

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.054

## 获得性血友病 A 2 例报道并文献复习

王冬梅, 刘 珊, 石 锐

(河北省衡水市哈励逊国际和平医院血液科 053000)

[中图分类号] R554+.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)14-2014-02

获得性血友病(acquired hemophilia, AH)是指非血友病患者出现自发获得性凝血因子自身抗体所引起的获得性出血性疾病。其中最常见的是获得性Ⅷ因子(FⅧ)抗体导致的获得性血友病 A(AHA)。AHA 临床上较少见,发病较突然,出血较重,如不能及时诊治可危及生命。现报道 2 例,并文献复习,以提高对本病的认识。

### 1 临床资料

病例 1, 女性, 61 岁, 主因间断四肢皮肤青紫肿胀 1 个月余于 2012 年 12 月 10 日 18:00 入院, 既往无自幼反复出血及家族出血病史, 2 个月前行“胆囊摘除术”, 手术过程顺利。术后恢复良好。入院查体: 体温 36.5℃, 脉搏 70 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 140/85 mm Hg, 贫血貌, 浅表淋巴结未及, 双肺呼吸音清, 心率 70 次/min。腹软, 右下腹可见一长约 7 cm 手术瘢痕, 无压痛、反跳痛、肌紧张, 肝脾无肿大。左侧大腿内侧及后侧可见大片青紫淤斑, 右小腿后侧可见一 2 cm×2 cm 淤斑, 双下肢无水肿。双侧巴氏征阴性。入院后查血常规: WBC  $9.04 \times 10^9/L$ , K 中性粒细胞(N)  $5.08 \times 10^9/L$ , Hb 75 g/L, PLT  $265 \times 10^9/L$ 。凝血 4 项: 凝血酶原时间(PT) 11.3 s(10~14 s), 活化部分凝血活酶时间(APTT) 101.2 s(24~37 s), 国际标准化比值(INR) 0.99(0.8~1.2), 凝血酶时间(TT) 16 s(11~18 s), 纤维蛋白原(FIB) 5.1 g/L(2~4 g/L), APTT 纠正试验(1:1 血浆): APTT 49.7 s, 即延长的 APTT 不能被正常等量血浆纠正, 铁 4 项正常, 自身抗体全套阴性, 抗核抗体阴性, 红细胞沉降率 85 mm/h, 乙型肝炎全套阴性, 丙型肝炎、HIV、梅毒均阴性, 肝、肾功能、电解质均大致正常, 免疫 5 项及风湿 3 项均阴性, 尿常规: WBC 阳性, 大便常规正常, 隐血阴性。腹部 B 超: 脂肪肝, 胆囊切除术后, 脾、胰、肾未见异常, 双肾输尿管膀胱未见异常, 老年性盆腔。胸部 CT: 未见明显异常。初步诊断: AH 胆囊切除术后。给予甲泼尼龙 40 mg 抑制免疫, 并先后输注新鲜冰冻血浆 1 190 mL、冷沉淀 10 IU 治疗, 8 d 后复查血常规: WBC  $10.88 \times 10^9/L$ ; Hb 75 g/L; PLT  $333 \times 10^9/L$ 。凝血功能: APTT 84.2 s(24~37 s), 余均大致正常, 带药出院, 出院后继续口服泼尼松 50 mg, 每日 1 次。2012 年 12 月 19 日就诊于天津血液病医院, 查 PT 11 s, 正常对照 11.1 s(10~14 s); INR 0.94, 正常对照 0.98(0.87~1.2); APTT 52.9 s, 正常对照 26.6 s(23~33 s); TT 17.4 s, 正常对照 17.6 s(13.3~19.3 s), FIB 2.473 g/L(2~4 g/L), 抗凝血酶Ⅲ 94.7%(75%~125%), 纤维蛋白原降解产物 3.6 μg/mL(0~5 μg/mL), 狼疮抗凝因子 38.3, 正常对照 37(31~44), 凝血因子Ⅷ活性测定 19.0%(50%~150%), 凝血因子Ⅸ活性测定 133.2%(50%~150%), 凝血因子Ⅹ抑制物定量 1.8 BU, 血管性假性血友病因子抗原 2.49(0.5~2.0)。诊断 AHA, 继续给

予泼尼松口服, 监测 APTT 逐渐恢复正常, 泼尼松逐渐减量至 2.5 mg, 每日 1 次口服, 目前仍门诊随访。

病例 2, 男性, 62 岁, 主因双下肢水肿 1 个月余, 右上肢肿胀青紫 10 余天, 于 2012 年 11 月 19 日 12:54 入院。入院前 1 个月余患者无明显诱因出现双下肢水肿, 以右侧为著, 伴疼痛, 未予重视。10 余天前患者出现右上肢肿胀伴皮下出血, 渐转为青紫色, 无呕血、黑便, 无血尿, 未予诊治而来本院, 门诊以“凝血机制异常”收入本科。既往无自幼反复出血及家族出血病史。“高血压”病史 8 年, 最高达 200/100 mm Hg, 平素口服“尼群地平 20 mg, 每日 2 次; 卡托普利 25 mg, 每日 3 次”降压治疗, 未规律监测血压。2 年前“脑出血”, 遗留左侧肢体活动不利。“双下肢静脉曲张”病史 30 余年, 未予正规治疗。入院查体: 体温 36.9℃, 脉搏 90 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 130/86 mm Hg, 神清, 贫血貌, 浅表淋巴结未及。双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心率 90 次/min, 律齐, 心音有力。腹软, 无压痛、反跳痛、肌紧张, 肝脾无肿大。右上肢肿胀, 可见暗红色色素沉着及青紫淤斑, 右大腿内侧可见青紫淤斑, 双下肢可见皮肤破溃, 已结痂, 皮温可, 双下肢水肿。左侧肢体肌力 V 级, 右侧肢体肌力正常。入院查血常规: WBC  $8.77 \times 10^9/L$ , Hb 67 g/L, RBC  $2.23 \times 10^{12}/L$ , PLT  $259 \times 10^9/L$ 。凝血常规: PT 10.7 s, APTT 109.3 s, APTT-R 3.71, PA、INR 正常。红细胞沉降率: 56 mm/h。血涂片: N 66%, L 24%, M 5%, 部分红细胞中心淡染区扩大, 血小板不少。APTT 纠正试验(1:1 血浆): APTT 50.8 s, 即延长的 APTT 不能被正常等量血浆纠正。初步诊断: (1) AH; (2) 高血压 3 级, 极高危; (3) 脑出血后遗症; (4) 双下肢静脉曲张。给予地塞米松抑制免疫反应、输液沉淀、保护胃黏膜、止血等治疗。入院后查胸片示: 符合支气管炎。腹部超声: 肝实质回声增粗, 欠匀; 泌尿系超声: 前列腺钙化斑。尿便常规正常。肝功能、肾功能、血糖、电解质未见异常。自身抗体、抗核抗体、风湿 3 项均无异常。治疗 5 d 后复查 APTT 90 s, 仍明显延长加用环磷酰胺 0.2 g 静脉滴注, 每日 1 次, 共 3 d, 复查凝血 4 项: TT 10.6 s, 凝血酶原活动度 103%, APTT 97.6 s, 部分凝血活酶时间比率 3.25, FIB 2.29 g/L。PT 10.6 s, 因效果不佳, 患者于 2012 年 12 月 25 日就诊于中国医学科学院天津血液病医院查凝血因子Ⅷ抑制物定量 4.5 BU, 诊断 AHA, 并继续给予糖皮质激素治疗(具体不详), 治疗 2 周, 自诉效果欠佳, 自动出院。于 2013 年 2 月 17 日, 因严重腹腔出血入住本院普外科, 给予持续胃肠减压、止血、输血、抑酸、补液治疗, 住院 2 d, 自动出院后死亡。

### 2 讨论

AHA 是一种少见病, 发病率大约每年 1.5/10.0 万, 男女均可发病, 多见于中老年人, 最近发表的 13 个国家 117 个中心

参与的欧洲 AH 登记组的 501 例资料再次证明这一点<sup>[1]</sup>, 病因尚不清楚, 约 50% 患者有原发疾病, 常见的是自身免疫性疾病、感染、恶性肿瘤、药物、妊娠等, 本组报道中 2 例患者男女各 1 例, 均无明显原发疾病。

与血友病 A 替代治疗后出现的 FⅧ抗体相似, AHA 患者的因子 FⅧ抗体一般都属于 IgG 抗体, 且通常是 IgG1 和 IgG4 混合型体, 以 IgG4 亚型为主, 结合于Ⅷ因子的 A2、A3 或 C2 区域<sup>[2-3]</sup>。但在该抗体与因子Ⅷ的反应动力学方面, AHA 和血友病 A 患者之间有不同之处<sup>[4]</sup>。多数血友病 A 患者的因子Ⅷ抑制物能够被额外的因子Ⅷ完全中和, 抑制物浓度和失活的因子Ⅷ数量呈线性关系 (I 型反应)。而多数 AHA 患者的因子Ⅷ抑制物不能使体外因子Ⅷ完全失活, 二者之间无线性关系 (II 型反应), 故在 AHA 患者有时 FⅧ抗体滴度非常高, 但体内仍残留 FⅧ:C, 即使再增加外源性 FⅧ也难使抗体饱和。

出血是临床最重要的表现, 多为自发性出血, 最常见的是皮肤软组织出血, 也可有内脏出血 (本组报道中 2 例患者均存在皮肤淤斑, 病例 2 在疾病后期出现腹腔出血), 病死率高达 22%, 因为临床少见, 如遇临床医师对本病认识不足, 则较易延误诊断。遇到自幼无出血病史的中老年患者, 突然出现异常出血, APTT 延长且不能被正常血浆纠正时应考虑本病。需进一步检测凝血因子活性及 FⅧ抗体滴度, FⅧ抗体的定量检测采用 Bethesda 法, 不同稀释度的患者血浆与正常血浆等量混合, 孵育 2 h, 测定残余Ⅷ因子的活性, 残余Ⅷ活性达 50% 时, 因子Ⅷ抑制物为 1 BU, 此时患者血浆稀释度的倒数即为因子Ⅷ抑制物的滴度。以 BU/mL 血浆表示, 2001 年国际血栓与止血学会规定以 5 BU 为界, 若抑制物滴度大于 5 BU, 为高滴度抑制物; 若抑制物滴度小于或等于 5 BU, 则为低滴度抑制物。本组报道中 2 例患者 FⅧ抑制物滴度分别为 1.8、4.5 BU。在确诊 AHA 后, 还应进一步寻找潜在的基础疾病。

AHA 治疗的原则主要是止血及清除抗体, 有明确原发疾病者还应积极治疗原发疾病。在控制出血上, 由于抗体对因子Ⅷ呈非完全性抑制, 输注Ⅷ因子止血的效果较差, 故止血的一线治疗包括重组Ⅷ因子及凝血酶原复合物, 在上述旁路治疗无法获得时才采用重组的或血浆源性 FⅧ浓缩剂, 低滴度的患者可以加大剂量输注 FⅧ<sup>[5-6]</sup>。对于清除抗体的方法, 主要是免疫抑

制治疗, 一旦确立诊断, 所有 AHA 患者均应使用皮质类固醇药物或者皮质类固醇药物联合环磷酰胺清除自身抗体, 若一线治疗无效或有禁忌证, 可选用利妥昔单抗作为二线治疗, 不建议使用大剂量静脉丙种球蛋白清除自身抗体<sup>[5-7]</sup>。

## 参考文献

- [1] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10: 622-631
- [2] Fulcher CA, de Graaf Mahoney S, Roberts JR, et al. Localization of human factor FⅧ inhibitor epitopes to two polypeptid fragments [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, 82(22): 7728-7732.
- [3] Fulcher CA, de graaf mahoney S, Zimmerman TS. FⅧ inhibitor IgG subclass and FⅧ polypeptide specificity determined by immunoblotting [J]. *Blood*, 1987, 69(5): 1475-1480.
- [4] 张之南. 血液病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1327.
- [5] Huth-Kuehne A, Baudo F, Collins PA, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A [J]. *Haematologica*, 2009, 94(4): 566-575.
- [6] Baudo F, Collins P, Huth-Kuehne A, et al. Management of bleeding in acquired Hemophilia A (AHA): results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. *Blood*, 2012, 120(1): 39-46.
- [7] Collins P, Bauda F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired Hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. *Blood*, 2012, 120(1): 47-55.

(收稿日期: 2014-12-18 修回日期: 2015-03-18)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.055

## 儿童神经型布氏杆菌病 1 例报道并文献复习

周治清<sup>1</sup>, 颜小华<sup>1△</sup>, 袁松松<sup>2</sup>, 陈启文<sup>1</sup>, 蔡丹<sup>1</sup>

(南昌大学第一附属医院: 1. 儿科; 2. 感染科, 南昌 330006)

[中图分类号] R516

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)14-2015-02

本院收治 1 例儿童神经型布氏杆菌病患儿, 现报道如下。

### 1 临床资料

患儿, 男, 13 岁, 江西永修县人, 因“反复发热 40 余天, 浅表淋巴结肿大 10 d, 精神异常 2 d”入院。患儿于 40 d 前无明显诱因下出现发热, 体温最高达 39.8℃, 热型不规则, 无畏寒、抽搐, 无咳嗽、咳痰, 无四肢关节疼痛, 至当地诊所给予抗感染

(具体不详)后热不退, 10 d 前家属发现患儿颈部、腋窝多个淋巴结肿大, 至永修县医院就诊, 给予阿莫西林克拉维酸钾静脉滴注抗感染治疗, 发热仍反复, 2 d 前出现精神症状, 表现为说胡话, 伴有头痛和恶心呕吐, 呕吐呈喷射性, 为进一步诊治来本院就诊。入院查体: 体温 39.1℃, 脉搏 120 次/min, 呼吸 30 次/min, 血压 108/62 mm Hg; 神志稍模糊, 咽稍红, 扁桃体 I