

相继发生的温抗体型自身免疫性溶血性贫血、冷凝集素综合征及 IgM 型多发性骨髓瘤 1 例并文献复习

A case report and literature review of the ensuing diseases, warm-antibody autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinin syndrome and multiple myeloma (IgM)

张晓娟¹ 杜伟² 郭树霞¹ 陈荣华¹

[关键词] 温抗体型自身免疫性溶血性贫血;冷凝集素综合征;多发性骨髓瘤

Key words warm-antibody autoimmune hemolytic anemia; cold agglutinin syndrome; multiple myeloma (IgM)

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.03.018

[中图分类号] R733;R566 [文献标志码] B

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是各种原因刺激人体产生抗自身红细胞抗体,导致红细胞破坏溶解的贫血。根据自身抗体不同,AIHA可分为温抗体型(约占75.6%)、冷凝集素综合征(约占15.6%)、阵发性冷性血红蛋白尿(约占5.1%),和温冷抗体混合型(约占3.7%)4种类型^[1]。其中温冷抗体混合型最少见,而相继发生的温抗体型 AIHA 和冷凝集素综合征更为罕见。多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,其特征为骨髓中克隆性浆细胞异常增生,分泌单克隆免疫球蛋白 M 蛋白,并导致相关器官或组织损伤。根据 M 蛋白的种类可分为 IgG 型(占52%)、IgA 型(占21%)、轻链型(占15%),IgD 型少见,IgM 型及 IgE 型极罕见^[2]。而在同一位患者身上,7 年之内相继出现温抗体型 AIHA、冷凝集素综合征和 IgM 型 MM,更是极其罕见,国内外尚未见类似病例报导。现就我科近年来诊治随访的 1 例病例资料及相关的文献复习报告如下。

1 病例资料

患者,女,63 岁,以“间断头晕、乏力 7 年余,胸背部疼痛 1 月余”为主诉于 2013-11-25 收入我科。患者 7 年余前因头晕、乏力,伴皮肤黄染,至我院就诊。血常规:血红蛋白 92 g/L,网织红细胞 3.6%;肝功能:白蛋白 38 g/L,球蛋白 26.4 g/L,直接胆红素 8.7 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 23.90 $\mu\text{mol/L}$;尿含铁血黄素试验阴性,直接抗球蛋白实验(Coombs)阳性;蔗糖溶血试验弱阳性,酸溶血试验弱阳性;粒细胞 CD59⁻ 0.15%,红细胞 CD59⁻ 29.07%;铁、叶酸、维生素 B12 水平均正常;自身免疫全套指标均阴性;骨髓细胞学:骨髓增生活跃,幼红细胞比例增高,红系可见轻度巨幼样变;未行冷凝集素试

验;肝脾无肿大;近 4 个月内无输血及特殊药物服用史。诊断为温抗体型自身免疫性溶血性贫血,给予泼尼松口服治疗,起始剂量 70 mg/d,效果好,后逐渐减量维持治疗,疗效可。4 年前头晕乏力再发,伴尿色深黄,气温偏低时明显,伴鼻尖、手指发绀,加温后恢复。来我院查血常规时发现,管壁见大小不一血凝块,血常规:红细胞 $0.49 \times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白 113 g/L。红细胞值与血红蛋白数值明显不符,考虑出现冷凝可能,将全血标本进行预稀释,预热后再次检测示:红细胞 $1.86 \times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白 85 g/L,网织红细胞 7.5%;之后行冷凝集素试验,结果阳性,滴度 1:1024;冷热溶血试验(Donath-Lansteines 试验)阴性;尿含铁血黄素试验阳性。诊断为冷凝集素综合征。加强保暖,同时给予硫唑嘌呤 200 mg/d、泼尼松 10 mg/d 治疗,效果好,后逐渐减量维持治疗。1 年半前再次出现乏力、尿黄,查血常规:血红蛋白 87 g/L,网织红细胞 6.5%;手工涂片分类示成熟红细胞大小不等,部分聚集成团;补体 C₄ 0.55 mg/dL;血免疫球蛋白 M 9.36 g/L;肝功能:直接胆红素 12.7 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 23.90 $\mu\text{mol/L}$,白蛋白 33 g/L,球蛋白 38.4 g/L;红细胞沉降率 91 mm/h;尿含铁血黄素试验阳性;乳酸脱氢酶 269 IU/L;补体 C₃、免疫球蛋白 G、A 均正常。考虑溶血仍未控制,给予硫唑嘌呤 200 mg/d,泼尼松 35 mg/d,后症状控制,血红蛋白回升;2 个月内药物逐渐减量,期间发现血免疫球蛋白 M 仍呈轻度进行性增高趋势,9.06~10.13 g/L;球蛋白逐渐增加至 44.4 g/L,乳酸脱氢酶增加至 347 IU/L,未进一步追踪检查。1 个月余前提重物后突然出现胸背部疼痛剧烈,急来我院就诊。既往患“高血压”、“多发性腔隙性脑梗塞”和“冠心病”多年,口服药物治疗,病情稳定;无特殊个人史及家族史。

入院后行颈椎 MRI 示:T10 压缩性骨折;免疫球蛋白:IgG 6.88 g/L, IgA 0.75 g/L, IgM

¹ 郑州人民医院血液内科(郑州,450003)² 河南省肿瘤医院头颈甲状腺外科

通信作者:张晓娟, E-mail: xiaojuandw@163.com

137.09 g/L; β_2 微球蛋白: 4.99 mg/L; 肝功能: 白蛋白 39.4 g/L, 球蛋白 42.6 g/L; 乳酸脱氢酶 321 IU/L; 血常规: 血红蛋白 102 g/L, 网织红细胞 4.78%; 血钙、肌酐正常, 血清蛋白电泳示: M 蛋白 20.9 g/L, 免疫固定电泳: IgM 阳性, 轻链 κ 阳性; 骨髓细胞学检查: 骨髓增生活跃, 幼稚+成熟浆细胞达 12.2%, 余各系未见明显异常。根据 2013 年中国多发性骨髓瘤诊治指南修订版^[3] 诊断条件, 明确诊断为: 多发性骨髓瘤 IgM 型, Durie-Salmon 分期 I 期, ISS 分期 II 期。给予 MPT 方案化疗, 具体用量为: 沙利度胺 100 mg/d, 马法兰 6 mg、d1~7, 泼尼松 45 mg、d1~7, 28 d 为 1 个周期; 同时给予双膦酸盐制剂应用。化疗 3 周期后, 胸背部疼痛明显缓解, 行骨髓细胞学检查: 骨髓增生明显活跃, 成熟浆细胞占 0.8%; 血清蛋白电泳示: M 蛋白 4.6 g/L, 免疫固定电泳: IgM 阳性, 轻链 κ 阳性; 24 h 尿 M 蛋白 < 200 mg, 免疫球蛋白: IgG 4.35 g/L, IgA 0.9 g/L, IgM 10.23 g/L。疗效评价达部分缓解, 继续原方案全身化疗, 现仍处于治疗中。

2 讨论

患者为老年女性, 慢性病程, 7 年内 3 种血液系统少见疾病相继发生为本病例的特殊之处, 目前国内尚未见类似病例报导。下面本文将结合文献复习, 就温抗体型 AIHA 的诊断是否成立; 冷凝集素综合征诊断时是否已存在隐匿的多发性骨髓瘤; AIHA 与多发性骨髓瘤的关系; IgM 型多发性骨髓瘤的诊断与鉴别诊断; 以及从此病例中总结出的, 在以后诊疗过程中需要吸取的经验教训等问题进行分析讨论。

2.1 关于温抗体型 AIHA 的诊断

关于温抗体型 AIHA 的诊断, 国外无统一标准。我国于 1987 年上海第一届全国溶血性贫血专题学术会议拟定了诊断标准, 后未进一步修订。标准如下: 临床表现为溶血和贫血, 半数有脾肿大, 1/3 有黄疸和肝大; 实验室检查: 贫血, 网织红细胞增多, 骨髓涂片呈幼红细胞增生像, 偶见红细胞轻度巨幼样变; 直接 Coombs 实验阳性, 主要为抗 IgG 和抗补体 C_3 型; 排除近 4 个月内无输血或特殊药物服用史^[4]。该患者临床表现及其他实验室检查均符合 AIHA 诊断标准。

关于患者出现酸溶血试验弱阳性, 红细胞 CD59 减少, 文献报道, 部分 AIHA 可有 PNH 样缺陷使酸溶血试验阳性, CD55 和 CD59 减少, 但与经典 PNH 不同在于, CD55 和 CD59 减少仅见于自身抗体致敏的红细胞, 而粒细胞表达 CD55 和 CD59 往往正常^[5], 故该患者可排除 PNH。

结合患者 3 年后诊断出冷凝集素综合征, 我们需要进行回顾性分析, 最初温抗体型 AIHA 诊断依据是否充分, 是否起病时即为冷凝集素综合征, 抑

或为温冷抗体混合型 AIHA。诊断冷凝集素综合征, 根据 1987 年第一届全国溶血性贫血专题学术会议拟定的标准, 除需达到 AIHA 诊断标准外, 还须有末梢循环遇冷发绀, 加温后消失的临床典型冷凝症状, 直接 Coombs 实验阳性为补体 C_3 型^[6], 且冷凝集素试验阳性方可确诊, 反复发作者尿含铁血黄素试验阳性。该病例不足的一点是, 患者未行直接 Coombs 实验亚型分析, 明确为 IgG 型, IgG- C_3 型或补体 C_3 型, 也未行冷凝集素试验; 但起病时无任何临床冷凝症状, 且尿含铁血黄素试验阴性, 故无明确支持最初冷凝集素综合征的证据; 进而温冷抗体混合型 AIHA 更无诊断依据。

2.2 冷凝集素综合征与 IgM 型多发性骨髓瘤之间的关系

冷凝集素综合征的冷抗体主要是 IgM 型, 多数为继发性, 继发于病毒感染、支原体肺炎、淋巴增殖性疾病、肿瘤和风湿病; 如无基础病因, 可先诊断为原发性冷凝集素综合征, 但应密切随访, 有可能为基础疾病的首发表现^[7]。我科所报导的该例患者, 在患病 3 年后出现典型冷凝症状, 冷凝集素滴度明显高于正常, D-L 试验阴性, 尿含铁血黄素试验阳性, 明确诊断为冷凝集素综合征。在确诊冷凝集素综合征 4 年后, 诊断为 MM, 且为罕见的 IgM 型; 4 年期间有发现免疫球蛋白 IgM 和乳酸脱氢酶进行性轻度增高, 白球比轻度倒置的实验室检查结果。那么, 是否在诊断冷凝集素综合征初始, 就存在隐匿的 MM, 而冷凝集素综合征仅仅为 MM 的单克隆免疫球蛋白 IgM 所引起的继发症状呢? 刘永华等^[8]曾报导 1 例以自身免疫性溶血性贫血为首发表现的多发性骨髓瘤, 但从发现 AIHA, 至确诊 MM, 仅有 1 个月时间。田桂兰等^[9]也报导过 3 例多发性骨髓瘤并发冷凝集素综合征的病例, 但 1 例为 2 种疾病症状同时表现出来, 2 例病例分别在诊断多发性骨髓瘤 1~2 年之后出现冷凝集素综合征的临床表现。

再次复习 2013 年中国多发性骨髓瘤诊治指南修订版^[3] 诊断条件。有症状骨髓瘤的诊断标准(满足全部 3 条标准): ①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; ②血清和(或)尿出现单克隆 M 蛋白; ③骨髓瘤相关靶器官损害(至少 1 项或多项): 校正血清钙 > 2.65 mmol/L, 肾功能损害(肌酐 > 177 μ mol/L), 贫血(血红蛋白低于正常下限 20 g/L 或 < 100 g/L), 溶骨性破坏, 严重的骨质疏松或病理性骨折, 其他类型的终末器官损害也偶有发生。无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)的诊断标准: ①血清单克隆 M 蛋白 > 30 g/L; ②骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$; ③无相关器官及组织的损害(无终末器官损害, 包括溶骨改变)。2 种疾病的另外一个鉴别点,

同为冷凝集素阳性,继发于感染后及自身免疫性疾病后产生的冷凝集素是多克隆的,而继发于淋巴增殖性疾病或肿瘤的冷凝集素为单克隆性。

结合该例患者,因诊断冷凝集素综合征时,未考虑到有可能为继发疾病,故未行骨髓细胞学检查,冷凝集素 IgM 的克隆性分析,以及血免疫球蛋白的检测;但患者无高钙血症,肾损伤,溶骨性破坏等相关靶器官损害症状,无白球比倒置;且在确诊冷凝集素综合征 2 年半后行相关检查,血免疫球蛋白 M 才呈轻度增高,白球比轻度倒置。故在确诊冷凝集素综合征时,无论是有症状或无症状多发性骨髓瘤,该患者均未达到诊断标准,4 年后出现的 IgM 型多发性骨髓瘤与冷凝集素综合征为相继发生的 2 种独立疾病。

2.3 IgM 型多发性骨髓瘤的诊断与鉴别诊断

该患者患病 7 年后被诊断为 IgM 型 MM,此病在临床上罕见,故诊断时应慎重,要与其他单克隆 IgM 升高的疾病进行鉴别。最需鉴别的疾病是原发性巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia, WM),WM 是一种小的 B 淋巴细胞恶性增殖性疾病,发病率为 MM 的 1/7^[10]。临床表现方面,多表现为单克隆蛋白 IgM 相关的症状和体征,如高黏滞血症、冷球蛋白血症、冷凝集素综合征、多发周围神经病变和出血倾向,淋巴结肝脾肿大较多见。黄继贤等^[11]就曾报导过以自身免疫性溶血性贫血起病原发性巨球蛋白血症 1 例患者。影像学方面,典型溶骨性损害极为少见,多数文献报道仅为 2% 左右。而 MM 患者多表现为瘤细胞引起的骨骼损害和 M 蛋白轻链在组织沉积的有关症状,如骨痛、病理性骨折、高钙血症和肾功能不全。骨髓细胞学方面,WM 表现为浆细胞样淋巴细胞,而 MM 表现为大小不等及不同成熟程度的浆细胞。流式细胞学方面:典型的 WM 克隆增殖细胞表面抗原均为 B 细胞抗原(CD19、CD20、CD22),而 IgM 型 MM 恶性克隆细胞则表达 CD38、CD138 抗原^[12]。89% WM 患者有克隆性细胞遗传学改变,常见的改变有 6、2、4 及 5 号染色体的结构异常,或单体 16、18、19、20、21 及 22 号染色体,12 号染色体三体、t(9;14)(p13;q32)等核型变化。而 MM 的细胞遗传学改变中,IgH 基因易位较常见,尤其是 t(11;14)(q13;q32)^[13]。该例患者未行流式细胞学及染色体检测,虽然外周血中有 IgM 明显增高,且并发冷凝集素综合征,但骨髓中无典型的浆细胞样淋巴细胞,且伴随骨质破坏,胸椎压缩性骨折,故 WM 诊断可排除。

另外一种临床上需要与 IgM 型 MM 鉴别的疾病是意义未明单克隆免疫球蛋白 IgM 增高症(IgM-MGUS),它除了单克隆 IgM 增高,无骨髓浸润的形态学证据和组织器官损伤的证据。诊断需

要满足以下 4 条:①血清单克隆 M 蛋白<30 g/L;②骨髓中单克隆性浆细胞<10%;③无浆细胞增殖所致的器官和组织损伤;④排除其他 B 细胞增殖性疾病^[3]。该患者虽单克隆 M 蛋白为 20.9 g/L,<30 g/L,但骨髓浆细胞比例>10%,且伴随骨质破坏,胸椎压缩性骨折,故 IgM-MGUS 诊断亦可排除。

通过该罕见病例的整个诊疗过程进行分析,并结合文献复习,我们对温抗体型 AIHA,冷凝集素综合征,多发性骨髓瘤的诊断与鉴别诊断,以及相互关系有了更清晰的认识。同时,也总结出了不少诊疗过程中的经验教训,比如对疾病的诊断与鉴别诊断思路不够开阔,导致各种检查不够全面充分。若疾病初期诊断温抗体型 AIHA 时有直接 Coombs 实验的亚型分析;诊断冷凝集素综合征时,考虑到多数为继发性可能,进行骨髓细胞学检查,冷凝集素 IgM 的克隆性分析,以及血免疫球蛋白等指标的检测;最后诊断 IgM 型多发性骨髓瘤时,有流式细胞学检查对细胞表型进行分析,有遗传学相关检查进行进一步鉴别,将使整个疾病的诊断思路更加清晰,使本例极其罕见的病例报导更具说服力。

参考文献

- [1] 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等. 邓家栋临床血液学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:636—640.
- [2] 葛军波,徐永健,梅长林,等. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:602—606.
- [3] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修订)[J]. 中华内科杂志,2013,52(9):791—795.
- [4] 全国溶血性贫血专题学术会议纪要. 自身免疫性溶血性贫血的诊断标准[J]. 中华血液学杂志,1988,9(2):119—121.
- [5] Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. Williams Hematology[M]. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:639—648.
- [6] 周晋,刘述川. 自身免疫性溶血性贫血的诊断与治疗[J]. 中国实用内科杂志,2012,32(5):331—334.
- [7] 张之南,沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:71—73.
- [8] 刘永华,方炳木,江锦红,等. 以自身免疫性溶血性贫血为首表现的多发性骨髓瘤 1 例[J]. 山东医药,2014,54(24):110—110.
- [9] 田桂兰,连玉萍,王金霞. 3 例多发性骨髓瘤并发自身免疫性贫血[J]. 现代医药卫生,2001,17(10):836—836.
- [10] 胡影,陈世伦,钟玉萍,等. IgM 型多发性骨髓瘤 1 例[J]. 临床血液学杂志,2012,25(1):46—47.
- [11] 黄继贤,肖捷,肖健. 以自身免疫性溶血性贫血起病的华氏巨球蛋白血症 1 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志,2010,23(4):421—423.
- [12] Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia[J]. Blood,2007,109:5096—5103.
- [13] 朱红倩,杜庆锋,王霜,等. 原发性巨球蛋白血症 1 例报告并文献复习[J]. 肿瘤防治研究,2010,37(9):1055—1061.

(收稿日期:2014-09-14)