

遗传性凝血因子XIII缺乏症三例并文献复习

徐佩佩¹ 丁冰洁¹ 李梦娟¹ 刘建平¹ 刘柳² 夏教¹ 刘卫青³ 周可树¹
赵慧芳¹ 周虎¹ 宋永平¹

¹郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科 450008;²郑州大学第一附属医院血液科 450052;³河南省人民医院ICU 450003

通信作者:周虎,Email:papertigerhu@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81370615、82070120、81600097)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.014

Hereditary coagulation factor XIII deficiency: three cases report and literature review

Xu Peipei¹, Ding Bingjie¹, Li Mengjuan¹, Liu Jianping¹, Liu Li², Xia Ao¹, Liu Weiqing³, Zhou Keshu¹, Zhao Hui Fang¹, Zhou Hu¹, Song Yongping¹

¹Department of Hematology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University (Henan Cancer Hospital), Zhengzhou 450008, China; ²Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ³Department of Intensive Care Units, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhou Hu, Email: papertigerhu@163.com

遗传性凝血因子XIII缺乏症是一种由基因突变导致的罕见的常染色体隐性遗传性出血性疾病。男女均可发病,年发病率约为1/200万^[1],占罕见出血性疾病的6%^[2]。该病个体间出血严重程度、出血部位、首次出血时间及出血情况等差异性较大,轻者可无出血表现或仅表现为创伤后出血、口腔黏膜出血、皮肤易瘀青及月经过多等,严重者可发生自发性肌肉出血、中枢神经系统出血及脐带出血等。由于该病发病率低且所有凝血筛选试验均正常,临床上虽不难与其他出血性疾病相鉴别,但极易发生延迟诊断和漏诊。本文报告3例遗传性F XIII缺乏症并进行相关文献复习,以进一步加深临床对该病的认识。

病例资料

例1,男,47岁,于2018年10月20日以“右下腹疼痛3 d,加重1 d”入院。6 d前不慎右下腹碰撞硬物后轻微疼痛,无红肿,未在意。3 d前出现右下腹疼痛,伴右下肢疼痛、红肿及活动受限,就诊于当地医院行腹部及盆腔CT诊断为“盆腔血肿形成”,对症治疗效果欠佳。为求进一步治疗就诊我院,行急诊彩超示右侧腹皮下肌间不均质回声。遂以“盆腔、腹腔血肿形成、右侧股骨神经损伤”收入我院。既往无异常出血史。个人史、家族史无特殊。查体:右下腹及侧腹部、右大腿内侧及后侧皮下淤血,压痛阳性。双上肢活动自如,右下肢被动体位,屈膝屈髋体位,活动受限,双下肢动脉搏动可触及。血常规:WBC 12.50×10⁹/L,HGB 60 g/L,PLT 158×10⁹/L;降钙素原(PCT) 0.39 μg/L(参考值0~0.05 μg/L),C反应蛋白(CRP)165.34 mg/L(参考值0~10 mg/L);凝血功能:凝血

酶原时间(PT)14 s(参考值11~17 s)、活化部分凝血活酶时间(APTT)41.7 s(参考值28~43.5 s)、纤维蛋白原(FBG)5.13 g/L(参考值2.00~4.00 g/L)、纤维蛋白原降解产物(FDP)9.3 mg/L(参考值0~5.0 mg/L)、D-二聚体(D-D)1.47 mg/L(参考值0~0.50 mg/L);肝肾功、中性粒细胞胞质抗体(ANCA)定量、抗核抗体(ANA)、可提取性核抗原抗体(ENA)、甲状腺功能等均正常;于2018年10月21日行腹主动脉、右侧髂动脉、右侧股动脉造影术,术中未见出血征象。动脉CT血管造影提示腹膜后、盆腔出血;腹部彩超提示腹腔大量积液,彩超引导下腹腔诊断性穿刺抽出不凝血,遂于2018年10月23日行“剖腹探查术”,术中见腹腔内不凝陈旧积血约700 ml及腹膜后巨大血肿,未见明显活动出血点,行腹腔积血清除及引流术。入院后每天输注新鲜冰冻血浆(FFP)400 ml及悬浮红细胞2 U,仍持续性引流出血性液体且HGB不能维持。于2018年10月再次行胸主动脉、腹主动脉、肠系膜动脉、腰动脉、髂内动脉、髂外动脉、股静脉造影,见右侧第4、5腰动脉分支可疑血管团,采用多枚钢圈栓塞。患者病情进一步加重,请我科会诊,行F II活性(F II:C)、F V:C、F VII:C、F VIII:C、F IX:C、F X:C、F XI:C、F XII:C、血管性血友病因子抗原(VWF:Ag)、血小板聚集功能、抗磷脂抗体、血细胞形态学检测及血栓弹力图均无明显异常。凝块溶解度试验(CST):4 h纤维蛋白凝块完全溶解,正常血浆可以纠正。根据患者临床症状和检查结果,诊断为“遗传性F XIII缺乏症、右侧腹腔及盆腔血肿并腹腔感染”,每日输注FFP 1000 ml及冷沉淀6 U并积极纠正贫血和抗感染治疗,HGB稳定于100 g/L后出院。2020年10月随访,患者出院后先后

发生腹膜后出血2次、髋部出血6次。每月输注FFP 10 ml/kg进行预防治疗后未再发生出血事件。

例2,女,4岁10个月,于2020年6月以“反复颅内出血、头皮血肿4年余,意识障碍1 d”入院。2015年12月(出生后1 d)因“反应差、呕吐”就诊于当地妇女儿童医疗保健中心,诊断为“颅内出血、头皮血肿、重度贫血”,输注去白红细胞及其他对症治疗好转后出院;2019年5月因“撞伤头部后意识障碍、抽搐”就诊于当地医院,行头颅MRI检查后诊断为“左侧颞顶叶血肿”,行“血肿清除术”,好转出院;4个月前无明显诱因出现头皮下血肿,在外院行“头皮下血肿清除术”后再发血肿,19 d前行“左侧顶部头皮脓肿清除术”;1 d前出现意识障碍,恶心、呕吐,行头颅CT示“脑出血”而急诊入我院。个人史无特殊。家族史:父母非近亲结婚。父亲体检,母亲轻微磕碰后易出现皮肤淤青;患儿弟弟出生后7 d脐部出血,并先后于2019年12月和2020年5月跌倒后发生颅内出血。否认家族遗传病且其余家族成员中无类似患者。查体:头颅可见绷带加压包扎、头皮下血肿。右眼睑下垂,左眼闭目无力。左侧鼻唇沟变浅,口角向右侧偏斜,双上肢肌力四级,双下肢肌力正常。左侧Babinski征阳性,右侧Babinski征阴性。血常规:WBC $8.35 \times 10^9/L$, HGB 89 g/L, PLT $240 \times 10^9/L$;凝血功能:PT 12.4 s, APTT 29.5 s, FBG 2.41 g/L, FDP 9.0 mg/L, D-D 2.23 mg/L;FⅡ:C、FⅤ:C、FⅦ:C、FⅧ:C、FⅨ:C、FⅩ:C、FⅪ:C、FⅫ:C、VWF:Ag、血小板聚集功能、血栓弹力图、自身免疫性抗体、血细胞形态学均正常;CST:24 h不溶解;患儿及其弟弟、父母CST均提示FⅫ:C正常;头颅CT:顶部硬膜外血肿、左侧顶部皮下出血,于6月30日行“颅内血肿钻孔外引流术”,7月8日行“左顶部硬膜外血肿清除术”,术前术后输注FFP止血治疗,术后恢复良好。经父母知情同意后,采集患儿及其弟弟、父母外周静脉血标本送至北京凯昂医学检验实验室行扩展性遗传病全外显子检测,检出F13A1基因纯合变异c.2150A>G(p.H717R)并经一代测序验证,受检者及其弟弟该基因纯合变异,父母均为杂合变异,提示该位点来源于父母。患儿家属拒绝行FⅫ:C、FⅫ抗原检测。基于患儿临床表现及基因分析结果诊断为FⅫA亚单位缺乏症。每4周输注FFP 10 ml/kg进行预防治疗,未再发生出血事件。

例3,男,2岁8个月,为例2弟弟,于2020年6月以“颅内出血待查”入院。2017年10月(出生后7 d)因“脐部出血”就诊于当地妇女儿童医疗保健中心,诊断为“新生儿脐部出血、失血性贫血”,输注去白红细胞并缝扎止血治疗后出院;2019年12月因“头部外伤后恶心、呕吐”就诊于当地医院,诊断为“颅内出血”,行“开颅血肿清除术”;2020年5月因“头部撞击墙体后头痛、恶心、呕吐、意识障碍10 h”就诊于当地医院,诊断为“硬膜下血肿、蛛网膜下腔出血”,呼吸、心跳骤停,经积极抢救后急诊行“开颅血肿清除术+去骨瓣减压术”并输注去白悬浮红细胞2 U、FFP 200 ml后好转出院。为明确诊断并指导进一步治疗而来我院咨询病情。家族史同例2。查体:枕部切口愈合良好,左颞部可见约5 cm手术疤痕,余

查体无明显异常。血常规、凝血六项、肝肾功能均无明显异常;CST:24 h不溶解;基因测序示F13A1基因纯合变异c.2150A>G(p.H717R)。基于患儿临床表现及基因分析结果诊断为FⅫA亚单位缺乏症。每4周输注FFP 10 ml/kg进行预防治疗后未再发生任何出血事件。

讨论及文献复习

FⅫ是谷氨酰胺转移酶(TG)家族的一员,又称纤维蛋白稳定因子,可共价交联纤维蛋白纤维来稳定纤维蛋白凝块,促进止血与伤口愈合^[3]。血浆中的FⅫ是由2个催化亚基(FⅫ-A2)和2个载体亚基(FⅫ-B2)以非共价键结合而成的异源四聚体(FⅫ-A2B2)。分别位于A、B两亚基上的F13A1或F13B基因突变可改变剪接位点、阅读框架及蛋白质的空间构象,影响FⅫ mRNA和蛋白质的表达、稳定性及蛋白质活性,引起不同程度的FⅫ缺乏。F13A1突变约占所有病例的95%,而F13B突变约为5%^[4]。Schroeder等^[5]对患有FⅫA亚单位缺乏症的患者进行基因检测,检测到F13A1基因上6个新变异位点,其中包括c.2150A>G, p.H717R。与野生型相比,突变体的抗原水平和活性显著降低。

遗传性FⅫ缺乏症临床表现异质性强,主要表现为新生儿脐带出血、血肿、习惯性流产、月经过多^[6]。据报道,高达80%的新生儿发生脐带出血,并常于出生后3周内发生。约30%的新生儿发生颅内出血(ICH)^[7]。创伤后ICH通常是大龄儿童患者的首发症状,且三分之一的患者会复发,这和该病较高的死亡率密切相关^[8];深部和浅表血肿或瘀斑、术后出血、创伤或术后出血时间延长常见于老年患者。女性患者反复性流产多见,F13A1和F13B突变女性患者的流产率分别为66%、15%^[1]。除此之外,出血倾向、伤口愈合不良、月经过多也较常见。根据FⅫ:C可将该病分为重型(FⅫ:C<5%)、中型(FⅫ:C 5%~10%)、轻型(FⅫ:C>10%)^[9]。重型通常是F13A1的纯合子或复合杂合突变,而F13B突变者FⅫ:C降至5%~10%^[4],杂合子患者的FⅫ:C通常为50%~70%^[1],因此其出血表型较轻或无症状,可能仅在创伤或侵入性手术时才表现出出血倾向,而中型的发病原因尚不清楚,但很可能包括A或B亚基的纯合或复合杂合突变^[10]。

遗传性FⅫ缺乏症患者凝血功能检查(PT、APTT、凝血酶原时间、血小板计数及其功能试验等)均正常;由于纤维蛋白降解增加,FDP、D-D可能升高。怀疑此病者可行CST、FⅫ:C测定、FⅫ抗原测定、抑制物检测和基因检测以明确诊断与分型。CST价格低廉、易于执行,但其检测方法非标准化且敏感度低,可能导致轻型、中型及杂合突变患者的漏诊或延迟诊断,并且不能用于监测预防性治疗,可作为初步筛查试验。建议尽可能使用FⅫ:C定量测定作为一线筛选试验,但其只能检测FⅫ:C 1%~10%的患者且敏感度较低,所以该病诊断较困难^[4]。可进一步行FⅫ抗原及基因检测进行分型。

遗传性FⅢ缺乏症的主要治疗策略是提高自体FⅢ:C以减少自发性出血。国内最常用的是FFP和冷沉淀,FFP中FⅢ的平均含量为1.0 U/ml (0.5~1.5 U/ml),可每4~6周给予FFP 10 ml/kg进行预防治疗^[1]。血浆制品虽较易获得,但存在血源性病毒传播的风险。目前治疗该病首选经病毒灭活的FⅢ浓缩物,其相对较安全、效价更高,且F13A1突变、F13B突变患者均适用,但国内尚无此类药物。用于治疗F13A1突变者的重组FⅢ效果亦较好^[12]。FⅢ的血浆半衰期为6~19 d,FⅢ:C高于5%就足以预防自发性出血,所以建议所有FⅢ:C<1%和FⅢ:C 1%~4%但出血严重的遗传性FⅢ缺乏症患者每4~6周输注FⅢ 10~26 U/kg进行预防性治疗^[1]。对于急性出血患者,给予10~30 U/kg浓缩FⅢ治疗,直到出血停止。大手术时,给予20~30 U·kg⁻¹·d⁻¹以维持血浆中FⅢ:C>5%直至伤口完全愈合。由于FⅢ-A缺乏症的高流产率,需在整个妊娠期间定期进行预防。建议妊娠第5周时开始预防治疗,每周250 U的,至妊娠第23周时每周给予500 U,分娩时增加至1000 U以预防产后出血^[12]。

本组3例患者均出血严重,但出血部位、首次出血时间明显不同。考虑和其突变类型不同有关。3例患者常规凝血机制检查均正常,这也是其延误诊断和漏诊的关键原因。例1 CST阳性,而例2和例3虽CST阴性,但基因测序为F13A1纯合突变,可见CST敏感性较低。因检测水平有限3例患者均未行FⅢ:C和抗原测定,但根据其临床表现及现有检查均可明确诊断此病。例1明确诊断前虽输注FFP及冷沉淀治疗,但剂量较小,不能充分止血,明确诊断后足量输注后出血停止;例2和例3明确诊断前反复发生致命性颅内出血,明确诊断后给予预防治疗后未再发生任何出血事件。故临床上对于有出血性疾病家族史、近亲结婚史或高流行地区史、出血原因不明、常规凝血机制检查正常的患者,应高度怀疑此病。

遗传性FⅢ缺乏症患者PT、APTT正常,可与血友病A、血友病B、Ⅲ型血管性血友病(VWD)和其他凝血因子缺乏症相鉴别;血小板计数、血小板形态、血小板聚集功能正常可与血小板疾病相鉴别;FⅢ抑制物阴性可与获得性FⅢ缺乏症相鉴别;本病与先天性 α_2 -抗纤溶酶缺乏症和先天性纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)缺乏症出血表现相似,但后两种疾病存在纤溶亢进,FBG降低,且单用抗纤溶药如氨基己酸效果良好,可予以鉴别。

遗传性FⅢ缺乏症发病率低、临床表现异质性强、实验室诊断非标准化且敏感性、普及性低,容易造成漏诊、误诊。临床上高度怀疑此病者应尽早行基因检测以明确诊断,高危人群需行产前诊断,重型患者需及早给予预防治疗以减少致命性出血事件的发生。

参考文献

- [1] Dorgalaleh A, Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency [J]. *Blood Rev*, 2016, 30 (6):461-475. DOI: 10.1016/j.blre.2016.06.002.
- [2] Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Introduction: Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2009, 35 (4): 349-355. DOI: 10.1055/s-0029-1225757.
- [3] Ma SY, Chen CM, Liang Q, et al. Phenotype and genotype of FXIII deficiency in two unrelated probands: identification of a novel F13A1 large deletion mediated by complex rearrangement [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14 (1):182. DOI: 10.1186/s13023-019-1144-z.
- [4] Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, et al. Factor XIII deficiency diagnosis: Challenges and tools [J]. *Int J Lab Hem*, 2018, 40(1): 3-11. DOI: 10.1111/ijlh.12756.
- [5] Schroeder V, Meili E, Cung T, et al. Characterisation of six novel A-subunit mutations leading to congenital factor XIII deficiency and molecular analysis of the first diagnosed patient with this rare bleeding disorder [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95 (1):77-84. DOI: 10.1160/TH05-06-0388.
- [6] Ejaz M, Saleem A, Ali N, et al. Factor XIII deficiency with intracranial haemorrhage [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12 (8): e228682. DOI: 10.1136/bcr-2018-228682.
- [7] Bouttefroy S, Meunier S, Milien V, et al. Congenital factor XIII deficiency: comprehensive overview of the FranceCoag cohort [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188 (2): 317-320. DOI: 10.1111/bjh.16133.
- [8] Korte W. Catridecacog: a breakthrough in the treatment of congenital factor XIII A-subunit deficiency? [J]. *J Blood Med*, 2014, 5:107-113. DOI: 10.2147/JBM.S35395.
- [9] 许冠群, 梁茜, 张利伟. 一个遗传性凝血因子XIII缺陷症家系的基因诊断 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(10): 844-848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.008.
- [10] Carcao M, Fukutake K, Inbal A, et al. Developing the First Recombinant Factor XIII for Congenital Factor XIII Deficiency: Clinical Challenges and Successes [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(1):59-68. DOI: 10.1055/s-0036-1585076.
- [11] Carcao M, Altisent C, Castaman G, et al. Recombinant FXIII (rFXIII-A2) prophylaxis prevents bleeding and allows for surgery in patients with congenital FXIII a-subunit deficiency [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3):451-460. DOI: 10.1055/s-0038-1624581.
- [12] Sharief L, Kadir R. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature [J]. *Haemophilia*, 2013, 19(6): e349-357. DOI: 10.1111/hae.12259.

(收稿日期:2020-10-26)

(本文编辑:徐茂强)