

## 以微血管栓塞为首发表现晶体型冷球蛋白血症一例 报告并文献复习

费阳<sup>1</sup> 陆捷<sup>1</sup> 张洪波<sup>1</sup> 李登举<sup>2</sup> 唐宁<sup>1</sup>

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科,武汉 430030;<sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,武汉 430030

通信作者:唐宁,Email:tonyjesus@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.012

### A case of cryocryoglobulinemia with microvascular embolization as the first manifestation and literature review

Fei Yang<sup>1</sup>, Lu Jie<sup>1</sup>, Zhang Hongbo<sup>1</sup>, Li Dengju<sup>2</sup>, Tang Ning<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; <sup>2</sup> Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Tang Ning, Email: tonyjesus@126.com

晶体型冷球蛋白血症是一种罕见的冷球蛋白血症,由于单克隆免疫球蛋白有序聚集为晶体排列导致微血管病变,因此通常较其他冷球蛋白血症有更严重的临床表现,危及患者生命。由于病例罕见且临床对其认识不足,容易误诊或漏诊。本文报道1例以皮肤微血管栓塞为首发表现的晶体型冷球蛋白血症病例。

#### 病例资料

患者,男,53岁,因“双下肢反复紫癜伴疼痛1年余,颜面、上肢紫癜1个月”收入院。患者于入院前1年余双下肢出现瘀点、瘀斑、糜烂及溃疡,伴明显疼痛,就诊于当地医院考虑“糖尿病并发症”予以相应治疗,略好转,仍反复发生。2018年10月患者双侧膝关节、双手背及颜面、耳廓出现瘀点、瘀斑,很快出现糜烂及小溃疡,伴明显疼痛,无明显发热、关节痛,无咳嗽、咯痰,无腹痛、腹泻等,就诊于外院,考虑“脉管炎可能”,未予特殊治疗。2018年11月于我院就诊,以“脉管炎”收入皮肤科。患者全身破损处大片结痂,仍有疼痛,左膝新发散在紫癜。患者既往患糖尿病8年余,目前胰岛素治疗。入院查体:体温36.6℃,心率69次/min,呼吸20次/min,血压145/86 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),双小腿屈侧、左大腿、双手背、双侧面颊及外耳廓见瘀点、瘀斑,部分融合成片,压之不褪色(图1A),散在黑色痂皮(图1B),余查体无特殊。冷凝集相关现象不明显。皮肤病理切片示成片表皮坏死伴表皮内脓疱形成,真皮内可见大量红细胞外渗,血管内血栓形成,血管外大量中性粒细胞核碎裂伴淋巴细胞浸润,血管壁未见典型纤维素样变性。

入院血常规检查:中性粒细胞比例为82.1%,RBC 3.92×10<sup>12</sup>/L,HGB 117 g/L,平均红细胞体积90.8 fl,平均血红蛋白



图1 患者皮肤瘀点、瘀斑(A)及黑色痂皮(B)

含量29.8 pg,PLT 101×10<sup>9</sup>/L。免疫学检查:补体C<sub>3</sub> 0.73 g/L, C<sub>4</sub> 0.03 g/L,凝血检查未见异常,抗磷脂抗体阴性,肝素-PF4抗体阴性,血管性血友病因子裂解蛋白酶活性正常。按糖尿病相关血管炎予泼尼松(10 mg,第1~3天)、环孢素A(150 mg/d)及他克莫司(6 mg/d)治疗,效果不佳。

在进行血常规检查时全血标本出现严重冷凝集,37℃水浴无法完全溶解,离心后血细胞与血清之间出现一层白色沉淀物,镜检可见短小梭状结晶(图2A),加入5%冰醋酸后结晶消失。血清37℃镜检可见片状分布晶体(图2B),4℃可见束状晶体聚集(图2C)。患者冷球蛋白测试阳性,即血清管4℃放置20 min呈白色凝集状态,37℃放置4 h沉淀物基本消失(图2D)。血清蛋白电泳显示γ区出现异常尖峰,提示特种蛋白阳性,血清免疫固定电泳结果提示,γ区有一条明显的单克隆丙种球蛋白条带,分型为IgG λ型M蛋白,在L泳道上方有一条较弱的游离λ型M蛋白条带。血清免疫球蛋白定量:37℃血清管:IgG 58.9 g/L、IgA 0.95 g/L、IgM 0.34 g/L。骨髓象:成熟红细胞缗钱状排列,浆细胞比例明显升高,胞体较小,胞质较少,核偏位,类圆形或不规则形,染色质浓集,核仁不明显。流式细胞术免疫分型:约16.03%细胞

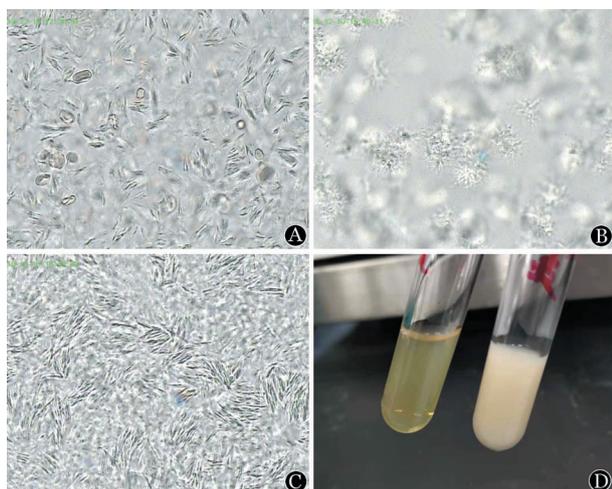


图 2 患者冷凝集相关现象  
A: 全血离心后血细胞与血清之间的白色沉淀物; B: 37 °C 血清镜检可见片状分布晶体; C: 4 °C 血清镜检可见束状晶体聚集; D: 4 °C 放置 20 min 血清呈白色凝集状态(右), 37 °C 时血清中未见沉淀物(左)

图 2 患者冷凝集相关现象

表型不正常, 考虑单克隆性异常浆细胞可能性大, 疑为单克隆性异常成熟 B 淋巴细胞占 0.7%, 余淋巴细胞未见明显异常淋巴细胞群, 髓系原始细胞比例偏高, 中性粒细胞各阶段皆可见, 未见明显发育模式异常, 单核细胞比例偏低。免疫组化染色: CD38、CD138 阳性; Bc1-2 阴性,  $\kappa$  阴性,  $\lambda$  阳性; CD3、CD20、CD56、BCMA、Ki-67 阴性, 考虑浆细胞骨髓瘤。

至此, 患者诊断为多发性骨髓瘤合并晶体型冷球蛋白血症。诊断明确后给予 VCD 方案化疗: 硼替佐米 2.2 mg, 第 1、4、8、11 天; 地塞米松 20 mg, 第 1~4、8~9、11~12 天; 环磷酰胺 400 mg, 第 2~5 天。治疗后患者一般情况可, 无新发瘀斑、瘀点。

### 讨论及文献复习

本例是临床实验室人员从标本冷凝集性状出发, 主动查找病因, 协助临床诊断的成功案例。本例患者骨髓瘤表现极不典型, 无常见的高钙血症、肾功能障碍及骨骼疾病等表现, 以晶体型冷球蛋白血症所致微血管栓塞为主要表现。

冷球蛋白是血清中含有的一种或多种免疫球蛋白, 其在温度低于 37 °C 时沉淀, 而在 37 °C 或更高温度时复溶。冷球蛋白分为三型<sup>[1]</sup>, I 型为单克隆冷球蛋白, II 型为含单一克隆球蛋白的混合型免疫球蛋白, III 型(25%~30%)为多株成分型免疫球蛋白。冷球蛋白主要通过沉积于微循环或引发免疫复合物沉积介导微血管炎, 导致机体组织器官损伤, 出现包括皮肤紫癜、肾损伤、关节痛等症状<sup>[2-3]</sup>。本例为单克隆 IgG  $\lambda$  型即 I 型冷球蛋白血症。与混合型冷球蛋白血症相比, I 型冷球蛋白性血管炎常导致更严重的皮肤受累, 并可能危及生命<sup>[4]</sup>, 因此经常需要积极行多药化疗, 早期诊断对限制进展性血管疾病和终末器官损害至关重要。

晶体型冷球蛋白最早于 1933 年报道, 在特定条件下冷球蛋白能自发形成晶体, 不同病例中晶体形态亦不同, 包括

针形、船形、立方体形和六边形等<sup>[5]</sup>。Wang 等<sup>[6]</sup>发现, 不同温度及浓度条件下可产生不同形态的冷球蛋白晶体, 与本例晶体析出情况一致。除血浆或血清中发现晶体外, 皮肤组织切片、外周血涂片、关节液、腹水和骨髓中也可发现冷球蛋白晶体<sup>[7-8]</sup>, 可作为早期诊断的线索之一。

回顾晶体型冷球蛋白血症相关文献, 结晶型冷球蛋白多为 IgG 型,  $\kappa$  和  $\lambda$  均可<sup>[1,7-16]</sup>。结晶形成可能与 IgG  $\kappa$  链 N-糖基化<sup>[12]</sup> 或者 IgG  $\lambda$  白蛋白免疫复合物<sup>[13]</sup> 生成相关。患者多有四肢面部皮肤紫癜、瘀点、瘀斑、血管栓塞表现, 可伴肾损伤、高血压、关节痛等其他临床表现<sup>[1,7-10,14]</sup>。患者血液微循环中出现晶体可能是诱发微血管血栓的原因之一, 一方面晶体沉积引起炎症改变, 另一方面晶体阻塞血管导致缺血性改变或坏死, 血管阻塞也可能与患者高血压相关。本例患者有皮肤症状, 肾功能基本正常, 也未出现关节痛等其他症状, 可能是疾病发现较早尚未累及其他器官。晶体型冷球蛋白血症多与多发性骨髓瘤相关<sup>[15]</sup>, 有些患者骨髓活检未见异常。晶体型冷球蛋白血症常导致严重并发症及死亡, 因此即使未发现血液系统肿瘤, 仍需积极治疗<sup>[14,16]</sup>。临床多采用硼替佐米、地塞米松以及环磷酰胺治疗, 病情危重时采用治疗性血浆置换<sup>[9-10,14,16]</sup>。治疗后患者临床症状多有所改善, 但存在严重并发症时, 常无法改变疾病进程<sup>[9-10,16]</sup>。

值得注意的是, 37 °C 血清管中的 IgG 浓度为 58.9 g/L, 患者入院时的球蛋白浓度为 29.6 g/L, 两者明显不符, 可能是样本的冷球蛋白在送检过程中析出影响了蛋白检测, 使得疾病诊断更具挑战性。建议患者在检验科采集血液标本, 立即上机。另外, 冷球蛋白血症患者多存在补体下降, 类风湿因子、抗核抗体阳性, 但本例患者未行类风湿因子检测且抗核抗体为阴性, 如遇此类病例, 建议检测类风湿因子以协助诊断。

以皮肤病、微血管血栓及血管炎为首表现的晶体型冷球蛋白血症在国内尚未见报道。因其缺乏典型的冷球蛋白血症表现且晶体混杂纤维蛋白时, 病理切片往往难以识别, 因此疾病的诊断非常具有挑战性<sup>[8-11]</sup>, 常被误诊、漏诊, 需格外注意。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Hegab DS, Sweilam MA. Cryoglobulinaemia in Egyptian Patients with Extrahepatic Cutaneous Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection [J]. *Dermatol Res Pract*, 2015, 2015: 182609. DOI: 10.1155/2015/182609.
- [4] Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(1):10-18. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835b15f7.
- [5] Dotten DA, Pruzanski W, Olin J, et al. Cryocrystalglobulinemia

- [J]. Can Med Assoc J, 1976, 114(10):909-912.
- [6] Wang Y, Lomakin A, Hideshima T, et al. Pathological crystallization of human immunoglobulins[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(33):13359-13361. DOI: 10.1073/pnas.1211723109.
- [7] Gammon B, Longmire M, DeClerck B. Intravascular crystal deposition: an early clue to the diagnosis of type 1 cryoglobulinemic vasculitis[J]. Am J Dermatopathol, 2014, 36(9):751-755. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31829ff8d9.
- [8] Kawaguchi T, Kariya Y, Matsuda M, et al. Crystalglobulinemia with fulminant course with cylinder-like bodies on peripheral blood smear [J]. Intern Med, 2014, 53(16):1847-1851. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1775.
- [9] Papo T, Musset L, Bardin T, et al. Cryocrystalglobulinemia as a cause of systemic vasculopathy and widespread erosive arthropathy [J]. Arthritis Rheum, 1996, 39(2):335-340. DOI: 10.1002/art.1780390225.
- [10] Avedschmidt SE, Farkash EA, Yamada C. A case of cryocrystalglobulinemia [J]. Transfusion, 2016, 56(7):1678-1679. DOI: 10.1111/trf.13528.
- [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.
- [12] Hashimoto R, Toda T, Tsutsumi H, et al. Abnormal N-glycosylation of the immunoglobulin G kappa chain in a multiple myeloma patient with crystalglobulinemia: case report[J]. Int J Hematol, 2007, 85(3):203-206. DOI: 10.1532/IJH97.06074.
- [13] Mills LE, Brettman LR, Jentoft JE, et al. Crystalloeryoglobulinemia resulting from human monoclonal antibodies to albumin [J]. Ann Intern Med, 1983, 99(5):601-604. DOI: 10.7326/0003-4819-99-5-601.
- [14] Abe N, Tomita T, Bohgaki M, et al. Crystalglobulinemia manifesting as chronic arthralgia and acute limb ischemia: A clinical case report [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(16):e6643. DOI: 10.1097/MD.0000000000006643.
- [15] Li C, Shao F, Yang Y, et al. Diffuse Infiltration of Multiple Myeloma With Initial Manifestation of Cavernous Sinus Syndrome Unveiled by 18F-FDG PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2019, DOI: 10.1097/RLU.0000000000002722.
- [16] DeLyria PA, Avedschmidt SE, Yamada C, et al. Fatal Cryocrystalglobulinemia With Intravascular and Renal Tubular Crystalline Deposits [J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(5):787-791. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.11.014.

(收稿日期:2019-02-16)  
(本文编辑:董文革)

## 间变大细胞淋巴瘤心脏受侵一例报告并文献复习

唐伟强<sup>1</sup> 周辉<sup>1</sup> 肖玲<sup>2</sup> 李亚军<sup>1</sup>

<sup>1</sup>湖南省肿瘤医院,中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院淋巴瘤血液内科,长沙 410013;

<sup>2</sup>中南大学基础医学院组织学与胚胎学系,长沙 410083

通信作者:周辉,Email:zhouhui9403@126.com

基金项目:长沙市科技计划(kq1706041);湖南省卫生计生委科技计划(B20180496);湖南省社会发展领域重点研发计划(2017SK2133)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.013

### An anaplastic cardiac large cell lymphoma: a cases report and literatures review

Tang Weiqiang, Zhou Hui, Xiao Ling, Li Yajun

<sup>1</sup>Department of Hematology and Lymphoma, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China; <sup>2</sup>Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Science, Central South University, Changsha 410083

Corresponding author: Zhou Hui, Email: zhouhui9403@126.com

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)由Stein等<sup>[1]</sup>于1985年首次提出,以细胞强表达Ki-1/CD30抗原及多形性大细胞增多为特征,占非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的2%左右,发病率在成人T细胞淋巴瘤亚型中列第3位<sup>[2-3]</sup>。ALCL结外疾病最常见部位是皮肤、骨骼、肺、肝脏和软组织,骨髓、中枢神经系统和胃

肠等器官受累较罕见<sup>[4]</sup>,ALCL累及心脏者极少见<sup>[5-10]</sup>。现对我院1例心脏受侵ALCL患者的临床资料进行分析,并进行文献复习,现报道如下。

#### 病例资料

患者,男,46岁,因“发现左上肢、左下肢肿块2个月余”