

疑难病例析评

第517例 喘憋—紫癜—肢端麻木—黑便

何昆¹ 张昀² 张炎³ 曾学军²

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内科,北京100730;²中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院普通内科,北京100730;³中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院血液内科,北京100730

通信作者:张昀, Email: zykmpl@163.com

【摘要】 冷球蛋白血症因血清中存在冷球蛋白而成为一种症候群,病理机制为免疫复合物在血管壁沉积并激活补体所致的小血管炎,可继发于多种疾病。本文报道一例以喘憋、紫癜、肢端麻木和黑便为主要表现的继发于血液病可能性大的冷球蛋白血症患者,其有罕见的心脏受累。本文结合相关文献,对该类疾病临床特点、诊疗思路、预后及病因机制初步探讨,旨在提高临床医生对冷球蛋白血症及其心脏受累这一罕见临床表现的认识。

【关键词】 冷球蛋白血症; 心脏受累; 淋巴瘤

基金项目:北京市首都卫生发展科研专项项目(2018-1-4012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200421-01264

病历摘要

患者女,54岁,主因“喘憋、紫癜、肢端麻木6个月,黑便10余天”于2019年3月28日入院。2018年9月患者无诱因出现活动后喘憋,夜间不能平卧,伴双下肢对称可凹性水肿及胫前紫癜,一过性双膝关节疼痛,四肢远端袜套样麻木,间断手足抽搐,逐渐加重伴发热、咳黄痰、痰中带血。外院血常规:血红蛋白77 g/L,白细胞、血小板正常;尿常规+沉渣:潜血(+++),蛋白(+~++);血肌酐(Scr)167 μmol/L,血钙1.33 mmol/L;肌钙蛋白(cTnI)0.039 μg/L[参考值(后同):<0.017 μg/L],氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)>35 μg/L;超敏C反应蛋白(hsCRP)38.99 mg/L;感染及免疫相关指标均阴性[未查补体、类风湿因子(RF)];超声心动图:左室射血分数40%~50%,左室室间隔中间段至心尖段运动幅度明显减弱至消失;胸腹盆CT平扫:双肺炎性病变可能,不排除合并肺水肿,双侧胸腔积液,心包积液,盆腔积液;骨扫描:大致正常。加用呋塞米利尿、西地兰强心,哌拉西林钠他唑巴坦钠静脉输液抗感染及补钙补维生素D、补铁输血等治疗,浮肿、喘憋改善,痰液性状好转,仍有发热、皮肤紫癜,新发右肘及双踝关节肿痛,Scr 277 μmol/L;肘关节CT:右肘关节周围软组织肿胀。诊为成人斯蒂尔病

(AOSD),予甲泼尼龙(40 mg/次、1次/d、5 d,静脉滴注),序贯甲泼尼龙(40 mg/次、1次/d,口服;患者体重约45 kg)。后体温正常,喘憋、紫癜、关节肿痛好转,复查Scr 170 μmol/L,准予出院。出院后甲泼尼龙规律减量,2019年2月(甲泼尼龙减量至20 mg/次、1次/d,口服)浮肿、喘憋症状再发,伴间断咯血丝痰,外院查血清免疫固定电泳:IgMκ型单克隆免疫球蛋白(M蛋白)阳性;骨髓涂片:增生活跃,粒红比2.57:1,成熟浆细胞占1%,淋巴细胞占8%;骨髓流式细胞术免疫分型:约0.08%单克隆浆细胞及0.35%单克隆B淋巴细胞。10余天前开始解黑便,100 ml/次、1次/d,内科保守治疗后好转,可进半流食。现为进一步诊治收住院。病程中有可疑雷诺现象,否认光过敏、脱发、口干、眼干,体重下降20 kg。既往史:2012年4月因“发现颈部肿物1月”外院全身麻醉下行甲状腺全切+左侧中央淋巴结清扫术,术后病理符合甲状腺弥漫大B细胞淋巴瘤(生发中心型),6疗程CHOP(环磷酰胺、表柔比星、长春地辛、泼尼松)化疗后复查无复发。术后遗留甲状腺功能减退症及甲状旁腺功能减退症,长期服用左甲状腺素片,未规律补充钙剂和维生素D制剂。个人史:曾有接触“甲醛、盐酸”。月经婚育及家族史无殊。入室查体:体温36.5℃,血压127/80 mmHg(1 mmHg=0.133kpa),心率96次/min,呼吸20次/min,

体质指数(BMI)18.7 kg/m², 30°高枕卧位, 贫血貌, 无紫癜、瘀斑, 浅表淋巴结未及, 舌体无肿大, 颈静脉充盈, 颈部可及术后瘢痕, 胸骨无压痛, 双下肺可及少量湿啰音, 肝脾肋下未及, 双下肢踝部轻度可凹性水肿, 双足背针刺觉减退, 余查体无殊。血气分析: pH 7.44, PCO₂ 34 mmHg, PO₂ 78 mmHg。血常规: 血红蛋白 78 g/L, 白细胞、血小板正常; 血乳酸脱氢酶 494 U/L, 血钙 1.73 mmol/L, 血磷 1.25 mmol/L, 甲状旁腺素 12.9 ng/L; 红细胞沉降率(ESR)26 mm/1 h, hsCRP 79.65 mg/L。免疫球蛋白 3 项: IgG 3.30 g/L(7.00~17.00 g/L), IgA 0.66 g/L(0.70~4.00 g/L), IgM 1.99 g/L(0.40~2.30 g/L); 补体 C4 0.001 g/L(0.1~0.4 g/L), 补体 C3 1.130 g/L(0.73~1.46 g/L); RF 366 000 U/L(0~20 000 U/L); 抗核抗体、抗可溶性抗原(ENA)抗体、系统性血管炎 3 项、抗磷脂抗体谱、狼疮抗凝物、抗人球蛋白实验、抗肾小球基底膜(GBM)抗体等免疫相关指标阴性。丙肝抗体等输血 8 项、丙型肝炎病毒核酸、巨细胞病毒核酸、EB 病毒核酸、外周血培养、降钙素原、淋巴细胞混合培养+干扰素测定等感染相关指标阴性。胸部高分辨 CT(图 1): 双肺多发磨玻璃影, 肺水肿不排除, 双侧胸腔积液, 心影增大, 心包积液。内分泌会诊: 低钙血症为术后甲状旁腺功能减退所致。心脏方面: cTnI 0.079~0.090 μg/L(0~0.056 μg/L), NT-proBNP>35 mg/L, 脑利钠肽(BNP)>5 000 ng/L。心电图: 窦性心律, V2-V6 及 I、AVL 导联 T 波低平或双相, 无动态演变, 无肢导低电压表现。超声心动图: 心肌病变, 心肌回声增强, 左室侧后壁运动明显减低, 余室壁运动普遍减低, 左室收缩功能轻度减低, 左室射血分数 48%, 左房增大, 余房室内径正常, 左室顺应性减低, 肺动脉收缩压 45 mmHg, 微量心包积液。肾脏方面: 尿常规+沉渣: 蛋白 1.0 g/L, 红细胞 200/μl, 异形 70%; 24 h 尿总蛋白定量 1.95 g; 血白蛋白 36 g/L, SCr 151 μmol/L; 泌尿系超声: 左肾长径 9.9 cm, 右肾长径 10.9 cm, 双肾皮质回声稍增

强。消化道方面: 便潜血 1 次阳性, 3 次阴性; 肠系膜血管超声大致正常; 胃镜因患者及家属顾虑较大未行。神经系统方面: 肌电图: 上下肢周围神经损害; 上下肢皮肤交感反应异常; 血液方面: 血清蛋白电泳: M 蛋白 0.50 g/L; 血免疫固定电泳及游离轻链 2 项: IgMκ 型 M 蛋白阳性; 尿免疫固定电泳 3 项: 尿游离轻链 κ 链弱阳性; 血涂片阴性; 血冷球蛋白: 定性 II 型, 单克隆成分为 IgMκ, 定量 0.062 6 g/L(0~1 g/L); 骨髓涂片: 大致正常, 未见淋巴样浆细胞; 骨髓流式细胞术免疫分型阴性; 骨髓活检: 可见个别浆细胞浸润, 刚果红染色阴性, MYD88 L265P 基因突变阴性。甲状腺超声: 术后改变; PET/CT: 未见异常摄取。多科会诊考虑 II 型冷球蛋白血症诊断明确, 惰性 B 细胞淋巴瘤不排除, 2019 年 4 月 20 日予第 1 疗程 DRC 方案化疗, 具体为: 美罗华(600 mg/次, d0, 静脉滴注)、地塞米松(20 mg/次, d1, 静脉滴注)、环磷酰胺(100 mg/次, 2 次/d, d1~5, 口服)。浮肿、喘憋、咯血症状明显缓解, 肢体麻木部分好转。复查血 Ig3 项、RF、补体 C4、M 蛋白、Scr、cTnI、Nt-proBNP、BNP 等指标均呈改善趋势。

分析与讨论

冷球蛋白是一种 37 °C 以下发生沉淀、37 °C 复溶解的球蛋白。1933 年在 1 例多发性骨髓瘤的患者中首先观察到这一现象^[1]。1947 年冷球蛋白第一次被定义并逐渐在多种疾病中被报道^[2]。冷球蛋白血症因血清中存在冷球蛋白而成为一种症候群, 病理机制为免疫复合物在血管壁沉积并激活补体所致的小血管炎。根据免疫球蛋白的组成, 冷球蛋白血症可分为 3 型: I 型为单克隆免疫球蛋白, 通常是 IgG 或 IgM, 很少是 IgA 或游离轻链, 可见于 B 细胞谱系的恶性肿瘤如多发性骨髓瘤(MM), 华氏巨球蛋白血症(WM), 慢性淋巴细胞白血病(CLL)等^[3-5]; II 型为单克隆 IgM 和多克隆 IgG 的混

合型, 其中 IgM 具有抗自身 IgG 活性的单克隆 RF, 最常见病因为丙型肝炎, 其余病因包括其他感染(如乙型肝炎和获得性免疫缺陷综合征), 结缔组织病(CTDs)及淋巴增殖性疾病^[6]; III 型是多克隆的 IgM 和多克隆的 IgG, 常继发于 CTDs 或感染, II 和 III 型称为混合型冷球蛋白血症^[7]。几乎所有冷球蛋白血症患者均有皮

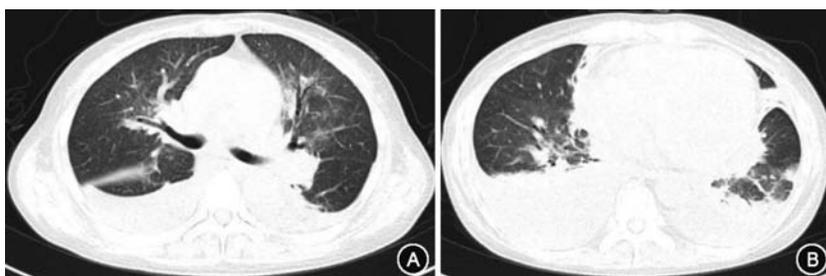


图 1 2019 年 4 月 9 日患者胸部高分辨 CT 检查结果 A: 双肺多发磨玻璃影, 双侧胸腔积液; B: 双侧胸腔积液, 心影增大

诊断难点:

- 冷球蛋白血症较为少见,心脏受累更为罕见,临床医生认识往往有限,易漏诊或误诊。
- 冷球蛋白血症需排查继发病因,本例患者为 II 型冷球蛋白血症,伴诸多血液病相关临床表现,未见明确结缔组织病及感染相关证据,故考虑继发于血液病可能性大。

启示:

- 当患者出现系统性小血管炎表现,尤其合并难以解释的高滴度类风湿因子及持续低补体血症,需怀疑冷球蛋白血症。
- 血冷球蛋白测定有助于明确诊断及分型,同时需结合临床排查继发病因。
- 心脏受累是预后不良因素之一,早期针对冷球蛋白血症给予积极免疫抑制治疗可以逆转心脏病变。

肤黏膜损伤,其中 90%~95% 表现为双下肢红色斑疹或紫癜样皮疹,其他皮肤表现包括雷诺现象、网状青斑、皮肤溃疡甚至坏疽,更多见于 I 型冷球蛋白血症^[8-9]。皮肤外表现包括周围神经病变,关节痛,肾小球肾炎等,辅助检查示 M 蛋白阳性,难以解释的高滴度 RF 及持续低补体血症,血冷球蛋白测定有助于明确诊断。不同类型冷球蛋白血症临床表现存在部分差异性,具有一定鉴别意义。I 型冷球蛋白血症在冷球蛋白浓度较高时可引起高黏滞血症表现(如口鼻出血、视物模糊、突发耳聋等),而混合型可出现相对少见的脏器受累(如心脏、肺部、消化道及中枢神经),补体 C4 水平明显减低,补体 C3 水平通常不受影响或略微减少^[4, 10-14]。

本例患者为中年女性,既往有甲状腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤病史,本次既有冷球蛋白相应典型系统受累表现,又包含 II 型冷球蛋白血症相关少见脏器受累(明确心脏受累,肺部和消化系统受累不排除),足量激素治疗后病情部分改善,减量后反复,辅助检查示单克隆 IgMκ 阳性,高滴度 RF,持续低补体血症(C4 水平明显减低,C3 正常),血冷球蛋白测定明确为 II 型冷球蛋白血症。继发因素方面:患者既往有甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤基础,本次起病后外院骨髓活检示少量浆细胞浸润,流式细胞学可见单克隆淋巴样浆细胞,我院相应检查虽然复查阴性,但期间曾应用激素治疗,结合丙肝、乙肝等

感染指标及免疫相关指标均阴性,仍考虑血液病相关可能性大,惰性 B 细胞淋巴瘤不排除。此外,有研究报道部分冷球蛋白血症患者多年后亦可进展为淋巴瘤^[13, 15]。非感染性 II 型冷球蛋白血症相关治疗方案暂缺乏大宗循证医学证据,目前主要由血液科或免疫科专科医师制定,不同的学科治疗理念可能有所侧重。除针对冷球蛋白血症继发病因治疗以外,还需根据靶器官受累范围和严重程度针对性地选择免疫抑制治疗方案及强度。主要免疫抑制治疗方式包括大剂量糖皮质激素,环磷酰胺,美罗华及血浆置换^[16-17]。对于本例患者,有明确重要脏器受累,足量糖皮质激素治疗效果欠佳,且病因方面不排除继发于惰性 B 细胞淋巴瘤,故初始治疗选择美罗华联合糖皮质激素和环磷酰胺的 DRC 方案^[18]。

冷球蛋白血症心脏受累较为罕见,截至目前,已有文献报道几乎均为混合型冷球蛋白血症,仅北京协和医院血液内科曾报道 1 例 I 型冷球蛋白血症心脏受累^[19]。Terrier 等^[12]在 2013 年对 165 例丙肝相关混合型冷球蛋白血症患者进行回顾性研究,发现其中 7 例(4%)有心脏受累,均为 II 型冷球蛋白血症,以胸痛、充血性心衰为主要表现(各 4 例),心脏成像提示 5 例为扩张型心肌病,1 例为肥厚型心肌病。进一步行多因素分析示:(1)心脏受累的丙肝相关混合型冷球蛋白血症患者更易发生 B 细胞淋巴瘤($OR=18.1, 95\%CI: 2.8\sim 116.7, P=0.0023$)和胃肠受累($OR=14.6, 95\%CI: 2.0\sim 104.9, P=0.0078$);(2)心脏受累和无心脏受累的患者相比较,6 个月、1 年、2 年生存率分别为 86% 和 99%, 71% 和 96%, 48% 和 90%($HR=5.01, P=0.003$);(3)在早期针对冷球蛋白血症给予积极免疫抑制治疗后所有心脏情况均是可逆的。这 7 例心脏受累患者除予抗丙肝病毒治疗以外,均接受糖皮质激素治疗,中位剂量为泼尼松 60 mg/d,同时联合其他免疫抑制治疗,其中联合美罗华单药 3 例,联合环磷酰胺单药 1 例,联合美罗华、环磷酰胺,美罗华、血浆置换,美罗华、环磷酰胺、血浆置换各 1 例。此外,其中 4 例患者曾行冠状动脉造影术,结果未见明显异常^[12]。本例患者冷球蛋白类型为混合型,免疫抑制治疗方案选取美罗华、地塞米松、环磷酰胺,病情治疗后明显好转,与 Terrier 等^[12]的报道大致相符。不同的是本例冷球蛋白血症倾向继发于血液系统疾病可能。其他冷球蛋白血症心脏受累相关报道均为个案报道,其中 2 例死亡患者尸检证实冠状动脉存血管炎性改

变,提示冷球蛋白可能通过介导冠状动脉微循环障碍引起心脏病变^[20-22]。

综上所述,具有系统性小血管炎表现的患者,尤其合并难以解释的高滴度 RF 阳性及持续低补体血症,需警惕冷球蛋白血症。血冷球蛋白测定有助于明确诊断及分型,同时需结合临床寻找继发病因。心脏受累是预后不良因素之一,但在早期针对冷球蛋白血症给予积极的免疫抑制治疗可以逆转心脏病变,具体方案可考虑糖皮质激素联合其他免疫抑制治疗,包括美罗华、环磷酰胺及血浆置换,必要时可多项联合应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease [J]. *Med Clin Johns Hopkins Univ Hosp*, 1933;52:156-165.
- [2] Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins; unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin) [J]. *Am J Med Sci*, 1947, 214(4): 410-415. DOI: 10.1097 / 00000441-194710000-00009.
- [3] Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, et al. The cryoglobulins: an overview[J]. *Eur J Clin Invest*, 2001,31(7):628-638. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2001.00824.x.
- [4] Harel S, Mohr M, Jahn I, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases[J]. *Br J Haematol*, 2015,168(5):671-678. DOI: 10.1111/bjh.13196.
- [5] Terrier B, Karras A, Kahn JE, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2013, 92(2): 61-68. DOI: 10.1097 / MD.0b013e318288925c.
- [6] Terrier B, Karras A, Kahn JE, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2013, 92(2): 61-68. DOI: 10.1097 / MD.0b013e318288925c.
- [7] Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2001, 80(4): 252-262. DOI: 10.1097 / 00005792-200107000-00004.
- [8] Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias[J]. *QJM*. 1995,88(2):115-126.DOI:10.1056/NEJM198711193172103.
- [9] Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases[J]. *Am J Med*, 1974, 57(5): 775-788. DOI: 10.1016 / 0002-9343(74) 90852-3.
- [10] Amital H, Rubinow A, Naparstek Y. Alveolar hemorrhage in cryoglobulinemia—an indicator of poor prognosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*. 2005, 23(5): 616-620. DOI: 10.1186 / 1471-2474-6-46.
- [11] Usuda H, Emura I, Naito M. Crystalglobulin-induced vasculopathy accompanying ischemic intestinal lesions of a patient with myeloma[J]. *Pathol Int*, 1996,46(2):165-170. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1996.tb03594.x.
- [12] Terrier B, Karras A, Cluzel P, et al. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(2): 265-272. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.028.
- [13] Néel A, Perrin F, Decaux O, et al. Long-term outcome of monoclonal (type I) cryoglobulinemia[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(2):156-161. DOI: 10.1002/ajh.23608.
- [14] Hebert LA, Cosio FG, Neff JC. Diagnostic significance of hypocomplementemia[J]. *Kidney Int*, 1991, 39(5): 811-821. DOI: 10.1038/ki.1991.102.
- [15] Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2004, 33(6): 355-374. DOI: 10.1016 / j. semarthrit.2003.10.001.
- [16] De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(3): 843-853. DOI: 10.1002/art.34331.
- [17] Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey[J]. *Blood*, 2012, 119(25):5996-6004. DOI: 10.1182/blood-2011-12-396028.
- [18] Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia [J]. *Blood*, 2017, 129(3): 289-298. DOI: 10.1182 / blood-2016-09-719773.
- [19] Cao XX, Tian Z, Lin L, et al. Successful treatment of type I cryoglobulinemic vasculitis with cardiac involvement[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(3): 343. e1-e3. DOI: 10.1016 / j. cjc. 2017. 12.018.
- [20] Bragagni G, Baldini A, Bianconcini M. Heart failure as clinical onset of essential mixed cryoglobulinemia[J]. *Minerva Med*, 1998,89(7-8):283-286.
- [21] Karras A, Potier L, Reboux AH, et al. Cryoglobulin-induced cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(7): e13. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.042.
- [22] Maestroni A, Caviglia AG, Colzani M, et al. Heart involvement in essential mixed cryoglobulinemia[J]. *Ric Clin Lab*, 1986, 16(2):381-383. DOI: 10.1007/BF02909365.

(收稿日期:2020-04-21)

(本文编辑:周阳)