

· 病例报告 ·

以活动后喘憋、胸闷、肌肉酸胀为首表现的多发性骨髓瘤1例

贾 丁, 王 雷*, 邱 惠, 沈爱东, 顾复生

(北京友谊医院心血管中心, 北京 100050)

【关键词】多发性骨髓瘤; 心肌淀粉样变; 心力衰竭

【中图分类号】R733.3

【文献标识码】B

【DOI】10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.199

1 病例资料

患者女性, 68岁, 主因活动后肌肉酸胀3个月, 胸闷、喘憋2个月, 加重7d, 于2015年3月收入院。既往过敏性鼻炎30余年, 春秋季节打喷嚏、流涕; 1年前胃镜检查示食管下段及十二指肠水平部憩室可能性大; 否认高血压病、糖尿病、血脂代谢异常、冠心病以及脑血管系统疾病史。

患者3个月前活动后(步行约1000m)出现肌肉酸胀, 不伴关节疼痛, 活动耐量下降。2个月前活动后(步行约500m)出现胸闷、喘憋, 伴有双下肢凹陷性水肿, 全身肌肉酸胀、乏力, 干咳, 休息约30min缓解, 夜间可平卧入睡。

入院查体。体温: 36.5℃, 呼吸: 20次/min, 心率: 94次/min, 血压: 105/70mmHg。神清, 颈静脉无怒张, 颈部血管未闻及杂音。双肺呼吸音粗, 双肺未闻及干湿啰音。心界不大, 律齐, 心音可, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音、额外心音, 未闻及心包摩擦音。腹膨隆, 无压痛, 肝肋下1cm, 剑突下3cm, 无触痛, 脾未触及, 肠鸣音4次/min。双下肢轻度凹陷性水肿。肘静脉压4.2cmH₂O (1cmH₂O = 0.098kPa)。

实验室检查。血常规: 白细胞(white blood cell, WBC) $5.59 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比54.5%, 红细胞(red blood cell, RBC) $3.26 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(hemoglobin, HB) 107g/L, 血小板(platelet, PLT) $174 \times 10^9/L$, 网织红细胞绝对值 $0.0326 \times 10^{12}/L$, 网织红细胞百分比1.0%。生化示丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 15U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 16U/L, 白蛋白(albumin, ALB) 33.9g/L, 球蛋白(globulin, GLO) 19.1g/L, 肌酐(creatinine, Cr) 89.3μmol/L, 尿素氮(blood urea nitrogen, BUN) 7.01mmol/L, 尿酸(uric acid, UA) 329μmol/L, 总胆固醇(total cholesterol, TC) 2.52mmol/L, 甘油三酯(triglycerides, TG) 0.73mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 1.03mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇(low-density

lipoprotein cholesterol, LDL-C) 1.08mmol/L, 高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 2.2mg/L, 血钾(K) 4.34mmol/L。D-二聚体(D-Dimer) 1.4mg/L。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 12mm/h。

心肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT) 0.046ng/ml, 肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI) 0.139ng/ml。前体N末端前脑利钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)由7417pg/ml进行性升高至14953pg/ml。

超声心动图。双房内径增大, 双室内径正常, 左室射血分数正常(56%), 各瓣膜无异常, 左室壁增厚, 室间隔基底段1.41cm, 心肌内回声增粗、增强, 室壁运动协调。肺动脉内径正常。可见少量心包积液, 左室后壁0.66cm, 左室侧壁0.71cm。彩色多普勒: 二尖瓣、三尖瓣轻度反流流束; 余各瓣膜无异常血流流束。组织多普勒显示心肌各部位峰值均降低(图1)。

心电图示肢体导联低电压, T波低平, V₁、V₂导联QS波, V₃导联rS波, 胸前导联T波低平倒置(图2)。

肺通气-血流灌注显像未见明显肺栓塞表现。双下肢深静脉显像未见明显血栓征象。肺功能检查示通气功能正常, 弥散量降低, 肺泡弥散量正常, 气道阻力增加, 残总比增加。肌电图以及神经传导均正常, 双手腕管综合征表现。

患者入院后诊断为心力衰竭, 心功能Ⅲ级[美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级], 给予利尿剂等治疗后, 喘憋稍缓解。患者既往无心脏病病史, 因此上述检查排除缺血性心脏病、瓣膜病、高血压等心脏病, 而NT-proBNP等呈进行性升高, 因此明确病因治疗关键。患者超声心动图示室间隔、左心室增厚, 考虑肥厚性心肌病的可能, 同时不排除缩窄性心包炎, 但是不能完全解释其病情进展及临床表现。

该患者行风湿抗体[抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、可提取性核抗原(extractable nuclear antigens, ENA)、抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil

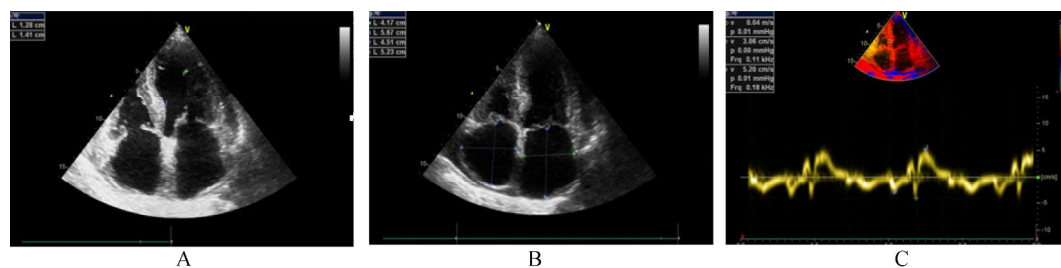


图1 超声心动图

Figure 1 Transthoracic echocardiogram

A: left ventricular hypertrophy, thickened interventricular septum, about 1.41cm; B: massively dilated atria, normal ventricular inner diameter, normal ejection fraction, myocardial echo enlargement and strengthening; C: each part of the tissue Doppler shows that myocardial peak decreases

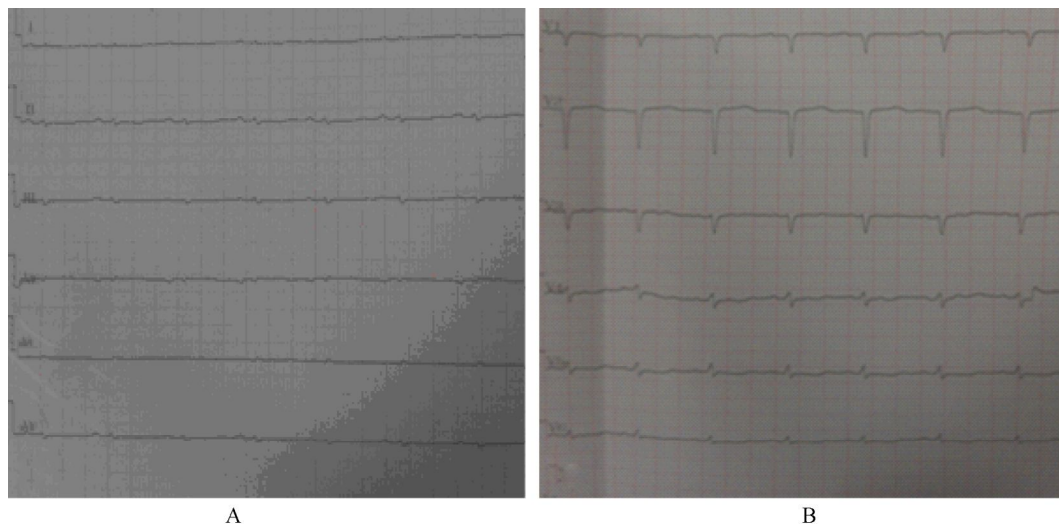


图2 心电图

Figure 2 Electrocardiogram

A: low voltage in the limb leads, and low-amplitude T wave; B: QS wave in V₁-V₂, rS wave in V₃

cytoplasmic antibodies, ANCA)]以及肿瘤标志物检查, 均为阴性。免疫球蛋白 + 补体: 免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 312mg/dl, IgA 24.5mg/dl, IgM 15.6mg/dl, 补体C₃ 62.3mg/dl, 补体C₄ 33.3mg/dl。尿本周氏蛋白阴性。尿蛋白示: 微量白蛋白 (micro albuminuria, MA) 5.59mg/dl, α 1-微球蛋白 (alpha 1-microglobulin, α 1-M) 2.1mg/dl, 尿转铁蛋白 (urinary transferrin, TRU) 0.32mg/dl, IgG 0.37mg/dl。完善免疫鉴定示尿 κ 型M蛋白1490mg/L。进一步进行骨髓穿刺: 细胞涂片示浆细胞异常增生, 占59%, 免疫分型符合浆细胞系统恶性增殖性疾病, 支持多发性骨髓瘤; 骨髓活检免疫组化 (kappa和lambda染色) 显示单克隆的浆细胞增多, 诊断为浆细胞骨髓瘤, 骨髓刚果红染色阴性 (图3)。

该患者最终诊断为多发性骨髓瘤, 心力衰竭, 心功能Ⅲ级 (NYHA分级)。根据严重心功能不全的症状和体征、心肌肥厚和血液科专科相关检查, 高度怀疑心肌淀粉样变性, 但是患者未进行心肌组织活检, 未能获得确诊的病理学依据。转至血液科进一步治疗。

2 讨论

患者在3个月内出现难治性心力衰竭, 根据病史、辅助检查等可排除主要常见的心脏病, 如缺血性心脏病、高血压病、瓣膜病等疾病。该患者的情况多见于同时累及左、

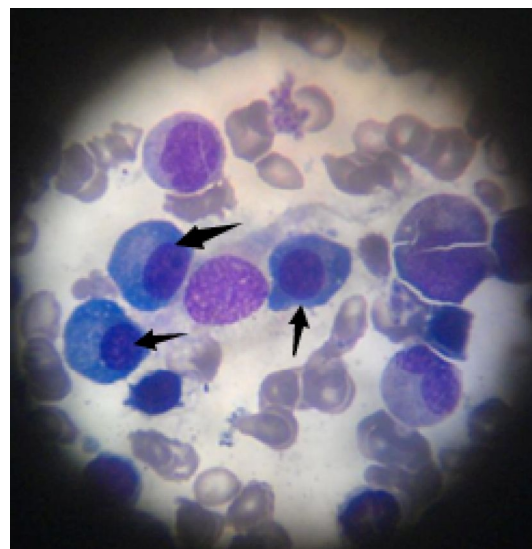


图3 患者骨髓穿刺细胞涂片

Figure 3 Bone marrow biopsy (congo red staining ×100)

Arrows indicate plasma cells

右心脏的疾病如心肌炎、心肌病、心脏弥漫性和浸润性病变 (如心脏淀粉样变性) 或累及心脏的恶性肿瘤。

本例根据免疫球蛋白均降低等线索进一步检查, 最终确诊为多发性骨髓瘤^[1], 且为轻链型。

多发性骨髓瘤为浆细胞恶性增殖性肿瘤, 骨髓瘤细胞分泌单克隆免疫球蛋白 (M蛋白), 多表现为贫血、

骨痛、蛋白尿及肾功能异常,同时引起高脂血症、高钙血症、淀粉样变等。免疫球蛋白的轻链与多糖的复合物沉淀于组织器官中即是本病的淀粉样变性^[2-4]。大约10%的多发性骨髓瘤合并多脏器淀粉样变,其中轻链型占到20%^[5-7]。受累的组织器官常较广泛,舌、腮腺、皮肤、心肌、胃肠道、周围神经、肝、脾、肾、肾上腺、肺等均可被累及,可引起舌体肥大、腮腺肿大、皮肤肿块或苔藓病、心肌肥厚、心脏扩大、腹泻或便秘、外周神经病、肝脾肿大、肾功能不全等。回顾该患者症状,主要表现为肌肉酸胀、活动后喘憋、胸闷,近8个月出现消瘦、厌食,住院期间出现便秘腹泻交替,心电图提示腕管综合征,不排除多发性骨髓瘤继发淀粉样变性而累及多器官多系统的可能^[8,9]。

心肌淀粉样变^[10-13]主要特点如下。(1)不明原因的顽固性心力衰竭^[14]。(2)低血压。由于血管和自主神经的淀粉样变性导致低血压,该患者入院后低血压症状均与此有关。(3)各种心律失常。心脏传导系统受累可引起各种心律失常、传导障碍和猝死。(4)心肌标志物升高。例如cTnT、cTnI、BNP升高,且预后不佳,与中位生存期明显相关。(5)超声心动图示射血分数正常,无心腔扩大的心力衰竭为心肌淀粉样变主要特点,此外可出现心室壁肥厚、室间隔增厚,心肌均匀的向心性肥厚,心室不大,可出现双房增大及少量心包积液。有关报道^[15-18]室间隔肥厚,>1.5cm,中位生存期<1年,同时可出现心肌回声增强、颗粒样回声,限制性舒张功能不全。(6)心电图表现为肢体导联低电压。大约2/3的患者出现低电压,胸前导联假性梗死Q波,尤其V₁、V₂导联QS波^[16-19]。(7)心肌核磁清楚显示心肌肥厚,同时延迟钆显像呈不同程度的延迟强化,部分强化可为线样、颗粒样或斑片状,随病程延长,心肌晚期钆增强(late gadolinium enhanced, LGE)程度及范围有更严重的趋势,与心电图及超声提示改变一致。有研究表明心肌核磁尚能评估各器官对治疗的反应性^[20]。

(8)心肌活检或心外活检提示有淀粉样物质。心肌活检是目前诊断心肌淀粉样变性的金标准。若不能行心肌活检,则应酌情行其他部位组织学检查,刚果红染色已成为最有用的单一诊断技术,兼有易于操作、敏感及安全等特性。直肠黏膜、牙龈、骨髓、肝、肾及其他各种组织的活检亦可使用。故临床上,若患者出现无明确病因的顽固心力衰竭,且以左心室舒张功能不全引起右心功能不全为主要表现者,特别是在心脏超声提示左心室心肌肥厚而心电图却表现为低电压时,应考虑到淀粉样心肌变性的可能,可行心肌活检或心肌外部位活检明确诊断^[10,11]。

【参考文献】

[1] Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and

guidelines for monitoring and management[J]. *Leukemia*, 2010, 24(6): 1121-1127.

[2] Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis[J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(6): 681-700.

[3] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis, and therapy[J]. *Mayo Clin Proc*, 1999, 74(5): 490-494.

[4] Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, *et al.* Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens[J]. *Blood*, 2009, 114(24): 4957-4959.

[5] Lidia UZ, Jadwiga H, Jakub D, *et al.* Analysis of free serum light chains in patients suffering from multiple myeloma complicated by light-chain amyloidosis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2014, 23(4): 531-538.

[6] Weinhold N, Försti A, da Silva Filho MI, *et al.* Immunoglobulin light-chain amyloidosis shares genetic susceptibility with multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2014, 28(11): 2254-2256.

[7] Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, *et al.* Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(34): 4319-4324.

[8] Sedaghat D, Zakir RM, Choe J, *et al.* Cardiac amyloidosis in a patient with multiple myeloma: a case report and review of literature[J]. *J Clin Ultrasound*, 2009, 37(3): 179-184.

[9] Chang LF, Lu CL, Yang YJ. Cardiac amyloidosis due to multiple myeloma causing heart failure: a case report[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2012, 17(6): 420-421. [常连芳, 卢长林, 杨跃进. 多发性骨髓瘤、心肌淀粉样变致全心衰竭一例[J]. *中国心血管杂志*, 2012, 17(6): 420-421.]

[10] Sher T, Gertz MA. Recent advances in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis[J]. *Future Cardiol*, 2014, 10(1): 131-146.

[11] Kapoor P, Thenappan T, Singh E, *et al.* Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management[J]. *Am J Med*, 2011, 124(11): 1006-1015.

[12] Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, *et al.* Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types[J]. *Circulation*, 2009, 120(13): 1203-1212.

[13] Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, *et al.* Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(3): 410-415.

[14] Martinelli N, Carleo P, Girelli D, *et al.* An unusual heart failure: cardiac amyloidosis due to light-chain myeloma[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): e583-e584.

- [15] Cueto-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA, *et al.* Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival[J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 6(4): 737-743.
- [16] Li N, Ye XJ, Zhao L. Echocardiography and electrocardiography features on 4 patients with cardiac amyloidosis and literature review[J]. J China-Jpn Friendship Hosp, 2012, 26(3): 134-137. [黎娜, 叶小钧, 赵琳. 4例心肌淀粉样变的超声心动图和心电图特点及文献复习[J]. 中日友好医院学报, 2012, 26(3): 134-137.]
- [17] Guan Y, Li Y, Wen ZY, *et al.* Diagnosis value of echocardiography combined with electrocardiography in the patients with cardiac amyloidosis[J]. Chin J Med Ultrasound(Electron Ed), 2011, 8(2): 313-318. [关莹, 李越, 温朝阳, 等. 超声心动图联合心电图对心肌淀粉样变的诊断价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2011, 8(2): 313-318.]
- [18] Ji J, Fang LG, Fang Q. Diagnostic value of combined indexes of electrocardiography and echocardiography in cardiac amyloidosis[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2015, 20(1): 46-51. [冀晋, 方理刚, 方全. 联合应用心电图和超声心动图在心肌淀粉样变诊断中的价值[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(1): 46-51.]
- [19] Cheng Z, Zhu K, Tian Z, *et al.* The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2013, 18(2): 157-162.
- [20] Zhu KB, Cheng ZW, Tian Z, *et al.* Value of cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of cardiac amyloidosis[J]. Chin J Cardiol, 2011, 39(10): 915-919. [朱孔博, 程中伟, 田庄, 等. 心脏核磁共振在心肌淀粉样变中的诊断价值[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(10): 915-919.]

(编辑: 吕青远)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》采用中英文对照形式著录中文参考文献

本刊对录用稿件中的中文参考文献在文末采用中英文对照形式著录, 详见例示。

例: [1] Wang X, Yuan ST, Mu XW, *et al.* De-escalation application of norepinephrine in treatment of patients with septic shock[J]. Chin J Mult Org Dis Elderly, 2013, 12(11): 826-830. [王翔, 袁受涛, 穆心苇, 等. 去甲肾上腺素在脓毒症休克患者中的降阶梯使用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(11): 826-830.]

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhlnmq@mode301.cn