

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.07.19

儿童低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征 1 例并文献复习*

高雪, 亓春玲, 刘美荣, 蔡瑞敏, 冯强 (泰安市中心医院临床检验中心, 山东泰安 271000)

关键词:低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征; 狼疮抗凝物; 鼻衄
中图分类号:R446 **文献标志码:**B

低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征(hypoprote-thrombinemia-lupus anticoagulant syndrome, HLAS)是一种特殊罕见的病症, 主要见于儿童, 表现为狼疮抗凝物(LA)阳性的患儿体内具有非中和性的抗凝血酶原抗体(antiprote-thrombin, aPT), 该抗体与凝血酶原(prothrombin, FⅡ)结合后被清除, 进而引起低凝血酶原血症。LA 常见于 SLE 患者, LA 可通过激活血小板聚集、干扰血栓调节蛋白功能、阻碍蛋白 C 对凝血因子 V 及凝血因子Ⅷ的灭活、抑制纤溶酶活性等引起血栓, 而出血情况罕见。我们发现 1 例儿童 HLAS 病例, 因反复鼻衄于我院就诊, 现报道如下。

1 病历资料

患儿, 女, 13 岁, 既往有“SLE”病史, 于外院间断治疗, 具体治疗措施不详; 2019 年曾有“月经过多”, 2020 年 9 月 18 日因“鼻出血, 量较大, 难自止”入我院就诊治疗。体温 36℃, 心率 100 次/分钟, 呼吸 20 次/分钟, 一般情况尚可, 贫血貌, 表情疲惫, 神志清醒, 全身浅表淋巴结未见明显肿大, 口唇苍白, 腹软, 肝脾不大, 关节无红肿。WBC 3.69×10⁹/L; RBC 2.80×10¹²/L; Hb 69 g/L; PLT 36×10⁹/L。凝血酶原时间(PT) 18.80 s(参考区间 10~14 s), 凝血酶原国际标准化比值(INR) 1.57(参考区间 0.8~1.2); 活化部分凝血活酶时间(APTT) 71.20 s(参考区间 22.0~38.0 s); 纤维蛋白原(Fib) 2.40 g/L(参考区间 2.0~4.0 g/L); 凝血酶时间(TT) 17.5 s(参考区间 14.0~21.0 s); D-dimer 0.37 mg/L DDU(参考区间 0~1 mg/L DDU)。

入院后, 根据患儿实验室 LA、混合血浆纠正实验及凝血因子检查结果, 考虑符合 HLAS 诊断。于 9 月 18 日给予维生素 K1 10 mg 肌肉注射, 酚磺乙胺注射液 0.5 mg 静脉点滴; 9 月 19 日至 20 日, 输注新鲜血小板 1 个治疗量, 新鲜冰冻血浆 200 mL, 悬浮 RBC 2 U, 输注过程生命体征平稳, 无不良反应; 9 月 21 日患儿再次出现鼻出血, 量较大, 请耳鼻喉科会诊, 行鼻腔填塞术(油纱), 可止血; 同时给予新鲜冰冻血浆 300 mL 并甲强龙 1 g 冲击治疗; 23 日再次给予维生素 K1 10 mg 肌肉注射 1 次, 后加用醋酸泼尼松片 25 mg/次(3 次/日)口服治疗至 25 日, 鼻腔未再出血, 复查血常规, WBC 7.53×10⁹/L; RBC 3.30×10¹²/L; Hb 85 g/L; PLT 84×10⁹/L; 凝

血常规, PT 15.40 s, INR 1.28; APTT 41.30 s; Fib 2.00 g/L; TT 20.00 s; D-dimer 0.41 mg/L DDU, 各项检测指标及体征好转, 准予出院。

2 实验室检查

2.1 混合血浆纠正实验 见表 1。

表 1 混合血浆纠正实验结果

项目	PT (s)	APTT (s)	DRVVT 筛查(s)	DRVVT 确诊(s)	DRVVT 比值
PP	18.8	71.2	129.5	62.9	2.06
NPP	12.9	29.0	38.0	36.5	1.04
PP+NPP(1:1)	14.0	76.0	125.9	46.0	2.74

注: PP, 患者血浆; NPP, 正常混合血浆; PP+NPP(1:1), 患者血浆和正常混合血浆 1:1 混合; RI-PT=(14.0-12.9)×100/18.8=5.85<10, 纠正; RI-APTT=(76.0-29.0)×100/71.2=66.01>15, 未纠正。

2.2 凝血因子全套检查 见表 2。

表 2 凝血因子活性检测结果

项目	结果(%)		参考区间(%)
	原倍	1:16 稀释	
FⅡ	18.0	18.0	50~150
FⅤ	81.8	81.8	50~150
FⅦ	103.8	103.8	50~150
FⅩ	83.8	83.8	50~150
FⅧ	17.9	103.8	50~150
FⅨ	20.9	72.1	50~150
FⅪ	19.0	72.3	50~150
FⅫ	16.7	60.0	50~150

2.3 其他自身抗体及凝血因子抑制物检查 抗心磷脂抗体(ACA): 141.3 RU/mL; 抗 β2 糖蛋白 I 抗体(β2GP I)-IgM: 83.4 RU/mL, 抗 β2GP I-IgG: 84.5 RU/mL; DRVVT 筛查 129.5 s, DRVVT 确诊 62.9 s, DRVVT 比值: 2.06; FⅡ抑制物: 0 BU/mL; FⅧ抑制物: 0 BU/mL。

3 讨论

1960 年, Rapaport 等^[1]发现 1 例 SLE 伴出血的儿童患者, 被认为是关于的 HLAS 的首次报道。HLAS 综合征女性

* 基金项目: 泰安市科技发展计划项目(2019NS131)。
作者简介: 高雪, 1979 年生, 男, 主管技师, 硕士, 从事出血性疾病实验室诊断工作。
通信作者: 冯强, 主任技师, E-mail: fengqiang915@163.com。

发病率稍高,实验室检查表现为 APTT 和 PT 延长,凝血酶原活性降低,血液中可检出 LA、aPT、抗磷脂酰丝氨酸-凝血酶原复合物抗体(aPS/PT)等循环抗凝物。aPT 包含 2 种亚型:一种对凝血酶原反应性较高;而另一种对凝血酶原反应性较低^[2]。aPT 不能直接使凝血酶原失去活性,在体内与其结合成复合物后,由肝脏网状内皮系统清除,因儿童内皮系统清除复合物速度较快,故 HLAS 儿童多见^[3]。HLAS 的实验室诊断基于 3 个基本指标,即 LA 阳性、凝血酶原活性降低、凝血酶原抑制物阴性^[4]。

HLAS 患儿通常以出血为首表现,其中皮肤出血和鼻出血多见,其次是牙龈出血^[5];HLAS 凝血酶原活性多数在 40% 以下^[6];当凝血酶原活性小于 10% 时,可引起消化道或颅内出血^[7]。出血原因除低凝血酶原血症以外,局部血管炎症及合并血小板减少也是其中因素。HLAS 的潜在病因包括自身免疫病、感染、肿瘤等,儿童 HLAS 最常见的病因是感染性疾病,其次是自身免疫病,大约 10% 的病例未发现原发性疾病^[8]。

本例患儿既往“SLE”病史多年,此次因反复鼻出血就诊治疗。实验室检查发现,LA 阳性,APTT/PT 延长,凝血酶原活性降低,其他凝血因子活性正常,且凝血酶原因子抑制物阴性,结合患儿“既往月经过多”及“鼻出血”表现,符合 HLAS 的诊断。另外,该患儿合并 PLT 减少,与他人报道 HLAS 综合征成人患者有所不同^[9],考虑与患儿体内血小板被激活并消耗有关。初期给予止血、肌注维生素 K1、输注血小板及血浆治疗,效果并不理想,加用激素治疗后,临床体征及检测指标趋于好转,鼻腔未再出血,准予出院。实验检测发现,APTT 路径的凝血因子(FVIII、FIX、FXI、FXII)有稀释现象,即原倍时偏低的结果,将血浆 1:16 稀释后再检测活性恢复正常,这种现象源于 LA 对 APTT 实验的干扰,尤其值得实验室注意,否则容易出具错误的检验报告,给临床诊疗带来误导。混合血浆纠正实验参照“罗斯纳指数”(Rosner Index, RI)^[10]进行,结果发现:PT 纠正,APTT 未纠正;并且混合血浆纠正实验的 APTT、DRVVT 比值比患者本身的 APTT 和 DRVVT 比值还要高,该现象称为“狼疮抗凝物辅因子现象”,即凝血酶原不仅具有凝血作用,在某些条件下也会进一步激活并增强 aPT、aPS/PT 等循环抗凝物的抗凝作用^[11],也有认为该现象和患者体内抗 $\beta 2$ -GPI 抗体有关^[12]。

感染造成的 HLAS,多具有自限性,预后较好,对症治疗即可;而自身免疫病相关的 HLAS 病情则容易反复,迁延难愈,需另给予免疫抑制剂、激素或免疫球蛋白治疗。本案例的治疗过程,亦显示了激素在治疗过程中的重要作用。另外,LA 患者体内呈高凝状态,对有输注血浆治疗要求的 HLAS 的患者,应防止血栓形成。

4 参考文献

- [1] Rapaport SI, Ames SB, Duvall BJ. A plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity[J]. Blood, 1960, 15: 212-227.
- [2] D'Agnillo P, Levine JS, Subang R, et al. Prothrombin binds to the surface of apoptotic, but not viable, cells and serves as a target of lupus anticoagulant autoantibodies[J]. J Immunol, 2003, 170(6): 3408-3422.
- [3] Eberhard A, Sparling C, Sudbury S, et al. Hypoprothrombinemia in childhood systemic lupus erythematosus[J]. Semin Arthritis Rheum, 1994, 24(1): 12-18.
- [4] Chen XX, Nedved D, Plapp FV, et al. Fatal pulmonary embolism and pulmonary hemorrhage in lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome: a case report and review of literature[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2018, 29(8): 708-713.
- [5] Meireles E, Machado F, Teles L, et al. A case report of severe bleeding due to lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 49(2): 334-336.
- [6] Fujiwara K, Shimizu J, Tsukahara H, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature[J]. Rheumatol Int, 2019, 39(10): 1811-1819.
- [7] Fujiwara K, Shimizu J, Tsukahara H, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature[J]. Rheumatol Int, 2019, 39(10): 1811-1819.
- [8] Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E, et al. Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature[J]. Eur J Pediatr, 2006, 165(7): 484-488.
- [9] Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome[J]. Hematology, 2012, 17(Suppl 1): S153-S155.
- [10] 李洋, 吕明恩, 薛峰 等. 狼疮抗凝物二例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 130-133.
- [11] Favaloro EJ. Coagulation mixing studies: Utility, algorithmic strategies and limitations for lupus anticoagulant testing or follow up of abnormal coagulation tests[J]. Am J Hematol, 2020, 95(1): 117-128.
- [12] Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, et al. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome[J]. Blood, 1983, 61(4): 684-692.
- [13] Pengo V, Zardo L, Cattini MG, et al. Prothrombin is responsible for the lupus cofactor phenomenon in a patient with lupus anticoagulant/hypoprothrombinemia syndrome[J]. TH Open, 2020, 4(1): e40-e44.

(收稿日期:2020-11-21)

(本文编辑:王海燕)