

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200420.1712.008.html\(2020-04-21\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200420.1712.008.html(2020-04-21))

类风湿关节炎合并获得性血友病 A 1 例并文献复习*

黄超朔¹, 陈锐憬², 农桂敏¹, 劳丹华³

(广西壮族自治区钦州市第一人民医院:1. 风湿免疫科;2. 血液科;3. 内分泌科 535099)

[摘要] **目的** 探讨类风湿关节炎(RA)相关获得性血友病 A(AHA)的临床特征、治疗方法,提高对该病的认识。**方法** 回顾性分析 1 例 RA 相关 AHA 患者的临床资料、治疗及转归。**结果** 发生 AHA 时,RA 基础病病情活动且未接受过正规治疗,临床表现皮肤大片瘀斑,活化部分凝血活酶时间(APTT)延长 3 倍,凝血因子 VIII(FVIII)活性(FVIII:C)降低,FVIII 因子抑制物滴度升高,使用血浆纠正凝血异常,经足量激素联合环磷酰胺治疗,出血倾向和 APTT 明显改善。**结论** AHA 可由多种自身免疫疾病继发,病情稳定亦可出现,激素联合免疫抑制剂可有效治疗自身免疫疾病相关的 AHA。

[关键词] 类风湿关节炎;获得性血友病 A**[中图分类号]** R593.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)12-1930-04

Rheumatoid arthritis complicating acquired hemophilia A in 1 case and literature review*

HUANG Chaoshuo¹, CHEN Ruijing², Nong Guimin¹, LAO Danhua³

(1. Department of Rheumatism and Immune; 2. Department of Hematology; 3. Department of Endocrinology, Qinzhou Municipal First People's Hospital, Qinzhou, Guangxi 535099, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical features and treatment method of rheumatoid arthritis (RA) related acquired hemophilia A (AHA) to increase the cognition on this disease. **Methods** The clinical data, treatment and outcome in 1 case of RA related AHA were retrospectively analyzed. **Results** When AHA occurred, the basic disease condition of RA was active and did not receive the regular treatment, the clinical manifestations were large patches of skin ecchymosis, APTT was prolonged by 3 times, the blood coagulation factor VIII activity (FVIII:C) was decreased, the FVIII inhibitor titer was increased, and plasma was used to correct the coagulation abnormalities. After sufficient dose of hormones combined with cyclophosphamide treatment, the bleeding tendency and APTT were significantly improved. **Conclusion** AHA can be secondary to a variety of autoimmune diseases, and the stable condition can also appear. Hormone combined with immunosuppressants can effectively treat the autoimmune diseases related AHA.

[Key words] rheumatoid arthritis; acquired hemophilia A

获得性血友病 A(AHA)是由抗凝血因子 VIII(FVIII)的自身抗体(抑制物)引起的一种罕见疾病,临床表现为出血,严重者可危及生命^[1]。AHA 大多数为特发性(43.6%~51.9%),但也与妊娠、恶性肿瘤(6.4%~18.4%)、自身免疫性疾病(9.4%~17.0%)、感染、皮肤病和某些药物有关,而自身免疫性疾病因有自身抗体的存在已成为 AHA 发病的高危人群,通常继发于多种风湿病,如类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮、干燥综合征、多发性肌炎、自身免疫性溶血

性贫血、未分化的结缔组织病、风湿性多肌痛/巨细胞动脉炎等^[2-3],其中 RA 占 4%~8%^[4],AHA 常发生于病程较长的 RA 中,与病因、活动度或严重程度无关^[5],并且一些 AHA 病例可能是 RA 的首发表现、RA 非活动期或使用生物制剂诱发^[6-7]。现将本科诊治的 1 例 RA 合并 AHA 的病例作一报道。

1 临床资料

患者女,49 岁,因“四肢关节肿痛 6 年余,受压部反复瘀紫 3 个月余,右臀部瘀紫、肿痛 2 d”于 2018 年

* 基金项目:广西壮族自治区临床重点专科建设项目(Z20180260)。

作者简介:黄超朔(1984—),主治医师,本科,主要从事风湿免疫疾病诊治工作。

5月3日入院。患者于2012年4月无明显诱因下出现四肢关节肿痛,以双手指近端指间、掌指、腕、肘、肩、踝、膝关节为主,呈对称性,与天气变化无明显相关,伴晨僵,时间大于1h,病初未重视,未经诊治,2015年始于本院门诊就诊,根据2010年美国风湿病学会(ACR)修订的RA分类标准,诊断RA,坚持抗风湿治疗(具体不详),关节疼痛可控制;2年前自行停药,改予中草药外敷,关节时有疼痛,双手关节逐渐出现尺侧偏斜,未予重视,未复诊;3个月余前无明显诱因出现受压部瘀紫、肿胀,病初未重视,未行特殊处理,瘀紫可自行消退;2d前洗澡时发现右臀部外侧瘀紫、肿胀、疼痛,无脱发、面部红斑、口腔溃疡、口干、眼干,无咯血、呕血、黑便、血尿等,无畏寒、发热、抽搐、头痛、胸闷、胸痛、呼吸困难等,无毒物接触史,当时未行特殊处理,肿胀、瘀斑范围逐渐增大,为进一步治疗入院。反复询问近半年无特殊服药史。

体格检查:体温36.7℃,脉搏127次/分,呼吸20次/分,血压121/78mmHg。神志清,精神可,贫血貌,心肺腹查体(-)。专科情况:双手尺侧偏斜、“天鹅颈”样畸形,掌指关节畸形,活动受限,四肢关节略有肿胀,无明显压痛,左前臂、腕至拇指可见大小约4cm×3cm、2cm×3cm陈旧性瘀斑,无明显肿痛;右臀部、大腿根部外侧可见皮肤瘀紫大小约13cm×5cm,皮温稍高,肿胀,皮肤表面光滑,无破溃,与周围界限清,无波动感,肢端血运、感觉、活动可,足背动脉可触及。

入院后多次查血常规,血小板数目、血小板聚集功能正常,凝血4项(凝血酶原时间+活化部分凝血酶时间+血浆纤维蛋白原+凝血酶时间):活化部分凝血活酶时间(APTT)125.60s,凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)等正常。APTT纠正试验(9:1,正常混合血浆9份:患者血浆1份,下同)126.80s。内源性凝血因子4项检测:凝血因子Ⅷ活性(FⅧ:C)2.30%(正常60.0%~150.0%)、凝血因子Ⅸ活性(FⅨ:C)10.5%(正常60.0%~150.0%)、凝血因子Ⅺ活性(FⅪ:C)32.0%(正常60.0%~150.0%)、凝血因子Ⅻ活性(FⅫ:C)35.0%(正常60.0%~150.0%),外源性凝血因子检测、共同途径凝血因子检测未见异常,FⅧ抑制物大于64BU/mL。血常规:白细胞 $17.57 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $13.18 \times 10^9/L$ 、红细胞 $2.04 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白(Hb)34.00g/L。地中海贫血基因检测:未检出地中海贫血基因缺失类型,Coomb's实验,酸、热、蔗糖溶血试验均为阴性,异常红细胞、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、维生素B12、叶酸、铁蛋白、血生化、传染病检查

等未见异常,骨髓细胞形态学提示增生性贫血骨髓象,类风湿因子(RF)8.5IU/mL,抗核抗体(ANA):核均质型为1:320,抗环瓜氨酸多肽抗体(CCP)300.00AU/mL,RA33-IgG36.00AU/mL,抗可溶性抗原(ENA)谱、抗磷脂抗体、抗β2糖蛋白1抗体(抗β2GP1抗体)、狼疮抗凝物、抗中性粒细胞质抗体(ANCA)、双链脱氧核糖核酸(dsDNA)、补体、免疫球蛋白(-)。头+胸+上腹CT:(1)右侧放射冠腔隙性脑梗死;(2)右臀部软组织肿胀。盆腔+右大腿MRI:(1)右侧臀大肌前方、臀中肌后方间隙内及右侧臀大肌内异常信号(血肿?),右大腿肌肉软组织肿胀;(2)左侧髌臼坏死,右侧髌臼缺血灶。右膝关节CT:(1)考虑右膝关节构成骨骨质破坏,考虑关节炎;(2)右膝关节积液。双手正位DR:符合RA。右下肢血管及右臀部B超:考虑右侧臀部皮下软组织血肿。

综上考虑患者存在凝血功能障碍,以凝血因子Ⅷ活性减低为主,结合有RA病史,考虑为AHA。反复输红细胞液、血浆,使用止血药等对症处理。明确诊断后同时给予甲强龙80mg/d,1周后规律减量为40mg/d,并给予环磷酰胺1.0g冲击治疗,患者皮肤瘀斑逐渐吸收,复查Hb上升,凝血指标逐渐好转,FⅧ抑制物水平逐渐下降,无新发出血,2周后出院给予强的松50mg/d,规律减量,3个月门诊减量至10mg/d维持,定期每月1次环磷酰胺1.0g冲击治疗,累积4g后停用改为甲氨蝶呤联合来氟米特控制RA,随访至今,复查APTT、内源性凝血因子、FⅧ抑制物正常,患者未再出现皮肤黏膜及脏器出血。

2 讨论

AHA是一种罕见的非遗传性出血性疾病,由FⅧ的自身抗体(抑制物)引起,而这些抗体通常来源于具有中和能力的多克隆免疫球蛋白(IgG4和IgG1)产生^[1,8-9]。最近的研究表明遗传和环境因素相结合造成免疫耐受破坏^[2]。AHA发病率为(1~4)/100万,呈双相高峰分布,年龄20~30岁及60~80岁好发,男性和女性发病率相似,高达90%的患者出现严重致命出血,报告病死率在8%~22%^[9-10]。约50%的患者诊断AHA以前是健康的,并无明确的潜在疾病,而其余AHA与妊娠、恶性肿瘤(6.4%~18.4%)、自身免疫性疾病(9.4%~17.0%)、感染、皮肤病和某些药物(如:青霉素、氯霉素、苯妥英钠、磺胺类、鼠药)等有关^[2,11],其中RA占4%~8%^[4]。在自身免疫性疾病中,可能存在针对FⅧ产生自身抗体(抑制物)导致血友病表现。

自身免疫性疾病合并AHA,除原发病主要表现外,还有突发性出血和出血不止的重要特征,可自发,

也可见于手术或创伤等。94.6% 的患者出现出血,其中 77.0% 为自发性出血,70.0% 为严重出血($Hb < 8$ g/dL 或 Hb 下降大于 2 g/dL),皮下出血最常见(>80%),其次为消化道出血(>20%)、肌肉出血(>40%)、泌尿生殖道、腹膜后出血和其他出血部位(<10%);颅内出血(1.1%)罕见,但可能致命;与先天性血友病 A 相比,关节出血很少发生^[12-13]。临床如出血突发和持续,单纯的 APTT 延长,APTT 纠正试验并不能纠正,常规止血治疗无效,应考虑抑制物存在。如果 FⅧ:C 活性降低,Bethesda 法检测到 FⅧ抑制物存在,即可诊断 AHA^[14-15]。然而血浆 FⅧ因子活性或 FⅧ抑制物滴度并不能预测出血严重程度风险,也不能确定 AHA 患者是致命出血发生的高危患者^[2]。AHA 也可以出现于原发病的非活动期^[16]。

本例 RA 合并 AHA 患者,无血友病家族史,既往无出血史,近期出现自发性出血,凝血检查 APTT 延长,APTT 纠正试验不能被纠正,进一步检查发现 FⅧ:C、FⅨ:C、FⅪ:C、FⅫ:C 减低,FⅧ抑制物浓度明显升高,并且未检测到狼疮抗凝物、抗 $\beta 2$ GPI 抗体、抗磷脂抗体,考虑 AHA 诊断明确。本例患者 FⅧ、FⅨ、FⅪ、FⅫ活性均降低,可能是高滴度的 FⅧ自身抗体能非特异性地抑制内源性凝血途径中的凝血因子(FⅨ、FⅪ、FⅫ)或同时存在不同程度的凝血因子(Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ)抑制物,使其活性降低^[17]。

治疗自身免疫性疾病引起的 AHA,除止血、补充凝血因子外,还需针对病因,尽早启动免疫抑制,消除 AHA 抑制物。出血的治疗,一旦确诊,应立即采取措施预防发生大出血。AHA 应首选旁路治疗,一线止血药物包括人重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)和活化入凝血酶原复合物(aPCC),rFⅦa 推荐剂量为 90 μ g/kg 每 2~3 小时静脉注射 1 次,直至出血控制;aPCC 推荐剂量为 50~100 IU/kg 每 8~12 h 静脉注射 1 次(最大剂量 200 IU \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹)^[2,14-15,18]。当无旁路治疗制剂,抑制物滴度小于或等于 5 BU/mL,且潜在出血或者出血表现较小时,可选用 FⅧ制剂或者 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP),DDAVP 推荐剂量为 0.3 μ g/kg。而在有生命危险的难治性出血或者需要外科干预等特殊情况下,则可使用免疫吸附法或者血浆置换快速消除血浆中抑制物以达到有效止血^[2,12-14]。另一方面清除抑制物,一线方案为单用糖皮质激素、糖皮质激素和环磷酰胺联合使用。口服泼尼松(1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹)4~6 周或联合环磷酰胺(1.5~2.0 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹),最长疗程 6 周。治疗 4~6 周后若无反应,应考虑替代治疗方案有单用利妥昔单抗或利妥昔单抗联合糖皮质激素。若上述治疗

无效时应考虑使用其他免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环孢素 A、长春新碱等)。换二线治疗或者成功治疗以后,应尽早减停糖皮质激素^[2,14-15,18]。本例患者在确诊 AHA 后立即予足量激素联合环磷酰胺强化诱导缓解治疗,监测 APTT 下降,FⅧ:C 上升,FⅧ抑制物滴度显著下降,观察临床反应较好,各项凝血功能指标逐渐恢复,病情控制并得以改善。

AHA 是相对罕见出血性疾病,极容易出现误诊、漏诊,早期诊断和及时治疗对于降低发病率和致残率至关重要,需及时确诊并立即治疗。自身免疫性疾病中最常见出现 FⅧ自身抗体(抑制物),因此自身免疫性疾病患者出现出血时应警惕 AHA,进行全面的实验室检查,检测凝血功能,排除肝素和狼疮抗凝物的试验,检测 FⅧ:C 和 FⅧ抑制物。一旦确诊 AHA,应立即治疗,除止血、补充凝血因子治疗外,应加用激素联合免疫抑制剂消除 FⅧ自身抗体(抑制物),利妥昔单抗可作为二线抢救治疗。

参考文献

- [1] COLLINS P, BAUDO F, HUTH-KÜHNE A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A [J]. BMC Res Notes 2010, 3:161.
- [2] KRUSE-JARRES R, KEMPTON CL, BAUDO F, et al. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance [J]. Am J Hematol, 2017, 92(7):695-705.
- [3] GALLANT M, LORIES R, VERBANCK J. Poly-myalgia rheumatica/arthritis temporalis and acquired factor Ⅷ inhibitor [J]. Clin Rheumatol, 2008, 27(Suppl 1):S19-21.
- [4] MULLIEZ S M, VANTILBORGH A, DEVREE SE K M. Acquired hemophilia: a case report and review of the literature [J]. Int J Lab Hematol, 2014, 36(3):398-407.
- [5] SORIANO R M, MATTHEWS J M, GUERADO-PARRA E, et al. Acquired haemophilia and rheumatoid arthritis [J]. Br J Rheumatol, 1987, 26(5):381-383.
- [6] 冯云路, 郑文洁, 赵岩, 等. 结缔组织病相关获得性血友病甲 4 例报告并文献复习 [J]. 北京医学, 2010, 32(2):83-85.
- [7] BRINSTER A, BERTRAND M A, GUILLOT X, et al. Acquired hemophilia, rheumatoid arthritis,

- and TNF α antagonists; Comment on the article Acquired hemophilia possibly induced by etanercept in a patient with rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82(5):384-385.
- [8] OLDENBURG J, ZEITLER H, PAVLOVA A. Genetic markers in acquired haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2010, 16(3):41-45.
- [9] IVOE. Acquired haemophilia syndrome; pathophysiology and therapy[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2010, 138(1):64-68.
- [10] FRANCHINI M, LIPPI G. Acquired factor VIII inhibitors[J]. *Blood*, 2008, 112(2):250-255.
- [11] SHETTY S, BHAVE M, GHOSH K. Acquired hemophilia a; diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(6):311-316.
- [12] 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]. *Thromb Haemost*, 2012, 10(4):622-631.
- [13] KESSLER C M, KNÖBL P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95(81):36-44.
- [14] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(6):575-576.
- [15] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 凝血因子 VIII/IX 抑制物诊断与治疗中国指南(2018 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(10):793-799.
- [16] 杨帆, 周云杉, 贾园. 系统性红斑狼疮合并获得性血友病 A 1 例[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(6):1108-1111.
- [17] 郑雪娜, 李红. 类风湿关节炎合并获得性凝血功能障碍一例并文献分析[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(15):284-285.
- [18] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5):364-370.

(收稿日期:2019-12-26 修回日期:2020-02-08)

(上接第 1929 页)

- [8] FELDMAN H A, LONGCOPE C, DERBY C A, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men; longitudinal results from the massachusetts male aging study [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2002, 87(2):589-598.
- [9] 姚文山. 国家基本公共卫生服务规范[M]. 3 版. 北京:中国原子能出版社, 2017:55.
- [10] LIU J, CALZAVARA L, MENDELSON J B, et al. Impact evaluation of a community-based intervention to reduce risky sexual behaviour among female sex workers in Shanghai, China [J]. *BMC Public Health*, 2015, 15(14):147.
- [11] WANG B, WANG Q Q, YIN Y P, et al. The effect of a structural intervention for syphilis control among 3 597 female sex workers: a demonstration study in South China [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(6):907-914.
- [12] GOESLING B, COLMAN S, TRENHOLM C, et al. Programs to reduce teen pregnancy, sexually transmitted infections, and associated sexual risk behaviors; a systematic review [J]. *J Adolesc Health*, 2014, 54(5):499-507.
- [13] 彭斌, 许建平, 龚宇, 等. 老年性传播疾病发病趋势及临床特征分析[J]. *西部医学*, 2012, 24(8):1593-1595.
- [14] 赵凤兰, 龚宇, 易红, 等. 重庆地区有性生活老年男性的血清睾酮水平与年龄, 疾病和性交频率关系的研究[J]. *重庆医学*, 2019, 4(48):660-664.
- [15] MORLEY J E, KAISER F E, SIH R, et al. Testosterone and frailty [J]. *Clin Geriatr Med*, 1997, 13(4):685-695.
- [16] 刘军, 富萍萍. 结构方程模型应用陷阱分析[J]. *数理统计与管理*, 2007, 26(2):268-272.

(收稿日期:2019-12-06 修回日期:2020-02-16)