

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220767

• 病例报告 •

## 原发性胆汁性胆管炎伴多发性骨髓瘤 1 例报告

田思佳, 李江燕, 魏婷婷, 张婷, 梁艳\*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院检验科, 上海 200003

[关键词] 原发性胆汁性胆管炎; 多发性骨髓瘤; 免疫球蛋白

[引用本文] 田思佳, 李江燕, 魏婷婷, 等. 原发性胆汁性胆管炎伴多发性骨髓瘤 1 例报告[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(6): 781-783. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220767.

### Primary biliary cholangitis associated with multiple myeloma: a case report

TIAN Sijia, LI Jiangyan, WEI Tingting, ZHANG Ting, LIANG Yan\*

Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Key words] primary biliary cholangitis; multiple myeloma; immunoglobulin

[Citation] TIAN S, LI J, WEI T, et al. Primary biliary cholangitis associated with multiple myeloma: a case report[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(6): 781-783. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220767.

**1 病例资料** 患者男, 61岁, 因“多发性骨髓瘤”于2022年1月6日收入我院血液科。患者2020年出现乏力伴上腹不适,  $\gamma$ 谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶升高, 抗线粒体M2型抗体阳性, 外院诊断为原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC), 予每日口服熊去氧胆酸250 mg治疗。2021年10月患者无明显诱因出现颈部、左上肢酸痛不适, 伴左手食指、中指、环指麻木, 于2021年12月至我院骨肿瘤外科就诊, 颈椎增强CT检查示颈椎轻度退变, C<sub>3</sub>椎体血管瘤及C<sub>7</sub>左侧附件转移可能, 于12月11日行全身麻醉下后路颈椎管内外肿瘤切除+重建内固定术。术后病理示C<sub>6/7</sub>椎间孔浆细胞瘤, 免疫组织化学染色示CD38(+), CD138(部分阳性)、CD56(散在+), CD20(-)、特异性细胞周期蛋白D1(-)、多发性骨髓瘤癌基因-1(+), Ig $\kappa$ (-), Ig $\lambda$ (少数散在+), Ki-67(15%+), 上皮膜抗原(少数+), CD19(-), 细胞角蛋白(-), Bcl-2(+), Bcl-6(-), c/Myc(-)。2021年12月14日查自身免疫性肝病抗体谱显示抗线粒体抗体、抗线粒体M2型抗体、抗gp210抗体均为阳性。患者术后恢复良好出院, 术后病理提示浆细胞瘤, 建议血液科复诊, 于2022年1月

6日入住我院血液科。

入院体格检查: 体温36℃, 脉率80 min<sup>-1</sup>, 呼吸频率18 min<sup>-1</sup>, 血压110/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa); 皮肤巩膜无黄染, 无颈静脉怒张, 后颈部见长约7 cm手术瘢痕, 全身无血管蜘蛛痣, 无浅表淋巴结肿大, 双肺呼吸音清, 未闻及干、湿啰音, 心律齐、心界无明显扩大、未闻及明显病理性杂音, 腹部、脊柱及四肢、神经系统无异常。2022年1月6日行骨髓涂片检查, 结果示骨髓有核细胞增生明显活跃, 粒细胞与红细胞比为0.9:1。浆细胞系占5%, 幼稚浆细胞占1%, 浆细胞占4%。粒系增生明显活跃, 各阶段比例大致正常, 形态未见明显异常; 红系增生明显活跃, 分裂相可见, 以中晚幼红细胞增生为主, 形态、比例未见明显异常; 巨核细胞103个, 其中颗粒型巨核细胞80个、产血小板型巨核细胞23个, 血小板散在成小簇可见。2022年1月13日行免疫固定电泳检查结果示IgG $\lambda$ 型。血清蛋白电泳可见 $\gamma$ 区有一M峰, 量为25.57%。Ig定量结果为血清IgG 28.00 g/L(正常参考值7~16 g/L), 血清IgA 0.70 g/L(正常参考值0.7~5.0 g/L), 血清IgM 2.20 g/L(正常参考值0.4~2.8 g/L), 血Ig $\kappa$ -轻链 1.20 g/L(正常

[收稿日期] 2022-10-05

[接受日期] 2023-04-25

[作者简介] 田思佳, 主管技师. E-mail: 854261254@qq.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886072, E-mail: liangyan0829@163.com

参考值 1.7~3.7 g/L), 血 Ig $\lambda$ -轻链 8.23 g/L (正常参考值 0.9~2.1 g/L), 血 Ig $\kappa$ / $\lambda$  比值 0.146 (正常参考值 1.35~2.65), 血清 IgE 7.57 IU/mL (正常参考值 0~100 IU/mL), 尿 Ig $\kappa$ -轻链 12.20 mg/L (正常参考值 0~8 mg/L), 尿 Ig $\lambda$ -轻链 4.97 mg/L (正常参考值 0~5 mg/L), 尿 Ig $\kappa$ / $\lambda$  比值 2.455 (正常参考值 0.75~4.5)。血常规及生化检查结果示血红蛋白 116 g/L (正常参考值 130~175 g/L), 白蛋白 36.4 g/L (正常参考值 40~55 g/L), 丙氨酸转氨酶 49 U/L (正常参考值 9~50 U/L), 天冬氨酸转氨酶 48 U/L (正常参考值 15~40 U/L),  $\gamma$  谷氨酰转肽酶 118 U/L (正常参考值 10~60 U/L), 乳酸脱氢酶 195 U/L (正常参考值 120~250 U/L), 碱性磷酸酶 256 U/L (正常参考值 45~125 U/L), 血肌酐 51  $\mu$ mol/L (正常参考值 57~111  $\mu$ mol/L),  $\beta$ 2 微球蛋白 3.24 mg/L (正常参考值 1.0~3.0 mg/L), 钙 1.69 mmol/L (正常参考值 2.11~2.52 mmol/L)。

2022年1月9日行PET-CT检查结果显示:(1)颈椎骨髓瘤术后,术区软组织 $^{18}$ F-氟代脱氧葡萄糖( $^{18}$ F-fluorode-oxyglucose, FDG)不摄取,考虑术后反应性改变;膈上剑突左后方粗条状肿大淋巴结,最大径33 mm $\times$ 11 mm $\times$ 33 mm, FDG摄取增高,最大标准摄取值为2.76,骨髓瘤转移不能除外。(2)左下肺少许陈旧灶。(3)肝脏小囊肿。(4)脊柱退行性变。(5)脑显像未见明显异常。腹部超声检查示肝脏实质回声增粗。

综合患者病情和各检查结果诊断为多发性骨髓瘤 IgG $\lambda$ 型 DS分期 IA期, ISS分期 I期。2022年1月7日起经RVD方案(来那度胺、硼替佐米和地塞米松)化疗,辅以护胃、保肝、止吐、保骨、营养神经等对症支持治疗后病情稳定,无其他不适,于2022年1月13日出院。

**2 讨论** PBC是一种以肝内胆管上皮细胞损伤为主要特征的自身免疫性肝病,病因和发病机制尚不完全清楚。PBC的发病率为0.33/10万~5.8/10万,约50%的PBC患者无症状或仅有轻微的肝功能改变<sup>[1]</sup>。本例患者碱性磷酸酶、 $\gamma$ 谷氨酰转肽酶等生化指标明显升高,抗线粒体抗体、抗线粒体M2型抗体、抗gp210抗体均为阳性,影像学检查排除肝内外胆管梗阻及肝占位等病变,根据《原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)》<sup>[2]</sup>,该患者PBC诊断明确。

多发性骨髓瘤多发生于中老年人,是一种浆细胞

恶性增殖性疾病,占新发肿瘤的2%、血液系统恶性肿瘤的10%,男性患病比例高于女性<sup>[3]</sup>。大部分多发性骨髓瘤病例伴有单克隆Ig分泌,最终导致器官或组织损伤。多发性骨髓瘤的临床表现复杂多样,临床上误诊率高达40%~50%<sup>[4]</sup>。有研究显示,年龄>50岁是多发性骨髓瘤预后不良的独立预测指标<sup>[5]</sup>,对于中老年患者应早发现、早治疗。

PBC伴发多发性骨髓瘤临床罕见,国内外相关研究报道较少。美国一项对4 501 578名男性老兵随访1~27年的回顾性研究显示,仅有10例PBC患者发生多发性骨髓瘤<sup>[6]</sup>。瑞典一项对19 112例多发性骨髓瘤患者的研究中,仅1例多发性骨髓瘤患者与PBC有关<sup>[7]</sup>。通过PubMed及万方数据库进行文献检索,共检索到15例PBC并发多发性骨髓瘤的病例报道,其中男4例、女11例,平均年龄58.6(45~71)岁, IgG $\lambda$ 型5例、IgG $\kappa$ 型4例、IgA $\kappa$ 型2例、Ig $\lambda$ 轻链型2例、IgA $\lambda$ 型1例、IgM $\kappa$ 型1例<sup>[8-20]</sup>。本例患者在确诊PBC后2年发生多发性骨髓瘤,根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》<sup>[21]</sup>诊断为IgG $\lambda$ 型。

多发性骨髓瘤与PBC发病机制上的关联有待进一步探讨,可能的原因包括:(1)PBC产生的多克隆抗体发展为单克隆Ig血症,与抗原的慢性刺激有关。(2)PBC作为一种自身免疫病,细胞和体液免疫功能紊乱导致抑制和清除肿瘤细胞的免疫监视功能受损<sup>[16]</sup>。临床工作中对于初诊及随访的PBC患者,应注意监测Ig水平、血清蛋白电泳及免疫固定电泳,警惕多发性骨髓瘤的发生。

## [参考文献]

- [1] GALOOSIAN A, HANLON C, ZHANG J, et al. Clinical updates in primary biliary cholangitis: trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches[J]. J Clin Transl Hepatol, 2020, 8(1): 49-60. DOI: 10.14218/JCTH.2019.00049.
- [2] 中华医学会肝病学会.原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(1): 35-41.
- [3] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2020, 95(5): 548-567. DOI: 10.1002/ajh.25791.
- [4] 陈云峰,葛亮,沈建江.免疫固定电泳及免疫球蛋白定量在多发性骨髓瘤诊断和分型中的应用[J].中国实

- 验诊断学,2016,20(11):1881-1883.
- [5] ZHANG L, QI J Y, QI P J, et al. Comparison among immunologically different subtypes of 595 untreated multiple myeloma patients in northern China[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, 10(3): 197-204. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.031.
- [6] BROWN L M, GRIDLEY G, CHECK D, et al. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders[J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3388-3394. DOI: 10.1182/blood-2007-10-121285.
- [7] LINDQVIST E K, GOLDIN L R, LANDGREN O, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study[J]. *Blood*, 2011, 118(24): 6284-6291. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347559.
- [8] EL DIRANI M, NAGARATNAM J M, KHOLOKI S. Factors explaining the coincidence of smoldering multiple myeloma and primary biliary cholangitis: a case report[J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e26830. DOI: 10.7759/cureus.26830.
- [9] CARVALHO L M, BACHOUR P, MENEZES Y, et al. Lambda light chain multiple myeloma in a patient with primary biliary cholangitis: association or mere coincidence?[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(11): e846-e849. DOI: 10.1016/j.clml.2020.06.013.
- [10] 孙媛媛,边赛男,张奉春.原发性胆汁性胆管炎并发浆细胞病患者临床特点[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2017, 11(2): 126-130. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2017.02.005.
- [11] SAKA B, KALAYOGLU-BESISIK S, OZTURK G B, et al. Primary biliary cirrhosis and IgG- $\kappa$  type multiple myeloma both respond well to vincristine, adriamycin and dexamethasone: is there a pathogenic relationship? [J]. *J Formos Med Assoc*, 2008, 107(2): 185-190. DOI: 10.1016/S0929-6646(08)60133-3.
- [12] LAZZARO A, BERNUZZI P, ARCARI A, et al. A singular case of multiple myeloma and primary biliary cirrhosis strictly associated in pathogenesis and response to alkylating therapy[J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(7): 557. DOI: 10.1002/ajh.20586.
- [13] RODRÍGUEZ-LEAL G A, MORAN-VILLOTA S, ARISTA-NASR J, et al. Case report of multiple myeloma and hypothyroidism in primary biliary cirrhosis[J]. *Rev Invest Clin*, 1997, 49(3): 215-20.
- [14] AKASHI Y, YOSHIZAWA N, KUBOTA T, et al. Primary biliary cirrhosis complicated with Sjögren syndrome and multiple myeloma. A case report[J]. *Nephron*, 1996, 73(4): 730-732. DOI: 10.1159/000189181.
- [15] AMAKASU H, KANNO A, ABE M. Multiple myeloma occurring in early stage primary biliary cirrhosis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 1993, 169(3): 197-203. DOI: 10.1620/tjem.169.197.
- [16] KANEKO H, ENDO T, SAITOH H, et al. Primary biliary cirrhosis associated with multiple myeloma[J]. *Intern Med*, 1993, 32(10): 802-805. DOI: 10.2169/internalmedicine.32.802.
- [17] FUJII H, YASHIGE H. [Multiple myeloma of IgG- $\lambda$  type associated with asymptomatic primary biliary cirrhosis][J]. *Rinsho Ketsueki*, 1989, 30(10): 1886-1891.
- [18] WASHIO M, TSUJI H, MURAI K, et al. [A case of asymptomatic primary biliary cirrhosis associated with multiple myeloma and atrophic thyroiditis][J]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 1987, 76(4): 528-532. DOI: 10.2169/naika.76.528.
- [19] YAMADA T, MIYASAKA N, NISHIDO T, et al. A case of gastric plasmacytoma associated with Hashimoto's disease, primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome[J]. *Jpn J Clin Immunol*, 1984, 7(2): 118-124. DOI: 10.2177/jsci.7.118.
- [20] BLADÉ J, MONTSERRAT E, BRUGUERA M, et al. Multiple myeloma in primary biliary cirrhosis[J]. *Scand J Haematol*, 1981, 26(1): 14-18. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1981.tb01618.x.
- [21] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5): 341-346. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200304-00179.