

疑难病例析评

第 509 例 皮肤紫癜—淋巴结肿大—多浆膜腔积液

张路 朱铁楠

中国医学科学院 北京协和医院血液科, 北京 100730

通信作者: 朱铁楠, Email: zhutn@pumch.cn

【摘要】 冷球蛋白血症是一种多系统受累的临床综合征, 可继发于多种疾病。冷球蛋白的检测对检测时的温度要求较高, 并非临床常规开展的项目, 有时会漏诊。本文报道了 1 例病程中曾有皮肤紫癜、肾功能损伤、呼吸衰竭、心包积液的病情危重的冷球蛋白血症患者, 经检查, 确诊冷球蛋白血症合并小 B 细胞淋巴瘤。经利妥昔单抗治疗后病情得到明显缓解。

【关键词】 淋巴瘤, B 细胞; 冷球蛋白血症; 利妥昔单抗

基金项目: 国家自然科学基金(81900202); 中央高校基本科研业务费专项资金(3332018036)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191017-02259

病历摘要

患者女, 52 岁。2016 年 4 月 8 日因“皮疹 1 年、淋巴结肿大 2 个月、呼吸困难 10 d”入院。患者于 2015 年 5 月出现双侧小腿散在皮疹, 直径约 0.5 cm, 突出皮面, 压之不褪色, 伴瘙痒, 抗组胺药物疗效不佳。2016 年 2 月 15 日起逐渐出现双侧耳后多发肿大淋巴结, 直径约 1 cm, 质软、轻压痛, 活动度好。2016 年 2 月 20 日起发热, 最高 38.0 °C, 热峰多出现于夜间, 伴畏寒、无寒战。外院查血常规: 白细胞(WBC) $12.39 \times 10^9/L$, 淋巴细胞(LY) $6.68 \times 10^9/L$, 中性粒细胞(NEUT) $5.22 \times 10^9/L$, 血红蛋白(Hb) 109 g/L, 血小板(PLT) $38 \times 10^9/L$; 浅表淋巴结超声: 双侧颈部、锁骨上窝、腋下、腹股沟区及左侧锁骨下多发肿大淋巴结, 大者 2.8 cm×0.7 cm; 脾稍大(厚 4.0 cm, 肋下 2.7 cm)。初予阿莫西林和甲硝唑治疗, 体温未见明显下降, 皮疹逐渐遍布至躯干和四肢; 后考虑“过敏性紫癜”, 予甲泼尼龙(具体剂量不明)静脉治疗 5 d, 泼尼松 20 mg/d×6 d(2016 年 3 月 22 日停药), 皮疹、淋巴结肿大稍好转。行颈胸腹 CT 平扫提示双侧腮腺区、下颌下、颈深组、锁骨上多发肿大淋巴结(大者约 1.0 cm×0.9 cm), 双肺门、双侧腋窝及纵隔内多发肿大淋巴结, 双肺内弥漫性磨玻璃密度斑片影, 右肺中叶、左肺上叶下舌段、双肺下叶多发索条影, 双肺内散在小结节影, 双肺门、双侧腋窝及纵隔内可见多发肿大淋巴结(大者约 1.7 cm×1.3 cm), 心影增大, 心包积液, 双侧胸

膜增厚, 腹膜后、腹腔及肠系膜根部多发肿大淋巴结。

2016 年 3 月 28 日平卧时突发憋闷感, 坐位可稍减轻, 伴胫前、踝部、颜面部对称性可凹性水肿, 晨起及劳累后加重。自行口服氢氯噻嗪 50 mg/次(1 次/d)、螺内酯 40 mg/次(1 次/d, 共 3 d), 水肿略好转。2016 年 4 月 8 日为进一步诊治收入我院。起病以来, 患者精神及食欲略差, 偶有夜间憋醒, 体重无明显变化。既往史: 2015 年 4 月诊断“右膝滑膜炎”, 2015 年 12 月自觉双足肌力下降。对牛奶、鱼虾过敏, 表现为风团样皮疹。个人史、月经史、婚育史、家族史均无殊。入院查体: 体温 36.3 °C, 脉搏 109 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 150/93 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 氧饱和度 98%(自然状态), 躯干、四肢可见弥漫性皮疹, 突出皮面, 压之不褪色, 局部皮温升高(图 1A~C)。双侧颈部可扪及多个肿大淋巴结, 直径 0.5~1 cm, 质软, 有压痛, 活动度好。心律齐, 双肺呼吸音粗, 双下肺少许湿啰音, 颈静脉充盈, 肝颈静脉回流征阴性, 肝肋下未及, 脾 I 线 1 cm, II 线 2 cm, 双踝部可见可凹性水肿。双下肢远端浅感觉及肌力正常。

入院后完善检查, 血常规: WBC $10.83 \sim 11.56 \times 10^9/L$, LY $5.40 \sim 5.89 \times 10^9/L$, Hb 由 107 g/L 降至 80 g/L, PLT 由 $40 \times 10^9/L$ 降至 $8 \times 10^9/L$; 尿常规+沉渣提示肾小球来源镜下血尿(红细胞 355.4/μL, 异常形态 90%); 24 h 尿蛋白 0.41g; 血生化: 肌酐(Cr) 由 77 μmol/L 升高至 196 μmol/L, 血钾(K) 由 4.2 mmol/L



图1 患者治疗前后照片 A~C:治疗前患者小腿、大腿和背部;D~F:治疗后患者小腿、大腿和背部

升高至 5.1 mmol/L, 乳酸脱氢酶(LD) 364 U/L, 白蛋白(Alb) 35 g/L, N 末端脑钠肽原(NT-proBNP) 2 049 ng/L 升高至 10 377 ng/L; 凝血、感染四项(含乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体、人类免疫缺陷病毒抗体、梅毒初筛)、结核菌素试验(PPD)、 γ -干扰素释放试验(TB-SPOT)均正常范围; 免疫球蛋白 3 项(常规送检): IgG 2.41 g/L, IgA 2.18 g/L, IgM 1.58 g/L; 补体 2 项: C3 0.232 g/L, C4 0.003 g/L; 类风湿因子(RF) 462.9 U/ml; 抗核抗体(ANA), 抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、抗 ENA 抗体谱均阴性; 抗角蛋白抗体(AKA)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)、抗核周因子抗体(APF)阴性; 抗磷脂抗体谱、狼疮抗凝物、抗人球蛋白试验阴性; 单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)证据方面(常规送检): 血清蛋白电泳: α 1 6.6%, α 2 11.9%, γ 6.4%; 血清免疫固定电泳阴性; 尿免疫固定电泳: F- κ (+); 影像学检查: 泌尿系超声、妇科超声及双下肢深静脉超声未见异常; 复查胸部 CT 提示双肺多发索条斑片影、双侧胸腔积液及心包积液; 针对胸腔积液行床旁超声定位: 右侧胸腔见液性暗区, 深约 6.8 cm, 内见肺叶漂浮, 离体表过近, 不宜定位。左侧胸腔见液性暗区, 深约 3.0 cm, 量少不宜定位。超声心动图: 左室射血分数 48%, 中量心包积液, 左室收缩功能轻度减低, 左房增大, 二尖瓣轻度关闭不全, 下腔静脉增宽, 吸气

变化率 < 50%。因临床高度怀疑淋巴瘤增殖性疾病, 入院后完善针对性检查: 外周血流式: B 细胞占淋巴细胞的比例为 68.1%, 表达 CD19, CD5, CD23, CD22, CD25, HLA-DR, κ +, 弱表达膜表面免疫球蛋白(sIg), CD20, 不表达 FMC7 (B 淋巴细胞绝对值 < $5.0 \times 10^9/L$) (骨髓流式免疫分型与此相符); PET-CT: 全身多发肿大淋巴结, 代谢增高; 双肺多发索条斑片影, 部分代谢轻度增高, 双肺野弥漫性代谢略增高; 肝脾大, 双侧胸腔积液、心包积液, 考虑血液系统恶性病变可能性大。骨髓涂片: 淋巴细胞比例增高, 部分淋巴细胞较正常淋巴细胞稍大, 胞浆稍多、灰蓝色, 有伪足突出, 考虑淋巴瘤骨髓侵犯。骨髓活检 3 次: 均未见有意义提示。骨髓 TCR 重排: 检测到 TCRB 基因重

排克隆; 骨髓 IgH 重排: 检测到 IgVH、IgDH、IgK 基因重排克隆。拟行淋巴结活检因取材困难而未施行。结合患者典型的流式检测结果、多发淋巴结肿大且外周血 B 淋巴细胞 < $5 \times 10^9/L$, 考虑患者可诊断为小 B 细胞淋巴瘤(Ann Arbor IVB 期), 但该诊断难以解释病情全貌。

患者在上述诊治过程中病情急剧恶化出现多器官功能衰竭: I 型呼吸衰竭且需无创通气支持; 无尿, 肌酐迅速升高, 因患者拒绝插管、肾脏替代等有创治疗措施, 需强制利尿(呋塞米注射液 480~720 mg/d), 亟需有效治疗逆转病程。结合患者皮肤紫癜、肾脏受累、补体特别是 C4 显著降低、类风湿因子阳性, 存在基础淋巴瘤性肿瘤性疾病, 故临床高度怀疑冷球蛋白血症的可能, 遂完善相关检查: 血浆离心后, 低温下可见沉淀析出, 复温后溶解(图 2), 提示存在冷球蛋白。经进一步实验室检测证实为 I 型冷球蛋白血症(IgM κ 型, 定量 3.46 g/L)。进一步的皮疹活检病理亦提示白细胞碎裂性血管炎, 符合冷球蛋白血症皮肤受累表现。据此完善诊断为小 B 细胞淋巴瘤继发 I 型冷球蛋白血症, 并迅速加用利妥昔单抗 375 mg/m² 每周 1 次, 共 4 次治疗, 患者皮疹随后逐渐消退(图 1D~F)、淋巴结缩小、喘憋症状消失、肺部病变明显改善(图 3)、尿量恢复、复查超声心动提示仅余少量心包积液。实验室指标

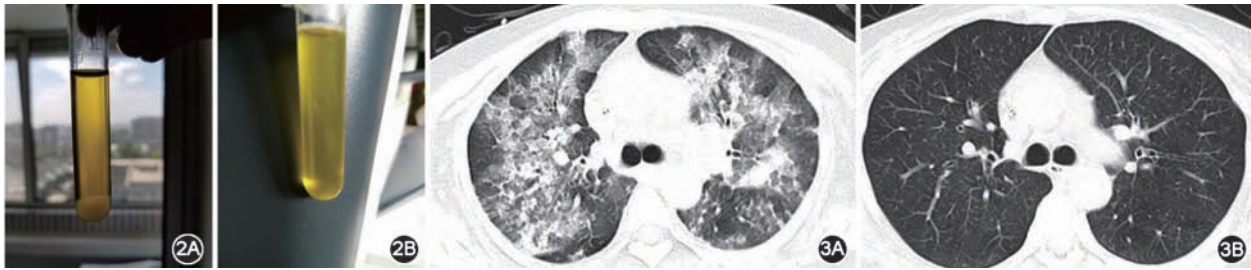


图2 冷球蛋白定性测定照片 2A:低温下冷球蛋白沉淀;2B:复温后冷球蛋白溶解 图3 患者胸部CT检查结果 3A:治疗前;3B:使用利妥昔单抗治疗后

方面,血红蛋白及血小板恢复正常,补体升高。复查冷球蛋白定量为0.30 g/L。随访6个月,患者无发热、皮疹,血象正常(淋巴细胞绝对值正常范围),复测冷球蛋白定量持续正常。由于患者荧光原位杂交技术(FISH)检测结果提示存在17p13.1缺失(p53)(47%),就诊时依鲁替尼仍未上市,且受到经济条件及供者制约,经我院血液科专业组多次讨论后,利妥昔单抗治疗后以随诊观察为主,暂未加用其他针对淋巴瘤的治疗。

诊断难点:

- 虽然本例患者的基础疾病诊断并不困难,但其最突出的临床表现为冷球蛋白血症所致。
- 冷球蛋白检测对标本送检条件有要求,并非临床常规开展的项目,有时因此会被漏诊。
- 对于多系统受累,临床怀疑冷球蛋白血症的患者,有必要进行冷球蛋白定性检测。

启示:

- 对于临床上以皮肤紫癜、肾脏受累等多系统累及的表现起病,且有补体下降或类风湿因子阳性的患者,鉴别诊断时需考虑冷球蛋白血症的可能。
- 淋巴瘤性除肿瘤自身表现外,常可合并多种免疫相关损害,包括冷球蛋白血症,严重时可能导致全身多系统受累甚至危及患者生命。提高对这些并发症的认识,做到早期识别并能给予及时有效的治疗。

分析与讨论

本例临床特点为:中老年女性,慢性病程,病初表现有皮肤紫癜、发热和淋巴结肿大。病程中出现肺部病变、心功能不全、多浆膜腔积液,且迅速出现

呼吸衰竭、急性肾损伤。患者存在外周血淋巴细胞增多、多发淋巴结/肝脾肿大、骨髓涂片考虑“淋巴瘤骨髓侵犯”,TCR/IgH重排提示克隆性证据,流式检测慢性淋巴细胞白血病积分为4分^[1](典型的慢性淋巴细胞白血病/小B细胞淋巴瘤积分为4~5分),虽然多次骨髓活检没有获得有帮助的结果,但现有的证据支持小B细胞淋巴瘤的诊断,而且该诊断也可解释实验室检查发现M蛋白的情况。但仔细分析患者的临床表现,显然单依靠此诊断,还无法解释病情全貌。

患者突出的表现为多系统受累。心脏方面:大量心包积液、射血分数降低、NT-proBNP升高;肺脏方面:双肺多发索条斑片影、较大量双侧胸腔积液;肾脏方面:肾小球来源血尿、少量蛋白尿、急性肾损伤;皮肤:紫癜样皮疹,病理提示为白细胞碎裂性血管炎;其他:病史中曾有“右膝滑膜炎”和肌力下降。上述表现均难以仅用惰性淋巴瘤解释。入院后针对常见的可引起发热、多浆膜腔积液、多系统受累的疾病,如结缔组织病、结核等进行了排查,均未有阳性发现。但患者补体下降、类风湿因子阳性以及存在M蛋白的证据,高度提示冷球蛋白血症的可能。经过完善相关检查以及皮肤病理证实为白细胞碎裂性血管炎,最终得以确诊^[2]。

冷球蛋白是指能够在低于体温条件(37℃)下自发沉淀(该现象被称为冷沉淀),而在血液复温后能够重新溶解的蛋白,通常为免疫球蛋白及补体成分。虽然狭义的冷球蛋白血症是指在血清中存在冷球蛋白的情况,但由于冷球蛋白成分遇冷会发生沉淀,而这些免疫复合物沉积在中-小血管(可涉及各器官系统),则会引起累及多系统的炎症反应,而与此相关的临床炎症综合征,则常被视为较为广义的冷球蛋白血症,也被称为“冷球蛋白血症综合征”或“冷球蛋白血症血管炎”^[3-5]。目前,一般根据冷球蛋白的性质(单克隆或多克隆免疫球蛋白)将

冷球蛋白血症分为 3 型 (I~III 型), 并可继发于不同类型的基础疾病, 如 I 型冷球蛋白血症的冷球蛋白为单克隆免疫球蛋白, 常见于淋巴浆细胞疾病。冷球蛋白的检测对保温要求较高, 常规非保温送检样品时, 冷球蛋白在送检过程中已经析出, 此时送检血清蛋白电泳和免疫固定电泳都很难再得到阳性结果 (如本例), 并非临床常规开展的项目, 因此常常会漏诊。由于冷球蛋白的定性检测较为简单 (仅需离心机、冰箱和水浴锅), 若临床发现疑似患者, 即使所在医院的检验科若无法开展冷球蛋白检测, 也可以利用简单的设备较为方便地进行冷球蛋白定性 (低温下沉淀, 复温后溶解)。冷球蛋白的种类鉴定和定量有一定技术难度, 若前述定性检查有阳性提示, 可以考虑送检标本至有条件的实验室。

本患者经定性、定量及冷球蛋白种类鉴定, 确诊为 I 型冷球蛋白血症。该诊断一方面能够解释患者多系统受累的情况, 另一方面该型冷球蛋白血症常继发于淋巴增殖性疾病, 与其基础的小 B 细胞淋巴瘤吻合, 能够采用“一元论”解释患者全貌。由于患者临床进展迅速, 出现呼吸衰竭和急性肾损伤, 亟需采用有效的治疗逆转病情, 挽救生命。在治疗方面, 我们考虑冷球蛋白血症是导致患者多系统受累并威胁其生命的最重要问题, 而其背后的小 B 细胞淋巴瘤为一种惰性淋巴瘤, 并非需要急于治疗的靶点。故在糖皮质激素效果不明显的情况下, 加用利妥昔单抗治疗, 疗效显著。由于冷球蛋白多为 B 淋巴细胞产生的免疫球蛋白, 故利妥昔单抗是目前针对冷球蛋白血症较为有效的治疗手段^[6]。患者经利妥昔单抗治疗后, 临床症状、体征改善明显, 且冷球蛋白浓度降至测不出, 提示治疗有效。后续就是否有必要针对其惰性淋巴瘤进行化疗, 可能尚存争议。有医师认为患者最突出的临床表现为与冷球蛋白血症相关, 冷球蛋白血症经治疗和控制后, 患者基础的惰性淋巴瘤可能已无治疗指征, 后续化疗可能并不能改善总生存, 且增加风险和花费^[7]; 另一方面, 有医师认为针对基础疾病 (惰性淋巴瘤) 的治疗, 是治疗冷球蛋白血症的重要手段^[8]。患者 FISH 检测提示存在 17p13.1 缺失 (p53), 为高危患者^[9], 可考虑异基因造血干细胞移植, 而该患

者受到经济条件及供者制约, 暂无条件接受异基因造血干细胞移植, 故采用利妥昔单抗控制冷球蛋白血症后, 暂未针对小 B 细胞淋巴瘤进行后续化疗。随访半年, 患者无临床症状, 淋巴细胞绝对值始终保持在正常范围, 肝脾未进一步增大, 观察随访中。

综上所述, 即使基础疾病诊断明确, 但对于该诊断无法解释的临床表现或实验室异常发现, 亦应充分重视、细致分析, 寻找潜在的其他问题, 以期帮助患者、挽救生命。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 李建勇, 邱录贵. 中国慢性淋巴细胞白血病患者诊断与治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(2): 141-144. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-2727.2010.02.020.
- [2] Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. The cryoglobulinaemias [J]. Lancet, 2012, 379(9813): 348-360. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0.
- [3] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference [J]. Arthritis Rheum, 1994, 37(2): 187-192. DOI: 10.1002/art.1780370206.
- [4] Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1999, 13(6): 1315-1349. DOI: 10.1016/S0889-8588(05)70129-5.
- [5] Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis [J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(12): 2507-2516. DOI: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2507::AID-ANR2>3.0.CO;2-#.
- [6] Terrier B, Launay D, Kaplanski G, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62(12): 1787-1795. DOI: 10.1002/acr.20318.
- [7] Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group [J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(10): 861-868. DOI: 10.1093/jnci/91.10.861.
- [8] Gimeno E, Sorlí L, Serrano S, et al. Monoclonal cryoglobulinemia: the first manifestation of gastric marginal B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) [J]. Leuk Res, 2006, 30(11): 1465-1466. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.12.024.
- [9] Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia [J]. N Engl J Med, 2000, 343(26): 1910-1916. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602.

(收稿日期: 2019-10-17)

(本文编辑: 周阳)