

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.07.041

以不明原因消瘦为首发临床表现的多发性骨髓瘤 1 例*

王宗慧, 吴涛[△], 毛东锋, 薛锋, 刘文慧, 鱼玲玲, 白海

中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院全军血液病中心, 甘肃兰州 730050

关键词: 多发性骨髓瘤; 消瘦; 轻链; 蛋白尿; 硼替佐米; 脂质体多柔吡星

中图分类号: R551.3

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2022)07-1007-02

多发性骨髓瘤(MM)是血液系统最常见的恶性肿瘤之一,是浆细胞过度增殖所引起的一种恶性增殖性疾病,骨髓中克隆性浆细胞异常增生,并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白),常见的临床表现有骨骼破坏、感染、贫血、高钙血症、肾功能损伤、高黏滞综合征、出血倾向、淀粉样变性和雷诺现象、髓外浸润等。而以不明原因消瘦为首发临床表现的 MM 不多见,近期本院血液病中心收治 1 例以不明原因消瘦为首发临床表现的 MM,现报道如下。

1 临床资料

患者,男,49 岁,因“体质量进行性下降 2 个月”于 2018 年 7 月 11 日入院。患者于 2018 年 5 月初无明显诱因出现体质量进行性下降(2 个月下降约 7.5 kg),未见骨痛、发热,无鼻衄及牙龈出血,无多饮、多尿,无咳嗽、咳痰,无腹痛、腹泻,无心悸、多汗、脾气暴躁等不适症状,未予以重视。后因症状进行性加重,于 2018 年 7 月 10 日就诊于当地某三甲医院,门诊尿常规检查示:尿蛋白+,尿隐血+。肝肾功能检查示:总蛋白 147.8 g/L,球蛋白 118.9 g/L。2018 年 7 月 11 日至本院就诊,血常规检查示:白细胞不分类,血红蛋白(Hb) 95 g/L,平均红细胞体积(MCV)105.9 fL,血小板计数(PLT)239×10⁹/L。尿常规检查示:尿隐血+,尿蛋白+。免疫全项示:免疫球蛋白(Ig)G 10100 mg/dL。腹部超声示:脾大(脾门处厚 4.2 cm,肋下触及)。生化全项示:估算的肾小球滤过率 75.82 mL/min,β₂ 微球蛋白 8.63 mg/L、总蛋白 140.1 g/L、清蛋白 26.7 g/L、球蛋白 113.4 g/L、钙 2.06 mmol/L、磷 1.69 mmol/L、钠 130.2 mmol/L、肌酐 100.0 μmol/L。24 h 尿蛋白定量示:尿总蛋白 2 581.5 mg/24 h。外周血细胞形态示:成熟红细胞部分呈缗钱状排列,细胞形态及分类未见异常。骨髓细胞学检查示:骨髓有核细胞增生极度活跃,浆细胞比例升高,原始浆细胞+幼稚浆细胞占 30.4%,可见多核浆细胞。免疫分型示:异常浆细胞占有核细胞的 12%,表达 CD38、CD56、CD138、cKappa,部分表达 CD27。染色体核型未见异常。荧光原位杂交(FISH)示:MM 预后基因筛查阴性。血清游离轻链检查示:

游离轻链 κ 1 005 mg/L,游离轻链 λ 7.54 mg/L,游离轻链 κ/λ 133.289。血清蛋白电泳示:球蛋白 82.0 g/L、γ 区带 74.1%、β 区带 2.8%、α₂ 区带 3.2%、α₁ 区带 1.4%、清蛋白 18.5%。免疫固定电泳示:IgG 阳性、κ 轻链阳性。尿游离轻链示:游离轻链 κ>4 850 mg/L,游离轻链 λ 10.5 mg/L,游离轻链 κ/λ>462。诊断为“MM IgG 型 κ 轻链阳性 III 期 A 组”。给予 PAD 方案(注射用硼替佐米 2.4 mg,第 1、4、8、11 天皮下注射;脂质体多柔吡星 40 mg,第 1 天静脉滴注;地塞米松注射液 40 mg,第 1~4 天,第 8~11 天静脉滴注化疗),第一个疗程结束后,复查骨髓细胞形态学提示完全缓解骨髓象,体质量较前增加 2 kg,予以 PAD 方案重复治疗一个疗程,复查骨髓细胞形态学提示完全缓解,体质量较前增加 5 kg。2018 年 8 月 21 日、9 月 22 日、10 月 24 日给予 PAD 方案巩固治疗,疗程顺利。复查骨髓细胞形态学示:MM 治疗后骨髓象完全缓解。免疫固定电泳:阴性。血常规正常。于 2018 年 12 月 6—10 日进行细胞因子动员,2018 年 12 月 10—11 日进行自体干细胞采集、冻存,计数单个核细胞(MNC)12.78×10⁸/kg,CD45⁺CD34⁺细胞为 18.4×10⁶/kg。12 月 13 日转入无菌间开始进行马法兰(第 1 天 150 mg;第 2 天 200 mg)单药预处理。2018 年 12 月 17 日复苏、回输自体干细胞,活细胞占 90%,MNC 为 11.5×10⁸/kg,CD45⁺CD34⁺细胞为 16.56×10⁶/kg。常规给予保肝、止血、输成分血、刺激因子等对症支持治疗。5 d 后复查白细胞计数(WBC)<0.5×10⁹/L、PLT<20×10⁹/L。根据移植指南,中性粒细胞>0.5×10⁹/L 提示粒细胞植活,9 d 后复查 WBC 3.11×10⁹/L,中性粒细胞 2.14×10⁹/L。10 d 后病情平稳转出无菌间。移植后病情稳定,复查骨髓细胞形态学呈持续缓解状态。2021 年 8 月 25 日复查免疫固定电泳:阴性。Ig 检测示:IgG 为 974 mg/dL(正常参考范围为 860~1 740 mg/dL),目前患者病情平稳,口服沙利度胺片每次 100 mg,1 d 1 次维持治疗中,本院血液病中心门诊随访中,患者疾病治疗后体质量随时间(12 个月内)变化趋势见图 1。

* 基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(20JR5RA595)。

[△] 通信作者,E-mail:wutaozhen@yeah.net。

本文引用格式:王宗慧,吴涛,毛东锋,等.以不明原因消瘦为首发临床表现的多发性骨髓瘤 1 例[J].检验医学与临床,2022,19(7):1007-

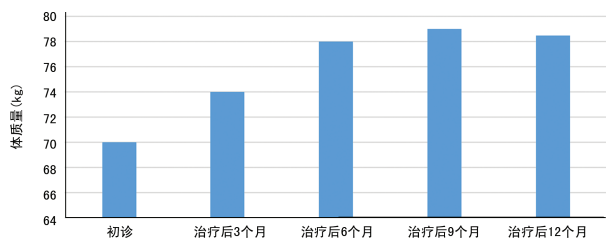


图 1 患者治疗后体质量随时间(12 个月内)变化趋势

2 讨论

MM 是浆细胞异常增殖引起的恶性肿瘤,主要以骨髓内浆细胞恶性增殖并浸润髓外软组织为主要表现,当出现多发性神经病变时,主要表现出双侧对称性远端感觉障碍及运动障碍。MM 的发病率为 2/100 000~3/100 000,男女发病率比约为 1.60:1.00,多数患者发病年龄>40 岁,病因暂不明确,但有报道显示可能 MM 发病与遗传、环境因素、化学物质、病毒感染、慢性炎症及抗原刺激等密切相关。按照血清 M 蛋白成分的不同可将本病分为 IgG、IgA、IgM、IgD、IgE 型、轻链型、非分泌型及双克隆免疫球蛋白型 8 种类型。骨髓细胞形态学检查及组织病理活检是该病诊断的金标准。临床确诊难点在于症状无特异性,以及医师需对骨髓穿刺检查进行必要性评估,部分患者对骨髓穿刺存在不同程度的畏惧,不接受该检查。MM 的诊断标准:(1)骨髓细胞形态学提示骨髓中克隆性浆细胞 $\geq 10\%$,或者是骨髓活检为浆细胞瘤。(2)骨髓细胞形态学提示骨髓中克隆性浆细胞 $\geq 60\%$ 。(3)受累/非受累血清游离轻链的比值 ≥ 100 。(4)影像学检查显示一处以上局灶性的病变。(5)高钙血症,血钙 $> 2.75 \text{ mmol/L}$ 。(6)出现肾功能不全,血肌酐 $> 177 \mu\text{mol/L}$ 。(7)贫血,Hb 低于正常值下限的 20 g/L,或者 $< 100 \text{ g/L}$ 。(8)出现骨病。骨病是通过 X 线片、CT、PET-CT 发现一处或多处溶骨性的骨损伤。满足第 1 点及第 2~8 点中的任何一点可以诊断^[1]。

该患者以“体质量进行性下降(2 个月下降约 7.5 kg)”为首发临床表现就诊,首先考虑该患者是否为非器质性病变所致,了解该患者每天通过饮食所摄入的总量较之前是否有所减少,了解近期营养成分是否发生变化,其中多摄入的有效成分是否减少,如患者近期是否由于减肥,采取少吃或者不吃的方法来使体质量下降,是否有通过体能训练来消耗脂肪等能量物质,是否有生活、工作、运动等规律、强度的变化,通过分析以上因素了解、排除了非器质性病变导致的体质量减低。其次考虑患者器质性病变所导致的消瘦,以及内分泌及代谢疾病所导致的进行性消瘦。查免疫全项提示:IgG 10 100 mg/dL(正常参考范围为 860~1 740 mg/dL)。生化全项示: β_2 微球蛋白 8.63 mg/L(正常参考范围为 1.01~2.97 mg/L),此时高度怀疑为浆细胞疾病。最后通过询问病史、体检、分析临床表现,以及血常规、生化全项、免疫全项、外周血细胞形态、骨髓细胞形态学检查、免疫分型、染色体核型、

FISH 等辅助检查综合考虑为血液系统疾病中的“MM IgG 型 κ 轻链阳性 III 期 A 组”,此类患者早期除有骨痛、溶血、贫血等症状外,还以排出蛋白尿为主要特征,此类患者若早期不查明蛋白尿的性质,极易按肾病诊治而造成误诊,失去早期治疗的时机。因此,此类患者出现蛋白尿时,应做 M 蛋白鉴定、血蛋白电泳、尿蛋白电泳、免疫固定电泳排查,提高轻链型 MM 的检出率,为患者赢得最佳的治疗时机^[2]。当患者以不明原因消瘦来院就诊时,最先考虑有无结核、消化道溃疡等常见疾病,通过检验去验证猜想,当各种检验指标暂不支持临床医生想法时,再从当前的检查结果中去寻找不常见疾病,如肿瘤、风湿免疫系统疾病等。

MM 早期症状存在多样性、隐匿性、无特异性的特点,患者可能就诊于临床各个科室,既往研究发现 MM 误诊率达 55.13%^[3]。临床报道 MM 可能以贫血、乏力、肾损伤等非特异性症状为首发表现^[4]。无症状或无进展的 MM 可以 3 个月复查一次;对有症状的 MM 应采用系统治疗,包括诱导、巩固治疗(含干细胞移植)及维持治疗。早期无症状的 MM 是否应该在确诊后就进行化疗,或者等到出现症状后再进行化疗,还存在争议。有研究报道,MM 导致总三碘甲状腺氨酸(TT3)水平明显升高,容易被误诊为甲状腺疾病^[5]。大多数患者表现为不明原因的骨痛,对于因瘤细胞破坏骨质引起病理性骨折或椎体压缩性骨折者,需要进行骨固定手术或骨水泥治疗。全面充分地评估患者病情对 MM 治疗尤为重要,需对患者进行全面的病史采集、体格检查,以及对骨髓瘤相关器官功能损伤的表现进行系统的检查,评估患者当前的身体功能状况,明确患者是生化复发,还是临床或活动后复发,还需了解早期治疗后的疾病缓解程度及缓解持续时间,治疗过程中有无特殊不良反应及相关药物不良反应,是否适合造血干细胞移植等^[6]。

参考文献

- [1] 陈文明.《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》复发/难治骨髓瘤治疗部分的解读[J]. 中华内科学杂志, 2017,56(11):799-800.
- [2] 刘凤奎,罗意帆,王国兴. 消瘦的临床诊断思路[J]. 中国临床医生杂志, 2017,45(12):14-15.
- [3] 曾敏,羊裔明. 误诊疾病数据库 2004—2013 年单病种误诊文献研究:多发性骨髓瘤[J]. 临床误诊误治, 2017,30(1):31-35.
- [4] 朱佳乐,郭卉. 以腰痛为首发症状的多发性骨髓瘤 1 例[J]. 长治医学院学报, 2021,35(4):295-296.
- [5] 邹桑,陈志江,王龙,等. 多发性骨髓瘤导致高甲状腺激素血症一例[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021,37(8):757-759.
- [6] 邱录贵. 多发性骨髓瘤的发病与国人特点[J]. 中国实用内科学杂志, 2006,26(12):886-888.