

获得性血管性血友病三例报告并文献复习

欧阳皖雁 余自强 殷杰 赵小娟 王兆钺 张威 马珍妮 苏健 白霞 阮长耿

【摘要】 目的 加深对获得性血管性血友病(AVWS)的认识。方法 对3例AVWS患者的临床资料进行分析,并复习相关文献。结果 ①例1,男,70岁,诊断:华氏巨球蛋白血症、AVWS。表现为自发鼻腔、皮肤出血,血管性血友病因子抗原(VWF:Ag)16%。予输注冷沉淀、VDT方案(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)化疗2个疗程,获部分缓解,随访半年无活动性出血。②例2,女,48岁,诊断:意义未明的单克隆丙种球蛋白血症、AVWS。表现为反复齿龈出血,VWF:Ag 7%,给予观察随诊。③例3,男,50岁,诊断:意义未明的单克隆丙种球蛋白血症、AVWS。表现为轻微外伤后肌肉血肿,VWF:Ag 12%,给予血浆、冷沉淀、大剂量静脉丙种球蛋白输注及利妥昔单抗治疗,随访半年中仍有反复出血。**结论** AVWS临床表现具有异质性;对原因不明的出血患者应进行血浆VWF:Ag检测;成年AVWS患者应注意寻找原发病;治疗包括控制出血、原发病的治疗和预防出血;预后与原发病有关。

【关键词】 血管性血友病,获得性; Waldenstrom巨球蛋白血症; 意义未明单克隆丙种球蛋白病

基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省科技厅生命健康专项(BL201205)

Acquired von Willebrand syndrome in three patients and literature review Ouyang Wanyan, Yu Ziqian*, Yin Jie, Zhao Xiaojuan, Wang Zhaoyue, Zhang Wei, Ma Zhenni, Su Jian, Bai Xia, Ruan Changgeng. *Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China
Corresponding author: Yu Ziqiang, Email: ziqiangyu63@hotmail.com

【Abstract】 Objective To deepen the understanding of acquired von Willebrand syndrome (AVWS). **Methods** The clinical data of 3 patients were analyzed and related literature were reviewed. **Results** ①Case 1, a 70-year-old male, diagnosed as Waldenstrom macroglobulinemia and AVWS, was presented with spontaneous epistaxis and bruising. The VWF:Ag level was 16%. Treatment was initiated with VWF concentrates. Two cycles of chemotherapy with Bortezomib, thalidomide and Dexamethasone were followed. Partial remission was achieved. Half-year follow-up showed no sign of spontaneous hemorrhage. ②Case 2, a 48-year-old female, diagnosed as monoclonal gammopathy of undetermined significance and AVWS, was presented with repeated epistaxis. The VWF:Ag level was 7%. Because the bleeding was slight and self-relieved, no specific treatment was addressed. She was followed up for one and a half year. ③Case 3, a 50-year-old man, diagnosed as monoclonal gammopathy of undetermined significance and AVWS, was referred to our hospital for presentation with significant hematomas. VWF:Ag was reduced to 12%. VWF-containing cryoprecipitate, plasma, intravenous immunoglobulin and rituximab were used to control his bleeding symptom. During the follow-up, spontaneous hemorrhage still occurred occasionally. **Conclusions** Acquired von Willebrand syndrome presented with heterogeneous symptoms. The level of VWF:Ag and VWF:Rco for patients with bleeding disorder should be performed. Abnormal bleeding symptoms in elderly patients without personal or family history of bleeding should prompt consideration of the underlying disorders. Treatment included controlling acute bleeding, curing the underlying diseases and preventing bleeding in high-risk situations. The prognosis of acquired von Willebrand syndrome is mainly related to the underlying diseases.

【Key words】 von Willebrand diseases, acquired; Waldenstrom macroglobulinemia; Monoclonal gammopathy of undetermined significance

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.012

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院;江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,苏州大学血液学协同创新中心[欧阳皖雁(现在南京医科大学附属无锡市第二人民医院血液内科,214002)、余自强、殷杰、赵小娟、王兆钺、张威、马珍妮、苏健、白霞、阮长耿]

通信作者:余自强,Email:ziqiangyu63@hotmail.com

Fund program: Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); Jiangsu Provincial Science and Technology Department of Life and Health Science and Technology Project(BL2012005)

获得性血管性血友病(acquired von Willebrand syndrome, AVWS)是指由于各种获得性因素产生抗血管性血友病因子(VWF)自身抗体或导致VWF过度清除,使血浆VWF抗原(VWF:Ag)和(或)活性降低所引起的获得性出血性疾病。其临床表现及实验室检测结果和遗传性血管性血友病(VWD)类似。Simone等^[1]于1968年首次报道AVWS,近年来相关报道及发病机制的研究逐渐增多^[2],但国内报道甚少。我们近期收治3例AVWS患者,现报告其诊断和治疗情况并复习相关文献。

病例资料

例1,男,70岁,因鼻出血难止就诊。患者高血压病史10年,血压控制良好,既往无异常出血表现,家族成员无类似病史。查体:生命体征平稳,右侧鼻腔见纱条填塞,右上臂见2 cm×2 cm陈旧瘀斑。血常规:WBC $5.27 \times 10^9/L$, PLT $145 \times 10^9/L$, HGB 87 g/L;凝血项目:凝血酶原时间(PT)14.7 s,部分激活的凝血活酶时间(APTT)58.6 s, APTT纠正后为40.6 s(正常血浆1:1混合),纤维蛋白原(Fg)2.26 g/L(正常参考值2.00~5.00 g/L);VWF:Ag 16.0%(正常参考值50%~160%),血浆凝血因子Ⅷ活性(FⅧ:C)14.0%(正常参考值50%~150%),VWF瑞斯托霉素辅因子活性(VWF:Rco)5.2%(正常参考值50.0%~150.0%),VWF:Rco/VWF:Ag比值0.33(正常参考值>0.50);凝血因子Ⅱ活性(FⅡ:C)、凝血因子Ⅴ活性(FⅤ:C)、凝血因子Ⅶ活性(FⅦ:C)、凝血因子Ⅸ活性(FⅨ:C)和凝血因子Ⅹ活性(FⅩ:C)均正常;VWF多聚体分析:各条带均显示;可提取性核抗原(ENA)自身抗体谱阴性,抗核抗体(ANA)阴性,抗心磷脂抗体阴性;甲状腺激素(T4、T3)、促甲状腺激素、甲状腺球蛋白、抗甲状腺球蛋白抗体均正常;血生化:总蛋白91.8 g/L(正常参考值60.0~78.0 g/L),球蛋白67.9 g/L(正常参考值20.0~35.0 g/L)。体液免疫:IgM 50.50 g/L(正常参考值0.46~3.04 g/L),λ轻链1 500 mg/L(正常参考值3 130~7 230 mg/L),IgA和IgG降低;血、尿蛋白电泳均见一单克隆峰,免疫固定电泳示IgM λ轻链型;血β₂微球蛋白1.2 mg/L(正常参考值<3.5 mg/L);直接Coomb试验阳性(anti-C3 1:128),红细胞渗透脆性增加;酶联免疫吸附法(ELISA)^[3]未检出抗VWF型

自身抗体(IgG、IgA、IgM);骨髓象:有核细胞增生活跃,淋巴细胞占0.445,可见少量浆细胞样淋巴细胞,成熟红细胞呈缙钱样改变;骨髓细胞流式细胞术:分析52.1%的成熟淋巴细胞群体,见31.0%的成熟克隆性B淋巴细胞(CD19、CD20、CD22阳性)。心脏彩超未见明显异常;CT检查示脾脏肿大;全身放射性骨扫描(ECT)未见溶骨性损害。诊断:①华氏巨球蛋白血症;②AVWS。入院后予冷沉淀输注、VDT方案(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)化疗2个疗程。化疗后复查:APTT 44.7 s, VWF:Ag 101%, FⅧ:C 82%, IgM 20.50 g/L,骨髓涂片未见浆细胞样淋巴细胞。随访半年,未再发生活动性出血。

例2,女,48岁,半年前无明显诱因出现齿龈出血、皮肤瘀斑伴疲劳,感冒后加重。平素月经规律,量中等,无出血性疾病既往史和家族史,无手术外伤史,无特殊药物应用史。查体:全身未见瘀点、瘀斑,浅表淋巴结未触及,心、肺及腹部未见明显阳性体征。血常规:WBC $4.26 \times 10^9/L$, PLT $500 \times 10^9/L$, HGB 101 g/L;凝血项目:PT 14.7 s, APTT 51.3 s, APTT纠正后40.6 s, Fg 6.02 g/L, VWF:Ag 7.0%, VWF:Rco 10.4%, VWF:Rco/VWF:Ag比值1.48, FⅧ:C 13.0%, FⅡ:C、FⅤ:C、FⅦ:C、FⅨ:C和FⅩ:C均正常;VWF多聚体分析:各条带均显示;ENA抗体谱:抗SmD1弱阳性,ANA阴性,抗心磷脂抗体阴性、狼疮全套检查阴性;血清蛋白电泳见一单克隆峰(2.6%),免疫固定电泳示IgG λ轻链型;ELISA法未检出抗VWF自身抗体(IgG、IgA、IgM);骨髓象:形态正常浆细胞占0.012。诊断:①意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS);②AVWS。因患者出血表现轻微,未给予治疗。随访1年,出血情况无加重,期间复查血清蛋白电泳、VWF:Rco、VWF:Ag和FⅧ:C无明显变化。

例3,男,50岁,入院前4个月受撞击后出现右髂腰肌血肿伴血尿,当地医院检查示APTT延长、FⅧ:C降低,输注血浆后好转。入院前15 d右大腿受轻微撞击后肿胀。无出血性疾病既往史和家族史,近期无特殊药物应用史。查体:全身未见瘀点、瘀斑及皮疹,咽部无出血,胸骨无压痛,心、肺及腹部未见明显异常,右大腿及右髂腰部肿胀,局部轻压痛。凝血项目:APTT 48.5 s, PT 12.3 s, VWF:Ag 12%, VWF:Rco 1.3%, VWF:Rco/VWF:Ag比值

0.11, FⅧ:C 12%, VWF 多聚体分析正常; 血清蛋白电泳见一单克隆峰(2.6%), 免疫固定电泳示 IgG κ 轻链型; 体液免疫结果正常; ELISA 法未检出抗 VWF 自身抗体(IgG、IgA、IgM); 骨髓象: 浆细胞占 0.005。心脏彩超及甲状腺功能检查正常。诊断: ① MGUS; ② AVWS。予血浆、冷沉淀、静脉丙种球蛋白(IVIg)输注及糖皮质激素。治疗过程中发生前臂肌肉血肿, 复查 VWF:Ag 无明显提升。给予 1 个疗程利妥昔单抗(375 mg/m², 每周 1 次, 连用 4 周), VWF:Ag 水平仍无明显提升。出院后半年随访期内发生 1 次小腿肌肉血肿, 以凝血酶原复合物及冷沉淀输注止血治疗。

三例 AVWS 患者主要实验室检查结果见表 1。

表 1 3 例获得性血管性血友病患者确诊时实验室检查结果

项目	例 1	例 2	例 3	正常参考值
WBC($\times 10^9/L$)	5.28	4.26	8.30	4.00~10.00
HGB(g/L)	87	101	99	110~140
PLT($\times 10^9/L$)	145	500	165	100~300
PT(s)	14.7	12.6	12.3	11.0~14.5
APTT(s)	58.6	51.3	48.5	28.0~40.0
Fg(g/L)	2.26	6.02	3.13	2.00~5.00
FⅧ:C(%)	14	13	12	50~150
RIPA(%)	23.5	82.3	33.5	50.0~70.0
VWF:Rco(%)	5.2	10.4	1.3	50.0~150.0
VWF:Ag(%)	16	7	12	50~160
IgG(g/L)	6.52	12.25	14.00	7.51~15.60
IgA(g/L)	0.59	1.02	0.91	0.82~4.52
IgM(g/L)	50.50	0.76	0.54	0.46~3.04
κ -轻链(g/L)	4 280	13 000	11 500	62 900~135 000
λ -轻链(g/L)	15 000	4 200	3 630	3 130~7 230

注: PT: 凝血酶原时间; APTT: 部分激活的凝血活酶时间; Fg: 纤维蛋白原; FⅧ:C: 凝血因子Ⅷ活性; VWF:Ag: 血管性血友病因子抗原; RIPA: 斯托霉素诱导血小板聚集实验; VWF:Rco: VWF 瑞斯托霉素辅因子活性; 3 例患者 VWF 多聚体分析均正常

讨论及文献复习

AVWS 是一种相对少见的获得性出血性疾病, 患者无出血性疾病个人史和家族史, 通常与原发病有关(包括多种良恶性疾病)。由于易受原发病的掩盖以及检测方法的限制, AVWS 常常被漏诊或误诊。

与遗传性 VWD 相似, AVWS 的临床表现存在显著个体差异, 可能与原发病有关。出血部位通常为皮肤、黏膜(牙龈、鼻腔等), 可见深部组织出血。出血程度多为轻、中度, 严重者可发生危及生命的

脏器出血。遗传性 VWD 自幼发病, 而 AVWS 常是中、老年期发病, 往往继发于淋巴瘤、白血病、浆细胞疾病或自身免疫性疾病, 也与某些药物及人工瓣膜和体外循环装置有关。AVWS 国际登记处的资料显示, AVWS 的原发病中克隆性淋巴细胞增殖性疾病占 48%, 骨髓增殖性疾病占 15%, 肿瘤占 5%, 自身免疫性疾病占 2%^[2]。目前认为 AVWS 的发病机制包括: ①血浆中存在可灭活 VWF 免疫或功能部位的特异性抗 FⅧ/VWF 抗体, 或非特异性抗体与 VWF 的活性部位结合形成免疫复合物, 继而被单核-巨噬细胞系统从循环中清除。这是大多数淋巴-骨髓增殖性疾病、自身免疫性疾病和 MGUS 相关 AVWS 的发病机制, 但这类自身抗体常难以检出。②恶性增殖细胞表面与 VWF 结合功能增强致血液中 FⅧ-VWF 复合物清除增加。③血流高剪切力作用导致 VWF 解聚, VWF 酶解清除增加, 这主要是主动脉瓣狭窄^[4]及装有左心室辅助装置患者^[5-6]的发病机制。④甲状腺功能减退导致 VWF 合成减少。⑤在血小板增多症中, 因 VWF 与血小板黏附致使 VWF 酶解增多。⑥细胞介导或者药物引发的 VWF 多聚体蛋白水解作用增强等。部分病例的发病可能为几种因素共同作用的结果, 也有部分患者病因不明^[7]。

AVWS 的实验室检查特点包括: 出血时间(BT)延长, APTT 纠正试验阳性, 血小板黏附、聚集降低, VWF:Ag、FⅧ:C、VWF:Rco、胶原结合活性(VWF:CBA)降低, VWF:Rco/VWF:Ag 或 VWF:CBA/VWF:Ag 比值降低, VWF 多聚体分析多为 1 型或者 2A 型特征(中、高分子量 VWF 多聚体缺失)。另外, 部分病例可以检出 VWF 的自身抗体^[8]。

AVWS 诊断的关键在于提高对疾病的认识。对于因出血就诊的患者, AVWS 国际登记处推荐在常规筛查出血病因时进行 VWF 检测, VWF:Ag 减低和(或) VWF:Rco 活性减低应考虑 AVWS 的可能性。如 VWF:Rco/VWF:Ag 比值降低、VWF 多聚体分析异常并存在 AVWS 相关疾病, 就可以诊断 AVWS。与遗传性 VWD 的鉴别要点: 无出血性疾病既往史和家族史, 成年后起病, 存在引起 AVWS 的原发疾病。

AVWS 的治疗目标包括^[9]: ①治疗原发病以获得长期缓解; ②控制急性出血: 局部加压止血, 抗纤维蛋白溶解, 1-去氨基-8-右旋-精氨酸血管加压素(DDAVP), 冷沉淀或 FⅧ/VWF 浓缩物输注。对血循环中存在 VWF 抑制物或常规治疗效果不佳的患者

可应用IVIg冲击治疗。③预防出血(尤其是手术或创伤性操作)。

本组3例浆细胞增殖性疾病患者均以出血表现就诊,以VWF:Ag和VWF:Rco降低为特征。例1的原发病为华氏巨球蛋白血症。目前普遍观点认为,在华氏巨球蛋白血症发生疾病进展之前采取观察和等待^[10]。另外2例AVWS患者均继发于MGUS。目前的数据显示约三分之一的AVWS与MGUS相关^[8]。例2和例3出血严重性和VWF水平一致,但似乎和丙种球蛋白的水平无关,与Lamboley等^[11]的结论一致。无症状的MGUS患者一般不需要治疗。对于有明显出血症状的患者(如例3),输注DDAVP和VWF浓缩物只能短期减轻症状,甚至无效,此时可给予IVIg输注。IVIg的治疗机制尚不十分清楚,可能的原因为IVIg能阻断巨噬细胞表面的Fc受体,中和VWF的自身抗体,从抑制抗体产生及阻断抗体与血小板的结合两个方面减少VWF的破坏。IVIg可使大多数IgG型MGUS患者的出血表现得到控制^[12]。但是目前尚无长期有效的治疗方案^[9]。Kanakry及Gladstone^[13]的研究显示,利妥昔单抗对MGUS相关AVWS的治疗价值有限。IVIg对于IgG型MGUS、血浆置换对于IgM型MGUS仍是唯一有效的治疗方法^[9]。

本组3例患者中未检出抗VWF自身抗体(间接ELISA法),推测患者血浆中自身抗体(或抑制物)以复合物的形式存在,需要更敏感的手段才能检出^[14]。多数研究表明,获得性血友病的FVIII抑制物可通过Bethesda法和ELISA法检出,而在AVWS中VWF抑制物的检出率比较低^[3]。

根据ISTH-SSC登记资料和其他文献报道,继发于浆细胞增殖性疾病的AVWS患者出血表现较严重^[3]。由于出血可危及生命且需要大量输注血制品治疗,因此临床医生应增强对该病的警惕性。AVWS的诊断依赖对该病的高度认识、特异性凝血试验筛查、临床病史采集以及和遗传性VWD的鉴别。原发病的有效治疗可减少并发症的发生、降低病死率。

参考文献

[1] Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus [J]. *Blood*, 1968, 31(6):806-812.

- [2] Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 84(2):345-349.
- [3] Federici AB, Budde U, Castaman G, et al. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(2):191-201. doi: 10.1055/s-0033-1334867.
- [4] Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma [J]. *Blood*, 1994, 83(8):2171-2179.
- [5] Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, et al. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(4):679-684. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.12.047.
- [6] Meyer AL, Malehsa D, Bara C, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(6):675-681. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877597.
- [7] Tefferi A, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease: concise review of occurrence, diagnosis, pathogenesis, and treatment [J]. *Am J Med*, 1997, 103(6):536-540. doi:10.1016/S0002-9343(97)00239-8.
- [8] 毕作木. 恶性血液病所致获得性血管性血友病 [J]. *中华血液学杂志*, 2002, 23(3):167-168. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.2002.03.017.
- [9] Tiede A, Rand JH, Budde U, et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome [J]. *Blood*, 2011, 117(25):6777-6785. doi: 10.1182/blood-2010-11-297580.
- [10] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2007, 8(2):144-153.
- [11] Lamboley V, Zabraniecki L, Sie P, et al. Myeloma and monoclonal gammopathy of uncertain significance associated with acquired von Willebrand's syndrome. Seven new cases with a literature review [J]. *Joint Bone Spine*, 2002, 69(1):62-67.
- [12] Federici AB. Use of intravenous immunoglobulin in patients with acquired von Willebrand syndrome [J]. *Hum Immunol*, 2005, 66(4):422-430. doi:10.1016/j.humimm.2005.01.031.
- [13] Kanakry JA, Gladstone DE. Maintaining hemostasis in acquired von Willebrand syndrome: a review of intravenous immunoglobulin and the importance of rituximab dose scheduling [J]. *Transfusion*, 2013, 53(8):1730-1735. doi: 10.1111/trf.12017.
- [14] Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders [J]. *Semin Hematol*, 2006, 43(1 Suppl 1):S48-58. doi:10.1053/j.seminhematol.2005.11.003.

(收稿日期:2016-02-17)

(本文编辑:徐茂强)