

遗传性蛋白 S 缺乏症所致肺栓塞 1 例

刘粉¹, 曾荣², 李慧梅¹, 董亮^{1,2}

(1. 山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 山东省呼吸疾病研究所, 山东 济南 250014;

2. 山东大学 山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南 250014)

关键词: 遗传性蛋白 S 缺乏症; 肺栓塞; 诊断; 治疗

中图分类号: R563.5

文献标志码: B

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是各种栓子阻塞肺动脉或其分支导致的一组疾病或临床综合征的总称,肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是PE的最常见类型^[1],可发生于各年龄段人群。随着我国对静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的认识水平和重视程度的逐年提高,绝大多数中老年PE患者得以及时确诊和治疗。但对于青年PE的诊断、鉴别诊断和求因,尚缺乏系统的临床指南,漏诊和误诊率高,且PE已被证实是青年年龄组死亡的重要原因之一^[2]。PE的危险因素包含遗传性因素和获得性因素^[1]。遗传性易栓症(或先天性血栓形成倾向),即患者存在抗凝蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等遗传性缺陷而具有形成血栓栓塞的倾向^[3-4]。其中,遗传性蛋白S缺乏症(protein S deficiency, PSD)是易栓症的一种,患者多存在PROS1基因变异^[5]。近年来,尽管基因检测技术显著提高,但较多临床医生对该病认识不足,易漏诊。本研究对1例PSD家系进行了临床调查和分子遗传学分析,以期提高临床医师对青年PE病因、诊断及治疗的认识,减少漏诊。

1 临床资料

患者,男,20岁,因“发热、咳嗽、咳痰5d”于2020年11月8日来山东第一医科大学第一附属医院就诊,最高体温为38.6℃,咳白色痰,偶带血丝,伴右胸、右肩及后背隐痛。门诊完善胸部CT检查示(图1;2020年11月8日):双肺近胸膜处多发斑片状实变影,部分呈渗出性改变,双侧少量胸腔积

液。个人史、家族史均无特殊。体格检查:T:36.5℃,P:102次/min,R:20次/min,BP:142/89 mmHg,经皮血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂):95%(未吸氧)。双肺呼吸音粗,双下肺闻及局部干湿性啰音。

诊疗经过:患者入院第2天突然出现呼吸困难、咯血,T:37.5℃,P:110次/min,R:30次/min,BP:115/65 mmHg,SpO₂降至91%(吸氧4L/min)。化验:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)10.9s(9.8~12.1s),活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)25.8s(22.7~31.8s),D二聚体16.18 mg/L(<0.55 mg/L),纤维蛋白原(fibrinogen, FBG)4.75 mg/L(1.8~3.5 mg/L),纤维蛋白原降解产物(fibrin degradation product, FDP)41.62 mg/L(0~5.0 mg/L),血常规、肝肾功、电解质、肌钙蛋白I、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、风湿免疫系列、抗磷脂抗体等均正常。四肢静脉彩超未见明显异常,心脏彩超提示肺动脉收缩压为34 mmHg。结合患者症状体征及辅助检查,Wells评分为2.5分,考虑急性肺栓塞中度可能。予以行肺动脉CT血管造影(computed tomography angiography, CTA)示双侧肺动脉多发栓塞(图2)。肺栓塞严重指数简化版本评分(pulmonary embolism severity index, PESI)为1分,右心室功能和血肌钙蛋白I均正常,最终诊断为肺栓塞(中低危)。立即启动抗凝治疗,给予齐征(低分子量肝素钠注射液)(按体质量计算,60 kg)6 000 IU皮下注射12 h/1次,同时服用华法林4.5 mg,1次/d。由于患者无明显获得性血栓高危因素,如高龄、长期制动等,进一步求因行易栓症筛

查蛋白 S (protein S, PS) 活性为 35.8% (60% ~ 130%), 抗凝血酶 III (antithrombin III, AT III) 及蛋白 C (protein C, PC) 测定均正常, 同时行静脉血栓形成相关基因检测提示 PROS1 基因杂合错义突变 chr3:93646128 Exon2 NM_000313.3: c.200A>C (图 3)。家系调查患者父母均无血栓栓塞病史, 但其母亲基因测序存在 PROS1 基因杂合错义突变 chr3:93646128 Exon2 NM_000313.3: c.200A>C (图 4), PS 活性为 40.8% (60% ~ 130%), 其父亲基因测序正常, 家系图谱见图 5。完善 PE 的求因, 排除了 PS 缺乏和 AT III

缺乏。最终诊断为 PSD 所致的 PE, 诊断明确后继续上述方案治疗, 5 d 后复查国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 为 2.4, 停用齐征 (低分子量肝素钠注射液) 后, 继续口服华法林 4.5 mg, 1 次/d 维持。6 个月 (2021 年 6 月 8 日) 后复查 D-二聚体 0.46 mg/L (<0.55 mg/L), 肺动脉 CTA 示双侧肺动脉未见明显栓塞征象 (图 6; 2021 年 6 月 8 日)。患者未再出现呼吸困难、咯血, 继续口服华法林治疗。

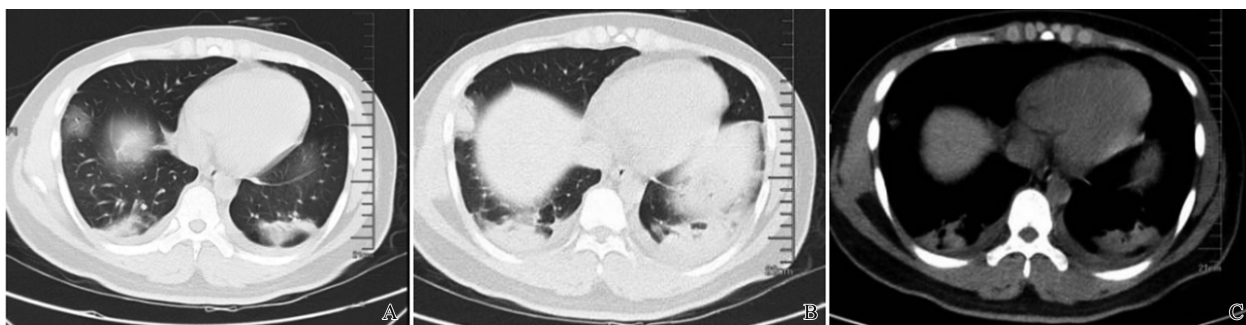


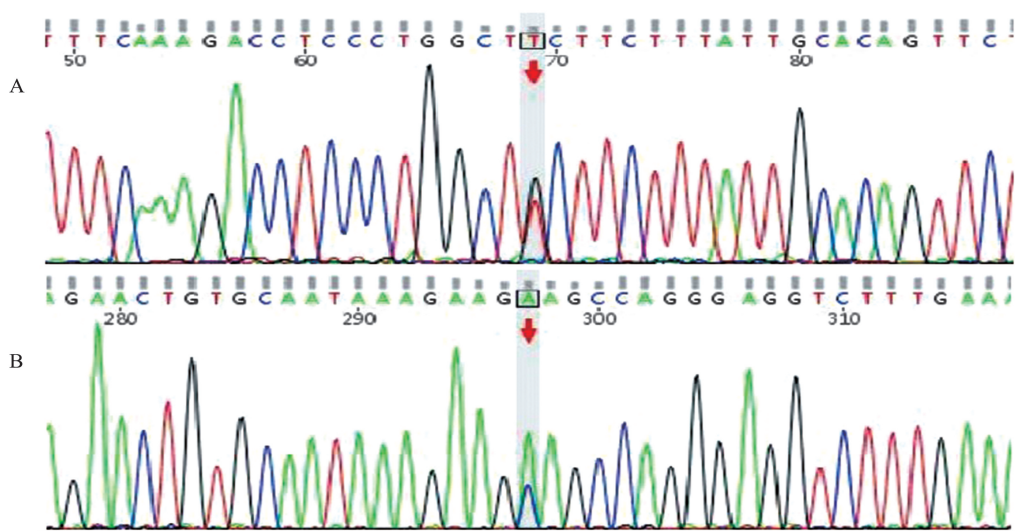
图 1 患者胸部 CT

A~B: 双肺近胸膜处多发斑片状实变影, 部分呈渗出性改变; C: 双侧少量胸腔积液。



图 2 肺动脉 CTA 示双肺多发的充盈缺损

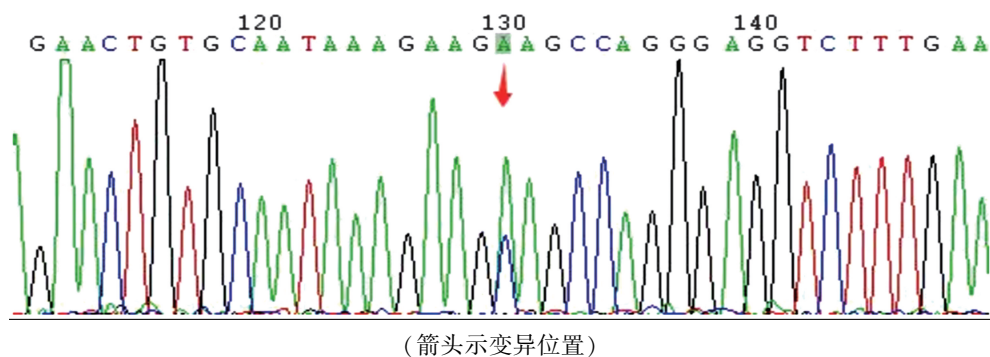
A: 左肺动脉主干及右肺上叶肺动脉分支; B: 左肺动脉主干及左肺下叶肺动脉分支; C: 右肺下叶肺动脉分支。



(箭头示变异位置)

图 3 遗传性蛋白 S 缺乏症患者 PROS1 基因测序结果显示, 患者携带 PROS1 基因杂合变异 chr3:93646128 Exon2 NM_000313.3: c.200A>C (p.Glu67Ala)

A: 正向测序; B: 反向测序。



(箭头示变异位置)

图4 遗传性蛋白 S 缺乏症患者母亲 PROS1 基因测序结果:患者母亲携带 PROS1 基因杂合变异 chr3:93646128 Exon2 NM_000313.3; c.200A>C (p.Glu67Ala)

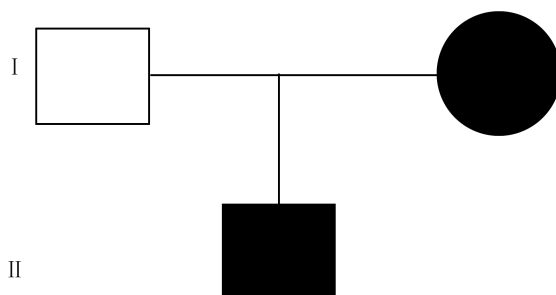


图5 家系图谱:先证者及其母亲均携带 PROS1 基因杂合变异 chr3:93646128 Exon2 NM_000313.3; c.200A>C (p.Glu67Ala)

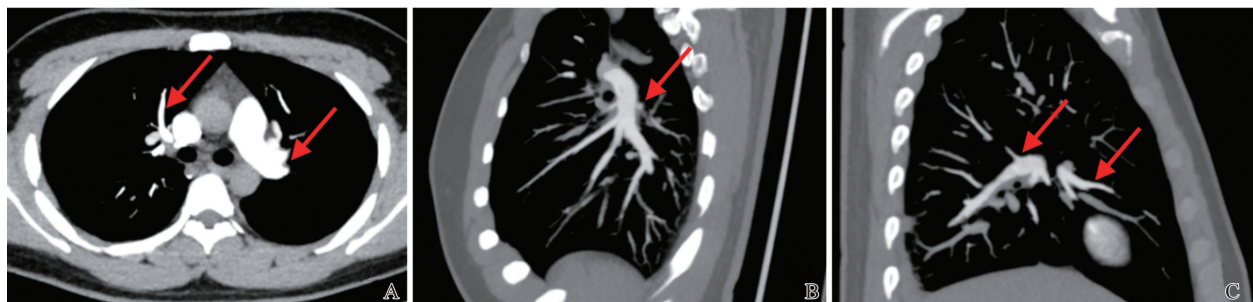


图6 肺动脉 CTA

A:左肺动脉主干及右肺上叶肺动脉分支;B:左肺动脉主干及左肺下叶肺动脉分支;C:右肺下叶肺动脉分支均未见明显栓塞征象。

2 讨论

静脉血栓阻塞于肺动脉及其分支时,肺循环的血流动力学会发生变化,即为 PE。全球 PE 的年发病率约为 1%^[6],其中青年 PE 的发病率低于中老年人群,且症状多不典型,早期易误诊、漏诊、危险性极高。本文所报道病例为 20 岁青年患者,早期主要表现为发热、咳嗽、咳白痰、胸痛,症状不典型,入院后突然出现呼吸困难、咯血,同时 D-二聚体显著升高,完善肺动脉 CTA 检查明确了 PE 的诊断。因此对于早期无明显 PE 典型症状的青年患者,如 D-二聚体升高,不能轻易排除 PE 的诊断,可行肺动脉 CTA 进一步明确^[7]。另一方面,多数 PE 有获得性高危因素,比如抗磷脂综合征、静脉置管、长期制动、口服避孕药等。对于没有明确诱因的青年 PE 患者,需

进一步求因,要考虑到遗传因素所致^[8]。

亚洲人群中 VTE 的主要遗传性风险因素包括 PSD、PC 缺乏和 AT III 缺乏^[9],其中 PSD 在亚洲地区的发病率明显高于欧美地区,在我国进行的遗传性易栓症人群调查中,PSD 的人群检出率为 1.20%,被认为是重要的风险因素^[10]。PS 是一种天然的维生素 K 依赖性血浆糖蛋白,由定位于染色体 3q11.2 的 PROS1 基因编码^[11]。PS 可辅助活化的 PC 灭活凝血因子 Va 和 VIIIa^[12],也可以与 FVa 和 FXa 可逆性结合,直接抑制凝血酶原复合物的活性^[13],此外,PS 还可以与 FVIIIa 结合,抑制 FX 的激活,从而起到抗凝的作用。PROS1 基因缺陷可导致蛋白 S 数量或功能异常,引起血栓形成倾向增加^[11]。PROS1 基因杂合变异引起的常染色体显性遗传是 PSD 最常见的临床表型,携带杂合变异的患者比正常人发生血栓的风险增加 2.5~11.0 倍。而纯合或复合杂

合变异引起的常染色体隐性遗传的 PSD 较罕见,一般表现为早发的严重的血栓形成^[14]。值得注意的是,本病例及其母亲均存在 PROS1 杂合错义突变 (chr3:93646128 Exon2 NM_000313.3: c.200A>C)。该突变在 ESP6500 和千人基因组数据库尚未见有收录,生物信息学软件预测其致病可能性大。

PSD 患者发生 VTE 的风险比普通正常人高 10 倍,多以反复出现的深静脉血栓和肺栓塞为主要表现^[15]。除下肢深静脉外,血栓还可以发生在大脑静脉、肠系膜静脉等^[16],此外,少数患者还可以出现动脉血栓,以脑动脉栓塞为主,临床漏诊率极高^[17]。本家系中,先证者为杂合变异引起的 PSD 患者,PS 活性为 35.8%,临床表现为青年起病的 PE;而先证者母亲也为杂合变异患者,PS 活性亦有降低,为 40.8%,但母亲尚无深静脉血栓病史,提示杂合变异患者 PS 活性越低,发生 PE 风险越大,先证者父亲正常。因患者家庭条件限制,祖父母及外祖父母无法行易栓症基因筛查。

临床上若不能行易栓症基因筛查,仅 PS 缺乏时需慎重诊断 PSD,因为 PS 的活性容易受口服避孕药、雌激素、严重肝脏病、弥散性血管内凝血、获得性免疫缺陷综合征、口服抗凝药(包括华法林、利伐沙班等新型口服抗凝剂)等的影响^[18-19],因此需要在使用抗凝药前进行检测。目前 PSD 患者合并血栓的治疗尚无统一规范,且多数患者在停药后会出现血栓复发^[20],因此一般需长期抗凝治疗。本病例抗凝方案为口服华法林,6 个月后复查血栓均已吸收,建议患者长期口服华法林并定期监测 INR。而对于未发生血栓栓塞事件的 PSD 患者如先证者母亲,是否需要进行抗凝治疗目前尚无定论,但需密切随访。

参考文献:

[1] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. Eur Heart J, 2020, 41(4): 543-603.

[2] Hewitt M, Devine C, Gonzalez L. Pulmonary embolism in young adults (18-45 years) [J]. Eur J Intern Med, 2018, 54: e23-e24. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.035.

[3] Caspers M, Pavlova A, Driesen J, et al. Deficiencies of antithrombin, protein C and protein S—practical experience in genetic analysis of a large patient cohort [J]. Thromb Haemost, 2012, 108(2): 247-257.

[4] Stern RM, Al-Samkari H, Connors JM. Thrombophilia

evaluation in pulmonary embolism [J]. Curr Opin Cardiol, 2019, 34(6): 603-609.

[5] Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK, et al. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(6): 1199-1207.

[6] Kahn SR, de Wit K. Pulmonary embolism [J]. N Engl J Med, 2022, 387(1): 45-57.

[7] 席霖枫,张竹,翟振国. 对肺栓塞诊治和管理问题的新认识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1121-1126.

[8] 刘双. 关注青年肺栓塞的病因诊断 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(12): 1032-1033.

[9] Angchaisuksiri P. Venous thromboembolism in Asia—an unrecognised and under-treated problem [J]. Thromb Haemost, 2011, 106(4): 585-590.

[10] Heit JA, Cunningham JM, Petterson TM, et al. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as risk factors for venous thromboembolism [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(6): 1133-1142.

[11] García de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, et al. Molecular basis of protein S deficiency [J]. Thromb Haemost, 2007, 98(3): 543-556.

[12] Majumder R. Regulation of venous thrombosis by platelet protein S [J]. Blood, 2020, 135(22): 1922-1923.

[13] Ndonwi M, Broze Jr G. Protein S enhances the tissue factor pathway inhibitor inhibition of factor Xa but not its inhibition of factor VIIa-tissue factor [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(6): 1044-1046.

[14] 魏翠洁,郭翠艳,李沁芮,等. 以肺栓塞起病的遗传性蛋白 S 缺乏症家系并文献复习 [J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(2): 134-138.

WEI Cuijie, GUO Cuiyan, LI Qinrui, et al. A family of hereditary protein S deficiency with the onset of pulmonary embolism and literature review [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2022, 60(2): 134-138.

[15] 张冬雷,薛峰,付荣凤,等. 遗传性蛋白 S 缺乏症 18 例临床表现与基因分析 [J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(1): 48-53.

ZHANG Donglei, XUE Feng, FU Rongfeng, et al. Clinical manifestations and gene analysis of 18 cases of hereditary protein S deficiency [J]. Chin J Hematol, 2022, 43(1): 48-53.

[16] Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B, et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders [J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2016, 17(1): 45-50.

[17] Fearon A, Percy P, Venkataraman S, et al. Protein S deficiency and arterial thromboembolism: a case report and review of the literature [J]. J Hematol, 2019, 8(1): 37-39.