



12-31-2007

Antiphospholipid Antibody Syndrome with Chronic Subdural Hemorrhage: A casereport

Yun-Fu Chou

Wei-Jang Yen

Chia-Hui Dai

Ta-Shen Kuan

Chang-Zern Hong

Follow this and additional works at: <https://rps.researchcommons.org/journal>



Part of the [Rehabilitation and Therapy Commons](#)

Recommended Citation

Chou, Yun-Fu; Yen, Wei-Jang; Dai, Chia-Hui; Kuan, Ta-Shen; and Hong, Chang-Zern (2007)
"Antiphospholipid Antibody Syndrome with Chronic Subdural Hemorrhage: A casereport," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 35: Iss. 2, Article 7.
DOI: [https://doi.org/10.6315/2007.35\(2\)07](https://doi.org/10.6315/2007.35(2)07)
Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol35/iss2/7>

This Case Report is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact twpmrscore@gmail.com.

病例報告

抗磷脂抗體症病患併發慢性硬腦膜下出血：病例報告

周詠富 顏威彰 戴家煌 官大紳 洪章仁¹國立成功大學醫學院附設醫院復健部 弘光科技大學物理治療系¹

抗磷脂抗體症(antiphospholipid antibody syndrome)患者體內會有抗牛心脂素抗體(anticardiolipin antibody)和抗凝固狼瘡(lupus anticoagulant)這兩種自體免疫抗體存在，此類抗體會增加病患缺血性中風及反覆性腦部缺血的機率，而較少見出血的症狀發生，因此一般會長期給予病患口服抗凝血劑以預防缺血性中風發生。

本病例為 36 歲女性，自民國 87 年確定診斷為抗磷脂抗體症後，即長期口服抗凝血劑來抑制栓塞產生，但是仍在這數年之內發生數次缺血性中風，經長期復健治療病情穩定後，病患轉送至護理之家繼續照顧，之後卻出現慢性硬腦膜下出血(subdural hemorrhage)的表現，再度住院治療，病患嚴重失能，其日常生活已完全需人協助，復健計畫著重於長期照顧及避免跌倒發生。本文將進一步探討抗磷脂抗體症造成病患反覆中風和其他併發症發生的病生理機轉，並針對本病例硬腦膜下出血的可能原因以及相關文獻記載做討論。(台灣復健醫誌 2007；35(2)：111 - 116)

關鍵詞：抗磷脂抗體症(antiphospholipid antibody syndrome)，硬腦膜下出血(subdural hemorrhage)，抗牛心脂素抗體(anticardiolipin antibody)，抗凝固狼瘡(lupus anticoagulant)

前言

根據 1998 年發表的 Sapporo 原則，要確定診斷抗磷脂抗體症(antiphospholipid antibody syndrome)，病患最少要符合下列一項臨床表現及一項實驗檢查項目。臨床表現要有非發炎造成的深部動脈、靜脈或小血管的栓塞發生，在懷孕 10 周內有反覆性流產或死胎，無法解釋原因的早產等。實驗檢查項目則是在相隔 6 週至少兩次檢查有高當量濃度的抗牛心脂素抗體(anticardiolipin antibody)或是抗凝固狼瘡(lupus anticoagulant)出現，並且在無其他凝集病態下，呈現凝集異常的反應。^[1]流行病學的研究指出約有 6.5 % 至 10 % 的正常人體內有抗磷脂抗體存在，^[2,3]中風病患體內有抗磷脂抗體存在的比率則約從 18 % 到 45 %。^[4,5]

抗磷脂抗體症的病患較常見有肺栓塞、深部靜脈栓塞、反覆性流產、缺血性中風、心肌梗塞的臨床表

現，而較少見出血的症狀發生。多數的研究也發現抗磷脂抗體會增加病患缺血性中風及反覆性腦部缺血的機率，所以，一般會建議給予病患口服抗凝血劑以預防缺血性中風發生。^[6,7]本病例雖然長期口服抗凝血劑 warfarin，卻仍在數年內有反覆中風以及出現慢性硬腦膜下出血的表現。本文將討論病患慢性硬腦膜下出血的可能原因以及是否有合宜的方法阻止抗磷脂抗體症病人反覆中風和其他併發症發生，減少病人的嚴重失能。此外我們也將藉由這個抗磷脂抗體症病例來回顧近年來的文獻，探討如何使用抗凝血劑來預防抗磷脂抗體症引起反覆缺血性中風，並且強調小心抗凝血劑的出血併發症發生。

病例報告

這位 36 歲女性，最早本院先診斷出有溶血性貧血，在民國 87 年 7 月 20 日確定診斷為抗磷脂抗體症。

投稿日期：95 年 9 月 29 日 修改日期：95 年 12 月 19 日 接受日期：95 年 12 月 28 日

抽印本索取地址：顏威彰醫師，國立成功大學醫學院附設醫院復健部，台南市 704 北區勝利路 138 號

電話：(06) 2353535 轉 5270 e-mail：j9926@yahoo.com.tw

自此於本院內科門診接受長期治療，給予抗凝血劑 warfarin，其 INR(International Normalized Ratio)值維持在 1.5 至 2.0 來抑制栓塞產生，但仍不幸在這數年之內有數次缺血性中風發生。最後，病患併發左側輕癱和運動型失語症，日常生活雖無法完全自理，因仍可跟外界做簡單的溝通，所以只需看護稍微從旁協助即可，在這段時期持續至本院復健部接受長期復健治療。

民國 95 年 3 月 25 日早上看護發現病患坐在椅子上時突然意識不清，對外界刺激無法作出任何反應。不過，此時病患的頭部及眼睛有朝向左側，但沒有注意到有肌肉痙攣、咬舌或是流口水的症狀，很快地病患的意識自動恢復清醒而對外界刺激有出現反應，相同的情形再一次在 3 月 27 日早上再次發生，所以當日病患被送至本院急診救助。

當病患抵達急診時，意識已恢復清楚且定向力正常，GCS 分數為 E4VaM6，緊急安排為病患做頭部斷層掃描，影像顯示並無顱內出血，但在左側顳葉、右側頂葉以及兩側額葉顯示陳舊的梗塞在這些區域出現(圖 1)。根據看護描述和病患病史懷疑這些是癱瘓的表現，所以給予 phenytoin 治療。此時病患的血液生化資料顯示 Hb:8.4 g/dl, WBC:11.4 K/cmm, platelet: 334 K/cmm, PT(INR): 1.66。因為溶血性貧血的關係，所以先輸 PRBC 2U 補充血紅素不足。但是，隔日病患出現發燒、呼吸困難、端坐呼吸困難和四肢水腫，此時再抽血檢驗白蛋白為 2.2 g/dl，診斷有低白蛋白血症存在，同時檢驗心臟酵素，其數值在正常範圍內。而胸部 X 光顯示肺部水腫，此時 D-Dimer 上升至 671 µg/dl，因此懷疑亦有肺部栓塞發生引起呼吸困難，同時在尿液檢查發現膿尿及菌尿的現象，故於 3 月 28 日收入內科病房繼續予以治療照顧。

經過內科處理後，四肢水腫及呼吸困難有顯著改善，3 月 29 日安排心臟超音波，沒有任何不正常的發現。不幸地，在 4 月 1 日病患意識突然又陷入嗜睡的狀態，無法遵從指令，GCS 分數下降為 E3VaM5，再次安排緊急腦部斷層掃描發現左側頂葉有新的梗塞發生(圖 2)。於是神經內科醫師建議調整 warfarin 的劑量，並維持及定時追蹤 INR 值在 3-4，因此在 4 月 17 日追蹤 INR 值為 3.38，4 月 19 日追蹤 INR 值為 3.69。

待病情穩定後，病患在 4 月 18 日轉入復健病房時意識清醒，但認知功能受損，合併失語症，完全無法遵從指令及外界溝通，並有左側輕癱，坐姿和站姿平衡不佳等問題，在復健病房期間追蹤 INR 數值，4 月 24 日 INR 值 3.37，4 月 27 日 INR 值 3.22，經安排合宜復健計畫並與家屬溝通討論後，5 月 12 日病患轉送至護理之家繼續照顧。

根據護理之家護理工作人員表示，6 月 3 日病患有關直性癱瘓的表現兩次，所以送病患至本院急診，轉入神經內科病房，進一步處理癱瘓發作的問題。轉入神經內科病房後安排電腦斷層發現有左側慢性顳葉-額葉-頂葉硬腦膜下出血(圖 3)。回顧病患病史，這兩個月並無跌倒或頭部外傷發生，所以將 warfarin 停用，而使用低劑量 aspirin 避免梗塞和出血的發生。6 月 12 日轉入復健病房，由於病患反覆性中風和硬腦膜下出血的關係導致嚴重失能，其日常生活已完全需人協助，復健計畫著重於長期照顧及避免跌倒及頭部外傷意外發生，因此安排牽拉運動和被動關節運動避免關節攣縮及褥瘡發生，肌力及平衡訓練以降低跌倒意外的發生，同時積極安排職能治療，訓練照顧者正確轉位及協助病患實施日常生活活動。6 月 18 日因病情穩定，病患出院，以門診追蹤。

討 論

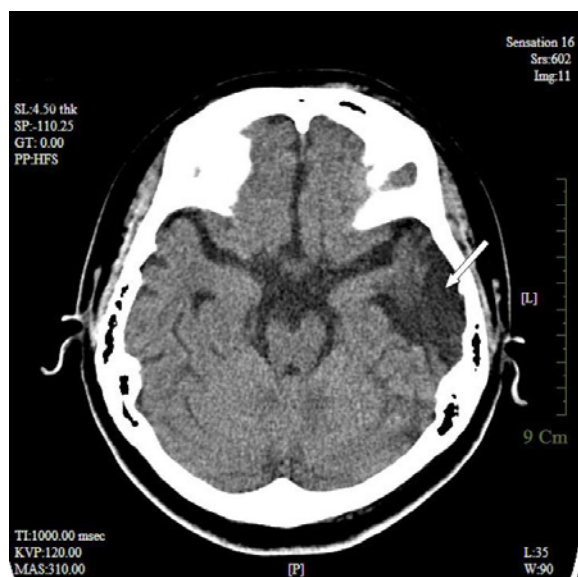
抗磷脂抗體症患者體內會有兩種自體免疫抗體存在，分別是抗牛心脂素抗體和抗凝固狼瘡，此類抗體會與內皮細胞或血小板膜上的磷脂質結合，活化內皮細胞或血小板產生凝集反應，造成患者在動脈或是靜脈發生栓塞，此外也可能導致內皮細胞分泌的血管舒張因子(endothelium-derived relaxing factor)變少，因而增加血管收縮以及缺血的發生。^[8]這些機轉使得抗磷脂抗體症患者處於高凝血狀態，容易產生栓塞，所以有許多研究在討論如何使用抗凝血劑和抗凝集劑來抑制栓塞發生。深部靜脈栓塞是靜脈梗塞中最常見的臨床表現，而腦部栓塞則是最常見的動脈栓塞臨床表現。^[9]Cervera 等人發現抗磷脂抗體症的病患 13 % 會以腦中風和 7 % 會以 TIA 為最初的臨床表現，^[10]腦部栓塞往往造成病患失能和無法獨立生活的結果出現。

病患在住院期間，調整 warfarin 的劑量並維持 INR 數值在 3 至 4 左右，來預防反覆缺血性中風的發生。雖然在民國 95 年 3 月 27 日至民國 95 年 5 月 12 日住院期間沒有其他出血併發症表現，但仍在民國 95 年 6 月 3 日這次住院中意外發現有慢性硬膜下出血的現象，因而更加惡化病人本身溝通及生活獨立的能力。根據病史，病患無跌倒或頭部外傷發生過，慢性硬膜下出血最有可能是抗凝血劑的併發症。而這種表現也顯示利用抗凝血劑維持 INR 在高的值(大於 3)會增加出血的併發症，影響到病患的生命安全，而顱內出血在有口服抗凝血劑的病患是最常見且最為致命的併發症，^[11]所以給予抗磷脂抗體症患者抗凝血劑和照顧患者時要更加小心謹慎。我們的病患雖然有溶血性貧血的臨床表

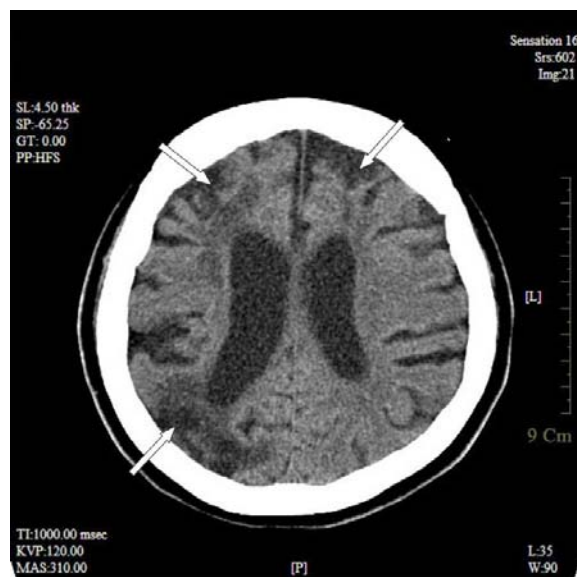
現，但血液檢查血小板數量正常並無血小板減少症發生，所以出血的併發症應該不是溶血性貧血造成的。

近十年本院抗磷脂抗體症病患 25 位，男性 6 位，女性 19 位，年紀最小 9 歲最大 72 歲。其中有 6

位發現有缺血性腦中風佔全部 24%，這跟 Cervera 等人^[10]報告的發生率相近而且年齡全都小於 45 歲，這 25 位不會出現顱內出血的表現，直到此病例是在增加抗凝劑強度後才出現硬腦膜下出血的表現。



(A)



(B)

圖 1. (A) 3 月 27 日腦部電腦斷層。橫切圖，左側顳葉有低密度病灶。

(B) 3 月 27 日腦部電腦斷層。橫切圖，右側頂葉以及兩側額葉有低密度病灶。

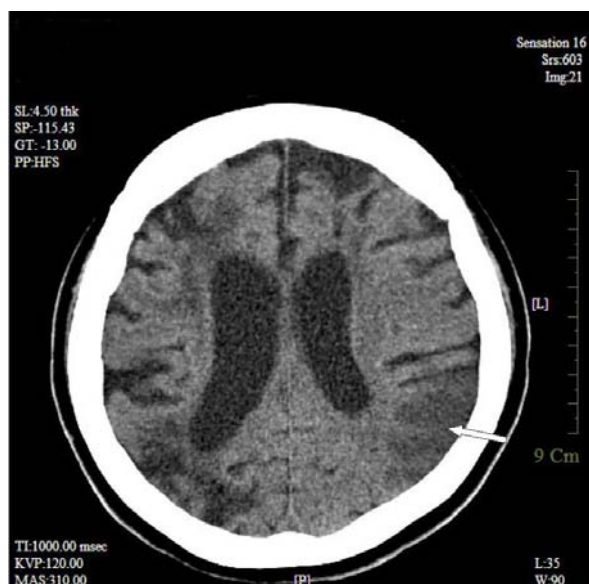


圖 2. 4 月 1 日腦部電腦斷層。橫切圖，左側頂葉與 3 月 27 日腦部電腦斷層圖 1.(B) 比較，有新的低密度病灶。

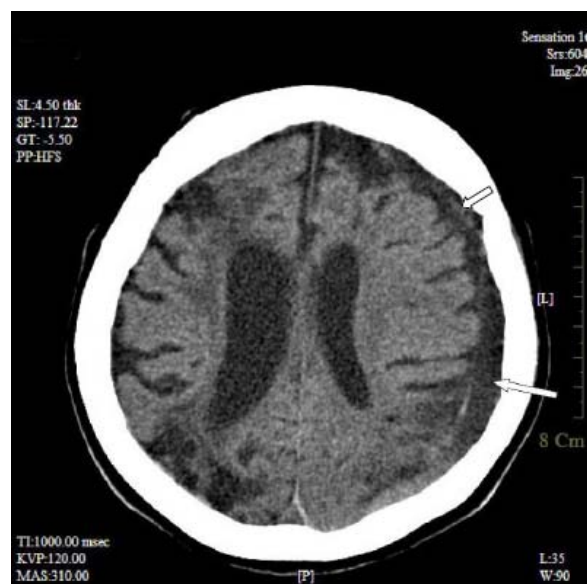


圖 3. 6 月 3 日腦部電腦斷層。橫切圖，左側慢性顳葉-額葉-頂葉有 7 公釐厚的硬腦膜下積液中(長箭頭)含有部份高密度或等密度的血塊(短箭頭)。

Khamashta 等人發現抗磷脂抗體症病患使用口服抗凝血劑並維持 $\text{INR} \geq 3$ 後，可以有效減少反覆的栓塞發生，而 aspirin 的效果有限。^[6]Castellino 等人分析 15 例抗磷脂抗體症服用抗凝血劑，而同時有出血併發症的病患，其中 4 例併發硬腦膜下出血，同時 4 例的 INR 數值都大於 3。^[12]Ruiz-Irastorza 等人讓 66 位抗磷脂抗體症病患，口服抗凝血劑維持 INR 約在 3.5，發現有顯著出血併發症的比率是 6%，其中只有一位是因為頭部外傷造成的兩側硬腦膜下出血，剩下都是顱外出血。跟較低 INR 值的病患比較，與維持 INR 值 3 至 4 時大出血併發症的比率是相近的。^[13]

抗凝血劑用於非抗磷脂抗體症的一般病患時，出血併發症的發生率則至今尚未有確切的數據。Hart 等人使用抗凝血劑預防心房震顫病患中風的研究中其顱內出血的發生率為 0.3%而顱外出血的發生率為 0.9%。^[14]1997 年發表的大型臨床試驗將受試者 INR 值保持在 3 至 4.5 之內，然而其顱內出血全年發生率高達 3.7%，顯著出血的發生率高達 7.0%。^[15]Mohr 等人收集 2206 位 30 至 85 歲在實驗開始前 30 天有過一次缺血性中風的病患做為受測者，發現 INR 維持在 1.4 至 2.8 在防止反覆性中風比用 aspirin 有效，並且維持在比較高 INR 近 2.8 時防止次發性中風的效果跟低 INR 值是相近的，其抗凝血劑顯著出血的發生率為 2.22%跟 aspirin 顯著出血的發生率 1.49%一樣低。^[16]2003 年歐洲及澳洲合作的大型臨床試驗研究團隊則是分析缺血性腦中風病患使用中等強度的抗凝血劑，INR 值維持在 2 至 3，全年發生顱內出血的比率是 0.31%。^[17]

2004 年發表的大型臨床試驗將受測者的血液樣本分析後分成二組，分別是血液樣本裡有抗磷脂抗體存在以及沒有抗磷脂抗體的缺血性中風病患，發現缺血性中風病患無抗磷脂抗體並不能用來預測預後或是改變治療的方式，同時 warfarin 用在有抗磷脂抗體的缺血性中風病患時防止栓塞發生的效果跟 aspirin 相近。^[18]Crowther 等人將 114 位確定診斷為抗磷脂抗體症患者隨機分成兩組口服抗凝血劑，一組維持 INR 值 3.1 至 4.0，另一組維持 INR 值 2.0 至 3.0，結果高強度抗凝血劑這組發生反覆性栓塞的機會比中強度還高 (10.7%>3.4%)，高強度抗凝血劑這組發生顯著出血的併發症每年發生的比例為 3.6%，而中強度這組每年發生的比例為 2.2%，所以作者建議抗磷脂抗體症患者使用中強度抗凝血劑即可有效的減少反覆性栓塞發生。^[19]Derksen 等人在 8 位中風的抗磷脂抗體症的女性患者，使用低劑量 aspirin，發現病患發生反覆性梗塞頻率跟沒有抗磷脂抗體症中風病患是相近的。^[20]

因此除了積極預防反覆性梗塞發生，對於反覆性

中風病患的復健計劃，基本上應要指導家屬如何正確幫助病患在輪椅和床上有良好的擺位來減少褥瘡的發生，以及避免不必要的張力出現。同時改裝合適病患的輪椅和床，就以本病人為例，我們給予長背輪椅，讓軀幹有穩定的支撐，而且亦要求照顧者在實施轉位時採行正確安全的步驟，防止由床上跌落或是由輪椅上滑落事件發生。更要積極安排設計合宜的運動治療，肌力訓練，神經肌肉電刺激和促進技術，幫助神經肌肉恢復及減緩肌肉失用性萎縮。亦可考量病患本身身體及失能狀況，教導照顧者計劃性給予適量有氧訓練及阻力運動，維持正常心肺功能，減少其他內科的併發症。

結 論

回顧文獻，可以發現當抗凝血劑強度越高時出血併發症發生的機會也會增加，使用中等強度的抗凝血劑及替代的藥物能夠防止反覆中風，同時減少致命的出血併發症發生。最後我們建議對於確定診斷抗磷脂抗體症而且有過缺血性腦中風的病患，其 INR 的目標數值是可以設在 3 至 4 之間，但是若有容易出血危險因子存在時，例如：年紀大於 65 歲以及病史中有過致命出血併發症的患者，可以調整抗凝血劑劑量，降低 INR 的值約 2 至 3。^[13]未來還是需要更多的縝密的研究以及開發的新藥物，來幫助這些病患免於反覆的中風造成的失能和避免藥物的併發症發生。長期復健目標除了強調病患安全和日常生活功能上的恢復，應可積極設計教導適合有效的心肺訓練，使病患維持在更佳的健康狀態，擁有更好的生活品質。

參考文獻

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
2. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-7.
3. Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombol* 2005;20:105-12.
4. Ferro D, Quintarelli C, Rasura M, et al. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke* 1993;24:368-70.

5. Tietjen GE, Levine SR, Brown E, et al. Factors that predict antiphospholipid immunoreactivity in young people with transient focal neurological events. *Arch Neurol* 1993;50:833-6.
6. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
7. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-8.
8. Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:237-40.
9. Shortell CK, Ouriel K, Green RM, et al. Vascular disease in the antiphospholipid syndrome: a comparison with the patient population with atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1992;15:158-66.
10. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
11. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26:1471-7.
12. Castellino G, Cuadrado MJ, Godfrey T, et al. Characteristics of patients with antiphospholipid syndrome with major bleeding after oral anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:527-30.
13. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002;162:1164-9.
14. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
15. The stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT) study group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-65.
16. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
17. The European/Australasian stroke prevention in reversible ischemia trial (ESPRIT) study group. Oral anticoagulation in patients after cerebral ischemia of arterial origin and risk of intracranial hemorrhage. *Stroke* 2003;34:e45-7.
18. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576-84.
19. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
20. Derksen RH, de Groot PG, Kappelle LJ. Low dose aspirin after ischemic stroke associated with antiphospholipid syndrome. *Neurology* 2003;61:111-4.

Antiphospholipid Antibody Syndrome with Chronic Subdural Hemorrhage: A Case Report

Yun-Fu Chou, Wei-Jang Yen, Chia-Hui Dai, Ta-Shen Kuan, Chang-Zern Hong¹

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, National Cheng-Kung University Hospital, Tainan;

¹Department of Physical Therapy, Hungkuang University, Taichung.

Patients who suffer antiphospholipid antibody syndrome may have two kinds of antibodies, Anticardiolipin and Lupus anticoagulant. These antibodies may increase the risk of ischemic stroke and cerebral ischemia. However, the incidence of cerebral bleeding is relative rare. As a result, patients with antiphospholipid syndrome often take oral anticoagulants for a long-term period to prevent ischemic stroke attack.

We report a female patient who was diagnosed antiphospholipid antibody syndrome in 1998, and took oral anticoagulants for a long period to restrain the symptom of thrombosis. The INR(International Normalized Ratio)value has been kept between 1.5 to 2.0 by controlling the dosage of oral anticoagulants in the past years. However, she still suffered ischemic stroke several times during these years despite of using preventive oral anticoagulants. Left hemiparesis and motor aphasia occurred of repeated ischemic strokes, she could only communicate in a simple way and perform activity of daily activities with minimal assistance although she had received a long-term rehabilitation program.

In the last ischemic stroke episode, she was admitted to the medical wards and received an adjustment of the dosage of oral anticoagulants to keep the INR range between 3.0 to 4.0 to efficiently avoid ischemic stroke. After being medically stable, she was transferred to our rehabilitation wards for further management of impaired cognitive function and mobility. After receiving rehabilitation programs, the patient had some impairment, and was still unable to be independent. Therefore she was transferred to a nursing home.

Unfortunately, seizure attacked after discharge, and she was readmitted for treatment. Due to chronic subdural hemorrhage, a complication of oral anticoagulants, occurred. Antiplatelet agents replaced oral anticoagulants for the prevention of repeated ischemic stroke. No more new neurological symptoms happened after using antiplatelet agents. During the hospitalization, she received rehabilitation programs for improving her functional status and communication ability. But severe neurological deficits still cause her to lose almost all the abilities of daily living. The rehabilitation plans focused on long-term care and the prevention of falling.

This article investigates the pathophysiology mechanism of repeated stroke and other complications caused by antiphospholipid antibody syndrome. On the other hand, we discuss the possible reasons of subdural hemorrhage in this case and some related bibliography. (Tw J Phys Med Rehabil 2007; 35(2): 111 - 116)

Key words: antiphospholipid antibody syndrome, subdural hemorrhage, anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant