

·临床病例讨论·

55岁男性贫血伴单克隆丙种球蛋白血症仇钰¹ 蒋显勇¹ 罗亚平² 李剑¹ 周道斌¹ 曹欣欣¹¹中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液科 100730; ²中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科 100730

通信作者:曹欣欣, Email: caoxinxin@pumch.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.017

A 55-year-old male with anemia and monoclonal gammopathyQiu Yu¹, Jiang Xianyong¹, Luo Yaping², Li Jian¹, Zhou Daobin¹, Cao Xinxin¹¹Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China; ²Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: Cao Xinxin, Email: caoxinxin@pumch.cn

患者,男,55岁,因“间断头晕2年”于2018年7月9日入院。患者于2016年11月无明显诱因出现头晕,伴黑矇、心悸、活动后气短及活动耐量减低,当地医院查HGB 40 g/L,维生素B₁₂(VitB₁₂)80 ng/L,铁蛋白(SF)632 μg/L,考虑“巨幼细胞性贫血”,予对症输注红细胞及VitB₁₂治疗后自觉症状明显好转,未复查血常规。2017年10月头晕再次加重,外院查HGB最低36 g/L,就诊我院门诊。血常规:WBC 4.85×10⁹/L,PLT 432×10⁹/L,HGB 52 g/L,平均红细胞体积(MCV)113.8 fl,网织红细胞比例(Ret%)0.67%,网织红细胞计数(Ret)9.90×10⁹/L;生化:总蛋白(TP)73 g/L,白蛋白(ALB)37 g/L,LDH 174 U/L,钙(Ca²⁺)2.11 mmol/L,肌酐(Cr)67 μmol/L;尿酸>23.70 μg/L, VitB₁₂326 ng/L; Ig 三项: IgG 23.28 g/L, IgA 1.48 g/L, IgM 0.83 g/L,血清免疫固定电泳: IgGκ(+), Coombs 试验(-),抗核抗体(ANA)(-)。骨髓象:增生明显活跃,粒红比为1.01:1,红系增生显著,占0.410,以中幼红细胞增生为主,占0.315,可见个别核畸形,红细胞大小不等,部分形态不规则,可见大红细胞,呈“缙钱”状排列,浆细胞比例增高,占7%,形态正常,铁染色未见环形铁粒幼红细胞; PET-CT:全身骨髓代谢增高,脾大,代谢稍高,考虑血液系统增殖性病变,胸腰段侧位、头颅正侧位、骨盆正位片未见明显骨质异常。考虑为“骨髓增生异常综合征(MDS)”,给予红细胞生成素(EPO)10 000 U/d×15 d→10 000 U隔日1次×2个月, HGB升至65 g/L,未继续诊治。2018年3月,患者再次出现头晕、心悸,当地医院予EPO 10 000 U/d×1个月,间断输注红细胞。2018年6月我院门诊考虑MDS不能除外,加用环孢素A 75 mg 每日2次治疗,查血常规:WBC 6.11×10⁹/L, HGB 77 g/L, PLT 421×10⁹/L, MCV 89.1 fl, 平均血红蛋白含量(MCH)29.5 pg, 平均血红蛋白浓度(MCHC)332 g/L;血清蛋白电泳:M蛋白11.60 g/L, 血清游离轻链sFLC-κ 183.0 mg/L, sFLC-λ 21.0 mg/L, sFLC-κ/λ 8.714, β₂微球蛋白(β₂-MG)3.9

mg/L;外周血涂片:红细胞大小不等。骨髓象:增生活跃,粒红比为8.36:1,早幼红细胞占0.030,中幼红细胞0.030,晚幼红细胞0.010,红细胞轻度“缙钱”排列,浆细胞比例升高,占18%,部分浆细胞核大,染色质较细,部分可见核仁,胞浆丰富,初浆区消失,考虑不除外多发性骨髓瘤(MM)。2018年7月5日我院门诊加用沙利度胺100 mg/d及地塞米松每周20 mg。为进一步诊治收入院。

入院完善相关检查,血常规:WBC 6.93×10⁹/L, HGB 44 g/L, PLT 498×10⁹/L, MCV 87.7 fl, MCH 28.6 pg, MCHC 326 g/L, Ret% 0.11%, Ret 1.7×10⁹/L;生化:ALB 35 g/L, TP 68 g/L, 总胆红素(TBIL)6.5 μmol/L, 直接胆红素(DBIL)3.4 μmol/L, LDH 156 U/L, Cr 68 μmol/L, Ca²⁺ 2.15 mmol/L;尿免疫固定电泳(-), EPO > 776 U/L。考虑MM不能解释贫血全貌,遂重复骨髓检查。骨髓象:增生活跃,原始粒细胞占0.005,早幼粒细胞占0.015,中、晚幼粒细胞占0.320,中性杆状核及分叶核粒细胞占0.405,嗜酸性粒细胞占0.015,粒红比为21.7:1,原始红细胞占0.005,早幼红细胞占0.020,中幼红细胞占0.005,晚幼红细胞占0.005,淋巴及单核细胞比例形态正常,浆细胞比例增高,占5.5%,巨核细胞及血小板不少,考虑为纯红细胞再生障碍(PRCA)。骨髓活检:骨髓组织中造血组织显著增多,脂肪组织减少,造血组织中粒红系比例显著升高,巨核细胞可见。骨髓FISH示t(14;16) 27%, EBV/CMV-DNA(-),微小病毒B19-IgM抗体(-),胸腹盆增强CT未见明显异常。

临床讨论

血液科曹欣欣医师:本例患者的主要临床特点为:中年男性,慢性病程,以反复头晕伴有活动耐量下降起病,多次血常规提示重度贫血, EPO、VitB₁₂、雄激素效果均不佳,同时发现血IgGκ型单克隆免疫球蛋白蛋白血症,骨髓涂片可见浆

细胞超过10%。因此,结合贫血、血IgGκ(+)型单克隆免疫球蛋白、以及骨髓高比例的浆细胞比例,诊断方面首先想到是MM。

MM的诊断标准为骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ 和(或)组织活检证明有浆细胞瘤,骨髓瘤引起的相关表现需满足任1项:(1)靶器官损害表现(CRAB),包括高钙血症(C)、肾功能损害(R)、贫血(A)、溶骨性破坏(B);(2)无CRAB,但出现以下1项或多项指标异常(SliM):①骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 60\%$,②受累/非受累血清游离轻链比 ≥ 100 ,③MRI检查出现 >1 处5 mm以上局灶性骨质破坏^[1]。参照上述标准,本患者的骨髓涂片浆细胞超过10%,同时存在重度贫血,似乎完全符合MM的诊断,应该给予患者抗浆细胞治疗。但是,本例患者诊断为MM还存在着不少疑点,例如本例患者的贫血病史已有两年,尽管未经过抗浆细胞治疗,患者在2年期间也未进一步出现高钙血症、溶骨性病变或肾功能不全等其他CRAB证据,M蛋白水平也无显著变化。并且患者多次骨髓涂片浆细胞比例最高为18%,M蛋白定量为11.60 g/L,骨髓瘤肿瘤负荷与患者HGB 44 g/L并不匹配,而反观患者病程中HGB变化趋势,该患者在停用环孢素A仅半月后HGB下降大于30 g/L。因此,本例患者还需要考虑到冒烟型MM(sMM)合并其他病因引起的贫血。

从贫血原因方面鉴别诊断:①红细胞生成减少:入院后查Ret明显下降,首先考虑是红细胞生成减少导致的贫血。常见的红细胞生成减少病因包括营养性、红细胞前体细胞数量减少的骨髓疾病、骨髓抑制、炎症性或无效红细胞生成。根据患者铁4项+叶酸+VitB₁₂结果,考虑不存在造血原料的缺乏。患者单纯贫血,并无其他两系异常,临床无其他伴随不适,考虑骨髓抑制、炎症性可能性小,结合门诊两次骨髓检查还是首先应考虑是否有PRCA。②红细胞破坏增多:该患者Ret不高,LDH及间接胆红素均正常,血涂片及骨髓象无相关证据,暂不考虑。③失血性贫血:该患者无出血表现,尿便常规均阴性,亦不考虑。因此,本例患者诊断方面考虑为sMM合并PRCA。

血液科蒋显勇技师:患者门诊就诊时虽已出现重度贫血和网织红细胞比例偏低,但第1份骨髓象尚未出现红系比例降低,不符合PRCA,并且可见个别核畸形等红系病态造血表现,曾考虑患者是否合并MDS。骨髓细胞形态改变是MDS的基本特征,但很多血液系统疾病也可出现程度不同的类似改变^[2]。第2份骨髓象中浆细胞比例升高,占18%,部分浆细胞核大,染色质细致,部分可见核仁,初浆区消失,从形态学角度符合骨髓瘤细胞的形态特征而不是反应性浆细胞增生^[3]。但值得注意的是粒红比明显升高,红系仅占0.050,这在MM中并不多见。入院后复查骨髓象,粒红比为21.7:1,幼稚红细胞仅占0.035,结合Ret% 0.11%,考虑诊断为MM合并PRCA。

核医学科罗亚平医师:患者的¹⁸F-FDG PET-CT表现为中央骨髓的代谢普遍增高,增高程度较轻,且中央骨髓的代谢分布均匀,骨质未见溶骨性改变,髓外未见明显异常。

PET-CT中央骨髓的均匀代谢增高表现并无特异性,可见于肿瘤细胞在骨髓中的弥漫浸润(多为血液系统肿瘤)、造血组织功能活跃(如贫血)、网状内皮系统激活(如各种炎症因素刺激)、使用骨髓刺激药物等情况。从鉴别诊断角度,本例的中央骨髓代谢异常可以单纯的贫血来解释,并不能判定是否合并其他情况。MM的PET-CT表现有很大的异质性,无论从代谢活性、病变分布还是伴随骨质改变的角度,不同个体之间可有很大差异。轻症的MM可似本例仅表现为骨髓代谢弥漫轻度增高,重症的可表现为全身骨髓多发代谢异常增高灶并伴骨质破坏、髓外病灶。对MM而言,¹⁸F-FDG PET-CT的一个重要意义是评价预后,PET-CT中发现3个以上的局灶性高代谢病灶、伴有髓外病灶、病灶代谢程度高都提示预后不良^[4-5]。本例的PET-CT表现符合sMM,病变程度不重,预后较好。

血液科李剑医师:PRCA以红系前体细胞显著减低或缺如为特征,患者Ret减低,是一组正细胞正色素性贫血^[6-7]。为排查PRCA的病因,我们也对该例患者行胸腹盆增强CT及微小病毒B19筛查,并未发现胸腺瘤、淋巴瘤及感染证据。PRCA和sMM的关系尚不清楚,目前已有一些浆细胞疾病如MM、意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS)、华氏巨球蛋白血症(WM)合并PRCA的个案报道^[8-9]。但两者之间是否存在因果关系,且这是否为单克隆丙种球蛋白相关的一种副蛋白相关现象还有待进一步研究。因此,本例患者建议先按照PRCA给予免疫抑制剂治疗,一线治疗可选用糖皮质激素联合环孢素A。

有症状MM诊断标准中CRAB对贫血的定义,应除外其他原因导致贫血,而此患者除外贫血后并无CRAB等其他表现,所以目前诊断sMM。梅奥诊所根据M蛋白定量(≥ 3 g/dl)、骨髓浆细胞比例($\geq 10\%$)及异常血清游离轻链比值(> 8)将sMM患者进行危险度分层,结合此标准该患者的sMM危险度分层属于中危。通过回顾性分析的经验总结,sMM进展为MM的风险在诊断前5年高达每年10%,接下来的5年为每年3%,其后10年约为每年1%,故在sMM患者诊断后应密切随访^[10]。根据IMWG 2010的随访原则,首诊后第1年应每2~3个月随访1次,下一年每4~6个月随访1次,若病情稳定未来可每6~12个月随访1次^[11]。

最终诊断:获得性PRCA合并sMM。

转归:7月11日起停用沙利度胺和地塞米松,加用泼尼松60 mg/d,环孢素A 100 mg 每日2次治疗。7月19日复查HGB 84 g/L,Ret% 1.24%,Ret 34.72 $\times 10^9$ /L,考虑治疗有效。后门诊监测血常规,HGB逐渐回升,1个月后HGB恢复至正常水平。1个月后激素规律减量,现泼尼松2.5 mg/d,环孢素A 125 mg 每日2次,目前随访10个月,患者HGB水平波动于100~120 g/L,2019年3月复查M蛋白7.10 g/L,sFLC- κ 90.0 mg/L,sFLC- λ 26.9 mg/L,sFLC- κ/λ 3.346。

总 结

血液科周道斌教授:贫血是血液系统疾病常见的临床表

现,面对贫血的患者应当结合患者临床表现及辅助检查,抽丝剥茧,找出背后真正的原因。对于贫血合并单克隆丙种球蛋白血症拟诊为MM的患者,需鉴别贫血是否为MM靶器官损害?还是其他原因导致的贫血?不能盲目简单的套用CRAB标准来诊断MM。本例患者贫血程度与骨髓瘤负荷不匹配,Ret明显降低,均不符合MM造成贫血的表现,骨髓检查进一步证实了PRCA的诊断,此后单纯使用免疫抑制治疗,贫血可以恢复正常,随访10个月后M蛋白稳定,而贫血未复发,均支持sMM合并PRCA的诊断。

参考文献

- [1] 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(2017年修订)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11):866-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021.
- [2] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
- [3] 马海梅, 孟瑞芳, 邹文蓉, 等. 208例多发性骨髓瘤细胞形态学与血清免疫球蛋白比对分析[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(05):718-720.
- [4] Walker RC, Brown TL, Jones-Jackson LB, et al. Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias[J]. J Nucl Med, 2012, 53(7): 1091-1101. DOI: 10.2967/jnumed.111.098830.
- [5] Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(4):e206-206e217. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
- [6] Means RT Jr. Pure red cell aplasia[J]. Blood, 2016, 128(21): 2504-2509. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717140.
- [7] Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment[J]. Br J Haematol, 2008, 142(4):505-514. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07216.x.
- [8] Korde N, Zhang Y, Loeliger K, et al. Monoclonal gammopathy-associated pure red cell aplasia[J]. Br J Haematol, 2016, 173(6):876-883. DOI: 10.1111/bjh.14012.
- [9] Li YY, Fan L, Wang L, et al. Waldenström's macroglobulinaemia complicated by pure red cell aplasia: a case report[J]. Blood Transfus, 2013, 11(4):630-633. DOI: 10.2450/2013.0235-12.
- [10] Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(25):2582-2590. DOI: 10.1056/NEJMoa070389.
- [11] Ghobrial IM, Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma[J]. Blood, 2014, 124(23):3380-3388. DOI: 10.1182/blood-2014-08-551549.

(收稿日期:2019-02-28)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

2019年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	

本刊编辑部