

本文引用格式:黄玲玲,王宁玲,储金华,等.3例新生儿期起病的血友病A临床特点及基因分析报道[J].安徽医学,2024,45(2):258-259.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.026

· 病例报道 ·

3例新生儿期起病的血友病A临床特点及基因分析报道

黄玲玲 王宁玲 储金华 涂松济 吴正玉

[关键词]血友病A;新生儿;FⅧ基因;新突变

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.026

1 病例资料

患儿1:男性,9 d,因“皮肤黄染1周”入院,查体:重度黄染,头顶部可触及10 cm×6 cm血肿,右腋下及上臂静脉穿刺处血肿。实验室检查示活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)164.9 s(正常参考值25~31.3 s),凝血因子活性检测示凝血因子Ⅷ活性0.9%(正常参考值50.0%~150.0%),凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ及血管性血友病因子(von will-ebrand factor, VWF)均正常。凝血因子Ⅷ内含子22及内含子1正常,二代测序(2021.11)在FⅧ基因Exon8上检出无义变异c.1063C>T(p. R355*)(半合),患儿母亲携带无义变异c.1063C>T(p. R355*)(杂合)。确诊为血友病A型(Hemophilia A, HA)。

患儿2:男性,1 h 55 min,因“胎龄(35⁺6)周,生后反应差24 min”入院,住院期间出现黄疸及右上肢肘窝静脉穿刺处血肿、双侧手腕静脉穿刺处血肿,实验室检查示APTT 116.9 s,凝血因子Ⅷ活性1%,凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ及VWF正常。肘关节超声示右肘内侧肌层内低回声(考虑血肿),腕关节超声示左腕部皮下无回声(考虑血肿)。凝血因子Ⅷ内含子22及内含子1正常,二代测序(2021.12)在FⅧ基因Exon4上检出错义变异c.464A>G(p. Y155C)(半合),据目前数据库检索,未见报道,暂不明确病理意义,但HGMD中收录变异位点c.464A>C(p. Y155S)为病理性位点;在Exon14上检出错义变异c.4531G>A(p. V1511I)(半合),据目前数据库检索,该变异为HA相关的病理性位点(CM082634) <PMID:33706050, PMID28056528>。患儿母亲同时携带c.464A>G(p. Y155C)(杂合)和c.4531G>A(p. V1511I)(杂合)。确诊为HA。

患儿3:男性,1个月25天,因“反复多部位出血1月余”入院,期间曾有黄疸及抽搐发作,头颅MRI提示:①考虑双侧大脑半球大面积脑梗死;②考虑双侧颞顶部枕部硬膜下出血。住院期间右侧腹股沟抽血处出现皮下血肿,治疗期间多次监测APTT明显延长。实验室检查示APTT 99.7s、凝血因子Ⅷ活性0.53%,凝血因子Ⅸ、VWF正常。超声检查示双侧肘关节及膝关节未见异常、右侧腹股沟低回声包块(考虑血肿)。凝血因子Ⅷ内含子22及内含子1正常,二代测序(2023.04)示FⅧ Exon14无义变异c.2294C>G(p. S765X)(半合),见图1。患儿母亲携带c.2294C>G(p. S765X)(杂合),见图2。确诊为HA。

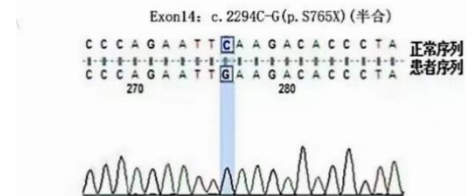


图1 患儿c.2294C>G半合突变



图2 患儿母亲c.2294C>G杂合突变

2 讨论

HA(OMIM:306700)是一种凝血因子Ⅷ缺陷引起的X染色体连锁隐性遗传性出血性疾病。FⅧ基因位于X染色体长臂末端(Xq28),长度超过180 kb,结构相当复杂,包含26个外显子^[1]。FⅧ基因的突变位点遍布整个基因,截至2020年2月已有4344种FⅧ基因突变被收录在人类基因突变数据库(human genetic mutation database, HGMD)中。这些突变类型多样,包括内含子22及1倒位突变、大片段缺失/插入、无义突变、错义突变、剪接位点突变、小片段缺失/插入、调控区域突变、复杂重排等,其中点突变为最常见的基因缺陷,存在于约90%的HA患者中。本研究报道了3例新生儿或婴儿期的HA患儿,这些患儿均携带FⅧ基因的点突变,并且这些突变是通过母亲遗传给患儿。值得注意的是,病例3中的无义变异p. S765X是首次报道。

HA的临床表现为延迟、持续而缓慢的渗血,出血频度与部位取决于患者体内的凝血因子水平,根据FⅧ的水平HA分为三型,即轻、中、重型。重型患儿出血表现明显,而轻型患儿仅表现为外伤及手术后的出血倾向^[2]。一项11例新生儿HA研究显示,新生儿中重型HA并发颅内出血发生率高,同时部分患儿存

基金项目:白求恩·医学科学研究基金(编号:SCE128EN)

作者单位:230601 安徽合肥 安徽医科大学第二附属医院儿科

通信作者:王宁玲 zwnltt@126.com

在黄疸出现时间早、程度重^[3]。本研究中3例患儿均出现黄疸及皮肤血肿,其中患儿1及患儿3为重型,患儿3病程长,期间发生重要脏器出血(颅内出血),患儿1早期明确诊断,未发生重要脏器出血。新生儿HA合并症和死亡的主要原因为颅内出血^[3],早期诊治可改善预后。

HA的基因突变通常与其表型相关,这是由于不同的突变对FⅧ蛋白活性产生了不同的效应。内含子22及1倒位、大片段缺失、无义突变常引起FⅧ蛋白大部分缺失从而导致重型血友病A,错义突变可引起个别氨基酸替换从而导致轻/中型HA。患儿1和患儿3的无义突变产生缩短的蛋白质分子,通常被信使RNA的无义介导途径(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)^[4]所识别和降解,因此会导致凝血因子Ⅷ功能的丧失或极度缺乏,进而引起重型HA的表型。患儿3的p. S765X经NCBI/HGMD/ClinVar/HAMSTeRS/SNP等数据库检索未见报道,但根据ACMG分类规则为HA致病变异,系新的突变。患儿2同时检出p. Y155C和p. V1511I这2个错义突变,错义突变引起HA的严重性取决于替换的氨基酸和它的位置。Y155位于蛋白A1亚基,而A1亚基与蛋白质合成及其活化密切相关^[5],p. Y155C可能导致残基的大小和亲水性发生改变,进而可能降低蛋白质与Ca²⁺金属离子的相互作用能力,导致FⅧ活性降低,经EAHAD^{F8}基因变异数据库检索,一例HA患者中存在p. Y155C突变,分型为重型。V1511位于蛋白B亚基的未定义区域,B亚基通过调节FⅧ蛋白的分泌影响其活性,B亚基的错义突变多数可能为基因多态性或非致病性突变,而且B亚基的错义突变多数不会导致重型HA^[6]。检索发现仅在1例台湾重型HA患者中同时存在内含子22倒位和p. V1511I^[7],并且PolyPhen-2与Mutation Taster多个软件预测p. V1511I变异无致病性。因此,患儿2的HA致病突变为p. Y155C。

凝血因子替代治疗是HA急性出血时最有效的止血措施,预防治疗是儿童HA治疗的首选方法,重型患儿应及早开始预防治疗,治疗过程中应监测HA抑制物并给与相应治疗^[2]。需注意在重型HA患者中,无义突变者较内含子22倒位者具有更高的FⅧ抑制物产生风险^[8]。本研究中患儿1和患儿3为重型、无义突变,均有出血表现,给与替代治疗和预防治疗,随访期间无出血表现,监测抑制物阴性。

综上,随着对HA认识的提高及新突变位点的发现,HA基因突变数据库逐步完善。本病例报道总结了新生儿HA相关临床特点,加强临床对该病的认识,并报告1例FⅧ基因突变新位点,丰富了FⅧ基因突变数据库。

参考文献

- [1] GITSCHIER J, WOOD W I, GORALKA T M, et al. Characterization of the human factor Ⅷ gene. 1984[J]. *Biotechnology*, 1992, 24:288-292.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5):364-370.
- [3] 唐小晶, 黄文娣, 刘建平, 等. 中重型新生儿血友病11例临床分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27(8):604-608.
- [4] MILLER J N, PEARCE D A. Nonsense-mediated decay in genetic disease: friend or foe? [J] *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2014, 762:52-64.
- [5] NAIR P S, SHETTY S D, CHANDRAKALA S, et al. Mutations in intron 22 inversion negative Haemophilia A patients from Western India[J]. *Plos One*, 2014, 9(5):e97337.
- [6] OGATA K, SELVARAJ S R, MIAO H Z, et al. Most Factor Ⅷ B Domain Missense mutations are unlikely to be causative mutations for severe Hemophilia A: implications for Genotyping [J]. *J Thromb Haemost*. 2011, 9(6):1183-1190.
- [7] LIN S Y, SU Y N, HUNG C C, et al. Mutation spectrum of 122 hemophilia A families from Taiwanese population by LD-PCR, DHPLC, multiplex PCR and evaluating the clinical application of HRM[J]. *BMC Med Genet*, 2008, 9:53.
- [8] 朱履锴, 张夏林, 刘秀娥, 等. 单中心重型血友病A患者FⅧ基因突变类型与FⅧ抑制物产生的相关性分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(5):1536-1540.

(2023-07-01收稿)

(本文编校:朱岚,张迪)