

伴纤维蛋白原异常的IgA- λ 型多发性骨髓瘤1例并文献复习

李金玉*, 杜娟, 孙玉娇, 颜学申, 李广伦, 牛文验, 崔中光[#]

青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛
Email: [#]1591164866@qq.com

收稿日期: 2021年6月12日; 录用日期: 2021年7月1日; 发布日期: 2021年7月20日

摘要

多发性骨髓瘤是浆细胞恶性克隆性疾病, 临床表现多样, 少数患者存在出血倾向, 以鼻出血和牙龈出血多见, 本例患者为中老年女性, 首发鼻出血及皮肤出血, 测纤维蛋白原明显减低, 骨穿见成熟红细胞呈明显缗钱状排列, 原幼浆细胞占ANC 54.5%, 免疫球蛋白(血): IgA 87.70 g/L, λ 轻链23.70 g/L。诊断: 多发性骨髓瘤(IgA- λ 型)。

关键词

多发性骨髓瘤, IgA- λ 型, α 链, 异常纤维蛋白原血症, 出血

IgA- λ Multiple Myeloma with Abnormal Fibrinogen: A Case Report and Literature Review

Jinyu Li*, Juan Du, Yujiao Sun, Xueshen Yan, Guanglun Li, Wenyan Niu, Zhongguang Cui[#]

Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: [#]1591164866@qq.com

Received: Jun. 12th, 2021; accepted: Jul. 1st, 2021; published: Jul. 20th, 2021

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a malignancy of terminally differentiated plasma cells with various

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 李金玉, 杜娟, 孙玉娇, 颜学申, 李广伦, 牛文验, 崔中光. 伴纤维蛋白原异常的 IgA- λ 型多发性骨髓瘤 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2021, 11(7): 3113-3116. DOI: 10.12677/acm.2021.117451

clinical manifestations. A few patients have bleeding tendency, especially nosebleeds and gingival bleeding. This patient is a middle-aged and old woman, with epistaxis and skin bleeding as the first manifestations. The fibrinogen is obviously reduced, and the mature red blood cells are obviously arranged in a money-like way after bone penetration. The protoplasmic cells account for 54.5% of ANC, and immunoglobulin (blood): IgA 87.70 g/L, λ 23.70 g/L. Diagnosis: Multiple myeloma (IgA- λ type).

Keywords

Multiple Myeloma, IgA- λ Type, Chain α , Dysfibrinogenemia, Bleeding

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤是血液系统恶性肿瘤，其临床表现多样，首发表现以贫血、骨痛、肾功能不全及高钙血症多见，少数患者存在出血倾向，以鼻出血和牙龈出血多见，本例患者以鼻出血及皮肤出血起病，且有“杀鼠药”接触史，测纤维蛋白原明显减低，PT 及 APTT 均明显延长，容易误诊为出血性疾病。

2. 病例资料

患者，女，54 岁，因“间断鼻衄 1 周”于 2021-01-04 至我院门诊就诊。患者就诊前 1 周间断鼻衄，偶有口唇血泡，下肢瘀斑。既往体健，否认肝肾疾病，否认服用抗凝药物，可疑“鼠药”接触史，否认出血性疾病家族史。查体：神志清，贫血貌，口唇可见血瘀，浅表淋巴结无肿大，胸骨无压痛，心肺腹查体无异常，双下肢散在瘀斑及色素沉着。查血凝常规：PT 20.8 sec (10.5~14.5)，PT 百分活动度 44% (70~150)，APTT 54.8 sec (28~43)，TT 38.2 sec (12~25)，FIB < 0.2 g/L (1.8~3.8)，D-二聚体 450 ng/ml；与检验科沟通后复查 FIB < 1.76 g/L；血常规：WBC $8.25 \times 10^9/L$ ；Hb 68.00 g/L，MCV 98.3 fl；PLT $142.00 \times 10^9/L$ 。考虑凝血功能障碍。予维生素 K 肌注，并嘱定期复查血凝常规；完善凝血因子及贫血相关检测。2021-01-11 复诊，凝血因子示：VIII 85.7%；IX 84.2%；XI 72.7%。贫血相关检测示铁蛋白、维生素 B12 及叶酸均在正常范围。患者应用维生素 k1 后鼻衄好转，逐渐出现下腰部疼痛，伴头晕、乏力。复查血凝常规：PT 14.8 sec，APTT 32.5 sec；TT 40.1 sec，FIB 2.05 g/L，D-二聚体 450 ng/ml；血常规：WBC $10.16 \times 10^9/L$ ；Hb 68.00 g/L，MCV 98.3 fl；PLT $141.00 \times 10^9/L$ ；患者中度正细胞正色素性贫血，合并骨痛，骨髓瘤不能排除，完善全身 CT 示：双侧部分肋骨、部分胸腰椎体、骶骨、髌骨诸骨骨质密度不均，局部斑片状低密度，边界不清。骨髓片：有核细胞增生明显活跃，G = 21.00%、E = 10.00%、G/E = 2.1:1；粒系增生活跃，比例减低，形态大致正常；红系增生活跃，比例减低，形态大致正常，成熟红细胞呈明显缗钱状排列；淋巴细胞、单核细胞未见特殊；全片共见巨核 14 个，血小板小簇可见，数量正常；浆细胞数量明显增多，占 ANC 63.5%，其中原幼浆细胞占 ANC 54.5%，可见多核浆细胞。血片：白细胞略多，偶见幼稚粒细胞；成熟红细胞呈明显缗钱状排列，计数 100 个白细胞可见 1 个有核红细胞；血小板散在可见，数量正常；偶见浆细胞。免疫组化：CD38 多灶(+)，CD138 多灶(+)，CD56 多灶(+)， κ (-)， λ 多灶(+)，CD20 少(+)，E-CAD 小丛(+)，MPO 散在(+)。FISH 示 IGH/FGFR3 阳性(120/200)，p53 基因(17p13.1)缺失阳性(48/200)，RB1 (13q14)基因缺失阳性(145/200)，IGH/MAF 及 IGH/CCNH1 阴性，尿蛋白示免疫

球蛋白 GAM、 λ 轻链泳道发现疑似沉淀条带。肾功：尿酸 376.5 $\mu\text{mol/L}$ ，肌酐 98.2 $\mu\text{mol/L}$ ；免疫球蛋白(血)：IgA 87.70 g/L； κ 轻链 0.82 g/L， λ 轻链 23.70 g/L，Kappa/Lambda 0.03；M 带成分 63.50%； β_2 微球蛋白 3.98 mg/L；24 小时尿蛋白排泄量 0.15 g/24 小时；白蛋白 19.5 g/L。全脊椎 MR：C2 椎体、C4、6 附件多发结节状高压脂信号，边界清楚；胸椎椎体、附件、肋骨信号减低，压制信号增高，T2、T10~12 椎体、部分棘突、肋骨见多发结节状更高压脂信号，边界清楚。腰椎诸椎体压脂信号增高，部分椎体、附件内见更高压脂信号，以 L3 椎体为著，L3、5 椎体变扁，压缩性骨折。诊断：多发性骨髓瘤(IgA- λ 型，Durie-Salmon 分期 III 期，R-ISS 分期 II 期)。排除化疗禁忌，患者于 2021-02-02 开始第 1 疗程 VTD 方案化疗，具体为：沙利度胺 100 mg d1-21，硼替佐米 2 mg d1-4-8-11，地塞米松 20.25 mg d1-21，02-06 复查 PT 15.9 sec，APTT 29.3 sec，TT 29.2 sec，FIB 1.51 g/L；02-09 PT 11.9 sec，APTT 31.7 sec，TT 19.9 sec (12~25)，FIB 2.48 g/L；IgA 55.2 g/L，免疫球蛋白 λ 轻链 5.21 g/L。患者现 VTD 方案治疗过程中，纤维蛋白原恢复正常水平，且血红蛋白逐步上升。

3. 讨论

多发性骨髓瘤是浆细胞恶性克隆性疾病，临床表现多样，涉及多个系统[1]，少数患者存在出血倾向，以鼻出血和牙龈出血多见，具体原因有：① 血小板数量减少；M 蛋白包裹血小板影响其功能；② 凝血障碍：M 蛋白可与纤维蛋白单体结合，影响纤维蛋白多聚化；M 蛋白直接影响 VIII 因子活性；③ M 蛋白及淀粉样变性损伤毛细血管。纤维蛋白原作为凝血系统的最主要成分，是止血过程中重要的凝血因子，有报道 IgG κ 型 MM 产生的 M 蛋白可与纤维蛋白原的 β 链相互作用，改变纤维蛋白聚合和形态，从而导致出血症状[2]。本例患者外周血中血小板及 VIII 因子正常，接触“杀鼠药”，纤维蛋白原水平低下，APTT、PT 及 TT 均明显延长，其首诊时提供的临床资料均指向出血性疾病，极易误诊、漏诊。此例 MM 患者体内过多的单克隆免疫球蛋白导致纤维蛋白原结构异常，从而使得其功能异常并难以用常规手段检测，表现为低纤维蛋白原血症。纤维蛋白原依赖于维生素 K，是一种由肝脏薄壁组织细胞合成的急性期糖蛋白，分子量为 340 kDa，结构为 $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ ，是内、外源性凝血共同途径的组成部分，是血浆中含量最高的凝血因子，在血浆中正常浓度为 2.0~4.0 g/L，其功能及数量异常均可导致广泛的凝血障碍[3]。纤维蛋白原异常可分为两大类：I 型缺陷，即纤维蛋白原数量的缺陷，指无纤维蛋白原血症或者低纤维蛋白原血症，血浆纤维蛋白原水平降低或者缺失；II 型缺陷，即纤维蛋白原质量的缺陷，指异常纤维蛋白原血症或者低异常纤维蛋白原血症，血浆纤维蛋白原抗原水平正常或者降低，而活性却不成比例的显著降低。大多数异常纤维蛋白原血症是有基因缺陷导致，少部分为外界因素导致的获得性[4]。本病例中患者的纤维蛋白原初诊时虽无法测出，但复测后处于低水平，应归为 II 型缺陷，且成年发病，考虑获得性异常纤维蛋白原血症。获得性纤维蛋白原血症通常继发于肝脏疾病，如肝硬化、肝癌[5] [6]，骨髓瘤[7]，副肿瘤综合征及免疫性疾病，此外，可能和某些药物及骨髓移植有关[7] [8] [9]。个别 MM 病例存在高纤维蛋白原血症[10]，国内未有报道 IgA- λ 型 MM 表现为低纤维蛋白原血症。国外存在 1 例 IgA- λ 型意义未明的单克隆免疫球蛋白血症患者表现为低纤维蛋白原血症，研究者通过 ELISA 法观察到 IgA 的 α 轻链可与纤维蛋白原结合，并推测：M 蛋白与纤维蛋白原非特异性结合或两者以抗原抗体形式结合，在电镜先证实了 IgA 可改变纤维蛋白构成的网格结构[7]。

存在相关器官受损的 MM 诱导治疗多以蛋白酶体抑制剂联合免疫调节剂及地塞米松的 3 药联合方案为主[11]。本例患者确诊后应用 VTD 方案，复查 M 蛋白显著降低，血凝基本恢复正常，贫血改善。

综上所述，MM 合并出血在临床上少见，尤其合并异常纤维蛋白原血症更甚，极易误导临床医师做出诊断，此时，应充分询问病史，患者首发鼻出血，伴皮肤出血，无内脏及重要脏器出血表现，合并非营养性贫血，且逐渐出现腰背痛的症状，均指向血液系统恶性肿瘤，而纤维蛋白溶解亢进及早期出血是

急性早幼粒细胞白血病(APL)的显著临床特征[12],故本病例应与急性早幼粒细胞白血病相鉴别,骨髓穿刺对明确诊断至关重要。诊断后应用一线方案 VTD 即可获得良好的治疗效果。

声 明

该病例报道获得患者的知情同意。

参考文献

- [1] Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.V., *et al.* (2014) International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *Lancet Oncology*, **15**, e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
- [2] Kotlin, R., Sobotková, A., Riedel, T., *et al.* (2008) Acquired Dysfibrinogenemia Secondary to Multiple Myeloma. *Acta Haematologica*, **120**, 75-81. <https://doi.org/10.1159/000160182>
- [3] Mosesson, M.W. (2010) Fibrinogen and Fibrin Structure and Functions. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*, **3**, 1894-1904. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x>
- [4] Casini, A., Neerman-Arbez, M., Ariens, R.A., *et al.* (2015) Dysfibrinogenemia: From Molecular Anomalies to Clinical Manifestations and Management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 909-919. <https://doi.org/10.1111/jth.12916>
- [5] Regañón, E., Vila, V., Aznar, J., Garrido, G., Estellés, A. and Berenguer, J. (1987) Study of the Formation of Fibrin Clot in Cirrhotic Patients: An Approach to Study of Acquired Dysfibrinogenemia. *Thrombosis Research*, **46**, 705-714. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(87\)90272-6](https://doi.org/10.1016/0049-3848(87)90272-6)
- [6] Moerloose, P.D., Casini, A. and Neerman-Arbez, M. (2013) Congenital Fibrinogen Disorders: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **39**, 585-595. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349222>
- [7] Arai, S., Kamijo, T., Takezawa, Y., Sugano, M., Nakazawa, H., Yanagisawa, R., Uehara, T., Honda, T. and Okumura, N. (2020) Acquired Dysfibrinogenemia: Monoclonal λ -Type IgA Binding to Fibrinogen Caused Lower Functional Plasma Fibrinogen Level and Abnormal Clot Formation. *International Journal of Hematology*, **112**, 96-104. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02874-1>
- [8] Zitomersky, N.L., Menno, V. and Trenor, C.C. (2015) Thrombosis and Inflammatory Bowel Disease: A Call for Improved Awareness and Prevention. *Inflammatory Bowel Diseases*, **17**, 458-470. <https://doi.org/10.1002/ibd.21334>
- [9] Mori, T., Murata, M., Wakui, M., Muto, A. and Ikeda, Y. (2010) Acquired Dysfibrinogenemia Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *American Journal of Hematology*, **56**, 294-295. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199712\)56:4<294::AID-AJH17>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199712)56:4<294::AID-AJH17>3.0.CO;2-9)
- [10] 孙扬杰, 马林, 方斐, 孙瑞文. 多发性骨髓瘤高纤维蛋白原血症 1 例报告并文献复习[J]. 基层医学论坛, 2012, 16(11): 1489-1490.
- [11] 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(2020 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 341-346.
- [12] Chu, T.T., Wang, H., Lv, X., Qi, J.Q., Tang, Y.Q., Fan, Y., *et al.* (2021) Investigation of Fibrinogen in Early Bleeding of Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. *Platelets*, **32**, 677-683. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1799969>