

结缔组织病合并获得性凝血因子V缺乏1例

武锐锋

延安大学附属医院风湿免疫科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月17日; 发布日期: 2023年3月24日

摘要

凝血因子V是凝血过程中必不可少的合成凝血酶原复合物的组成成分。获得性凝血因子V缺乏症是一种罕见的血液系统疾病。本文报道了1例结缔组织病合并获得性凝血因子V缺乏症患者, 通过激素和免疫抑制治疗, 患者凝血功能逐渐恢复, 考虑发生获得性凝血因子V缺乏可能与自身免疫性疾病有关。本文旨在为临床医生的诊断和治疗提供思路, 综合文献分析如下。

关键词

凝血因子V, 自身免疫性疾病, 激素

A Case Report of Connective Tissue Disease Combined with Acquired Factor V Deficiency

Ruifeng Wu

Department of Immune Rheumatism, Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 17th, 2023; published: Mar. 24th, 2023

Abstract

Coagulation factor V is a component of the synthetic prothrombin complex that is essential in the coagulation process. Acquired coagulation factor V deficiency is a rare hematologic disorder. In this paper, we report a patient with connective tissue disease combined with acquired coagulation factor V deficiency, who gradually recovered coagulation function through hormonal and immunosuppressive treatment, and consider that the occurrence of acquired coagulation factor V deficiency may be related to autoimmune diseases. The purpose of this article is to provide clinicians with ideas for diagnosis and treatment, and a comprehensive literature analysis is presented below.

Keywords

Coagulation Factor V, Autoimmune Diseases, Hormones

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

凝血因子 V (Factor V, FV) 是一种必不可少的凝血因子, 在凝血过程中发挥重要作用。获得性凝血因子 V 缺乏症是一种凝血因子 V 抑制物存在引起的发病率低的出血性疾病, 可能出现该疾病的诱发因素有抗生素(β -内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类)、手术、细菌感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、局部牛凝血酶的使用等[1] [2]。本文介绍了 1 例结缔组织病合并获得性凝血因子 V 缺乏症的患者, 报告其临床特征、实验室检查、诊疗经过、治疗方案, 并进行相关文献阅读。

2. 病例报告

患者, 女 43 岁, 以“反复皮疹 20 余年, 间断阴道出血 4 年”之主诉于 2022 年 8 月 11 日就诊于我院。20 余年前患者无明显诱因出现周身皮疹, 伴触痛, 无明显瘙痒、脱屑, 多累及双下肢、腹部、背部, 与天气变化、受凉有关, 曾就诊当地医院, 诊断考虑“过敏性紫癜”, 具体治疗不详, 症状无明显缓解, 逐渐出现双下肢皮肤变硬, 色素沉着。同时有口眼干涩, 逐渐进展至进干食需饮水, 未予以重视。12 年前无明显诱因出现周身多关节肿痛, 累及双肩、肘、腕、掌指/近端指间关节、膝及踝关节, 晨僵明显, 未予以特殊处理。8 年前患者因发热, 全身皮疹, 口眼干涩, 就诊于外院, 诊断考虑为“类风湿关节炎、干燥综合征”, 给予激素、甲氨蝶呤、羟氯喹、白芍总苷、叶酸等对症治疗, 同时多次化验血凝: PT、APTT、INR、D-二聚体升高, PTA 下降, 凝血因子全套: 凝血因子 V 9.1%, 明显低于正常, 给予输新鲜冰冻血浆、冷沉淀补充凝血因子, 好转后出院。4 年前无明显诱因出现阴道出血, 未予处理。1 月前患者自诉上述症状明显加重, 伴经期延长、经量明显增多, 遂就诊于外院妇科住院治疗, 给予宫颈活检提示癌前病变, 考虑到患者目前凝血功能差不适宜手术治疗, 遂转入我院风湿免疫科, 以“结缔组织病、异常子宫出血”之诊断收住入院。患者近来无头痛、头晕, 偶感胸闷、气短, 无咳嗽、咳痰, 无腹胀、腹痛, 大小便未见明显异常, 夜休可, 食纳可, 近来体重无明显变化。

入院后化验结果示: (2022-08-12)血常规: 白细胞计数(WBC) $2.16 \times 10^9/L$, 红细胞计数(RBC) $3.87 \times 10^9/L$, 血红蛋白(HB) 99.0 g/L, 超敏 C-反应蛋白 2.35 mg/L。尿液分析: 潜血 3+; 尿沉渣定量: 红细胞 387.6 ul, 非均一性红细胞 381.70, 非均一性红细胞% 98。粪便常规: 粪便隐血试验(OB)+。类风湿因子(RF) 172.0 IU/ml, CCP 抗体(-)。免疫球蛋白: IgG 31.7 g/L, IgE 101.0 IU/ml。ESR 105.0 mm/h。肝肾功正常。抗核抗体谱: 抗 SS-B 抗体+++ , 抗 SSA/Ro60KD 抗体+++ , 抗 SSA/Ro52KD 抗体+++ , 抗核抗体+, 抗核抗体滴度 > 1:3200。血凝: 凝血酶原时间测定(PT): 22.2 sec, 国际标准化比值(INR) 2.15, 凝血酶原活动度(PT%) 33.9%, 活化部分凝血活酶时间测定(APTT) 89.4 sec。血浆凝血因子全套: 凝血 II 因子活度(II%) 63.7%, 凝血 V 因子活度(V%) 6.9%, 凝血 VII 因子活度(VII%) 73.5%, 凝血 VIII 因子活度(VIII%) 42.8%, 凝血 IX 因子活度(IX%) 67.7%, 凝血 X 因子活度(X%) 65.1%, 凝血 XI 因子活度(XI%) 38.6%, 凝血 XII 因子活度(XII%) 25.2%。经过纠正试验后, 确认患者存在 V 因子抑制物, 加做抑制物滴度为:

0.8 BU/ml。狼疮抗凝物检测：狼疮抗凝物筛查实验(LA1) 79 s，狼疮抗凝物确认实验(LA2) 64 s，LA 比率 1.2；混合实验结果：病人与正常血浆混合 LA1:39，病人与正常血浆混合 LA2:35，病人与正常血浆混合 LA 比率：1.1，提示：因子缺乏/OAT。可排除狼疮抗凝物干扰，先考虑获得性 V 因子缺乏。心电图：窦性心动过缓，P 波增宽；心脏超声：静息状态下，心内结构未见明显异常；左室舒张功能减低，收缩功能正常；二、三尖瓣少量返流。颈部血管超声：双侧颈动脉和椎动脉未见明显异常。活检宫颈组织病理诊断：高级别上皮内瘤变(CIN3 级)。

3. 结果

结合患者症状、体征、相关辅助检查，考虑诊断为：1. 结缔组织病(1)干燥综合征 2. 获得性凝血因子 V 缺乏 3. 宫颈上皮内肿瘤，III 级。患者抗核抗体谱阳性，考虑凝血因子 V 缺乏由自身免疫性疾病引起。治疗方案给予甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg (2022-08-12 起始) 1 次/日清除免疫抑制物；同时口服硫酸羟氯喹片 0.2 g 2 次/日改善病情的抗风湿药物，琥珀酸亚铁缓释片 0.2 g 3 次/日纠正贫血；2022 年 8 月 17 日加用环磷酰胺静滴 0.2 g 隔日 1 次，同时给予免疫吸附。治疗后复查血常规、血凝均较前好转。2022 年 8 月 22 日复查血常规：白细胞计数(WBC) $4.20 \times 10^9/L$ ，红细胞计数(RBC) $4.25 \times 10^9/L$ ，血红蛋白(HB) 113.0 g/L；2022 年 08 月 29 日复查血常规：白细胞计数(WBC) $5.51 \times 10^9/L$ ，红细胞计数(RBC) $4.67 \times 10^9/L$ ，血红蛋白(HB) 132.0 g/L，复查血凝结果变化见表 1。2022 年 9 月 6 日出院继续口服甲泼尼龙片 40 mg，硫酸氢氯喹 0.2 g 2 次/日琥珀酸亚铁缓释片 0.2 g 3 次/日。同时定期到我科门诊复查血凝，待凝血功能恢复后进一步考虑手术治疗。

Table 1. Changes of coagulation function in a patient with connective tissue disease and acquired factor V deficiency

表 1. 一例结缔组织病合并获得性凝血因子 V 缺乏患者的凝血功能变化

检测时间	PT (s)	PT-%	APTT (s)	国际标准化比值	纤维蛋白原(g/L)
8 月 12 日(入院时)	22.2	33.9	89.4	2.15	-
8 月 22 日	19.3	37.2	40.2	1.87	1.7
8 月 29 日	17.4	43	37.3	16.9	1.7
9 月 06 日	16.8	49.4	34.2	1.57	1.7

4. 讨论

获得性凝血因子 V 缺乏症(acquired factor V deficiency, AFVD)是一种凝血因子 V 抑制物存在的罕见血液系统疾病，其特征为自身抗体导致的凝血因子 V 缺乏[3]。虽然产生凝血抑制的确切机制尚不清楚，但目前研究发现获得性凝血因子缺乏症存在三种不同的机制：自发性自身抗体、交叉反应性 FV 抗体、同种抗体[4]。AFVD 的临床症状从无症状出血到危及生命的出血不等[5]，最常见的症状有胃、泌尿道和呼吸道黏膜出血，术后出血和血肿也可能出现，不常见的出血有颅内出血和腹膜后出血[2]。

AFVD 的治疗基于两个步骤：控制出血和清除抗体[6] [7]。由于 FV80%存在于血浆中，20%存在于血小板的 α 颗粒中[8] [9]，因此输注血小板被认为有效，据报道其成功率为 35%和 70%之间[9]。首先，控制出血可使用输注新型冰冻血浆、浓缩血小板、凝血酶原复合物[10]。其次，清除抗体可应用激素或者免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、免疫吸附等治疗方法[11] [12]。与血友病相似，AFVD 和血友病 A 或 B 均可引起严重出血，由于 AFVD 是内源性和外源性凝血途径均受损，因此，重组活化因子 VII 或活化凝血酶原复合物浓缩物的旁路治疗对 AFVD 诱导的严重出血无效[13]。针对 AFVD 引起的严重出血有利妥昔单抗[14]和血浆置换，两者均可快速止血，与利妥昔单抗(数天至一周内)相比，PE 产生

的效果最快(数小时至数天内)。

本文患者的症状有皮肤淤点、血尿、粪便潜血阳性、月经量增多, 经期延长, 考虑出血性疾病, 可能的原因有血管壁异常、血小板异常、凝血因子异常, 化验凝血因子活度、凝血因子抑制物滴度, 狼疮抗凝物混合实验均出现异常, 考虑出血有凝血因子 V 缺乏引起。进一步寻找引起凝血因子 V 缺乏的原因, 排除抗生素、手术、感染、肿瘤相关因素, 查抗核抗体谱阳性, 考虑由自身免疫病引起。治疗上给予激素和免疫抑制后症状好转。患有出血性疾病的患者首次就诊于其他科室而非血液科, 可能造成误诊和漏诊, 希望通过该病例为临床医生的诊断提供一些可能。

参考文献

- [1] Li, F., Shu, K., Liu, J., *et al.* (2019) Acquired Factor V Inhibitor with Symptoms and Titer of Inhibitor Differences: Report of Two Cases. *Acta Haematologica*, **141**, 148-150. <https://doi.org/10.1159/000496080>
- [2] Vetri, D., Lumera, G., Tarascio, S., *et al.* (2020) A Case of Acquired Factor V Deficiency in Patient with Bleeding. *TH Open*, **4**, e77-e79. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402024>
- [3] Knobl, P. and Lechner, K. (1998) Acquired Factor V Inhibitors. *Baillière's Clinical Haematology*, **11**, 305-318. [https://doi.org/10.1016/S0950-3536\(98\)80050-4](https://doi.org/10.1016/S0950-3536(98)80050-4)
- [4] Ortel, T.L. (1999) Clinical and Laboratory Manifestations of Anti-Factor V Antibodies. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **133**, 326-334. [https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(99\)90062-8](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(99)90062-8)
- [5] Franchini, M. and Lippi, G. (2011) Acquired Factor V Inhibitors: A Systematic Review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **31**, 449-457. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0529-6>
- [6] Hirai, D., Yamashita, Y., Masunaga, N., *et al.* (2016) Acquired Factor V Inhibitor. *Internal Medicine*, **55**, 3039-3042. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6459>
- [7] Olson, N.J. and Ornstein, D.L. (2017) Factor V Inhibitors: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **141**, 1728-1731. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0445-RS>
- [8] Huang, J.N. and Koerper, M.A. (2008) Factor V Deficiency: A Concise Review. *Haemophilia*, **14**, 1164-1169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01785.x>
- [9] Ang, A.L., Kuperan, P., Ng, C.H., *et al.* (2009) Acquired Factor V Inhibitor. A Problem-Based Systematic Review. *Thrombosis and Haemostasis*, **101**, 852-859. <https://doi.org/10.1160/TH08-11-0767>
- [10] 陈云飞, 刘葳, 刘晓帆, 等. 获得性凝血因子 V 缺乏症的临床诊治[J]. 中国临床医学, 2017, 24(2): 260-264.
- [11] 陈丹霞, 张誉艺, 张小刚, 等. 获得性凝血因子 V 缺乏症 1 例[J]. 中国医药导报, 2022, 19(15): 175-178.
- [12] 吴丹阳, 王晓雪, 潘登, 等. 肿瘤诱发获得性凝血因子 V 缺乏 1 例并文献复习[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(22): 4002-4005.
- [13] Yanagiya, R., Kanouchi, K., Toubai, T., *et al.* (2021) Plasma Exchange as an Initial Treatment for Severe Bleeding Induced by Acquired Factor V Deficiency: A Case Report and Mini Literature Review. *Acta Haematologica*, **144**, 82-87. <https://doi.org/10.1159/000505770>
- [14] Yamada, Y., Miyakawa, Y., Sawano, M., *et al.* (2014) Successful Treatment of Severe Lung Hemorrhage Caused by Acquired Factor V Inhibitor with Rituximab. *Internal Medicine*, **53**, 1083-1085. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1552>