

多克隆轻链型多发性骨髓瘤 1 例分析

刘玉梅¹, 白俊² (兰州大学第二医院: 1. 检验中心, 2. 血液病实验室 730030)

【关键词】 多发性骨髓瘤; 轻链型; 免疫固定电泳; 血清蛋白电泳; M 蛋白

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 19. 073 文献标志码: B 文章编号: 1672-9455(2012)19-2517-02

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)可以分为 IgG 型、IgA 型、IgM 型、IgD 型、IgE 型、轻链型(Kappa 或 Lamda)、双克隆或多克隆型以及不分泌型 8 种类型^[1], 轻链型略低于 IgA 型, 多为单克隆型, 临床易出现肾功能损害。本院收治 1 例多克隆轻链型 MM 患者, 以肾衰竭收治入院, 报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 65 岁, 农民, 无明显诱因以颜面水肿、乏力、纳差、恶心、呕吐 10 d 来本院就诊。入院时查体: 血压 140/70 mm Hg, 心率 70 次/分, 腹软, 肝脏、脾脏肋下未触及。血常规: 白细胞 $5.4 \times 10^9/L$, 红细胞 $2.55 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 75 g/L, 血小板计数 $109 \times 10^9/L$ 。尿蛋白(+), 尿隐血(+). 血清生化检验: 钙 3.2 mmol/L, 总蛋白 70.0 g/L, 清蛋白 48.3 g/L, 尿素氮 26.1 mmol/L, 肌酐 763.0 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸 551.0 $\mu\text{mol/L}$, IgG 6.97 g/L, IgA 0.43 g/L, IgM 0.29 g/L, 肝功能、心肌酶、血糖正常。全段甲状旁腺素(iPT) 26.2 pg/mL(参考范围 10.0~69.0 pg/mL, 化学发光法)。24 h 尿蛋白定量 1.2 g。超声显示: 胆囊结石、双肾弥漫性病变、双肾血流减少, 肝脏、胆囊、胰、脾脏未见明显异常。初步诊断为慢性肾衰竭(CKD5 期)于 2011 年 9 月收住入院。上述检查可见患者无明显诱因血清高钙、低免疫球蛋白、贫血和肾功能损害, 在排除继发性贫血和继发性肾脏病后, 考虑该患者可能为 MM 肾损害。血清 β_2 微球蛋白 33 100 ng/L(参考范围 609.0~2 366.0 ng/L), 尿 β_2 微球蛋白 229.0 ng/L(参考范围 0~300 ng/L)。抗核小体抗体、抗可溶性抗原抗体谱、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、抗 CCP 抗体、抗肾小球基底膜抗体均阴性。肿瘤标记物 CEA 1.5 $\mu\text{g/L}$ 、AFP 1.08 $\mu\text{g/L}$ 、CA19-9 15.28 U/mL 均在正常范围, CA125 42.36 U/mL 略高(参考范围 0.0~35.0 U/mL)。血清蛋白电泳未出现异常条带, 血清免疫固定电泳可见 IgG、IgA、IgM、 λ 区淡染电泳带, 无特征性浓染、狭窄而界限分明的 M 沉淀带, κ 区略现狭窄浓染条带(图 1)。

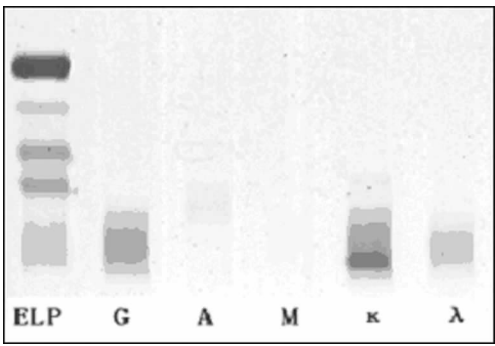


图 1 血清免疫固定电泳结果

而尿液本周氏固定电泳在 κ 区和游离 κ 区呈现多克隆条

带(图 2), 之后补充进行血清 IgD、IgE 免疫固定电泳亦未发现阳性条带。行骨髓穿刺查骨髓象和骨髓活检显示: 骨髓增生活跃, 红系增生以晚幼红为主, 粒红 2 系各阶段比例、形态大致正常, 淋巴细胞相对减少, 浆细胞比例偏高, 原、幼浆细胞占 52% (图 3)。头颅 X 线片: 额骨、颞骨、下颌骨多出穿凿样溶骨损害(图 4)。胸片: 双侧肋骨、锁骨、肩胛骨均见散在多发囊状透亮影, 胸椎可见金属固定影(图 5)。骨盆诸组成骨、股骨上段见多发囊状低密度影, 界限清。股骨骨干内见金属固定器(图 6)。

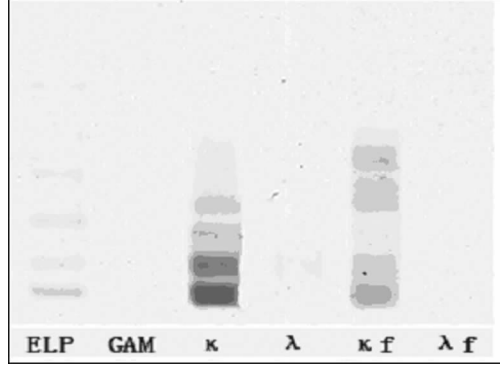


图 2 尿液本周氏蛋白固定电泳结果

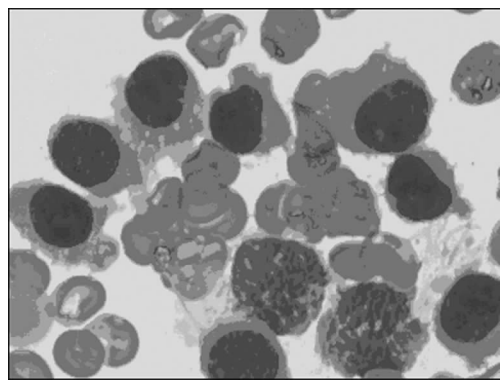


图 3 骨髓病理结果



图 4 头颅 X 线片

诊断:采用国内诊断标准^[1-2]:(1)骨髓浆细胞超过 15%,并有异常浆细胞(骨髓瘤细胞),或组织活检证实为浆细胞瘤;(2)尿中出现多克隆 Ig 轻链(本周蛋白 Bence-Jones protein, BJP);(3)无其他原因的溶骨病变或广泛性骨质疏松。该患者的体征及辅助检查结果满足 MM 的诊断条件,诊断为多发性骨髓瘤,多克隆 κ 轻链型(ISS 分期 II 期),慢性肾衰竭(CKD5 期)。



图 5 胸部 X 线片



图 6 骨盆、股骨 X 线片

2 讨论

临床上常遇到不明原因的以肾功能损害为首发症状的患者,通常情况下,多建议首先进行血清蛋白测定、血清免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳检测,以期发现是否有高蛋白、高免疫球蛋白或筛查 M 蛋白。尽管以上检测项目可以发现大部分 MM 患者,但是必须注意到部分轻链型和(或)不分泌型 MM 患者血清蛋白电泳、血清蛋白和免疫球蛋白定量等测定不会出现明显异常^[3],仍然需要结合骨髓穿刺、X 线、尿液本周氏蛋白免疫固定电泳检测等项目进行综合判断。轻链的相对分子质量小,在血清蛋白电泳上可不出现免疫球蛋白成分,如临床单靠血清蛋白电泳作为诊断 MM 的手段,易造成轻链型 MM 的漏诊。本例患者之所以入院前两次发生骨折均未在当地医院诊断出 MM,就是因为过分依赖所谓的筛查试验,忽视了骨髓穿刺、X 线、尿液本周蛋白免疫固定电泳检测,直至患者出现肾功能损害再次就诊才得以确诊。

该患者临床表现肾衰竭,尿素氮 26.1 mmol/L,肌酐 763.0 mmol/L,尿酸 551.0 mmol/L,患者无明显诱因血清高钙、低免疫球蛋白、贫血和肾功能损害,在排除继发性贫血和继发性肾脏病后,考虑该患者可能为 MM 肾损害。患者行骨平片和骨髓穿刺以及尿液本周蛋白免疫电泳等检查支持多克

隆 κ 轻链型 MM 的诊断。轻链型 MM 因骨髓瘤细胞产生重链的能力被封闭或被选择性抑制、重链和轻链合成的比例失衡等, κ 、 λ 明显多于重链,正常免疫球蛋白合成减少,致免疫球蛋白降低。大量轻链分泌入血后,因其相对分子质量小(22.5×10^3),可自肾脏排出,出现高单克隆轻链蛋白尿,即本周蛋白^[4]。游离的本周蛋白被肾小管吸收后沉积在上皮细胞胞质内,产生溶酶体,使肾小管细胞变性、扩张、阻塞产生不同程度的肾功能损害^[4]。此外骨髓瘤细胞分泌大量的破骨细胞活化因子,导致局限性骨吸收,钙进入血液形成高钙血症,MM 血钙升高较为常见,高钙血症和高尿酸血症也加重了肾间质小管的病变,导致肾功能的进一步恶化^[5-6]。

本病例血清免疫固定电泳 M 带不明显,仅尿液本周蛋白 κ 轻链和游离 κ 轻链呈阳性,对仅泳出 κ 或 λ 单克隆蛋白的标本应用免疫固定电泳诊断轻链型 MM 时需进行 IgD 和 IgE 单克隆蛋白的检测,以避免把 IgD 及 IgE 型 MM 误诊为轻链型 MM。同时本病例须与非分泌型 MM 鉴别,非分泌型 MM 主要特点是免疫固定检测血清 M 蛋白阴性,尿本周蛋白亦阴性,无明显的肾进行鉴别功能损害,是非分泌型 MM 特征性的临床表现^[7]。本病例明确诊断后,因患者肾功能损害严重,及时行了血液透析治疗,之后再准备进行规范的化疗。

综上所述,MM 临床表现复杂多样,实验室检查除进行血清蛋白电泳、血液、尿液免疫固定电泳、血、尿蛋白免疫球蛋白定量分析外,还应该及时进行骨骼 X 线片与骨髓穿刺检查,确保正确诊断轻链型 MM,减少误诊,延长患者生存期。

参考文献

- [1] 张之南,杨天楹,郝玉书. 血液病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:341-359.
- [2] 姚尔固. WHO 多发性骨髓瘤的诊断与分期[J]. 白血病·淋巴瘤,2004,13(2):116-117.
- [3] Nowroussian MR, Brandhorst D, Sammet C, et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patient s with multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res,2005,11(24 pt 1):8706-8714.
- [4] 宇梅,王亚平,霍延红. 多发性骨髓瘤伴肾功能衰竭 2 例临床分析[J]. 实用诊断与治疗杂志,2007,21(8):635.
- [5] 刘玲. 多发性骨髓瘤并发急性肾损伤诱因分析[J]. 中国现代医药杂志,2010,12(3):92-94.
- [6] 刘宝利,高艳,陈以平. 多发性骨髓瘤及其肾损害机制的认识[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2009,10(2):170-171.
- [7] 高永生,时丽秀. 不分泌型多发性骨髓瘤 1 例[J]. 疾病监测与控制杂志,2011,5(8):508-509.

(收稿日期:2012-03-06)