



栏目主编 梁占国

# 以关节炎为首发表现的浆细胞病

## 血清阴性关节炎并伴皮疹、肾脏受累、炎性指标增高,警惕多发性骨髓瘤

▲ 北京大学人民医院风湿免疫科 李玉慧

### 病例分享

**主诉** 女性, 50岁, 主因“反复多关节肿痛7年, 耳廓部分脱落1年”于2014年3月21日入院。

**现病史** 患者7年前无诱因出现双手中指近端指间关节肿痛, 渐累及双手近、远端指间、腕、掌指关节, 晨僵约1h, 曾在当地诊断“类风湿关节炎(RA)”, 口服洛索洛芬钠60mg/d治疗, 上述关节肿痛可减轻。停药后反复, 渐出现近端指间关节畸形。

5年前无诱因面部、颈部散在瘀斑, 双手指、鼻尖部、耳部遇冷后变紫, 渐累及双侧大腿, 部分融合成片。同时出现双侧耳廓刺痛, 夜间明显, 无听力下降、耳部分泌物溢出。自述曾多次在当地输注糖皮质激素治疗, 皮疹数日后消退, 常反复。

2年前求诊于当地医院, 完善HGB 90g/L, 抗核抗体(ANA)、抗可提取性核抗原(ENA)抗体、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体均阴性, 骨髓细胞学提示浆细胞比例较高(7.5%), 考虑“RA”, 口服泼尼松10mg qd、沙利度胺50mg qd, 患者关节肿痛、皮疹减轻。连续服用4个月自行停药, 症状反复, 间断服用中药及输注地塞米松控制, 关节疼痛、皮疹减轻。

1年前出现双侧耳廓上端部分坏死, 局部有渗液、出血, 未治疗, 致数月后双侧耳廓上端部分脱

落。4月前双侧耳廓病变加重, 近耳垂处出现坏死, 同时甲周、指端、双手掌出现散在点状暗红色丘疹, 压之不褪色; 并出现平路行走15min气促、心悸, 休息后可缓解, 无胸前区压榨感, 无端坐呼吸、双下肢肿。

**既往史** 30年前因“头晕、乏力”在当地医院行骨穿提示“缺铁性贫血”, 经补铁治疗后好转。对鸡蛋、海鲜过敏。

**体格检查** 心率96次/min, 律不齐。双侧耳廓外侧上端部分脱落, 近耳垂处耳廓外侧部分皱缩, 呈黑褐色, 边界清楚, 无渗液、破溃。左手第1指、右手第1、2、3指甲周、指端、双手掌散在点状暗红色丘疹, 双侧大腿散在暗褐色瘀斑, 内侧区明显, 压之不褪色(图1~4)。

**辅助检查** 血常规: WBC 10.58x10<sup>9</sup>/L, HGB 101g/L(↓)。尿常规: PRO(++), 免疫3(血): kappa轻链2240mg/dl(↑), Kappa/Lambda(总)6.93(↑), Coombs试验(++), 冷球蛋白(+), 免疫8: IgA、IgG、IgM正常, CRP

13.60mg/L(↑)。蛋白电泳(血清): α1球蛋白: 10.7%(↑), β2球蛋白: 2.9%(↓), 血M蛋白、IgG、Kappa, 尿M蛋白阴性。抗CCP、AKA、APF、GPI、ANA、抗ENA抗体、ANCA、抗dsDNA抗体、LAC、免疫3(尿)、辅助性T细胞亚群、血清IgE、贫血组合、甲功7项未见异常。骨髓涂片: 浆细胞比例增高(10%, 图5)。骨髓活检提示: 骨髓增生性改变。白血病免疫分型单抗: CD38st+CD138+细胞占2.45%, CD45、CD38、cKappa、CD138、CD56、CD9、CXCR4、CD200表达, 为异常克隆性浆细胞。CD20+B细胞占0.78%, Kappa+/Lambda+正常, 表型正常。双手X线片: 双手多发指骨骨端边缘可见大小不等的囊状骨缺损, 相应指间关节间隙变窄, 周围软组织肿胀(图6)。超声心动图: 二尖瓣轻度反流, 肺动脉收缩压42mmHg。心电图示: 窦性心律, 频发室性早搏。

**诊治经过** 患者最终确诊为多发性骨髓瘤、冷球蛋白血症、肺动脉高压。予BCD方案化疗, 具体为: 万珂2.0mg d1、8、15、22, 环磷酰胺0.4g d1、8、15、22, 地塞米松10mg d1、2、8、9、15、16、22、23, 后化疗3疗程, 症状好转, 随访1年, 病情无复发。远期预后有待长期随访观察。



图1 患者双手关节畸形



图2 患者耳部病变



图3 患者指端皮肤破溃结痂, 大小鱼际点片状红斑



图4 患者双侧大腿散在暗褐色瘀斑

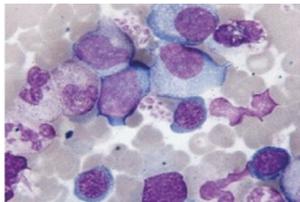


图5 骨髓涂片可见浆细胞比例升高



图6 患者双手X线可见指骨关节面下囊性变, 指间关节间隙变窄

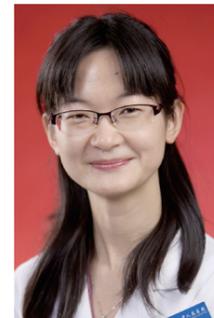
### 诊治思考

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞克隆性增生的恶性肿瘤, 是以单克隆免疫球蛋白升高为特征的恶性浆细胞增殖性疾病。国内研究发现, MM出现关节炎者仅4.7%。查阅国内外文献发现, 以关节炎为首发表现的MM病例也仅11例。

该例为以多关节炎为首发表现的MM患者, 影像学检查提示关节间隙变窄、骨缺损等

RA改变, 但其RA相关自身抗体检测均阴性, 伴有面部、颈部红色皮疹, 耳廓部分缺损, 与典型RA不符, RA难以解释患者病情全貌。进一步检查, 血Kappa链升高, 冷球蛋白阳性, 血M蛋白阳性, 鉴定为IgG kappa型, 骨髓浆细胞比例10%, MM诊断明确。

由此可见, 对于不典型RA, 应首先排除肿瘤、感染及血液系统



李玉慧 主治医师

疾病, 风湿免疫专科医生亦应在规范化培训的基础上, 熟练掌握并灵活运用风湿病诊断标准。

### 血清阴性 RA 诊断需慎重

有文献报道, 血清阴性RA约占12.1%, 此类患者以肩关节、肘关节、膝关节及腕关节受累为主要特征, 且以非对称性大关节受累为主, 对称性手足小关节受累相对少见。同时免疫球蛋白升高水平比自身抗体阳性RA平均水

平低。本例患者虽自身抗体阴性, 但小关节受累为主, 有别于血清阴性RA。此外, 对血清阴性RA诊断应慎重按Gran及Husby建议标准: 符合1987年美国风湿病学会RA诊断标准中的5条、存在骨侵蚀、病程大于3年、连续3

次RF阴性。同时还应注意5条排除标准: 骶髂关节炎和(或)脊柱炎; 银屑病; 炎症性肠病; 1987年美国风湿病学会RA诊断标准中需要排除的疾病; 一级亲属中有银屑病、强直性脊柱炎、Reiter综合征或炎症性肠病家族史。

### 六成以上多发性骨髓瘤患者存在肾脏受累

RA患者肾损害少见, 发病机制主要为RA原发性肾损害、血管炎、继发性肾淀粉样变和药物性肾损害等。

药物被认为是RA肾脏损害常见原因, 包括非甾体抗炎药及改善病情抗风湿药, 如金制

剂、青霉素、环孢素A等药物。

肾损害最常表现为肉眼或镜下血尿伴有少量蛋白尿或者血肌酐水平升高, 但是大部分症状在停药后即可消失。

本例患者在发病初

期未长期应用上述药物情况下即出现明显的尿蛋白或肾功能异常, 与常见RA不符。而文献报道, 60%~90% MM患者有肾脏受累, 本例患者出现尿蛋白, 可能与浆细胞病密切相关。

### 多发性骨髓瘤出现关节炎的病因

综合文献报道, 考虑MM出现关节炎的原因可能为:

☆ MM常继发淀粉样变(6%~15%), 淀粉样物质可积聚在关节、关节囊及关节软骨下, 出现类似RA和腕管综合征的症状。此外, 淀粉样物质积聚在关节周围软组织可出现肩垫征;

☆ 代谢性因素亦为关节炎的主要原因之一, 瘤细胞代谢产物尿酸盐结晶在关节沉积可导致

痛风样关节炎发作;

☆ 单克隆免疫球蛋白在关节腔沉积是另一重要原因, Jorgensen曾经报道9例浆细胞病患者, 病程中出现类似RA关节肿痛, 最终在关节组织中找到单克隆的γ-球蛋白;

☆ 目前研究证实, 参与MM发病的主要细胞因子为IL-1、IL-6、TNF-β等, 而这些细胞因子部分也参与了RA发病。因此,

Ardalan推断类似的细胞因子, 在MM出现RA样关节症状中起了重要作用。

本例患者从发病至确诊历经7年, 所以免疫科、血液科及骨科医师应提高对该病的认识。对于RA, 尤其是伴有皮疹、肾脏受累、炎性指标明显增高的患者, 应警惕MM可能, 及时行尿M蛋白、骨髓穿刺等相关检查, 以助诊断。