

• 短 篇 •

A 型血友病合并反复颅内出血 1 例

王彦喆 殷晓宇 李蕾 何志义

【中图分类号】 R554⁺.1 R743.34 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)01-0065-02
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.01.018

血友病(hemophilia)是一组遗传性凝血活酶生成障碍引起的出血性疾病,约占先天性出血性疾病的 88%。在我国血友病中 A 型血友病(hemophilia A, HA)约占 80%。患者自幼年起即有自发性出血,出血可发生在任何部位,反复关节出血或深部组织(肌肉、内脏)出血较常见,并常导致关节畸形,而颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)较少见。本研究报道成人 A 型血友病合并反复颅内出血 1 例,并结合相关文献复习。

1 病 例

患者,男,54 岁,以“左侧肢体活动不灵 6 d”为主诉入院。患者 6 d 前无明显诱因出现视物不清,继而出现左侧肢体活动不灵,左上肢不能抬起及持物,左下肢不能自行行走。于

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属一院神经内科[王彦喆 殷晓宇 李蕾 何志义(通信作者)]

本院急诊行头 CT 示右侧半球出血,给予患者止血、营养脑神经治疗,上述症状无明显变化,为求进一步诊治入院。患者病来无发热、无头痛头晕、无意识障碍、抽搐发作、恶心呕吐、视物不清、视物成双、耳鸣,饮水呛咳及吞咽困难等。精神状态可,饮食睡眠可,大小便正常,近期体重无明显减轻。既往有 A 型血友病病史 14 年,高血压病史,否认冠心病、糖尿病病史。体格检查: T 38.4℃, P 76 次/min, R 18 次/min, BP 144/86 mmHg。皮肤黏膜无黄染,无瘀点瘀斑。浅表未触及肿大淋巴结,肺部听诊双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,腹软,无压痛,肝脾肋下未触及,双下肢无浮肿,足背动脉搏动良好。专科查体:神志清醒,查体合作,言语正常,发音正常。双瞳孔等大正圆, D≈3.0mm, 光反应灵敏。双眼向各方向运动充分,无眼震。双侧额纹以及鼻唇沟对称,软腭及悬雍垂居中,咽反射正常,伸舌居中。颈强阴性。左上肢近端肌力 0 级,远端肌力 0 级,左下肢近端肌力 0 级,远端肌力 0 级,右

参 考 文 献

- [1] Harding AE, Thomas PK. Hereditary distal spinal muscular atrophy. A report on 34 cases and a review of the literature[J]. J Neurol Sci, 1980, 45(2/3): 337-348.
- [2] Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy: II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations[J]. Archives of neurology, 1968, 18(6): 619-625.
- [3] Buchthal F, Behse F. Peroneal muscular atrophy(PMA) and related disorders[J]. Brain, 1977, 100(1): 41-66.
- [4] Mcleod JG, Prineas JW. Distal type of chronic spinal muscular atrophy[J]. Brain, 1971, 94(4): 703-714.
- [5] Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, et al. The distal hereditary motor neuropathies[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(1): 6-14.
- [6] Bansagi B, Griffin H, Ramesh V, et al. The p Ser107Leu in BICD2 is a mutation hot spot causing distal spinal muscular atrophy[J]. Brain, 2015; awv159.
- [7] Sumner CJ, Dydwalle C, Wooley J, et al. A dominant mutation in FBXO38 causes distal spinal muscular atrophy with calf predominance[J]. Am J Hum Genet, 2013, 93(5): 976-983.
- [8] Fiorillo C, Moro F, Yi J, et al. Novel dynein DYNC1H1 neck and motor domain mutations Link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development[J]. Hum Mutat, 2014, 35(3): 298-302.
- [9] 郭洪志, 李义召, 迟兆福, 等. 家族性慢性进行性远端脊肌萎缩症(附一个家族 10 例报告)[J]. 临床神经病学杂志, 1994, 7(3): 162-163.
- [10] 彭蓉, 陈文军, 徐严明, 等. 远端型脊肌萎缩症一家系[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(4): 280.
- [11] 王继明, 刘玉祯, 马文龙, 等. 远端型脊肌萎缩症一家系九例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(5): 600.
- [12] De Jonghe P, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuropathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? [J]. Brain, 2002, 125 (Pt 6): 1320-1325.
- [13] Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(5): 1293-1299.
- [14] 陈璐, 孙阿萍, 孙庆利, 等. MFN2 基因突变致伴锥体束征的远端遗传性运动神经病一例[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(47): 3806-3807.
- [15] Luc M, Bensoussan L, Viton JM, et al. Gait recovery in a distal spinal muscular atrophy patient wearing a patellar tendon-bearing orthosis and orthopaedic shoes[J]. Journal of Rehabilitation Medicine, 2007, 39(2): 181-184.
- (2015-03-26 收稿 2015-10-14 修回)

上肢近端肌力Ⅳ级,远端肌力Ⅳ级,右下肢近端肌力Ⅳ级,远端肌力Ⅳ级。四肢肌张力正常。BCR,TCR,PSR,ASR(L+,R+ +)。Babinski征(L-,R-)。痛觉、轻触觉、运动觉、位置觉查体未见确切异常。指鼻试验查体无法配合。跟膝胫试验查体无法配合。辅助检查:头颅CT示右侧半球出血。凝血因子活性测定(2010年9月)中Ⅷ因子22%(60-150)Ⅸ因子7%(60~150)。血浆凝血酶原时间PT 14.0 s(11~13.7 s),血浆活化部分凝血活酶时间APTT 77.1 s(31.5~43.5 s),血浆纤维蛋白原Fg 5.61 g/L(2~4 g/L)。目前患者诊断为脑出血,A型血友病。

2 讨 论

血友病包括血友病A型(凝血因子Ⅷ缺乏)、血友病B型(凝血因子Ⅸ缺乏)及遗传性凝血因子Ⅺ缺乏症,血友病A最常见,三者比率为16:3:1。HA是一种常见的x连锁隐性遗传性出血性疾病,其主要病因是凝血因子Ⅷ基因缺陷引起的凝血因子Ⅷ含量不足或功能缺陷。多见于男性,女性传递,女性发病者罕见。HA合并ICH少见。ICH可发生于任何年龄,但主要见于年轻人。赵东升等自2001年3月至2006年7月收治HA合并ICH 11例,男10例,女1例,年龄6~58岁,出现ICH的时间为确诊血友病后的1~50年不等。

脑出血的病因,对于高血压动脉硬化性脑出血,持续高血压所致小动脉纤维素样坏死微动脉瘤破裂是重要发病原因。但对于血友病相关脑出血,凝血因子含量不足或功能缺陷改变引起的凝血障碍是造成脑出血的重要原因。

血友病患者发生的ICH以颅内多发血肿最常见。按发生率依次为硬膜下血肿、蛛网膜下腔出血、硬膜外血肿、颅内血肿和脑室内血肿。本例患者大脑右侧半球反复出现出血,尤其少见。

本病起病隐匿,伴或不伴外伤史,就诊时可能只有头晕、头痛等症状,很少出现局灶性神经功能缺损体征如动眼神经麻痹、轻偏瘫、失语、或感觉障碍等。Antunes等对巴西14年中401例脑出血患者进行研究,其中35例被诊断为血友病的患者中20例患者来诊时无任何临床体征。本例患者来诊时便出现左侧肢体活动不灵的中枢神经系统局灶性体征,并且

患者左侧上臂内侧皮肤紫癜明显,经颅脑CT及血液系统检查确诊此病。

目前血友病治疗以替代治疗为主,替代制剂有(1)凝血因子Ⅷ浓缩制剂;(2)血浆冷沉淀;(3)新鲜血浆、新鲜冰冻血浆或新鲜全血;(4)重组凝血因子Ⅷ。对于HA多主张应用凝血因子Ⅷ浓缩制剂,凝血因子的补充一般采取下列公式计算:首次输入凝血因子Ⅷ促凝成分剂量(Iu)=体重(kg)×所需提高的活性(%)÷2。当常用浓缩因子剂量不起作用时,我们便怀疑患者体内已产生抑制剂。根据实验室诊断,通过测定抑制剂的活性水平(低抗体滴度vs高抗体滴度)和反应(低反应vs高反应)可指导治疗。例如低反应或低定量抑制剂的患者出血时可通过升高浓缩因子的剂量。多数有高抗体滴度或高反应的患者凝血因子缺乏时对因子无效时可应用搭桥治疗,搭桥治疗中的两种主要制剂是包括凝血因子Ⅱ、Ⅸ、Ⅹ和Ⅶ在内的抗抑制剂混凝剂复合物和重组活化凝血因子Ⅶ。虽然如今重组活化凝血因子在临床上使用越来越多,但是Collins P等发现在用其治疗出血性疾病的时候,会有7%的患者会出现血栓性事件,本例患者入院后以凝血因子Ⅷ 900 U每12 h 1次静点,凝血酶原复合物15 U/KG体重1次/d静点;每日检测血常规及凝血三项并复查凝血因子(Ⅷ Ⅸ)活性。患者凝血因子Ⅷ促凝成分升高、凝血三项及凝血因子活性指标好转后出院。值得一提的是,血友病合并脑出血并非手术治疗的禁忌症,Dejan Micic等便报道了1例获得性A型血友病合并小脑出血的86岁女患者,经枕部行去骨瓣减压术及超声引导下的血肿清除术,术中未见出血不可控制,术后脑室内也未形成血肿,而后恢复良好而出院。

血友病合并ICH吸收后病灶处可遗留瘢痕灶而使患者出现精神症状。Nuss等报道3 269例男性血友病患者中存活患者约50%出现精神症状。因此在本患者出院后应积极随访,关注患者的精神问题。

综上所述,HA患者应密切检测凝血指标,仔细观察患者症状体征,有效地进行凝血因子输注,可预防脑出血的发生。HA一旦合并ICH,及时补充凝血因子Ⅷ促凝成分,可获得良好的治疗效果。

(2015-06-24 收稿)

• 投稿要求 •

《卒中与神经疾病》联系方式

地 址: 武汉市武昌区张之洞路9号
邮 编: 430060
电 话: 027-88328261
传 真: 027-88328261
邮 箱: czhyshjjb@163.com
网 址: <http://wdstroke.paperopen.com>