

# 一例 PROC 基因复合杂合突变致遗传性蛋白 C 缺乏症患儿的临床诊治

唐晓艳，王 薇，马明圣，肖 娟

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院儿科，北京 100730

通信作者：肖 娟 电话：010-69156256, E-mail: xiaojuan@pumch.cn

**【摘要】** 遗传性蛋白 C 缺乏症 (hereditary protein C deficiency, HPCD) 主要表现为罕见的新生儿期暴发性紫癜，疾病进展迅速，死亡率高，诊治困难，早期识别和正确诊治可显著改善预后。本文报道 1 例 PROC 基因复合杂合突变所致的新生儿 HPCD，患儿出生后 24 h 内即出现反复皮肤紫癜，6 月龄前辗转就诊于国内多家医院，未明确诊断。我院就诊期间查患儿凝血功能异常，蛋白 C 水平极低，通过静脉输注新鲜冰冻血浆及长期口服抗凝药物治疗，患儿病情控制良好，该病例为国内首例成功救治的最小年龄 HPCD 病例。儿科医师在临床实践中应提高对该病的早期识别能力；新鲜冰冻血浆联合口服抗凝药物治疗 HPCD 效果确切，在无蛋白 C 浓缩物的情况下，临幊上可考虑该治疗方案。

**【关键词】** 遗传性蛋白 C 缺乏症；新生儿；紫癜

**【中图分类号】** R596; R722    **【文献标志码】** A    **【文章编号】** 1674-9081(2021)03-0396-05

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.20190024

## Diagnosis and Management of an Infant with Hereditary Protein C Deficiency with Compound Mutation of PROC Gene

TANG Xiaoyan, WANG Wei, MA Mingsheng, XIAO Juan

Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: XIAO Juan Tel: 86-10-69156256, E-mail: xiaojuan@pumch.cn

**【Abstract】** Hereditary protein C deficiency (HPCD) is a rare hereditary thrombophilia leading to thromboembolic events during the neonatal period. We reported a case of Chinese newborn with HPCD, presenting with purpura fulminans. She was diagnosed as HPCD at 6 months old. Coagulation studies showed prolonged PT and APTT, low fibrinogen and high D-dimer levels. The circulating protein C level was only 1%. She was originally misdiagnosed as having sepsis but not properly diagnosed and treated until admission to our hospital at the age of 6 months. Daily infusion of fresh frozen plasma was used as the initial treatment since protein C concentrates were not available. Warfarin was used as a long-term treatment to prevent thrombotic events, with regular international normalized ratio and D-dimer level being monitored. Genetic analysis showed compound heterozygous mutation. Early diagnosis is very important for prompt life-saving treatment. This was the youngest surviving patient reported in China. HPCD is rare in China. Recognition of the special skin lesions is important. Fresh frozen plasma and anticoagulant combined with oral warfarin were used with good effects in the treatment, which

引用本文：唐晓艳，王薇，马明圣，等. 一例 PROC 基因复合杂合突变致遗传性蛋白 C 缺乏症患儿的临床诊治 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (3): 396-400. doi: 10.12290/xhyxzz.20190024.

could be an alternative when protein C concentrate is not easily available in the developing countries.

**【Key words】** hereditary protein C deficiency; neonates; purpura

Med J PUMCH, 2021, 12(3):396–400

患儿女婴，6月龄，因反复皮肤紫癜于2014年10月28日就诊于北京协和医院儿科门诊。

患儿于2014年4月出生，足月经阴道娩出，出生时情况良好，新生儿Apgar评分均为10分。出生18 h后躯干、中背、双侧臀部出现大面积红肿区域，指压不褪色，2 h后颜色逐渐转为近黑色紫癜（图1A），随后紫癜中央逐渐出现溃疡灶，部分可伴黄绿色液体渗出，破溃愈合后形成较深的溃疡（图1B, 1C）。同时，枕部、腹部反复出现大片红斑，未破溃，无液体渗出。出生19 d后于当地医院就诊，实验室检查：白细胞  $17.32 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞  $9.04 \times 10^9/L$ ，血红蛋白  $112 g/L$ ，血小板  $128 \times 10^9/L$ ，C反应蛋白  $78.44 mg/L$ ，肝肾功能、免疫球蛋白及补体C3、C4正常，感染四项（-）；胸部X线检查：肺纹理增多；心脏彩超显示肺动脉口狭窄（轻度），卵圆孔未闭；腹部彩超未见明显异常；骨髓穿刺提示增生活跃，未见异常；血培养未见细菌生长，创面细菌培养可见肺炎克雷伯杆菌。考虑新生儿感染、败血症？予多种抗生素抗感染治疗，症状无改善。

遂于2014年5—10月多次就诊于国内数家医院，复查血常规未见异常；免疫缺陷检查：淋巴细胞分类、中性粒细胞吞噬试验（-）、硝基四氮唑蓝还原实验（-）；感染项目检查：G试验  $178 pg/mL$ ，降钙素原未见异常，巨细胞病毒IgM、EB病毒IgM、微小病毒B19 IgM、柯萨奇病毒IgM均为（-）；凝血功能检查：凝血酶原时间（prothrombin time, PT） $26.10 s$ ，活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT） $91.60 s$ ，纤维蛋白原（fibrinogen, FBG） $0.18 g/L$ ，国际标准化比值（international normalized ratio, INR）为 $2.52$ ，纤维蛋白降解产物（fibrin degradation product, FDP） $>124 mg/L$ ，D-二聚体  $28.8 mg/L$ （参考值： $<0.55 mg/L$ ）。当地医院考虑“先天性纤维蛋白原缺乏症”，予血浆间断输注治疗，紫癜略有好转。患儿停血浆输注后紫癜仍反复出现，为进一步明确诊断于2014年10月28日就诊于我院。

入院查体：生命体征平稳；浅表淋巴结未见明显肿大；左枕、左股部近端可见大片结痂，左下肢、腰、臀部可见大片陈旧性愈合瘢痕，腿部多处新发瘀斑（图1B, 1D）；双肺呼吸音清晰，听诊无干湿啰音；心音有力；腹软，肝脾肋下未触及；四肢肌力、肌张力均未见异常。

患儿母亲26岁，G2P2，孕期体健，规律产检，未见明显异常，否认孕期特殊用药史，否认孕期发热、皮疹等。患儿姐姐因“脑室出血”于出生后4 d夭折。

患儿为6月龄女婴，慢性病程，反复发作。表现为出生后即起病，进展迅速，全身多处受压部位反复出现紫癜，呈暴发性，临床少见<sup>[1-2]</sup>，紫癜主要病理表现为皮肤毛细血管大面积血栓形成，最初皮肤发红、肿胀，随后变为蓝色、黑色，随着时间的推移皮损区组织坏死，最终形成广泛瘢痕。如不及时诊治可能发生严重脏器血栓栓塞，导致死亡。病因学上需区分感染性因素与非感染性因素<sup>[3]</sup>。感染性因素多见于细菌菌栓栓塞，如脑膜炎球菌败血症、B族溶血性链球菌感染、流感嗜血杆菌感染等，细菌感染所致的暴发性紫癜多见于脾切除儿童。但本例患儿精神状态良好，白细胞计数正常，多次血培养结果均为阴性，病原学检查无感染方面证据，抗感染治疗后紫癜仍反复出现，故排除细菌感染的可能。



图1 患儿臀部及腿部皮肤表现

A. 出生后数小时臀部紫癜；B. 臀部皮肤结痂，瘢痕形成；C. 腿部皮肤结痂；D. 腿部皮肤新发瘀斑

非感染性因素可能为先天性凝血功能异常，如蛋白 C 或蛋白 S 缺乏症、半乳糖血症、华法林治疗相关皮肤坏死等。本例患儿为新生儿期起病，无肝功能异常病史，考虑可能存在先天性凝血功能异常或代谢性疾病，需进一步完善凝血功能检查和血尿代谢性疾病筛查。

入院后完善相关检查：血常规：白细胞  $9.91 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 12.1%，中性粒细胞绝对值  $1.19 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 95 g/L，平均红细胞压积 75.1 fl，血小板  $322 \times 10^9/L$ ，C 反应蛋白正常；肝肾功能：白蛋白 51 g/L，谷丙转氨酶 7 U/L，血肌酐 25  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ；尿常规、尿蛋白及潜血均为（-），血尿代谢性疾病筛查未见明显异常；凝血功能：PT 13.8 s，APTT 36.3 s，凝血酶时间（thrombin time, TT）24.8 s，INR 1.24，FBG 0.77 g/L，D-二聚体 4.80 mg/L。患儿 PT、APTT 延长，D-二聚体升高，进一步行易栓症 4 项指标（蛋白 C、蛋白 S、抗凝血

酶 III、活化蛋白 C 抵抗）筛查，提示蛋白 C 活力为 1%（正常范围 70%~140%），明显减低，符合蛋白 C 缺乏症的表现。

经患儿父母知情同意后，分别采集患儿及其父母外周血各 2 mL，进行聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）扩增，可检测到 PROC 基因复合杂合突变，外显子 5：c. 532G > C 及外显子 8：c. 962C > T（图 2）。患儿的两个等位基因突变国外亦有相关文献报道<sup>[3-4]</sup>。根据患儿病史、临床资料，凝血功能检查、蛋白 C 检测及基因测序结果，诊断为“遗传性蛋白 C 缺乏症（hereditary protein C deficiency, HPCD），复合杂合基因突变”。

治疗与转归：予患儿输注新鲜冰冻血浆支持治疗（10~15 mL/kg），低分子肝素钙 80 U/kg 皮下注射，加用华法林 0.1~0.3 mg/kg，用药 5 d 后，逐渐停用低分子肝素钙，维持目标 INR 在 2.5~3.5（表 1）。2014 年 11 月 18 日，患儿因呼吸道感染，食欲较差，

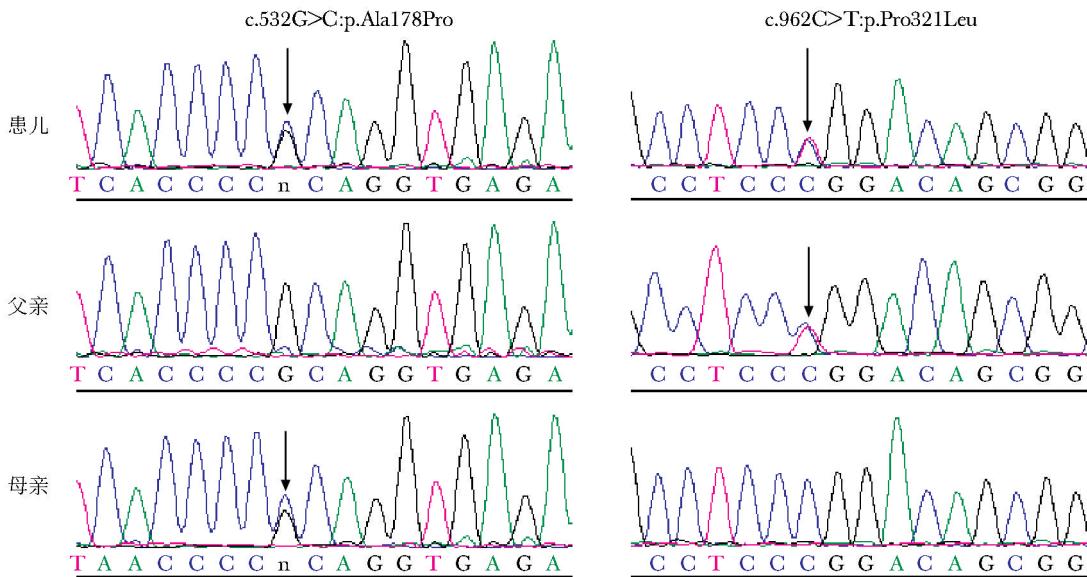


图 2 患儿及其父母 PROC 基因测序图

表 1 不同治疗时期患儿凝血功能检查结果

| 项目                             | 4 月龄  | 6 月龄 | 输注血浆前 | 输注血浆后 | 参考值范围     |
|--------------------------------|-------|------|-------|-------|-----------|
| 血小板 ( $\times 10^9/\text{L}$ ) | 280   | 300  | 280   | 276   | 100~350   |
| PT (s)                         | 21.6  | 13.8 | 19.3  | 12.7  | 13.5~16.4 |
| APTT (s)                       | 91.6  | 36.3 | 39.9  | 36.8  | 29.5~42.2 |
| FBG (g/L)                      | 0.18  | 0.77 | 0.63  | 2.9   | 2.83~4.01 |
| D-二聚体 (mg/L)                   | 28.80 | 4.80 | 27.37 | 0.60  | 0~0.55    |
| 蛋白 C 活力 (%)                    |       | <1   | 1     | 8     | 60~140    |

PT：凝血酶原时间；APTT：活化部分凝血活酶时间；FBG：纤维蛋白原

监测 INR 3.58，予再次输注血浆治疗，同时减少华法林剂量，监测 INR 恢复正常后，于 2014 年 12 月 3 日出院。患儿每年出现 1~2 次紫癜发作，予新鲜冰冻血浆输注后好转，输注血浆最长时间间隔为 8 个月。目前患儿 5 岁，规律随访 4 年余，病情平稳，未见明显并发症。

蛋白 C 是机体一种重要的维生素 K 依赖性抗凝蛋白，在血液循环中以酶原形式存在，可在凝血酶或凝血酶-血栓调节蛋白复合物的作用下，转变为活化蛋白 C (activated protein C, aPC)，与蛋白 S 协同作用于凝血因子 Va 和凝血因子 VIIIa，通过灭活其活化形态发挥抗凝作用<sup>[5]</sup>。蛋白 C 的水平随年龄增长而升高，早产儿的蛋白 C 水平为正常成人的 7%~18%，而足月新生儿的蛋白 C 水平可升高至正常成人的 20%~40%<sup>[6]</sup>。蛋白 C 缺乏症主要包括遗传性和获得性两类。编码蛋白 C 的 PROC 基因位于 2 号染色体长臂 (2q13-14)，研究发现大量基因突变及其他遗传物质改变与其相关<sup>[7]</sup>。除基因突变影响外，多种影响蛋白 C 合成的疾病或状态也可导致血液中循环蛋白 C 的水平降低，从而引起获得性蛋白 C 缺乏症，这些因素主要包括严重肝脏疾病<sup>[8]</sup>、弥散性血管内凝血<sup>[9]</sup>、急性感染、尿毒症、维生素 K 缺乏或使用维生素 C 拮抗剂等。

HPCD 为遗传性易栓症，分纯合子型和杂合子型，临床表现可从无症状至严重的新生儿期暴发性紫癜，死亡率高<sup>[10-11]</sup>。纯合子型 HPCD 患儿可在生后 6~24 h 即出现症状，最严重的并发症为眼底出血和颅内出血。Baothman 等<sup>[12]</sup> 报道 82 例纯合子型 HPCD，其中新生儿暴发性紫癜 53 例 (64.6%)，致盲 16 例 (20%)，颅内出血 8 例 (10%)。Inoue 等<sup>[13]</sup> 报道 22 例 HPCD，其中 4 例为 PROC 基因纯合突变，18 例为复合杂合突变；16 例为新生儿期起病，其中表现为新生儿暴发性紫癜 11 例 (69%)，颅内血栓形成和出血 13 例 (81%)，同时表现为暴发性紫癜和颅内血栓形成 8 例 (50%)。HPCD 患儿中枢神经系统血栓形成也可能发生于宫内，从而导致继发性出血和/或脑积水。眼部并发症主要为血栓形成引起玻璃体或视网膜出血，最终使大多数患儿部分或全部丧失视力。肾脏及胃肠道也可因血栓形成或继发性出血而产生相应的并发症。儿科医师应注意加强对此类患儿进行全方面的定期随诊，监测其凝血功能、D-二聚体变化，预防颅内血栓形成、出血及脑积水，定期眼科随诊，严防各种并发症的发生。

国内杨凤丽等<sup>[14]</sup> 曾报道 1 例 HPCD 新生儿暴发

性紫癜，患儿出生 38 h 后发现右侧大腿瘀斑，随后表现为全身多处瘀斑、脑出血及消化道出血，蛋白 C 水平为 8%；患儿出生 9 d 后死亡，其家族中有一姐姐也出现过类似症状，出生数小时后死亡；患儿及其姐姐均未进行基因检测。目前国内尚无成功救治的病例报道。本例患儿为国内首例成功救治的最小年龄存活病例，且随访时间较长。

治疗方面，国外主要采用的治疗方案为定期静脉输注蛋白 C 浓缩物，以维持蛋白 C 的正常水平<sup>[15-16]</sup>。建议起始剂量为 100 U/kg，继而 50 U/kg，每 6 小时 1 次。蛋白 C 的半衰期为 6~10 h，应维持目标蛋白 C 水平在 500 U/L。由于 HPCD 病例较为罕见，2007 年蛋白 C 浓缩物被作为孤儿药在美国批准上市。Manco-Johnson 等<sup>[17]</sup> 在一项开放性、多中心研究中分析了 11 例 HPCD 患儿使用蛋白 C 浓缩物的治疗情况，未发现任何副反应，肯定了蛋白 C 浓缩物的疗效与安全性。有学者提出严重情况下可对 HPCD 患者施行肝移植手术<sup>[18]</sup>，但考虑到患者需长期口服免疫抑制剂，意见尚不统一。目前我国儿科医师对此病的认识存在不足，由于患儿不能得到及时诊治，多数在新生儿期死亡<sup>[14]</sup>。关于 HPCD 的治疗，国内尚无蛋白 C 浓缩物应用于临床，频繁输注血浆增加心脏负荷及血源性感染的风险，患儿的临床治疗面临诸多困难。

针对该例患儿，为尽量延长输注新鲜冰冻血浆的时间间隔，采用长期口服抗凝药物（华法林 0.15~0.4 mg/kg，每天 1 次），同时监测凝血功能，维持 INR 在 2.5~3.5 之间，患儿无严重并发症出现，新鲜冰冻血浆治疗效果确切，为临床救治 HPCD 患儿提供了选择。在无蛋白 C 浓缩物的发展中国家，临幊上可考虑输注新鲜冰冻血浆联合口服抗凝药物作为长期治疗方案。同时，注意加强对患儿的随访，监测 D-二聚体水平，预防血栓等不良事件的发生。

该病例给医生的启示：(1) 重视疾病的的不同寻常之处，抓住疾病特点，深入挖掘，拓展思路；(2) 平时多学习文献，积累相关病例资料，有助于开阔临幊思路；(3) 依据国情特点，在孤儿药缺乏的情况下，积极寻找诊治罕见病患儿的新思路和新方法。

**作者贡献：**唐晓艳负责文章撰写及分析讨论；肖娟负责文章审校；王薇负责病例遗传咨询；马明圣负责病例管理。

**利益冲突：**无

## 参考文献

- [1] Ogiwara K, Nogami K, Mizumachi K, et al. Hemostatic assessment of combined anticoagulant therapy using warfarin and prothrombin complex concentrates in a case of severe protein C deficiency [J]. *Int J Hematol*, 2019, 109: 650-656.
- [2] Wu YT, Yue F, Wang M, et al. Hereditary protein C deficiency caused by compound heterozygous mutants in two independent Chinese families [J]. *Pathology*, 2014, 46: 630-635.
- [3] Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325: 1565-1568.
- [4] Poort SR, Pabinger-Fasching I, Mannhalter C, et al. Twelve novel and two recurrent mutations in 14 Austrian families with hereditary protein C deficiency [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1993, 4: 273-280.
- [5] Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease [J]. *J Clin Invest*, 1981, 68: 1370-1373.
- [6] Karpatkin M, Mannuccio Mannucci P, Bhogal M, et al. Low protein C in the neonatal period [J]. *Br J Haematol*, 1986, 62: 137-142.
- [7] Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease [J]. *Thromb Haemost*, 1997, 78: 344-350.
- [8] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests [J]. *Hepatology*, 2005, 41: 553-558.
- [9] Mannucci PM, Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation [J]. *Lancet*, 1982, 2: 463-467.
- [10] Olivieri M, Bidlingmaier C, Schetzeck S, et al. Arterial thrombosis in homozygous antithrombin deficiency [J]. *Hamostaseologie*, 2012, 32: s79-s82.
- [11] Tridapalli E, Stella M, Capretti MG, et al. Neonatal arterial iliac thrombosis in type-1 protein C deficiency: a case report [J]. *Ital J Pediatr*, 2010, 36: 23.
- [12] Baothman AA, AlSobhi E, Khayat HA, et al. A delayed presentation of homozygous protein C deficiency in a series of children: a report on two molecular defects [J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5: 315-320.
- [13] Inoue H, Terachi SI, Uchiumi T, et al. The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64. doi: 10.1002/pbc.26404.
- [14] 杨凤丽, 李浩, 陈琴, 等. 新生儿遗传性蛋白C缺乏症所致暴发性紫癜一例 [J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30: 230-231.
- [15] Kizilcak H, Ozdemir N, Dikme G, et al. Homozygous protein C deficiency presenting as neonatal purpura fulminans: management with fresh frozen plasma, low molecular weight heparin and protein C concentrate [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 45: 315-318.
- [16] Kroiss S, Albisetti M. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency [J]. *Biologics*, 2010, 4: 51-60.
- [17] Manco-Johnson MJ, Bomgaars L, Palascak J, et al. Efficacy and safety of protein C concentrate to treat purpura fulminans and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116: 58-68.
- [18] Lee MJ, Kim KM, Kim JS, et al. Long-term survival of a child with homozygous protein C deficiency successfully treated with living donor liver transplantation [J]. *Pediatr Transplant*, 2009, 13: 251-254.

(收稿: 2019-01-24 录用: 2019-05-27 在线: 2019-06-05)

(本文编辑: 李玉乐)