

获得性凝血因子Ⅷ抑制物对获得性血友病 A 的诊断意义：附 1 例病例分析

陆雪冬

作者单位：530300 广西壮族自治区南宁，横县中医医院检验科

通信作者：陆雪冬，Email：724908350@qq.com

DOI：10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.018

【摘要】 横县中医医院于 2018 年 10 月 28 日收治 1 例获得性血友病 A(AHA)患者，该患者因面色苍白 10 余天，右侧大腿及膝关节肿胀，局部可见片状瘀斑，拟“贫血原因待查”收入院。经活化部分凝血活酶时间(APTT)测定、APTT 纠正试验、凝血因子Ⅷ抑制物测定(Bethesda 法)、凝血因子Ⅷ水平测定等发现，该患者 APTT 显著延长，APTT 纠正试验不能被纠正，血小板计数(PLT)和肝功能正常；经进一步检测发现，患者凝血因子Ⅷ活性为 1%，凝血因子Ⅷ抑制物为 9.6 BU/mL(Bethesda 法)；抗核抗体(ANA)为核颗粒型(1:320)，ANA 谱抗 SSA 抗体阳性，抗 SSB 抗体阳性。故诊断为获得性凝血因子Ⅷ抑制物所致出血。当患者临床表现为不明原因贫血伴可见片状瘀斑时，应考虑是否伴有获得性因子Ⅷ抑制物存在的可能；APTT 纠正试验对诊断是否存在循环抗凝抑制物意义重大。

【关键词】 凝血因子Ⅷ抑制物； 获得性； 患者； 诊断

Diagnosis significance of acquired coagulation factor Ⅷ inhibitor on acquired hemophilia A: a case analysis

Lu Xuedong. Department of Laboratory, Hengxian County Traditional Chinese Medicine Hospital, Nanning 530300, the Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Lu Xuedong, Email: 724908350@qq.com

【Abstract】 Hengxian County Traditional Chinese Medicine Hospital admitted a patient with acquired coagulation factor Ⅷ inhibitor in the body on October 28, 2018. The patient's face had been pale in color for more than 10 days, and on the swollen right thigh and knee, there were local visible flakes of ecchymosis, so that the patient was suspected to have anemia and was admitted into the hospital to make further examinations. The activated partial thromboplastin time (APTT), APTT correction, coagulation factor Ⅷ inhibitor (Bethesda method), the level of coagulation factor Ⅷ, etc assays were performed, and the results showed that APTT was significantly prolonged, APTT correction test could not be corrected, and platelet count (PLT) and liver function were normal; after further examinations, it was discovered that the patient's coagulation factor Ⅷ activity was 1%, and the coagulation factor Ⅷ inhibitor was 9.6 BU/mL (Bethesda method); the antinuclear antibody (ANA) was of nuclear particle type (1:320), and in the ANA spectrum, there were anti-SSA antibody positive and anti-SSB antibody positive. Therefore, the diagnosis was ecchymosis caused by acquired coagulation factor Ⅷ inhibitor. When a patient with clinical manifestation of visible flakes of ecchymosis is suspected of anemia but cause unknown, it should be considered whether there is acquired coagulation factor Ⅷ inhibitor causing ecchymosis; and the APTT correction test is of great significance for the discovery of the circulatory anticoagulant inhibitors.

【Key words】 Coagulation factor Ⅷ inhibitor; Acquired character; Patient; Diagnosis

获得性血友病 A(acquired haemophilia A, AHA)，是获得性凝血因子Ⅷ抑制物引起患者血浆中凝血因子Ⅷ活性降低，导致止血、凝血及纤维蛋白溶解等机制缺陷或异常而引起的患者自发性出血或轻微损伤后出血不止，需针对病因治疗并补充足够的凝血因子Ⅷ，目前该病发病机制不明，主要见于自身免疫

性疾病、药物变态反应、恶性肿瘤等^[1]。本院收治 1 例患者，现报告如下。

1 病例资料

患者女性，75 岁，因面色苍白 10 余天，右侧大腿及膝关节肿胀，局部可见片状瘀斑，于 2018 年 10 月 28 日经急诊科拟“贫血原因待查”收入院。

1.1 现病史 患者 10 余天前出现面色苍白,无发热,无呕血黑便,无恶心呕吐。未行特殊治疗,但患者症状无明显好转。8 d 前右侧大腿不慎撞至椅背,致大腿疼痛肿胀,自行服用“痛经活络药物”止痛治疗,具体不详。2 d 前全身乏力情况加重,无法行走,卧床不起,伴双下肢肿胀。

1.2 体格检查 体温 36.9 °C,心率 82 次/分,呼吸频率 20 次/分,血压 157/81 mm/Hg(1 mmHg=0.133 kPa),贫血貌,面色苍白,双下肢轻度水肿,右侧大腿及膝关节肿胀,局部可见片状瘀斑,局部压痛。

1.3 实验室检查

1.3.1 血液检测 10 月 28 日入院血常规:白细胞计数(white blood cell count, WBC) $10.44 \times 10^9/L$, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) 57 g/L, 血小板计数(blood platelet, PLT) $318 \times 10^9/L$; 凝血功能:活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 64.9 s, 凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 12.8 s, 凝血酶时间(thrombin time, TT) 15.2 s, 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) 3.89 g/L, D-二聚体 0.68 mg/L; 肝功能正常。10 月 29 日 APTT 为 76 s; 10 月 30 日 APTT 为 83.7 s。

1.3.2 纠正试验 正常混合的血浆 APTT 为 30.3 s; 正常血浆与患者血浆分别 37 °C 孵育 2 h 后 1:1 混合测得 APTT 为 54.8 s; 正常血浆与患者血浆 1:1 混合 37 °C 孵育 2 h 后测得 APTT 为 84.1 s。

1.3.3 凝血因子活性测定 凝血因子 VIII 浓度为 1%, 凝血因子 IX 浓度为 107.9%, 凝血因子 VIII 抑制物为 9.6 BU/mL (Bethesda 法参考值为 0 BU/mL, 广州金域检验)。

1.3.4 抗核抗体(antinuclear antibody, ANA) ANA 为核颗粒型(1:320); ANA 谱:抗 SSA 抗体阳性, 抗 SSB 抗体阳性(广州金域检验)。

2 结果分析

2.1 凝血时间及肝功能检查 实验室检查显示, 该患者 APTT 明显延长, 肝功能正常, 可排除严重肝脏疾病; 无弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC) 临床表现, 因 DIC 时会消耗大量凝血因子, 其他检测结果也会异常(如血浆 PT、出血时间、PLT 等)。现检测结果显示该患者除 APTT 外, 其余凝血指标均正常, 可排除 DIC; 患者无血友病和血友病家族遗传史, 自幼无明显出血以及外伤或术后出血不止等情况发生, 未曾输注

血浆或凝血因子, 入院时体检未发现有反复出血引起的关节畸形等情况, 可排除先天性凝血因子缺乏; 患者未使用肝素治疗, 可排除使用肝素治疗引起的 APTT 明显延长。经综合分析, 该患者血液循环中有病理性抗凝物质(如抗 F VIII 或 F IX 抗体、狼疮样抗凝物等)存在的可能性大。

2.2 纠正试验 PT、TT 正常时, APTT 延长, 提示凝血因子 VIII、IX、XI 缺乏及 vWD 因子缺乏。为进一步明确 APTT 延长原因, 本研究进行纠正试验, 以观察混合血浆的检测结果能否被正常血浆纠正至 APTT 正常对照值附近, 用于帮助判断引起 APTT 延长的原因^[2]。结果显示, 正常血浆与患者血浆分别 37 °C 孵育 2 h 后 1:1 混合测得的 APTT 较正常混合血浆明显延长, 说明即时纠正试验无法纠正 APTT 至正常对照值附近, 提示存在抗凝物的可能性较大; 患者血浆与正常血浆混合后 37 °C 孵育 2 h 后测得的 APTT 不能纠正至正常对照值附近, 提示标本血浆中有时间/温度依赖性抗凝物存在的可能性, 其中以凝血因子 VIII 抗体存在的可能性最大。

2.3 凝血因子活性测定 患者凝血因子 VIII 活性仅为 1% (正常 70% ~ 150%), 凝血因子 VIII 抗体为 9.6 BU/mL (Bethesda 法参考值: 0 BU/mL)。

2.4 ANA 谱异常 分析患者病史, 结合凝血功能检测、凝血因子活性、凝血因子 VIII 抗体、ANA 谱检查等结果, 考虑诊断为自身免疫性疾病所致的 AHA。

3 讨论

APTT 试验是一种检查内源性凝血因子的筛查试验, 可用于证实先天性或获得性凝血因子 VIII、IX、XI 是否存在相应抑制物或者缺陷。临床 APTT 延长常见于以下几种情况: ① 疾病引起凝血因子合成减少, 如严重肝脏疾病; ② 凝血因子消耗性增多, 如 DIC; ③ 先天性凝血因子缺乏, 如血友病甲、血友病乙等; ④ 使用肝素治疗; ⑤ 血液中存在病理性抗凝物质, 如抗 F VIII 或 IX F 抗体、狼疮样抗凝物等。

AHA 极其罕见, 是一种后天获得的出凝血障碍和自身免疫性疾病, 曾有多例报道^[3-5]。每 100 万人中每年有 1.48 人发病, 病死率却达 22%^[6]。老年人较多见, 临床可表现为鼻衄、肌肉及软组织血肿、颅内血肿、血尿等^[7]。出血原因为体内存在抑制 F VIII 的特异性自身抗体(F VIII 抗体), 从而引起凝血功能障碍导致出血。其抗体类型主要为 IgG1 或 IgG4 型, 轻链一般为 κ 或 κ 与 λ 的混合。也有少

部分患者为 IgM 或 IgA 型自身抗体,多见于患有血友病 A 并需要反复输注 F VIII 浓缩剂的患者。

获得性凝血因子抑制物引起的相关疾病一般认为与自身免疫性疾病、恶性肿瘤、妊娠和药物等有关,也有某些患者发病原因不明,多见于老年患者及孕产期妇女。多数获得性凝血因子 VIII 缺乏患者有原发病,其中自身免疫性疾病、恶性肿瘤、妊娠相关性疾病分别约占 18%、14%、11%,其他疾病(包括天疱疮等皮肤病,服用氯丙嗪、奎尼丁、异烟肼等药物以及感染性疾病)约占 57%^[1]。

目前 AHA 还没有统一的治疗标准,但基本治疗原则为:① 控制出血:补充凝血因子,即输注 F VIII 制品、新鲜冰冻血浆、冷沉淀等,特别是急性出血期;旁路激活途径,有研究表明,当 F VIII 抗体滴度 > 5Bethesda 时,替代止血治疗效果欠佳,此时可用旁路激活剂(如凝血酶原复合物、重组 F VII)通过激活外源性或共同凝血途径止血。② 清除 F VIII 抗体:使用免疫抑制剂、免疫球蛋白、利妥昔单抗等药物,必要时进行血浆置换和免疫吸附等。免疫抑制剂首先选择糖皮质激素,必要时可加用细胞毒药物;免疫球蛋白可降低抗体效价。潘学谊等^[8]报道使用环磷酰胺及激素疗效不佳的患者通过使用利妥昔单抗后病情得到有效控制 1 例。血浆置换和免疫吸附可快速清除体内抑制物。③ 原发病治疗及对症治疗:患者预后可能与患者自身基础疾病、年龄、抑制物滴度、凝血因子活性等有关^[9]。

该患者收入院后使用激素和环磷酰胺进行治

疗,同时输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀、去白细胞悬浮红细胞等,但 APTT 结果未改善,考虑患者体内存在大量 F VIII 抗体。由于本院无冻干人凝血因子 VIII 粉针及凝血酶原复合物、重组 F VII 等相关药品,尚未开展血浆置换术和免疫吸附,经与患者家属沟通,建议患者转至上一级有条件的医院接受进一步治疗。

参考文献

- 1 杨洪乐,胡蕊,杨丽妙,等. 获得性凝血因子 VIII 缺乏 1 例报道[J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48(12): 160-161.
- 2 尚红,王毓三,申子瑜,等. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- 3 郑昌成,吴竞生. 国内获得性血友病临床特征分析[J]. 上海医学, 2006, 29(11): 807-809. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9934.2006.11.016.
- 4 邓海鸥,翁建宇,杜欣. 获得性血友病 A 六例临床报告[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(9): 484. DOI: 10.3760/cma.j.issn:0253-2727.2000.09.022.
- 5 邹小立,曾淑燕,黄梓伦,等. 15 例获得性因子 VIII 抑制物的临床研究[J]. 广东医学, 2003, 24(10): 1069-1071. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2003.10.020.
- 6 石浩,杨仁池. 凝血因子 VIII 抑制物的发病机制、治疗及其影响因素[J]. 国际输血及血液学杂志, 2008, 31(6): 511-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2008.06.010.
- 7 马影影,李杰平,曾东风,等. 获得性凝血因子 VIII 抑制物 1 例并文献复习[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(3): 129-131.
- 8 潘学谊,曾文彬,郭煜,等. 利妥昔单抗治疗获得性血友病 1 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(3): 326-327.
- 9 李书坛,黄纯兰,李晓明. 获得性凝血功能障碍(VIII、IX、XI 因子同时缺乏)报告 1 例[J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(5): 526. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2669.2014.05.021.

(收稿日期: 2019-01-31)

(本文编辑: 张耘菲)

消 息

2019 年厦门市临床检验质量管理技术培训班

为加强临床检验实验室质量管理,提高检验质量,保障实验室生物安全。经研究,定于 2019 年 4 月 21 日在厦门召开 2019 年厦门市临床检验质量管理技术培训班,总结 2018 年度厦门市临床实验室质量管理工作,探索质量控制的新方法及临床检验相关进展等。现将有关事项通知如下:

- 1 报到时间: 2019 年 4 月 21 日(周日)上午 07:00—08:30 报到,会期 1 天
- 2 报到地点: 福建省厦门市思明区莲花南路 10 号(厦门市医学交流服务中心大楼)二楼会议室
- 3 费用: 培训费 1 640 元/人(其中含血液实验 420 元、生化实验 420 元、尿液实验 300 元、免疫实验 300 元)
- 4 会议内容: ① 临床检验专业相关知识; ② 2018 年全市临床检验室间质量评价工作总结; ③ 发放 2019 年室间质评活动样品
- 5 参加对象: 参加室间质量评价的医疗机构临床实验室负责人
- 6 联系方式: 吴静宜,电话: 2292528、15806024678