





## Case Report

## Cryoglobulinic Vasculitis in Children (Case Report)

Abdolreza Malek <sup>1</sup>, , Majid Sezavar Dukht Farooqi <sup>2</sup>, Rahele Rahimi <sup>3</sup>, Robabeh Mousavi Nejad <sup>4</sup>,  
Seyed Maryam Mosuavi <sup>5</sup>, 

<sup>1</sup> MD, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> MD, Pediatrician and Infants Specialized Pediatric Fellowship, Pediatric Department, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>3</sup> MD, Specialist in Anesthesiology and Special Care, Assistant to Fellowship of Pediatric Care, Department of Pediatrics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>4</sup> MD, Assistant Professor of Children and Infants, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>5</sup> MSc in Pediatric Nursing, Community Health Research Center, Islamic Azad University, Isfahan Branch (Khorasgan), Isfahan, Iran

\* **Corresponding author:** Seyed Maryam Mousavi, MSc in Pediatric Nursing, Community Health Research Center, Islamic Azad University, Isfahan Unit (Khorasgan), Iran. E-mail: [smmousavi@khuisf.com](mailto:smmousavi@khuisf.com)

DOI: [10.21859/nkjmd-110113](https://doi.org/10.21859/nkjmd-110113)

**How to Cite this Article:**

Malek A, Sezavar Dukht Farooqi M, Rahimi R, Mousavi Nejad R, Mousavi SM. Cryoglobulinic Vasculitis in Children (Case Report). *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2019; **11**(1):96-99. DOI: [10.21859/nkjmd-110113](https://doi.org/10.21859/nkjmd-110113)

**Received:** 07 Jul 2018

**Accepted:** 29 Oct 2018

**Keywords:**

Cryoglobulinemic Vasculitis  
Children

© 2019 North Khorasan Medical Sciences

**Abstract**

**Introduction:** The systemic vasculitis have varicose etiology that most of them are caused by autoimmune problems. One kind of systemic vas is caused by the plenty amount of cryoglobulin in blood.

**Case report:** A 3 year old boy with cutaneous, joint, and CNS manifestations that is diagnosed with cryoglobulinemic vasculitis.

**Discussion:** Cryoglobulinemic vasculitis with CNS involvement and bleeding is a rare condition especially in children.



## واسکولیت کرایوگلوبولینمیک در کودکان (گزارش یک مورد)

عبدالرضا ملک<sup>۱</sup>، مجید سزاوردخت فاروقی<sup>۲</sup>، راحله رحیمی<sup>۳</sup>، ربابه موسوی نژاد<sup>۴</sup>، سیده مریم موسوی<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> گروه آموزشی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۲</sup> متخصص کودکان و نوزادان، فلوشیپ مراقبت‌های ویژه اطفال، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۳</sup> متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دستیار فلوشیپ مراقبت‌های ویژه اطفال، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۴</sup> دستیار تخصصی کودکان و نوزادان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۵</sup> کارشناس ارشد پرستاری کودکان، مرکز تحقیقات سلامت جامعه، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران  
 \* نویسنده مسئول: سیده مریم موسوی، کارشناس ارشد پرستاری کودکان، مرکز تحقیقات سلامت جامعه، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران. ایمیل: smmousavi@khuisf.com

DOI: 10.21859/nkjms-110113

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۱۶	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۸/۰۷	
واژگان کلیدی: واسکولیت کرایوگلوبولینمیک کودکان	مقدمه: واسکولیت‌های سیستمیک دارای علل مختلفی هستند که پدیده‌های اتوایمون در اکثر آنها نقش عمده‌ای دارد. یکی از انواع واسکولیت‌های سیستمیک، واسکولیت ناشی از حضور مقادیر قابل ملاحظه کرایوگلوبولین در خون است. در این نوشتار یک مورد از واسکولیت کرایوگلوبولینمیک در کودک ۳ ساله گزارش می‌شود. مورد: پسر بچه‌ای ۳ ساله با علائم پوستی، مفصلی و مغزی که مبتلا به واسکولیت کرایوگلوبولینمیک شده است. بحث: واسکولیت کرایوگلوبولینمیک با درگیری مغزی و خونریزی از موارد نادر بخصوص در کودکان می‌باشد.
تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی محفوظ است.	

### مقدمه

منوکلونال بوده و در زمینه نئوپلاسم‌های پلاسماسل دیده می‌شوند و تظاهرات عروقی بیشتر ناشی از هیپرویسکوزیته است تا واسکولیت در انواع ۲ و ۳ واسکولیت کرایوگلوبولینمیک که مخلوط (Mixed) نامیده می‌شوند، معمولاً آنتی‌بادی‌ها پلی‌کلونال بوده و با تست مثبت فاکتور روماتوئید همراه هستند و از نظر بالینی کاملاً شبیه می‌باشند با این تفاوت که درگیری کلیه بصورت گلومرونفریت تقریباً همیشه در نوع ۲ و ضایعات پوستی در تیپ ۳ شایع‌تر است. تشابه تظاهرات واسکولیت کرایوگلوبولینمیک با سایر واسکولیت‌ها و غیر معمول بودن سنجش این آنتی‌بادی‌ها و در دست نبودن امکانات مناسب آزمایشگاهی باعث می‌شود موارد ثابت شده واسکولیت کرایوگلوبولینمیک کمتر شناسایی گردد [۵، ۶]. به علت تنوع علائم و نشانه‌ها تشخیص واسکولیت در دوران کودکی دشوار است [۳] از طرفی تشخیص واسکولیت بسیار چالش‌برانگیز است زیرا با علائمی غیر اختصاصی مانند تب، دردهای شکی، فشارخون بالا و عفونت‌های سیستمی بروز می‌کند [۲، ۴]. در این گزارش یک کودک مبتلا به واسکولیت کرایوگلوبولینمیک گزارش

واسکولیت‌ها یک گروه هتروژن از بیماری‌ها هستند که نمای پاتولوژیک مشترکی از جمله التهاب اینترامورال و تجمع و تغییرات لوکوسیتوکلست‌ها را درون دیواره عروق خونی دارند [۱، ۲]. شدت درگیری بستگی به محل درگیری، میزان آسیب عروقی و فنوتیپ بیمار دارد [۳]. اما واسکولیت در دوران کودکی دارای شرایط ویژه و پیچیده‌ای است؛ زیرا نیازمند مراقبت یکپارچه و خاص از سیستم‌های بدن از جمله روماتولوژی، پوست، قلب و عروق، نفرولوژی، مغز و اعصاب و گزارش می‌باشد [۴]. واسکولیت سیستمیک دارای علل مختلفی هستند که پدیده‌های اتوایمون در اکثر آنها نقش عمده‌ای دارد. یکی از انواع واسکولیت‌های سیستمیک، واسکولیت ناشی از حضور مقادیر قابل ملاحظه کرایوگلوبولین‌ها در خون است. کرایوگلوبولین‌ها آنتی‌بادی‌هایی هستند که در شرایط سرما در سرم رسوب کرده و با گرم کردن مجدد، بصورت محلول درمی‌آیند رسوب این آنتی‌بادی‌ها در جدار عروق منجر به واسکولیت‌های لکوسیتوکلستیک در جدار عروق کوچک و متوسط می‌شود. واسکولیت‌های کرایوگلوبولینمیک بطور عمده به سه تیپ تقسیم می‌شوند که در تیپ ۱ بیشتر آنتی‌بادی‌ها

می‌گردد. بر اساس بررسی‌های اولیه تاکنون موردی از این بیماری در کشور گزارش نشده است.

### گزارش مورد

بیمار پسر بچه ۳ ساله، فرزند اول، حاصل زایمان سزارین با آپگار نرمال، وزن تولد ۲۸۵۰، والدین غیر منصوب با سابقه بیماری روماتولوژی پدر (اسکلرودرمی) اهل و ساکن گنبد با شکایت آدم و درد اندام تحتانی و درد و دیستانسسیون خفیف شکم و ضایعات پوستی اریتماتو مشبک منتشر مراجعه کرده است. سابقه عمل جراحی هموروئید در ۶ ماه قبل و یبوست از ابتدای تولد را ذکر می‌کند. در هنگام مراجعه علائم حیاتی نرمال بود. در معاینه بالینی گوش‌ها قرمز بود، شکم نرم و بدون تندر نس با دیستانسسیون خفیف لمس شد. کبد ۲ سانتیمتر زیر دنده لمس گردید، نبض‌ها پر و قریبه بود. انتهاها گرم بود. بیمار با شکایت تورم و درد اندام با ارجحیت اندام تحتانی و درد شکم و ضایعات پوستی اریتماتو مشبک از حدود ۲ هفته قبل مراجعه کرده، شرح حال بیماری و علائم

فوق بدنبال تزریق پنی‌سیلین به علت سرماخوردگی و تب و علائم کوریزا ایجاد شده است. آدم در ابتدا در هر ۴ اندام مشهود بوده که بتدریج اندام فوقانی به صورت خودبه‌خودی بهبود یافت، اما اندام‌های تحتانی کماکان اریتماتو و در لمس دردناک هستند، ضایعات لویدورتیکولاریس منتشر روی بدن، زخمی با اندازه ۱\*۱ سانتی‌متر در ناحیه چین گلوئتال بدون ترشح چرکی مشاهده شد. مادر بیمار شرح حالی از این ضایعات را به شکل خفیف با قرمزی در گوش‌ها و اندام‌ها در هنگام مواجهه با سرما از بدو تولد را ذکر می‌کند. درد شکم بیمار به صورت منتشر با ماهیت مداوم بدون ارتباط با غذا و همراه با دیستانسسیون خفیف شکم بوده است. یافته‌های آزمایشگاهی WBC: 14.38 بوده که شامل نوتروفیل ۵۴٪، لنفوسیت ۳۶٪، مونوسیت ۹٪ و آنوزونوفیل ۱٪ است. در ادامه RBC: 3.49 و CRP: Negative و ESR: 3 و RF: Positive می‌باشد. دیگر یافته‌های آزمایشگاهی در جدول ۱ ذکر شده است.

جدول ۱: یافته‌های آزمایشگاهی

HCT:28.9	MCV:82.81	MCH:28.08	MCHC: 33.91
PLT: 301	RDW-CV: 13.8	Urea:40	Cr: 0.5
Uric acid:6.7	LDH: 674	AST: 32	ALT: 67
PT:12	PTT:30	INR: 0.87	PH: 5.9
Total pro: 5.5	Alb: 3.4	Total Bil: 0.4	Direct Bil: 0.1
25Hydroxy VitD3: 19	TSH: 1.5	Anti HCV: Neg	Anti HBS: 69.7
HBC Ab: Neg	HBSAg: Nonreactive	PTH: 22.7	ASO:100
FANA: Neg	IgG:684	IgA:107	IgM:161
IgE: 441	C-ANACA: Neg	P-ANACA: Neg	EBVlgM:Neg
Anti cardiolipin Ab IgA: 1.6	Lupus Anti-coagulant:Neg	B2 Glycoprotein Ab IgG:1.9	B2 Glycoprotein Ab IgM:1.2
Anti Ds DNA IgG:5.4	Cryoglobuline: Positive		

واسکولیت کرایوگلوبولینمیک اعلام شد و کودک جهت دریافت پالس کورتون در سه دوز و IVIG در دو دوز به بخش مراقبت ویژه کودکان منتقل شد. اکنون پس از دریافت داروهای تعیین شده علائم بیماری مانند درد اندام‌ها و تورم و بد رنگی کاهش یافته است. فعلاً بیمار تحت نظر می‌باشد.

### بحث

افزایش کرایوگلوبولین در طیف وسیعی از اختلالات مشاهده می‌شوند، اما اغلب بدون علائم و اثرات بالینی هستند. این در حالی است که کرایوگلوبولین در اختلالات عفونی و سیستمیک شناخته می‌گردد. افزایش کرایوگلوبولین می‌تواند نشان‌دهنده یک بیماری خودایمنی یا بدخیمی باشد. بطور قابل توجهی میزان آن در واسکولیت افزایش می‌یابد. واسکولیت کرایوگلوبولین یک واسکولیت سیستمیک است که به دلیل رسوب گرایوگلوبولین‌ها ایجاد می‌گردد [۷]. کرایوگلوبولین‌های مخلوط یک اختلال لنفوپرولیفراتیو باعث رسوب کمپلکس‌های ایمنی در بستر عروقی با اندازه کوچک تا متوسط بخصوص عروق پوست و گلمرولی می‌شوند که اغلب با ضایعات پوستی و ضعف مراجعه می‌کنند. این بیماری می‌تواند اعصاب محیطی، مغز و کلیه را درگیر کند [۵، ۸]. درگیری سیستم عصبی مرکزی یا محیطی در فرم‌های سیستمیک واسکولیت مشاهده می‌گردد ولی در عین حال واسکولیت‌های اولیه و ایزوله سیستم عصبی مرکزی یا محیطی نیز مشاهده شده‌اند [۱].

اکوکاردیوگرافی و عکس قفسه سینه بیمار نکته حائز اهمیت نداشت. سونوگرافی کالر داپلر اندام تحتانی در بررسی وریدهای عمقی وسطی اندام تحتانی دوطرفه ورید و شریان‌ها دارای فلو و اکوی نرمال می‌باشد. ترمیوز ورید و انسداد و تنگی در میسر شریان‌ها مشاهده نشد. در ابتدا با توجه به تورم و تغییر رنگ به بنفش و درد شدید اندام‌های تحتانی تشخیص ایسکمی شریانی مطرح گردید ولی با توجه به گرم بودن اندام‌ها و لمس شدن نبض و نرمال بودن سونوگرافی کالر داپلر عروق اندام تحتانی رد شد. تشخیص واسکولیت در رأس تشخیص‌های افتراقی قرار گرفت. تشخیص‌های افتراقی شامل کلاژن وسکولار، واسکولوپاتی‌ها، کرایوگلوبولینمی، کرایوفیبرینوژنمی و رد علل عفونی بود. طی بررسی‌های به عمل آمده با مقاطع و سکناس‌های مختلف تصویر برداری MRI از ناحیه مغز کانون‌های باسیگنال غیر طبیعی در ماده سفید عمقی نیمکره‌های مغزی در نواحی پاراساژیتال، پری و نتریکولار، نواحی پارینتاکسپیتال رویت شد. یک کانون روند با همورژی نیز در پاریتال چپ مشهود بود که پس از تزریق رینگ انهنسمنت نامنظم در این ضایعه پاریتال به ابعاد تقریبی ۱۵\*۱۰ میلی‌متر دیده می‌شود. زین ترکی، غده هیپوفیز و کمپلکس عصبی زوج ۷ و ۸ در دو طرف ابعاد وسیگنال طبیعی دارند. پس انجام مشاوره پوست، جواب بیوپسی ضایعات پوستی واسکولیت لکوسیتوکللاستیک و کرایوگلوبولین مثبت، نمونه مغز استخوان نرمال تشخیص قطعی بیمار

مورد توافق نسبی است دوز بالای کورتون به همراه سیکلوفسفامید است. در موارد اندکی نیز پاسخ به ایمونوگلوبولین نیز گزارش گردیده است [۱]. آنچه در این بیمار حائز اهمیت جهت گزارش بوده است، وجود بیمار واسکولیت کرایوگلوبولینمی به همراه واسکولیت مغزی و هموراژی بود. پاسخ مطلوب به درمان نیز شواهد تأیید واسکولیت کرایوگلوبولینمیک در این مورد بود.

### سپاسگزاری

پژوهشگر از تمامی پرسنل و پزشکان محترم بخش مراقبت ویژه اطفال بیمارستان فوق تخصصی اکبر در این مطالعه تقدیر و تشکر می‌نماید.

### تضاد منافع

ندارد.

تاکنون تعداد بسیار محدودی از بیماران با سابقه واسکولیت کرایوگلوبولینمیک و درگیری مغزی گزارش گردیده‌است. از نظر علائم بالینی در این بیمار تشنج و نوروپاتی محیطی گزارش شد.

تشخیص واسکولیت مغزی در این بیمار بر اساس تاییدی از نمای MRI بیمار و بررسی سایر علل احتمالی واسکولیت مغزی بر اساس علائم بالینی، تست‌های آزمایشگاهی و پاسخ مطلوب به پالس کورتون بود. بر اساس نتایج دیگر مطالعات، واسکولیت مغزی منتشر شده با تظاهراتی از قبیل آنسفالوپاتی حاد یا تحت حاد، توده‌های مغزی (همراه با سردرد و خواب‌آلودگی، علائم فوکال عصبی و افزایش فشار مغزی) بروز می‌کند [۹]. در MRI مغز بیمار شواهدی بر آدم منتشر با خونریزی پارانشیمال مغزی مشاهده گردیده است که از تظاهرات واسکولیت مغزی است؛ ولی شیوع آن بسیار کم است [۱۰]. علت و اتیولوژی اصلی بیماری همچنان ناشناخته است. بسیاری از موارد سندرم‌های واسکولیتی حاصل رسوب کمپلکس ایمنی است [۱۱، ۱۲]. در زمینه درمان این بیماران آنچه

### References

- Shahripour R, Mohammadianinejad S, Sajedi S, Tarahhomi S. Report of a Known Case of Rheumatoid Arthritis and Cerebral Vasculitis with a Proper Response to Corticosteroid and Cyclophosphamide Pulse Therapy. *J Isfahan Medical Sch.* 2011;29(129).
- Rigante D. Clinical overview of vasculitic syndromes in the pediatric age. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(6):337-45. [pmid: 17274537](#)
- Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):29-38. [doi: 10.1097/BOR.000000000000236](#) [pmid: 26555448](#)
- Weiss PF. Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):407-23. [doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.013](#) [pmid: 22560577](#)
- Oulia M, Akhouni M, Haghighi A. Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis c virus infection (Case report). *Med J Hormozgan Univ.* 2003;7(3):157-60.
- Scotto G, Fazio V. [Association between chronic hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia]. *Infez Med.* 1998;6(4):209-14. [pmid: 12730644](#)
- Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(7):628-38. [pmid: 11454019](#)
- Filippini D, Colombo F, Jann S, Corneo R, Canesi B. Manifestazioni neurologiche centrali in corso di crioglobulinemia HCV correlata: revisione della letteratura e caso clinico. *Reumatismo.* 2002;54(2):150-5.
- Scolding NJ, Wilson H, Hohlfeld R, Polman C, Leite I, Gilhus N, et al. The recognition, diagnosis and management of cerebral vasculitis: a European survey. *Eur J Neurol.* 2002;9(4):343-7. [pmid: 12099915](#)
- Watson P. Intracranial hemorrhage with vasculitis in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol.* 1979;36(1):58. [pmid: 420612](#)
- Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J, Pomeroy S. *Bradley's Neurology in Clinical Practice: Elsevier Health Sciences;* 2015.
- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55(1):4-13. [doi: 10.1136/jcp.55.1.4](#) [pmid: 11825916](#)