

doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.06.025

丙型肝炎后肝硬化合并多发性骨髓瘤 1 例报道并文献复习

史晓东, 季慧范, 卢莎莎, 郭晓林

吉林大学第一医院肝病科, 吉林 长春 130021

【摘要】 多发性骨髓瘤表现不典型, 误诊率极高, 骨髓穿刺是确诊的重要手段。多发性骨髓瘤表现多样, 反复感染发热、骨痛、贫血等均应考虑多发性骨髓瘤的可能。本文报道 1 例丙型肝炎后肝硬化合并多发性骨髓瘤患者的诊治经过, 并进行文献复习, 以提高临床医师对该病的认识。

【关键词】 肝硬化; 丙型肝炎; 多发性骨髓瘤

中图分类号: R575 文献标识码: B 文章编号: 1006-5709(2020)06-0719-02 收稿日期: 2019-09-14

Hepatitis C cirrhosis complicated with multiple myeloma: one case report and literature review

SHI Xiaodong, JI Huifan, LU Shasha, GUO Xiaolin

Department of Hepatology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

【Abstract】 Multiple myeloma has atypical manifestations and a high rate of misdiagnosis. Bone marrow aspiration is an important means to confirm the diagnosis. Multiple myeloma is manifested in a variety of ways. The possibility of multiple myeloma should be considered in case of repeated infection, fever, bone pain, anemia, etc. The clinical characteristics, diagnosis and treatment of one patient with hepatitis C cirrhosis complicated with multiple myeloma were reviewed in this article to improve clinicians' understanding of the disease.

【Key words】 Cirrhosis; Hepatitis C; Multiple myeloma

病例 患者, 女, 66 岁, 主因“周身乏力、腹胀、腰痛 1 个月余, 加重 10 d”于 2018 年 9 月 13 日入院诊治。患者于入院前 1 个月无诱因出现周身乏力、腹胀、腰痛, 就诊于当地医院, 行相关检查化验提示丙肝抗体阳性, 肝硬化、脾大, 血常规、凝血常规、肝脏功能未见明显异常, 考虑肝炎后肝硬化, 丙型失代偿期诊断明确, 给予保肝、利尿及对症支持治疗(具体用药及剂量不详)症状好转后出院。10 d 前患者自觉乏力、腹胀、腰痛症状加重, 伴双侧髌关节疼痛来我院, 门诊以“肝炎后肝硬化”收入院。病程中意识清楚, 自述间断发热, 未监测体温, 无盗汗及寒战, 无咳嗽、咳痰; 无心悸、气短; 无腹痛、腹泻; 无尿频、尿急及尿痛。自述尿量减少, 24 h 尿量约 800 ml。大便无异常。饮食、夜眠不佳, 近期体质量下降约 5 kg。既往史: 4 年前个体诊所拔牙史, 否认输血史。否认家族遗传病史。

入院查体: 体温 36.9 °C, 脉搏 101 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 116/76 mmHg, 一般状态欠佳, 面色晦暗, 贫血貌, 皮肤、巩膜未见黄染, 未见肝掌及蜘蛛痣, 全身浅表淋巴结未触及肿大。双肺听诊呼吸音粗, 心率 101 次/min, 律整, 各瓣膜听诊区未闻及杂音及额外心音。腹部饱满, 未见腹壁静脉曲张, 全腹部无压痛, 无肌紧张及反跳痛, 肝、脾肋下未触及, 移动性浊音阴性, 双肾区无叩击痛, 双下肢无水肿, 扑翼样震颤未引出。

辅助检查: 血常规: 白细胞 $3.73 \times 10^9 L^{-1}$, 中性粒细胞百分比 0.63, 中性粒细胞绝对值 2.34, 红细胞 $2.51 \times 10^{12} L^{-1}$, 血红蛋白 83 g/L, 血小板 $58 \times 10^9 L^{-1}$ 。凝血常规: 活化部分凝血活酶时间 43.5 s, 凝血酶原时间 16.4 s, 国际标准化比值 1.40, 凝血酶原活动度 57%, 纤维蛋白原 1.17 g/L。尿液常规检查: 尿蛋白 (PRO) ++, 生化: 尿素 14.56 mmol/L, 肌酐 210.7 $\mu mol/L$, 钾 3.16 mmol/L, 钠 148.4 mmol/L, 氯 96.3 mmol/L, 钙 2.89 mmol/L。肝功: 门冬氨酸氨基转移酶 38.9 U/L, 碱性磷酸酶 39.8 U/L, 胆碱酯酶 3 124 U/L, 总蛋白 102.6 g/L, 白蛋白 26.0 g/L, 球蛋白 76.6 g/L, 白球比 0.34, 血沉 42 mm/h。外科综合: 丙型肝炎抗体(发光法) 27.500 S/CO, 丙肝病毒定量 $1.67E+005 IU/ml$ 。肿

瘤标志物、降钙素原、超敏 C 反应蛋白未见异常。全腹 CT 平扫 + 三期增强(见图 1): (1) 肝硬化, 脾略大, 腹水; (2) 骨盆诸骨、腰椎及所示胸椎、肋骨骨密度弥漫性不均匀减低。



图 1 全腹增强 CT

Fig 1 Contrast-enhanced CT of whole abdomen

综上所述, 结合患者症状及相关辅助检查结果, 肝炎后肝硬化丙型失代偿期, 脾功能亢进诊断明确。给予甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液 100 ml, 1 次/d, 静点, 复方二氯醋酸二异丙胺 80 mg, 1 次/d, 螺内酯 100 mg, 1 次/d, 口服, 呋塞米 40 mg, 1 次/d, 口服等保肝、利尿、对症及支持治疗后患者腹胀、乏力症状好转, 但腰痛持续加重。患者为老年女性, 考虑不除外骨质疏松及腰椎退行性病变可能。行腰部核磁检查提示所示层面椎体及附件多发异常信号, 不除外血液系统疾病。患者病程中间断发热, 体温最高 38.3 °C, 无寒战、咳嗽、咳痰、咽痛、腹痛、腹泻、尿频、尿急、尿痛等, 入院时化验提示贫血、肾功能不全及血清钙升高, 白细胞、降钙素原、超敏 C 反应蛋白未见异常, 结合腰部核磁结果, 考虑血液系统疾病引起的发热, 与家属沟通后行 PET-CT 检查, 结果证实了以上猜想, 建议完善骨髓穿刺及血清蛋白电泳等检查。骨髓穿刺结果显示: (1) 骨髓取材满意, 有核细胞增生活跃。(2) 粒细胞系: 增生活跃, 占 49.5%, 分叶细胞比例增高, 各阶段粒细胞无明显异常。(3) 红细胞系: 增生减低, 占 3.5%, 形态: 有核红细胞形态正常, 成熟红细胞呈缟钱状。

第一作者简介: 史晓东, 研究方向: 肝脏相关疾病研究

通讯作者: 郭晓林, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 急性胰腺炎发病机制研究及诊治

排列。(4) 粒细胞比例、形态正常。(5) 全片共见巨核细胞 8 个,血小板少见。(6) 浆细胞比例增多,幼浆细胞占 24%,形态:浆细胞胞体大小不等,胞浆量丰富,蓝色,核偏位,核仁清晰。(7) 血片分类:分叶细胞比例增高,成熟红细胞呈缟钱样排列,血小板少见。骨髓活检:镜下所见:造血面积 50% (31%~49%)。脂肪面积:40% (20%~36%)。骨小梁:10% (21%~31%)。巨核细胞:9 个/mm² (7~15 个/mm²)。骨髓有核细胞增生明显活跃。粒红两系比例减低。巨核细胞分布正常。浆细胞比例增高。过碘酸雪夫染色(PAS):病理细胞阴性。网状纤维染色(MF):+。检验诊断:考虑多发性骨髓瘤骨髓象,请结合临床。血清蛋白电泳:M 片段 61.7%,血免疫固定电泳:免疫球蛋白 κ 轻链阳性,免疫球蛋白 IgA 阳性,尿免疫固定电泳:免疫球蛋白 κ 轻链阳性,免疫球蛋白 IgA 阳性。综上,考虑“多发性骨髓瘤”诊断明确,经会诊后转入血液科进行化疗。患者因年龄大、体质差、基础疾病重,肿瘤负荷高,入院时已经出现精神神经异常、肾脏功能不全等多种并发症,地塞米松预处理过程中病情加重,最终家属放弃治疗出院。1 周后随访,患者因多脏器功能衰竭临床死亡。

讨论 多发性骨髓瘤,也称为血浆 B 细胞骨髓瘤,是一种淋巴组织增生性疾病,其特征是在骨髓内浆细胞的异常扩增。克隆性 B 细胞恶性肿瘤分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M 蛋白)导致相关器官的损伤^[1]。多发性骨髓瘤约占所有癌症的 1%及恶性血液病的 13%^[2],发病年龄多在 50~60 岁。多发性骨髓瘤病因不明,病毒、环境、遗传、化学物质、炎症均可能与多发性骨髓瘤的发病有关。多发性骨髓瘤常伴有骨骼损伤、高钙血症、感染、贫血、肾功能损伤、淀粉样变性等。骨痛为多发性骨髓瘤患者常见症状,骨髓瘤细胞在骨髓中增生,刺激由基质细胞衍变而来的成骨细胞过度表达白细胞介素 6(IL-6),激活破骨细胞,导致骨质疏松及溶骨性破坏。而老年人易患骨质疏松及腰椎退行性病变,也可引起骨痛,老年人骨痛较少考虑到多发性骨髓瘤,不易引起重视。多发性骨髓瘤导致多种细胞因子不足使促红细胞生成素(EPO)产生不足及红系祖细胞数量减少,M 蛋白增多使血液粘滞性增高,血流缓慢,组织淤血缺氧也可使患者出现精神异常、意识障碍甚至昏迷。肝性脑病为肝硬化常见并发症,肝性脑病表现为精神、神经异常,患者住院期间曾出现精神异常及意识障碍,但患者血氨正常,考虑肝性脑病可能性不大。患者住院期间间断发热(最高 38.3℃),多发性骨髓瘤本身引起的发热相对少见,但对病原学、血清学未见异常伴有贫血、骨痛、肾功能不全、高钙血症、高粘滞性症状的患者应考虑到多发性骨髓瘤。患者既往无肾脏疾病,此次入院后检查肾脏功能提示血肌酐持续增高,分析其原因考虑亦与多发性骨髓瘤有关,其机制为:(1) HCV 可通过免疫反应形成免疫复合物损伤肾小球,引起肾炎。最常见的病理类型为膜增殖性肾炎,但患者因经济问题拒绝肾脏穿刺活检,故无法明确。(2) 骨髓瘤细胞使破骨细胞激活引起的骨再吸收,可使血钙增高,钙质沉着在肾小管周围,导致肾功能损伤,本周蛋白易沉积于肾小管上皮细胞内,肾小管细胞变性,功能受损,使患者肌酐升高,加重肾脏损伤。目前多发性骨髓瘤在临床上仍不能治愈,但可以用新药物维持治疗^[3]。目前硼替佐米、美法仑和泼尼松/地塞米松化疗作为多发性骨髓瘤不适合移植患者的标准治疗方案,硼替佐米、来那度胺联合地塞米松作为多发性骨髓瘤患者适合移植的标准治疗方案。

HCV 是一种 RNA 病毒,不能与宿主基因组整合;然而,它可能通过促进宿主免疫系统的调节作用间接地发挥其致病潜力^[4]。有研究认为,HCV 不仅是嗜肝性的,可引起肝脏病变和

肝细胞癌,HCV 又是嗜淋巴细胞病毒,B 淋巴细胞增殖性疾病可能与 HCV 有关^[5]。HCV 感染可导致机体自身免疫系统紊乱,自身免疫紊乱又是引起多发性骨髓瘤等 B 淋巴细胞增殖性疾病的重要原因^[6]。De Rosa 等^[7]报道,B 淋巴细胞增殖性疾病患者中 HCV 感染率为 22.4%,其中多发性骨髓瘤患者为 16.1% (9/56)。日本 Izumi 等^[8]研究发现,HCV 在多发性骨髓瘤中的感染率为 16.0%。已有研究表明,化学药物治疗血液系统恶性肿瘤可导致 HCV 患者肝炎急性发作和再激活的发生率增加^[9]。然而,Mahale 等^[10]研究表明,在用抗病毒药成功治疗的 HCV 感染的癌症患者中,化疗似乎不会引起病毒复发。因此,对于 HCV 合并多发性骨髓瘤患者在开始化疗之前,应及时抗病毒治疗。

多发性骨髓瘤起病隐匿,髓外表现复杂多样,常有骨病、贫血、高钙、肾功能不全等多系统表现,仍有一部分患者上述相关症状表现不明显,特异性较差。多发性骨髓瘤患者与 HCV 患者均可存在贫血、凝血障碍、脾肿大等临床表现,对于 HCV 等病毒感染的患者,若存在不明原因的骨痛,尤其是同时存在高钙、原因不明的蛋白尿、肾功能不全、贫血程度与原发疾病不符,除了需要排除甲状腺亢进、骨转移瘤、原发肾脏疾病等,应警惕多发性骨髓瘤,需要及时免疫固定电泳、免疫球蛋白定量检测、血清蛋白电泳、骨髓穿刺细胞学检查及病理活检、骨骼 X 线片等检查,提高治愈率改善预后,对这类疾病的预防和治疗有重要意义。

参考文献

- [1] Becker N. Epidemiology of multiple myeloma [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2011, 183: 25-35. DOI: 10.1007/978-3-540-85772-3-2.
- [2] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(11): 1046-1060. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
- [3] Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and safety of novel agent-based therapies for multiple myeloma: a Meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6848902. DOI: 10.1155/2016/6848902.
- [4] Ferri C, La Civita L, Zignego AL, et al. Viruses and cancers: possible role of hepatitis C virus [J]. *Eur J Clin Invest*, 1997, 27(9): 711-718. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1997.1790728.x.
- [5] Paydas S, Kiliç B, Sahin B, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders in Southern Turkey [J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(9): 1303-1305. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690522.
- [6] Pivetti S, Novarino A, Merico F, et al. High prevalence of autoimmune phenomena in hepatitis C virus antibody positive patients with lymphoproliferative and connective tissue disorders [J]. *Br J Haematol*, 1996, 95(1): 204-211. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.7542376.x.
- [7] De Rosa G, Gobbo ML, De Renzo A, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy [J]. *Am J Hematol*, 1997, 55(2): 77-82. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199706)55:2<77::aid-ajh5>3.0.co;2-#.
- [8] Izumi T, Sasaki R, Miura Y, et al. B cell malignancy and hepatitis C virus infection [J]. *Leuk Res*, 1996, 20(5): 445. DOI: 10.1016/0145-2126(95)00091-7.
- [9] Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6): 1177-1185. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.031.
- [10] Mahale P, Okhuysen PC, Torres HA. Does chemotherapy cause viral relapse in cancer patients with hepatitis C infection successfully treated with antivirals? [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(6): 1051-1054.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.10.034.