



9-1-2002

Anticoagulant Therapy in Primary Antiphospholipid Syndrome Patient after Cerebrovascular Accident : A casereport

Hsu-Ping Chien

Willy Chou

Yu-Lin Wang

Kao-Chang Lin

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



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

Recommended Citation

Chien, Hsu-Ping; Chou, Willy; Wang, Yu-Lin; and Lin, Kao-Chang (2002) "Anticoagulant Therapy in Primary Antiphospholipid Syndrome Patient after Cerebrovascular Accident : A casereport," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 30: Iss. 3, Article 6.

DOI: <https://doi.org/10.6315/3005-3846.2170>

Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol30/iss3/6>

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.

原發性抗磷脂質症候群病人在中風病程的抗凝血治療： 病例報告

簡旭屏 周偉倪 王鈺霖 林高章¹

財團法人奇美醫學中心 復健科 神經內科¹

原發性抗磷脂質症候群(primary antiphospholipid syndrome)是少見的血管病變，一般出現在幼童或年輕型中風的病人，本文報告一位 31 歲女性患者，原先就有多次流產的病史，直到中風發作後才被診斷為原發性抗磷脂質症候群，然後開始抗凝血治療及適當復健，而經過 1 年 10 個月追蹤觀察沒有復發血管病變，希望藉由報告此病例，建議在面對多次流產的年輕病人時，應該將抗磷脂質症候群列為重要的鑑別診斷。（中華復健醫誌 2002; 30(3): 183 - 190）

關鍵詞：原發性抗磷脂質症候群(primary antiphospholipid syndrome)，抗凝血治療(anticoagulant therapy)

前言

抗磷脂質症候群(antiphospholipid syndrome，以下簡稱 APS)是原因尚未完全明瞭的少見疾病，臨床上經常會忽略，造成反覆中風。目前的治療多著重於中風發作後的次發性預防，復健科病房中常有年輕中風病人，若只給予例行住院檢查，可能會忽略此一症候群的診斷。再者，原發性 APS 病人經常沒有併發免疫疾病的症狀，如皮膚或關節症狀等，而只有磷脂質的抗體增加，更容易造成病情的延誤。台灣先前的病例報告指出，13 歲的原發性 APS 女性病人在中風後給予抗凝血治療，可以避免反覆中風。^[1] 其他的病例報告也指出，全身性紅斑性狼瘡的病人在藥物控制下，13 年後併發橫斷性脊髓炎，並且磷脂質抗體明顯升高。^[2] 研究指出沒有任何治療的病人，5 年內復發中風的機率超過 70%。^[2,3]

本報告是探討一位 30 歲的女性中風患者，過去 8 年內有 3 次流產，二次是在懷孕第 1 期(trimester)，一次在第 3 期，婦產科醫師告知為染色體問題造成的懷孕困難，在一次中風發作下，出現意識變差與右側肢

體明顯無力，診斷為原發性 APS 病人，經藥物治療、復健訓練、與教育，病患持續 1 年 10 個月以內沒有復發血管病變，因此，我們提出這位病例，希望可以儘早診斷 APS，以免多次中風與嚴重失能。

病例報告

一位 30 歲年輕女性有高血壓病史，沒有規則的藥物控制，有多次自然流產，2001 年 2 月 24 日因突發性意識變差、無法說話與右側肢體無力，經由家人送到本院急診，理學檢查表現包括血壓 157/103 mmHg，意識評分(Glasgow coma scale) E4V1M5，心音出現嚴重二尖瓣回流(mitral valve regurgitation)的雜音，左側肢體肌力 4 到 5 分，右側上肢 1 到 2 分，下肢 3 分，說話功能受損，為全面型失語症(global aphasia)，腦部電腦斷層掃描顯示最近的左側基底核、額葉、顳葉、頂葉(即左側前大腦動脈與中大腦動脈)、與先前的右側枕葉與左側頂葉梗塞病兆(圖 1)，實驗室檢查顯示，前凝血酵素時間(prothrombin time，以下簡稱 PT)是 11.1 秒，控制組是 12.4 秒，國際標準化比例(international normalized ratio，以下簡稱 INR)是 1.0，部份血栓形成

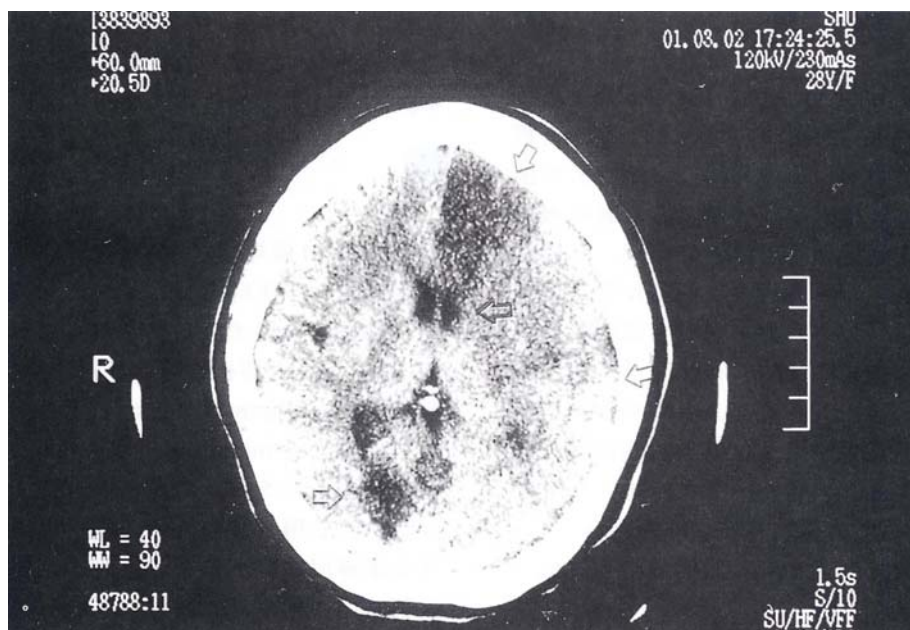
投稿日期：91 年 3 月 1 日 修改日期：91 年 3 月 25 日 接受日期：91 年 4 月 8 日

抽印本索取地址：周偉倪醫師，奇美醫學中心復健科，台南縣 710 永康市中華路 901 號

電話：(06) 2812811 轉 7158



A



B

圖 1. 腦部電腦斷層掃描檢查。
A. 急診時出現的梗塞位置 (箭頭所指)
B. 一週後追蹤的梗塞位置 (箭頭所指)

時間(activated partial thromboplastin time, 以下簡稱 APTT)是 40.5 秒, RBC 是 $3.69 \times 10^6 / \mu\text{L}$, WBC 是 $11500 / \mu\text{L}$, 分節性(segmented)中性球的比例佔 92%, 而血小板是 $167,000 / \mu\text{L}$ 。

病人在緊急氣切後, 接受加護病房照顧, 使用滲透性降腦壓藥物(Manitol)與靜脈內肝素(Heparin), 並且監測 APTT, 起初值為 62.9 秒(控制值是 36.0 秒), 也開始口服抗血小板藥物(Aspirin 每日 100 mg)。病人插管呼吸器通氣治療, 且使用鼻胃管進食, 也滯留導尿管來排空膀胱, 在 2 月 28 日時, WBC 下降到 $7200 / \mu\text{L}$, 分節性佔 72.8%, 轉到一般病房照顧, 停止使用滲透性降腦壓藥物與靜脈肝素注射, 並且移除氣管插管與導尿管, 持續使用口服抗血小板與抗凝血藥物, 並且繼續原因的診斷檢查。在實驗室檢查方面, C3 與 C4 分別是 132 與 19.9 unit, 而 CRP 是 43 mg/L, ESR 是 94 mm/hr (正常值是 0 到 30), 抗心脂質抗體(anticardiolipin Ab, 以下簡稱 aCL)濃度大於 100 unit, 且抗磷脂質抗體(antiphospholipid Ab, 以下簡稱 aPL)濃度也大於 100 unit, 顯示有嚴重異常, 蛋白質 C 的活性是 110%, 抗凝血素 III 的活性是 100%, 同胱胺酸(homocysteine)是 $10.3 \mu\text{mol}$, 頸部超音波檢查顯示輕度的動脈硬化改

變, 卻沒有明顯的血液動力學變化, 經食道心臟超音波檢查發現二尖瓣明顯變厚, 有嚴重的二尖瓣回流, 沒有血栓(thrombus)形成(如圖 2), 在疑似腦部大血管病變下, 在 3 月 6 日進一步腦部磁共振造影的血管檢查, T2 影像顯示, 左側額葉、頂葉、胼胝體、基底核梗塞、與右側後大腦動脈有先前梗塞造成的大腦萎縮(如圖 3A), 而血管圖顯示左側前大腦動脈完全阻塞, 左側中大腦動脈梗塞(如圖 3B)。

病人自 3 月 3 日開始接受床邊復健, 並且在 3 月 12 日轉到復健科病房照顧, 理學檢查發現, 右側肢體癱瘓, Brunnstrom 分級是 I, 左側肢體輕癱, 分級是 V 以上, 運動功能方面, 住院當時仍無法獨立翻身, 坐立平衡(包括動態與靜態)不良(poor), 日常生活仍需協助, 包括進食、穿脫衣服及盥洗衛浴, 語言有全面性失語症, 只能用身體動作簡單溝通, 我們設定的復健目標是可以使用輔具獨立行走、幾乎完全獨立的日常生活功能、與改善溝通功能, 因此, 同時在住院中開始給予物理治療、職能治療、與語言治療, 並且開始預防復發中風。在實驗室檢查的追蹤中, 抗核抗體(ANA)的濃度大於 40 unit, 抗雙股 DNA (Anti-ds DNA) 為陰性, aCL 與 aPL 的濃度仍大於 100 unit, 而 ESR

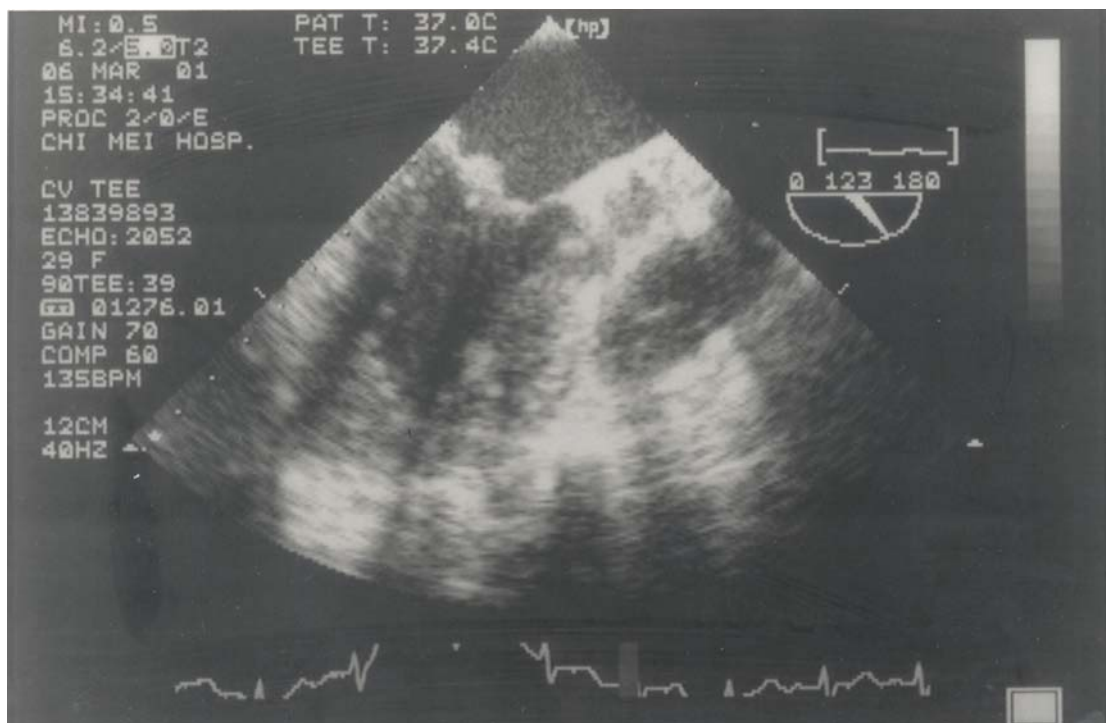
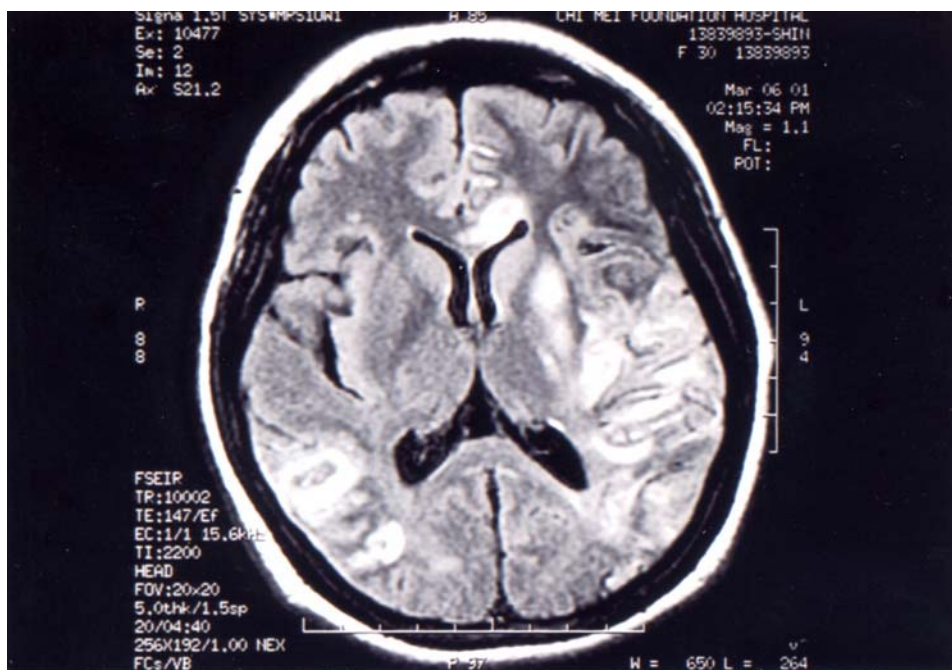


圖 2 經食道心臟超音波的結果



A



B

圖 3. 腦部磁振造影掃描與血管圖

A. T2 影像顯示的梗塞位置

B. 血管圖顯示左側前大腦動脈消失，而左側中大腦動脈狹窄（箭頭所指）

仍超過 90 mm/hr，由於病人的免疫性發炎問題，我們在 4 月 10 日追蹤病人的尿液，24 小時尿液的尿蛋白為 800 mg，肌酸酐廓清率(CCr)是 51.5 ml/min，因此會診免疫風濕科醫師，建議病人口服抗風濕性藥物 Azathioprine 後，出院前 CRP 已經下降到 1.5 mg/L，是正常的。

病人在 4 月 26 日出院，神經回復上，肢體癱瘓仍明顯，Brünnstrom 分級是右上肢 II (近端與遠端)，右下肢是分級 III，運動功能方面可以使用四腳拐杖，可以步行約 20 公尺，在功能獨立性測量(functional independence measure)上，病人可以在輕度輔助下進食、刷牙，無法沐浴與穿衣服，如廁則使用便椅，括約肌控制正常，由床上與椅子轉移時需要中度輔助，語言功能方面，理解能力接近正常，仍無法表達，為 Broca's 型表現，社會認知上，記憶尚可，無法自我解決問題，總分是 49 分。

病人在出院後，仍繼續在門診接受藥物及復健治療，藥物包括抗風濕性藥物、抗血小板劑、與抗凝血治療(Coumadin, 2.5 mg q.d.)，沒有復發中風，而實驗室檢查發現，ESR 是 84 mm/小時，PT 是 11 秒，INR 是 1.4，而 aCL 與且 APA 的濃度仍大於 100unit，90 年 12 月時的功能獨立性測量是，病人可以獨立進食，沒有噎到(choking)的現象，可獨立刷牙，仍無法獨立沐浴穿衣，可以在監督下如廁，輕度輔助下可以由床上坐起與站立，可獨立行走，可上下樓梯，語言表達仍差，理解力尚可，社會認知上，可以與家人互動，記憶上也有改善，總分是 70 分。

討 論

抗磷脂質症候群(APS)的診斷是根據臨床症狀(血管症狀、反覆流產或胎兒死亡)、與實驗室檢查，^[17] 即 aPL 陽性。APS 的定義是 1 次以上的臨床血管病變，加上 2 次間隔 3 個月的實驗室檢查都呈現陽性時，可以診斷為 APS 病人。^[17] 本報告患者之前有 3 次流產，第一期造成的流產可能是 aPL 造成供應胚胎與胎盤的動脈中，有栓塞或血管管徑變小的現象，或是胎盤的缺血，而第三期的流產可能是生長遲滯、或胎兒死亡。懷孕婦女有反覆流產病史時，應該探查是否有結締組織疾病，如全身性紅斑狼瘡、或類風濕性關節炎等，是否有凝血時間延長、不明原因的血小板減少等，並且檢查 aPL，以早期確定診斷，而避免發生中風，本病例的患者在沒有適當診斷與治療下，延誤治療，直到中風發作。

本報告患者在排除 SLE、免疫疾病、未分化結締

組織疾病、癌症、感染(HIV、梅毒、與瘧疾)、或藥物等以後，初步認定是原發性 APS。^[12] 研究指出，不管是原發性或次發性，APS 可以分成抗心脂質抗體(anticardiolipin antibody，簡稱 aCL)症候群與狼瘡抗體(lupus anticoagulant，簡稱 LA)症候群；^[3,4] 原發性 aCL 症候群沒有 LA，而原發性 LA 症候群也沒有 aCL 抗體，然而，次發性 APS 經常有明顯的 APA，同時具有 LA 與 aCL。^[5,6,7] 本報告的患者的檢查資料顯示 aCL 大於 100unit，為原發性 aCL 型 APS。研究指出，原發性 aCL 型較常見，為原發性 LA 型的 5 倍，^[18] 研究也指出，aCL 型一般會造成動靜脈血栓，包括深部靜脈血栓和肺部栓子、與冠狀動脈疾病和腦中風、視網膜血栓與胎盤血管血栓，^[3,5] 相較於 LA，aCL 病人更容易出現動脈血栓，根據本病患的影像資料，腦部磁共振造影血管圖(MRA)顯示，顱內血管多處微小梗塞，而左前大腦動脈(ACA)則完全阻塞。

血栓形成與抗磷脂質抗體的種類和濃度都沒有相關，機制不明，可能是 aCL 會結合止血系統中許多的磷脂質。aPL 干擾止血而誘發血栓的機制是(1)干擾內皮釋放 Prostacyclin；(2)干擾血栓調整素(thrombomodulin)；蛋白質 C 或蛋白質 S 活性；(3)干擾抗血栓(antithrombin)活性；(4)作用於血小板膜的磷脂質，造成血小板活化與釋放；(5)干擾 Prekallikrein 活性；(6)干擾內皮的血漿蛋白活化劑(plasminogen activator)釋放。^[5]

在治療方面，學者建議，^[8] 急性期的治療以抗凝血為主，治療急性血栓首先是靜脈注射肝素、與每天 80 到 100 mg 的 Aspirin，根據 aPTT 來控制肝素，在 1 到 2 週內逐漸增加到治療水平時，再逐漸停掉肝素，以 Coumadin 長期治療，研究指出，APS 病人會出現蛋白質 C 與 S 較低，^[13,14] 在使用 Coumadin 以前，必須排除蛋白質 C 是否過少，以免產生皮膚壞死，如果有蛋白質 C 與 S 過低時，則開始 Coumadin 治療的劑量應該減低到 20 到 50%，直到 1 到 2 周達到治療水平，再停止肝素注射，^[15] 至於 INR 的控制水平，由於先前的研究樣本太少，也無法分開靜脈、或動脈血栓，數值因研究而不同，不過，更新的研究顯示，動脈血栓的 APS 病人應該維持 INR 在 3 到 4unit，並且加上低劑量的 Aspirin，以免疾病復發，^[19,21-23] 此外，APS 病人的 INR 經常有很大的變動，本報告的患者在住院期間，在固定的 Coumadin 劑量下，INR 仍有很大的變動，應該要頻繁監測，^[20] 至於藥物使用的長短，則沒有確定的結論，一般會在 APA 陰性後 4 到 6 個月停藥，卻仍會復發，而本報告的患者在門診追蹤時，APA 仍然很高，故持續使用，並且定期追蹤 INR，治療目標為

3.0 unit。

本報告的病患有正常範圍的血小板，卻仍偏低，研究指出，10%的原發性 APS 病人有血小板減少問題，^[3,4,9,10] 然而，即使有嚴重的血小板減少，臨床表現卻仍是血栓，而非出血，免疫性血小板減少的治療是使用類固醇、或低劑量 Aspirin (75-100 mg)、IVIg、Danazol、Dapsone、Cyclosporin A 等，偶而可以切除脾臟，效果卻不佳，^[16] 本報告患者使用口服類固醇 Decadron 每天 2.5mg，可以達到很好的控制。

至於抗凝血治療是否併用 Aspirin，研究中沒有一致的結果，本病患是持續合併使用，預防的情況良好，在 1 年 10 個月的追蹤沒有復發。

APS 病人的心臟表現包括瓣膜栓塞病兆、瓣膜失能、與心臟內血栓，^[19] 廣泛的心肌內動脈血栓會造成心肌病變，相較於腦中風，冠狀動脈阻塞較少見，^[18] 然而，aCL 抗體也會造成心臟內栓子與二尖瓣疾病，本報告病患的經食道心臟超音波(TEE)發現二尖瓣明顯變厚，嚴重的二尖瓣回流，沒有血栓形成。

復健的治療內容除了腦中風病人的例行治療以外，由於病人進行抗凝血治療，治療過程中應該注意平衡與靈活性，以免跌倒，造成顱內出血或皮下瘀血，並且，病人多次中風會造成多梗塞痴呆(multi-infarct dementia)，^[18] 應該定期追蹤病人的智能表現、與復健過程中的學習效果。

預防工作應該減少血栓的危險，例如適當的補充水分、減少靜脈滯留、停止抽煙、避免口服避孕藥與停經後雌性素、與控制膽固醇，而且，復健過程應該注意深部靜脈血栓等的臨床症狀。

治療慢性的 APS 病人必須適當的教育照顧者有關抗凝血劑的使用、劑量、與 INR 的監測意義，並且告知病人急性血栓的症狀，再者，本病患為生育年齡的女性，使用抗凝血藥物預防中風再發(coumadin)可能有畸胎的危險，應該照會婦產科醫師諮詢有關懷孕與生產的問題。

結 論

這是年輕的原發性抗磷脂質症候群的女性病人，病人持續在本科接受復健治療與追蹤，家屬與病人都能了解治療的重點與方法，而復健團隊也提供治療、教育與支持，抗磷脂質症候群最好的結果是沒有新的血栓發作，也不容易達成，目前有關的分子與細胞生物學的知識正在增加，希望未來可以更好的預測與預防血栓的發作。

參考文獻

1. Wang HC, Tu HC, Choi WM. Ischemic stroke in a teenage girl with primary antiphospholipid antibody syndrome. J Formos Med Assoc 2000;99:62-5.
2. Wang YH, Tsay W, Yin GD, et al. Recurrence of transverse myelitis after long term neurological recovery associated with antiphospholipid antibodies in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. J Rehab Med Assoc 1999;27:227-34.
3. Bick RL. The antiphospholipid thrombosis syndromes; Lupus anticoagulants, and anticardiolipin antibodies. Advances in Pathology and Laboratory Medicine, vol 8, St. Louis; Mosby; 1995. p.391-7.
4. Bick RL, Baker WF. Anticardiolipin antibodies and thrombosis. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6: 1287-99.
5. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndrome: Etiology, pathophysiology, diagnosis, and management. Int J Hematol 1997;65:193-213.
6. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndrome: Fact, fiction, confusion and controversy. Am J Clin Pathol 1993;100:477-80.
7. Rosove MH, Brewer P, Runge A. Simultaneous lupus anticoagulant and anticardiolipin assays and clinical detection of antiphospholipids. Am J Haematol 1989; 32:148-9.
8. Rodger LB, Banu A, Eugene PF, et al. Antiphospho-lipid-thrombosis syndrome. Haemostasis 1999;29:100-10.
9. Bick RL. The antiphospholipid thrombosis syndrome: A common multidisciplinary medical problem. Clin Appl Thromb Hemost 1997;3:270-8.
10. Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, et al. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. Thromb Haemost 1994;72:209-13.
11. Bick RL, Jakway J, Baker WF Jr. Deep vein thrombosis: Prevalence of etiologic factors and results of management in 100 consecutive patients. Semin Thromb Hemost 1992;18:267-74.
12. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. Am J Med 1994;96:3-9.
13. Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Arguelles A, Meleze M.

- Acquired protein C deficiency in a patient with primary antiphospholipid syndrome. Relationship to reactivity of anticardiolipin antibody with thrombomodulin. *J Rheumatol* 1989;16:381-3.
14. Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Arguelles A, Meleze M. Natural anticoagulants in systemic lupus erythematosus. Deficiency of protein S bound to C4bp associates with recent history of venous thromboses, antiphospholipid antibodies, and antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:552-8.
15. Barry LM, Deborah MC. Antiphospholipid syndrome: Immunologic & clinical aspects. Clinical spectrum and treatment. *J Rheumatol* 2000; 27suppl 58:20-8.
16. Petri M. Pathogenesis and treatment of antiphospholipid antibody syndrome. *Med Clin North Am* 1997; 81:151-77.
17. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. In: Kelly WN, Harris AS, Ruddy S, editors. *Textbook of rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.1057-64.
18. Bick RL, Ancypa D, McIntyre KJ. Understanding the antiphospholipid-thrombosis syndromes. *Lab Med* 1995; 26:124-30.
19. Bouilane O, Millarie A, de Groote P, et al. Prevalance and clinical significance of antiphospholipid antibodies in heart valve disease: a case-control study. *Am Heart J* 1996;132:790-5.
20. Zara RB, Sheila AM. Antiphospholipid antibody syndrome: implications for nursing practice. *Heart Lung* 2000;29:331-9.
21. McCrae KR. Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment? *Lupus* 1996;5: 560-570
22. Shapiro SS. The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome. *Ann Rev Med* 1996;47:533-53.
23. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl Med* 1995;332:993-7.

Anticoagulant Therapy in Primary Antiphospholipid Syndrome Patient after Cerebrovascular Accident : A Case Report

Hsu-Ping Chien, Willy Chou, Yu-Lin Wang, Kao-Chang Lin ¹

Departments of Physical Medicine and Rehabilitation, and ¹Neurology,
Chi-Mei Medical Center, Tainan.

Primary antiphospholipid syndrome is a rare disease of vasculopathy, which is usually found in the stroke patient with onset during childhood and young adulthood. We report a female patient who had a history of multiple spontaneous abortions in the past. However, the diagnosis was not made until a cerebrovascular accident happened to her. After then, she started to receive anticoagulant therapy and rehabilitation program. No further cerebrovascular accident occurred in the following 22 months. By this report, we remind that a female patient with history of frequent abortion needs to be investigated carefully to search the possibility of antiphospholipid syndrome. (J Rehab Med Assoc ROC 2002; 30(3): 183 - 190)

Key words: primary antiphospholipid syndrome, anticoagulant therapy