

是否插管成功,所以这种方法被认为不够准确。

肾上腺皮质除了分泌 Cor、ALD 外,还分泌性激素,肾上腺髓质可分泌儿茶酚胺,故有研究尝试用 Cor 以外的激素水平来计算 SI,判断插管是否成功。如 CELOTTO 等^[7]发现,与 Cor 相比,17-羟孕酮和雄烯二酮在肾上腺静脉与下腔静脉血中有更高的浓度梯度,部分患者使用 Cor 水平计算的 SI < 2 时,改用 17-羟孕酮和雄烯二酮水平计算的 SI 是 Cor 水平计算结果的 1.6~12.0 倍,因此 17-羟孕酮和雄烯二酮也可用于评估选择性,从而判断插管是否成功。GOUPIL 等^[8]也认为在非 ACTH 刺激下,甲氧基肾上腺素水平用于判断 AVS 是否成功的准确率较 Cor 更高,但检测甲氧基肾上腺素的价格较贵。LI 等^[9]发现,基于 DHEA 和雄烯二酮水平计算的 SI 比基于 Cor 水平计算的 SI 高 2~3 倍,其认为 DHEA 和雄烯二酮可用来评估 AVS 的选择性,特别是对于分泌过多 Cor 的肾上腺皮质腺瘤患者。ZHANG 等^[10]在 Cor 分泌正常的原发性醛固酮增多症患者中发现,左、右肾上腺静脉血 Cor 水平相差较大,导致基于 Cor 水平计算的 LI 偏高,改用雄烯二酮和 DHEA 水平计算后,这部分患者的 LI 下降至 2 以下,其认为雄烯二酮和 DHEA 在 Cor 正常或高 Cor 水平的患者中是评估偏侧化的理想指标。

综上所述,DHEA 水平可用于计算 SI,评估 AVS 的选择性,从而判断插管是否成功,同时 DHEA 水平用于计算 LI 可能也是更优的选择。

参考文献

[1] ROSSI G P, AUCHUS R J, BROWN M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism [J]. Hypertension, 2014, 63(1): 151-160.
 [2] YOUNG W F, HENDRICK D P, GEOFFREY B T, et al.

The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses [J]. World J Surg, 2008, 32(5): 856-862.
 [3] 中华医学会内分泌学会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 188-195.
 [4] ACHARYA R, DHIR M, BANDI R, et al. Outcomes of adrenal venous sampling in patients with bilateral adrenal masses and ACTH-independent Cushing's syndrome [J]. World J Surg, 2019, 43(2): 527-533.
 [5] 张雷, 李乐乐, 窦京涛, 等. 双侧肾上腺皮质醇瘤致库欣综合征的临床诊断与治疗 [J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(7): 564-568.
 [6] BUILES-MONTANO, CARLOS E, VILLA-FRANCO C A, et al. Adrenal venous sampling in a patient with adrenal Cushing syndrome [J]. Colomb Med (Cali), 2015, 46(2): 84-87.
 [7] CELOTTO G, ANTONELLI G, MAIOLINO G, et al. Androstenedione and 17- α -hydroxyprogesterone are better indicators of adrenal vein sampling selectivity than cortisol [J]. Hypertension, 2017, 70(2): 342-346.
 [8] GOUPIL R, WOLLEY M, UNGERER J, et al. Use of plasma metanephrine to aid adrenal venous sampling in combined aldosterone and cortisol over-secretion [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2015, 2015: 150075.
 [9] LI H Y, ZHANG X B, SHEN S M, et al. Adrenal androgen measurement for assessing the selectivity of adrenal venous sampling in primary aldosteronism [J]. Steroids, 2018, 134: 16-21.
 [10] ZHANG W J, ZHU K, LI H Y, et al. The value of adrenal androgens for correcting cortisol lateralization in adrenal venous sampling in patients with normal cortisol secretion [J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 2860810.

(收稿日期: 2020-03-20 修回日期: 2020-10-03)

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.24.055

IgD λ + λ 双克隆型多发性骨髓瘤 1 例

白志瑶¹, 尹春琼¹, 包艳¹, 张葵², 顾小慧²

云南省曲靖市第二人民医院: 1. 检验科; 2. 血液科, 云南曲靖 655000

关键词: 免疫球蛋白 D; 双克隆; 多发性骨髓瘤

中图分类号: R733.3

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2020)24-3710-03

多发性骨髓瘤(MM)是一种终末分化的浆细胞恶性克隆性疾病,因骨髓克隆性浆细胞浸润及外周血中出现单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)或轻链而导致相关器官或组织损伤。MM 约占血液系统恶性肿瘤的 10%,我国发病率约为 1/100 000,以中、老年人居多^[1-2]。根据 MM 浆细胞分泌的免疫球蛋白(Ig)类型,可分为 IgG、IgA、IgD、IgE、IgM、轻链型、不分泌型及双克隆型,其中 IgG、IgA 和轻链型为主要类型,

患病率分别为 52%、21%、16%,而 IgD、IgE、IgM 和双克隆型的患病率 < 10%,约 3% 的 MM 为不分泌型^[3]。国外报道 IgD 型 MM 约占全部 MM 的 1%~2%^[4],国内报道其约占全部 MM 的 3.0%~8.9%^[5]。IgD 型 MM 可以分为 IgD λ 型和 IgD κ 型,其中 λ 型约占 60%~95%^[6],而 IgD λ + λ 双克隆型 MM 在临床较为罕见。本院诊断了 1 例 IgD λ + λ 双克隆型 MM,现报道如下。

1 病例资料

1.1 一般资料 患者,女,56 岁,于 2018 年 11 月 30 日因“上腹痛”于当地医院就诊,查血常规示:白细胞计数(WBC) $7.5 \times 10^9/L$,血红蛋白(HB) 62 g/L,血小板计数(PLT) $187 \times 10^9/L$;肾功能示:肌酐 185.59 $\mu\text{mol/L}$ 。予输血及对症治疗,病情好转出院。2019 年 1 月 25 日,患者因“双侧肩胛区、季肋区疼痛”再次就诊于当地住院,查血常规示:WBC $9.2 \times 10^9/L$,HB 65 g/L,PLT $183 \times 10^9/L$;肾功能示:肌酐 407.11 $\mu\text{mol/L}$ 。予输血、抑酸护胃等对症治疗,但患者贫血严重,病情控制不佳,故于 2019 年 2 月 8 日就诊于本院血液科。

1.2 入院相关检查结果

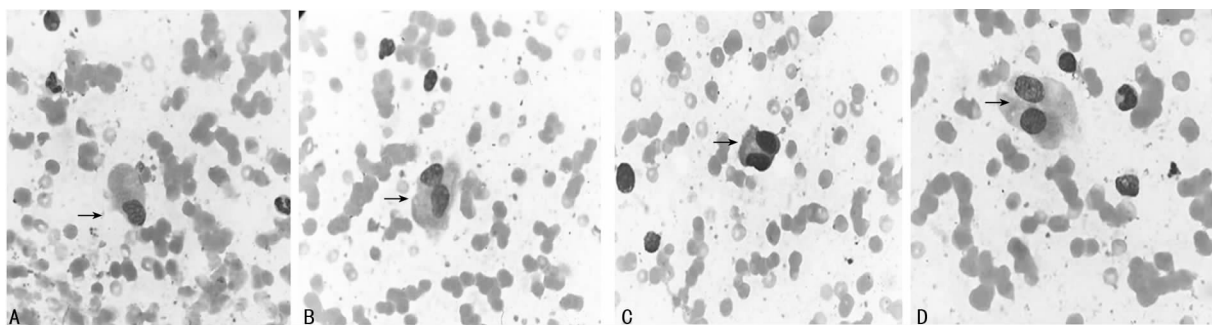
1.2.1 生化指标 尿蛋白定性 2+,血 Ca 2.1 mmol/L,红细胞沉降率 32 mm/h,总蛋白 62.9 g/L,清蛋白 36.0 g/L,球蛋白 26.9 g/L,肌酐 400 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.2 免疫球蛋白定量(本院) IgG 3.85 g/L,IgA

0.38 g/L,IgM 0.21 g/L, α_1 -微球蛋白 249 mg/L, β_2 -微球蛋白 108 mg/L,尿 κ 轻链 9.02 mg/L,尿 λ 轻链 36.90 mg/L。

1.2.3 外周血涂片 白细胞数无明显变化;粒细胞分类见中幼粒细胞 1 个、晚幼粒细胞 3 个;成熟红细胞大小不一,形态未见明显异常;计数 100 个白细胞见 2 个有核红细胞;淋巴细胞比例无明显变化;血小板无减少,散在可见。血涂片未见明显异常。

1.2.4 骨髓细胞形态学 骨髓取材欠佳,有核细胞少,红系增生明显减低,成熟红细胞部分呈缙铃状分布,浆细胞易见,形态以成熟浆细胞为主,诊断意见:骨髓取材稀释,建议更换部位穿刺涂片。再次行骨髓穿刺发现疑似浆细胞样细胞占 9.0%,细胞质染色呈灰色或灰蓝色,云雾状或泡沫状,多数核偏位,其内可见紫红色粗大颗粒,幼稚浆细胞占 1%,可见约 2% 的裸核分类不明细胞(图 1),诊断意见:可能为 MM,建议行流式细胞免疫分型、蛋白电泳进一步确诊。



注:A 中细胞质呈灰色云雾状,核偏位疑似浆细胞;B 中细胞质呈灰色云雾状,哑铃状核疑似浆细胞;C 中细胞质呈灰色泡沫状,双核疑似浆细胞;D 中细胞质呈灰色云雾状,双核疑似浆细胞。

图 1 骨髓细胞形态学检查结果($\times 1000$)

1.2.5 骨髓活检 造血组织增生极度活跃,约占 90%,脂肪组织增生减低;粒、红、巨三系增生,分类不明细胞增生,细胞体积中等,细胞质少,核型不规则,成片分布,局灶区域疑似骨髓坏死,部分区域纤维组织增生明显(图 2)。诊断意见:分类不明细胞增生,建议加做免疫组织化学检测进一步确诊。

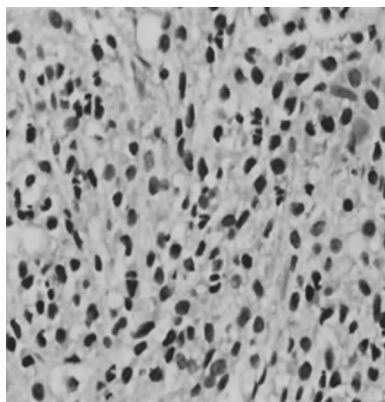


图 2 骨髓活检结果($\times 400$)

1.2.6 骨髓流式细胞免疫分型 在 CD45/SSC 散点

图上设门分析,淋巴细胞约占占有核细胞的 29%,各淋巴细胞亚群分布大致正常;原始区域细胞约占占有核细胞的 1%,分布散在;单核细胞约占占有核细胞的 9%,比例增加,表型成熟;粒细胞约占占有核细胞的 59%,未见明显异常,请结合临床及其他辅助检查结果综合判断(本次骨髓取材为稀释标本)。

1.2.7 免疫球蛋白定量(北京海斯特临床检验所) IgG 4.16 g/L,IgA 0.21 g/L,IgM 0.17 g/L,IgD 10.34 g/L,IgE 0.00 g/L,血清 κ 轻链 3.22 g/L,血清 λ 轻链 4.43 g/L,血清 κ/λ 轻链 0.73。

1.2.8 血清蛋白电泳 清蛋白 54.4%, α_1 -微球蛋白 3.6%, α_2 -微球蛋白 14.5%, β -微球蛋白 9.3%, γ -微球蛋白 1.7%,M 蛋白 16.5%。

1.2.9 免疫固定电泳与尿本周蛋白电泳 免疫固定电泳:ELP 上有 2 条 M 蛋白带,1 条与抗 IgD 和抗 L 形成特异性反应沉淀带;另 1 条与抗 L 形成特异性反应沉淀带。尿本周蛋白电泳:ELP 上有 1 条 M 蛋白带,与抗 L 和抗 Lf 形成特异性反应沉淀带;尿本周蛋白阳性。结果分析示:IgD λ + λ 双 M 蛋白血症。

1.3 临床诊断 IgD λ + λ 型双克隆 MM III 期;MM 并发骨病;肾功能不全。

1.4 治疗及预后 患者于 2019 年 2 月 20 日开始行 BTD(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)方案化疗。2019 年 7 月 15 日再次进行血清蛋白电泳示 M 蛋白消失,IgD 定量检测为 0.00 g/L,尿本周蛋白阴性,尿本周蛋白电泳检测未见明显异常。2019 年 8 月 26 日结束第 6 周期化疗,治疗期间患者病情平稳,一般情况较好。患者远期治疗效果还在进一步随访中。

2 讨论

IgD 型 MM 以男性多发,发病年龄为 52~60 岁^[7],临床症状与其他类型 MM 相似,主要表现为“CRAB”症状,即高钙血症、肾功能不全、贫血、溶骨性骨质破坏^[8],其他常见非特异性症状包括感染、出血、疲劳、乏力、体质量下降等^[9]。在临床实践工作中,具有高 Ig 血症的 MM 患者在入院检查中易被发现总蛋白、球蛋白、Ig 水平增高,即便患者入住不同的科室,检验科也可据此通知临床医生对患者进行骨髓穿刺涂片检查,以明确是否为 MM。本例 IgD λ + λ 双克隆型 MM 患者由于总蛋白、球蛋白水平正常,IgG、IgA、IgM、IgE 水平正常或降低,且患者临床症状也不具有特异性,因此较易被临床所忽视,导致漏诊和误诊。本例患者在加做 IgD、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、尿本周蛋白电泳后确诊,由于国内目前多数临床实验室仅能检测 IgG、IgA、IgM、 κ 轻链和 λ 轻链,极易造成 IgD 型 MM 的漏诊^[10],因此,在临床工作中如果遇到高度怀疑 MM,但 IgG、IgA、IgM、 κ 轻链和 λ 轻链检测结果均为阴性的情况,应及时完善 IgD 检测。

IgD 型和双克隆型在 MM 患者中均少见,IgD λ + λ 双克隆型 MM 就更为罕见^[11]。据报道,IgD 型 MM 患者最终进展成浆细胞白血病的有 2%~5%,这部分患者溶骨性骨质破坏和血小板减少的发生率较高,预后较差,平均生存期为 1.3 个月^[12]。IgD 型 MM 分泌的 IgD 峰值一般较小或缺失,导致通过血清蛋白电泳无法检测,需依赖于免疫固定电泳进行检测。IgD 型 MM 由于 Fc 段和 Fab 之间的铰链区较长,M 蛋白易发生水解,可能导致 M 蛋白和部分片段在电泳过程中出现弥散,隐藏在 β 或 α 区域的其他蛋白条带后面^[7]。本例患者血清蛋白电泳 M 蛋白占 16.5%,由于其 M 蛋白水平低,与轻链型 MM 的 M 蛋白水平类似,因此,在临床工作中如果只检测到单克隆轻链而没有明显的重链参与,需在诊断轻链型 MM 前进行 IgD 免疫固定电泳检测。据文献报道,双克隆型 MM 患者中双克隆 M 成分如对药物反应相同,表明此双克隆 M 成分可能来自同 1 个恶变浆细胞,如双克隆 M 成分对药物反应不同,表明此双克隆 M 成分可能来自 2 个不同的恶变浆细胞^[13]。本例患者通过 6 次规范性治疗后,一般情况较好,病情明显改善,据此推测其双克隆 M 成分可能来源于同 1 个恶变浆细胞。

与其他类型 MM 的预后相比,应用传统化疗方案治疗 IgD 型 MM 的预后较差,中位生存期一般小于 2 年^[7]。近年来,随着对 MM 生物学机制的深入研究及在临床实践中引入了新型化疗药物,如免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺)、蛋白酶抑制剂(硼替佐米)等,为 IgD 型 MM 的治疗带来了新的希望^[14]。此外,在新型化疗药物基础上联合自体造血干细胞移植,可使 IgD 型 MM 预后得到明显改善^[15]。

参考文献

- [1] REISENBUECKLER C. Multiple myeloma and diagnostic imaging[J]. Radio Technol, 2014, 85(4): 391-410.
- [2] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics for hispanics/latinos[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 625(5): 2983-2989.
- [3] KYLE R A, GERTZ M A, WITZIG T E, et al. Review of 1 027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(1): 21-33.
- [4] KIM M K, SUH C, LEE D H, et al. Immunoglobulin D multiple myeloma: response to therapy, survival, and prognostic factors in 75 patients[J]. Ann Oncol, 2011, 22(2): 411-416.
- [5] MA H X, FAN S Y, GUO S L. The seroimmunological analysis of 117 multiple myeloma cases in Xinjiang[J]. Chin J Prim Med Pharm, 2010, 17(22): 3073-3074.
- [6] LU J, LU J, CHEN W, et al. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis[J]. Blood Cancer J, 2014, 4(8): e239.
- [7] 宋变变, 廖爱军. IgD 型多发性骨髓瘤的诊治现状及展望[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2605-2606.
- [8] KYLE R A, RAJKUMAR S V. Multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2004, 351(18): 1860-1873.
- [9] REECE D E, VESOLE D H, SHRESTHA S, et al. Outcome of patients with IgD and IgM multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cIBMTR study[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10(6): 458-463.
- [10] 何淑娅, 宋晓玉. 特殊类型多发性骨髓瘤的临床及实验室特征分析总结[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(11): 873.
- [11] 冶秀鹏, 包慎, 魏玉萍, 等. 双克隆型多发性骨髓瘤 3 例并文献复习[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(11): 1797-1799.
- [12] NOEL P, KYLE R A. Plasma cell Leukemia: an evaluation of response to therapy[J]. Am J Med, 1987, 83(6): 1062-1068.
- [13] 郑伟, 陆捷, 郝爱军, 等. 5 例双克隆型多发性骨髓瘤的实验室检测结果分析[J]. 检验医学, 2019, 34(8): 715-716.
- [14] DIMOPOULOS M A, TERPOS E. Advances in the treatment of multiple myeloma[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(3): 306-308.
- [15] MORRIS C, DRAKE M, APPERLEY J, et al. Efficacy and outcome of autologous transplantation in rare myelomas[J]. Haematologica, 2010, 95(12): 2026-2033.