

多发性骨髓瘤合并骨髓瘤性胸腔积液6例单中心临床分析

冯 艺, 王芝涛, 翟志敏*

安徽医科大学第二附属医院血液内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年5月19日; 录用日期: 2025年6月13日; 发布日期: 2025年6月20日

摘 要

目的: 探讨多发性骨髓瘤(MM)合并骨髓瘤性胸腔积液(MPE)患者的临床特点及预后。方法: 选取2018年10月至2023年10月安医大第二附属医院收治的6例MM合并MPE患者, 对其临床资料、实验室检查结果及预后进行回顾性分析。结果: 所有病例均通过流式细胞术(FCM)或胸腔积液细胞学确诊, 其中IgG型4例, IgD型及轻链型各1例。患者中位年龄64.5岁(52~71岁), 男女比为1:1。随访结果显示5例患者死亡, 1例失访。结论: MM合并MPE临床罕见, 患者预后较差。积液细胞形态学和流式细胞术(FCM)免疫表型检查是诊断MPE的主要依据。

关键词

多发性骨髓瘤, 骨髓瘤性胸腔积液, 流式细胞术

Single-Center Clinical Analysis of 6 Cases with Multiple Myeloma and Myelomatous Pleural Effusion

Yi Feng, Zhitao Wang, Zhiming Zhai*

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: May 19th, 2025; accepted: Jun. 13th, 2025; published: Jun. 20th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics and prognosis of patients with multiple myeloma

*通讯作者。

文章引用: 冯艺, 王芝涛, 翟志敏. 多发性骨髓瘤合并骨髓瘤性胸腔积液 6 例单中心临床分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1310-1316. DOI: 10.12677/acm.2025.1561854

(MM) complicated by myelomatous pleural effusion (MPE). **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 6 MM patients with MPE admitted to the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University between October 2018 and October 2023. Clinical data, laboratory findings, and outcomes were reviewed. **Results:** All cases were confirmed by flow cytometry (FCM) or cytological examination of pleural effusion, including 4 IgG-type, 1 IgD-type, and 1 light-chain-type cases. The median age was 64.5 years (range: 52~71), with a male-to-female ratio of 1:1. Follow-up revealed 5 deaths and 1 lost case. **Conclusion:** MM with MPE is clinically rare and associated with poor prognosis. Cytomorphology and FCM immunophenotyping are key diagnostic tools for MPE.

Keywords

Multiple Myeloma, Myelomatous Pleural Effusion, Flow Cytometry

Copyright © 2025 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(MM)是一种恶性血液病,其特征是浆细胞异常克隆性增殖。通常骨髓瘤细胞主要浸润骨髓,但也可发生髓外播散,形成髓外病变(EMD),大部分研究认为 EMD 一旦出现即代表预后差[1][2]。因此,当 MM 患者出现胸腔积液时,准确判断是否为骨髓瘤性胸腔积液(MPE)具有重要临床意义。本研究分析 6 例 MM 合并 MPE 病例的临床特征、实验室数据及预后,以期提高对这一罕见并发症的诊治水平。

2. 资料与方法

2.1. 病例资料

收集安医大二附院 2018 年 10 月至 2023 年 10 月收治的 6 例 MM 合并 MPE 患者的病历资料。其诊断依据参照我国多发性骨髓瘤诊疗规范标准。MPE 的诊断方法为经脱落细胞学检查或流式细胞术(FCM)在胸腔积液中发现异常浆细胞。

2.2. 方法

2.2.1. 资料收集

通过病历系统收集患者的资料。一般资料:包括首诊时的年龄、性别、分期、分型等。实验室检查结果:血红蛋白、血肌酐、血清白蛋白、血清钙、血乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、骨髓浆细胞比例等。同时还需收集胸腔积液相关检查结果:胸水常规生化、胸水脱落细胞学、胸水流式分析结果等。

2.2.2. 随访

通过医院门诊或住院病历和电话联系对所有患者进行随访,随访期从所有患者诊断的第一天开始,到 2023 年 12 月 31 日截止。总生存时间(OS):计算从确诊 MM 至随访终点或任何原因导致死亡的时间间隔。积液后生存期:计算从确诊 MPE 至随访终点或任何原因导致死亡的时间间隔。

3. 结果

3.1. 临床资料及实验室检查结果

表 1 总结了 6 例 MM 合并 MPE 患者的临床特征及实验室结果。

所有患者初诊均未出现高钙血症；3 例存在肾功能不全；血红蛋白异常者 6 例(中度贫血 4 例，轻度 2 例)；2 例乳酸脱氢酶升高；4 例 $\beta 2$ -微球蛋白水平升高；4 例存在低蛋白血症。骨髓检查提示浆细胞比例 13.0%~47.5%。免疫分型结果：IgG 型 4 例(66.7%)，IgD 型 1 例(16.7%)，轻链 λ 型 1 例(16.7%)。其中 2 例(33.3%)初诊即出现 MPE，余 4 例分别在治疗后第 25、12、55、23 个月出现。

Table 1. Clinical data and laboratory test results of 6 MM cases complicated by MPE patients

表 1. 6 例 MM 并发 MPE 患者的临床资料及实验室检查结果

病例	性别	年龄 (岁)	ISS 分期	分型	Hb (g/L)	SCr (μ mol/L)	LDH (U/L)	$\beta 2$ -MG (mg/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	白蛋白 (g/L)	骨髓涂片瘤 细胞比例(%)
1	男	52	III	IgD λ	100	1980	180	45.6	2.56	38.4	43
2	女	71	III	IgG κ	83	612	294	18.3	2.56	31.2	13
3	男	67	II	轻链 λ	75	84	489	5.31	2.49	39.3	36.5
4	女	64	II	IgG λ	95	22	81	2.82	2.08	18.9	26
5	女	53	II	IgG κ	73	39	207	2.87	2.25	32.3	37
6	男	65	II	IgG λ	82	187	116	5.26	2.09	20.8	47.5

3.2. 胸腔积液检查

本研究纳入的 6 例 MPE 患者，胸腔积液分布特征如下：5 例(83.3%)表现为双侧积液，1 例(16.7%)为右侧单侧积液。

胸水实验室检测数据显示：李凡他试验阳性 3 例，弱阳性 3 例。胸水 LDH 水平：94~1582 U/L (中位数 220 U/L)；腺苷脱氨酶(ADA)水平：0~83 U/L (中位数 10.5 U/L)；胸水白细胞计数：39~4088 $\times 10^6$ /L (中位数 380 $\times 10^6$ /L)。

通过 FCM 进行胸水免疫分型检测发现，胸水中异常浆细胞比例：6.10%~94.0%，其中 4 例患者异常浆细胞比例超过 30%。具体免疫表型特征详见表 2。

Table 2. Immunophenotypic characteristics of pleural effusion in 6 MM patients with MPE

表 2. 6 例 MM 并发 MPE 患者的胸水免疫表型特征

病例	浆细胞(%)	CD38	CD138	CD19	CD56	CD45
1	30.0	++	+	—	+	dim—
2	6.10	+	+	—	+	dim~—
3	85.0	++	+	—	—	dim~—
4	94.0	++	+	—	+	dim~—
5	93.0	+~+++	+	—	+	+~+++
6	9.00	—	+	—	+	dim~—

3.3. 治疗及转归

截止随访日期，6 例患者中 5 例死亡，1 例失访。未失访的 5 例患者总生存期分别为 34、2、12、58、24 个月，出现骨髓瘤性胸腔积液后的生存期分别为 9、1、1、3、1 个月。Kaplan-Meier 分析显示 5 例 MPE 患者中位 OS 24 个月(95% CI: 0.000~49.765)。见图 1。病例 1 在距初诊 25 个月时出现 MPE，后行 5 疗程

奥沙利铂 + 环磷酰胺 + 地塞米松方案化疗及 1 疗程来那度胺 + 脂质体阿霉素 + 地塞米松化疗, 最终在确诊 MPE 9 个月后死亡。病例 2 初诊时, 因严重周围神经病变, 采用环磷酰胺 + 地塞米松化疗, 效果不佳, 出现反复嗜睡, 颈亢等神经系统症状, 脑脊液流式未见异常, 后行 1 疗程 VRD 化疗, 治疗过程中出现胸闷, 完善胸部 CT 提示肺部感染、双侧胸腔积液, 行胸腔穿刺检查证实为骨髓瘤性胸腔积液, 后死于消化道出血。病例 3 入院时即存在 MPE, 予 1 疗程 VRD 方案治疗后, 患者要求出院, 遂失访。病例 4 在距初诊 12 个月时出现 MPE, 并行 PPD 方案化疗, 化疗第 5 天时即出现腹泻、无尿, 肌酐明显升高, 行血液透析治疗, 但仍无尿, 且胸水较前增多, 最终死于多脏器功能衰竭。病例 5 初诊为多发性骨髓瘤, 后进展为浆细胞白血病, 确诊后予包括硼替佐米、来那度胺、CD38 单抗的方案化疗及 BCMA-CART 免疫疗法治疗, 原发病仍控制不佳, 于距初诊 55 个月时出现 MPE 及多处髓外浸润, 57 个月时行 EX02-CART 细胞免疫治疗, 监测外周血浆细胞较前下降, 胸水较前减少, 各处髓外浸润较前均缩小, 1 个月后患者再次因胸闷就诊, 提示双侧胸水较前增多, 同时监测髓外浸润组织较前增大, 提示疾病再次进展, 于双侧胸腔各注射 CART 细胞数 2.8×10^6 , 静脉输注 CART 细胞数 58.7×10^6 , 治疗后患者胸闷好转, 复查胸水浆细胞比例较前下降, 后再次出现胸闷气促, 复查右侧胸腔积液较前明显增多, 送检胸水浆细胞比例、外周血浆细胞比例较前有所回升, 且胸闷症状改善不明显, 提示疾病仍有进展, 患者家属要求自动出院, 于出院后不久死亡。病例 6 确诊后行 4 疗程 VCD 方案、4 疗程 VRD 方案、5 疗程 PD + PACE 方案治疗, 疾病控制不佳, 后再次行 1 疗程苯达莫司汀 + 泊马度胺 + 硼替佐米 + 地塞米松及 1 疗程塞利索尼 + 减量 DTPACE + 泊马度胺方案化疗, 在疾病 23 个月时出现 MPE, 行达雷妥尤单抗 + 塞利索尼 + PACE + 泊马度胺方案化疗, 最终死于化疗后骨髓抑制期的严重感染。

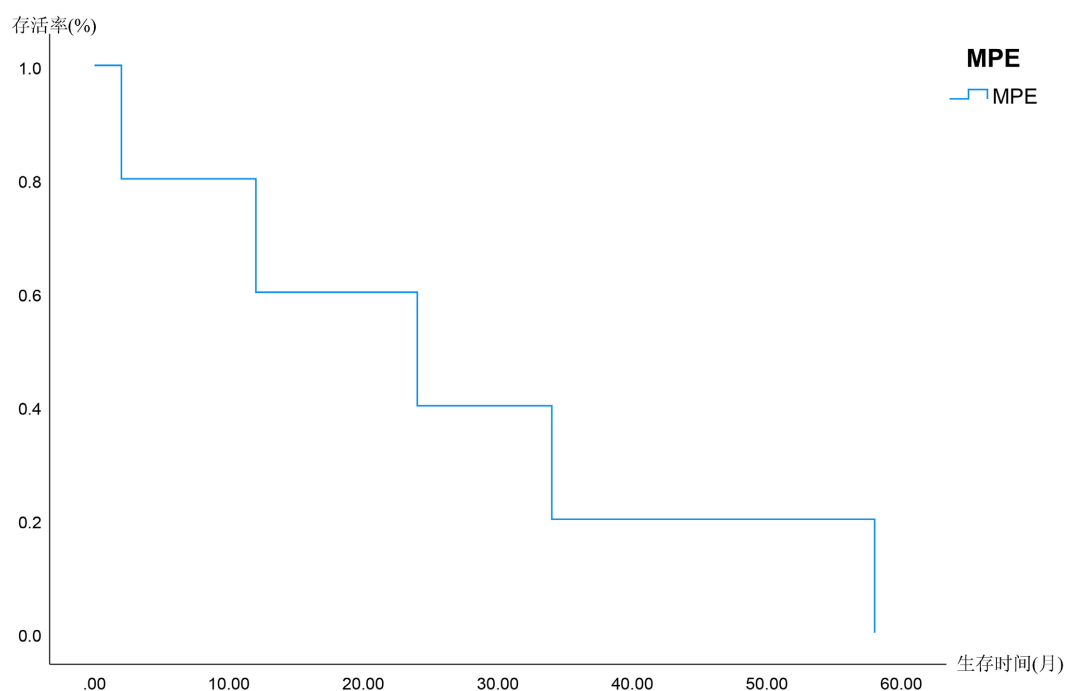


Figure 1. The survival curves of MPE patients

图 1. MPE 患者生存曲线图

4. 讨论

MM 是一种浆细胞疾病, 典型特征表现为骨髓或髓外组织中浆细胞的异常克隆性扩增, 促使大量单

克隆免疫球蛋白生成, 引发多系统功能损害。由于多系统受到影响, MM 的临床表现呈现出多样化的特点[3], 其中较为常见的症状有贫血、肾功能衰竭、高钙血症和溶解性骨损伤。

胸腔积液(pleural effusion, PE)是 MM 的并发症之一, 主要由恶性浆细胞的胸膜浸润、淋巴管堵塞、慢性心力衰竭、低蛋白血症、肾病综合征、慢性肾功能不全、肺栓塞、感染等原因所致[4]。MM 合并 PE 的发生率在不同的研究中有所差异。国外有文献报道, 约 6% 的 MM 患者会发生胸腔积液, 其中大部分是非骨髓瘤性的, MPE 则更为罕见, 约占所有病例的 1% 以下[5]-[7]。在 Byun [7] 等人的研究中, 575 例 MM 患者中, 13.9% 的患者发生胸腔积液, 而其中 MPE 仅有 7 例(1.2%)。Cho [8] 等研究纳入了 734 例 MM 患者, 其中 19 例有 MPE, 发生率 2.6%。Wang [9] 等人统计了 329 例 MM 患者, 其中有 34 例患者合并 PE, 占 10.3%, 其中只有 2 例为 MPE 病例, 占 0.6%。

目前, 针对 MM 合并 MPE 的检测手段中, 传统细胞学检查虽具有较高的诊断特异性, 然其敏感性较低, 会导致假阴性率升高。而有研究证明, 流式细胞术(FCM)能显著提高肿瘤浆细胞的检出率, 其敏感性优于传统细胞学检查[10]。本研究采用 FCM 检测 6 例患者胸腔积液标本, 结果均检测到浆细胞的存在。

Kim [11] 等人总结了 57 例 MPE 病人的临床特点, 这 57 例 MPE 患者中, 性别分布相似, 中位诊断年龄为 59 岁, 以单侧胸膜腔受累较多(共 31 例, 占比约 55%), 且大多数病人的胸腔积液为大量积液。本研究中的 MPE 患者共 6 例, 其中 3 例为男性, 3 例为女性, 男女比例 1:1。患者中位年龄为 64.5 岁(较文献报道高 5.5 岁), 胸腔积液以双侧分布为主(占比约 83.3%), 与上述研究不同。这可能与研究人群的遗传背景、疾病分期或检测方法不同相关。多项研究指出, MM 的髓外浸润可能与单克隆免疫球蛋白(Ig)的类型存在显著相关性[12] [13]。一项关于 23 例 MPE 患者的单中心临床分析指出, 这 23 例患者中, IgA 亚型占大多数, 其次为 IgG 亚型[14]。这一观点与 Cho [8] 等人的研究结果相似, 后者指出 IgA 型患者 MPE 发生率最高, 其次为 IgD 型和 IgG 型, 这可能与 IgA 型 MM 患者更易发生 13 号染色体缺失, 导致疾病更具侵袭性, 从而增加髓外浸润的风险。然而 Rathod-Wetherbee [15] 等的研究却持有不同的观点, 其研究指出 MPE 病例中 IgG 型占比达 40%。以上结果提示 Ig 亚型与 MPE 的关系可能存在一定的异质性。本研究中, IgG 型 4 例, IgD 型及轻链型各 1 例。鉴于本研究纳入的 MPE 患者数量较少, 有关 MPE 与单克隆免疫球蛋白亚型直接的关系仍需进一步研究。

胸腔积液中检测到骨髓瘤细胞是疾病高度恶化的表现。既往文献报道 MM 合并 MPE 患者的中位生存期平均为 4 个月, 通常不超过 1 年[16] [17]。一项对 6 例 MPE 患者的临床分析中显示, MPE 患者中位生存期为 22.5 个月, 而发生 MPE 后中位生存期仅 2.5 个月[18]。Kamble [4] 等人报道出现 MPE 后的中位 OS 为 4 个月, 而 MM 初始诊断后的中位 OS 为 24 个月。Zhong [14] 等人研究指出, MPE 无进展生存期(FPS)和总生存期(OS)分别为 MM 诊断后的 5.7 和 11.7 个月。本组病例随访结果显示, 6 例患者中 5 例死亡, 1 例失访, 可评估患者的中位 OS 为 24 个月, 而 MPE 出现后的中位生存期仅 1 个月, 与文献报道较为一致。

虽然目前针对 MPE 暂无统一的治疗方法, 不同患者对于不同治疗方案的应答也有所不同, 但大多数研究表明, 含蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂的方案对于患者来说具有较好的疗效, 这些药物通过作用于不同的分子通路, 能够有效控制肿瘤的生长, 并减少胸腔积液的产生。有研究报道 1 例 MPE 患者通过 VRD 方案(硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松)成功治愈, 1 年后病情仍处于稳定状态[19]。另有个案报告显示, 1 例 MPE 患者初始采用环磷酰胺 + 硼替佐米 + 地塞米松联合化疗, 疗效不佳, MPE 迅速积聚, 随后调整为硼替佐米 + 达雷妥尤单抗 + 地塞米松联合, 结果在 1 个月内, 胸腔积液基本消失[20]。Zhong [14] 等学者以硼替佐米为核心开展联合化疗, 对 23 例 MPE 患者进行治疗。结果显示, 1 例患者完全缓解(CR), 10 例部分缓解(PR), 12 例病情出现进展(PD)。此外, Iannitto [21] 等人采用标准硼替佐米联合地塞米松方案化疗, 并辅以硼替佐米胸腔灌注治疗 MPE, 发现胸腔积液生长速度显著减缓, 提示治疗有效。

综上所述, MPE 发病率较低, 且与不良预后显著相关, 目前临床实践中尚缺乏标准化的治疗方案。诊断方面, FCM 及细胞形态学检查是诊断 MPE 的主要依据。

声 明

本研究获得安徽医科大学第二附属医院医学研究伦理委员会批准(审批号: YX202208)。

基金项目

国家自然科学基金(82200225)。

参考文献

- [1] Usmani, S.Z., Heuck, C., Mitchell, A., Szymonifka, J., Nair, B., Hoering, A., *et al.* (2012) Extramedullary Disease Portends Poor Prognosis in Multiple Myeloma and Is Over-Represented in High-Risk Disease Even in the Era of Novel Agents. *Haematologica*, **97**, 1761-1767. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.065698>
- [2] Varettoni, M., Corso, A., Pica, G., Mangiacavalli, S., Pascutto, C. and Lazzarino, M. (2010) Incidence, Presenting Features and Outcome of Extramedullary Disease in Multiple Myeloma: A Longitudinal Study on 1003 Consecutive Patients. *Annals of Oncology*, **21**, 325-330. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp329>
- [3] Kumar, S.K., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Gertz, M.A., Buadi, F.K., Pandey, S., *et al.* (2013) Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma: Changes in Early Mortality and Outcomes in Older Patients. *Leukemia*, **28**, 1122-1128. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.313>
- [4] Kamble, R., Wilson, C., Fassas, A., Desikan, R., Siegel, D., Tricot, G., *et al.* (2005) Malignant Pleural Effusion of Multiple Myeloma: Prognostic Factors and Outcome. *Leukemia & Lymphoma*, **46**, 1137-1142. <https://doi.org/10.1080/10428190500102845>
- [5] Kanagarajah, P., Cao, K., Chen, L. and Rumbak, M. (2018) Malignant Multiple Myeloma of the Pleura. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*, **25**, 332-334. <https://doi.org/10.1097/lbr.0000000000000498>
- [6] Kintzer, J.S. (1978) Thoracic and Pulmonary Abnormalities in Multiple Myeloma. A Review of 958 Cases. *Archives of Internal Medicine*, **138**, 727-730. <https://doi.org/10.1001/archinte.1978.03630290039015>
- [7] Byun, J.M., Kim, K.H., Choi, I.S., Park, J.H., Kim, J., Shin, D., *et al.* (2017) Pleural Effusion in Multiple Myeloma: Characteristics and Practice Patterns. *Acta Haematologica*, **138**, 69-76. <https://doi.org/10.1159/000477793>
- [8] Cho, Y., Chi, H., Park, C., Jang, S., Seo, E. and Suh, C. (2011) Myelomatous Pleural Effusion: A Case Series in a Single Institution and Literature Review. *Annals of Laboratory Medicine*, **31**, 225-230. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.4.225>
- [9] Wang, Z., Xia, G., Lan, L., Liu, F., Wang, Y., Liu, B., *et al.* (2016) Pleural Effusion in Multiple Myeloma. *Internal Medicine*, **55**, 339-345. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.4733>
- [10] Marchesi, F., Masi, S., Summa, V., Gumenyuk, S., Merola, R., Orlandi, G., *et al.* (2015) Flow Cytometry Characterization in Central Nervous System and Pleural Effusion Multiple Myeloma Infiltration: An Italian National Cancer Institute Experience. *British Journal of Haematology*, **172**, 980-982. <https://doi.org/10.1111/bjh.13549>
- [11] Kim, Y.J., Kim, S.J., Min, K., Kim, H.Y., Kim, H.J., Lee, Y.K., *et al.* (2008) Multiple Myeloma with Myelomatous Pleural Effusion: A Case Report and Review of the Literature. *Acta Haematologica*, **120**, 108-111. <https://doi.org/10.1159/000165694>
- [12] 黄蓓晖, 李娟, 刘俊茹, 等. 多发性骨髓瘤并发髓外浸润的临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(2): 151-154, 157.
- [13] Jancelewicz, Z., *et al.* (1975) IgD Multiple Myeloma. Review of 133 Cases. *Archives of Internal Medicine*, **135**, 87-93. <https://doi.org/10.1001/archinte.1975.00330010089012>
- [14] Zhong, Y., Zhang, J. and Wang, H. (2015) Myelomatous Pleural Effusion Involvement in 23 Patients with Multiple Myeloma: A Single-Center Clinical Analysis. *Thoracic Cancer*, **6**, 359-362. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12220>
- [15] Raci-Wetherbee, E. and Dincer, H.E. (2012) IgG Myeloma Presenting as a Large Mediastinal Mass and Pleural Effusion. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*, **19**, 65-67. <https://doi.org/10.1097/lbr.0b013e31823fcc5b>
- [16] Zhang, L.L., Li, Y.Y., Hu, C.P., *et al.* (2014) Myelomatous Pleural Effusion as an Initial Sign of Multiple Myeloma—A Case Report and Review of Literature. *Journal of Thoracic Disease*, **6**, E152-E159.
- [17] Agarwal, A., Klair, J., Patolia, S. and Meena, N.K. (2015) Intrapleural Cisplatin for Management of Malignant Pleural Effusion in a Patient with Plasma Cell Leucaemia. *BMJ Case Reports*, **2015**, bcr2015210044.

- <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210044>
- [18] 应双伟, 胡敏利, 邵燕萍, 等. 骨髓瘤性胸腔积液 6 例临床分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(4): 365-367.
- [19] Iqbal, N., Tariq, M.U., Shaikh, M.U. and Majid, H. (2016) Pleural Effusion as a Manifestation of Multiple Myeloma. *BMJ Case Reports*, **2016**, bcr2016215433. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215433>
- [20] Ye, W., Wang, J., Li, W. and Shen, H. (2019) Comparative Analysis of Flow Cytometry and Cytomorphology for Neuroblastoma Cell Detection in Effusion and Bone Marrow Specimens. *Fetal and Pediatric Pathology*, **38**, 1-7. <https://doi.org/10.1080/15513815.2018.1494231>
- [21] Iannitto, E., Minardi, V. and Tripodo, C. (2007) Use of Intrapleural Bortezomib in Myelomatous Pleural Effusion. *British Journal of Haematology*, **139**, 621-622. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06735.x>