

多发性骨髓瘤合并胸膜侵犯 1 例

于宝江 高胜海

作者单位:264200 威海市,山东威海市中医院检验科(于宝江)

264200 威海市,山东威海市立医院检验科(高胜海)

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.017

患者,男,67岁,主因1月前无诱因出现腰痛,在外院给予“止痛治疗”,病情未好转收入院。

1 病程情况

1.1 现病史 患者1月前无明显诱因出现腰痛,活动、劳累后加重,无头晕、头痛,尚能进行一般体育活动,疼痛进行性加重。于外院就诊,具体检查不详,给予“止痛药物(具体不详)”治疗,疼痛略好转,但近1w疼痛加重,伴有乏力,活动时症状加重,并伴牙龈出血、皮肤瘀斑,无心慌、气短,外院检查血常规结果显示:WBC $5.02 \times 10^9/L$ 、HGB 90 g/L、PLT $3 \times 10^9/L$,门诊以“贫血、血小板减少原因待查”收入院。

1.2 既往史 平素一般健康状况良好。否认肝炎、结核、疟疾病史,否认高血压、糖尿病、脑血管疾病、精神疾病病史。10年前有“脑外伤”并行血肿引流术,否认食物、药物过敏史。

1.3 体格检查 体温:36.4℃,脉搏:100次/min,呼吸20次/min,血压116/80 mmHg。中度贫血貌,皮肤可见散在出血点和瘀斑,右腰部饱满,无触痛,胸骨无压痛,双肺呼吸音低,未闻及干湿性啰音,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脾肋下未触及,双下肢无水肿。

2 实验室检查

2.1 既往检查 2015年10月18日于外院检查血常规结果显示:WBC: $5.02 \times 10^9/L$ 、HGB 90 g/L、PLT $3 \times 10^9/L$; 肌酐 211 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.2 入院后实验室检查 2015年11月13日,血常规检查结果显示:WBC $4.74 \times 10^9/L$ 、NEUT $1.31 \times 10^9/L$ (27.7%)、LYM $2.37 \times 10^9/L$ (50.4%)、HGB 79 g/L、PLT $20 \times 10^9/L$,可见5%原始细胞;生化检查结果:钾 3.2 mmol/L、尿素氮 21.7 mmol/L、肌酐 311 $\mu\text{mol/L}$ 、尿酸 697.8 $\mu\text{mol/L}$ 、总钙 3.9 mmol/L、甲状旁腺素 15 pg/mL、乳酸脱氢酶 614 U/L、白蛋白 28.2 g/L、球蛋白 59.3 g/L、铁蛋白 939.2 ng/mL、C反应蛋白 10.33 mg/L;免疫学检查结果:免疫球蛋白 G 42.9 g/L、血 β_2 -微球蛋白 8.8 mg/L、血清 KAP 轻链 8.16 g/L、血清 LAM 轻链 1.67 g/L;尿肾功及轻链检查结果:尿 α_1 -微球蛋白 30.1 mg/L、尿 β_2 -微球蛋白 2.13 mg/L、血清 KAP 轻链 24.2 mg/L、血清 LAM 轻链

23.1 mg/L;骨髓细胞学检查结果:增生尚可,骨髓瘤细胞占63%,瘤细胞胞体大小不等,胞核圆形或不规则形,核染色质呈粗颗粒状或网状,核仁1~3个,胞浆淡蓝色部分可见细小颗粒,见图1。血涂片可见骨髓瘤细胞占15%;胸水脱落细胞学检查:查见骨髓瘤细胞,见图2。

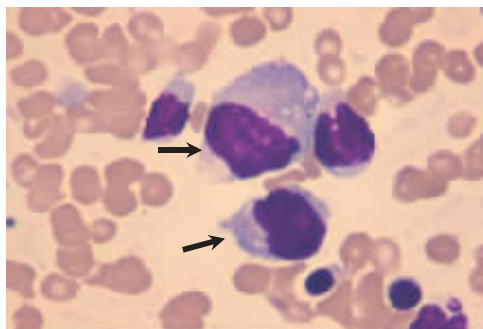


图1 骨髓瘤细胞骨髓涂片(瑞姬染色, $\times 1000$)

注:箭头所示为骨髓瘤细胞

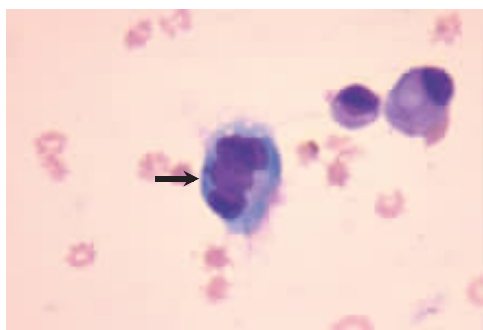


图2 骨髓瘤细胞胸水脱落细胞涂片(瑞姬染色, $\times 1000$)

注:箭头所示为骨髓瘤细胞

2.3 其他检查 盆腔CT:右侧骶骨骨质破坏;腰椎MRI:脊椎骨髓信号异常,多发腰椎椎体形态改变;免疫组化检查结果:CD20(-)、CD79a(-)、CD3(-)、CD38(+)、CD138(部分+)、CD56(+)、CD117(-)、MUM1(-)、cyclind-1(-)、Ki67(+70%~80%);骨髓活检病理检查:(左髂前)骨髓组织,腔内局部造血细胞增生活跃,细胞密集丰富,中等偏大,异型明显,可见多核细胞,胞浆丰富,部分区域纤维组织增生,结合切片及免疫组化,考虑浆细胞骨髓瘤。

3 诊疗经过

患者 1 月前无明显诱因出现腰痛,曾于外院就诊,具体检查不详,给予“止痛治疗”,病情无明显好转。近 1 w 疼痛加重,同时伴有牙龈出血。外院血常规示贫血、血小板明显减少。入院后完善相关检查,发现患者肾功能损害、高钙血症、免疫球蛋白 G 增高、多发骨破坏,综合骨髓细胞学及骨髓病理检查结果,考虑多发性骨髓瘤。给予止血,纠正贫血,输血小板防止重要脏器出血以及对症支持等治疗。2015 年 12 月 18 日给予 VAD(长春新碱 0.4 mg d1-4,吡柔比星 10 mg d1-4,地塞米松 20 mg d1-4 d9-12 d17-20)方案化疗。2016 年 1 月 18 日给予第二疗程 VAD 方案化疗(具体给药方案同第一次),第二次化疗期间患者出现胸腔大量积液、粒细胞缺乏、重症感染,并出现感染性休克,给予联合莫西沙星加强抗感染治疗。经胸水脱落细胞学及流式细胞仪免疫分型检查证实为骨髓瘤胸膜侵犯。2016 年 3 月 28 日,患者出现血压下降,神志不清,家属拒绝抢救,自动出院。

4 病例分析

患者 1 月前无诱因出现腰痛,外院“止痛治疗”效果不佳,入院后完善实验室检查并结合临床表现,发现有多发性骨髓瘤的典型表现,如肾功能损害、高钙血症、免疫球蛋白增高、骨破坏等,骨髓细胞学及骨髓病理亦支持多发性骨髓瘤诊断。但家属由于经济方面原因,拒绝免疫固定电泳、免疫分型等相关检查。多发性骨髓瘤诊断明确。治疗过程中,患者病情进展迅速,出现胸膜侵犯,最终多器官功能衰竭,家属拒绝抢救,自动出院。

4.1 主管医师分析 患者老年男性,以腰痛起病,入院后相关检查结果显示患者存在肾功能损害、高钙血症,但甲状旁腺素不高,不支持甲状旁腺瘤的诊断。免疫球蛋白明显升高,贫血及血小板减少,骶骨及腰椎多发骨破坏,骨髓细胞学及骨髓病理均支持多发性骨髓瘤诊断。给予 VAD 方案化疗,在第二疗程治疗过程中患者出现胸腔积液,胸水脱落细胞学检查发现骨髓瘤细胞,流式细胞仪免疫分型亦证实为骨髓瘤胸膜侵犯。最终患者出现多器官功能衰竭,家属拒绝抢救,自动出院。多发性骨髓瘤合并胸腔积液者多见于合并心力衰竭、肺栓塞、肾衰竭等,一般单纯骨髓瘤细胞浸润导致的胸腔积液少见,并且髓外浸润是预后不良的标志之一。

4.2 检验医师分析 多发性骨髓瘤是好发于老年患者的血液系统恶性肿瘤,约占血液恶性肿瘤的 10%,可分为 IgG 型、IgA 型、轻链型、IgD 型、IgM 型等多种类型,前三种多见。多发性骨髓瘤细胞形态呈多样性,分化良好者似成熟浆细胞,分化不良者呈典型骨髓瘤细胞形态,且瘤细胞分化差者病程进展较快,多发性骨髓瘤分型与治疗及预后密切相关。根据细胞形态学将多发性骨髓瘤分为四型,Ⅰ型小浆细胞型,分化良好与成熟浆细胞相似;Ⅱ型幼稚浆细胞型;Ⅲ型原始浆细

胞型和Ⅳ型网状细胞型。国外多项研究^[1]发现,小浆细胞型骨髓瘤与白细胞分化抗原 CD20 高表达、染色体易位 t(11;14)有关,认为细胞形态学能在一定程度上能提示染色体异常,因此骨髓瘤细胞形态与病程进展相关。本例患者骨髓细胞涂片见似网状细胞型、部分似原始浆细胞分化较差的骨髓瘤细胞,提示预后差。

《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 版)》^[2](以下称《指南》)中多发性骨髓瘤诊断标准包括:克隆性浆细胞 $\geq 10\%$,以及血、尿中检出单克隆免疫球蛋白。本例患者首次骨髓细胞涂片检查可见 63%的异常浆细胞,骨髓活检病理检测提示浆细胞骨髓瘤,血清免疫球蛋白 G 增高伴轻链限制性表达,故多发性骨髓瘤诊断明确。血清免疫固定电泳、免疫分型是《指南》中推荐的必检项目,但患者家属由于经济方面的原因,拒绝检查。

多发性骨髓瘤在诊断同时及诊治过程中易发生髓外浸润,经尸解证实,约 70%的患者有髓外浸润^[3],常见部位有皮肤、软组织及椎管内等,且伴有髓外浸润患者临床表现复杂,预后不良^[4]。黄蓓晖等^[5]认为多发性骨髓瘤患者出现髓外浸润后,以胸膜、肝脏、肺部浸润的生存期较短。多发性骨髓瘤侵犯胸膜导致胸腔积液少见,发生率低于 1%^[6]。本例患者胸水脱落细胞学检查可见骨髓瘤细胞,胸水流式细胞仪检测可见一群 CD38(+),CD138(+),CD19(-),限制性表达 KAP 轻链的异常细胞,证实发生了胸膜侵犯。本例患者病情进展迅速,在 VAD 方案化疗第二个疗程后出现粒细胞缺乏、大量胸腔积液(胸膜侵犯)、感染性休克、多脏器衰竭。

5 小结

骨髓瘤是一种异质性疾病,患者的临床表现及生存时间差别较大,但随着医学的进步、治疗方法的发展,骨髓瘤患者的生存期逐渐延长。髓外浆细胞瘤近年发病比例逐渐增加^[7],我们应加强好发部位及高危人群的监测,及早治疗,延长患者生存期及提高生活质量。

6 参考文献

- 1 Garand R, Avet-Loiseau H, Accard F, et al. t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma. *Leukemia*, 2003, 17: 2032-2035.
- 2 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订). *中华内科杂志*, 2015, 54: 1066-1070.
- 3 侯健,傅卫军,主编. 多发性骨髓瘤及其相关疾病. 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2002, 93.
- 4 李新,孙万军,陈世伦,等. 伴髓外浸润的多发性骨髓瘤临床分析. *中华医学杂志*, 2012, 92: 838-840.
- 5 黄蓓晖,李娟,刘俊茹,等. 多发性骨髓瘤

则是早上机、早脱机,延误患者的上机时间,可能会加重患者病情,引发其他症状,严重时危及患者的生命;过早的脱机,会加重患者的呼吸负荷;而延迟脱机,会引起患者对呼吸机产生依赖性,引发呼吸机相关肺炎等症状^[6]。上述情况均会影响患者的脱机成功率,严重的影响了患者的身体健康和生命安全,所以保证患者的脱机成功率是关键。在临床应用广泛的自主呼吸试验基础上,机械通气辅助治疗患者的脱机成功率为71.95%^[7],结果显然不令人满意,如何提高呼吸衰竭患者机械通气脱机的成功率是广大医务工作者关注的热点问题。

本文研究结果显示,成功组患者血浆 pro-BNP、PCT 检测结果均低于失败组,而氧合指数高于失败组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);独立危险因素分析结果显示,血浆 PCT、pro-BNP 检测结果均为影响机械通气脱机成功的独立危险因素,提示血浆 PCT、pro-BNP 检测联合自主呼吸试验可有助于提高机械通气患者脱机的成功率。机械通气脱机患者血浆 pro-BNP 升高的机制分析为机械通气撤离过程中,患者由辅助通气转为自主呼吸,胸内压下降,一方面血管内压与胸内压差值增大,左心室后负荷增加;另一方面,右心房压下降,静脉回流增加,左心室前负荷增加,从而诱发或加重左心功能不全。其次是,脱机后诱发神经和体液调节紊乱,交感神经兴奋,肾上腺素、肾素和 pro-BNP 水平增加。另有相关研究^[8]结果指出,pro-BNP 可作为预测呼吸衰竭辅助机械通气的预后指标,与本文研究结果一致。

PCT 是临床公认的诊断感染严重程度的检测指标。正常情况下 PCT 由甲状腺 C 细胞产生,重症感染时,还可能由其他器官和组织分泌,如外周血单核细胞。健康人血浆中 PCT 的含量极少,诱导分泌受到严格调节,细胞间的接触起着重要作用。呼吸衰竭的发生和加重均与肺部感染密不可分,辅助机械通气又可加重感染的发生。研究^[9]指出,PCT 作为炎症

指标与病情及预后具有显著相关性,与本文研究中 PCT 可作为预测机械通气患者脱机成功率的独立危险因素相一致。

综上所述,机械通气脱机这种强的应激变化会导致患者出现的一系列生理变化,患者血浆 PCT 及 pro-BNP 水平均出现较高水平的增加,自主呼吸试验联合二者水平的检测可有效提高机械通气患者的脱机成功率。

4 参考文献

- 1 王碧炯,方强. 血浆 NT-proBNP 对老年肺心病合并呼吸困难患者脱机拔管预后的预测价值. 中国急救医学, 2011, 31: 303-306.
- 2 杨旭, 刘志. 急诊 ICU 中序贯通气治疗的慢性阻塞性肺疾病急性发作患者撤机时机及影响撤机因素的临床分析. 中国医科大学学报, 2014, 43: 1019-1022.
- 3 徐少华, 谢晓霞, 郑福村. 血清胱抑素 C 与尿微量白蛋白在糖尿病肾病中的诊断价值. 西部医学, 2012, 24: 1623-1625.
- 4 俞群军, 尹辉明, 杨宏亮, 等. PCT 联合 CPIS 评分在呼吸机相关性肺炎抗生素管理中的运用. 中国医师杂志, 2013, 15: 1055-1057.
- 5 晏斌林, 吕凌波, 张玉兰. 氨基末端脑钠肽前体在无创通气治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺心病疗效评估中的价值. 临床医药实践, 2013, 22: 488-491.
- 6 封凯旋, 马斌, 黄晓丽, 等. 血浆 NT-proBNP 检测在 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者治疗中的临床价值研究. 医学研究杂志, 2015, 44: 79-81.
- 7 张奕威, 苏月南, 陈咏佳. 慢性阻塞性肺疾病需机械通气患者 NT-proBNP 水平与 APACHE II 评分相关性临床分析. 中国实用医刊, 2013, 40: 9-11.
- 8 Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatalsepsis: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med, 2011, 3: 201-204.
- 9 Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2011, 3: 151-152.

(收稿日期:2016-03-29)

(本文编辑:李霖)

(上接第 123 页)

并发髓外浸润的临床分析. 临床血液学杂志, 2011, 24: 151-153.

- 6 Manley R, Monteath J, Patton WN. Co-incident presentation of IgA lambda multiple myeloma and pleural involvement with IgM kappa non-Hodgkin's lymphoma. Inter J Laborat Hematol, 1999, 21: 61-64.

- 7 张佳佳, 钟玉萍, 李新. 多发性骨髓瘤合并胸腔积液的临床观察. 白血病·淋巴瘤, 2010, 19: 407-409.

(收稿日期:2016-03-11)

(本文编辑:陈淑莲)