

多发性骨髓瘤的非典型临床表现综述

张宝仁

天津医科大学总医院 天津 300052

摘要: 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 1 是一种恶性浆细胞克隆性疾病。其发病率在我国近年呈逐渐上升趋势, 是血液系统中第 2 位的常见恶性肿瘤之一 2,3。目前, 临床上对于 MM 的致病原因及具体发病机制尚未完全阐述清楚, 但分析以往临床病例资料可知其为骨髓内恶性浆细胞增殖或伴有浸润髓外, 并分泌大量单克隆免疫球蛋白对人体各器官组织造成一定的损害 4, 因此其临床表现复杂多样。

关键词: 多发性骨髓瘤; 诊断; 非典型临床表现

MM 的临床表现是多种多样的, 典型的临床表现即患者的血液钙浓度增高、患者肾功能的损害、患者出现贫血和患者的骨病等相关的表现 5。相关文献中发现, 患者出现贫血所占比例大约 70%⁶, 患者的血液钙浓度增高的约有 13%⁷, 患者肾功能的损害比例约为 20-40%⁸。骨痛是 MM 一种相对常见的症状, 尤其是背痛, 出现在高达 58% 的患者中⁹。由于 MM 细胞的生长、增殖需要依赖于骨髓的微环境, 其需要黏附于骨髓的基质当中, 因此其大多局限于骨髓中。但当 MM 细胞的免疫表型发生异常或 MM 细胞的趋化因子发生表达异常的时候, MM 细胞的生长不再需要黏附于骨髓的基质当中而出现在到骨髓以外的其他组织中。此时就形成 MM 细胞的髓外病变 (extramedullary lesion, EMD)¹⁰。各器官组织继发淀粉样变性功能受损的不典型表现, 早期无明显特征性的临床表现, 加之临床医生对该病认识不足, 当患者就其继发的不典型表现就诊时导致该病的误诊率极高。

1 以心脏损害为主要临床表现

MM 患者多为老年人, 其诊断的中位年龄为 70 岁¹¹。因此, 许多患者在诊断时存在心血管危险因素或共病, 而且疾病本身对心功能有直接和间接的有害影响¹²。患者心肌的淀粉样变性、患者出现血液高黏滞度、患者的高排血量心力衰竭及患者的动静脉分流、贫血和肾功能不全等都可能引起 MM 的心脏损害, 其典型临床表现多为心力衰竭、心律失常、心绞痛和心脏血管栓塞等¹³。MM 合并心肌淀粉样变性发病率约为 10%。MM 患者的心脏舒张功能受到损害, 主要致病机理为淀粉样物质沉积于心肌导致心肌舒张幅度降低和心肌舒张速率减慢。另外有研究发现, 沉积于心脏的淀粉样物质中的 λ 轻链蛋白有抑制心肌收缩力的功能, 会导致 MM 患者心力衰竭的发生¹⁴, 临床上表现为典型的“僵硬心脏综合征”和充血性心力衰竭。当心脏的传导系统被淀粉样物质沉积会使窦房结发生纤维化, 心脏的传导束支持发性萎缩神经纤维变性。同时淀粉样变性会使心脏的自律细胞的兴奋性、自律性、传

导性发生改变, 从而导致 MM 患者的各种心律失常及心脏的传导阻滞¹⁵。MM 患者发生贫血同样会使冠状动脉性心脏病、心力衰竭及心肌梗死的发生。MM 患者的肾功能不全致使患者循环血量增加和电解质紊乱会导致患者体内肺部充血性改变, 诱发心脏的功能衰竭及各种心律失常。MM 患者的早期心脏损伤多表现为无症状性的心脏功能不全, 随着 MM 患者的心脏功能受损加重, 后期表现为心力衰竭的临床表现。此外心脏心肌淀粉样变性致使心房僵硬增加, 舒张功能受损, 患者的心脏血栓栓塞事件也有可能作为患者心脏受累的首发表现。

MM 致心肌淀粉样变性后果严重, 其导致的心脏损害临床表现不典型, 症状发生后诊断手段受限。因此 MM 导致的心脏损害的诊断和治疗仍是临床上我们需要亟待解决的难题。深入了解 MM 继发心肌损害对 MM 早期诊断和治疗对患者的预后至关重要。

2 以肝脾损害为主要临床表现

Thomas 等人回顾了 64 例 MM 病例, 58% 的患者有肝肿大, 25% 的患者有脾肿大。9 例患者黄疸, 血清胆红素值为 3.2 ~ 17.3 mg/dL。只有 6 例患者 (9%) 在病理检查中肝脏完全正常, 而 40% 的患者以浆细胞瘤或弥漫性窦状浸润的形式累及肝脏¹⁶。在尸检的 MM 患者中, 可检测到高达 45% 的肝脏浆细胞浸润¹⁷。MM 肝脏受累的组织学形态可为轻链沉积病、髓外浆细胞瘤、淀粉样变或弥漫性浸润。但在活的病人中却很少发现。一般来说, MM 造成肝淀粉样变的表现是多种多样的, 通常表现为轻微或无症状。可表现为肝肿大、非梗阻性黄疸、腹水, 甚至肝外胆道梗阻¹⁸。

此外, MM 相关性淀粉样变虽然罕见, 但预后很差, 存活时间不到两年¹⁷。虽然 10-20% 的病例可见腹水, 但通常继发于肾脏或心脏受累。目前的放射影像一般不能发现肝脏的弥漫性浸润, 肝脏穿刺活检是 MM 肝脏受累诊断的金标准, 但肝穿刺活检有一系列可能发生的并发症如穿刺后出血、感染等。因此以肝脾损害为主要临床表现的临床症状不

典型、又缺乏特异性较高的辅助检查，加之临床医生对该种疾病缺乏足够认识，因此以肝脾损害为主要临床表现的 MM 患者容易延误治疗甚至误诊和漏诊的出现。

3 以胃肠道损害为主要临床表现

胃肠道淀粉样变性可以是一个孤立的个体，也可以是多系统累及的一部分。胃肠道受累包括胃、肝和大肠的病变，其中小肠受累是罕见的表现¹⁹。胃肠道淀粉样变性中的淀粉样蛋白的刚果红染色呈阳性，是不可溶性的纤维样物质， β 折叠结构时期电镜下的特征结构。胃肠道淀粉样变性的主要诊断方式是胃结肠镜检查。胃肠道黏膜溃疡、黏膜呈现细颗粒状、黏膜出现结节样不平、黏膜红斑或糜烂是胃肠道淀粉样变性患者的内镜检查表现。活检显示为淀粉样刚果红阳性，有时可见到骨髓瘤细胞

MM 侵害胃肠道症状多样且非特异性，包括上腹痛、胃肠道出血、不明原因的腹泻、吸收不良和体重减轻等。胃肠道出血可以表现为呕血、黑便^{20,21}，胃和空肠病变比回肠更常发生。其发病机制是多因素的，浆细胞以髓外浆细胞瘤 (EMPs) 的形式直接浸润²²，异常单克隆免疫球蛋白能够凝集红细胞，导致血液粘度增加，并与正常的凝血因子结合，导致出血和凝血异常^{23,24}。小肠绒毛被淀粉样物质沉积后会妨碍小肠对于食物中营养物质的吸收²⁵，肠壁神经丛和神经节被淀粉样物质沉积造成肠道自主神经功能障碍²⁶，从而使肠道细菌过度生长造成菌群失调出现腹泻症状。

MM 侵害胃肠道虽然罕见，但在慢性腹痛、消化道出血及不明原因腹泻的鉴别诊断中应考虑，尤其是在同时存在血钙增高，肾功能损害，贫血，骨病等 MM 常见症状时更应提高警惕。

4 以呼吸系统损害为主要临床表现

MM 在肺部的表现以感染和胸腔积液、浆细胞瘤等不典型表现。影像学通常将 MM 的肺部浸润分为三种类型：MM 的肺部浸润如果是继发细菌性肺炎的结果或瘤细胞的肺泡、支气管浸润一般称其肺炎型；MM 的肺部浸润表现为胸腔积液一般称为胸膜型；MM 的肺部浸润表现为肺门、纵隔淋巴结肿大一般称其结节型。除以上三种分型外各型也可同时存在。

肺炎型 MM 患者的临床表现是发热、咳嗽痰或气促。由于 MM 患者分泌大量缺乏免疫活性的单克隆免疫球蛋白，而人体当中正常的多克隆免疫球蛋白合成减少，造成患者免疫系统防御能力降低，此外 MM 患者在疾病后期常常伴有白细胞数目减少和白细胞的功能障碍，因此患者抵抗力下降容易发生感染。MM 患者多发生肺部感染，由于患者免疫力低下临床中 MM 患者的肺部感染较难控制。有研究者对多发性骨髓瘤患者的感染并发症进行了研究，约 42% 患者有肺部感染并发症²⁷。胸膜型的骨髓瘤性胸腔积液发生机制尚不明确，患者中分 IgG 型、IgA 型和 IgD 型，其中 IgG 型最多²⁸。

据研究发现，邻近胸壁或肺部病变的浆细胞浸润会导致胸膜型的骨髓瘤性胸腔积液的发生²⁹。MM 病人并发的低蛋白血症、心衰、肺栓塞等原因也会引起胸腔积液；MM 细胞直接累及胸膜也会导致胸腔积液，但其发生率 <1%，临床上较为罕见³⁰。只有少部分 MM 患者以骨髓瘤性胸腔积液为首发临床表现表现，但其总体的疾病预后比较差。较大部分 MM 患者是 MM 的进展期才会出现骨髓瘤性胸腔积液。结节型 MM 的肺部浸润通常表现为 MM 细胞侵犯肺门、纵隔淋巴，使其淋巴结肿大，当 MM 细胞侵犯肺脏则表现为肺脏的单个或多个结节，比较容易误诊为肺癌或肺转移癌，通常穿刺活检可明作为鉴别诊断的手段之一。

目前，MM 已被列为最常见的血液病之一。MM 患者的病变多一般多局限于骨髓组织，MM 在髓外组织发生病变的概率比较低，心脏、肺脏、消化道、睾丸、心脏等部位常可以发生髓外浸润³¹。有研究发现伴有髓外浸润的 MM 患者，初诊时发生率为 15% ~ 20%³²。此外继发淀粉样变性及各器官组织受损的表现等不典型的骨髓瘤表现，使 MM 无特征性临床表现，往往以并发症的相关表现为首发症状。对临床表现典型者较易诊断，而对 MM 的特殊临床表现，加之非血液科医生对此病认识不足。所以以往这种疾病只有在出现严重症状时才会被诊断出来。因此早期建立准确的诊断以避免任何治疗延误是至关重要的，从而获得更好的预后。

参考文献：

- [1]Medical Masterclass c, Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clin Med (Lond) 2019; 19(1): 58-60.
- [2]Liu W, Liu J, Song Y, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004-2017: an observational study. J Hematol Oncol 2019;12(1):22.
- [3]Wang S, Xu L, Feng J, et al. Prevalence and Incidence of Multiple Myeloma in Urban Area in China: A National Population-Based Analysis. Front Oncol 2019; 9:1513.
- [4]Riccomi G, Fornaciari G, Giuffra V. Multiple myeloma in paleopathology: A critical review. Int J Paleopathol 2019;24:201-12.
- [5]Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. Aust Fam Physician 2013; 42(10):684-8.
- [6]Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2005;80(10): 1371-82.
- [7]Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78(1):21-33.

- [8]Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48(2):337-41.
- [9]Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364(11):1046-60.
- [10]Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010;21(2):325-30.
- [11]Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118(17):4519-29.
- [12]Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos MV. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9(3):26.
- [13]Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1805-13.
- [14]Oberti L, Rognoni P, Barbiroli A, et al. Concurrent structural and biophysical traits link with immunoglobulin light chains amyloid propensity. *Sci Rep* 2017;7(1):16809.
- [15]Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(12):1323-41.
- [16]Thomas FB, Clausen KP, Greenberger NJ. Liver disease in multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1973;132(2):195-202.
- [17]Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders. *Semin Nephrol* 2002;22(4):319-30.
- [18]Perez-Soler R, Esteban R, Allende E, Tornos Salomo C, Julia A, Guardia J. Liver involvement in multiple myeloma. *Am J Hematol* 1985;20(1):25-9.
- [19]Chang SS, Lu CL, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. Amyloidosis-induced gastrointestinal bleeding in a patient with multiple myeloma. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(2):161-3.
- [20]Lopes da Silva R. Extramedullary plasmacytoma of the small intestine: clinical features, diagnosis and treatment. *J Dig Dis* 2012;13(1):10-8.
- [21]Lin M, Zhu J, Shen H, Huang J. Gastrointestinal bleeding as an initial manifestation in asymptomatic multiple myeloma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2013;5(1):218-20.
- [22]Daram SR, Paine ER, Swingley AF. Upper gastrointestinal bleeding in a patient with multiple myeloma. *Gastroenterology* 2012;142(2):e8-9.
- [23]DiMinno G, Coraggio F, Cerbone AM, et al. A myeloma paraprotein with specificity for platelet glycoprotein IIIa in a patient with a fatal bleeding disorder. *J Clin Invest* 1986;77(1):157-64.
- [24]Saif MW, Allegra CJ, Greenberg B. Bleeding diathesis in multiple myeloma. *J Hematother Stem Cell Res* 2001;10(5):657-60.
- [25]Chakraborty SK, Chowdhury A, Kar S, Mondal S, Basu S, Ahmed AA. Multiple myeloma presenting as malabsorption syndrome due to amyloidosis. *J Assoc Physicians India* 2000;48(9):931-2.
- [26]Narvaez J, Hernandez MV, Ruiz JM, Vaquero CG, Juanola X, Nollaa JM. Rituximab therapy for AA-amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011;78(1):101-3.
- [27]Goranov S. Clinical problems of infectious complications in patients with multiple myeloma. *Folia Med (Plovdiv)* 1994;36(1):41-6.
- [28]Hughes JC, Votaw ML. Pleural effusion in multiple myeloma. *Cancer* 1979;44(3):1150-4.
- [29]Kintzer JS, Jr., Rosenow EC, 3rd, Kyle RA. Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma. A review of 958 cases. *Arch Intern Med* 1978;138(5):727-30.
- [30]Kamble R, Wilson CS, Fassas A, et al. Malignant pleural effusion of multiple myeloma: prognostic factors and outcome. *Leuk Lymphoma* 2005;46(8):1137-42.
- [31]Billecke L, Murga Penas EM, May AM, et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2013;161(1):87-94.
- [32]Rosinol L, Cibeira MT, Blade J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. *Haematologica* 2004;89(7):832-6.

作者简介:

张宝仁(1988-),男,汉族,河北沧州人,初级职称,硕士研究生,研究方向为普通外科。