

颅脑为首发症状累及蝶窦的 IgD λ 型多发性骨髓瘤 1 例报道

IgD λ Type Multiple Myeloma Involving Sphenoid Sinus with Cerebral Symptoms as First Clinical Presentation Symptom: A Case Report // LI Hui-xian, HONG Hui, ZHANG Jin-ling

李惠娴¹, 洪 慧², 张金岭³

(1. 滨州医学院第二临床医学院, 山东 烟台 264000; 2. 锦州医科大学, 辽宁 锦州 121000; 3. 临沂市人民医院, 山东 临沂 276000)

关键词: 多发性骨髓瘤; 蝶窦; IgD λ 型
中图分类号: R733.3 文献标识码: A
文章编号: 1671-170X(2023)04-0335-06
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.04.B013

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是指骨髓中浆细胞发生单克隆增生并分泌 M 蛋白, 是一种血液系统恶性肿瘤。IgD 型的多发性骨髓瘤较为少见。多发性骨髓瘤较少发生髓外浸润, 而发生在蝶窦区的髓外浸润则更为罕见。发生在蝶窦区的多发性骨髓瘤在临床症状和影像学表现上缺乏特异性, 容易发生漏诊和误诊。希望通过本病例在临床症状和影像学的表现来为此类型的疾病提供进一步的认知, 提高早期诊断率, 及时给予相应的个体化治疗。

1 临床资料

患者, 女性, 58 岁, 于 2021 年 9 月 3 日因双眼视物重影伴头晕 5 d 入院, 有头晕、恶心、心慌, 伴头顶部及额部隐痛等症状, 无呕吐, 无视物旋转, 无肢体麻木。查体: 双眼水平复视, 左眼球外展欠缺, 双眼瞳孔等大、等圆, 瞳孔对光反射灵敏。既往史: 27 年前及 1 年前心脏瓣膜置换手术史, 心房纤颤病史, 服用华法林治疗, 心功能不全病史 20 余年。实验室检查: 白细胞计数(WBC): $5.48 \times 10^9/L$, 血红蛋白(Hb): 70 g/L, C-反应蛋白: 18.9 mg/L, Ca^{2+} : 2.65 mmol/L, 肌酐: 106.0 mmol/L, 尿酸: 587.0 $\mu\text{mol/L}$, 乳酸脱氢酶(LDH):

451.0 U/L。N 端-B 型钠尿肽前体 1 668.0 pg/mL, D-二聚体 1.73 $\mu\text{g/mL}$ 。免疫球蛋白定量: IgG 7.24 g/L, IgA 0.50 g/L, IgM 0.2 g/L, IgE 4.5 IU/mL。血清免疫固定电泳: IgD λ 型单克隆免疫球蛋白阳性。骨髓细胞学检查示: 三系增生骨髓象, 未见异常浆细胞。CT 扫描显示双侧胸膜、胸壁及后纵隔脊柱旁多发结节, 考虑恶性肿瘤; 蝶窦蝶鞍内充满异常高密度影(Figure 1), 局部骨质破坏, 左侧基底节区点状低密度影, 示蝶窦蝶鞍内病变, 双肺多发斑片条索影, 双侧胸壁多发软组织结节肿块影, 增强扫描明显强化, 部分肋骨骨质破坏, 纵隔内未见明显肿大淋巴结。患者拒绝骨髓穿刺活检, 后行右胸壁肿物活检穿刺(Figure 2)并送病理检查后结果提示: 结合形态学和免疫组化符合浆细胞肿瘤(Figure 3)。免疫组化: CK(-), LCA(-), CD3(-), CD20(-), CD30(+), CD138(+), Ki-67-MIBI (20%), CD56(-), EMA(少量+), MUM-1(+), Kappa(-), Lambda(+), CD79a(少量+), EBER 原位杂交(-)。综合考虑诊断为 MM (IgD λ 型, DS 分期 III 期)



Figure 1 Cranial brain-enhanced CT

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2020MH292)
通信作者: 张金岭, E-mail: jinlingzhang_931@163.com
收稿日期: 2023-02-20; 修回日期: 2023-03-30

伴蝶窦浸润(Figure 4)。患者体质弱,综合考虑后给予颅内病灶局部放疗,硼替佐米加地塞米松(硼替佐米 1.3 mg/m^2 ,第1、4、8、11天;地塞米松 20 mg/d ,第1~4天和8~11天)方案化疗6个周期并辅以唑来膦酸治疗,第1个疗程化疗结束后患者眼睑上抬困难明显缓解,头顶部及额部隐痛等症状消失,复查CT示蝶窦、蝶鞍内病变较前缩小,双侧胸壁多发占位性病变较前变小。患者达到微小缓解标准(MR),



Figure 2 Access site of the right chest wall mass

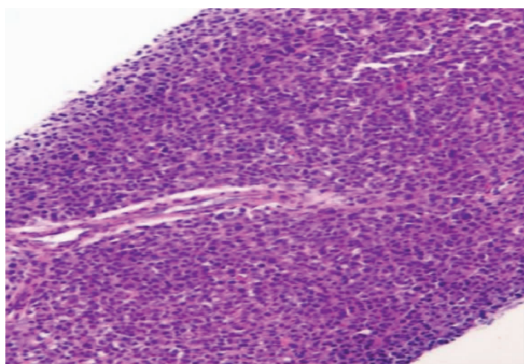


Figure 3 Pathological findings of this case(HE×100)

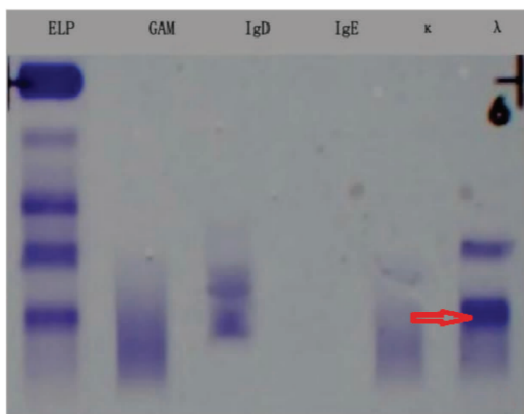


Figure 4 Immunoglobulin-fixed electrophoresis (type λ globulin at the red arrow)

持续化疗至2022年3月22日患者出现恶心、呕吐及贫血等不耐受症状,患者及家属拒绝再次行头颅CT复查,改用来那度胺加地塞米松(来那度胺 25 mg/d ,第1~21天;地塞米松 40 mg/d ,第1、8、15、21天)方案继续治疗。患者治疗依从性较差,此后未再进行返院治疗。

2 讨论

MM是单克隆浆细胞发生异常增殖的恶性肿瘤,骨髓中存在有骨髓瘤细胞的异常增殖,造成骨质破坏,血清中出现M球蛋白,进而引起贫血、肾功能损坏及免疫系统功能减弱^[1-2]。根据M蛋白类型可分为IgG型、IgA型、IgM型、IgD型及IgE型,其中IgG型最常见,IgD型较为少见。IgD型只占MM临床发病率的1%~2%,轻链类型以 λ 多见^[3]。

根据美国国家综合癌症网络(NCCN)和国际骨髓瘤工作组(IMWG)的指南,有症状MM的诊断标准如下:①骨髓内浆细胞比例 $\geq 10\%$,或者其他组织活检中证实有浆细胞瘤;②尿液或者血清检查中有M蛋白存在;③CRAB症状:C:高钙血症(血清钙 $> 2.75\text{ mmol/L}$),R:肾病(血清肌酐 $> 177\text{ }\mu\text{mol/L}$),A:贫血($\text{Hb}< 100\text{ g/L}$),B:骨性破坏(影像学检查示单处或多处溶骨性病变)。满足以上第1、2条标准,并第3条标准中的任意1项即可诊断为有症状MM。本病例病理明确提示浆细胞肿瘤,血清免疫固定电泳提示IgD λ 型单克隆免疫球蛋白阳性,并结合影像学综合分析考虑诊断明确^[4-5]。

与典型的MM相同,IgD λ 型MM发病年龄一般在40岁以上,男性多于女性^[6]。MM主要的临床症状多为骨痛、贫血、感染、肾功能损害等,而发病症状往往与肿瘤浸润部位有关,MM好发部位为脊柱骨、颅骨、肋骨、盆骨等,同时MM也可以发生髓外浸润,以肝脏、脾脏、淋巴结等多见,但累及蝶鞍区的髓外浸润罕见^[7]。本病例以头痛,双眼视物重影伴头晕,眼睑上抬困难等少见的神经系统表现为主要临床症状,考虑为蝶鞍区受到肿瘤侵犯所引起。据报道,多发性骨髓瘤伴蝶鞍区病变在影像学上面有以下特征:蝶鞍区软组织肿块影,密度均匀(少数呈现不均匀状态),呈等密度,肿块的边界欠清,伴有局部骨质的溶骨性破坏^[8]。本病例CT影像学上显示蝶窦

区充满异常高密度影,边界不清,局部骨质破坏,这与文献报道的密度均匀的软组织肿块有所不同,可能与本病例发病时分期较晚,多部位肿瘤浸润,肿瘤恶性程度较高有关。

IgD 型 MM 诊断时分期常较晚。Selene 等^[9]筛查分析了 166 例 IgD 型 MM 患者,其中 147 例就诊患者在国际分期体系(ISS)中,Ⅲ期占比 61.2%。高晓云等^[10]研究显示,纳入的 462 例的 MM 患者中,仅有 20 例为 IgD 型,占 4.3%,20 例 IgD 型患者的总生存期为 20.5 个月。安然等^[11]对 130 例 IgD 型 MM 患者临床资料进行分析,结果显示 93.8%患者 DS 分期为Ⅲ期,且 80.8%患者具有不同程度贫血。IgD 型 MM 少见且预后较差,这可能也是本例患者治疗后期出现不耐受情况及治疗依从性差的原因,考虑可能为病情进展快,加重患者体质虚弱状态,甚至出现恶病质状态。

NCCN 指南对于有 CRAB 症状之一的 MM 治疗主要以初始治疗、骨病预防及支持对症治疗 3 个方面为主。目前新一代的蛋白酶体抑制剂(PIs,如硼替佐米)及免疫调节剂(iMiDs,如来那度胺)为 MM 一线治疗药物^[12]。王聂等^[13]研究发现,以 PIs 为基础的治疗方案较传统化疗方案有效率高(91.9% vs 77.8%)。其他相关研究报道显示,PIs 和 iMiDs 两种新药联合方案可能为 IgD 型 MM 患者带来更长的总生存期,改善患者预后^[14]。近年对于细胞毒性药物、Bcl-2、单抗类等药物在 IgD 型 MM 患者治疗疗效方面的探索也取得了一定成就,但仍需进一步探索^[15]。方案选择上仍以双药联合或三药联合化疗为主,在疗效方面三药联合治疗方案优于双药联合方案,但需要注意的是对于本身体质较弱、基础情况较差的患者,在选择治疗方案时,可优先选择两药方案治疗,待患者一般状况有所改善后再考虑三药联合方案。本例患者基础情况较差,曾行心脏移植术两次,综合考虑后给予两药方案化疗。研究表明,高达 80%的初诊 MM 患者具有骨痛症状,对于所有接受治疗的有症状 MM,无论是否存在影像学证据,都应使用双膦酸盐辅助控制肿瘤进展、减轻患者疼痛^[16]。本病例在双药方案化疗基础上辅以放疗及唑来膦酸治疗,患者第 1 个疗程结束后,头顶部及额部隐痛等症状消失,复查 CT 示蝶窦、蝶鞍内病变较前缩小。

综上所述,结合本病例分析,IgD 型 MM 伴蝶窦

肿瘤浸润的临床症状和影像学表现少见,预后差,且容易误诊,患者发病时多数因为头痛、复视等症状到耳鼻喉科或者神经内科就诊,较难诊断为 MM,在此过程中肿瘤也可发生进展,进而影响患者治疗预后。IgD 型 MM 尚无标准治疗方案,新一代的治疗药物虽表现出较好的疗效,但由于 IgD 型 MM 的预后较差,仍需在完善临床分期、危险分层及相关预后影响因素基础上对新药进行探索,以期可以改善 IgD 型 MM 患者的预后。

参考文献:

- [1] 龚盈盈,闫晓爽,王叶敏,等. 多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后因素分析[J]. 中国实验血液学杂志,2021,29(3):772-780.
Gong YY,Yan XS,Wang YM,et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of patients with multiple myeloma [J]. Chinese Journal of Experimental Hematology,2021,29(3):772-780.
- [2] 胡婉莉,宋佳殷,魏宇君,等. 多发性骨髓瘤合并中枢神经系统髓外病变诊治进展 [J]. 肿瘤学杂志,2021,27(12):1028-1033.
Hu WL,Song JY,Wei YJ,et al. Progress in the diagnosis and treatment of multiple myeloma complicated with extramedullary lesions of the central nervous system [J]. Journal of Chinese Oncology,2021,27(12):1028-1033.
- [3] Ueda H,Kuno H,Takahashi D,et al. Plasma exchange combined with bortezomib-based chemotherapy is effective for early renal recovery in a patient with IgD-λ type multiple myeloma[J]. CEN Case Rep,2020,9(2):165-172.
- [4] 罗子怡,周美玲. 2019 年美国国立综合癌症网多发性骨髓瘤诊治的指南更新解读 [J]. 临床内科杂志,2020,37(1):71-72.
Luo ZY,Zhou FL. 2019 National Comprehensive Cancer Network Guidelines for the treatment of multiple myeloma [J]. Journal of Clinical Internal Medicine,2020,37(1):71-72.
- [5] 汪英颖,刘尚勤. 多发性骨髓瘤诊治指南解读(2018 年) [J]. 临床内科杂志,2018,35(7):503-504.
Wang YY,Liu SQ. Interpretation of the guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma (2018) [J]. Journal of Clinical Internal Medicine,2018,35(7):503-504.
- [6] Liu J,HU XX,Du J. Clinical features and survival outcomes in IgD myeloma: a study by Asia Myeloma Network(AMN)[J]. Leukemia,2021,35(6):1797-1802.
- [7] Wang S,Xu L,Feng J,et al. Prevalence and incidence of

- multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 9:1513.
- [8] 翁艺菲, 戚荣丰, 卢光明. 多发性骨髓瘤伴蝶鞍斜坡区浆细胞瘤 CT 及 MRI 表现 (附 3 例报告及文献复习)[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2016, 27(8):580-583.
- Weng YF, Qi RF, Lu GM. Multiple myeloma with plasmocytoma in sella slope (3 case reports and review of literature)[J]. *Chinese Journal of Clinical Medical Imaging*, 2016, 27(8):580-583.
- [9] Selene LL, Jose JA, Khalil MJ, et al. Presentation patterns, diagnostic markers, management strategies, and outcomes of IgD multiple myeloma: a systematic review of literature[J]. *Cureus*, 2019, 11(2):e4011.
- [10] 高晓云, 马艳萍, 晁瑶, 等. IgD 型多发性骨髓瘤患者临床特征及生存分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(2):547-552.
- Gao XY, Ma YP, Chao Y, et al. Clinical characteristics and survival analysis of patients with IgD multiple myeloma [J]. *Chinese Journal of Experimental Hematology*, 2021, 29(2):547-552.
- [11] 安然, 何海燕, 姜华, 等. 130 例 IgD 型多发性骨髓瘤临床特点及预后分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(3):194-197.
- En R, He HY, Jiang H, et al. Analysis of clinical characteristics and prognosis of 130 IgD multiple myeloma [J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2017, 30(3):194-197.
- [12] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2022 年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(5):480-487.
- Hematology Branch of Chinese Medical Doctor Association, Hematology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma in China(revised in 2022) [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2022, 61(5):480-487.
- [13] 王聂, 孙文杰, 陈文杰, 等. 免疫球蛋白 D 多发性骨髓瘤: 疾病概况、治疗反应和生存率[J]. *血液学学报*, 2016, 136(3):140-146.
- Wang N, Sun WJ, Chen WJ, et al. Immunoglobulin D multiple myeloma: disease profile, response to treatment, and survival rate [J]. *Journal of Hematology*, 2016, 136(3):140-146.
- [14] 杨雪, 杨扬, 王文静, 等. IgD 型多发性骨髓瘤临床特征, 新药治疗效果及预后分析 [J]. *中国临床医学*, 2022, 29(3):415-420.
- Yang X, Yang Y, Wang WJ, et al. Clinical characteristics of IgD multiple myeloma, effect of new drug treatment and prognosis analysis [J]. *Clinical Medicine in China*, 2022, 29(3):415-420.
- [15] Li Y, Cai Z. Clinical characteristics and survival of patients with IgD multiple myeloma[J]. *Blood Science*, 2021, 3(2):57-58.
- [16] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2022 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(12):979-985.
- Blood Tumor Professional Committee of China Anti-Cancer Association. The guidelines for diagnosis of myeloma bone disease in China(2022)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2022, 43(12):979-985.