

二例无症状遗传性异常纤维蛋白原血症患者的手术治疗

罗美玲 闫婕 林发全 程鹏 邓东红

Surgical treatment of two patients with asymptomatic hereditary abnormal fibrinogen Luo Meiling, Yan Jie, Lin Faquan, Cheng Peng, Deng Donghong

Corresponding author: Deng Donghong, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China. Email: ddh_gx@163.com

遗传性异常纤维蛋白原血症 (congenital dysfibrinogenemia, CD)是由纤维蛋白原基因缺陷导致纤维蛋白原结构和功能异常的遗传性疾病。CD临床表现异质性明显:大多数患者无症状,25%有出血,20%有血栓形成,少数患者既有出血倾向又有血栓形成,患病孕妇可有自发性流产、胎盘早剥等异常表现^[1]。近年来CD分子诊断的相关报道较多^[2-3],围手术期处理的报道相对少见^[4]。CD临床表现的多样性给临床管理带来了挑战。英国血友病中心医师组织建议:当患者个人或家族史中有出血情况发生时,给予纤维蛋白原输注治疗;有血栓事件发生时,应用低分子肝素进行治疗;无症状者,除了密切观察及监测纤维蛋白原水平外,不需要进行特殊治疗^[5-6]。近年来,在未进行围手术期特殊处理的情况下我院对2例无症状CD患者成功完成手术治疗,报告如下。

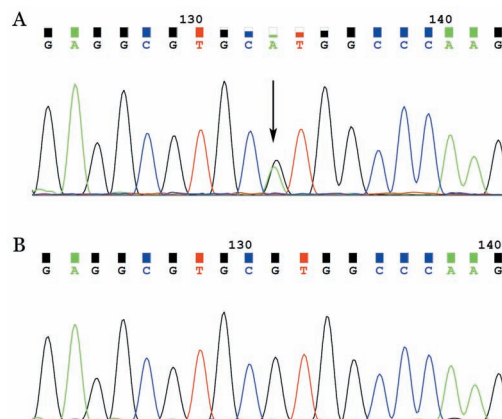
病例资料

例1,男,44岁,不明原因出现脐周疼痛,呈阵发性隐痛,疼痛与进食、饥饿无明显关系,无放射痛及牵涉痛,腹痛后多有便意,多于解稀便后腹痛缓解,每天3~4次,量少,偶有里急后重感。肠镜检查:回盲瓣处见一枚1.0 cm×0.6 cm亚蒂息肉,表面光滑。息肉活检病理:腺瘤性息肉。凝血检查:PT 14.6 s(正常参考值9~15 s),APTT 34.7 s(正常参考值23~40 s),TT 21.9 s(正常参考值9~15 s),纤维蛋白原活性0.46 g/L(Clauss法,正常参考值2.00~5.00 g/L),纤维蛋白原浓度2.79 g/L(PT换算法,正常参考值2.00~5.00 g/L)。诊断:①盲肠息肉;②异常纤维蛋白原血症。鉴于患者及家族成员无出血及血栓疾病史,未予纤维蛋白原输注等特殊治

疗,成功行内镜下盲肠息肉电凝切除术,手术过程顺利,术后未发生延迟出血及血栓事件。

例2,男,7岁,因“阴茎短小7年”入院。专科查体:阴茎短小,包皮口与阴茎根距离短,包皮包住阴茎,与阴茎体不附着,将周围皮肤后推,可显露正常阴茎体。凝血检查:PT 13.1 s,APTT 40.5 s,TT 31.2 s,纤维蛋白原活性0.60 g/L(Clauss法)、纤维蛋白原浓度3.30 g/L(PT换算法)。诊断:①隐匿性阴茎;②异常纤维蛋白原血症。无出血及血栓疾病个人及家族史。未予纤维蛋白原输注等特殊治疗,成功行阴茎成形术,手术中出血极少,术后未发生延迟出血及血栓事件。

纤维蛋白原基因测序结果:2例患者均为纤维蛋白原 FGA 基因第2外显子 g.6233G>A 杂合突变(Aα Arg16His)(图1)。



A: FGA 第2外显子 g.6233G>A (Aα Arg16His) 杂合突变; B: 野生型

图1 纤维蛋白原基因测序结果(箭头示突变位点)

讨论

纤维蛋白原是由Aα、Bβ、γ三条同源多肽链通过29对二硫键连接而成的对称性大分子糖蛋白,3条肽链(Aα、Bβ、γ)分别由4号染色体(4q28-30)50 kb区域内的3个独立同源基因FGA、FGB、FGG按顺序编码^[7],并在肝细胞核糖体合成其前体蛋白,易位到粗面内质网腔将信号肽切除,通过疏水反应及二硫键形成,最后在分子伴侣GRP78帮助下进行正确折叠、装配后,分泌到循环血液中^[8]。正常人血浆含量为2.0~4.5 g/L,是人体内含量最高的凝血因子^[9]。在凝血酶的作用下,可溶性纤维蛋白原转变为不可溶性纤维蛋白多肽,参与止血过程,还可作为血小板膜蛋白IIb/IIIa的受体,参与血小板的活化聚集作用^[10]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.013

基金项目:国家自然科学基金(81560342)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院检验科(罗美玲、闫婕、林发全);血液科(程鹏、邓东红)

通信作者:邓东红, Email: ddh_gx@163.com

目前已报道583个不同异常纤维蛋白原血症的病例, FGA、FGB、FGG基因突变分别为335、76、172例^[11]。CD的分子基因缺陷主要是碱基置换引起的杂合子错义突变,少数为纯合子或者复合杂合子突变^[12],这些基因突变往往会引起A α 、B β 、 γ 三条肽链的功能位点发生异常,使蛋白质空间构象发生变化,导致纤维蛋白原结构和功能异常,主要表现为纤维蛋白肽A或纤维蛋白肽B释放异常、纤维蛋白单体聚合异常、纤维蛋白交联异常及纤维蛋白原溶纤抵抗^[13]。

CD最常见的两个错义突变热点为FGA第2外显子Arg16和FGG第8外显子Arg275,约占CD总突变的45%^[7]。A α 链Arg16-Gly17为凝血酶裂解位点,当Arg16被His替代(A α Arg16His突变),使凝血酶不能裂解纤维蛋白原释放纤维蛋白肽A,引起纤维蛋白肽A释放延迟或减少,影响纤维蛋白单体聚集,最终导致纤维蛋白凝块形成受损^[14]。该突变患者通常无明显临床症状或只有轻微出血表现^[15]。Zdziarska等^[16]曾报道1例无出血或血栓病史而产后发生弥散性血管内凝血的CD患者。

对CD患者采取的任何治疗都应该考虑个人及家族史中是否有出血或者血栓事件发生,坚持个体化治疗原则,尤其是在妊娠和手术时^[9]。女性CD患者在妊娠期出现反复自发性流产、胎盘早剥、产后出血或血栓等产科并发症较常见。Casini等^[17]报道,在111例CD患病妇女中,自然流产发生率为19.8%,产后出血发生率为21.4%。Edwards等^[18]报道了1例CD合并妊娠患者,其个人史和家族史中无异常出血以及血栓形成事件,未给予特殊治疗而顺利分娩。Casini等^[17]报道,137例CD患者手术后异常出血的发生率为6.5%。

本组2例CD患者TT明显延长、纤维蛋白原活性明显降低、纤维蛋白原浓度正常,通过基因测序确认突变位点为A α Arg16His,考虑患者和家族成员既往无出血和血栓病史,因此围手术期未予纤维蛋白原输注等特殊处理,顺利完成手术且术后未发生出血。

参考文献

- [1] Yan J, Luo M, Cheng P, et al. A novel mutation in the fibrinogen A α chain (Gly13Arg, fibrinogen Nanning) causes congenital dysfibrinogenemia associated with defective peptide A release [J]. *Int J Hematol*, 2016. DOI: 10.1007/s12185-016-2157-1.
- [2] 姜林林, 王学锋, 丁秋兰, 等. 四例遗传性异常纤维蛋白原血症患者基因型和凝血功能分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(6): 475-479. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.06.012.
- [3] 欧阳琦, 丁秋兰, 黄丹丹, 等. 三个遗传性异常纤维蛋白原血症家系的表型和基因型分析[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(3): 153-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.03.003.
- [4] Yan J, Deng D, Luo M, et al. Dysfibrinogenemia in a patient undergoing artificial abortion after misdiagnosis and review of the literature [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 447: 86-89. DOI: 10.1016/j.cca.2015.06.002.
- [5] Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a

United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology [J]. *Br J Haematol*, 2014, 167(3): 304-326. DOI: 10.1111/bjh.13058.

- [6] Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation [J]. *Haemophilia*, 2004, 10(5): 593-628. DOI:10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x.
- [7] Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Casini A. Laboratory and genetic investigation of mutations accounting for congenital fibrinogen disorders [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(4): 356-365. DOI: 10.1055/s-0036-1571340.
- [8] Kotlín R, Reicheltová Z, Suttar J, et al. Two novel fibrinogen variants in the C-terminus of the B β -chain: fibrinogen Rokycany and fibrinogen Znojmo [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30(3): 311-318. DOI: 10.1007/s11239-010-0505-1.
- [9] Casini A, Neerman-Arbez M, Ariens RA, et al. Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(6): 909-919. DOI:10.1111/jth.12916.
- [10] Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(8):1894-1904. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x.
- [11] Hanss M, Biot F. A database for human fibrinogen variants [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 936: 89-90.
- [12] Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical features and management of congenital fibrinogen deficiencies [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(4): 366-374. DOI: 10.1055/s-0036-1571339.
- [13] 罗美玲, 闫婕, 林发全. 遗传性异常纤维蛋白原血症及其实验室检查[J]. *广东医学*, 2015, 36(17): 2764-2766.
- [14] Luo M, Deng D, Xiang L, et al. Three cases of congenital dysfibrinogenemia in unrelated Chinese families: heterozygous missense mutation in fibrinogen alpha chain Arg16His [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(39):e4864. DOI: 10.1097/MD.0000000000004864.
- [15] 赵小娟, 王兆钺, 江明华, 等. 纤维蛋白原 α 链Arg16His突变导致遗传性异常纤维蛋白原血症[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(3): 154-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.03.003.
- [16] Zdziarska J, Iwaniec T, Undas A, et al. Bleeding tendency and prolonged wound healing in a patient with A alphaArg16His dysfibrinogenemia: fibrinogen Krakow IV [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(4):532-533. DOI:10.1016/j.thromres.2011.11.015.
- [17] Casini A, Blondon M, Lebreton A, et al. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia [J]. *Blood*, 2015, 125(3): 553-561. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582866.
- [18] Edwards RZ, Rijhsinghani A. Dysfibrinogenemia and placental abruptio [J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(6 Pt 2):1043.

(收稿日期:2016-10-08)

(本文编辑:徐茂强)