

统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 21-23.

[7] 唐劲松, 宜春, 林景涛, 等. C-反应蛋白、白介素-6 及降钙素原检测在新冠肺炎中的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(7): 839-841.

[8] 梁晗. PCT 与 IL-6 联合检测对新冠病毒感染肺炎的临床价值研究[J]. 智慧健康, 2020, 6(29): 20-22.

[9] 黄所新, 王勇, 张济祥. 血常规联合 C-反应蛋白检测在疟疾诊断中的意义[J]. 公共卫生与预防医学, 2018, 29(2): 115-117.

[10] 张朝阳. 血常规、CRP 检测在疟疾诊断中的应用[J]. 医药前沿, 2012, 2(11): 299-300.

[11] WANG L, YANG L M, PEI S F, et al. CRP, SAA, LDH, and DD predict poor prognosis of coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis from 7739 patients [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2021, 81(8): 679-686.

[12] 范久波, 孙莉, 何家富, 等. SAA 联合 CRP、血常规检测在新型冠状病毒肺炎中的诊断价值[J]. 检验医学, 2020, 35(7): 5-6.

[13] LIU S L, WANG S Y, SUN Y F, et al. Expressions of SAA, CRP, and FERR in different severities of COVID-19[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(21): 11386-11394.

[14] 黄富礼, 郑海三, 彭颖, 等. 降钙素原在 20 例输入性疟疾诊治中的应用[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(16): 2264-2266.

[15] 李世佳, CHARLINE N. 白细胞计数和 C 反应蛋白及降钙素原在恶性疟疾诊断中的应用价值[J]. 医疗装备, 2022, 35(3): 49-51.

[16] 俞秀丽, 尹春煜, 湛翠容, 等. 检测前降钙素原和 C-反应蛋白水平对疟疾患者的诊治意义[J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(3): 281-283.

[17] SHAKEEB N, VARKEY P, HYNSE A, et al. Saliva as a potential specimen to monitor IL-6, TNF- α and IL-10 in COVID-19 patients[J]. Inflammation, 2022, 45(6): 2368-2374.

[18] 胡家光, 蒋忠胜, 李旭, 等. 16 例普通型 COVID-19 患者的 T 淋巴细胞亚群变化及其与肺内病变的关系分析[J]. 内科, 2020, 15(6): 637-640.

[19] 郝建志, 曹举潮, 黄晓青, 等. 35 例 COVID-19 患者外周血白细胞及 T 淋巴细胞亚群的动态变化[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(23): 3625-3630.

[20] 程树强, 黄赞, 马红星, 等. 486 例 COVID-19 普通型患者血常规参数结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(22): 2770-2774.

[21] 朱晖, 李晨芳, 余波, 等. 365 例 COVID-19 患者血常规分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 44-47.

(收稿日期: 2023-02-16 修回日期: 2023-06-08)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 20. 040

急性发热性嗜中性皮病伴凝血因子 X 缺乏症 1 例并文献复习

白劲松¹, 姜 威², 唐 宁^{3Δ}

1. 成都市新都区中医医院检验科, 四川成都 610500; 2. 大连医科大学第二附属医院检验科, 辽宁大连 116023; 3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430030

关键词: 急性发热性嗜中性皮病; 凝血因子 X 缺乏症; 自身免疫性疾病

中图分类号: R55

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2023)20-3102-03

急性发热性嗜中性皮病又称 Sweet 综合征, 是一种少见的炎症性疾病, 临床表现包括发热、白细胞计数升高、皮肤红斑性病变(丘疹、结节和斑块)和弥漫性浸润, 其发病机制尚不清楚, 可能与血液系统等恶性肿瘤、系统性红斑狼疮、干燥综合征, 以及呼吸道、消化道感染、妊娠等及药物相关^[1-4]。同时, 凝血因子 X 缺乏症较少见, 且因子活性与出血风险相关。在临床上以 Sweet 综合征为首发疾病伴凝血因子 X 缺乏症罕见, 其诊断有一定难度。

1 临床资料

1.1 病例资料 患者, 女, 58 岁, 2021 年 5 月 5 日曾因“面颈部、上肢反复发作数处水肿性红斑、丘疹伴明显疼痛, 并伴膝关节痛”于成都市新都区中医医院(下称本院)皮肤科住院治疗。查体: 全身皮肤黏膜无

黄染, 浅表淋巴结无肿大, 咽不红, 心、肺、腹无异常。双上肢及面颈部可见多处 4~6 cm 的水肿性红斑, 周边隆起, 压痛(+), 皮肤温度略高。在皮肤科住院期间主要实验室检测结果见表 1。左前臂皮肤病理检查确诊为 Sweet 综合征(图 1)。住院期间给予系统性激素治疗(前 3 d 甲泼尼龙 40 mg, 静脉滴注, 1 次/天, 后 7 d 改为泼尼松 20 mg, 口服, 2 次/天), 10 d 后患者全身皮疹较前明显好转, 带药出院。

表 1 13 项检测指标的检测结果及参考区间

检测指标	结果	参考区间
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.84	3.50~9.50
中性粒细胞比例(%)	86.4	40.0~75.0
血红蛋白(g/L)	113.0	115.0~150.0

Δ 通信作者, E-mail: tonyjesus@126.com.

续表 1 13 项检测指标的检测结果及参考区间

检测指标	结果	参考区间
血小板计数($\times 10^9/L$)	351	187~475
C 反应蛋白(mg/L)	54	0~10
红细胞沉降率(mm/h)	77	0~20
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	6.3	<1.0
白细胞介素-6(pg/mL)	34.9	<7.0
IgG(g/L)	17.5	7.5~15.6
PT(s)	12.8	11.5~14.5
APTT(s)	42.7	29.0~42.0
纤维蛋白原(g/L)	3.30	2.00~4.00
凝血酶时间(s)	16.5	14.0~19.0

注: IgG 为免疫球蛋白 G。

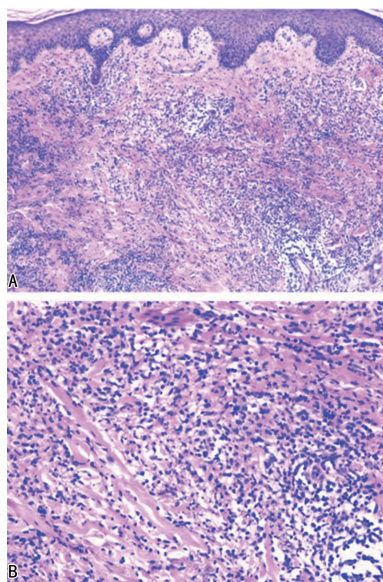


图 1 左前臂皮肤病理检查

注: HE 染色可见真皮内大量中性粒细胞浸润为主, 符合 Sweet 综合征改变。A 为放大 40 倍的病理检查结果; B 为放大 100 倍的病理检查结果。

2022 年 6 月 6 日因“间断牙龈出血 1 个月余”于本院口腔科电凝止血。检查发现血常规无明显异常; 凝血常规中凝血酶原时间(PT) 17.0 s, 活化部分凝血活酶时间(APTT) 47.2 s, 纤维蛋白原 4.95 g/L。于 6 月 9 日转入本院血液内科治疗。经查体: 血压 154/91 mm Hg, 心率 121 次/分, 可见牙周围血凝块, 左下后牙牙龈可见活动性出血, 皮肤可见多处淤斑。实验室检查: 血小板聚集功能试验(诱聚剂为二磷酸腺苷、花生四烯酸、胶原、肾上腺素)均正常, 肝、肾、甲状腺功能及肿瘤标志物(女)检测结果均无异常。抗核抗体谱 14 项检测结果显示: 抗核抗体为核均质型 1:320、抗双链 DNA 抗体、抗核染色质抗体、抗 RNP A 抗体、抗 RNP 68 抗体、抗 Sm/nRNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗着丝点 B 蛋白抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体均为阴性。狼疮抗凝物检测结果为

阴性。其余主要检测指标检测结果见表 2。

表 2 11 项检测指标检测结果及参考区间

检测指标	结果	参考区间
白细胞计数($\times 10^9/L$)	11.52	3.50~9.50
中性粒细胞比例(%)	85.5	40.0~75.0
血红蛋白(g/L)	110.0	115.0~150.0
血小板计数($\times 10^9/L$)	242	187~475
红细胞沉降率(mm/h)	49	0~20
PT(s)	18.7	11.5~14.5
APTT(s)	49.8	29.0~42.0
纤维蛋白原(g/L)	4.90	2.00~4.00
凝血酶时间(s)	17.1	14.0~19.0
D-D($\mu\text{g/mL}$)	0.22	<0.50
FDP($\mu\text{g/mL}$)	3.6	<5.0

注: D-D 为 D-二聚体; FDP 为纤维蛋白(原)降解产物。

1.2 方法 PT、APTT 混合血浆纠正试验, PT、APTT 即刻、1 h 温育 1:1 混合血浆均能被纠正。共同途径凝血因子 X 活性为 19.0%(参考区间 70.0~120.0%), 其他凝血因子均正常。尝试基于 Bethesda 法定性检测凝血因子 X 抑制物试验, 结果判定方法以试验组凝血因子 X 活性小于对照组判定为阳性, 否则为阴性, 该患者检测结果提示为阳性。试验组患者血浆: 标准血浆 1:1 时凝血因子 X 活性为 40.0%; 遗传性凝血因子 X 缺乏血浆(当天凝血因子 X 活性为 7.0%且已确诊为遗传性凝血因子 X 缺乏症患者标本): 标准血浆 1:1 时凝血因子 X 活性为 49.0%; 对照组 56 °C 30 min 灭活后正常血浆: 标准血浆 1:1 时凝血因子 X 活性为 48.0%。进一步检测纤溶指标: 纤溶酶- α_2 抗纤溶酶复合物为 0.31 $\mu\text{g/mL}$, 检测血清蛋白电泳也为阴性。结合病史考虑获得性凝血因子 X 缺乏症。给予激素泼尼松 40 mg/d 治疗, 并且在 3 个月内逐渐减量维持治疗至停用, 患者病情稳定, 并且无新发出血情况, 患者 9 月 8 日于门诊复诊, 复查凝血因子 X 活性为 53.0%, 病情稳定, 进一步随访观察。

2 讨论

Sweet 综合征好发于女性, 首次发病多见于 30~60 岁, 亦有儿童患者的相关报道^[1], 其分类包括典型 Sweet 综合征、恶性肿瘤相关和药物诱导, 其症状也可能出现关节痛、全身不适、头痛和肌肉疼痛等, 通常需要与丹毒蜂窝组织炎、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、坏疽性脓皮病等鉴别^[2-3]。目前, Sweet 综合征的诊断标准^[2]需满足 2 条主要诊断标准, 同时需满足 2 条及以上的次要诊断标准。

本例患者并无粒细胞集落刺激因子、硫唑嘌呤和全反式维甲酸等常见药物诱导用药史, 以及相关实体瘤和血液病的诊断依据, 其面颈部、上肢反复发作数

处水肿性红斑、丘疹伴明显疼痛,伴膝关节痛且皮肤病理活检符合 Sweet 综合征表现;中性粒细胞比例、红细胞沉降率、C 反应蛋白均符合实验室检测指标标准;对糖皮质激素治疗反应良好,符合 2 条主要诊断标准及 3 条次要诊断标准,确诊为 Sweet 综合征。入院后前 3 d 采用甲泼尼龙(40 mg,静脉滴注,1 次/天),后 7 d 改用泼尼松(20 mg,口服,2 次/天),同时予以盐酸左氧沙星抗感染治疗,外用卤米松软膏等对症治疗后好转,出院后继续服用泼尼松(20 mg,口服,2 次/天),并定期于门诊复诊随访。系统性应用糖皮质激素可在短时间内改善皮肤损害,该患者在使用激素后双上肢及面颈部水肿性红斑、皮疹周边小疱疹均明显消退且无新发,也有部分患者存在激素减量后皮肤损害加重的情况^[4],仍需引起重视。

该患者在诊断为 Sweet 综合征之前 1 年内的 2 次血常规检测结果均无异常,以及一次血栓弹力图结果也正常,提示患者既往无凝血方面异常,进一步佐证了获得性凝血因子 X 缺乏症可能。获得性凝血因子 X 缺乏临床表现有明显的异质性,通常为轻微受损后出血时间延长、出血不止或自发性多部位出血。继发于免疫球蛋白轻链淀粉样变较为常见^[5-6],而纤溶指标有助于自身免疫性疾病与淀粉样变所致的凝血因子 X 缺乏症的鉴别,淀粉样变致凝血因子 X 缺乏症通常有更为明显的高纤溶状态,表现为更高水平的 D-D 或 FDP。而该患者 D-D 为 0.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$,FDP 为 3.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$,纤溶指标均正常,并加查血清蛋白电泳也未发现异常,初步排除淀粉样变所致凝血因子 X 缺乏症可能。

目前国内开展凝血因子活性检测的实验室较少,其检出率较低。凝血因子 X 的自身抗体通常为非中和性、高清除型抗体,大部分凝血因子 X 的自身抗体滴度均较低,以至于基于 Bethesda 法检测凝血因子 X 抑制物测定也无法检测出非中和性抗体^[7]。在国内基于免疫学的抗凝血因子 X 抗体检测亦较难获得。本例患者基于 Bethesda 法定性检测凝血因子 X 抑制物,结果提示为阳性,该患者抗核抗体为核均质型 1:320,确诊为 Sweet 综合征后好转,但仍未治愈,综合考虑为自身免疫性疾病致凝血因子 X 缺乏症。Sweet 综合征的发病机制有多因素可能,仍有待明确。故该患者凝血因子 X 活性减低与 Sweet 综合征相关影响机制还有待进一步研究探讨。

获得性自身免疫性凝血因子 X 缺乏症合并出血的患者治疗措施主要包括使用凝血酶原复合物浓缩物、冷沉淀、新鲜冰冻血浆、重组凝血因子 VII 等止血对症支持治疗,以及糖皮质激素和(或)环磷酰胺、利妥昔单抗等免疫抑制剂治疗^[8-9]。目前该患者通过激素

减量维持治疗,出血症状得到了较好的控制,并且在进一步随访中。

对于既往无出血史的获得性凝血因子 X 缺乏症,除见于系统性淀粉样变、浆细胞病外,还可继发于自身免疫因素或其他不明原因。由于凝血因子 X 自身抗体往往滴度低,以非中和性抗体为主,导致自身免疫因素不易确认,PT、APTT 延长纠正试验和基于 Bethesda 法的凝血因子 X 抑制物测定有助于部分自身免疫性凝血因子 X 缺乏症的确诊,在条件允许的情况下更推荐基于免疫法的凝血因子 X 自身抗体测定。在非急性期检测纤溶指标也有助于自身免疫因素与淀粉样变因素所致凝血因子 X 缺乏症的鉴别,从而更准确地处置、改善患者预后。本文不足之处是未能完善基于免疫学方法的凝血因子 X 自身抗体检测。

参考文献

- [1] HEATH M S, ORTEGA-LOAYZA A G. Insights into the pathogenesis of sweet's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:414.
- [2] JOSHI T P, FRISKE S K, HSIU D A, et al. New practical aspects of sweet syndrome[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, 23(3):301-318.
- [3] WEISS E H, KO C J, LEUNG T H, et al. Neutrophilic dermatoses: a clinical update[J]. *Curr Dermatol Rep*, 2022, 11(2):89-102.
- [4] 张建忠,王利涛,张西克,等.急性发热性嗜中性皮病[J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(5):294-296.
- [5] DEJHANSATHIT S, SUVANNASANKHA A. Acquired factor X deficiency in patients with primary light chain amyloidosis[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2019, 7:2324709619832332.
- [6] WEI C, FENG J, ZHU T N. Primary light chain amyloidosis onset with acquired FX deficiency: a case report and literature review[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2020, 41(8):680-682.
- [7] ICHINOSE A, OSAKI T, SOURI M. Autoimmune coagulation factor X deficiency as a rare acquired hemorrhagic disorder: a literature review[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(3):320-328.
- [8] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组.罕见遗传性出血性疾病诊断与治疗中国专家共识(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(2):89-96.
- [9] PEYVANDI F, AUERSWALD G, AUSTIN S K, et al. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency[J]. *Blood Rev*, 2021, 50:100833.