

• 个案与短篇 •

多发性骨髓瘤伴 Russell 小体大量增生 1 例

白志瑶¹, 尹春琼¹, 张 葵², 赵凤晓²

(云南省曲靖市第二人民医院:1. 检验科;2. 血液科 655000)

关键词:多发性骨髓瘤; Russell 小体; 骨髓浆细胞

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 23. 065

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2016)23-3383-02

浆细胞骨髓瘤是克隆性增殖的浆细胞以骨髓为主要浸润的多灶性浆细胞肿瘤,以血清单克隆球蛋白、溶骨性骨质破坏(病理性骨折、骨痛、高血钙)和贫血为特征,约占血液系统恶性疾病的 10%^[1-2]。由于多发性骨髓瘤起病缓慢隐匿,临床表现复杂,因此,极易误诊或漏诊^[3]。国内诊断标准为骨髓中浆细胞明显增多(>15%),并有幼稚浆细胞(骨髓瘤细胞)出现或组织活检证实为瘤细胞;国外诊断标准为骨髓中异常浆细胞≥10%或组织活检证实为浆细胞。有学者认为,多发性骨髓瘤的诊断不应单看骨髓中浆细胞百分比,更应重视原幼浆和形态异常的浆细胞^[4]。较常见的形态学特点主要为:(1)浆细胞样骨髓瘤细胞;(2)网状骨髓瘤细胞;(3)不规则形骨髓瘤细胞:含具有不同包涵体的浆细胞,如 Auer 样杆状小体、Russell 小体等^[5]。多发性骨髓瘤伴大量 Russell 小体增生的十分罕见。本院于 2015 年 10 月 29 日收治 1 例骨髓浆细胞伴大量 Russell 小体增生的多发性骨髓瘤,现报道如下。

1 病例资料

患者,男,58 岁,因“发现白细胞、血小板减少 2 d”于 2015 年 10 月 28 日 9 时 44 分拟诊“血小板减少待查”门诊收入本院血液科。患者及家属诉 2 d 前为行下肢静脉曲张手术到本市某人民医院检查,发现白细胞、血小板减低,不能明确诊断,遂转入本院。病程中,患者刷牙偶有出血,出血量不多(具体不详),曾有鼻出血,出血量也不多,可自行停止。有头昏,无皮肤淤点、淤斑、无呕血、黑便,无血尿、腰酸、腰疼。无发热、咳嗽、咳痰。精神、饮食可,大小便正常。体质量无明显增减。

查体:体温 36.1℃,脉搏 77 次/分,呼吸 20 次/分,血压 146/100 mm Hg。全身皮肤、黏膜无黄染。全身未触及浅表淋巴结肿大。颈软、甲状腺不大,气管居中。颈静脉无怒张,肝颈回流征(一),胸廓无畸形,胸骨无压痛,呼吸运动对称,语颤对称,双肺叩诊音清,双肺呼吸音粗,未闻及干、湿啰音。心界无扩大,心率 77 次/分,律齐整,各瓣膜听诊区未闻病理性杂音。腹饱满、无腹胀,腹壁表浅静脉无扩张。腹肌无强直,全腹未触及肿块。无压痛及反跳痛。肝脾肋下未触及。Murphy 征(一),腹部叩诊呈鼓音。移动性浊音(一)。肝区肾区无叩击痛。肠鸣音正常,脊柱四肢无畸形,活动正常,无关节红肿、强直及杵状指,双下肢小腿静脉曲张。

实验室检查:白细胞 $2.86 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.9 \times 10^9/L$,血小板 $55 \times 10^9/L$,血红蛋白 114 g/L,红细胞沉降率 132 mm/h;总蛋白 98.4 g/L、清蛋白 32.7 g/L、球蛋白 65.7 g/L, γ -谷氨酰转肽酶 176 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶 60 U/L、碱性磷酸酶 190 U/L、肌酐 125.4 $\mu\text{mol/L}$ 、血清胱抑素 C 1.39 mg/L、免疫球蛋白 A 16.33 g/L、免疫球蛋白 G 6.04 g/L、免

疫球蛋白 M 1.17 g/L,外周血涂片显示多数红细胞呈缗钱状排列,其余未见异常。胸片示:两肺门及左肺下野多发钙化灶;腹部 B 超示:(1)脾体积增大声像(原因待查);(2)前列腺增生并多发性结石声像。CT、MRI 扫描:脾大,肝实质信号异常,余正常。SPECT 核素显像:(1)右侧肱骨中下段放射性增高影建议进一步检查;(2)双侧肩关节、膝关节骨质代谢活跃灶,考虑骨性关节炎改变;(3)第 5 腰椎椎体骨质代谢活跃灶,考虑腰椎退行性病变。骨髓穿刺涂片检查显示:片中可见浆细胞分布不均,占 24.0%~33.0%,其胞体偏大,呈圆形、椭圆形、不规则形;胞核多呈圆形、椭圆形、偏位易见;核仁 0~2 个不等,部分清晰;染色质疏松,个别聚集块状,可见裂隙;胞浆量较丰富,染淡蓝色或灰蓝色,浆中可见大量圆形、针状、梭形、颗粒状紫红色结晶,鉴于该患者临床上无贫血、发热、溶骨性骨质破坏等征状,加之本科检验人员对 Russel 小体的认识及病理意义不足,因而,骨髓细胞形态学检验未肯定多发性骨髓瘤,建议血液内科完善骨髓活检、流式细胞学免疫分型、蛋白电泳、免疫固定电泳、异常免疫球蛋白测定等检查。同时完善全身骨质扫描。

北京海斯特临床检验所 2015 年 11 月 4 日流式细胞免疫分型显示:淋巴细胞约占有核细胞的 19%,各淋巴亚群分布大致正常,原始区域细胞约占有核细胞 0.5%,分布散在。异常细胞约占有核细胞 13%,主要表达 CD38、CD56、cKappa,髓系细胞约占有核细胞的 55%,未见明显发育异常。提示:异常浆细胞增殖性疾病,建议考虑多发性骨髓瘤。骨髓活检结果:(1)此次造血组织增生活跃,粒、红、巨三系增生,浆细胞散在或片状分布;(2)结合辅片考虑多发性骨髓瘤。异常免疫球蛋白定量:免疫球蛋白 A 39.80 g/L、免疫球蛋白轻链(KAP)15.0 g/L、免疫球蛋白轻链(LAN)0.83 g/L、KAP/LAN 18.07,血 β_2 微球蛋白 5 544.0 ng/mL,尿 β_2 微球蛋白 10 186.1 ng/mL。血清蛋白电泳:清蛋白占 40.6%, α_1 球蛋白 1.5%、 α_2 球蛋白 4.7%、 β 球蛋白 + M 45.3%、 γ 球蛋白 7.9%、 β 区出现 M 带。血清免疫固定电泳检查:ELP 上有 1 条 M 蛋白带,与 IgA 和抗 K 形成特异性反应沉淀带;尿液本周氏蛋白电泳:ELP 上有 1 条 M 蛋白带,与抗 K 和抗 KF 形成特异性反应沉淀带。尿液本周氏蛋白(BJP)测定:阳性,尿液 KAP 0.27 g/L、LAN 0.03 g/L。结果分析:IgA-KAP 型 M 蛋白血症。

2 讨 论

多发性骨髓瘤是一种最常见的浆细胞恶性增生性疾病,单克隆浆细胞恶性增生并分泌大量单克隆免疫球蛋白,从而引起贫血、反复感染、骨骼疼痛、病理性骨折、高钙血症、高黏滞综合征及肾功能不全等一系列临床表现^[6]。较常见的骨髓瘤细胞形态特点主要为(1)浆细胞样骨髓瘤细胞:最为常见,形态比较

接近正常浆细胞,体积大小不一,胞浆淡、灰蓝色,核染色质呈粗网状或大颗粒状,易见大核仁,常见双核和多核瘤细胞;(2)网状骨髓瘤细胞:胞体较大,外形多不规则,似网状细胞,胞浆量多,呈淡、灰蓝色,可见细小紫红色颗粒,胞核规则,圆或椭圆,核染色质呈细网状,可见 1~2 个核仁;(3)不规则形骨髓瘤细胞:含具有不同包涵体的浆细胞,如 Auer 样杆状小体、Russell 小体等,其胞体大小不等,形态各异,如地图样、桑葚形等,可伴有突起,胞浆量多,呈淡、灰蓝色,胞核形态极不规则,可呈分叶状、折叠、花形、多核。

骨髓瘤起源于松质骨红骨髓,如髂骨、肋骨、颅骨、脊柱和下颌骨,广泛的骨质疏松可以是骨髓瘤唯一的 X 线片表现。多数表现为在骨质疏松的基础上出现多发的点片状骨密度减低区及边界较清晰的“虫蚀样”骨破坏,对诊断 MM 价值较高^[7]。此患者反复多次检查 X 线片、骨扫描、SPECT 核素显像均未发现骨质破坏征象。

Russell 小体于 1890 年由 Russell 首次发现而得名,其指出 Russell 小体是细胞内的多个球形包涵体,是不能降解的大量免疫球蛋白聚集。多出现于病理性浆细胞内,对诊断多发性骨髓瘤意义重大^[8]。Krishnan 等^[9]将胞质内单个透明深红色球形物称为 Russell 小体。有学者认为浆细胞胞质中存在多个小空泡称为 Mott 细胞,含有体积大的同源性球形包涵体列为 Russell 小体。本例患者部分浆细胞胞浆内中可见大量圆形、紫红色、粗大的 Russell 小体,部分浆细胞胞浆内可见针状、梭形、细长的 Russell 小体,亦可见以上两种形态的 Russell 小体同时充满于一个浆细胞胞浆内。

多发性骨髓瘤的主要特征表现为:(1)骨髓内浆细胞恶性增殖对骨骼及髓外器官的浸润和破坏;(2)骨髓瘤细胞分泌单株免疫球蛋白导致的贫血,肾衰竭等全身功能紊乱。骨痛、病理性骨折、肾损伤、贫血等是多发性骨髓瘤最多见的临床症状。本例患者未出现发热、贫血、高钙血症、肾损伤、骨痛、病理性骨折等现象,为行下肢静脉曲张手术到本市某人民医院检查,发现白细胞、血小板减低,不能明确诊断,转入本院,进一步检查发现脾大、白细胞、血小板减低、少量出血、血细胞沉降率加快、免疫球蛋白 A 升高为首发临床症状。骨髓涂片检查发现浆细胞中出现大量圆形、针状、梭形、颗粒状紫红色结晶。经过骨髓活检、流式细胞学、免疫固定电泳、异常免疫球蛋白等检查,综合诊断为:多发性骨髓瘤 IgA+KAP 型Ⅲ A 期。大量 Russell 小体增多的多发性骨髓瘤少见报道,临床上对于此特殊类型多

发性骨髓瘤也无标准治疗方案。本例患者分期晚、预后差,于 2015 年 11 月 19 日给予 TAD 方案化疗 8 疗程(沙利度胺 50 mg,口服,每天 1 次起,逐渐加量,2 周后改为 100 mg,每天 2 次;地塞米松针 40 mg,静脉滴注;盐酸吡柔比星 20 mg,第 1~2 天,10 mg,第 3~4 天)。目前,该患者已经结束 8 个疗程的治疗,其疗效显著,异常浆细胞从首次诊断时的 33.0%逐步下降至目前复诊结果 0.6%;血液细胞分析基本恢复正常;红细胞沉降率从首诊时 132 mL/h 下降至 2 mL/h;血清蛋白变化:总蛋白从 83.9 g/L 降至 60.6 g/L,清蛋白从 28.6 g/L 升至 39.8 g/L,球蛋白 55.3 g/L 降至 20.8 g/L;血 β_2 微球蛋白 5 544 ng/mL 降至 2 021 ng/mL;尿 β_2 微球蛋白 10 186 ng/mL 降至 2 321 ng/mL;免疫球蛋白 IgA 16.33 g/L 降至 1 g/L。目前,正在进一步随访中。

参考文献

[1] 卢兴国. 骨髓细胞学和病理学[M]. 北京:科学出版社, 2008:836.

[2] 何群,祝焱,陈曙平,等. 多发性骨髓瘤 97 例临床分析[J]. 中国肿瘤临床,2008,35(16):917-918.

[3] 杨宝友,白波,刘宝利. 肾脏受累的轻链型多发性骨髓瘤 1 例分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(2):158-159.

[4] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 天津:天津科学技术出版社,1991:373-393.

[5] 史敏,李顺义. 浆细胞包涵体的名称与形态学特点[J]. 临床检验杂志,2011,29(5):371-372.

[6] 朱翠霞,朱焕玲,何川,等. 多发性骨髓瘤 40 例的临床分析[J]. 四川医学,2010,31(3):309-310.

[7] 陈令. 多发性骨髓瘤临床影像学诊断分析[J]. 中国实用医药,2010,5(7):95-96.

[8] 郭步云,周凡,刘景华,等. 恶性血液病细胞胞质中内含物实验室观察[J]. 沈阳部队医药,2012,25(2):87-88.

[9] Krishman B, Thiagarajan P. Images in hematology, Myeloma with Russell bodies[J]. Am J Hematol,2005,78(1): 79.

(收稿日期:2016-04-15 修回日期:2016-06-28)

统计资料类型

统计资料共有三种类型:计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料,指通过度量衡的方法,测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小,得到的一系列数据资料,其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到,如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组,然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数,其特点是没有度量衡单位,多为间断性资料,如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组,男性组有 72 例,女性组有 70 例,即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料,可通过半定量的方法测量,其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值,各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同,如根据某种药物的治疗效果,将患者分为治愈、好转、无效或死亡。