

多发性骨髓瘤误诊 1 例并文献复习

蔺金军 魏军龙 赵鸿薇

作者单位: 745700 甘肃庆阳, 环县人民医院检验科

通信作者: 蔺金军, Email: hxrmyylj@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.019

【摘要】 目的 报告 1 例被误诊为失血性贫血的多发性骨髓瘤(MM)患者的诊治过程, 分析误诊原因和临床特点。方法 甘肃省环县人民医院收治 1 例以失血性贫血为主要症状的患者, 经血常规、凝血功能、影像学、骨髓形态学等检查考虑 MM, 转至上级医院后检查确诊。结果 患者为 62 岁男性, 因“黑便、乏力、纳差 20 d”于 2017 年 8 月 10 日首次入院, 血常规检查红细胞计数(RBC)为 $1.7 \times 10^{12}/L$, 诊断为上消化道出血、失血性贫血、食管溃疡、慢性胃炎, 经输血、止血等治疗后贫血无改善, 于 8 月 18 日出院。患者于 10 月 9 日再次入院, 骨髓形态学检查显示浆细胞异常增生, 骨髓病检显示骨髓增生不均一, 骨小梁破坏, 考虑 MM。患者于 10 月 16 日转至兰州大学第二医院, 经检查诊断为 MM, 经化疗辅以其他对症支持治疗后, 患者骨痛、贫血等症状好转, 于 11 月 10 日出院。结论 MM 初期患者表现常不典型, 易被误诊, 应及时进行骨髓细胞形态学观察和骨髓活检等, 减少误诊的可能。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 误诊原因; 临床特点

Misdiagnosis of multiple myeloma: a case report and literature review

Lin Jinjun, Wei Junlong, Zhao Hongwei. Clinical Laboratory, People's Hospital of Huan County, Qingyang 745700, Gansu, China

Corresponding author: Lin Jinjun, Email: hxrmyylj@163.com

【Abstract】 **Objective** To report a case of multiple myeloma (MM) misdiagnosed as hemorrhagic anemia, and to discuss the causes of misdiagnosis and clinical features. **Methods** A patient with hemorrhagic anemia as the main symptom was admitted to People's Hospital of Huan County. MM was considered according to routine blood test, coagulation function, imaging, bone marrow morphology and other examinations. The patient was transferred to a higher level hospital for examination and diagnosis. **Results** A male patient aged 62 years old was admitted to hospital for the first time on August 10, 2017 due to "black stool, fatigue, anorexia for 20 days". The routine blood test showed that red blood cell count (RBC) was $1.7 \times 10^{12}/L$. He was diagnosed as upper gastrointestinal bleeding, hemorrhagic anemia, esophageal ulcer and chronic gastritis. After blood transfusion, hemostasis and other treatment, the anemia did not improve and the patient was discharged on August 18. The patient was hospitalized again on October 9. The bone marrow morphology examination showed abnormal proliferation of plasma cells, and the bone marrow pathological examination showed heterogeneous bone marrow proliferation and trabecular bone destruction, MM was considered. The patient was transferred to the Second Hospital of Lanzhou University on October 16 and was diagnosed as MM. After chemotherapy and other symptomatic support treatment, the symptoms of bone pain and anemia improved and he was discharged on November 10. **Conclusion** In the early stage of MM, the symptoms are often atypical and easy to be misdiagnosed, bone marrow cell morphology and bone marrow biopsy should be performed in time to reduce the possibility of misdiagnosis.

【Key words】 Multiple myeloma; Cause of misdiagnosis; Clinical feature

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)又称浆细胞骨髓瘤、卡勒病等,是以单克隆浆细胞恶性增殖并分泌大量单克隆免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)为特征的常见血液系统恶性肿瘤^[1]。发病初期患者常表现为贫血、出血、轻度骨痛等,容易被误诊为慢性肾炎、肺炎、营养不良性贫血、失血性贫血等,而错失了进行骨髓穿刺等检查的时机。本院于 2017 年 8 月收治 1 例 MM 患者被误诊为失血性贫血,

现结合文献将诊治过程报告如下。

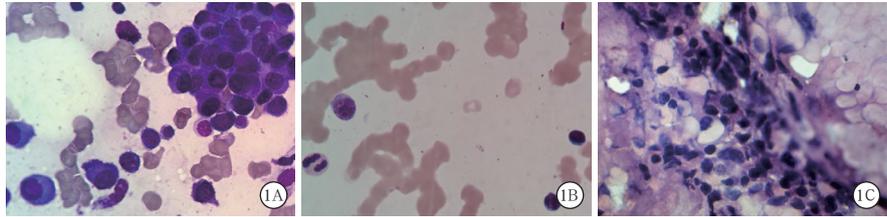
1 病例资料

患者男性,62 岁,因“黑便、乏力、纳差 20 d”,于 2017 年 8 月 10 日首次入院。入院 20 d 前无明显原因解柏油样大便,2~3 d 一次,无咳嗽、咳痰、恶心、呕吐、呕血及咯血症状,未予重视,也未行特殊治疗,而后逐渐出现乏力、纳差等症状,为进一步诊治,以“失血性贫血”入住本院内科。既往病史无

特殊。查体:体温(temperature, T) 36.9 ℃, 心率(heart rate, HR) 80 次/min, 呼吸频率(respiratory rate, RR) 21 次/min, 血压(blood pressure, BP) 112/61 mmHg (1 mmHg≈0.133 kPa)。患者发 1 育正常, 营养不良, 体型消瘦, 贫血面容, 神志清楚, 眼结膜苍

白, 巩膜无黄染。血常规: 白细胞计数(white blood cell count, WBC) $5.59 \times 10^9/L$, 红细胞计数(red blood cell count, RBC) $1.7 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) 47 g/L, 血细胞比容(hematocrit, HCT) 0.164, 平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) 289 g/L, 血小板计数(platelet count, PLT) $118 \times 10^9/L$, 低荧光率网织红细胞(low fluorescence reticulocyte, LFR) 67.9%。肝功能: 碱性磷酸酶降低(2.9 U/L), 白蛋白降低(33.8 g/L), 球蛋白升高(46.6 g/L), 白球比降低, 其他指标均正常。肾功能、血脂、电解质、凝血检查均正常。彩色超声: 肝、胆、脾、胰、肾声像图未见异常。胸部 CT: ① 符合慢性支气管炎表现; ② 双侧胸膜增厚, 右肺中叶及左肺下叶胸膜下小结节。电子胃镜: ① 食道溃疡; ② 慢性胃炎。诊断为: ① 上消化道出血; ② 失血性贫血; ③ 食管溃疡; ④ 慢性胃炎。针对上述疾病给予输血、止血、抗贫血、抑酸等治疗后, 检查血常规: RBC $2.2 \times 10^{12}/L$, Hb 63 g/L。患者贫血症状仍未改善, 于 2017 年 8 月 18 日出院。

该患者因“黑便、乏力、纳差 2 月, 加重 10 d”于 2017 年 10 月 9 日第 2 次入住本院内科。入院后查体: T 36.5 ℃, HR 74 次/min, RR 21 次/min, BP 135/62 mmHg。患者发育正常, 贫血面容。血常规: WBC $4.42 \times 10^9/L$, RBC $1.8 \times 10^{12}/L$, Hb 54 g/L, HCT 0.176, MCHC 307 g/L, PLT $97 \times 10^9/L$, LFR 70.8%。尿液检查正常; 粪便检查除潜血弱阳性外其他均正常。心脏彩超: 右心及左心房增大, 左心室收缩功能正常, 舒张功能降低; 肺动脉高压(轻度); 二尖瓣反流(少-中量), 三尖瓣反流(中量)。彩色超声: 肝、胆、脾、胰、肾声像图未见异常。心电图: 窦性心律, 心电图轴不偏, 肢导联低电压。骨髓形态学: 可见浆细胞异常增生, 占有核细胞的 50.5%, 且以成熟和幼稚浆细胞为主; 瘤细胞呈群簇聚集分布, 其胞体大, 形态不规则, 细胞核偏位, 染色质略粗, 可见核仁, 细胞质丰富, 可见双核、多核和畸形核(图 1A)。



注: 1A、1B 为瑞氏-吉姆萨染色, 1C 为苏木素-吉姆萨-伊红染色
图 1 1 例多发性骨髓瘤(MM)患者骨髓涂片(1A)、血涂片(1B)、骨髓活检塑料包埋切片(1C) 高倍放大

血涂片: 中性分叶占 49%, 嗜酸分叶占 1%, 淋巴细胞占 43%, 单核细胞占 5%, 浆细胞占 2%, 部分成熟红细胞呈缙钱状排列, 血小板不少(图 1B)。骨髓病理检查: 可见骨髓增生不均一, 骨小梁破坏, 粒细胞/红细胞比例减小, 幼稚及成熟浆细胞散在分布, 纤维组织灶性增生(图 1C)。考虑 MM, 建议到上级医院进行相关检查以确诊, 给予抗贫血、输血等治疗后未见好转, 患者于 10 月 14 日出院。

该患者于 2017 年 10 月 16 日入住兰州大学第二医院血液科。入院后查体, 血清蛋白电泳: 白蛋白 49.0%, $\alpha 2$ 球蛋白 25.1%, β 球蛋白 5.3%, γ 球蛋白 38.6%; 血清免疫固相电泳: 参考泳道阳性, 免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG) 重链阳性, λ 轻链阳性; 24 h 尿蛋白定量(urinary protein quantification, UTP) 1.16 g/24 h; IgG 44.33 g/L, IgA 0.10 g/L, IgM 0.12 g/L; 血 $\beta 2$ -微球蛋白 2 750.00 $\mu g/L$; 检测尿常规、粪便常规、传染病、淋巴细胞亚群分析、调节型 T 细胞、抗线粒体抗体(anti mitochondrial antibody, AMA)+ 抗平滑肌抗体(anti smooth muscle antibody, SMA)、抗核小体抗体(antinucleosome antibody, ANuA)+ 抗环瓜氨酸肽抗体(anti cyclic citrullinated peptide antibody, CCP)+ 抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)+ 类风湿因子(rheumatoid factor, RF)分型、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)+ 抗中性粒细胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)+ 抗可提取性抗原(extractable nuclear antigen, ENA)抗体+ 抗双链 DNA 抗体以及相关肿瘤标志物均未见明显异常; EB 病毒、巨细胞病毒检测为阴性。头颅、骨盆及胸部正位片: ① 颅骨多发斑片状低密度影, 多考虑 MM; ② 双肺间质性改变; ③ 左侧髂骨局部缺如。骨髓细胞学: 多考虑 MM(浆细胞 47%)。骨髓活检: 小圆细胞增生, 浆细胞增殖性疾病不排除。荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)提示 1q21 位点扩张。流式细胞术: 在有核细胞中浆细胞占 26.28%, 为异常克隆型浆细胞, c λ 型, 考虑浆细

胞相关疾病。诊断为:MM [IgG, λ 型 Durie-salmon 分期 III 期;国际分期系统(international staging system, ISS) I 期],予以 PAD-T 化疗方案(硼替佐米 2 mg,每周 1 次,4 周为 1 疗程;地塞米松 20 mg,每周 1 次,4 周为 1 疗程;吡柔比星 10 mg,每日 1 次,连用 4 d;沙利度胺 100 mg,每晚 1 次,28 d 为 1 疗程),同时辅以水化、碱化、止痛、抑酸、保肝、活血化瘀及唑来膦酸钠粉针等对症支持治疗。化疗结束患者骨痛、贫血等症状好转,于 2017 年 11 月 10 日出院。

2 讨论

分析本例患者误诊的原因:①首诊医师对 MM 认识不足,被贫血、胃镜所示食道溃疡等体征表象迷惑,没有进行更多的检查;②临床医师将注意力主要集中在失血性贫血上,没有及时进行头颅、骨盆等影像学检查观察溶骨性病变,且忽视了该患者年龄较大、全身症状较轻或体征不明显的具体情况;③没有及时与血液科医生进行会诊,也未进行骨髓细胞形态学观察和骨髓活检;④虽然患者主诉黑便或柏油便,但是粪便常规基本正常,潜血弱阳性,未进行鉴别诊断,病情分析不够彻底。

MM 的主要特点:①中老年人群易发,男性患者略多于女性(男女比例约为 1.4:1),男性中位年龄 69 岁,女性中位年龄 71 岁,发病率在血液系统肿瘤中仅次于淋巴瘤,目前无法治愈,但是随着新药物的不断应用,患者生存率明显提高^[2-4];②有骨痛、病理性骨折、贫血、出血、感染、肾脏损害、高钙血症、高尿酸血症、神经系统损害等症状;③异常单克隆 Ig 增多引起高球蛋白血症是 MM 的重要特征之一^[5]。血清白蛋白减少,白球比数值常倒置;④尿液检查有蛋白尿,生化检查血钙和尿酸偏高;⑤骨髓形态特征为骨髓增生活跃或明显活跃,浆细胞比例大于 15%,出现原浆细胞或幼稚浆细胞^[6],瘤细胞灶性分布,胞体较大,形状为椭圆或不规则形,细胞核为长圆形,常偏位,核染色质细致疏松,可见核仁,细胞质丰富,含有少量嗜天青颗粒,可见空泡;⑥骨髓病理学观察可见骨质破坏,瘤细胞呈间质型、结节型、塞实型分布,瘤细胞形态不规则,有双核、多核,染色质较粗,胞质嗜碱性,有核仁,纤维组织灶性增生^[7];⑦X 线检查显示骨质疏松、溶骨性病变、病理性骨折;⑧根据瘤性浆细胞分泌的单克隆 Ig 类型,可分为 IgG 型、IgA 型、IgD 型、轻链型、IgE 型、IgM 型、双克隆或多克隆型、不分泌型,其中 IgE 型、IgM 型两种类型极为罕见^[8]。

为了更精准地诊断 MM,还需要与反应性浆细胞增多症、浆母细胞性淋巴瘤、单克隆丙种球蛋白病、华氏巨球蛋白血症等进行鉴别,并结合免疫组化 CD138、CD38、CD79a 或 MUM1 多灶片状阳性^[9]。张黎明等^[10]报告 1 例球蛋白升高 MM 患者,提示可通过实验室检查为 MM 临床诊断提供早期预警。近年来有学者提出了“双打击”MM 的概念,通过分析“双打击”MM 病例发现其预后差,此类患者属于极高危群体^[11]。在临床上对 MM 病例中微小残留病(minimal residual disease, MRD)的监测研究表明,MRD 能评估 MM 疗效、缓解程度、预后等^[12]。

总之,MM 在发病初期特别是症状和体征较轻或不太明显时容易误诊,尤其在基层医院,临床医师对无症状型浆细胞骨髓瘤要高度重视、全面检查、综合分析,进行多学科会诊,从而减少误诊和漏诊。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 白志瑶,尹春琼,包艳,等.高免疫球蛋白血症型多发性骨髓瘤与轻链型多发性骨髓瘤临床及实验室指标综合分析[J].实用检验医师杂志,2020,12(2):90-94. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.008.
- 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(2020年修订)[J].中华内科杂志,2020,59(5):341-346. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200304-00179.
- 路瑾.于春日里静心深耕:寄语 2020 年多发性骨髓瘤指南及第五次修订[J].中华内科杂志,2020,59(5):329-331. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200309-00208.
- 杨珮钰,刘蒙蒙,樊红琼,等.105 例初诊多发性骨髓瘤患者微小残留病的动态监测及其预后价值[J].中华血液学杂志,2019,40(7):584-588. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.009.
- 武永吉.多发性骨髓瘤[M]//张之南,杨天楹,郝玉书.血液病学.北京:人民卫生出版社,2003:1341-1359.
- 武永吉.多发性骨髓瘤[M]//张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准.3版.北京:科学出版社,2007:232-235.
- 齐茸杰,陈辉树.浆细胞性骨髓瘤[M]//陈辉树.骨髓病理学.北京:人民军医出版社,2010:180-187.
- 吴学宾,周越,包芳,等.IgE 型多发性骨髓瘤一例[J].中华内科杂志,2020,59(11):902-905. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-2020.0218-00092.
- 蔺金军,赵鸿薇,魏军龙,等.骨髓活检与骨髓细胞学相结合在现代血液病诊断中的意义[J].实用检验医师杂志,2016,8(2):111-114. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.023.
- 张黎明,刘道利,李秋明,等.1 例血清球蛋白升高对多发性骨髓瘤的早期预警分析[J].实用检验医师杂志,2020,12(4):254-256. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.019.
- 罗添丞,吴丽丽,吴昊,等.“双打击”多发性骨髓瘤患者的临床预后分析[J].中华血液学杂志,2019,40(11):918-923. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.006.
- 邓书会,徐燕,隋伟薇,等.多参数流式细胞术检测多发性骨髓瘤患者微小残留病 106 例临床观察[J].中华血液学杂志,2018,39(5):376-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.006.

(收稿日期:2021-01-08)

(本文编辑:邵文)