



## 血小板增多症

曾光毅<sup>1</sup> 曾嵩智<sup>2</sup>

### 前言

血小板本身是由巨核細胞（megakaryocyte）的細胞質小碎片彼此間互相黏附在一起所形成，一旦有受傷部份產生，便會聚集形成一個血液凝塊而黏附在受損的血管壁上，以達止血的功效。如果血小板製造過多或是消耗減少時，便會導致血小板增多症（Thrombocytosis）的產生！

### 定義

何謂Thrombocytosis？一般platelet的正常值介於 $150\sim400\times10^3/\mu\text{L}$ 之間，一旦超過 $400\times10^3/\mu\text{L}$ 以上便可稱之為Thrombocytosis，不過很少會超過 $5000\times10^3/\mu\text{L}$ 以上的。

### 分類

很多情況都可能造成血小板增高的現象，一般是在例行性健康檢查時不經意發現到的。可歸類成血小板產量速率

增加（骨髓造血幹細胞製造的血小板數量增加），以及血小板從血液中移除速率減緩（脾臟代謝血小板的功能降低或是脾臟已經切除）兩種過程，然而大部分的病患都是因為血小板製造過多所致。

從病理上Thrombocytosis可以分成兩大類：

1. 原發性（primary thrombocytosis）
2. 繼發性（secondary thrombocytosis）

雖然大部分患者都沒有任何臨床上的症狀，但是少數患者，尤其是原發性血小板增多症患者，還是可能有血栓或是出血情形產生。

### 個論

#### Primary Thrombocytosis

又稱為essential thrombocythemia，屬於眾多慢性骨髓增生性疾病的其中之一，也是預後最好的，乃因骨髓中的巨核細胞製造過多所致，其診斷的特徵為：

1. Platelet超過 $600\times10^3/\mu\text{L}$
2. Megakaryocyte hyperplasia
3. Splenomegaly
4. 临床上可能伴隨有出血或是血栓症狀產生。

其他與essential thrombocythemia相關的疾病包括如下：

<sup>1</sup> 嘉醫診所院長

<sup>2</sup> 墾新醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵字: Thrombocytosis



1. Familial essential thrombocythemia
2. Non-Familial essential thrombocythemia
3. Chronic myeloid leukemia
4. Polycythemia vera
5. Myelofibrosis
6. Myelodysplastic syndrome

#### 流行病學

Essential thrombocythemia所診斷出的發生率約為 $2-3/10^5$ ，好發於中老年人，平均年齡約在50~60歲之間，男女罹病的機率相當，然而年輕女性的罹患率則高於男性。大約有20%左右的患者在40歲以下，但是極少發生在小孩子身上。

罹患essential thrombocythemia病患的十年平均存活率約為64~80%，轉變成AML (acute myelogenous leukemia) 的機率為0.6~5%，死因則為大血管或是微小血管出血，甚至是血栓併發症。

#### 生理病理學

Essential thrombocythemia的血小板存活期是正常的，但是因為megakaryocyte轉變成過多的血小板而導致血栓形成，其實原因仍未清楚，有可能是體內對cytokines (例如interleukin-3) 的感應性增加、血小板抑制因子的抑制性減少等因素所造成，或是位於megakaryocyte上的c-mpl出了問題，導致Thrombopoietin (TPO, 血小板生成素) 無法鍵結上去，進而產生過多的游離Thrombopoietin，相對地血小板的產生也就增加了。

Thrombopoietin (TPO) 本身是調節

megakaryocyte增生及分化的主要荷爾蒙，它會鍵結在血小板的c-mpl receptor上，而血液中尚未鍵結的TPO則會促進megakaryocyte增生。也就是說當血液中血小板數量下降時，所增加的TPO會刺激megakaryocyte生成；相反地，當血小板數量增加時，游離的TPO也就跟著減少而抑制megakaryocyte生成了。

科學研究人員於2005年發現到約有30%的essential thrombocythemia個案可能與JAK2 (Janus kinase 2) 的(V617F) 突變有關，JAK2所扮演的是傳遞訊息的角色，正常時它可調節細胞的增生或是暫停，前者由JAK2的JH1(JAK homology 1) kinase domain來達成，後者由JAK2的JH2 pseudokinase domain來達成，具有自身抑制的作用。位於JH2上的V617F一旦發生突變時，其抑制作用便會消失，相對地JH1便會加強細胞增生的訊息，因而造成血小板製造過剩而阻塞血管，另外骨髓細胞的損傷如病毒性感染也可能導致JAK2 (Janus kinase 2) 突變。

#### 臨床症狀

##### 1.神經症狀

- A. 頭痛是最主要的神經學症狀。
- B. 手指及腳趾的微小血管容易阻塞而導致疼痛、淺層血栓靜脈炎(superficial thrombophlebitis)、肢端紅痛症(erythromelalgia)，甚至壞疽(gangrene)。而疼痛在熱的環境下會加劇，在冷的環境下則會減緩。
- C. 病患也會有感覺異常(paresthesia)、偶



發性暫時性缺血(TIA)或是輕度腦中風的現象產生。

D. 有些人甚至會有短暫的以下症狀：

- (a)unsteadiness.
- (b)dysarthria.
- (c)dysphoria.
- (d)scotoma.
- (e)epistaxis.
- (f)bruise.
- (g)vertigo.
- (h)dizziness.
- (i)migraine.
- (j)syncope.
- (k)seizure.

## 2. 血栓

可能發生大靜脈或是動脈的栓塞，例如deep vein thrombosis, pulmonary embolism, portal vein thrombosis, ischemic heart disease, myocardial infarction或是stroke等。

## 3. 出血

- A. G-I tract bleeding, uterine bleeding。
- B. 其他部位的出血，包括表皮、牙齦、泌尿道、腦部或是關節部位，情況並不嚴重，很少需要輸血治療。

## 4. 懷孕併發症

- A. 可能導致spontaneous abortion(自發性流產)，懷孕前三個月最易發生。
- B. 可能引發胎盤梗塞，導致胎兒在子宮內生長遲滯及死亡。
- C. 曾經有過自發性流產的病史者，很容易會再次流產。

## 實驗室數據

### 1 骨髓：

- 1. 大約有90%的病患其骨髓內細胞數目會增加。
- 2. megakaryocyte增生及大型且成熟的megakaryocyte聚集出現。
- 3. granulocyte以及reticulocyte precursor無意義地增生或是有left-shift現象產生。
- 4. bone marrow 沒有reticulin fibrosis或是collagen fibrosis。

### 2 CBC：

- 1. 可能會有輕度貧血、erythrocytosis、leukocytosis及大型platelet產生。
- 2. 可能會有輕度eosinophilia, basophilia或是未成熟的precursor cell產生。

### 3 生化檢查：

- 1. 約有25%的病患會有vit B12及uric acid上升的現象。
- 2. 可能會有K<sup>+</sup>, P<sup>+3</sup>, acid-phosphatase假性升高的現象。

### 4 放射線檢查：

CT或是超音波檢查可能發現有splenomegaly的現象。

## 危險因子

- 1. 年齡>60歲以上
- 2. 曾經有過血管栓塞或是出血病史
- 3. Platelet count > 1500 x 10<sup>3</sup> / uL
- 4. H/T Hx
- 5. DM Hx
- 6. Hyperlipidemia Hx
- 7. Obesity
- 8. Female



## 9.Smoking

### 診斷標準

確定essential thrombocythemia的首要條件就是在沒有任何其他原因之下，血小板數量 $>600 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，其診斷要件如下：

A1:platelet數量 $>600 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上至少兩個月以上。

A2:骨髓切片檢查主要有巨核細胞的增殖，呈現大型且成熟的巨核細胞增加情形。

A3:JAK2 V617F突變產生。

B1:非reactive thrombocythemia所致。

B2:沒有鐵缺乏的證據。

B3:沒有polycythemia vera現象。

B4:沒有chronic myeloid leukemia現象。

B5:沒有myelofibrosis現象。

B6:沒有myelodysplastic syndrome現象。

在2005年所公佈確定診斷為essential thrombocythemia的要件為：

1. A1至A3加B3至B6。
2. A1加B1至B6

### 鑑別診斷

要確定是否為essential thrombocythemia則必須與以下疾病作鑑別診斷：

- 1.Reactive thrombocythemia
- 2.Polycythemia vera
- 3.Chronic myeloid leukemia
- 4.Myelodysplastic syndrome
- 5.Agnogenic myeloid metaplasia with myelofibrosis

### 治療

在臨床上如果病患的platelet數目超過 $1500 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，或是年齡超過60歲以上且曾經有過血管栓塞或出血的病史者，就必須積極地以藥物控制其骨髓細胞異常增生的現象，目的就是要預防出血及血管栓塞，且不會增加AML或是bone marrow fibrosis轉化的機率。

#### 一.Hydroxyurea

Hydroxyurea為一傳統的化療藥物，其作用機轉主要是抑制DNA的合成，每天的使用劑量為 $10 \sim 15 \text{mg/kg}$ ，在長期使用下可能會造成色素沉著、皮膚口腔潰爛或是肺部纖維化等副作用，嚴重者會導致全身性的骨髓抑制作用而引起巨球性貧血及嗜中性白血球缺乏症，因此必須每隔2~3個月追蹤CBC count。另外有3.5~5%的病患會產生acute leukemia，懷孕者則不適合服用。

#### 二.Anagrelide(Agrylin)

Anagrelide乃是imidazoquinazoline的衍生物，其可抑制platelet內的cyclic AMP phosphodiesterase，選擇性地降低骨髓內megakaryocyte的分化成熟度，進而減少platelet的製造，但是並不會影響其他血球的數量。使用劑量為 $0.5 \text{mg qid}$ 或是 $1 \text{mg bid}$ ，但是有些患者服用後容易有頭痛、頭暈、胸痛、心悸、低血壓、呼吸困難、腸胃不適、倦怠或是水腫等現象，因此老年人、曾有過心血管疾病或是肝腎功能異常病史的患者要特別小心，懷孕者也不建議使用。



### 三. Interferon- $\alpha$

Interferon- $\alpha$  主要運用在想要生育的年輕人身上，是懷孕婦女唯一可以安全使用的藥物，使用劑量為3MU/QD，但是有些患者可能會產生類似流行性感冒的症狀，例如發燒、骨頭酸痛等現象，症狀嚴重者會有掉髮或是肝、甲狀腺功能性失調，有些人甚至產生憂鬱症或是有自殺的念頭，因上述症狀而終止治療的個案不在少數，比例可能高達20%。

### 四. Aspirin

Aspirin 針對 essential thrombocythemia 的治療很有效果，特別是那些有 digital 或是 cerebrovascular ischemia 的個案，使用劑量為100mg/day，但是長期使用下需注意有無腸胃潰瘍合併出血的可能性存在。

### 五. Radioactive phosphorous<sup>32</sup>

Radioactive phosphorous<sup>32</sup> 主要作用為抑制骨髓細胞DNA分裂而達到降低platelet的數目，使用劑量為2.3mCi/m<sup>2</sup> IV注射，但是總量不能超過7mCi。如果長期使用容易造成pancytopenia，特別是老年人；而持續注射10年以上者，則有5~10%會轉變成AML，懷孕者則禁止使用。

### 六. Thrombopheresis(血小板置換術)

當病患的platelet高出正常值甚多且有發生急性血栓的危險性存在時，可先運用thrombopheresis將血小板降低後再進行治療。

預後

Essential thrombocythemia 的病患，其平均壽命幾乎與一般正常人無異，根據以往的研究報告顯示：5年的存活率為81%，而10年的存活率則為64%。除非病患曾經發生過血栓或是出血現象，甚至發展出acute leukemia或是myelofibrosis時，則預後則會變得較差。

### Secondary thrombocytosis

又稱為reactive thrombocytosis，由於體內遭受到某種因素，導致生理上platelet加速製造而數量增加，一般都是暫時性的，且很少會發生血栓或是出血的併發症，一旦導因消失後，platelet則會回復至正常範圍內。

#### 流行病學

根據研究，reactive thrombocytosis的發生率遠超過essential thrombocythemia，且與年齡層有關，在出生後三個月內最高，早產兒罹患的機率大於足月產，嬰幼兒的機率也超過較年長的小孩，男女比例相當，亦沒有族群或是國家間的差異存在。

#### 生理病理學

Reactive thrombocytosis患者體內的cytokine如thrombopoietin, interleukin(IL-6)或catecholamine，常會因某些感染、發炎、外傷或是腫瘤等壓力因素刺激而上昇，進而刺激platelet的製造增加。而其他類型的cytokine如IL-3, IL-11, erythropoietin或是granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-





CSF)，也是可能會刺激platelet的製造。

#### 致病原因

1. Infection (acute or chronic)
2. Chronic inflammations and vasculitis (RA, Kawasaki syndrome, etc)
3. Acute or chronic blood loss
4. Chronic iron deficiency
5. Stress
6. Tissue damage due to trauma, burn, surgery or fracture
7. Medicine (steroid, vincristine)
8. Malignancy
9. Response to exercise
10. Rebounding from chemotherapy
11. Recovery from acute alcoholism
12. Recovery phase of ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura)
13. Therapy for VitB12 deficiency
14. Asplenic state (eg: splenectomy)
15. Hemolytic anemia
16. Nephrotic syndrome or nephritis
17. Preterm infants or low birth weight

#### 臨床症狀

絕大部分罹患reactive thrombocytosis的個案所表現出來的是其急性全身性疾病的臨床表徵，但是有些潛在性疾病(如惡性腫瘤)也可能會引發reactive thrombocytosis的發生，其與essential thrombocythemia的比較如表一：

#### 鑑別診斷

如何區別出essential thrombocythemia還是reactive thrombocytosis呢？最有效的檢驗項目為erythrocyte sedimentation rate

(ESR)，從臨床上的檢驗數據，我們可以得知血液中的ESR, c-reactive protein (CRP), fibrinogen, factor VIII procoagulant activities及von-Willebrand antigen在reactive thrombocytosis患者身上會明顯升高，但是在essential thrombocythemia者則為正常。另外罹患reactive thrombocytosis個案的骨髓megakaryocyte，雖然數量增加但外型正常體積變小，不同於essential thrombocythemia的骨髓細胞多個聚集與增生。

#### 治療

一般reactive thrombocytosis並不需要予以治療，少數個案的治療模式便是針對其致病因素處理，並鼓勵病患不要吸菸，一旦致病因素控制穩定或解除，platelet也就會逐漸回復至正常範圍。

另外針對有高危性血栓形成或是出血的患者，仍須建議施行預防措施，例如補充足夠的水份、充分的運動以及穿彈性襪等。

口服aspirin或是heparin注射均可用來預防血栓形成，但是較少使用。

#### 預後

絕大部分的reactive thrombocytosis是短暫且自限性的，因此預後良好。然而在某些情況下可能會持續存在，包括脾臟切除後、慢性發炎、慢性溶血性疾病、血管炎或是結締組織疾病等，因此預後也是隨著病情的穩定性而定。

#### 結語



要區別出essential thrombocythemia及reactive thrombocytosis可能不太容易，但是對於確定日後的治療方針卻很重要。reactive thrombocytosis雖然不會引發血液循環的問題，但仍須找出其確切的致病因並加以處理。而essential thrombocythemia則可能引發血栓或是出血併發症，因此具有高危險性的患者仍須接受預防性的治療來降低體內的platelet數，目前還是以hydroxyurea或anagrelide為主，但是兩者均有其副作用存在，另外也可合併aspirin使用。因此積極發展出可以快速診斷與安全治療thrombocytosis的技術與藥物乃是現今當務之急，尚待多方面的努力才是！

### 參考資料

1. Kesler A, Ellis MH, Manoy Y, Gadoth N, Lishner M: Neurological complications of essential thrombocytosis(ET). Acta Neurol Scand 2000; 102:299-302.
2. Storen EC, Tefferi A: A Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. Blood 2001; 97:863-6.
3. Tomer A: Effects of anagrelide on in vivo megakaryocyte proliferation and maturation in essential thrombocythemia. Blood 2002; 99:1602-9.
4. Schafer AI: Thrombocytosis and thrombocythemia. Blood Rev 2001; 15:159-66.
5. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 1995; 332:1132-6.

表一 Clinic Findings for Distinguish between Clonal(Essential ) and Secondary(Reactive) Thrombocythemia

Finding	Essential Thrombocythemia	Reactive Thrombocytosis
Underlying systemic disease	No	Often clinically apparent
Cerebrovascular or digital ischemia	Characteristic	No
Large-vessel arterial or venous thrombosis	Increased risk	No
Bleeding complications	Increased risk	No
Splenomegaly	Yes, in about 40% of patients	No
Peripheral-blood smear	Giant platelets	Normal platelets
Platelet function	May be abnormal	Normal
Bone marrow megakaryocytes number	Increased	Increased
Morphologic features	Giant dysplastic forms with increased ploidy : associated with large mass of platelet debris	Normal