

# 以凝血功能障碍起病的浆细胞疾病4例报告并文献复习

## Plasma cell disease with coagulation dysfunction: four cases report and literature review

许玉玲(Xu Yuling), 刘莹(Liu Ying), 孙娜(Sun Na), 龙媛(Long Yuan), 罗军(Luo Jun), 程鹏(Cheng Peng)\*

广西医科大学第一附属医院血液内科, 南宁 530021

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

**摘要:**为提高对浆细胞疾病相关凝血功能障碍的认识,对4例以凝血功能障碍起病的浆细胞疾病的临床特征、实验室检查、诊治经过及转归进行分析,并复习相关文献。4例患者均有出血表现,通过检测凝血功能、凝血因子、抑制物水平、M蛋白及骨髓,患者诊断为浆细胞疾病导致的获得性凝血功能障碍。例1中年男性,诊断为原发性轻链型淀粉样变性、获得性凝血因子X缺乏症,予硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松(VCD)方案化疗,联合自体造血干细胞移植后缓解。例2青年男性,诊断为多发性骨髓瘤、获得性血管性血友病综合征,予硼替佐米、来那度胺、地塞米松(VRD)化疗,序贯二次自体造血干细胞移植术,随访患者无出血症状,原发疾病进展。例3老年男性,诊断为意义未明的单克隆免疫球蛋白血症、获得性凝血因子XI缺乏症,予硼替佐米治疗后好转。例4中年男性,诊断为具有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白病、获得性血友病A,予凝血酶原复合物治疗后血尿好转,强的松清除抑制物未见改善,以VCD方案治疗后缓解。浆细胞疾病部分病人以出血症状起病,表现为凝血功能障碍,诊断依赖病史和实验室检查,治疗以止血、治疗原发病为主。

**关键词:**浆细胞;凝血功能障碍;诊断;治疗

[中图分类号]R554

[文献标识码]A

[文章编号]1009-6213(2024)03-0125-06

DOI:10.3969/j.issn.1009-6213.2024.03.006

浆细胞疾病常以器官受累或M蛋白相关症状起病,活动性多发性骨髓瘤中单纯以血钙增高、肾功能损害、贫血、骨病(“CRAB”症状)起病的占74%,另外约20%以其他症状起病,6%同时伴有两种症状起病,而以凝血障碍或血栓起病的多发性骨髓瘤仅为2%<sup>[1]</sup>。因此本文报道4例以出血症状起病的浆细胞疾病并进行文献复习,提高对浆细胞疾病相关凝血功能障碍的认识。

### 1 患者资料

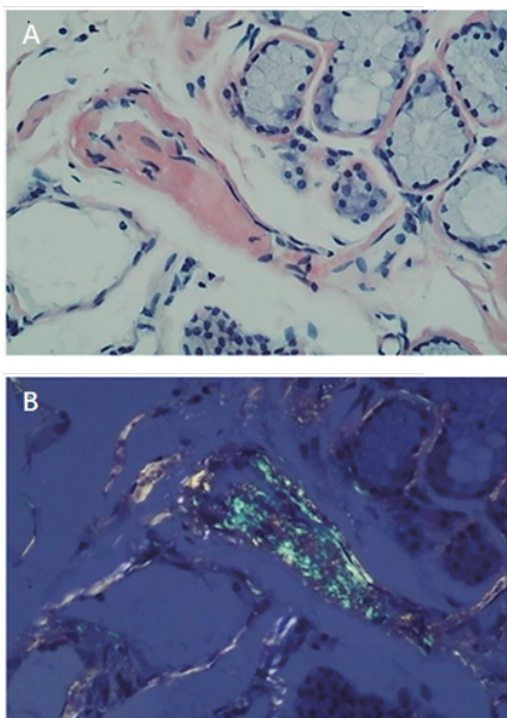
病例1:患者,男,51岁,因“反复牙龈出血1月”于2019年10月24日入院,入院前1个月牙龈出血量少,未予重视,2周前牙龈出血加重,予局部处理未见好转到我院就诊。既往否认出血病史及家族史。查体:牙龈可见活动性渗血,双下肢轻度凹陷性水肿。血常规:WBC  $8.80 \times 10^9/L$ , Hb 116.40 g/L, PLT  $282.30 \times 10^9/L$ 。尿常规:尿蛋白++,镜下红细胞0~2/HP。24 h尿蛋白1 614.5 mg/L。内生肌酐清除

率(Ccr) 69 mL/min,肌酐(Cr) 67  $\mu\text{mol/L}$ 。球蛋白(Glo) 34.1 g/L;血钙(Ca) 2.27 mmol/L。TT 14 s, APTT 53.5 s, FIB 4.83 g/L, PT 32.9 s。FX:C 6%,F II、FV、FVII、FVIII、FIX、FXI、FXII活性正常。PT、APTT纠正试验:即刻、孵育2 h均可被纠正。FX抑制物:阴性。进一步检查,血M蛋白:0%。血清免疫固定电泳(IFE):阴性。血尿IFE IgD、IgE阴性。尿IFE: $\kappa$ 型。血游离轻链(FLC) $\kappa$  355 mg/L, FLC  $\lambda$  35.5 mg/L,  $\kappa/\lambda$  比值10。予人凝血酶原复合物20 U/kg,每12 h一次,之后立即行骨髓穿刺,骨髓形态学:浆细胞增多占10.5%。免疫分型:可见约1% CD38<sup>hi+</sup> CD56<sup>-</sup> CD19<sup>-</sup>表达cKappa的异常浆细胞。骨髓活检:浆细胞约占10%,刚果红(-)。染色体:46,XY。FISH:IGH/CCND1阳性。唇腺组织病理:部分腺体基底膜周和间质血管壁可见淀粉样物质沉积,刚果红(+),偏振光下呈苹果绿改变(图1)。PET/CT:未见溶骨性破坏。最终诊断:原发性轻链型淀粉样变性、获得性

基金项目:国家卫健委地中海贫血防治重点实验室(GJWJWDP202207)

\*通讯作者:程鹏,Email:gxchengpeng@163.com

凝血因子 X 缺乏症。治疗与随访:诊断明确后予 4 疗程 VCD[硼替佐米 1.3 mg/m<sup>2</sup>(第 1、8、15、22 d)+环磷酰胺 300 mg/m<sup>2</sup>(第 1、15 d)+地塞米松 20 mg(第 8、15、22 d)]化疗,2020 年 08 月评估原发疾病达到血液学完全缓解,复查凝血指标:APTT 34.7 s,PT 15.6 s,FX:C 27.2%。于 2020 年 08 月 23 日行自体造血干细胞移植术,随访至 2023 年 03 月 01 日,患者无出血症状,凝血指标:APTT 32.6 s,PT 11.5 s,FX:C 80%,血液学评估完全缓解,器官评估:缓解。



注:A.光镜下唇腺病理;B.偏振光下唇腺病理

图1 唇腺病理光镜下与偏振光下

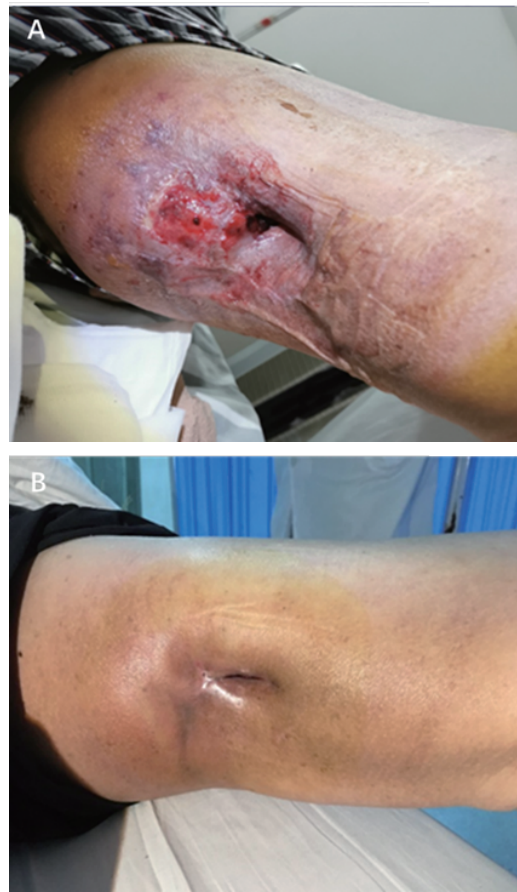
病例2:患者,男,34岁,因“牙龈出血2周,拔牙后出血不止1周”2019年09月30日入院。否认出血性疾病及家族史。查体:左上智齿拔牙创口缝合,创口可见活动性渗血,周围可见血凝块。前胸部可见瘀斑,双下肢可见陈旧性瘀点。血常规:WBC 3.99×10<sup>9</sup>/L,Hb 107.00 g/L,PLT 168.80×10<sup>9</sup>/L。外周血可见浆细胞 13%。Glo 53.1 g/L;Cr 76 μmol/L,Ccr 102 mL/min;Ca 2.68 mmol/L。APTT 57.60 s,TT 35 s(手工校正后结果),PT 17.10 s,FIB 2.26 g/L;APTT纠正试验:APTT(正常血浆)31.7 s,APTT(患者血浆)57.60 s,APTT 1:1纠正(即刻)45.50 s,APTT(正常血浆,孵育2 h)35.4 s,APTT(患者血浆,孵育2 h)60.30 s,

APTT 1:1纠正(孵育2 h)44.10 s。FVIII:C 19.10%,FII、FV、FVII、FIX、FX、FXI、FXII正常。VWF活性20.8%,VWF抗原29%。血M蛋白定量16.461 g/L。血IFE:IgA+λ型。FLCκ 9.87 mg/L,FLCλ 267.5 mg/L,κ/λ比值0.037。给予旁路途径人凝血酶原复合物20U/kg每12 h一次情况下,立即行骨髓穿刺,骨髓细胞学可见原幼浆细胞占25%。骨髓活检:浆细胞骨髓瘤(瘤细胞约占75%)。骨髓免疫分型:可见异常浆细胞4.5%,表达CD38、CD56、cLambda。FISH:IGH/FGFR3、1q21阳性。染色体:46,XY[20]。PET/CT未见溶骨性破坏依据。诊断:多发性骨髓瘤、获得性血管性血友病综合征。治疗与随访:明确诊断后,予2疗程VRD方案[来那度胺25 mg(第1~21 d)+硼替佐米1.3 mg/m<sup>2</sup>(第1、8、15、22 d)+地塞米松40 mg(第1、8、15、22 d)]化疗,原发病评估为VGPR,继续2疗程VRD方案化疗后,FVIII:C 36.6%,VWF活性33%,VWF抗原51%,2021年05月26日行第1次自体造血干细胞移植术,术后3疗程VRD维持治疗,2021年11月复查FVIII:C、VWF活性及抗原恢复正常,2021年11月08日序贯第2次自体造血干细胞移植术,后予VRD、IRD(伊沙佐米+来那度胺+地塞米松)维持治疗。随访至2023年03月01日,患者无出血症状,定期随访中发现TT 23.6 s,APTT 39 s,FVIII:C 51.30%,VWF活性61.3%,VWF抗原70%,血清M蛋白15.96 g/L,获得性血管性血友病综合征未复发,骨髓瘤评估为进展,予达雷妥尤单抗、卡非佐米、泊马度胺、地塞米松进行后续治疗。

病例3:男,63岁,因“反复下肢血肿8年”入院,患者诉2012年05月起无明显诱因下出现双下肢血肿,伴疼痛、肿胀、活动受限,多次因下肢肿痛伴行走障碍至当地医院就诊,诊断为“获得性凝血功能障碍”,先后予强的松、环孢素、环磷酰胺治疗,但下肢血肿反复。2020年9月再次因左下肢肿痛,无法行走,伴血肿破溃、流脓,头晕、乏力、发热入住我院。既往史:否认出血性疾病及家族病史。查体:贫血面容,右侧大腿根部内侧见3 cm×3 cm瘀斑,左侧大腿可见血肿,表面皮肤破溃伴暗红色血性液体(图2A)。血常规:WBC 6.59×10<sup>9</sup>/L,Hb 81.1 g/L,PLT 416×10<sup>9</sup>/L。APTT 46.7 s,PT 13.4 s。APTT纠正试验:APTT(正常血浆)33.4 s,APTT(患者血浆)46.6 s,APTT 1:1纠正(即刻)41.7 s,APTT(正常血

浆,孵育2 h)38.3 s,APTT(患者血浆孵育2 h)55.6 s,APTT 1:1纠正(孵育2 h)50.0 s。FXI:C 27.9%;FXI抑制物定量:1.8 BU/mL。遗传性血液系统疾病基因检测(-)。血IFE:IgA+ $\kappa$ 型。血M蛋白含量2.14 g/L,尿M蛋白含量为0。FLC $\kappa$  40.1 mg/L,FLC $\lambda$  16.8 mg/L, $\kappa/\lambda$ 比值2.387。下肢动静脉造影:未见明显异常。PET/CT未见溶骨性破坏依据。人凝血酶原复合物20 U/kg每12 h一次后立即行骨髓穿刺,骨髓形态可见成熟浆细胞1%。骨髓免疫分型:可见约0.2%CD38<sup>int</sup>+cKappa<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>CD19<sup>-</sup>的浆细胞。FISH:1q21(+)。染色体:46,XY[20]。骨髓活检未见浆细胞。唇腺病理活检:刚果红(-)。诊断:意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)、获得性凝血因子XI缺乏症。治疗与随访:予人凝血酶原复合物20U/kg每8 h一次止血、抗感染、创面清创治疗,2020年10月13日开始予硼替佐米1.3 mg/m<sup>2</sup>(第1、8、15、22 d)清除抗体,经治疗后血肿缩小(图2B),2020年11月复查FXI:C升至49.4%,FXI抑制物为阴性,2023年03月01日电话随访,患者无出血症状、下肢行走无明显受限,血肿消失。

病例4:患者,男,38岁,因“解血尿10余天”2022年07月05日入院,入院前10 d无诱因情况下出现解鲜红色血尿,伴尿痛、左侧腰痛,查APTT延长住院。既往诊断高血压1年余,自诉口服氨氯地平控制血压,血压控制尚可。查体:BP136/95 mmHg。舌体不大,全身皮肤未见瘀点、瘀斑,肝脾肋下未及,肾区无叩击痛。血常规:WBC 4.06 $\times 10^9$ /L,Hb 102.60 g/L,PLT 248.50 $\times 10^9$ /L。尿常规:尿蛋白 $\pm$ ,镜下红细胞+++。尿红细胞位相:异形红细胞比20.5%。24 h尿蛋白1 632.6 mg/L,24 h尿蛋白3 265.2 mg/d。Cr 168  $\mu$ mol/L,Ccr 42.9 mL/min。Glo 33.5 g/L。APTT 64.5 s,PT 10.3 s。APTT纠正试验:即刻、孵育2 h均不可被纠正。FVIII:C 11.20%。VIII因子抑制物0.85 BU/mL。VWF活性112.4%。VWF抗原143%。血尿IFE:IgG+ $\lambda$ 型;血清M蛋白9.83 g/L;尿M蛋白267.87 mg/d;FLC $\kappa$  18.16 mg/L,FLC $\lambda$  79.08 mg/L, $\kappa/\lambda$ 比值0.23。予人凝血酶原复合物20 U/kg每12 h一次输注后,予行腹壁脂肪、唇腺活检:未找到淀粉样物质,刚果红染色(-)。骨髓形态学:成熟浆细胞1.5%。骨髓免疫分型:见0.5%的异常浆细胞,限制性表达cLambda。FISH:IGH/MAF、1q21阳



注:A.治疗前;B.治疗后

图2 患者治疗前后对比

性。染色体:46,XY[20]。骨髓活检:浆细胞约占5%。PET/CT未见溶骨性破坏依据。诊断:具有肾脏意义的单克隆球蛋白病(MGRS)、获得性血友病A。治疗与随访:予人凝血酶原复合物20 U/kg每12 h一次止血治疗,解血尿症状消失,明确诊断后予强的松1 mg/kg $\times$ 7周治疗,复查FVIII抑制物4.0 BU/mL,FVIII:C14.30%,2022年08月28日开始予VCD方案治疗,2023年03月16日随访:无出血症状,FVIII抑制物0 BU/mL,FVIII:C 79.40%,血清免疫固定电泳阴性。

4例患者基本情况和治疗总结见表1。

## 2 讨论

浆细胞疾病相关的出血发生率为1%~41%,不同疾病之间存在显著差异。既往有研究报道淀粉样变性的出血发生率为28%~41%<sup>[1-3]</sup>,多发性骨髓瘤的出血发生率为1%~33%<sup>[4-7]</sup>,而仅有凝血障碍就诊的病例仍然少见。

表 1 文献报道凝血功能障碍疾病患者及和本文报道 4 例患者的治疗方案总结

序号	发表年限 <sup>[参考文献]</sup>	例数(例)	年龄(岁)	性别	出血部位	凝血因子	抑制物(BU/mL)	凝血功能障碍疾病诊断	止血治疗	治疗清除抑制物	诊断浆细胞疾病	蛋白分型单克隆免疫球	针对浆细胞疾病治疗	凝血指标改善情况
1	2016年 <sup>[23]</sup>	27	NA	24例男性,3例女性	NA	中位 FX:C 36%	0	获得性凝血因子 X 缺乏症	NA	NA	AL	NA	ASCT(n=27)	100% 患者 FX 提升,中位提升 32%,FX 恢复正常占 46.2% <sup>a</sup>
2	2019年 <sup>[22]</sup>	13	中位年龄 59(范围 43-71)	3例女性,3例男性	皮肤(n=8),黏膜(n=6),肌肉(n=4),泌尿系统(n=3)	中位 FX:C 9.9%	0	获得性凝血因子 X 缺乏症	NA	NA	AL	κ 轻链(n=5), λ 轻链(n=8)	VCD(n=7),VCD+R(n=1),TCD(n=2),MTD(n=1),不治疗(n=2)	FX 提升 12.9% <sup>b</sup>
3	2020年 <sup>[20]</sup>	16	中位年龄 61.5(范围 43-87)	9例男性,7例女性	皮肤黏膜出血(n=7),肌肉血肿(n=3),关节血肿(n=2),咯血(n=1),其他部位(n=5)	FVIII:C≤1%(n=2),1-5%(n=5),>5%(n=8),不详(n=1)	中位 18.7	获得性血友病 A	rFVIIa(n=5), aPCC(n=5), FVIII(n=3), 糖皮质激素(n=9),免疫抑制剂 <sup>c</sup> (n=9)	糖皮质激素(n=9),免疫抑制剂 <sup>c</sup> (n=9)	PCD	κ 轻链(n=8), λ 轻链(n=3),不详(n=5)	硼替佐米联合其他药物治疗(n=9),马法兰(n=3),ASCT(n=4),不详(n=3)	3 名死亡,其中 2 名死于出血;6 例凝血四项正常,2 例 FVIII 活性轻度降低
4	2022年 <sup>[21]</sup>	32	NA	NA	NA	NA	NA	获得性血管性血友病综合征	NA	NA	PCD	κ 轻链 69.2%, λ 轻链 30.8%	ASCT(n=9),硼替佐米或联合治疗(n=9),R(n=7),马法兰联合糖皮质激素(n=5),糖皮质激素(n=2),其他治疗 <sup>d</sup> (n=13)	ASCT 88.9%;硼替佐米联合治疗 66.7%;R 14.3%,马法兰联合糖皮质激素 40%,单-糖皮质激素 50%
5	本中心	1	51	男	皮肤黏膜出血	FX:C 6%	0	缺乏症血因子 X 获得性凝	凝血酶原复合物 20 U/kg	无	AL	κ 轻链	VCD×4 疗程+ASCT	FX:C 80%
6	本中心	1	34	男	拔牙后出血不止	FVIII:C 19%,10% VWF 活性 20.8%,VWF 抗原 29%	-	获得性血管性血友病综合征	凝血酶原复合物 20 U/kg	无	MM	λ 轻链	VRD×4 疗程+ASCT,VRD、IRD 维持治疗	FVIII:C 51.30%,VWF 活性 61.3%,VWF 抗原 70%
7	本中心	1	63	男	肌肉血肿	FXI:C 27.9%	1.8	获得性凝血因子 XI 缺乏症	凝血酶原复合物 20 U/kg	强的松、环孢素、环磷酰胺	MGUS	κ 轻链	硼替佐米	FXI:C 49.4%
8	本中心	1	38	男	泌尿系统	FVIII:C 11.20%	0.85	获得性血友病 A	凝血酶原复合物 20 U/kg	强的松 1 mg/kg×7 周	MGRS	λ 轻链	VCD×1 疗程	FVIII 抑制物 0BU/mL,FVIII:C 79.40%

注:NA 未获得;ASCT 自体造血干细胞移植术;AL 轻链型淀粉样变性;PCD 浆细胞疾病;MGUS 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症;MGRS 具有肾脏意义的单克隆球蛋白病;MM 多发性骨髓瘤;VCD 硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松;VRD 硼替佐米、来那度胺、地塞米松;R 利妥昔单抗;rFVIIa 重组活化因子 VII;aPCC 活化凝血酶原复合物;强的松、环孢素、环磷酰胺、地塞米松;MCD 马法兰、环磷酰胺、地塞米松;IRD 伊沙佐米、来那度胺、硼替佐米;R 利妥昔单抗;FVIIIa 重组活化因子 VII;aPCC 活化凝血酶原复合物

<sup>a</sup>凝血指标改善评估,该研究只纳入了 13 例 ASCT 前后均有 FX 活性的患者,其余 14 例未检测 ASCT 后的 FX 活性

<sup>b</sup>对使用 VCD 的 7 例患者 FX 活性进行对比,4 例患者因子 X 活性改善

<sup>c</sup>皮肤黏膜出血包括鼻、牙龈、软组织、胃肠道、生殖系统

<sup>d</sup>免疫抑制剂包括环磷酰胺、利妥昔单抗

<sup>e</sup>其他治疗包括沙利度胺、来那度胺、达雷妥尤单抗、卡非佐米、环磷酰胺、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯

在获得性血友病 A 的病因筛查中,约 5% ~ 10% 的病例与血液系统肿瘤有关,其中包括淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、浆细胞肿瘤和 MGUS;而获得性血管性血友病综合征中,48% 的病例与浆细胞肿瘤、MGUS、慢性淋巴细胞白血病和原发性血小板增多症有关<sup>[8]</sup>。其他获得性凝血因子异常,以 FX 缺乏最常见,淀粉样变性导致的获得性凝血因子 X 缺乏发生率为 2.5% ~ 25%<sup>[9-10]</sup>,此外,还有获得性异常纤维蛋白原血症以及其他获得性凝血因子缺乏陆续被报道,包括 IX、XI、XII、II、VII、V 因子<sup>[11-13]</sup>。由此可见,我们应该关注与浆细胞疾病相关的凝血功能障碍。

浆细胞疾病相关出血的发病机制涉及高粘血症、直接血管损伤、获得性血小板异常、获得性凝血因子缺乏和循环病理物质等因素<sup>[9-10]</sup>,不同机制引起的临床表现也各不相同。多发性骨髓瘤导致高粘血症的发生率为 2% ~ 6%,其出血症状主要涉及口腔、胃肠道、泌尿生殖道黏膜表面和视网膜静脉

的微血管出血,与血中 M 蛋白的含量有关<sup>[14]</sup>。血管直接损伤常发生在免疫球蛋白轻链型淀粉样变性,异常折叠的淀粉样物质可沉积在血管周围,引起血管壁脆性增加及血管损伤,表现为皮肤和黏膜的出血,多为眶周紫癜和胃肠道出血<sup>[15]</sup>。浆细胞疾病导致的获得性血小板异常可分为数量和质量异常。其中,多发性骨髓瘤相关的血小板减少通常为轻度,发生率为 5% ~ 13%<sup>[5,16]</sup>,而 MGUS 相关的血小板减少发生率为 2.6%<sup>[17]</sup>。根据出血时间延长和体外血小板聚集研究发现,血小板功能障碍与 M 蛋白升高有关,由于 M 蛋白与血小板糖蛋白抗体特异性结合导致<sup>[10]</sup>。获得性凝血因子缺乏常表现为皮下大片瘀斑、肌肉血肿、胃肠道出血及血尿等表现,而获得性血管性血友病常表现为皮肤和黏膜出血<sup>[8]</sup>。循环病理物质有类肝素抗凝物,目前循环中类肝素抗凝物产生机制未明,既往报道在多发性骨髓瘤、急性白血病、肥大细胞增多症、实体瘤和感染等疾病中出现<sup>[18-19]</sup>,出血表现为鼻出血和内脏出血,严重时

危及生命。

在诊断方面,以凝血障碍、出血为表现的获得性凝血因子缺乏,病因检查除了包括肿瘤、自身免疫性疾病、淋巴瘤的筛查外,还应该考虑浆细胞疾病。M蛋白、免疫固定电泳的检查能协助诊治,从而避免漏诊、误诊。

目前浆细胞疾病导致的获得性凝血功能障碍治疗尚无统一标准,大多是病案报道及病案回顾,缺乏严格的随机对照研究。其治疗手段为止血、清除抑制物及原发病的治疗。止血治疗方面,包括了旁路途径药物(重组人凝血因子VII、人凝血酶原复合物)、血浆输注、血浆置换、静注人免疫球蛋白、脾切除、补充因子浓缩剂、氨甲环酸等治疗。

在治疗原发疾病方面,一项浆细胞疾病相关的获得性血友病A的研究报道,糖皮质激素、免疫抑制剂清除抑制物的治疗效果差,而以硼替佐米为基础的治疗效果好<sup>[20]</sup>。一项国外荟萃研究<sup>[21]</sup>分析了近年来至2021年05月所有浆细胞、淋巴系统疾病相关获得性血管性血友病综合征的病人,其中浆细胞疾病相关有32例,淋巴细胞相关疾病有43例病人,非IgM的MGUS占53.1%,冒烟型多发性骨髓瘤占15.6%,活动性多发性骨髓瘤占28.1%。该研究指出:①VWF的活性与出血症状并不平行;②糖皮质激素和利妥昔单抗的免疫抑制治疗效果差,其反应率仅为30%;③针对浆细胞治疗的反应率为71.4%,包含硼替佐米和糖皮质激素的方案是使用频率最高的,其反应率为66.7%;④自体造血干细胞移植治疗的反应率为88.9%;⑤VWF水平恢复正常的中位时间为6个月左右。另外,也有患者使用CD38单抗、马法兰等治疗。此外,李剑教授团队<sup>[22]</sup>回顾性分析了7例使用硼替佐米的轻链型淀粉样变性合并获得性FX缺乏患者。经治疗后,5例获得非常好的部分缓解及以上疗效,4例患者FX活性提高,中位升高水平为12.9%。此外,有研究显示自体造血干细胞移植也能提高FX水平。27例轻链型淀粉样变性合并FX缺乏的患者,13例行自体造血干细胞移植术,术后所有患者的FX水平均有升高,中位升高水平为32%,46.2%的患者FX活性恢复正常<sup>[23]</sup>。

结合本中心报道的4例病例,在急性出血期均使用了旁路途径止血,并起到了止血作用,凝血功能在治疗原发疾病后都恢复正常,且都无出血症

状,凝血因子水平恢复正常。

综上所述,遇到获得性凝血功能障碍的病因探查时需关注浆细胞疾病,同样,在浆细胞肿瘤中出现无法解释的出血症状应引起对继发性凝血功能障碍疾病的怀疑。治疗原发疾病是浆细胞疾病伴发凝血功能障碍的关键手段。

**作者贡献声明** 许玉玲负责论文撰写;刘莹、孙娜、龙媛负责数据整理;罗军、程鹏负责研究指导、论文修改

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

#### 参考文献

- [1] Yood R A, Skinner M, Rubinow A, et al. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis [J]. JAMA, 1983, 249(10):1322-1324.
- [2] Gamba G, Montani N, Anesi E, et al. Clotting alterations in primary systemic amyloidosis [J]. Haematologica, 2000, 85(3):289-292.
- [3] Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis [J]. Br J Haematol, 2000, 110(2):454-460.
- [4] Talamo G, Farooq U, Zangari M, et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10(6):464-468.
- [5] Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases [J]. Mayo Clin Proc, 1975, 50(1):29-40.
- [6] Teng H-W, Chen P-M, Yang Y-H, et al. The prolonged activated partial thromboplastin time at diagnosis indicates less favorable prognosis in IgA myeloma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(8):609-614.
- [7] Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma [J]. Am J Hematol, 2001, 67(1):1-5.
- [8] Leebeek FWG. New developments in diagnosis and management of acquired hemophilia and acquired von Willebrand syndrome [J]. Hemasphere, 2021, 5(6):e586.
- [9] Coppola A, Tufano A, Di Capua M, et al. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders [J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(08):929-945.

- [10] Eby C. Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias [J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(2):151-163.
- [11] Greipp PR, Kyle RA, Bowie EJ. Factor-X deficiency in amyloidosis: a critical review [J]. *Am J Hematol*, 1981, 11(4):443-450.
- [12] Wiest R, Klouche M, Härle P, et al. Acquired combined factor X and XII deficiency with isolated bleeding complications in a patient with AL amyloidosis [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(3):196-199.
- [13] Ericson S, Shah N, Liberman J, et al. Fatal bleeding due to acquired factor IX and X deficiency: a rare complication of primary amyloidosis; case report and review of the literature [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(3):e81-86.
- [14] Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2003, 29(5):467-471.
- [15] Sucker C, Hetzel G, Grabensee B, et al. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(6):947-955.
- [16] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(1):21-33.
- [17] Rossi D, De Paoli L, Franceschetti S, et al. Prevalence and clinical characteristics of immune thrombocytopenic purpura in a cohort of monoclonal gammopathy of uncertain significance [J]. *Br J Haematol*, 2007, 138(2):249-252.
- [18] Hou C, Moffat KA, Gangji AS, et al. Circulating heparin-like anticoagulants; Case report and review of literature [J]. *Transfusion*, 2021, 61(3):968-973.
- [19] Shen H, Wu C, Chen L, et al. Acquired heparin-like anticoagulation process in a patient with multiple myeloma: a case report and literature review [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(11):7366-7371.
- [20] Jalowiec KA, Andres M, Taleghani BM, et al. Acquired hemophilia A and plasma cell neoplasms: a case report and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2020, 14(1):206.
- [21] Nicol C, Pan-Petes B, Ianotto J-C. Acquired von Willebrand syndrome and lymphoid neoplasms: A review of malignancy management, and propositions of practical recommendations [J]. *Haemophilia*, 2022, 28(6):938-949.
- [22] Wu X, Miao H-L, Zhu T-N, et al. Bortezomib-based treatment can improve factor X activity in immunoglobulin light-chain amyloidosis with factor X deficiency [J]. *Amyloid*, 2019, 26(4):255-256.
- [23] Cordes S, Gertz MA, Buadi FK, et al. Autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis with factor X deficiency [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(1):101-108.

(收稿日期:2023-11-10)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)