 名)。肾功能不全和多发性骨髓瘤 I 期和 II 期是中风的独立预测因子。高凝状态、心房颤动和小血管闭塞是中风最常见的机制。该研究还证实, 在患有多发性骨髓瘤的老年患者中, 中风可能是由于“通常”的中风机制所致。因此, 在将中风归因于 MM 或其治疗之前, 应始终排除心房颤动或其他主要心脏栓塞来源的心源性栓塞, 以及明显的颈动脉或颅内动脉粥样硬化。

1.4 多发性神经病、器官肿大、内分泌病、单克隆蛋白和皮肤改变综合征(POEMS)

POEMS 综合征(多发性神经病、器官肿大、内分泌病、单克隆蛋白和皮肤改变的首字母缩写)是一种由潜在的浆细胞肿瘤引起的副肿瘤现象。尽管周围神经病变和单克隆浆细胞疾病是强制性的, 但并非必须存在所有五个特征才能做出诊断。首字母缩略词中没有包含一系列其他特征, 包括在疾病活动期

表现为红细胞增多症/血小板增多症的骨髓增生。疾病活动度在很大程度上与血液中的血管内皮生长因子(VEGF)水平相关。缺血性中风是 POEMS 患者众所周知的并发症。最近的三个病例系列证实了与 POEMS 相关的中风的典型特征。POEMS 患者的缺血性卒中发生率为 8%。梗塞通常是多发的。大多数患者有颅外或颅内动脉节段性狭窄,通常在多条血管中。几乎所有中风都发生在 POEMS 诊断之前或诊断后 3 个月内,主要发生在化疗开始之前。与没有卒中的患者相比,缺血性卒中患者年龄更大,纤维蛋白原水平更高,存活率更低。POEMS 综合征中血栓栓塞事件的发生率增加(30%),要求仔细评估血栓形成风险和进行血栓预防,尤其是当患者正在接受免疫调节药物治疗时。

1.5 阵发性睡眠性血红蛋白尿

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是一种罕见的克隆性造血干细胞疾病,其特征是血管内溶血性三联征贫血、血栓形成和再生障碍性贫血,有发展为骨髓增生异常综合征或急性髓性白血病的风险。PNH 是由磷脂酰肌醇聚糖(GPI)锚生物合成 A 类基因(PIGA)的体细胞突变引起的,导致 GPI 锚定蛋白(包括补体抑制剂 CD55 和 CD59)的缺陷。当具有 PIGA 突变的造血干细胞克隆产生缺乏 GPI 锚定蛋白的成熟血细胞时,就会出现临床表现。CD55 和 CD59 的缺失使 PNH 红细胞易受补体介导的血管内溶血的影响,这会通过游离血红蛋白和促凝血微粒的释放导致血栓形成。血栓通常发生在非典型部位(例如,腹部、肝脏和大脑),静脉血栓比动脉血栓更常见。静脉血栓形成是 PNH 患者死亡的主要原因。PNH 具有高度可变的自然史,并与显著的发病率相关。在疑似病例中,应要求进行全血细胞计数和涂片、网织红细胞和 LDH,以及尿液分析。外周血流式细胞术可证实诊断,这将显示>1 个血细胞谱系上的 GPI 锚定蛋白缺失或严重减少。最近的一项研究表明,全身 MRI 可能有助于评估 PNH 患者的完整血管状态,并允许检测以前未诊断的血管并发症。

1.6 血栓性血小板减少性紫癜

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是由于 von Willebrand 因子裂解丝氨酸蛋白酶 ADAMTS13(一种具有 1 型血小板反应蛋白基序的去整合素和金属蛋白酶,成员 13)的遗传性或后天性严重缺陷,导致 von Willebrand 因子多聚体不受限制地粘附血小板和微血栓形成,导致血小板减少、溶血性贫血和组织缺血,主要发生在肾脏和大脑中。最常见的 TTP 形式是获得性免疫介导(iTTP)。TTP 是一种严重的、复发性危及生命血栓性微血管病,严重依赖于临床医生的快速诊断和尽早开始治疗。临床怀疑诊断(发热的经典五联征、微血管病性溶血性贫血、血小板减少、肾功能不全和精神状态改变)和实验室检查(贫血伴裂细胞、网织红细胞增多(>2.5%)、血小板减少、间接(非结合)胆红素>2mg/dL、结合珠蛋白检测不到、乳酸脱氢

酶高)和由极低水平(<10%)的 ADAMTS3 证实。TTP 引起血栓性微血管病,在微循环和低灌注中形成弥漫性微血栓。神经系统受累表现为中风/TIA 或伴有警觉和精神状态障碍和/或癫痫发作的脑病。自从将血浆置换作为标准疗法并结合使用类固醇、利妥昔单抗、环磷酰胺或长春新碱进行免疫抑制以来,iTTP 患者的生存率得到了显著改善。最近,将抗血管性血友病因子人源化免疫球蛋白片段 caplacizumab 添加到血浆置换和免疫抑制中,可降低 TTP 相关死亡、TTP 复发、卒中和其他血栓栓塞事件的发生率。我们不使用阿司匹林,因为关于其功效和安全性的证据有限。但是,如果血小板计数高于 50,000/ μ L,一些专家建议使用阿司匹林。血小板输注可能导致 TTP 患者血栓形成的风险略有增加。在没有严重出血或所需侵入性操作的情况下,预防性血小板输注不用于 TTP 患者。

1.7 镰状细胞性贫血

脑血管疾病在镰状细胞性贫血(SCA)中非常常见,并且是儿童和成人发病率和认知障碍的主要原因。导致脑梗死的主要机制是红细胞异常粘附于血管内皮并发生溶血,引起血小板聚集和血管舒缩张力增加,最终导致血栓形成。在疾病的后期阶段,内膜层内的平滑肌细胞和成纤维细胞增殖继发管腔变窄,最终结果是闭塞性血管病。动脉血氧含量降低也起到一定作用。Moyamoya 血管病可能在成人中发展,这可能导致缺血性和出血性中风。不太常见的中风机理是心源性栓塞、脂肪栓塞、夹层和脑静脉血栓形成。最近,重点放在了无症状脑梗塞上,到 30 岁时有一半的成年人会发生这种情况。无症状脑梗塞主要累及内缘区的白质。无症状梗塞预示着中风、认知障碍和未能达到学业里程碑的风险增加。美国血液学会发布 2020 年儿童和成人镰状细胞脑血管病预防、诊断和治疗新指南。建议对 2-16 岁的 HbSS 儿童每年进行一次经颅多普勒(TCD)和 1 次 MRI 筛查,以分别检测颅内动脉血流速度增加和固定性动脉病和/或无症状脑梗塞。建议 TCD 速度异常的儿童定期输血至少一年,目标是将 HbS 的最高水平维持在 30%以下,血红蛋白水平维持在 9.0g/dL 以上,以降低中风的风险。在无法定期输血的地区,应开始每天至少 20mg/kg 剂量的羟基脲。1 年后,羟基脲可以替代 TCD 结果异常的儿童的常规输血治疗,前提是没有 MRA 定义的血管病变或无症状脑梗死。在这种情况下,应无限期地维持输血。

2 结论和未来方向

血液病是脑卒中的罕见病因,但脑血管并发症在血液病患者中很常见。脑血管疾病对其预后有负面影响。不同背景下卒中的复杂管理血液病需要血液学家、神经学家、神经放射学家,有时还需要神经外科医生之间的密切合作。急性中风治疗通常是双重紧急情况,因为患者需要立即治疗神经血管障碍和潜在的血液病症。支持卒中急性治疗和二级预防决策的证据质量各不相同,从高质量(例如,输血和羟基脲治疗镰状细胞病的随

机对照试验，其中复发性卒中是主要结果）到非常低（例如，血栓切除术）镰状细胞病或与 ALL 相关的 CVT 中的急性中风）。由于某些疾病（例如，POEMS、PNH 和 TTP）或相关病症（例如，中风和多发性骨髓瘤）的发生率低，不太可能进行随机试验来回答有关最佳急性中风治疗的具体问题或二级中风预防。新的证据可能来自对治疗或预防各种血液病的所有

血栓并发症的试验进行的亚组/二次分析。“大”管理数据的描述性分析也将非常有用，可以告知在不常见情况下预先指定的卒中干预措施的结果。必须监测未来针对血液病的新化疗和免疫疗法与中风以及其他神经系统并发症（如 PRES 和 ICANS）的潜在关联。

参考文献:

- [1] Arboix A, Besses C, Acin P et al (1995) Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. Report of six cases. *Stroke* 26:1463 – 1466.
- [2] Gonthier A, Bogousslavsky J (2004) Cerebral infarction of arterial origin and haematological causation: the Lausanne experience and a review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 160(11):1029 – 1039.
- [3] Merkler AE (2020) Blood cell disorders and the nervous system. *Continuum (Minneapolis)* 26(3):659 – 674.
- [4] Spivak JL (2017) Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 376(22):2168 – 2181.
- [5] de Lacerda JF, Oliveira SN, Ferro JM (2014) Chronic myeloproliferative diseases. *Handb Clin Neurol* 120:1073 – 1081.
- [6] Teferi A, Pardanani A (2019) Essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 381:2135 – 2144.
- [7] Frederiksen H, Szépligeti S, Bak M, Ghanima W, Hasselbalch HC, Christiansen CF (2019) Vascular diseases in patients with chronic myeloproliferative neoplasms—impact of comorbidity. *Clin Epidemiol* 11:955 – 967.
- [8] Ajebo G, Patel SJ, Kota V, Guddati AK (2020) A nationwide analysis of outcomes of stroke in hospitalized patients with essential thrombocythemia: 2006 to 2014. *Am J Blood Res* 10(4):76 – 81.
- [9] Stefanou MI, Richter H, Härtig F et al (2019) Recurrent ischaemic cerebrovascular events as presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Neurol* 26(6):903-e64.
- [10] Barbui T, Thiele J, Gisslinger H et al (2016) The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances. *Blood Rev* 30:453 – 459.