

多发性骨髓瘤的实验室特征及误诊漏诊分析

陈晖 孙小纯

作者单位:519000 珠海市,珠海市人民医院检验科

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.04.014

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞克隆性增殖的以骨髓为主要浸润部位的多灶性恶性肿瘤,其以血清单克隆球蛋白、溶骨性损害(表现为病理性骨折、骨痛、高血钙)、贫血和肾功能不全为主要特征^[1]。MM 好发于中老年人,约占血液系统恶性肿瘤的 10%^[2]。MM 临床表现复杂,首发症状多样,极易造成误诊或漏诊。本文回顾性分析我院 39 例 MM 患者的实验室检查资料,为临床减少 MM 误诊、漏诊提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 1998 年 1 月至 2010 年 10 月我院确诊的 MM 患者 39 例,其中男性 22 例,女性 17 例,发病年龄 37~83 岁,平均年龄(60±23.0)岁,所有病例均符合我国 MM 的诊断标准^[1]。

1.2 骨髓涂片制作 39 例患者均行常规骨髓穿刺检查,穿刺部位为髂前或髂后上棘^[3]。每例患者骨髓涂片 6~8 张;同时取末梢血,涂片 2~3 张。

1.3 骨髓及外周血细胞形态学观察 骨髓片及血片均经瑞-姬染色,血片分类 100 个有核细胞,骨髓片分类 200 个有核细胞。显微镜下观察骨髓片及血片细胞形态,计数骨髓瘤细胞百分数,血片有核细胞计数,观察有无异常淋巴细胞及成熟红细胞形态。

1.4 其他相关实验室检查 血常规、血沉、血清免疫球蛋白定量分析、血清蛋白电泳、尿常规、尿本周氏蛋白检查、肝功能、血尿酸和血钙测定。

2 结果

2.1 血常规 39 例患者的外周血象中,血红蛋白降低(31~107 g/L)34 例(87.2%);白细胞减少($< 4 \times 10^9/L$)10 例(25.6%),血小板减少($< 100 \times 10^9/L$)8 例(20.5%)。

2.2 骨髓象 骨髓增生程度多为活跃或明显活跃,骨髓瘤细胞呈灶性分布,骨髓瘤细胞 $> 10\%$ 者占 94.9%(37 例),多者骨髓瘤细胞达 89%,成堆分布,尤其在涂片的尾部。骨髓细胞多样,较成熟浆细胞大,形态似原、幼浆细胞,细胞外形不规则,可有伪足,直径约 30~50 μm ,核较大,染色质细致,有 1~2 个核仁,可以见到双核或多核瘤细胞,胞浆丰富,呈深蓝、灰蓝

或略带紫色,不透明,可有空泡,偶见少许嗜天青颗粒或 Russell 小体,红系、粒系、巨核系偶见异常,但常受抑制。见图 1。

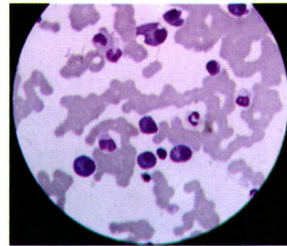


图 1 MM 骨髓象(瑞-姬染色,100×)

2.3 血象 39 例 MM 患者中,有 2 例可见少量幼稚红细胞,2 例可见浆细胞($< 3\%$),1 例红细胞形态正常,34 例(87.2%)可见外周血成熟红细胞呈缗钱状聚集,这是由于异常球蛋白包裹红细胞,使红细胞表面电荷间排斥下降而相互聚集^[4]。见图 2~图 5。

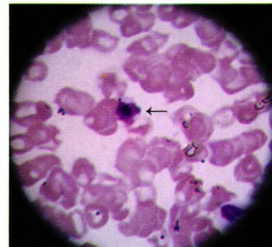


图 2 幼红细胞形态(瑞-姬染色,100×)

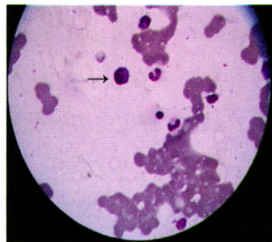


图 3 浆细胞形态(瑞-姬染色,100×)

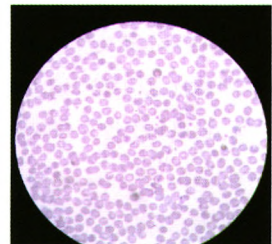


图 4 正常红细胞形态(瑞-姬染色,100×)

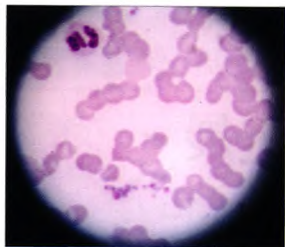


图 5 缙钱状成熟红细胞形态(瑞-姬染色, 100×)

2.4 血沉检查 血沉增高者 31 例(79.5%), 结果在 55 mm/h 至 146 mm/h 之间。

2.5 生化检查 肝功能检测中球蛋白增高占 61.5%(24 例), 肾功能有改变者(尿素氮、肌酐、尿酸增高)10 例(25.6%)。

2.6 免疫学检查 39 例 MM 患者中, 单克隆免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)增高者占 76.9%(30 例)。血清免疫固定电泳出现单克隆蛋白(M 蛋白)占 33 例(84.6%)。

3 讨论

MM 的诊断标准(国内诊断标准)^[1]: ①骨髓中浆细胞所占比例 > 15% 并有原浆或幼浆细胞, 或组织活检证实为浆细胞瘤。②血清单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)IgG > 35 g/L、IgA > 20 g/L、IgM > 15 g/L、IgD > 2 g/L、IgE > 2 g/L; 尿中单克隆免疫球蛋白轻链(本-周蛋白) > 1g/24 h。③广泛性骨质疏松(或)溶骨病变。MM 的诊断要点: 血清中有大量 M 蛋白和/或尿中出现大量单一轻链; 骨髓中浆细胞明显增多(> 10%), 且有骨髓瘤细胞或骨髓活检证实为骨髓瘤; 无其他原因的溶骨性损害或广泛性骨质疏松。

MM 是老年性疾病, 欧美国家 MM 的平均发病年龄在 65 岁左右, 发病高峰年龄为 60~80 岁。我国 MM 发病年龄低, 发病年龄高峰为 55~65 岁, 中位年龄为 61 岁。MM 的临床表现多种多样, 容易误诊, 据统计, MM 误诊率高达 54%~70%, 个别医院甚至高达 80% 以上^[5,6]。MM 常易误诊为腰肌劳损、骨质疏松、肾功能不全、肺部感染等。本文 39 例 MM 中首发临床症状、骨痛占 17 例, 首诊因腰腿疼痛入住创伤骨科、脊柱病区或老年科病区, 经一系列排除检查后, 做骨髓穿刺涂片检查诊断为 MM; 其次是不明原因贫血有 6 例、分别排除了地中海贫血、巨幼细胞贫血、溶血性贫血及感染性贫血后, 骨髓涂片检查确诊为 MM; 此外出血性疾病 2 例、糖尿病 3 例、肾脏疾病 2 例、肺部感染 2 例、腰痛 1 例、关节疼痛 1 例、其他疾病 2 例, 这类患者因白细胞总数减少、肾功能异常、血沉增高等原因进行骨髓穿刺检查, 最终确诊为 MM。笔者就本院的误诊情况进行统计: 39 例患者中有 24 例被误诊, 误诊率为 61.5%。误诊主要在几个方面: 骨质疏松症 8 例、腰肌劳损 2 例、腰椎病 2 例、肾炎 1 例、肾功能不全 3 例、上呼吸道感染 1 例、肺炎 1 例、缺铁性贫血 2 例、β-地中海贫血 1 例、胃溃疡 2 例、胃炎 1 例。

骨髓瘤细胞的出现是 MM 的主要特征。骨髓细胞形态学

检查对 MM 的诊断非常重要, 具有特异性。本文研究的 39 例 MM 患者中, 骨髓瘤细胞比例 > 10% 者占 94.9%(37 例), 骨髓瘤细胞增生者达 89%。对于骨髓瘤细胞比例 < 10% 的患者, 不要轻易否定 MM, 特别是对年龄 > 40 岁患者更要注意, 以免漏诊。39 例 MM 患者中有一例 53 岁女性患者因不明原因贫血入院, 反复多次进行骨髓涂片检查, 骨髓瘤细胞 < 10%, 但临床特征及实验室检查都支持 MM, 经上级医院专家会诊确诊为 MM, 追踪该患者治疗有效。另外, MM 也因临床出现不明原因的蛋白尿、血沉增快、贫血、高钙血症、反复感染、肝功能总蛋白增高而血清蛋白正常, 但清蛋白与球蛋白比值倒置、血栓形成等症状容易误诊为其他疾病。此外由于骨髓瘤细胞分泌 M 蛋白, 较正常有核细胞具有与骨髓基质更强的黏附性^[7], 骨髓穿刺易受到血液稀释、骨髓纤维化等因素干扰, 出现“干抽”现象。本文研究的 39 例 MM 患者中有 1 例因骨髓部分稀释而漏诊。因此对有怀疑的骨髓片应仔细观察, 必要时提醒临床医生多部位骨髓穿刺及做骨髓活检。M 蛋白是诊断 MM 的重要指标, 有研究^[8]表明, 82% 的患者血清蛋白电泳阳性, 93% 的患者免疫固定电泳阳性。本文研究的 39 例 MM 患者中血清免疫固定电泳结果出现 M 蛋白占 33 例(84.6%)。值得注意的是 MM 还需与其他低比例浆细胞疾病相鉴别。如良性的浆细胞增生疾病, 低度恶性的 Waldenström 巨球蛋白血症、重链病和孤立性骨髓瘤等。存在贫血、骨痛、血沉快、球蛋白高、肾功能有改变的中老年人, 在做血常规时尤其要注意涂片观察红细胞形态。

本文研究 39 例 MM 患者中有 34 例(87.2%) 可见成熟红细胞呈缙钱状聚集, 其中有 4 例是在首发症状为贫血, 在随后血常规检查血涂片时, 发现红细胞缙钱状聚集后提示临床医生骨髓穿刺确诊, 避免了误诊、漏诊情况。随着高新技术在医学检验中的应用, 先进仪器发展和普及, 检验行业普遍出现过分依赖仪器, 忽视细胞形态学检查的倾向, 误诊、漏诊现象时有发生, 因此在实际工作中, 检验人员须加强基础理论知识的学习, 紧密与临床沟通, 避免出现误诊、漏诊的情况。

4 参考文献

- 1 丛玉隆, 尹一兵, 陈瑜. 检验医学高级教程. 第 1 版. 北京: 人民军医出版社, 2010, 340.
- 2 杨晓风, 张素芬, 张清媛, 主编. 实用血液疾病治疗学. 第 1 版. 北京: 军事医学科学出版社, 2008, 171.
- 3 张佩如, 李多巧. 多发性骨髓瘤二例误诊报告. 临床误诊误治, 2007, 20: 18.
- 4 朱明明, 孙成刚, 杨崇美. 以腹水为主要表现的多发性骨髓瘤一例报告. 临床误诊误治, 2007, 20: 81.
- 5 李守静, 李宏然. 多发性骨髓瘤诊断的探讨. 中华肿瘤杂志, 1995, 17: 43-46.
- 6 王筱敏. 多发性骨髓瘤肾损害 10 例临床分析.

(下接第 235 页)

Syn 在神经内分泌肿瘤组织中的表达为 100.00%, 且大多表达强度较高, 因此 Syn 是诊断神经内分泌肿瘤比较好的标记物。但有研究^[14]发现, Syn 和 CgA 在非小细胞肺癌(包括鳞癌、腺癌、腺鳞癌)阳性表达率分别为 22% 和 17.9%, 因此对神经内分泌肿瘤的诊断, Syn 及 CgA 并不是非常特异的标记物。NSE 是鉴别神经内分泌肿瘤的另一标记物, 其表达不依赖于神经内分泌颗粒, 尽管研究^[15]表明 NSE 的诊断特异性较差, 但结合神经内分泌肿瘤典型的镜下形态, NSE 可以联合其他标记物用于神经内分泌肿瘤的诊断。本文研究的四种神经内分泌标记物中, Syn 的表达程度最高(100.00%), 其次为 Secretagoin(95.29%) 与 NSE(89.80%), CgA 的表达程度最低(46.94%)。Secretagoin 在神经内分泌肿瘤中并不是 100.00% 表达, 且其在神经内分泌肿瘤中的表达与患者年龄、性别及肿瘤的分化程度无关。

Birkenkamp-demtroder 等^[16]研究表明, 在典型并伴有远处转移的神经内分泌肿瘤患者血浆中可检测到大量的 Secretagoin, 这可能是由于此类患者大都经过一定的治疗, 肿瘤细胞凋亡率增高, 在此过程中释放出大量的 Secretagoin, 而其他神经内分泌肿瘤患者血浆中检测不到 Secretagoin。由于其检测的下限为 6.5 pg/mL, 并不能说明在其他神经内分泌肿瘤患者血浆中无 Secretagoin 存在, 此方面还需进一步研究探讨。因此, 分析 Secretagoin 的血浆水平可能作为神经内分泌肿瘤早期诊断和治疗监测的工具。

综上所述, 由于免疫组织化学技术在神经内分泌肿瘤的诊断中起重要作用, 通过检测 Secretagoin 的表达给神经内分泌肿瘤的病理诊断提供了新的依据; 而随着对血浆中 Secretagoin 的进一步深入研究, 可能会对神经内分泌肿瘤的诊断具有一定的提示作用。

4 参考文献

- 1 Wagner L, Oliyarnyk O, Gartner W, et al. Cloning and expression of secretagoin, a novel neuroendocrine and pancreatic islet of Langerhans-specific Ca²⁺-binding protein. *J Biol Chem*, 2000, 275:24740-24751.
- 2 Lai M, Lü B, Xing X, et al. Secretagoin, a novel neuroendocrine marker, has a distinct expression pattern from chromogranin A. *Vir-*

chows Arch, 2006, 449:402-409.

- 3 李建国, 杨志伟. 消化道类癌的国内外研究进展. *黑龙江医学*, 2003, 27:182-183.
- 4 Orloff MJ. Carcinoid tumors of the rectum. *Cancer*, 1971, 28:175-180.
- 5 Godwin JD 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer*, 1975, 36:560-569.
- 6 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识. *中华病理学杂志*, 2011, 40:257-262.
- 7 Scherübl H, Grabowski P. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med*, 2003, 348:1134-1149.
- 8 Weiler R, Fischer-colbrie R, Schmid KW, et al. Immunological studies on the occurrence and properties of chromogranin A and B and secretogranin in endocrine tumours. *Am J Surg Pathol*, 1988, 12:877-884.
- 9 Wilson BS, Lloyd RV. Detection of chromogranin in neuroendocrine cells with a monoclonal antibody. *Am J Pathol*, 1984, 115:458-468.
- 10 Kimura N, Pilichowska M, Okamoto H, et al. Immunohistochemical expression of chromogranins A and B, prohormone convertases 2 and 3, and amidating enzyme in carcinoid tumours and pancreatic endocrine tumours. *Mod Pathol*, 2000, 13:140-146.
- 11 Loy TS, Darkow CV, Quesenberry JT. Immunostaining of pulmonary neuroendocrine carcinomas. An immunohistochemical study with ultrastructural correlations. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19:173-182.
- 12 Mani S. Carcinoids of the rectum. *J Am Coll Surg*, 1994, 179:231-248.
- 13 Schmid KW, Kroll M, Hittmair A, et al. Chromogranin A and B in adenomas of the pituitary. An immunohistochemical study of 42 cases. *Am J Surg Pathol*, 1991, 15:1072-1077.
- 14 戴贇, 韩宝惠, 沈洁, 等. CgA 和 SYN 在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系. *上海交通大学学报(医学版)*, 2008, 28:1101-1104.
- 15 Frank RE, Nobels, Dik J, Kwekkeboom, Willy Coopmans, et al. Chromogranin A as Serum Marker for Neuroendocrine Neoplasia; Comparison with Neuron-Specific Enolase and the α -Subunit of Glycoprotein Hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82:2622-2628.
- 16 Birkenkamp-demtroder K, Wagner L, Brandt sorensen F, et al. Secretagoin is a novel marker for neuroendocrine differentiation. *Neuroendocrinology*, 2005, 82:121-138.

(收稿日期:2012-10-15)

(本文编辑:张志成)

(上接第 249 页)

- 肿瘤防治杂志, 2001, 8:175-176.
- 7 程凡菊, 崔乃强, 李忠廉. 以下消化道出血为首表现的多发性骨髓瘤. *临床误诊误治*, 2007, 20:17.

- 8 Kyie RA, Rejkuma SV. Drug therapy: multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2004, 351:1860-1873.

(收稿日期:2012-03-15)

(本文编辑:陈淑莲)