

慢性腹泻起病的多发性骨髓瘤1例

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红, 首都医科大学
附属北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

张梦巧, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由张梦巧与刘揆亮共同撰写; 张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧及刘红共同收集资料; 吴静审校。

通讯作者: 吴静, 教授, 博士生导师, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化科。
wjing36@163.com
电话: 010-63926370

收稿日期: 2016-08-09

修回日期: 2016-09-03

接受日期: 2016-09-13

在线出版日期: 2016-11-18

Multiple myeloma presenting with chronic diarrhea: A case

Meng-Qiao Zhang, Kui-Liang Liu, Ya-Dan Wang, Hui Su, Jing Wu, Hong Liu

Meng-Qiao Zhang, Kui-Liang Liu, Ya-Dan Wang, Hui Su, Jing Wu, Hong Liu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Wu Jing, Professor, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, 10 Tieyi Road, Yangfangdian, Haidian District, Beijing 100038, China. wujing36@163.com

Received: 2016-08-09

Revised: 2016-09-03

Accepted: 2016-09-13

Published online: 2016-11-18

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by abnormal clonal hyperplasia of plasma cells in the bone

marrow. MM can present with a diversity of atypical clinical symptoms and signs, making this entity be prone to misdiagnosis. Here we report a case of MM presenting with chronic diarrhea, for which no valuable findings were found in a variety of laboratory examinations. The diagnosis of MM was finally established until bone marrow aspiration and biopsy were performed, which revealed aberrant hyperplasia of bone marrow plasma cells. Clinicians should be more aware of MM presenting with symptoms not restricted to the primary site of the disease to avoid misdiagnosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic diarrhea; Multiple myeloma; Multiple myeloma amyloidosis

Zhang MQ, Liu KL, Wang YD, Su H, Wu J, Liu H. Multiple myeloma presenting with chronic diarrhea: A case. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4415-4418 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4415>

摘要

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性增殖性疾病。MM起病时表现多样, 临床症状体征不典型。本文报道一例患者, 以不明原因慢性腹泻起病, 各种化验多无特异性提示, 在排除了多种因素后, 因骨髓穿刺及活检提示浆细胞增生, 可见浆细胞及浆母细胞, 血清M蛋白阳性而确诊MM。临床医师应提高对此类病例的认识, 及时完

■背景资料
多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 导致相关器官或组织损伤的一种血液系统肿瘤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等。

■同行评议者
刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

■ 研发前沿

腹泻的鉴别诊断较为复杂, 有时诊断相当困难. 在考虑慢性腹泻的病因时, 特别是存在全身多系统损害的患者, 应充分注意不典型的MM可能. MM合并消化道损害可能存在多种机制: (1)骨髓瘤细胞浸润; (2)凝血机制障碍及血管受损; (3)MM继发淀粉样变性.

善相关检查, 避免漏诊、误诊.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性腹泻; 多发性骨髓瘤; 淀粉样变性

核心提要: 本文报道一例不明原因慢性腹泻起病患者, 各种化验多无特异性提示, 曾长期考虑为功能性腹泻, 给予对症支持治疗效果不佳, 在排除了多种因素后, 最终依靠骨髓穿刺和活检, 血清蛋白电泳明确诊断多发性骨髓瘤.

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红. 慢性腹泻起病的多发性骨髓瘤1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4415-4418 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjdv24.i32.4415>

0 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 导致相关器官或组织损伤的一种血液系统肿瘤. 常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等. 以慢性腹泻起病的MM, 临床上少有报道. 现将首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的一例以慢性腹泻起病的MM病例报道如下.

1 病例报告

患者男, 78岁, 主因“大便习惯改变1年余”于2015-05-06入首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科. 患者1年余前进凉食后解黄色水样便, 1-2次/d, 伴有纳差、无黏液、脓血便、无腹痛、发热, 后排便次数逐渐增加, 伴有腥臭味. 于首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科行肠镜示结肠多发直径约0.3 cm小息肉, 病理示管状腺瘤 I 级. 血常规、便常规、便找优势菌、甲功、肿瘤标志物、食物过敏原检测均正常. 给予对症支持治疗后大便转为黄色软便. 后上述症状仍反复出现, 伴有头晕、乏力, 行胃镜示慢性浅表性胃炎伴出血、糜烂、胃潴留; 全消化系统造影示口服造影剂约4 h到达升结肠; 颅脑核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)未见明显异常. 仍给予对症支持治疗. 2 mo余前

患者出现腹泻后短暂晕厥, 无大小便失禁、口吐白沫, 半月来患者发作次数较前增加, 为进一步诊治收入首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科. 患者自发病精神差, 体质量下降25 kg. 查体心肺腹均未见明显异常. 既往有高血压病、2型糖尿病病史, 已停用降压、降糖药2年. 2年前因肛周脓肿行肛周脓肿根治术治疗.

入院后血常规: WBC $6.03 \times 10^9/L$, NE $3 \times 10^9/L$, HGB 98 g/L, Plt $123 \times 10^9/L$; 便常规、便找真菌、便找阿米巴滋养体均未见明显异常. 便找优势菌: 革兰氏阳性球菌及阴性杆菌各50%. 血生化: TP 48.1 g/L, ALB 29.6 g/L, GLB 18.5 g/L, 血钙2.05 mmol/L, ALT、AST、BUN、Cr均正常, 肿瘤标志物CA125 116 U/mL, CA199, CEA正常, CRP、凝血大致正常, 糖化血红蛋白5.8%, 铁蛋白346 ng/mL, ESR 16 mm/h, 结核杆菌抗体IgG(-), ANA、ENA全项、免疫球蛋白IgE均大致正常, 脑电图及视频眼震点图均未见异常. 超声心动图: 左室壁增厚, 左室舒张功能减低. 上腹部增强CT: 双肾盏结石, 双肾囊肿, 腹腔及双侧胸腔积液、心包少量积液. 胃镜: 胃石, 行圈套器碎石. 胶囊内镜: 小肠散在小片状及点状糜烂与陈旧性出血点. 肠镜未见异常, 回肠末段活检于固有层内见胶原沉积, 苦味酸-酸性品红(VG)染色阳性. 全身骨显像示部分骨代谢增高灶, 考虑良性病变可能. 生长抑素显像(奥曲肽显像)未见异常. 行骨髓穿刺示骨髓浆细胞比例升高(骨髓浆细胞比例6.6%, 幼稚浆细胞比例3.0%). 考虑为浆细胞病, 进一步查血清免疫固定电泳+蛋白电泳: $\alpha 1$ 带5.53%, M蛋白阳性(+), IgA λ 阳性(+). 血 $\beta 2$ -微球蛋白 4.71 mg/L, 补体C3 0.8 g/L, C4正常, 尿 $\alpha 1$ -微球蛋白15 mg/L, 再次行骨髓穿刺并活检: 骨髓片可见成熟红细胞轻度缗钱状, 幼稚浆细胞占8.2%, 偶见双核浆细胞, 活检可见浆细胞及浆母细胞. 免疫组化: CD38⁺, MPO⁺, CD34⁺, CD56⁺. 考虑患者MM诊断明确, 收入血液科进一步治疗, 由于患者老年男性, 全身状况差, 故未行标准方案化疗, 化疗方案多柔吡星脂质体20 mg d1+长春地辛2 mg d1+地塞米松10 mg d1-4, 但化疗后仍出现骨髓抑制和机会性感染, 各种并发症难以控制, 最终因重症肺炎、心力

■ 相关报道

夏骏等报道的病例当中, 血清蛋白电泳对诊断起到重要提示. 这也提醒大家, 对于不明原因的慢性腹泻患者, 怀疑MM时, 在骨髓穿刺之前行血清蛋白电泳对于发现单克隆免疫球蛋白, 指引诊断方向具有重要价值.

衰竭死亡。

2 讨论

MM是骨髓中克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 导致相关器官或组织损伤的一种血液系统肿瘤, 发病年龄多在50-60岁之间, 常见临床表现有骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等。MM起病时表现多样, 患者往往就诊于血液科以外的科室, 临床医师对其认识不足, 容易误诊^[1]。詹俊等^[2]人分析168例MM患者中, 以消化道症状为首表现者21例(12.5%), 其中12例(57%)有腹痛、腹泻表现。仅以腹泻起病, 无腹痛表现的MM, 国内外文献仅有散在个案报道^[3]。

本例患者以慢性腹泻起病, 骨髓涂片浆细胞比例未高于10%, 但骨髓活检可见浆细胞及浆母细胞, 血清M蛋白阳性, IgA λ 阳性, HGB<100 g/L, 血 β_2 -微球蛋白 4.71 mg/L, ALB 29.6 g/L, 免疫组化示CD38⁺, CD56⁺, 故MM(IgA λ 型)诊断明确, 分期为II期(ISS分期)。本例患者腹泻起病时间较长, 既往查血常规、便常规、胃肠镜、胶囊内镜等均未见明显异常提示, 门诊长期考虑为功能性腹泻, 但对症支持治疗效果不佳, 此后逐渐出现贫血、晕厥等表现, 在排除感染性、非感染性炎症、自身免疫病等各种因素后终依靠骨髓穿刺和活检, 血清蛋白电泳确诊。

MM合并消化道损害可能存在多种机制: (1)骨髓瘤细胞浸润。骨髓瘤髓外浸润多见于骨、肝、脾、肾及淋巴结, 但也可见于胃肠道。Alexiou等^[4]报道髓外浆细胞瘤占所有浆细胞肿瘤的4%, 且主要为消化道受累。Chim等^[5]报道骨髓瘤细胞侵及消化道可出现腹痛、腹泻和消化道出血等症状, 结肠镜下表现不典型, 活检病理标本有时可见骨髓瘤细胞; (2)凝血机制障碍及血管受损。MM时恶性骨髓瘤细胞增殖替代了骨髓中正常造血细胞, 产生大量的M蛋白, 使凝血功能受损, 并可损害胃肠道黏膜毛细血管导致出血; (3)MM继发淀粉样变性: MM时单克隆性免疫球蛋白与多糖的复合物可沉积在消化道黏膜, 即淀粉样变性。据统计, 欧美国家报道淀粉样变性在MM的发生率为10%-15%, 而我国的发生率为1.6%-5.6%^[6]。MM继发淀粉样变性肠道受累时小肠、结肠可

有溃疡、糜烂等黏膜损害表现^[3,7,8], 可引起腹痛、腹泻、消化不良、消化道出血等症状。淀粉样物质还可沉积在小肠绒毛影响营养物质吸收引起吸收不良综合征^[9]。本例患者大便量比较多, 腥臭味明显, 后期给予禁食、放置空肠营养管, 营养支持后腹泻停止, 提示存在吸收不良综合征。胃肠道内沉积的淀粉样物质还可累及肠壁神经丛和神经节, 引起胃肠道自主神经功能障碍^[10]。本例患者除慢性腹泻外, 有胃潴留、胃轻瘫表现, 提示与自主神经受累导致胃肠功能紊乱有关, 患者胃内食物潴留进而导致小肠细菌过度生长, 肠道菌群失调加重腹泻。另外, 淀粉样物质亦常累及皮肤, 表现为皮肤自发出血倾向, 如皮肤出血点、瘀斑^[11]。患者住院期间曾因左眼周围瘙痒不适, 自行搓揉后出现眶周瘀斑(又称熊猫眼), 即考虑为淀粉样物质沉积在皮肤真皮及皮下组织血管壁所致。本患者完善胃肠镜及胶囊内镜检查, 全消化道未见明确黏膜损害表现。且回肠末端所行活检标本中, 黏膜固有层内见胶原沉积, 因无淀粉样物质沉积表现, 未行刚果红染色。考虑活检标本较小, 未取到病变组织, 综合患者表现, 仍考虑其胃肠道损害为MM继发淀粉样变性所致可能性大。

本患者起病隐匿, 各种化验多无特异性提示, 且肠镜及胶囊内镜检查均无明显黏膜损害表现, 更是增大了诊断难度。不过, 待诊断明确后再行总结, 患者病程当中多种表现均可能与MM有关, 如患者在病程中出现头晕、晕厥, 多于腹泻后发生, 既往查颅脑MRI、经颅多普勒超声、颈部血管超声、脑电图、视频眼震电图均未见明显异常, 故头晕、晕厥原因可能为MM引起高黏滞综合征所致。患者腹泻后脱水, 有效循环容量减少, 进一步加重高黏滞综合征, 导致体位性低血压、后循环缺血。该病例提示我们, 腹泻的鉴别诊断较为复杂, 有时诊断相当困难。在考虑慢性腹泻的病因时, 应充分注意不典型的MM可能, 对于存在全身多系统损害的患者, 更应想到该疾病。夏骏等^[3]报道的病例当中, 血清蛋白电泳对诊断起到重要提示。这也提醒我们, 对于不明原因的慢性腹泻患者, 怀疑MM时, 在骨髓穿刺之前行血清蛋白电泳对于发现单克隆免疫球蛋白, 指引诊断方向具有重要价值。

创新盘点

MM起病时表现多样, 临床症状体征不典型, 而以慢性腹泻起病的MM, 临床上少有报道, 临床医师应提高对此类病例的认识, 及时完善相关检查, 避免漏诊、误诊。

应用要点

慢性腹泻的患者往往就诊于消化科, 但是临床医师不应仅局限于消化系统疾病, 应该考虑到多系统疾病累及消化系统, 特别是注意不典型MM的可能。

□名词解释

淀粉样变性: 淀粉样变性是由多种原因造成的淀粉样物质在体内各脏器细胞间的沉积, 致使受累脏器功能逐渐衰竭的一种临床综合征, 包括一组疾病。

□同行评价

MM临床表现多样, 以慢性腹泻起病少见, 本文报道病例资料详细, 诊断依据充分, 分析合理, 对临床有较好的借鉴意义。

3 参考文献

- 1 吴弘英, 戴红艳, 郝鲁梅, 刘波. 多发性骨髓瘤32例首发症状分析. 慢性病学杂志 2010; 12: 268-269
- 2 詹俊, 常建星, 马丽萍, 于钟, 吴小玲. 以消化系统症状为首发表现的多发性骨髓瘤21例临床分析. 中国实用内科杂志 2002; 22: 403-404
- 3 夏骏, 徐菲, 杨建民, 蓝建平, 许励, 周永列. 以“腹泻”为主要临床表现的IgA型多发性骨髓. 中华检验医学杂志 2013; 36: 372-374
- 4 Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, Arnold W. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999; 85: 2305-2314 [PMID: 10357398 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990601)85:11<2305::AID-CNCR2>3.0.CO;2-3]
- 5 Chim CS, Wong WM, Nicholls J, Chung LP, Liang R. Extramedullary sites of involvement in hematologic malignancies: case 3. Hemorrhagic gastric plasmacytoma as the primary presentation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 344-347 [PMID: 11773190]
- 6 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹. 邓家栋临床血液学. 上海: 上海科技出版社, 2001: 1092
- 7 万璐, 李玥, 麦毓麟, 周炜洵, 曹欣欣, 钱家鸣. 以腹泻为首发表现的原发性系统性淀粉样变性并多发性骨髓瘤一例. 中华内科杂志 2016; 2: 143-144
- 8 朱蓉, 林勇, 杨秀疆, 谢渭芬. 以腹痛、腹泻为首发表现的多发性骨髓瘤1例. 胃肠病学 2004; 9: 185
- 9 Chakraborty SK, Chowdhury A, Kar S, Mondal S, Basu S, Ahmed AA. Multiple myeloma presenting as malabsorption syndrome due to amyloidosis. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 931-932 [PMID: 11198801]
- 10 Narváez J, Hernández MV, Ruiz JM, Vaquero CG, Juanola X, Nolla JM. Rituximab therapy for AA-amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 101-103 [PMID: 21067952 DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.09.020]
- 11 王洁, 韩晓宁, 孟磊, 丁文惠. 蛋白尿2年、腹胀、便秘、气短半年、发作性意识丧失3个月. 中国医刊 2016; 51: 20-23

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

