

急性心肌梗塞在系統性紅斑性狼瘡合併抗磷脂 抗體症候群與嚴重性血小板低下症—— 一病例報告暨文獻回溯

顏志軒 李秉穎¹ 侯嘉殷 周友三 蔡正河

¹台北市馬偕紀念醫院 暨馬偕護專
心臟血管內科 台北市台北醫學大學醫學研究所

摘 要

傳統上非ST節段升高急性心肌梗塞的藥物治療有賴於使用抗血小板藥物及抗凝血劑的治療。但是在系統性紅斑性狼瘡的病患且合併有抗磷脂抗體症候群及嚴重性血小板低下症則會使心肌梗塞的治療更為困難。我們報告一個三十九歲紅斑性狼瘡女性發生急性心肌梗塞合併嚴重血小板低下症，在緊急給予靜脈內免疫球蛋白的治療而存活，且其冠狀動脈內血栓在經過三個月口服抗凝血劑後明顯消失。文中將針對紅斑性狼瘡合併抗磷脂抗體症候群之患者產生急性心肌梗塞之機轉，合併嚴重血小板低下症之緊急處理方式及長期血栓預防之藥物使用原則深入探討。

關鍵詞：急性心肌梗塞 (Acute myocardial infarction)
系統性紅斑性狼瘡 (Systemic lupus erythematosus)
抗磷脂抗體症候群 (Antiphospholipid syndrome)
血小板低下症 (Thrombocytopenia)

前言

急性心肌梗塞 (AMI) 在系統性紅斑性狼瘡 (SLE) 患者並不常見但卻是僅次於腎臟疾病與感染疾病而造成患者死亡的第三大死因¹。紅斑性狼瘡造成心臟的傷害包括心包炎 (pericarditis)、心內膜炎 (Libman-Sacks endocarditis) 及心肌炎 (myocarditis)¹。在紅斑性狼瘡介於三十五到四十四歲的女性患者中，冠狀動脈疾病的盛行率是

同年齡層對照組的五十倍²。在曾發表的報告中，SLE 患者造成急性心肌梗塞的機轉，包括早期血管粥狀動脈硬化 (premature atherosclerosis)、動脈炎 (arteritis)、冠狀動脈血管瘤 (aneurysms) 及冠狀動脈痙攣 (coronary artery spasm)^{2,3}。然而，冠狀動脈內的原位血栓形成 (in-situ thrombosis) 亦是另一可能造成急性心肌梗塞的原因，特別是那些高凝血狀態 (hyper-coagulable) 如抗磷脂抗體症候群 (antiphospholipid syndrome) 的

患者^{3,4}。治療急性心肌梗塞有賴於抗血小板藥物及抗凝血劑之使用，若合併嚴重血小板低下症及急性大量出血症狀時，則需以止血為第一要務，將使治療過程更為複雜與困難。故特別提出此一病例，並對其藥物使用與治療加以探討。

病例報告

一位三十九歲女性因主訴持續性與擠壓性的胸骨下區的胸痛數小時及噁心症狀到院求診，此種胸痛症狀無法藉由休息而緩解，且此胸痛並未穿透形成背痛。此患者曾被診斷為自體免疫溶血性貧血症 (autoimmune hemolytic anemia) 與不明原因性血小板低下症 (idiopathic thrombocytopenia) 並在血液科門診使用口服類固醇 (oral prednisolone) 每日 5 mg 有二年的時間。但在入院前二週，患者並未回診且自行停用口服類固醇。此患者未曾有糖尿病、高血壓、腎臟病、或高血脂的病史，此外，患者未有吸煙病史。

當患者到我們的急診室時，外觀顯得十分虛弱 (ill-looking)，當時的血壓值為 120/70 mmHg，心跳速率為 75 下/每分鐘，呼吸速率為 16 次/每分鐘，體溫為攝氏 36 度。理學檢查顯示在患者的四肢可見有散生的紫班 (purpura) 與瘀青 (petechiae)，患者的心跳為規則心音且無明顯心雜音，但在心尖處可聽到奔馬蹄音 (S3 gallop)，在兩側肺基處可聽到明顯囉音 (crackle)。12 導極心電圖顯示正常竇性心律 (NSR) 合併 T 波倒置在心壁外側 V4-V6 導極 (lateral leads)。生化檢查值顯示 CK 值 385 U/L 而 CK-MB 值 69 U/L，胸部 X-ray 圖像顯示出肺門區鬱血 (pulmonary congestion) 但未有明顯肺部肺積水 (pulmonary edema)。心臟超音波報告在左心室的外側心壁有局部收縮不全 (regional hypokinesis)，global EF=50%。所以患者在診斷為非 ST 節段上升之急性心肌梗塞，外壁區，Killip II 入加護病房治療。

患者轉入加護病房後接受口服阿斯匹靈 Aspirin、ACE inhibitor、乙型阻斷劑 (beta-blocker) 與針劑型 Nitroglycerin。肝素 (Unfractionated Heparin) 曾被處方使用但很快的就因發生血小板低下症 (platelet count=60,000/mm³) 而停用。在

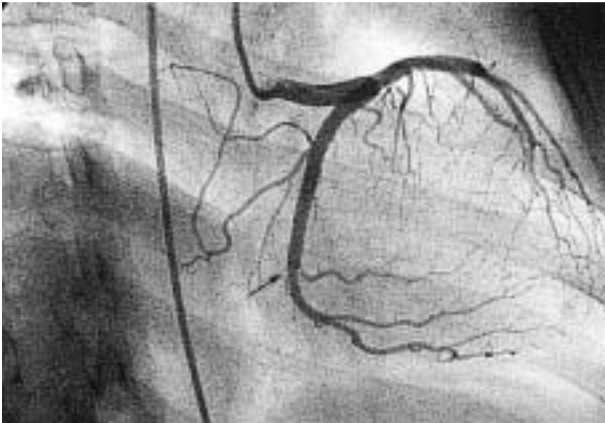


圖一：Thick arrowhead revealed a space-occupying lesion compatible with intracoronary thrombus in situ.

血液的檢測值亦見到 PT 與 aPTT 值延長，Lupus anticoagulant 抗體值亦上升，且心臟的酵素值在第二天就達到尖峰值。在血小板值略上升後，我們安排了心導管冠狀動脈攝影 (圖一) 發現在冠狀動脈左旋支的遠端血管內可見一個顯影劑缺空 (filling defect) 的原位血栓 (in-situ thrombus)，而進一步的左心室攝影亦可見左心室外壁側有局部收縮功能不全 (hypokinesis)。

然而，在同一天發生了嚴重血小板低下症 (platelet count 23,000/mm³) 並且患者發生急性大量陰道出血，大量的血小板輸血治療及針劑的類固醇 (hydrocortisone) 並未能成功止血，而且更進一步發生了致命性的血小板低下症 (lethal thrombocytopenia, platelet count=8,000/mm³) 及急性心肌梗塞後的心絞痛 (post-infarction angina)。所以我們決定緊急使用四天的針劑型的免疫球蛋白 immunoglobulin，才成功的止血並且使血小板數值回升到 129,000 /mm³) 並且病患的胸痛症狀也有改善。

之後，我們使用口服抗凝血劑 (coumadin) 維持使用三個月並安排三個月後再次的心導管攝影檢查 (圖二) 顯示，冠狀動脈左旋支遠端內的原位血栓明顯消失。之後患者確定診斷為系統性紅斑性狼瘡 (positive anti-nuclear antibodies, photosensitivity, immunologic disorder and hematological disorder) 合併抗磷脂抗體症候群 (anti-phospholipid syndrome) (positive anti-phospholipid antibodies, arterial thrombus and thrombocytopenia)，患者目前在門診規則追蹤治療。



圖二：Thin arrowhead revealed the thrombus in situ significantly disappeared after three months anticoagulant drugs used.

討論

在系統性紅斑性狼瘡(SLE)引發冠狀動脈疾病的病生理機轉是多因性(multi-factorial)，因而使得診斷與做出適當治療更為複雜與困難。曾被提出造成冠狀動脈疾病的機制包括：早期性粥狀動脈硬化(pre-mature atherosclerosis) 合併或不合併高血脂症(hyper-lipidemia)；高凝血狀態(hyper-coagulability)，特別是與抗磷脂抗體(anti-phospholipid antibodies)有關；冠狀動脈瘤(coronary aneurysm)；及血管炎(vasculitis)²。因而要確知在系統性紅斑性狼瘡的患者產生急性心肌梗塞的原因是困難的。曾有報告認為連續的血管攝影圖像(CAG)對評估可能的冠狀動脈炎是一有力的診斷方法¹²。在SLE的患者若發生缺血性胸痛(ischemic pain)可能會與心包炎(pericarditis)混淆。事實上，心包炎的機率比缺血性胸痛高。因而有學者建議可使用心臟超音波(echocardiogram)下看到局部左心室心壁收縮功能不全(regional wall motion abnormality)做為診斷心肌缺氧(myocardial ischemia)特殊評估²³。在小於三十五歲的年輕SLE患者中，冠狀動脈疾病的臨床表現以急性心肌梗塞(AMI)最為常見，其次分別是鬱血性心臟衰竭(congestive heart failure)、猝死(sudden death)與狹心症(Angina)²。

早期冠狀動脈粥狀動脈硬化(pre-mature atherosclerosis)已被認定為SLE患者產生心血管疾病因子與SLE相關的主因之一^{2,5,6}。有許多危險因子會導致這樣的問題，包括傳統之年紀、高

血壓、高血脂、抽煙、高血糖因子和與SLE相關的腎臟疾病、類固醇治療(glucocorticoid therapy)及免疫調節反應(immune-mediated interaction)。此外狼瘡有關的腎炎(lupus-related nephrosis)所引起的高膽固醇血症(hypercholesterolemia)亦有關，而一般狼瘡所引起的dyslipidemia為極度密度膽固醇(VLDL)與三酸甘油酯(triglyceride)的上升與高密度膽固醇(HDL)下降²。若SLE患者每日使用口服類固醇>10 mg會比對照組有較高的三酸甘油酯(triglyceride)、膽固醇(cholesterol)與低密度膽固醇(LDL-C)。免疫複和體會固定補體C1q形成動脈受傷，誘發粥狀動脈硬化。而透過在活化的T-cell上的CD40與在抗原特異性B-cells上的CD40L的交聯反應所形成的致病性自體抗體(pathogenic autoantibodies)則是另一條可能的免疫途徑。可以與脂蛋白(malondialdehyde-modified lipoprotein)認同的自體免疫抗體(auto-antibodies)與LDL產生反應，則顯示粥狀動脈硬化的致病機轉中氧化現象(oxidative phenomenon)所扮演的角色²⁵。SLE患者的患病期間長短也會因免疫效應而在冠狀動脈疾病的形成上有重要角色。而除了較長患病時間(longer duration of disease)、有較高的損傷指數(damage-index score)較低的cyclophosphamide的使用及缺乏anti-Smith antibodies的形成皆與atherosclerosis的plaque形成有關⁶。有些學者認為使用電子束電腦斷層(electron-beam computed Tomography)可以篩檢冠狀動脈的鈣化而予以早期偵測並提供適當的治療時機⁷。

此患者的冠狀動脈攝影圖像顯示左旋支冠狀動脈未有明顯狹窄，但可見一原位性血栓(thrombus in situ)在血管遠端，此乃為原發性血栓而非左心室血栓遠端栓塞因為左心室收縮功能EF>40%且此乃第一次發生心肌梗塞。我們的患者並未有早期粥狀動脈硬化的危險因子如高血壓、糖尿病、高血脂與腎臟疾病。研究證實有些SLE病患可在沒有早期粥狀動脈硬化的情形下產生血管內血栓與急性心肌梗塞，特別是在存有一種抗磷脂抗體-狼瘡抗凝體(Lupus anti-coagulant)^{3,4}。抗磷脂抗體是一群相當密切的抗體家族，其定義Lupus anti-coagulant or anti-cardiolipin Antibodies

是由免疫酵素法 (immune-enzymatic method) 的提供所制定。而抗磷脂抗體症候群 (APS, Anti-phospholipid syndrome) 則是存在此種抗磷脂抗體，可同時併有或不合併SLE。而抗磷脂抗體症候群 (APS) 通常會有動脈或靜脈的血栓，血小板低下症與反覆的流產⁸。血栓形成是APS最嚴重的臨床表現，在SLE的患者中，合併APS發生急性心肌梗塞的機率是4%，且可能的致病機轉是血管內血栓 (intra-coronary thrombosis)^{2,8}。一般而言，動脈的血栓與較高效價的抗磷脂抗體有關，特別是狼瘡抗凝體 (Lupus anticoagulant)；而抗心脂抗體 (anti-cardiolipin antibodies) 則是與靜脈血栓與肺栓塞較相關，因而狼瘡抗凝體 (Lupus anticoagulant) 是較強的血栓危險因子^{2,8,9}。而Anti-phosphatidylserine抗體則顯示與反覆流產相關¹⁰。在一些情況下，特別是感染 (infection)、藥物使用 (medicine) 或其他癌症或非癌症 (malignant or non-malignant) 疾病狀況都有可能使得抗心脂抗體 (anti-cardiolipin) 暫時上升。有些學者提出連續的抗體數值上升與血栓形成較相關，而大於4倍的標準差數值上升有50%的機率會發生再次血管栓塞。在抗磷脂抗體症候群中的血小板低下症，顯示血栓形成似乎也與血小板的調節相關，而這也使得SLE合併急性心肌梗塞時的治療更為困難。就像我們的患者，我們的病患併發嚴重血小板低下症與急性出血時使用了針劑類固醇與免疫球蛋白 (immunoglobulin) 治療，就像之前曾報告過的使用方法¹¹。但另外也有報告使用Danazol或是Dapsone在APS合併血小板低下症時可以做為另外的治療選擇。

SLE患者合併抗磷脂抗體發生因血栓形成導致的急性心肌梗塞的主要治療方式是用抗凝血劑 (anti-coagulants)³。冠狀動脈攝影術可以提供急性冠心症的鑑別診斷並決定適當的治療。有報告指出心導管介入治療與外科繞道術對於早期粥狀動脈硬化有明顯的症狀緩解的效果，但仍需更多有關存活率的數據^{1,2}。傳統危險因子的控制，包括血壓的控制、血糖與血脂的控制與戒煙是必要的。至於SLE相關的危險因子如類固醇的使用建議越少是越少量越好 (以減少冠狀動脈疾病)，而針對SLE的發炎反應的控制，目前並沒有確定的

準則。Hydroxychloroquine是目前有效的抗狼瘡藥物，同時亦可下降膽固醇數值²。曾有些研究顯示抗氧化物 (anti-oxidants) 在非自體反應性抗體疾病的預防粥狀動脈硬化治療有效¹²。預防性的阿斯匹靈需在所有SLE都需給予以預防血栓形成，而若是已曾發生血栓栓塞 (thrombo-embolic events) 的患者，則需終生長服用抗凝血劑 (anti-coagulant)，因其有長期的效益^{3,13}。

參考文獻

1. Vance EW, Stephen LE, Eric RB et al. Evaluation and treatment of acute myocardial infarction complication systemic lupus erythematosus. *Chest* 1992; 101: 420-4.
2. Ali K, Winston S, Joel AB. Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Seminars Arthritis Rheumatism* 2001; 30: 436-43.
3. Ali HK, Harry RG. Myocardial infarction due to intracoronary thrombi without significant coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1991; 100: 571-2.
4. Michelle P. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thrombosis Res* 2004; 114: 593-5.
5. Manzi S. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Am Rheum Dis* 2000; 59: 321-5.
6. Mary J R, Beth A S, Adrienne D, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-406.
7. Yu A, Annette O, BS, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2407-15.
8. Paul RJ, Stephen P, Luigi L, et al. Antiphospholipid antibodies, haemostatic variables and thrombosis—a survey of 144 patients. *Thrombosis Haemostasis* 1995; 73: 768-73.
9. Monica G, Davide L, Guido B, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systemic review of the literature *Blood* 2003; 101: 1827-32.
10. Noel LJ, Joffrey RS, James NM. Myocardial infarction as the presenting manifestation of systemic lupus erythematosus with antiphosphatidylserine antibodies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 266-8.
11. Nakamura Y, Uchida Y, Murekami M. Intravenous gamma-globulin in a hypothyroid patient with the antiphospholipid antibody syndrome. *An Inter Med* 1993; 118: 827-8
12. OV. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction. *Lupus* 1998; 7: 32-4.
13. Denis GW, Henri B, Philippe DM, et al. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2042-8.

Acute Myocardial Infarction in Systemic Lupus Erythematosus with Antiphospholipid Syndrome and Severe Thrombocytopenia — A Case Report and Literature Review

Chih-Hsuan Yen, Ping-Ying Lee¹, Charles Jia-Yin Hou, Yu-San Chou, and Cheng-Ho Tsai

*¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital, Mackay Junior College of Nursing,
Graduated Institute of Medical Science, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan*

Traditional pharmacological therapy for non-ST elevation acute myocardial infarction (AMI) relies on the use of anticoagulants or glycoprotein II b III a antagonists. However, in patients with systemic lupus erythematosus combined with life-threatening idiopathic thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome will make the acute myocardial infarction treatment more difficult. We report a 39 year-old female with SLE who had acute myocardial infarction and profound thrombocytopenia. She survived after emergent intravenous immunoglobulin infusion and the intracoronary thrombus significantly disappeared after treatment with three months oral anticoagulants. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 246-250)