

获得性凝血因子异常二例报告

Acquired hemophilia: a report of 2 cases

樊建玲, 傅卫军, 侯 健 (第二军医大学长征医院血液科, 上海 200003)

[关键词] 获得性血友病 A; 获得性凝血因子异常; 淋巴细胞克隆增殖性疾病

[中图分类号] R 552 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2007)07-0704-01

1 临床资料 例 1, 患者男性, 75 岁, 因“反复皮下、口腔出血半年余, 肉眼血尿 1 个月”于 2006 年 12 月 11 日入住我院。患者 1 年前有全身皮肤瘙痒, 口服阿司咪唑后好转, 但仍反复发作; 6 个月前反复出现全身多处瘀斑; 40 d 前咽后壁出现大量串珠状小血疱; 30 d 前出现肉眼血尿。入院查体: 贫血貌, 全身皮肤散在大片瘀斑, 口腔黏膜可见血疱, 球结膜出血。实验室检查: (1) 血常规, Hb 62 g/L, WBC、PLT 正常。(2) 凝血功能, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 105.3 s, 凝血时间 (TT)、凝血酶原时间 (PT) 均在正常范围; 凝血因子活性, VIII : C 2.2%, IX : C 43.2%, X : C 6.4%; VIII 因子抗体 64 BU (Bethesda 单位), IX 因子抗体 2.0 BU, XI 因子抗体未检出, XII 因子抗体未检出; 抗核抗体、抗双链 DNA、抗 Smith 抗体、抗 U1-核糖核蛋白 (RNP) 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体 (pANCA, cANCA)、抗平滑肌抗体、抗心磷脂抗体 IgG/IgM 均阴性。类风湿因子 10 U; CA125 82.07 U/ml; M 蛋白鉴定阴性。诊断: 获得性凝血因子 (VIII、X) 异常。入院后治疗: 甲泼尼龙 40 mg, 1 次/12 h, 硫唑嘌呤 50 mg, 3 次/d, 治疗 10 d 后改泼尼松 60 mg/d, 同时行其他对症治疗。1 周后患者膀胱出血停止, 但经反复输血支持 Hb 仍波动在 42~67 g/L。同时患者出现右侧小腿麻木和左侧大腿、髋关节处肿胀, 髋关节、膝关节活动受限。予泼尼松片减量至 20 mg, 1 次/d; 加用霉酚酸酯胶囊 1 g, 2 次/d, 治疗 1 周; 丙种球蛋白 20 g 冲击治疗 5 d, 予环磷酰胺 (CTX) 0.4 g, 1 次/周×4 次。治疗后复查 APTT 49.1 s; 凝血因子活性, VIII : C 12.2%, IX : C 正常范围; X : C 76.3%。2007 年 3 月 23 日起予 CTX、利妥昔单抗治疗, 未输血情况下患者 Hb 恢复并维持在正常范围。出院后泼尼松片 20 mg/d 维持。

例 2, 患者男性, 60 岁, 因“左胸背烧灼痛 2 周, 左大腿疼痛、皮肤瘀斑 2 d”于 2007 年 2 月 2 日入院。患者于 2 周前无明显诱因出现左胸背烧灼痛。胸部 CT: 纵隔淋巴结肿大; 浅表淋巴结 B 超: 右侧颈部、左锁骨上、双腋下多发淋巴结肿大。入院后查凝血功能显示: 凝血因子活性, VII : C 27.2%, X : C 0.2%, PT 57.3 s, APTT、TT 均正常范围。VII 因子抗体未检出; IX 因子抗体 8 BU; 类风湿因子 25 IU, 抗核抗体、抗 Smith 抗体、抗 U1-RNP 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Jo-1 抗

体、抗 Scl-70 抗体、抗心磷脂抗体 IgG/IgM 均阴性; M 蛋白鉴定: κ 游离轻链单峰, 24 h 尿 κ 轻链约 72.6 mg。在补充凝血因子、PT 基本正常情况下行骨髓细胞学检查, 结果示: 浆系细胞占 0.065, 伴形态学畸形。诊断: 获得性凝血因子 (VII、X) 异常; 淋巴细胞克隆增殖性疾病 (淋巴瘤?)。治疗上止血治疗, 沙利度胺 100 mg/d, 甲泼尼龙 80 mg 冲击治疗 7 d 后改泼尼松逐渐减量, CTX 0.4 g, 1 次/周×4 次。复查凝血因子活性, VII : C 35.5%, X : C 15.4%; PT 29.4 s。2007 年 3 月 27 日起再次予 CTX 0.4 g, 1 次/周×4 次, 既往水肿消失, 无新发出血。出院后泼尼松片 30 mg/d, 沙利度胺 100 mg/d 维持。

2 讨论 获得性凝血因子异常是指因体内产生抑制凝血因子的特异性抗体而引起的潜在严重出血危险的一类少见的出血性疾病, 以获得性血友病 A (即 FVIII 异常) 多见。一般见于自身免疫性疾病, 其次是围生期、恶性肿瘤, 药物反应 (青霉素及其衍生物) 及皮肤疾病; 约 50% 发病患者既往体健。例 1 主要为出现 FVIII 抗体, FVIII 活性严重降低而导致广泛的深部肌肉、盆腔、膀胱出血。例 2 患者存在淋巴细胞克隆增殖性疾病, 因此考虑 X 因子抗体的产生与该病有关。例 1 患者 VIII 及 X 因子活性均有异常主要以 VIII 因子减低为主, 故 APTT 延长。X 因子活性入院时最低为 6.4%, 随后复查 X 因子活性即达 20% 以上, 轻度 X 因子异常 (5%~25%), TT 可在正常范围。类似例 2 患者 VII 及 X 因子活性均降低, 以 X 因子为主 (0.2%), 而 VII 因子活性 > 25%, 属亚临床型 (25%~40%), 故 APTT 可正常。2 例患者经治疗后出血停止, 相应凝血因子活性增高, 抗体浓度下降, APTT 或 PT 缩短。国外有文献^[1]报道利妥昔单抗可用于获得性血友病 A 的治疗, 本研究例 1 患者使用 500 mg 利妥昔单抗联合 CTX, 不良反应小, 疗效较好。

[参考文献]

[1] Franchini M, Veneri D, Lippi G, et al. The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor-associated hemostatic disorders[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 96: 119-125.

[收稿日期] 2007-05-06

[修回日期] 2007-07-05

[本文编辑] 贾泽军

[作者简介] 樊建玲, 硕士, 医师。