

- management of choledocholithiasis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(1):34
- [3] 傅培彬, 张圣道, 戴坤扬, 等. 以胆石剖面结构及化学成分为基础的结石分类法[J]. *中华外科杂志*, 1984, 22(5):258
- [4] Shabanzadeh D M. Incidence of gallstone disease and complications[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(2):81
- [5] 施维锦. 胆道外科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1993:150
- [6] Qiao T, Ma R H, Luo X B, et al. The systematic classification of gallbladder stones[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e74887
- [7] 石景森, 王炳煌. 胆道外科基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003:467
- [8] Lamanna A, Maingard J, Bates D, et al. Percutaneous transhepatic laser lithotripsy for intrahepatic cholelithiasis: a technical report[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2019, 63(6):758
- [9] Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(3):276
- [10] 李兆申. 现代消化病药物治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2005:448
- [11] Chen H, Jorissen R, Walcott J, et al. Incidence and predictors of common bile duct stones in patients with acute cholecystitis: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *ANZ J Surg*, 2020, 90(9):1598
- [12] Tsai H M, Lin X Z, Chen C Y, et al. MRI of gallstones with different compositions[J]. *Am J Roentgenol*, 2004, 182(6):1513
- [13] Ukaji M, Ebara M, Tsuchiya Y, et al. Diagnosis of gallstone composition in magnetic resonance imaging: *in vitro* analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2002, 41(1):49
- [14] Shen T, Lin C, Yang Z, et al. Presence of free radicals in pigment gallstone *in vivo*[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1996, 109(6):446
- [15] Erden A, Haliloğlu N, Genç Y, et al. Diagnostic value of T1-weighted gradient-echo in-phase images added to MRCP in differentiation of hepatolithiasis and intrahepatic pneumobilia [J]. *Am J Roentgenol*, 2014, 202(1):74

(2020-11-18 收稿)

文章编号 1006-8147(2021)03-0304-03

病例报告

以喉炎为首发临床表现的原发性浆细胞白血病 1 例并文献复习

蔡媛媛, 周慧芳

(天津医科大学总医院耳鼻喉科, 天津 300041)

关键词 喉炎; 原发性浆细胞白血病; 造血干细胞移植

中图分类号 R559

文献标志码 B

浆细胞白血病(plasma cell leukaemia, PCL)是一种罕见的、具有高度侵袭性的特殊类型的白血病^[1]。多数患者在诊断时即存在多种预后不良因素, 疾病进程快、对常规化疗的反应差、生存期短, 因此, 应及早发现并给予强化化疗方案进行治疗, 必要时进行自体造血干细胞移植, 年轻人亦可以考虑异体干细胞移植^[2-3]。由于 PCL 的低发病率, 目前关于该疾病的报道主要来源于个案报道和小样本的回顾性研究^[2]。现报道以喉炎为首发临床表现的原发性浆细胞白血病(PPCL)1 例, 以期提高临床医生对全身系统疾病与局部组织器官异常表现的联系的重视。

1 病例介绍

患者, 女, 39 岁, 以“喉痛 20 d, 加重伴声嘶 5 d”收入耳鼻喉科。患者曾于外院接受对症治疗 7 d, 上述

症状持续存在, 故来院就诊。查血常规提示白细胞明显增多, 中度贫血; 喉镜示双侧声门下黏膜红肿明显。入院查体: 体温 36.3℃, 脉搏 116 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 130/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa); 贫血貌, 全身皮肤黏膜无黄染、皮疹、出血点、瘀斑。浅表淋巴结未触及肿大。双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心律齐, 无杂音。腹软, 无压痛, 肝脾肋下未及, 双下肢无浮肿。予莫西沙星抗感染、布地奈德雾化、孟鲁斯特钠及桉柠蒎对症治疗 7 d。患者仍有声嘶、刺激性干咳等不适。

复查实验室检查结果如表 1~4。喉镜检查声门下黏膜肿胀; 全身骨扫描检查考虑血液系统疾病骨骼改变。骨髓细胞学(髂骨)显示骨髓增生极度活跃, 形态单一的小至中大细胞弥漫增生, 免疫组化染色 CD38、CD138 弥漫阳性, CyclinD1 部分阳性, CD20、CD3、CD79α、CD56、TdT、CK、Lysozyme、MPO、

作者简介 蔡媛媛(1993-), 女, 硕士在读, 研究方向: 耳鼻喉科; 通信作者: 周慧芳, E-mail: zyyzhf@163.com。

CD163、TdT、CD117、CD34、CD61、CD235 α 阴性;轻链限制性表达(Lambda 阳性、Kappa 阴性),结果高度提示 PCL。骨髓细胞学图文报告发现,骨髓及外周血淋巴样浆细胞增多。染色体及基因检测结果染色体监测报告未见分裂相。WM 相关基因未见明显异常。CD79B 基因突变分析不具有病理意义。根据患者的相关实验室检查结果,临床诊断为原发性浆细胞白血病。

治疗经过:PAD 方案化疗(具体方案为:硼替佐米 2 070 μg 皮下 D1、D4、D8、D11;地塞米松 20 mg 静滴 D1、D2、D4、D5、D8、D9、D11、D12;多柔吡星脂质体 40 mg D4),辅以保肝、护心、抑酸、碱化、止吐等治疗,予保骨、营养神经、抗感染等支持治疗,每周复查血常规、肝肾功能等。定期复查超声心动图、胸部 CT、腹部超声、腹部淋巴结及全身浅表淋巴结超声等。1 个疗程结束后,骨髓穿刺检查提示 PCL 完全缓解。该方案巩固治疗 7 个疗程,骨髓分类检查示 PCL CR 骨髓象。

表 1 血液分析结果

项目	结果	参考值
白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	13.61	3.50~9.50
红细胞($\times 10^{12}/\text{L}$)	2.84	3.80~5.10
血红蛋白(g/L)	82.00	115.00~150.00
血小板($\times 10^9/\text{L}$)	128.00	125.00~150.00

表 2 尿液分析结果

项目	结果	参考值
尿白蛋白	+	-
尿白蛋白计算结果(mg/24 h)	1 534.00	30.00~150.00
尿蛋白定量(mg/dL)	59.00	

表 3 生化检查结果

项目	结果	参考值
谷丙转氨酶(U/L)	17.00	5.00~40.00
谷草转氨酶(U/L)	19.00	8.00~40.00
总蛋白(g/L)	61.00	62.00~85.00
白蛋白(g/L)	36.00	35.00~55.00
球蛋白(g/L)	25.00	20.00~40.00
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	7.00	3.40~20.00
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	2.10	0.10~6.80
钾(mmol/L)	4.00	3.50~5.30
钠(mmol/L)	142.00	136.00~145.00
氯(mmol/L)	106.00	96.00~108.00
钙(mmol/L)	2.33	2.15~2.55
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	50.00	44.00~115.00
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	499.00	140.00~414.00
β_2 微球蛋白(mg/L)	1.49	0.80~2.90

表 4 免疫相关检查

项目	结果	参考值
免疫球蛋白 A(mg/dL)	31.70	82.00~453.00
免疫球蛋白 G(mg/dL)	362.00	751.00~1 560.00
免疫球蛋白 M(mg/dL)	11.10	46.00~304.00
补体 C3(mg/dL)	59.00	79.00~152.00
补体 C4(mg/dL)	9.15	16.00~38.00
轻链 KAP(mg/dL)	299.00	629.00~1 350.00
轻链 LAM(mg/dL)	391.00	313.00~723.00
α_2 球蛋白(%)	8.40	8.50~14.50
β_1 球蛋白(%)	3.30	4.70~7.20
γ 球蛋白(%)	22.40	9.20~18.20
蛋白	阳性	阴性
κ 轻链	阴性	阴性
λ 轻链	阳性	阴性
血清蛋白电泳	发现疑似 M 蛋白带	

2 讨论

Fernández de Larrea 等^[2]首次将表现为外周血中浆细胞持续性异常增加的疾病命名为 PCL。目前国际骨髓瘤工作组(IMWG)和 WHO(2017)公认的 PCL 的诊断标准为:当外周血中克隆性浆细胞的绝对计数 $>2 \times 10^9/\text{L}$,或 PC 占外周血有核细胞总数的 20%或以上,以上 2 点任意满足 1 点即可诊断为 PCL^[1]。但是,某些显著暴露治疗和骨髓功能不良的患者可能存在白细胞基线低,不符合绝对标准,但可能符合百分比标准^[2]。一项针对国内 22 名 PCL 患者进行回顾性分析的研究发现,患者外周血浆细胞数量的中位数为 $1.64 \times 10^9/\text{L}$,远低于其他报道结果($3.93 \times 10^9/\text{L} \sim 9.20 \times 10^9/\text{L}$),骨髓浆细胞大量增殖,占比约 62%,也远低于其他报道结果(78%~90%)^[4]。另据报道,当外周血克隆性浆细胞占有核细胞的 5%,或绝对计数 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 时,若没有及时治疗,则将很快进展为 PPCL。所以,降低诊断标准,早期干预从而改变其自然病程^[2-3,5]。

国内报道 PCL 患者发病中位年龄较国外小,发病无性别差异^[3]。根据有无多发性骨髓瘤(multiple-myeloma, MM)病史可将 PCL 分为 PPCL 和继发性浆细胞白血病(SPCL),SPCL 常常是 MM 病情进展的终末阶段^[1-2]。浆细胞的典型标志(CD38 和 CD138)在 MM 和 PPCL 中几乎 100%表达^[1,6]。PPCL 骨髓浆细胞百分比、血清乳酸脱氢酶、 β_2 -微球蛋白、肌酐水平较高,血清和尿蛋白电泳亦可发现单克隆免疫球蛋白^[2-3]。通常 PPCL 患者起病急、进展快,常见临床表现为面色苍白、发热、出血、乏力、脾脏肿大、浅表淋巴结肿大、骨痛等^[2,7]。本例患者以喉痛、声嘶等急性喉炎为首发临床表现就诊,经消炎、抗感染等规范化综合治疗,患者症状未见明显改善,故考虑为

全身系统性疾病在喉部的异常表现,进而完善相关检查,诊断为 PPCL。由此提示临床工作者,局部组织器官疾病既有相对独立的一面,也有同全身系统性疾病密切联系的另一面,全身系统性疾病不可避免不同程度反映在局部组织器官,反之,通过局部组织器官的异常,亦可发现和诊断全身系统性疾病。

肿瘤溶解综合征在此类患者治疗中并不少见,为防止出现肿瘤溶解综合征出现代谢紊乱及器官衰竭,因此,必须定期复查,监测患者的血清尿酸、钙、磷、钾和血清肌酐水平等指标^[1-2,4]。患者可出现重度贫血、高钙血症或凝血功能障碍。PPCL 患者常发生髓外浸润,受累器官包括肾、肺、心脏、脾、胸膜、中枢神经系统等^[2,9]。本例患者胸 CT 示右肺下叶背侧胸膜局部增厚,右下叶胸膜下少量磨玻璃密度影,需积极随访复查以除外髓外浸润。

PPCL 患者浆细胞表面未表达 CD56,预示着患者预后较差^[4]。细胞遗传学研究表明,超过 80% 的 PCL 患者有二倍体或二倍体细胞,这与预后不良有关^[2]。本例患者浆细胞未表达 CD56,预示患者预后差,但患者未检出具有病理意义的基因突变,染色体检查亦未见明显异常,因此,需密切随访。

PPCL 起病症状多样,进展快,涉及多种分子生物学通路异常,目前仍常规使用 MM 的治疗方案用于治疗 PPCL。硼替佐米作为经典的蛋白酶体抑制剂,联合化疗可迅速降低 PPCL 的肿瘤负荷和减少并发症。综合目前研究而言,硼替佐米联合地塞米松的诱导方案(VRD/PAD/VCD)可作为一线治疗,更可显著提高总反应率,延长患者总生存期^[3,5,8]。本例患者接受为期 7 个疗程的 PAD 方案治疗,获得完全缓解。

据报道,部分患者早期见效快,但亦可频繁复发,这也是治疗 PPCL 的挑战之一^[1]。早在 2008 年,梅奥诊所即报道了接受自体造血干细胞移植(ASCT)的患者 OS(34 个月)长于单纯接受化疗的患者(11 个月),并建议 PCL 患者尤其是年轻患者应该积极及时接受自体或者异体造血干细胞移植^[7]。根据欧洲骨髓移植工作组对 272 例 PPCL 患者的回顾

性分析发现,接受骨髓移植的 PCL 患者获得 CR 的概率高于 MM 患者(分别是 25.5%和 11.9%)^[2]。2016 年,法国的一项前瞻性研究比较分析发现相比于仅接受硼替佐米联合地塞米松、多柔吡星或环磷酰胺方案诱导化疗的患者,化疗后再联合自体干细胞移植的患者,后者的总有效率高达 69%,OS 长达 36.3 个月^[9]。新的综述建议,所有在 3~4 个周期的诱导治疗后获得显著反应的患者,若条件允许,均应进行 ASCT^[3]。虽然本例患者目前完全缓解,但是不排除其病情仍有复发、恶化的可能性,已向患者及其家属告知干细胞移植的可能性和必要性。

对于 PPCL,放宽诊断标准,继续深入进行基础研究,基于分子生物学通路的更精准的靶向治疗及免疫治疗联合干细胞移植治疗,应为今后的发展方向。

参考文献:

- [1] Gundesen M T, Lund T, Moeller HEH, et al. Plasma cell leukemia: definition, presentation, and treatment[J]. *Curr oncol rep*, 2019, 21(1):8
- [2] Fernández de Larrea C, Kyle R A, Durie B G, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group [J]. *Leukemia*, 2013, 27(4):780
- [3] 王欢, 李建勇, 孙超, 等. 原发浆细胞白血病诊疗进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(6):1837
- [4] Peijing Q, Yan X, Yafei W, et al. A retrospective analysis of thirty-one cases of plasma cell leukemia from a single center in China[J]. *Acta haematol*, 2009, 121(1):47
- [5] Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S, et al. Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group[J]. *Blood cancer J*, 2018, 8(3):31
- [6] 李玲义, 吴涛, 薛锋, 等. 以乏力伴发热为首发临床表现的原发性浆细胞白血病一例并文献复习[J]. *中国医师进修杂志*, 2018, 41(12):1129
- [7] Tiedemann R E, Gonzalez-Paz N, Kyle R A, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia[J]. *Leukemia*, 2008, 22(5):1044
- [8] Jung S H, Lee J J, Kim K, et al. The role of frontline autologous stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study(KMM160)[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45):79517

(2020-10-11 收稿)

(上接第 295 页)

- 究进展[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2019, 42(5):441
- [9] Dang Q, Li C G, Jin X X, et al. Heparin as a molecular spacer immobilized on microspheres to improve blood compatibility in hemoperfusion[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 205:89
 - [10] 尹亮泉. 几种血液灌流吸附剂医用性能比较研究[J]. *系统医学*, 2017, 2(3):20
 - [11] 柴涛, 李忠心, 史亚男. 不同血流量血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者皮肤瘙痒, 不安腿综合征发生率的影响[J]. *中国医刊*, 2020, 55(7):744
 - [12] Kutsuki H. Beta2-Microglobulin-selective direct hemoperfusion column for the treatment of dialysis-related amyloidosis[J]. *Biochim*

Biophys Acta, 2005, 1753(1):141

- [13] Pinto V L, Wenderfer S E, Morris J, et al. Treatment of severe amlodipine toxicity with molecular adsorbent recirculating system[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(2):346
- [14] 李长, 黄朝兴. 不同血液净化方式对终末期尿毒症患者的中大分子毒素的清除效果[J]. *数理医药学杂志*, 2018, 31(10):1433
- [15] 苏芝军, 韦琴. 血液灌流辅助血液透析清除尿毒症患者中, 中大分子毒素的效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(6):59
- [16] 李娟. 血液灌流联合血液透析治疗 35 例尿毒症疗效分析[J]. *医学食疗与健康*, 2019, (15):51

(2020-10-19 收稿)