·病例报告·

CALR基因突变引起的原发性血小板增多症合并急性心肌梗死1例

彭育红
(白求恩国际和平医院心血管内科，石家庄 050082)

【关键词】 原发性血小板增多症；心肌梗死；心室血栓；CALR基因
【中图分类号】 R541 【文献标识码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.05.088

原发性血小板增多症是一种以巨核细胞的克隆扩增为特征的骨髓增生性肿瘤，其临床表现可见动脉或静脉血栓形成，最常见的基因突变位于JAK2 V617F，近年开始发现部分非JAK2 V617F基因突变的患者存在CALR基因突变，如不进行基因筛查，很难诊断。白求恩国际和平医院收治了1例CALR基因突变引起的原发性血小板增多症合并急性心肌梗死并发心室血栓的患者，现报道如下。

1 临床资料

患者男性，78岁。主因“发作性胸闷8 h”入院。既往高血压病史20余年，血压最高180/100 mmHg，脑出血病史20年，未遗留后遗症。有陈旧性肺结核病史10年，已治愈。有30余年吸烟史，20支/d。否认糖尿病、高脂血症及消化道疾病病史。查体：血压116/78 mmHg，心率94次/min，律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音，双下肢无水肿。心电图示广泛前壁心肌梗死，曾发作室颤1次，电除颤后转复为窦性心律。入院时初步诊断：(1)冠心病，急性广泛前壁心肌梗死Killip 1级；(2)高血压病3级(极高危)；(3)心室颤动，心肺复苏术后。急诊冠脉造影示左前降支(left ascending branch，LAD)近段95%狭窄伴血栓形成，心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)3级，左回旋支(left circumflex branch，LCX)不规则改变，右冠状动脉(right coronary artery，RCA)不规则改变，未行支架植入术。胸片示：心影大，双侧肺水肿，左侧胸膜增厚。心脏彩超：左心大，室间隔、左室前壁、侧壁及心尖部室壁运动减低，左室心尖部不典型室壁瘤形成，左室射血分数(left ventricular ejection fraction，LVEF)37%。心肌坏死标志物：肌钙蛋白Ⅰ 16.0 ng/ml，门冬氨酸氨基转移酶844 U/L，磷酸肌酸激酶5808 U/L，肌酸激酶同工酶525 U/L，乳酸脱氢酶2336 U/L，α羟丁酸脱氢酶2207 U/L，血小板632.0×10^9/L；次日复查血小板741.0×10^9/L；10 d后复查心脏彩超示LVEF 38%。心室心尖部强回声团(29 mm×16 mm)不除外室壁瘤伴血栓形成(图1)。血栓弹力图：凝血因子活性正常，血小板功能强，纤维蛋白原功能稍强，二磷酸腺苷抑制率56.4%，花生四烯酸抑制率1.9%，二磷酸腺苷诱导的血凝块强度45.8 mm。基因型检测回报：JAK2基因V617F突变型，BCR/ABL(P210)、BCR/ABL(P190)融合基因，JAK2基因第12外显子和MPL基因第10外显子均未发现突变。CALR基因第9外显子插入突变。原发性血小板增多症诊断明确，给予阿司匹林、氯吡格雷、瑞舒伐他汀、倍他乐克、培哚普利、呋塞米、螺内酯、华法令口服。2个月后复查血常规：血小板535×10^9/L，国际标准化比值(international normalized ratio，INR) 1.79。给予口服羟基脲，0.5 g，2次/d，后因白细胞降低，给予羟基脲减量为0.5 g，1次/d。减量后复查血常规：白细胞4.36×10^9/L，血小板284×10^9/L，INR 1.8。心脏彩超：左心大，左室心尖部室壁瘤形成，LVEF 40%，心尖部反复探查未见异常回声，心包腔未见无回声区，心室血栓消失，停用华法林。建议患者坚持服用双联抗血小板药物及羟基脲，定期监测血常规，避免白细胞下降，同时保证血小板水平正常。目前随访6个月，患者无出血及其他血栓并发症发生。



图1 心脏彩超示左室心尖部血栓形成
Figure 1 Left ventricular apical thrombosis revealed by echocardiography

2 讨 论

原发性血小板增多症合并急性心肌梗死并非少见，但同时存在心室血栓的鲜有报道。Nazha等[1]曾报道1例以急性非ST段抬高型心肌梗死为首发表现的CALR基因突变的

收稿日期：2017-01-03；修回日期：2017-03-12
通信作者：彭育红，E-mail：1360247947@qq.com

男性血小板增多症,目前尚未见CALR基因突变引起的原发性血小板增多症合并急性ST段抬高型心肌梗死并发心室血栓的报道。基因突变位于JAK2 V617F占50%~60%,本例患者为比较少见的CALR基因突变,CALR基因编码钙网蛋白,参与细胞增殖、凋亡、免疫反应等多个生物学反应,70%~80% JAK2和MPL突变阴性的患者中存在CALR基因突变,基因突变主要集中在第9外显子。CALR基因外显子9突变是体细胞获得性事件[2],见于15%~24%的原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化患者,但不存在于T淋巴细胞中。CALR基因突变的患者比JAK2 V617F基因突变患者年龄小,具有较低的血红蛋白水平和白细胞计数,较高的血小板计数和血清红细胞生成素[3]。有报道显示BCR-ABL基因阴性骨髓增殖性肿瘤的患者中,CALR基因突变阳性患者与JAK2 V617F基因突变阳性患者相比,骨髓增殖水平更低、发生血管事件风险更低、危险分层更低,提示较好的预后。其致病机制还有待于进一步研究[4]。

原发性血小板增多症合并心肌梗死可能的发病机制包括冠状动脉内皮细胞损伤、冠状动脉痉挛及夹层、血小板激活增加、血小板表面糖蛋白变异、胶原血管病、栓塞、口服避孕药等。有报道认为左冠状动脉前降支最易受累[5],分析原因可能为冠状动脉前降支承受较大的收缩压和血流剪切力,更易发生内皮细胞损伤继而激活血小板。本例患者年龄较大,冠状动脉造影示梗死相关血管狭窄,而且存在吸烟、高血压病等动脉粥样硬化的危险因素,发生心肌梗死的原因可能主要为动脉粥样硬化,在动脉硬化斑块破裂的基础上形成冠状动脉内血栓。室壁瘤并发心室血栓的可能原因也是双重机制:(1)由于血小板数目显著增多,血小板从血流中心向边缘运输,心内膜损伤后内膜下胶原暴露,增加了血小板与室壁的黏附与聚集;(2)前壁室壁运动障碍及室壁瘤形成,导致心室内的血流动力学改变,血流产生湍流,局部血流缓慢,形成心室血栓。也有研究认为心室血栓形成与入院后平均血小板体积相关,而与血小板数目无关[6]。

降低血小板计数可以减少血栓形成事件的发生频率,在高风险患者中使用羟基脲的生物治疗可将血栓形成事件的发生率降低20%。另一种肿瘤细胞灭活药阿那格雷也可以应用于治疗,但是因为它可能增加动脉栓塞、大出血和肝纤维化进程,所以不建议用其治疗低风险的原发性血小板增多症患者[7]。与血栓形成的高风险相关的特征包括年龄≥60岁和血栓史,对于有动脉血栓史的原发性血小板增多症患者,不分年龄均应接受羟基脲联合阿司匹林(1次/d)治疗,若年龄≥60岁、有心血管危险因素、或存在JAK2V617F基因突变,则应考虑阿司匹林2次/d服用。也可单独或联合使用其他抗血小板药物,如氯吡格雷,但应注意出血的风险。心血管危险因素的存在会额外增加血栓形成的风险,本例患者高龄及长期吸烟史,使其暴露于高血栓风险中,故应在双抗基础上联合羟基脲作为长期治疗方案,但因同时合并心室血栓,在临床中如何应用缺乏经验。我们使用了血栓弹力图帮助评价双联抗血小板的作用,在增加华法林后考虑到三联抗凝抗栓基础上联合羟基脲出血风险较大,建议患者把INR维持在较低的水平,即1.5~2.0之间,本例患者INR约在1.8,为原发性血小板增多症在合并心肌梗死并发心室血栓后抗凝剂的使用提供了一定的临床应用经验。对此类患者定期随访血小板计数及血小板功能是必不可少的。

【参考文献】

[1] Nazha B, Garcia G, Kandov R, *et al*. Calreticulin mutated essential thrombocythemia presenting as acute coronary syndrome[J]. Case Rep Hematol, 2015, 2015: 161764. DOI: 10.1155/2015/161764.

[2] Rumi E, Harutyunyan AS, Pietra D, *et al*. CALR exon 9 mutations are somatically acquired events in familial cases of essential thrombocythemia or primary myelofibrosis[J]. Blood, 2014, 123(15): 2416-2419. DOI: 10.1182/blood-2014-01-550434.

[3] Rumi E, Pietra D, Ferretti V, *et al*. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes[J]. Blood, 2014, 123(10): 1544-1551. DOI: 10.1182/blood-2013-11-539098.

[4] 欧阳苑, 乔 纯, 王菊娟, 等. BCR-ABL阴性MPN患者CALR、JAK2及MPL基因突变分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(18): 1369-1373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.18.003.
Ouyang Y, Qiao C, Wang JJ, *et al*. Analysis of CALR, JAK2 and MPL gene mutations in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms[J]. Natl Med J China, 2015, 95(18): 1369-1373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.18.003.

[5] Gao W, Shen W, Luo X, *et al*. ST-segment elevation myocardial infarction in patient with essential thrombocythemia without associated risk[J]. Int J Cardiol, 2015, 180(2015): 223-225. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.147.

[6] Du XJ, Shan L, Gao XM, *et al*. Role of intramural platelet thrombus in the pathogenesis of wall rupture and intra-ventricular thrombosis following acute myocardial infarction[J]. Thromb Haemost, 2011, 105(2): 356-364. DOI: 10.1160/TH10-07-0449.

[7] Tortorella G, Piccin A, Tieghi A, *et al*. Anagrelide treatment and cardiovascular monitoring in essential thrombocythemia: a prospective observational study[J]. Leuk Res, 2015, 39(6): 592-598. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.03.014.

(编辑:王雪萍)