

1 例获得性血友病 A 病例报告并文献复习

王心慧, 刘皈阳, 周亮, 王明媚, 张鑫, 王晓青, 卫晋菲

(解放军总医院第一附属医院 药剂药理科, 北京 100048)

【摘要】 目的: 通过分享 1 例获得性血友病 A (AHA) 病例并复习相关文献, 提高该病诊断及治疗水平。**方法:** 结合 1 例十二指肠腺癌诱发获得性血友病 A 患者临床诊治过程及相关文献报道, 对该病病因、临床表现、诊断及治疗方案进行讨论。**结果:** 通过输注人凝血因子Ⅷ及凝血酶原复合物止血, 甲泼尼龙琥珀酸钠、环磷酰胺、利妥昔单抗免疫抑制治疗, 患者出院时出血停止, 凝血功能基本恢复正常。**结论:** AHA 病情凶险, 及时诊断并采取综合及个体化治疗措施是决定预后的关键。

【关键词】 获得性血友病 A; 止血治疗; 免疫抑制剂治疗

【中图分类号】 R554+.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)08-0082-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.022

A case report and literature review of acquired hemophilia A

WANG Xin-hui, LIU Gui-yang, ZHOU Liang, WANG Ming-mei, ZHANG Xin, WANG Xiao-qing, WEI Jin-fei

(Department of Medicament and Pharmacology, The First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Objective: To improve the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A by sharing one case and reviewing related literatures. **Methods:** By reviewing and analyzing the clinical treatment and related literature of one acquired hemophilia A (AHA) induced by duodenal adenocarcinoma, the etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disease were discussed. **Results:** The patient was treated with human FⅧ and prothrombin complex for arresting the acute bleeding, and methylprednisolone, cyclophosphamide and rituximab were used to suppress immune system. When the patient was discharged, the bleeding was stopped and blood coagulation function returned to normal. **Conclusion:** AHA is a severe disease, therefore prompt diagnosis, individualized treatment and comprehensive measurements are the key to determine the prognosis.

【Key words】 acquired hemophilia A; hemostasis; immunosuppressive therapy

获得性血友病 A (acquired hemophilia A, AHA) 是一种自身免疫性疾病, 以循环血中出现抗凝血因子Ⅷ (FⅧ) 的自身抗体为特征, 患者一般既往无出血史及阳性家族史, 表现为自发性出血或者在手术、外伤或其他侵入性检查时发生出血或仅凝血检查表现为活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 延长。本病的发病率每年大约为 1.5/100 000, 多继发于恶性肿瘤、自身免疫性疾病、围产期等, 约半数患者无明显诱因。有研究发现, 年龄小于 16 岁的儿童发病率每年约 0.045/1 000 000, 而年龄大于 85 岁者每年约 14.7/1 000 000^[1]。

1 病例摘要

患者, 男, 58 岁, 主诉“上腹部胀痛不适半月余”, 因“十二指肠恶性肿瘤、高位不全性肠梗阻, 胃潴留、慢性浅表性胃炎、双肾囊肿”收入院, 1 年前体检发现腹腔内囊性占位性病变, 未行特殊处理, 否认高血压、糖尿病等病史。入院后给予胃肠减压、洗胃, 灌肠, 补液对症处理, 术前凝血无异常, 行胰十二指肠切除术、横结肠切除术、横结肠肝曲与降结肠吻合术, 诊断为: 十二指肠末端溃疡型腺癌 (中度分化); 十二指肠系膜淋巴结转移性腺癌。术后第 2 天开始, 引流管持续引流出鲜血, 多次输血, 生命体征尚平稳, 复查凝血时间有轻度变

[收稿日期] 2017-05-19

[作者简介] 王心慧, 女, 主管药师; 研究方向: 重症医学药学; Tel: (010)66848409; E-mail: mylife0782@hotmail.com

化。术后第21天腹腔大量出血,心率达100~140次 $\cdot\text{min}^{-1}$,血红蛋白(hemoglobin, Hb)降低($76\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$);凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长(13.4 s),凝血酶时间(thrombin time, TT)延长(18.9 s),APTT延长(58 s),立即急诊行剖腹探查术,腹腔内出血点止血后转入重症监护病房,第2次手术后即刻输大量成分血、红细胞、血浆等,多次血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)示凝血因子缺乏,凝血功能差,Hb最低为 $59\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,2次术后腹部术区、右侧桡动脉导管置入处大量出血,输血、多次使用氨甲环酸、磺乙胺、维生素 K_1 止血效果差,多次输血后复查PT略高(14.2 s),TT正常(13.2 s),APTT延长(135 s),纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) $2.77\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,D-二聚体升高($4355\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),凝血因子检查示FⅧ:C下降(0.2),FⅧ:I升高(8.8)。患者既往无出血性疾病史和家族出血性疾病史,PT、TT基本正常,APTT延长明显,不能通过输血纠正,FⅧ因子活性降低,抑制物(抗体)滴度升高,患者AHA诊断成立。

诊断明确后立即行血浆置换(新鲜冰冻血浆4500 mL),APTT较前降低,但仍延长(71 s),止血治疗尚未获得重组人凝血因子Ⅶ情况下给予人凝血因子Ⅷ(300 U/瓶),每天12瓶,治疗4 d后,复查FⅧ:C持续降低(0.1),FⅧ:I仍升高(24),患者引流管及腹部术区仍有渗血渗液,转为人凝血因子Ⅶ 4 mg q3 h,12次后减为4 mg q6 h,无人凝血因子Ⅶ时使用人凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrates, PCC) 600 U q6 h;出血逐渐控制后人凝血因子Ⅶ减至4 mg q12 h, PCC 600 U q12 h;清除抑制物方案:甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg qd,每周减量20 mg,后续缓慢减量至8 mg qd,出院时减为4 mg qd;利妥昔单抗 500 mg qw 6周;环磷酰胺 0.8 g iv gtt 2 d后减为0.4 g biw 5周、0.4 g qw 2周、0.2 g biw 2周,出院时减为0.1 g biw,患者已无出血表现,Hb稳定,APTT正常(32.8s),复查FⅧ:C 0.5, FⅧ:I 13.6,较前改善。

2 讨论

AHA患者就诊于医院最常见的原因自发性出血,常为大面积出血甚至危及生命,可表现为术后持续出血、软组织或皮下出血、肌肉出血、颅内

出血等,也可发生内脏出血,通常患者表现为多位置出血^[1]。AHA诊断依据:①有血友病样出血倾向;②实验室诊断APTT延长且不能通过输入血浆纠正,FⅧ:C降低、PT和TT正常、抗FⅧ自身抗体阳性,血浆中无狼疮样抗凝物质^[2]。目前AHA主要治疗目标为控制活动性出血及清除抑制物(抗体),两者必须同时进行,单纯进行止血治疗,容易造成止血不充分及再次出血。

2.1 止血治疗

是否止血治疗及止血方案的选择取决于出血的部位及严重性。针对难以控制的出血或需要外科干预时,可使用血浆置换或免疫吸附法快速除去血浆中的抑制物以达到有效止血。鼻出血、口腔溃疡、皮肤缺损和外科手术部位出血可使用人工辅助凝血酶或者纤维胶辅助止血。目前常用的止血治疗包括针对FⅧ抑制物的旁路治疗及旁路治疗无效情况下的替代治疗。

2.1.1 旁路治疗 AHA患者FⅧ抑制物滴度较高时(>5 BU)推荐使用重组人活化凝血因子Ⅶa(recombinant factor Ⅶa, rFⅦa)及活化人凝血酶原复合物(activated prothrombin complex concentrates, APCC),AHA诊断与治疗国际建议推荐两者为一线治疗药物^[3]。国际建议中rFⅦa推荐剂量为每 $90\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ q2}\sim\text{3 h}$,有研究发现在静脉注射($46\sim150\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ q2}\sim\text{24 h}$)或持续静脉滴注($8\sim50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)情况下,rFⅦa针对非外科性出血的治疗有效率或部分有效率可达90%,其中自发性出血89%有效(102/115);外伤性出血100%(9/9)有效,而外科性出血有效率为86%(49/57)^[4],但rFⅦa因价格昂贵一定程度上限制其应用。APCC在AHA中的治疗经验尚有限,标准剂量为每 $50\sim100\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ q8}\sim\text{12 h}$,国际建议中推荐剂量为 $50\sim100\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ q8}\sim\text{12 h}$,最大 $200\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[3],但该药在国内尚未上市。PCC在临床用于止血效果也不错,Yan H Y等^[5]通过对49例AHA患者的回顾性分析显示旁路治疗中如rFⅦa及APCC不可获得或支付不起情况下,低剂量PCC($30\sim50\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)可有效并安全控制急性出血(24例有效)^[5]。

AHA发病率较低,目前缺乏高质量研究表明rFⅦa或APCC哪个止血效果更好。欧洲AHA登记组的一项纵向前瞻观察性研究显示,rFⅦa及APCC的止血效果具有相似有效性^[6]。台湾65名

AHA 患者的回顾分析显示, 使用 rF VIIa 及 APCC 的有效率分别为 90% 和 85%^[7]。临床止血时, 药物选择主要依据于患者止血效果、药品使用便捷性、经济能力及个人意愿, 且常为交替或序贯使用这两种药物。

需要注意的是, rF VIIa 和 APCC 的旁路治疗可能会诱发血栓形成^[8-9], 目前证据有限, 原因在于 AHA 发病年龄较晚, 且一些诱因如肿瘤、妊娠本身就是血栓高危因素。为减少血栓形成的风险, 不建议使用时高于推荐剂量, 且老年、冠心病及有血栓形成风险患者应慎用, 除了上述两者单独使用均无法有效止血情况下, 目前不推荐 rF VIIa 和 APCC 的联合应用^[10-11]。

2.1.2 替代治疗 旁路治疗无效情况下, 可使用 F VIII 的浓缩剂及醋酸去氨加压素 (desmopressin acetate, DDAVP)。针对严重出血伴抑制物低滴度 (<5 BU), Janbin M 等^[12] 研究表明 DDAVP 及重组人源 F VIII 产品可能有效。谢玮等^[13] 对 25 例 AHA 进行临床分析, 结果显示出血较轻患者予 DDAVP $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静滴, 严重出血患者予人重组 F VIII 制剂或血浆源性 F VIII 制剂 ($25\sim 100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ q12 h) 加 PPC $50\sim 100 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ 治疗, 止血效果较好。猪 F VIII 与人 F VIII 自身抗体有较低的交叉反应, 有文献报道猪 F VIII 的止血效果高达 78%~90%^[14-15]。然而猪 F VIII 的产量较低, 无法满足临床需求, 且使用猪 F VIII 后出现的过敏反应、血小板减少等不良反应在临床上时有发生, 近年重组的猪来源 F VIII 制剂已被成功应用于 AHA 患者中, 止血效果好, 具有更高的安全性^[16-17]。重复多次使用 DDAVP 容易造成水肿、持续性低钠血症等不良反应, AHA 老年患者尤其应予注意。

2.2 免疫抑制治疗

F VIII 抑制物是一种可以抑制或中和 F VIII 凝血活性的同种抗体或自身免疫抗体, AHA 患者体内抑制物水平高低与出血的危险性并非正相关, 因此不可用抑制物水平高低判断患者是否应接受免疫抑制治疗, 一旦确诊应立即接受免疫抑制治疗以恢复正常的凝血机制。目前尚未确定最佳免疫抑制治疗方案, 但近 20 年来, 比较常用的抑制自身抗体的起始免疫抑制治疗方案 (一线治疗方案) 包括单用皮质类固醇, 或者皮质类固醇和环磷酰胺联合使用。Collins P W 等^[1] 研究发现单独使用

泼尼松 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 可清除 60%~70% 患者的抑制物, 联合环磷酰胺 (口服 $50\sim 150 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 时对 70%~80% 患者有效, 单用或联合使用最终生存率及缓解率显示无差别。Yan 等^[5] 研究发现, 采用一线治疗方案 (泼尼松根据治疗效果或不良反应剂量为 $0.5\sim 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 环磷酰胺 100 mg qd 或 200 mg qod , 白细胞降低至 $4\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 以下时停用) 治疗 39 例 AHA 患者, 35 例达到完全缓解。

若采用一线治疗 4~6 周后无反应, 或对皮质类固醇和化疗药物有禁忌的患者 (或治疗过程中并发严重感染), 可考虑单用或联用利妥昔单抗作为候选治疗方案。最近的报道显示利妥昔单抗可有效清除 AHA 患者抑制物的治疗剂量为 $375 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ qw, 连续 4 周^[18-19]。20 例 AHA 患者中, 2 例在免疫抑制剂基础上联合小剂量利妥昔单抗治疗, 患者出血倾向明显好转, F VIII 水平有一定改善^[20]。4 例患者单用环磷酰胺治疗, 均未见效后, 采用利妥昔单抗 $375 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ivgtt qw, 共 3~4 次, 联用环磷酰胺及强的松或地塞米松, 治疗效果良好, 治疗过程中未见不良反应^[13]。2 例 AHA 病例报道中, 1 例单独使用泼尼松, 另外 1 例使用泼尼松、免疫球蛋白及利妥昔单抗, 均获得较好效果^[21]。利妥昔单抗单独使用报道较少, 单用利妥昔单抗疗效尚未确认。欧洲 AHA 登记管理组织 (EACH2) 资料显示使用利妥昔单抗单药治疗的 12 人中仅有 5 人获得成功, 与细胞毒药物及皮质类固醇相比, 达到完全缓解的中位时间较长^[22]。Rossi B 等^[23] 基于一项 AHA 单中心 10 年研究数据也证实这一点, 并推荐利妥昔单抗作为一线药物用于治疗育龄期伴有或不伴有潜在自身免疫或血液病患者, 但仍需等待正在进行口服细胞毒药物与利妥昔单抗对比的前瞻性研究结果。其他细胞毒药物的使用如硫唑嘌呤^[5]、长春新碱^[24]、麦考酚酯^[25] 和环孢素^[22] 也均有报道。已有研究将免疫吸附法用于 AHA 患者的清除抑制物治疗, 获得一定效果, 并可能改善免疫反应, 但须在有经验的专业人士及技术指导下完成^[26-27]。

由于 AHA 发病率低, 尚缺乏大规模随机对照前瞻性研究数据确认最佳治疗方案, 治疗方案主要基于专家建议和个案回顾性报道, 最佳治疗方案目前未达成共识。AHA 病情凶险, 如有出血应立即给予止血, 并开始免疫抑制治疗, 此为彻底治愈及改善预后的关键。

【参考文献】

- [1] Collins P W, Hirsch S, Baglin T P, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the united kingdom hemophilia center doctors' organization[J]. Blood, 2007, 109(5):1870-1877.
- [2] 王振义. 血栓与止血基础理论与临床 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1995:334-335.
- [3] Angela H K, Francesco B, Peter C, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A[J]. Haematologica, 2009, 94(4):566-575.
- [4] Sumner M J, Geldziler B D, Pedersen M, et al. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated F VII: a critical appraisal[J]. Haemophilia, 2007, 13(5):451-461.
- [5] Yan H Y, Feng X, Hao S, et al. Acquired hemophilia A: retrospective analysis of 49 cases from a single chinese hemophilia center[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(1):35-40.
- [6] Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry[J]. Blood, 2012, 120(1):39-46.
- [7] Huang S Y, Tsay W, Lin S Y, et al. A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan[J]. J Formos Med Assoc, 2015, 114(4):321-327.
- [8] Abshire T, Fkenet G F. Safety update on the use of recombinant factor VII a and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors[J]. Haemophilia, 2008, 14(5):898-902.
- [9] Guillet B, Pinganaud C, Proulle V, et al. Myocardial infarction occurring in a case of acquired haemophilia during the treatment course with recombinant activated factor VII [J]. Thromb Haemost, 2002, 88(4):698-699.
- [10] Schneiderman J, Rubin E, Fnugent D J, et al. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant F VII a in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience[J]. Haemophilia, 2007, 13(3):244-248.
- [11] Hay C R, Brown S, Collins P W, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization[J]. Br J Haematol, 2006, 133(6):591-605.
- [12] Janbin M, Leissinger C A, Kruse-Jarres R. Acquired hemophilia A: emerging treatment options[J]. J Blood Med, 2015, 6(5):143-150.
- [13] 谢玮, 冯莹, 庞纓, 等. 获得性血友病 A25 例临床分析 [J]. 血栓与止血学, 2015, 21(5):277-281.
- [14] Hay C R. Porcine factor VIII: past, present and future[J]. Haematologica, 2000, 85(Suppl.):S21-S24.
- [15] Morrison A E, Ludlam C A, Kessler C. Use of porcine factor F VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia [J]. Blood, 1993, 81(6):1513-1520.
- [16] Gomperts E. Recombinant B domain deleted porcine factor VIII for the treatment of bleeding episodes in adults with acquired hemophilia A [J]. Expert review of hematology, 2015, 8(4):427-432.
- [17] Stemberger M, Mohnle P, Tschop J, et al. Successful bleeding control with recombinant porcine factor VIII in reduced loading doses in two patients with acquired haemophilia A and failure of bypassing agent therapy[J]. Haemophilia, 2016, 22(1):e435-493.
- [18] Huth-Kühne A, Krause M, Zimmermann R, et al. Successful inhibitor-elimination with rituximab in one patient with a carrier state for hemophilia A and 9 patients with acquired hemophilia A[J]. Haemophilia, 2008, 14(Suppl.):S1-S7.
- [19] Sperr W R, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII [J]. Haematologica, 2007, 92(1):66-71.
- [20] 马洪兵, 常红, 廖小梅, 等. 获得性血友病 A 20 例临床分析 [J]. 血栓与止血学, 2012, 18(1):24-26.
- [21] Lan m, Bao G C. Acquired factor VIII deficiency: two case reports and a review of literature[J]. Experimental hematology and oncology, 2017, 6(24):8-15.
- [22] Collins P, Baudo 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.
- [23] Rossi B, Blanche P, Roussel-Robert V, et al. Rituximab as first-line therapy for acquired haemophilia A: a single-centre 10-year experience[J]. Haemophilia, 2016, 22 (4):e338-341.
- [24] 张岩, 孙佳, 王书杰, 等. 获得性血友病 1 例报告并文献复习 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(23):1871-1872.
- [25] Wermes C, Niekrens C, Sykora K W. Successful long-time treatment with mycophenolate-mofetil in a child with acquired factor VIII inhibitor[J]. Hamostaseologie, 2012, 32(Suppl.):S75-S78.
- [26] Freedman J, Rand M L, Russell O, et al. Immunoadsorption may provide a cost-effective approach to management of patients with inhibitors to F VIII [J]. Transfusion, 2003, 43(11):1508-1513.
- [27] Brzoska M, Krause M, Geiger H, et al. Immunoadsorption with single use columns for the management of bleeding in acquired hemophilia A: a series of nine cases[J]. J Clin Apher, 2007, 22(4):233-240.