

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.027

以多浆膜腔积液为首发症状的 IgD 型多发性骨髓瘤的临床研究*

张楠¹, 郝云静¹, 刘翠清¹, 王金伟¹, 刘成¹, 杜士卜¹, 刘东梅¹, 李静^{2△}
河北省中医院:1. 检验科;2. 血液科, 河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)浆膜腔浸润的机制,并探讨浆膜腔积液在 MM 诊断、治疗中的意义和浆膜腔积液细胞形态学的诊断价值。**方法** 分析该院收治的 1 例以多浆膜腔积液为首发症状的 IgD 型 MM 患者从入院到诊断过程;同时以“浆膜腔积液”“多发性骨髓瘤”为关键词,对中国知网和万方数据库 2020 年 1 月至 2023 年 12 月发表的文献进行文献检索。**结果** 首先从该例患者浆膜腔积液细胞形态学检查发现大量异常浆细胞,进一步确诊为 MM(IgD λ 型);文献检索结果:共检索到中文文献 15 篇,英文文献 3 篇,排除重复文献,最终保留中文文献 7 篇,英文文献 2 篇。结合病例和文献复习发现,以多浆膜腔积液为首发症状的 MM 是一种极为罕见的表现,而且骨髓瘤细胞浸润浆膜腔后通常会发生形态变异,容易误诊、漏诊。**结论** 对多浆膜腔积液患者应及时行浆膜腔积液检查,明确浆膜腔积液的良、恶性,以降低 MM 等恶性疾病的误诊率、漏诊率。

关键词:多发性骨髓瘤; 骨髓瘤性积液; 多浆膜腔积液; 糖类抗原 125

中图法分类号:R733.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2442-04

Clinical study of IgD type multiple myeloma with multiple plasmacytoma as the first symptom*

ZHANG Nan¹, HAO Yunjing¹, LIU Cuiqing¹, WANG Jinwei¹, LIU Cheng¹,
DU Shibo¹, LIU Dongmei¹, LI Jing^{2△}

1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Hematology, Hebei

Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of serous cavity effusion in multiple myeloma (MM) and to explore the significance of serous cavity effusion in the diagnosis and treatment of MM, as well as the diagnostic value of serous cavity effusion cell morphology. **Methods** The entire process from admission to diagnosis of an IgD type MM patient with multiple serosal cavity effusion as the initial symptom was analyzed. A literatures search was conducted on literatures published on China National Knowledge Infrastructure and Wanfang Database from January 2020 to December 2023, using "serous fluid accumulation" and "multiple myeloma" as keywords. **Results** In this study, the patient was first discovered a large number of abnormal plasma cells from the morphology of the serous cavity effusion cells, and further diagnosed with MM (IgD λ type). Literature search results showed that a total of 15 Chinese literatures and 3 English literatures were retrieved, excluding duplicate literature, 7 Chinese literatures and 2 English literatures were retained finally. The analysis of the case in this study and review literatures revealed that MM with multiple plasma lumen effusions as the first symptom was an extremely rare presentation, and myeloma cells infiltrating the plasma lumen usually underwent morphologic variability, making it easy to misdiagnose and underdiagnose MM. **Conclusion** For patients with multiple serous cavity effusion, timely serous cavity effusion examination should be performed if conditions permit, to clarify the benign and malignant aspects of serous cavity effusion to reduce the misdiagnosis rate and missed diagnosis rate of malignant diseases such as MM.

Key words: multiple myeloma; myelomatous pleural effusions; multiple serous cavity effusion; CA125

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2022053)。

作者简介:张楠,女,副主任技师,主要从事临床血液、体液检验、血液系统疾病实验室诊断方面的工作。△ 通信作者, E-mail:

56831674@qq.com。

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种单克隆浆细胞恶性增殖性疾病, 由于单克隆浆细胞大量增生, 导致终末器官损害, 包括溶骨性损伤、贫血、肾功能不全、高钙血症等, 其发病率约占造血系统恶性肿瘤的 10%, 且随年龄增长有上升趋势^[1]。有文献报道, 约有 6% 的 MM 患者累及胸膜、腹膜、心包等部位, 引起相应的积液^[2]。目前报道的病例中骨髓瘤细胞的浆膜腔浸润通常发生在已确诊骨髓瘤的患者中, 而以浆膜腔积液为首发症状的患者并不多见, 且骨髓瘤细胞浸润浆膜腔后, 通常会发生形态变异, 造成其他类型肿瘤细胞鉴别困难, 容易导致漏诊和误诊。本文报道了 1 例以浆膜腔积液为首发症状的免疫球蛋白 D(IgD) 型 MM 患者的临床诊治过程, 并对相关文献进行复习, 分析了 MM 患者浆膜腔浸润的机制、大量浆膜腔积液在 MM 患者诊治中的意义, 进一步探讨了浆膜腔积液形态学在 MM 诊治过程中的价值, 以降低 MM 的误诊率、漏诊率。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病史 患者, 女, 84 岁, 因胸闷喘憋 3 d, 加重 1 d, 于 2021 年 10 月 16 日就诊于本院急诊科。患者 3 d 前无明显诱因出现胸闷喘憋、干呕欲吐, 双下肢无力, 因症状加重就诊, 患者无发热, 无头晕、头痛, 无食欲减退等症状。入院后查体显示胸廓正常, 双肺呼吸运动对称, 双侧语颤对称, 无胸膜摩擦感, 双上肺呼吸音粗, 双下肺呼吸音消失, 未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音, 心前区无隆起及凹陷, 心率 90 次/分, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。患者或其家属知晓本研究, 且本研究已通过本院医学伦理委员会审核 (2021-KY-051-01)。

1.2 辅助检查

1.2.1 影像学检查 (1)胸部 CT: 双侧胸腔、心包较多量积液, 双肺体积缩小, 伴多发条索、条片, 多系膨胀不全, 合并炎症待排。纵隔结构不清, 可疑淋巴结增大, 请结合其他检查。主动脉、冠状动脉粥样硬化。(2)上腹部 CT、下腹部 CT、盆腔 CT: 盆腔左份软组织影, 来源于附件或输尿管肿瘤? 其他? 伴上方左输尿管、左侧肾盂、肾盏扩张。盆腔积液。

1.2.2 实验室检查 (1)急诊血常规: 白细胞计数 $5.68 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $3.36 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 105 g/L, 血小板计数 $143 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 80.5%, 淋巴细胞百分比 15.4%, 单核细胞百分比 3.9%。(2)急诊肝、肾功: 总蛋白 61.21 g/L, 清蛋白 41.23 g/L, 球蛋白 19.98 g/L, 丙氨酸氨基转移酶 20.63 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 U/L, 总胆红素 26.08 $\mu\text{mol}/L$, 直接胆红素 10.43 $\mu\text{mol}/L$, 间接胆红素 15.56 $\mu\text{mol}/L$, 肌酐(酶法) 183.95 $\mu\text{mol}/L$, 尿酸 479.07 $\mu\text{mol}/L$ 。(3)肿瘤标志物: 鳞状上皮细胞癌抗原

1.04 ng/mL, 细胞角蛋白 19 片段 5.95 ng/mL, 神经元特异性烯醇化酶 21.10 ng/mL, 糖类抗原 125 234.00 U/mL, 糖类抗原 72-4 < 1.50 U/mL, 糖类抗原 19-9 7.67 U/mL, 甲胎蛋白 1.45 IU/mL, 癌胚抗原 3.49 ng/mL。

1.2.3 胸腔积液形态学检查 患者因胸腔大量积液, 为缓解患者症状并明确积液性质, 抽取胸腔积液送检进行常规及形态学检查。患者胸腔积液呈血性, 浑浊, 细胞总数 $6.721 \times 10^6/L$, 胸腔积液中可见大量异型细胞, 该类细胞大小不一, 形态不规则, 细胞核呈多形性, 可见双核、多核、畸形核及花瓣样核, 核染色质粗糙, 胞质量丰富, 染色质较细致, 可见核仁, 胞质嗜碱性, 染油墨蓝色, 可见核旁淡染区, 分裂象易见, 部分细胞边缘可见毛发样丝状物, 形似浆细胞。

1.2.4 胸腔积液病理及免疫组化检查结果 因胸腔积液大量异常细胞, 为明确异常细胞性质及来源, 送检胸腔积液进行病理及免疫组化检查: (胸腔积液) 大片浆样细胞伴有异型性, 结合免疫组化符合浆细胞来源的肿瘤; CK(点+)、Vimentin(++)、LCA(灶+)、CD3(-)、CD20(-)、CD38(+++)、CD138(++++)、MPO(-)、MUM-1(+++)、KI-67(约 80.00%)。

1.2.5 骨髓细胞形态学检查及流式检查结果 考虑浆细胞来源肿瘤, 骨髓受累可能性大, 经家属同意后抽取骨髓进行骨髓细胞形态学检查及流式检查。骨髓涂片中可见大量浆细胞, 约 4.00% 幼浆细胞、40.00% 成熟浆细胞, 胞体大, 核偏位, 呈圆形、椭圆形或不规则形, 核染色质粗糙, 胞质量丰富, 部分泡沫感明显, 可见核旁淡染区, 可见火焰状浆细胞。考虑 MM 可能性大。

骨髓流式检查结果可见约 4.72% 单克隆 B 淋巴细胞及约 17.48% 单克隆浆细胞。骨髓活检免疫组化检查: CD34 小血管(+), 圆核细胞少(+); CD117 偶见(+); CD61 巨核细胞(+), 偶见单圆核; CD3 散在(+); CD20 少(+); CD56 偶见(+); MPO 多(+); E-cad 多小丛(+)。免疫组化检查结果显示, 浆细胞多见(约占 70.00%), B 淋巴细胞散在少数, 考虑浆细胞骨髓瘤可能大。骨髓细胞染色体核型分析: 44, XX, der(13)t(1:13)(q12;p11), -15, -22/46, XX。血清免疫固定电泳显示: IgD λ 阳性。

综合考虑后, 该患者诊断为 MM(IgD λ 型), 多浆膜腔浸润。

1.2.6 治疗经过及结果 考虑患者 MM 诊断明确, 采用皮下注射硼替佐米 2 mg, 口服环磷酰胺 300 mg 和地塞米松 20 mg, 28 d 为 1 个周期。治疗 2 个周期后, 患者病情得到缓解。

2 文献复习

以“浆膜腔积液”“多发性骨髓瘤”为关键词, 对中

国知网和万方数据库中 2020 年 1 月至 2023 年 12 月发表的文献进行文献检索。共检索到中文文献 15 篇,英文文献 3 篇,排除重复文献,最终保留中文文献 7 篇^[2-8],英文文献 2 篇^[1,9]。文献分析发现浆细胞瘤中的浆细胞形态变化很大,既有与正常浆细胞无明显区别的成熟型,也有不成熟、多形性或间变性浆细胞,并且浆细胞骨髓瘤累及浆膜腔的患者预后不良;MM 胸腔积液患者较为罕见,且该类患者治疗效果差,预后不良,胸腔积液引流并联合胸腔灌注可能会改善患者预后;伴有浆膜腔积液的 MM 患者往往预后较差,早期容易漏诊和误诊,浆膜腔积液细胞形态学检查十分重要,在浆膜腔积液中找到异常浆细胞即可诊断为 MM。

3 讨 论

MM 临床上常以正细胞性贫血、肾功能损伤或者骨痛为首表现,以多浆膜腔积液为首表现的病例报道较少,给临床诊断带来一定难度。本研究中患者以胸闷喘憋起病,缺乏骨痛表现,缺乏典型的血液学表现,血常规仅显示轻度贫血,外周血涂片无缙钱状排列,肝功能结果中无球蛋白增高,影像学检查提示多浆膜腔积液,未发现溶骨性破坏,给诊断带来了难度。胸腔积液和心包积液常规细胞形态学可见大量异形细胞,形态学考虑浆细胞来源,经免疫组化检查证实为浆细胞来源的肿瘤,考虑来源于骨髓,于是抽取骨髓送检,经形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学诊断最终确诊为 MM(IgD λ 型),多浆膜腔浸润。

3.1 MM 患者出现心包积液的机制分析 大量心包积液常见于结核、肿瘤、创伤之后心包炎、尿毒症及心力衰竭等^[3,10],MM 大量心包积液较少见,有研究显示 MM 的心脏损害可能与骨髓瘤细胞直接浸润心包、心肌和冠状动脉有关,此时心包积液形态学检查可见大量骨髓瘤细胞浸润;也可能与心肌淀粉样变、炎症细胞因子过多生成等有关,此时心包积液形态学检查无骨髓瘤细胞浸润^[4]。本例患者心包积液可见大量骨髓瘤细胞,考虑是 MM 直接浸润心包、心肌和冠状血管,引起相关心脏损伤,导致患者出现胸闷气短等症状。

3.2 MM 患者出现胸腔积液的机制分析 胸腔积液可继发于多种疾病,根据积液性质可分为良性积液和恶性积液。大部分 MM 患者的胸腔积液是良性的,常伴随 MM 患者充血性心脏病、慢性肾功能衰竭、心脏淀粉样变性、低蛋白血症或感染而出现^[5]。骨髓瘤细胞浸润胸腔形成的胸腔积液,常称为骨髓瘤性胸腔积液(MPE),约占 MM 胸腔积液的 1%,一般认为是由邻近胸壁或肺病灶的骨髓瘤细胞直接浸润、血行播散和(或)淋巴阻塞引起的,以 IgG 骨髓瘤最常见^[6],本例患者即为这种罕见的 MPE,且以 MPE 为首发症

状,胸腔积液中骨髓瘤细胞大小不一、形态不规则,细胞核呈多形性,给诊断带来一定困难,形态学倾向于浆细胞,最后通过免疫组化检查证实为浆细胞来源。

3.3 MM 患者出现腹/盆腔积液的机制分析 腹/盆腔积液常因肝硬化、布加综合征、肾功能衰竭、免疫性疾病等引起,既往研究发现,MM 很少发生腹膜侵犯^[7]。骨髓瘤性腹/盆腔积液的出现可能是肿瘤负荷增加或广泛髓外播散的证据。本例患者虽有盆腔积液,但相比心包积液和胸腔积液而言,并不严重,因此并未进行盆腔积液检查,因而不能排除骨髓瘤性盆腔积液。

本例患者还有一个值得注意的地方是肿瘤标志物糖类抗原 CA125 水平升高,结合盆腔 CT 检查结果显示的盆腔左份软组织影,并不能完全排除妇科肿瘤的可能,但经过骨髓瘤方案治疗后盆腔积液减少,CT 检查结果显示软组织影较前缩小,因此考虑为大量骨髓瘤浸润盆腔组织所引起,也印证了该患者骨髓瘤性盆腔积液可能性大。CA125 水平升高多见于卵巢癌患者,也可见于一些良性肿瘤、炎症性疾病及某些恶性肿瘤^[11-12],既往资料中对于 MM 患者 CA125 水平升高的报道较少,有文献报道恶性肿瘤伴有腹水时,常伴 CA125 水平升高,其机制可能是肿瘤细胞分泌的白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子刺激间皮细胞分泌 CA125 增加导致^[13]。也有文献报道 MM 患者骨髓瘤细胞可直接分泌 CA125^[9],CA125 是否可作为诊断 MM 的标志物,还需要进行大量病例资料的研究,同时其机制也需要进一步的研究。

综上所述,老年 MM 临床表现多样,部分无典型 MM 的临床表现^[8],极易出现误诊。对于多浆膜腔积液患者,若条件允许应及时进行浆膜腔积液检查^[14],明确浆膜腔积液性质,有助于临床诊断^[15-18]。本研究患者浆膜腔积液细胞形态学在诊断中起到了关键作用,提示细胞形态学检查在判断浆膜腔积液性质方面具有很好的临床诊断价值。

参考文献

- [1] LIANG R, YUHONG R, YANG Y, et al. Clinical profiles in multiple myeloma patients with extreme survivals: a study from a National Medical Center in China[J]. Hematology, 2023, 28(1): 2277503-2277503.
- [2] 齐曼, 陈红, 梁小龙, 等. 伴有浆膜腔累及的浆细胞骨髓瘤 6 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28(6): 443-446.
- [3] 宋俊贤, 李晓, 李忠佑, 等. 以心包积液为主多浆膜腔积液患者的病因学分布和临床特征分析[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 305-309.
- [4] 吴镇宗, 林清, 郭文辉, 等. 伴多浆膜腔积液等多系统损害的轻链型心肌淀粉样变性 1 例[J]. 实用老年医学, 2023, 37(4): 424-426.

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.028

乳腺癌术后获得性血友病 A 的临床研究*

顾怡,周景艺,沈薇[△]

上海交通大学医学院附属仁济医院检验科,上海 200127

摘要:目的 探讨 1 例乳腺癌术后获得性血友病 A(AHA)的病因、临床表现、诊断与治疗过程,并通过检索文献,从实验室检查的角度出发,总结 AHA 的成因、诊断、治疗、预防等情况,以提高临床对 AHA 的认识。**方法** 分析该院 2023 年 5 月 13 日收治的 1 例乳腺癌术后患者创面渗血不止的原因,同时进行活化部分凝血活酶时间(APTT)纠正试验和凝血因子Ⅷ抑制物检测。以“获得性血友病 A”“AHA”为关键词,对万方数据库和 PubMed 数据库 2015—2024 年发表的中文文献进行检索并分析。**结果** 该例患者 APTT 孤立性延长伴凝血因子Ⅷ:C 显著降低。APTT 纠正试验提示患者存在时间温度依赖性凝血因子Ⅷ抗体,凝血因子Ⅷ抑制物滴度为 1:16。该患者临床诊断为 AHA,经注射重组活化人凝血因子Ⅷ止血,加用环磷酰胺清除凝血因子Ⅷ抑制物,患者血红蛋白水平逐渐稳定升高。文献检索结果发现,共检索到文献 15 篇,其中单病例报道的有 10 篇,多病例报道的有 5 篇,共涉及 78 个病例,其中无明确病因 35 例,自身免疫性疾病 19 例,约 50%病例伴有基础疾病。**结论** 外科手术一定要重视凝血功能检测,对于孤立性 APTT 延长的患者,最好查找 APTT 延长的根本原因,同时临床要提高对 AHA 的识别、诊断和治疗水平。

关键词:获得性血友病 A; 乳腺癌; 重组活化人凝血因子Ⅷ; 活化部分凝血酶时间; 凝血因子Ⅷ抑制物

中图法分类号:R737.9;R554.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2445-04

A case of acquired haemophilia A after radical mastectomy*

GU Yi, ZHOU Jingyi, SHEN Wei[△]

Department of Laboratory Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University

School of Medicine, Shanghai 200127, China

Abstract: Objective To explore the etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment process of a case of acquired hemophilia A (AHA) after breast cancer surgery, and to summarize the causes, diagnosis, treatment and prevention of AHA from the view of laboratory examination by searching the literature, in order to improve the clinical understanding of AHA. **Methods** One breast cancer patients with postoperative wound bleeding enrolled in the hospital on May 13, 2023 was analyzed, and the activated partial thromboplastin time (APTT) correction test and coagulation factor Ⅷ inhibitor test were performed at the same time. The Chinese literatures published in the Wanfang database and PubMed database from 2015 to 2024 were searched by the keywords "acquired hemophilia A" and "AHA" and analyzed. **Results** Isolated prolongation of APTT was accompanied by a significant decrease in coagulation factor Ⅷ:C in this patient. The APTT correction test suggested the presence of time-temperature-dependent coagulation factor Ⅷ antibodies in this patient, and the titer of coagulation factor Ⅷ inhibitor was 1:16. The patient was clinically diagnosed as AHA, whose hemoglobin level gradually increased after injection of recombinant activated human coagulation factor Ⅷ to stop bleeding and the addition of cyclophosphamide to remove the coagulation factor Ⅷ inhibitor. Literature search results revealed that 15 articles were retrieved, including 10 single case reports and 5 multiple cases reports, involving a total of 78 cases, of which 35 cases without clear etiology, 19 cases with autoimmune diseases, and about 50% of the cases were accompanied with primary diseases. **Conclusion** Coagulation function test should be paid more attentions in surgery, especially for patients with isolated APTT prolongation, it is better to find the primary cause of APTT prolongation, meanwhile the clinic should improve the levels of recognition, diagnosis and treatment of AHA.

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(82272397)。

作者简介:顾怡,女,主管技师,主要从事血栓与止血检验方向的研究。△ 通信作者,E-mail:applessw@163.com。