

# 1例儿童获得性低凝血酶原-狼疮抗凝物综合征的实验诊断分析

## Laboratory analysis of a child with acquired lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome: A case report

梁绮华(Liang Qihua)<sup>1</sup>, 李舒(Li Shu)<sup>1</sup>, 陈劲松(Chen Jingsong)<sup>2</sup>

1. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心临床检验部, 广州 510623;

2. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心脐血库, 广州 510623

1. Department of Clinical Laboratory, Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China;

2. Cord Blood Bank, Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China

**摘要** 低凝血酶原-狼疮抗凝物综合征(lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome, LAHPS)是一种罕见的疾病。本病例为9岁女性患儿,首发症状为手掌疼痛,后出现鼻衄和腿部淤青。凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长,凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和血小板计数(platelet counts, PLT)大致正常。延长的APTT不能被正常新鲜混浆纠正,但PT可被纠正。因子II活性仅有3%。在患者血浆中检测到狼疮抗凝物质(lupus anticoagulant, LAC),同时高表达抗磷脂酰丝氨酸的凝血酶原复合物。结合其他特异性指标,患者被诊断为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)伴罕见的LAHPS。患者接受了糖皮质激素和环磷酰胺治疗并同时输注凝血酶原复合物后,不再发鼻衄,APTT值逐渐恢复正常。

**关键词** 低凝血酶原-狼疮抗凝物综合征;凝血功能障碍;系统性红斑狼疮;低凝血酶原;儿童

[中图分类号]R554+.2

[文献标志码]A

[文章编号]1009-6213(2024)06-0291-05

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.06.006

低凝血酶原-狼疮抗凝物综合征(lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome, LAHPS)是一种罕见的疾病,于1960年被首次报道<sup>[1]</sup>。该病在成人及儿童身上均可能发生。全球报告的病例不到200例,中国报告的病例约为12例,其中10例发生在18岁以下的儿童中。本文报道一例9岁被确诊为LAHPS的女孩的临床表现及实验诊断处理过程,以期提高我们对该疾病的理解,并为未来的临床治疗和预后提供证据。

### 1 病历资料

患者,女,9岁;2022年06月03日因手掌疼痛1个月,伴肝功能异常1周,偶有鼻衄,可止血,无发

热,无皮疹,无呕吐、腹泻;1周前左胫前出现2 cm × 3 cm瘀斑,于外院检查发现肝酶升高、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)明显延长;血常规三系降低;外院住院时予护肝、护胃、维生素K1及3次新鲜冰冻血浆输注后,仍突发口腔出血,不固定皮疹瘙痒,为进一步明确诊断于2022年06月收治于我中心。

### 2 实验室检查

#### 2.1 常规实验室检查结果

常规实验室检查发现白细胞、淋巴细胞计数及血小板偏低,谷丙转氨酶及谷草转氨酶升高(表1)。

\* 通讯作者:陈劲松, E-mail: jstime@163.com

表 1 常规实验室结果

项目	结果	参考区间
血常规		
WBC/( $\times 10^9/L$ )	3.64 ↓	3.50~9.50
Neu/( $\times 10^9/L$ )	1.54	0.8~6.1
Lym/( $\times 10^9/L$ )	1.19 ↓	2.8~10
RBC/( $\times 10^{12}/L$ )	3.24 ↓	3.80~5.10
HGB/(g/L)	116	115~150
PLT/( $\times 10^9/L$ )	107 ↓	125~350
常规生化		
ALT/(U/L)	164 ↑	8~42
AST/(U/L)	175 ↑	22~59

注: WBC: 白细胞; Neu: 中性粒细胞计数; Lym: 淋巴细胞计数; RBC: 红细胞计数; HGB: 血红蛋白; PLT: 血小板计数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶

## 2.2 实验室其他检测结果

抗核抗体滴度 1:1 280, ds-DNA 弱阳性, 补体 C3/C4 降低, 血小板及白细胞明显下降, 骨穿结果提示排除血液疾病。

根据 2021 年发布的中国儿童系统性红斑狼疮诊断与治疗指南<sup>[2]</sup>推荐使用 2019 年欧洲抗风湿病联盟 (European league against rheumatism, EULAR) 和美国风湿病学会 (American college of rheumatology, ACR) 制订的系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 分类标准对本患儿进行评估诊断 (表 2), 进入标准: ANA $\geq$ 1: 80 (HEp-2 细胞方法)<sup>[3-4]</sup>。根据 SLE 分类标准要求至少包括 1 条临床分类标准以及总分 $\geq$ 10 分可诊断, 本病例评分为 25 分, 故诊断为系统性红斑狼疮。

表 2 2019 年 EULAR 和 ACR 分类标准

临床领域或标准	定义	权重	本病得分情况
全身状况	发热 $>38.3^{\circ}C$	2分	
血液系统	白细胞减少症 $<4\ 000/mm^3$	3分	√
	血小板减少症 $<100\ 000/mm^3$	4分	√
	自身免疫性溶血	4分	
神经系统	谵妄(①意识改变或唤醒水平及定位能力下降;②症状发展时间数小时至 2 d 内;③1 d 内症状起伏波动;④发生以下任一情况: 认知力急性或亚急性改变(包括记忆力下降或定向障碍), 或行为、情绪或情感改变(包括烦躁不安、昼夜睡眠错乱等))	2分	
	精神异常(无洞察力的妄想或幻觉, 但没有精神错乱)	3分	
	癫痫(癫痫大发作或部分/局灶性发作)	5分	
皮肤黏膜	非瘢痕性脱发	2分	
	口腔溃疡	2分	√
	亚急性皮肤狼疮或盘状狼疮	4分	
	急性皮肤狼疮	6分	
浆膜腔	胸腔积液或心包积液	5分	
	急性心包炎	6分	
肌肉骨骼	关节受累( $\geq$ 2 个关节滑膜炎或 $\geq$ 2 个关节压痛+ $\geq$ 30 min 的晨僵)	6分	√
肾脏	蛋白尿 $>0.5\ g/d$	4分	
	肾活检: 根据 ISN/RPS2003 分类标准诊断为 II 或 IV 型狼疮性肾炎(LN)	8分	
	肾活检: 根据 ISN/RPS2003 分类标准诊断为 III 或 IV 型狼疮性肾炎(LN)	10分	
抗磷脂抗体	抗心磷脂抗体(IgA、IgG 或 IgM) $>40\ GPL$ 单位或抗 $\beta_2\ GP1$ (IgG、IgA、IgM) 或狼疮抗凝物阳性	2分	
补体	低 C3 或低 C4	3分	
	低 C3 和低 C4	4分	√
特异抗体	抗 dsDNA 阳性或抗 Smith 阳性	6分	√

### 2.3 实验室特殊出凝血检查过程及处理

**2.3.1 特殊凝血项目** 使用法国STAGO STA-R全自动凝血分析仪及配套试剂进行纠正试验、特殊凝血相关试验,相关结果见表3-4。

**2.3.2 凝血因子活性检测** 通过原倍法检测凝血因子活性(因子VIII、IX、XI和XII),我们发现患儿因子II、VIII、IX、XI和XII的活性显著降低,各因子活性通过多点稀释法后,除因子II外,其他因子的活性大致恢复正常(表5)。

表3 混合纠正试验

项目	正常对照	患者	参考区间	即刻1:1混合	Rosner指数
PT/s	12.7	45 ↑	11~15	16.8	9.62
APTT/s	34.3	180 ↑	28~45	108.7	41.33

注:PT:凝血酶原时间;APTT:部分活化凝血活酶时间。混合正常血浆:20份来自正常人群的混合血浆,1:1混合(患者血浆与正常人混合血浆等量混合);Rosner指数<11提示凝血因子缺乏;>11表明存在凝血抑制物,如狼疮抗凝物、抗磷脂抗体和部分凝血因子抗体。

表4 特殊凝血相关试验

项目	结果	参考区间
纤维蛋白含量/(g/L)	1.22 ↓	2~4
狼疮抗凝物试验dRVVT		
dRVVT筛选(LA1)/s	161.00 ↑	31~44
dRVVT确认(LA2)/s	123.80 ↑	30~38
dRVVT比值(LA1/LA2)	1.3 ↑	0.8~1.2
VWF:Ag/%	118	50~160
抗心磷脂抗体(ACA)		
IgM/(MPLU/mL)	4.5	<10
IgG/(GPLU/mL)	35.1 ↑	<10
抗B2-糖蛋白1抗体(抗B2GP1)		
IgM/(AU/mL)	21.90 ↑	<20
IgG/(AU/mL)	47.00 ↑	<24
抗磷脂酰丝氨酸-凝血酶原复合物(aPS/PT)		
IgM, U/mL	>150 ↑	<30
IgG, U/mL	>150 ↑	<30

注:dRVVT,稀释蝰蛇毒液法

表5 凝血因子活性原倍法与多点稀释法检测结果对比

凝血因子活性	原倍法	多点稀释法	参考区间
FVIII:C/%	5 ↓ ↓	85	60~150
FIX:C/%	1 ↓ ↓	55	60~150
FXI:C/%	2 ↓ ↓	75	60~150
FXII:C/%	16 ↓	39	50~150
FII:C/%	3 ↓	3 ↓	70~120
FV:C/%	71	/	70~120
FVII:C/%	94	/	70~120
FX:C/%	45 ↓	/	70~120

注:因检测标本有限,PT混合纠正实验为可纠正,未对其他外源系统因子进行多点稀释处理

## 3 讨论

### 3.1 实验室结果分析

患儿APTT时间延长,dRVVT狼疮抗凝物初筛试验(LA1)和dRVVT狼疮抗凝物确认实验(LA2)延长,LA1/LA2比值为1.3(正常值0.8~1.2)。与狼疮抗凝物关系可疑,但不明显,考虑因素为病人因FII活性低至只有3%,确认试验在凝血因子X被激活后无法引起凝血级联反应而导致确认试验假性延长,LA1/LA2比值假性降低。该情况较为罕见。

据报道:抗磷脂酰丝氨酸-凝血酶原复合物(antiphosphatidylserine-prothrombin complex, aPS/PT)与LA相关性很高;LA检测复杂,对于LA检测有困难或结果有矛盾的实验室,aPS/PT抗体被推荐作为LA的替代检测。患儿aPS/PT的IgG和IgM均>150 U/mL,是导致体外凝血试验延长和体内凝血因子FII活性降低的直接原因,且临床有出血症状。

抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs)包括:抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACL)、抗β-2糖蛋白1抗体(抗B2GP1抗体)、aPS/PT、LAC,是重要的病理性凝血抑制物,能识别磷脂结合凝血酶原,阻断活化的凝血因子V与凝血酶原作用,抑制纤维蛋白的形成,在体外干扰APTT、PT、dRVVT凝血试验,致使凝血时间延长。抗磷脂抗体增高多见于女性自身免疫性疾病患者,如系统性红斑狼疮患者LAC阳性率高达30%~40%;

抗磷脂抗体所致凝血异常临床表现具有异质性,主要为血栓栓塞倾向,少数有出血表现。本病

例患者经多点稀释试验内源性凝血因子大多数恢复正常,但是FⅡ:C仍降低,故考虑为LAHPS。

LAHPS是一种包括抗磷脂抗体及狼疮抗凝物阳性,同时伴有凝血酶原(FⅡ:C)降低的疾病。机制是存在高滴度的以抗凝血酶原抗体为主的抗磷脂抗体,作为一种非中和性抗体,抗凝血酶原抗体可结合Ⅱ因子并介导对其的清除,而不直接抑制FⅡ:C。因此FⅡ:C降低而PT延长可纠正。

本案例的临床表现为多次输注新鲜冰冻血浆和维生素K1后,患儿的APTT和PT没有明显的改善,因此临床对于不明原因的出血,应有实验室数据支持,精准止血,不可盲目输注血浆。输注血浆的不良反应包括皮疹,本病例在输血中的表现之一就是皮疹。

### 3.2 确定原因后的治疗与转归

本病例是自身免疫病相关的LAHPS,病情易反复迁徙难愈,可给予免疫抑制剂、激素或免疫球蛋白治疗<sup>[5]</sup>,治疗期间给予丙种球蛋白1 g/kg(共25 g)、甲基强的松龙10 mg/kg每日1次、环磷酰胺0.2~0.25 g并同时输注凝血酶原复合物后,患者鼻衄没有复发,下肢、手掌和手指的疼痛得到缓解。本病例定期随访复查,目前患者病情稳定,凝血相关指标恢复满意(表6)。

表6 治疗后凝血相关试验列表

项目	结果	参考区间
PT/s	11.90	11~15
APTT/s	48.90↑	28~45
纤维蛋白原含量/(g/L)	2.37	2~4
D-二聚体/(μg/mL)	0.22	<0.5
FⅡ:C/%	71	70~120
狼疮抗凝物试验dRVVT		
dRVVT筛选(LA1)/s	37.80	31~44
dRVVT确认(LA2)/s	31.80	30~38
dRVVT比值(LA1/LA2)	1.18	0.8~1.2

注:PT:凝血酶原时间;APTT:部分活化凝血酶活时间

### 3.3 实验室体会与心得

低凝血酶原-狼疮抗凝物综合征是一种罕见的疾病<sup>[6]</sup>,该疾病的临床特点没有指南,有文献报道的主要症状是鼻衄、牙龈出血、关节痛、贫血和月经过多<sup>[7-11]</sup>。掌握此病的临床特点有利于早期诊断并合理治疗。由于狼疮抗凝物可干扰内源性凝血因子

检测(需多点稀释法检测),得到假性内源性凝血因子缺乏的结果,如同时伴有出血,会使得LAHPS患者常被误诊为血友病A或B。

对于同时出现APTT延长、凝血因子活性大部分减低、LAC阳性或可疑、出血原因不明的患者,综合分析实验室检查结果,需警惕LAHPS的可能。

LAHPS是由于存在高滴度抗磷脂抗体(狼疮抗凝物、凝血酶原抗体),导致凝血酶原(即Ⅱ因子)清除加速而获得性缺乏的出血性疾病,出血较重患者以凝血酶原复合物及免疫抑制治疗为主,由于Ⅷ因子并不是真的缺乏,不应输注Ⅷ因子制剂。同时,加强实验室与临床的沟通有助于对这种罕见疾病的确诊。

当dRVVT初筛狼疮抗凝物试验(LA1)和dRVVT确认狼疮抗凝物实验(LA2)比值>1.2时,需与正常人混合血浆进行1:1混合纠正试验;纠正后结果如LA1/LA2比值>2.0,表示存在强阳性LA伴因子缺失。

### 3.4 实验思路梳理

对LAHPS的诊断目前国内外还没有达成共识,一些研究提出了以下诊断程序:①有出血症状的儿童;②APTT延长;③延长的APTT不能被纠正;④凝血特殊项目中狼疮抗凝物(LAC)阳性,凝血因子活性大幅降低;⑤凝血因子稀释试验后其他因子活性能恢复,因子Ⅱ活性仍降低。LAHPS可能继发于病毒感染<sup>[11]</sup>,因此应检查LAHPS的诊断是否有病毒抗体;此外,LAHPS也可能继发于SLE<sup>[11]</sup>,因此应监测SLE相关测试。

## 4 总结

自1960年Rappaport等<sup>[1]</sup>首次报道SLE合并LAHPS病例以来,尽管病例报道逐渐增多,但其发病机制和临床特征的认知仍存不足。特点是狼疮抗凝物与非中和性抗凝血酶原抗体共存,后者靶向凝血酶原的非活性位点,导致抗原-抗体复合物快速被肝脏清除,从而引发低凝血酶原血症,显著增加出血风险<sup>[6]</sup>。研究显示,当凝血因子Ⅱ(FⅡ)活性低于10%时,患者通常发生严重出血。Mazodier等<sup>[12]</sup>对74例患者的分析中,89%有出血表现,12%伴血栓形成,诊断时FⅡ活性中位值为11%(范围1%~40%)。Fleck等<sup>[13]</sup>研究指出,稀释试验可减轻

狼疮抗凝物对凝血因子的干扰,从而更准确评估患者的实际凝血功能。值得注意的是,LAHPS少见于以血栓为主要表现并伴有出血症状的情况。Galland等<sup>[14]</sup>曾报道1例LAHPS伴灾难性抗磷脂综合征的病例,提示此类患者中促凝与抗凝作用之间存在复杂的动态平衡。

目前尚无LAHPS的标准化治疗指南。治疗重点在于控制急性出血,通过输注新鲜冰冻血浆、血小板、凝血因子浓缩物或红细胞悬液,同时联合免疫抑制治疗以减少抗体生成。糖皮质激素、静脉环磷酰胺、免疫球蛋白、霉酚酸酯等为常用方案<sup>[15]</sup>。在儿童SLE患者中,LAHPS的症状可轻可重,早期识别、积极干预和密切随访对改善预后至关重要。

**作者贡献声明** 梁绮华负责实验操作、论文构思及撰写;李舒负责病案整理、文献收集;陈劲松负责论文指导及审校

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Rapaport SI, Ames SB, Duvall BJ. A plasma coagulation deflection systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity[J]. *Blood*, 1960, 15:212-227.
- [2] 中华医学会儿科学分会免疫学组中华儿科杂志编辑委员会. 儿童系统性红斑狼疮诊断与治疗指南[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(12):1009-1024
- [3] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8):2677-2686.
- [4] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9):1151-1159.
- [5] 高雪, 亓春玲, 刘美荣, 等. 儿童低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征1例并文献复习[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(07):554-555.
- [6] Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, et al. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome [J]. *Blood*, 1983, 61: 684-692.
- [7] Fujiwara K, Shimizu J, Tsukahara H, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature [J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39:1811-1819.
- [8] Ieko M, Yoshida M, Naito S, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and similar diseases: experiences at a single center in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2019, 110:197-204.
- [9] Fei Y, Tang N, Zhang H, et al. Significantly prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time with no bleeding tendency: A patient with lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome positive for immunoglobulin M anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46: 507-511.
- [10] Sakamoto A, Ogura M, Hattori A, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with bilateral adrenal haemorrhage in a child: early diagnosis and intervention [J]. *Thromb J*, 2021, 19(1):19.
- [11] Lee MT, Nardi MA, Hadzi-Nesic J, et al. Transient hemorrhagic diathesis associated with an inhibitor of prothrombin with lupus anticoagulant in a 1 1/2-year-old girl: report of a case and review of the literature [J]. *Am J Hematol*, 1996, 51:307-314.
- [12] Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91:251-260.
- [13] Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant [J]. *Blood*, 1988, 72(2):512-519.
- [14] Galland J, Mohamed S, Revuz S, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient with anti-domain I antibodies [J]. *Blood Coagulant Fibrinolysis*, 2016, 27, 580-582.
- [15] Pilia RK, Suri D, Jindal AK, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus in children: report of two cases and systematic review of the literature [J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38:1933-1940.

(收稿日期:2024-11-30)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)