

# 高原地区多发性骨髓瘤伴高淀粉酶患者 1 例分析

李胜学<sup>1</sup>, 王晓莉<sup>1</sup>, 丛萌倩<sup>1</sup>, 殷玉娟<sup>2</sup>

(青海大学附属医院, 1. 检验科, 2. 血液科, 青海, 西宁, 810001)

**摘要:** 多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞疾病,临床常表现为骨痛、贫血等症状。目前,关于恶性肿瘤合并高淀粉酶血症文献报道渐多,但多见于胃癌等肿瘤,MM伴高淀粉酶血症临床较少见,高原地区尚未发现。MM伴高淀粉酶血症患者因临床表现复杂,治疗尚无标准方案,未发现达雷妥尤单抗药物联合使用的文献报道。根据首例高原地区MM伴高淀粉酶血症的回顾分析结果,建议高原地区临床医生将淀粉酶水平作为MM患者病情严重程度的敏感指标,以降低MM的误诊率,并提供一种MM伴高淀粉酶血症疾病中新的治疗方案。

**关键词:** 多发性骨髓瘤; 高淀粉酶血症; 高原; 达雷妥尤单抗

中图分类号: R 733.3; R 446; R 453 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)05-103-04 DOI: 10.7619/jcmp.20232718

## Multiple myeloma with high amylase in high altitude areas: a case report

LI Shengxue<sup>1</sup>, WANG Xiaoli<sup>1</sup>, CONG Mengqian<sup>1</sup>, YIN Yujuan<sup>2</sup>

(1. Laboratory Department, 2. Hematology Department, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810001)

**Abstract:** Multiple myeloma (MM) is a malignant plasmacyte disease that often presents with symptoms such as bone pain and anemia. Currently, there is an increasing number of literature reports on malignant tumors combined with hyperamylasemia, but this is more common in tumors such as gastric cancer, and MM with hyperamylasemia is clinically rare and has not been found in plateau areas. Due to the complex clinical manifestations of MM patients with hyperamylasemia, there is no standard treatment therapy. There is no literature report on the use of daratumumab in combination. Based on the results of the retrospective analysis of the first case of MM with hyperamylasemia in a plateau area, it is recommended that clinicians in plateau areas take amylase level as a sensitive indicator to evaluate the severity of MM in order to reduce the misdiagnosis rate of MM and provide a new treatment option for the promotion and application of MM with hyperamylasemia.

**Key words:** multiple myeloma; hyperamylasemia; plateau; daratumumab

### 1 临床资料

患者,男,60岁,14年前因腰背部及右下肢疼痛就诊于本院,腰椎核磁共振成像(MRI)结果显示,腰2椎体及右侧椎板骨转移合并腰3椎体病理性骨折,腰3椎体水平椎管狭窄,腰1、腰5椎体骨转移,腰4椎体脂肪浸润,遂就诊于解放军第四军医大学唐都医院行正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT),结果显示,脊柱多处骨代谢异常活跃,考虑骨转移瘤,行腰3椎体病变探查,病理结果显示,腰3椎体内可见细胞骨髓

瘤,肿瘤细胞表达: Lan 链(++)、κ 链(++)、CD20(+),波形蛋白(Vimentin)(++)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)(+/-), Syn(+/-), 不表达CK(-)/EMA(-)/S-100(-)。骨髓细胞学显示,骨髓增生明显活跃,粒细胞系占57%,红细胞系占31%,粒细胞系增生活跃,各阶段细胞形态大致正常;红细胞系增生活跃,成熟红细胞基本正常;幼稚淋巴细胞占0.5%,单核、浆细胞形态未见异常;全片巨核细胞141个,血小板易见;未见寄生虫和特殊细胞,最后诊断为增生性骨髓象、多发性骨髓瘤(MM),并予以多次化疗。自觉症

状明显好转后自行停止化疗。2019 年患者出现下肢无力,至青海省第五人民医院住院治疗,行 4 次硼替佐米、沙利度胺联合地塞米松方案,2020 年患者双下肢症状加重,但仍选择口服来那度胺 50 mg/d 治疗。2021 年 4 月因胸痛不耐受至青海省人民医院住院治疗,予以硼替佐米、来那度胺联合地塞米松方案化疗,自诉化疗 3 个周期症状好转后再次中断化疗。近 1 周自觉胸背部疼痛明显加重,遂于门诊进行检查,2022 年 3 月 4 号以“MM”为诊断结果收住入院血液科。既往史:2008 年于唐都医院行腰 3 椎体病变探查植骨内固定术。

辅助检查:骨髓象,有核细胞增生活跃,粒细胞系占比 53.5%,红细胞系占比 22.5%,粒细胞系与红细胞系比值为 2.38,粒细胞系增生活跃,各阶段粒细胞均可见,中晚幼粒细胞占比升高,分叶核占比降低,形态无明显异常。红细胞增生活跃,早幼以下红细胞可见,占比大致正常,形态无明显异常,成熟红细胞呈缙钱状排列。淋巴细胞占 12.5%,网状细胞占比升高,可见吞噬细胞,全片共见巨核细胞 260 个,血小板散在、小堆可见,骨髓瘤洗标占 8%,可见双核瘤细胞,铁染色阳性率 22%。

骨髓活检:区域性骨髓造血细胞增生活跃,容量约占 40%,多区域造血细胞较少,粒细胞和红细胞系增生较活跃,少量淋巴细胞、浆细胞,无明显纤维化,网银染色:MF-0;免疫组织化学法显示有少量异常浆细胞。

诊断意见:骨髓造血组织增生较活跃,主要为髓系三系增生,未见明显浆细胞分布异常,M 蛋白 9.35 g/L。诊断 MM (IgG- $\kappa$  型,国际分期体系分期 III 期, Durie-Salmon 分期 III 期)。

查体:神志清,精神可,全身皮肤黏膜无苍白、黄染及瘀斑,咽部无充血,双侧扁桃体无肿大。双肺呼吸音清,未闻及明显干湿性啰音。心率 84 次/min,心律齐,各瓣膜区未闻及杂音。腹软,全腹无压痛,反跳痛及肌紧张,肝、脾肋下未触及硬结,移动性浊音阴性。双下肢无浮肿。

2022 年 3 月 5 日实验室检查结果如下。血常规:白细胞计数  $3.38 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 140 g/L, 血小板计数  $139 \times 10^9/L$ , 凝血酶原时间 (PT) 9.7 s, 凝血酶时间 (TT) 24.3 s, D-二聚体 (D-D) 1.3 mg/L, 血沉 (ESR) 74 mm/h。尿蛋白 (PRO) 1+, 便常规潜血 1+。生化指标:白蛋白 37.6 g/L, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 19 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 30 U/L, 肌酐

57  $\mu\text{mol/L}$ , 尿素 (UA) 626  $\mu\text{mol/L}$ , 乳酸脱氢酶 333 U/L,  $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶 248 U/L, 血淀粉酶 19 470 U/L, 尿淀粉酶 24 672 U/L, 血脂肪酶 29 U/L,  $\beta_2$  微球蛋白 3.83 mg/L, 免疫球蛋白 IgG 16.6 g/L, IgA 0.51 g/L, IgM 0.26 g/L, 游离血  $\kappa$  轻链 1 217.67 mg/L, 游离血  $\lambda$  轻链 13.64 mg/L, 尿游离  $\kappa$  轻链 730.04 mg/L, 尿游离  $\lambda$  轻链 13.6418.16 mg/L, 血清蛋白电泳 M 蛋白 13.54%, 显示为免疫固定电泳 IgG- $\kappa$  型 M 蛋白血症。髓象:粒细胞系中幼阶段细胞占比升高,晚幼阶段细胞占比低下,各阶段细胞形态大致正常,红细胞系晚幼阶段细胞占比轻度升高,可见轻度类巨幼变;成熟红细胞大小一致,部分细胞呈缙钱状。淋巴细胞、单核细胞形态大致正常。浆细胞占比升高,观察全片可见少量幼稚浆细胞、双核浆细胞。血小板散在,呈簇状分布,数量不少;全片共见巨核细胞 116 个,分类 25 种,包括幼稚型 2 种,颗粒型 11 种,产板型 12 种,未见寄生虫。腮腺 B 超腮腺导管开口无红肿及分泌物;患者予以达雷妥尤单抗治疗,淀粉酶极高,考虑胰腺炎,建议抑酸对症治疗并复查。

2022 年 3 月 9 日实验室检查如下。白细胞计数  $3.83 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 132 g/L, 血小板计数  $153 \times 10^9/L$ , 白蛋白 37.5 g/L, ALT 13 U/L, AST 28 U/L, 肌酐 57  $\mu\text{mol/L}$ , UA 615  $\mu\text{mol/L}$ 。乳酸脱氢酶 347 U/L,  $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶 276 U/L, 血淀粉酶 34 830 U/L, 血脂肪酶 32 U/L, 钾 3.1 mmol/L。痰培养结果为革兰氏阴性杆菌感染,真菌培养结果为阴性。头颅平片检查显示,额部呈片状低密度影,左侧胸膜增厚,考虑慢性支气管炎及肺气肿。右侧第 4、7、11 肋及左侧第 2、7 肋部分骨质不规则增粗,胸 7~9 椎体略扁。检测结果显示,淀粉酶水平 2 次偏高,考虑急性胰腺炎,予以禁食,予以生长抑素抑制胃酸、胰脂肪酶分泌,同时予以头孢他啶、阿米卡星抗感染治疗,待感染控制后,予以达雷妥尤单抗治疗。尿酸偏高建议低嘌呤饮食及多饮水,建议食用含钾丰富的食物。

2022 年 3 月 11 日实验室检查结果如下。白蛋白 38.6 g/L, ALT 13 U/L, AST 28 U/L, 肌酐 69  $\mu\text{mol/L}$ , UA 618  $\mu\text{mol/L}$ 。乳酸脱氢酶 367 U/L,  $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶 290 U/L, 血淀粉酶 42 660 U/L, 血脂肪酶 38 U/L, 钾 4.7 mmol/L。白细胞计数  $3.23 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 130 g/L, 血小板计数  $157 \times 10^9/L$ 。胸腹 CT 结果显示,左侧第 2、3、4 肋骨质毛糙,骨质密度略增高,周围软组织

织包饶,右侧第11肋骨质破坏,周围软组织病灶包饶,右侧第4肋欠光整,双侧多根肋骨、胸骨、左侧肩胛骨、多个胸椎、腰椎、骶椎、双侧髂骨内多发低密度结节,符合MM改变的特征。胰腺脂肪浸润,副脾,腹主动脉及左侧髂动脉管壁钙化斑块形成,患者淀粉酶极高,但腹部无压痛及反跳痛,建议进一步行消化科及肝胆胰科会诊。

会诊意见:患者无腹痛症状,腹部CT平扫显示无明显胰腺形态异常,淀粉酶升高,血脂肪酶正常。暂无需按胰腺炎特殊处理。淀粉酶升高考虑与MM相关。建议上腹部行MRI平扫+增强及病理学检查以排除淀粉样变,动态检测胰腺淀粉酶及尿淀粉酶水平。治疗予以禁食,抑酸、抑酶对症治疗,但淀粉酶指标未见明显下降,说明为患者多次复发后出现的现象,多次复发可以导致髓外病变,包括胰腺浸润,因此可以排除急性胰腺炎的诊断,病理学检查排除淀粉样变。根据会诊意见,予以完善腹腔三维CT检查,并监测胰腺淀粉酶,同时禁食,积极治疗原发病。患者确诊MM 14年,但未规律治疗,此次复发,既往使用来那度胺及硼替佐米副作用较大,现予以达雷妥尤单联合地塞米松、来那度胺进行治疗。

患者2022年3月4—11日诊断为急性胰腺炎后进行治疗,血清淀粉酶居高不降。3月14日经会诊按照MM进行治疗,淀粉酶开始下降。患者腰背疼痛症状明显缓解,血象基本正常,无明显骨髓抑制。2022年6月19日,患者因上腹部疼痛不适3d伴呕血入院,考虑消化道出血,血清淀粉酶开始上升。6月27日患者出院。8月9日患者

仍感右侧肩膀疼痛不适,自觉稍活动受限,腰背疼痛未见明显缓解,血清淀粉酶升高。8月25日,患者右侧下肢无力、腰背部疼痛未见缓解。遂邀请神经内科及脊柱外科会诊,患者腰椎、胸椎骨质破坏严重,考虑可能是化疗后骨髓抑制期,治疗后复发,多脏器衰竭,改用地塞米松+脂质体多柔比星+顺铂+环磷酰胺+依托泊苷+泊马度胺方案治疗。治疗后,血清淀粉酶开始下降至正常水平但因疫情原因治疗中断。2023年2月21日,入院患者自诉颈部疼痛不适,肺部感染且病情危重,建议联合塞利尼索进行化疗,患者拒绝,继续行泊马度胺、伊沙佐米、地塞米松、苯达莫司汀和达雷妥尤单抗进行治疗,但病情持续加重,血清淀粉酶开始升高。2023年3月2日患者出院后死亡。

## 2 文献复习

以“高淀粉酶血症”和“MM”为关键词检索万方和中国知网数据库,以“hyperamylasaemia”和“multiple myeloma”为关键词检索PubMed数据库,检索时间均截至2023年8月,共搜索英文文献3篇,中文文献7篇,10例多发性骨髓瘤患者血清淀粉酶均升高,所检索文献淀粉酶升高患者均未做分型。文献内患者年龄36~82岁,首发症状均明显,其中1例腹胀、呕吐,1例乏力、消瘦、纳差,其余患者均出现明显的腰背、上腹部、胸部、骨骼、全身疼痛。4例患者骨髓瘤分型为IgG-λ,1例为L轻链,1例为IgA-κ,其余4例不详。包括本病例在内的11例患者中,10例患者根据化疗方案进行治疗,其余2例治疗方案不详,见表1。

表1 MM伴高淀粉酶血症文献复习

作者	国家	年龄	性别	首发症状	血清淀粉酶水平/(U/L)	骨髓瘤分型	治疗方案
不详	中国	82岁	男	乏力纳差伴消瘦半年余	1 317.2	不详	不详
徐晗等 <sup>[1]</sup>	中国	63岁	女	胸痛、腹痛	22 743	IgG-λ	地塞米松、沙利度胺
樊慧宇等 <sup>[2]</sup>	中国	62岁	男	骨痛	286	不详	硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松;来那度胺、地塞米松;伊沙佐米、来那度胺、地塞米松
安娜等 <sup>[3]</sup>	中国	70岁	女	腰痛	23 850	IgG-λ	长春新碱+阿霉素+地塞米松;美法仑+地塞米松;来那度胺+地塞米松
熊瑶等 <sup>[4]</sup>	中国	69岁	男	咳嗽、胸痛	1 754	IgG-λ	硼替佐米+地塞米松+沙利度胺
吴小娟等 <sup>[5]</sup>	中国	77岁	女	腰背痛	1 132	IgA-κ	美法仑+地塞米松+沙利度胺
郭茂东等 <sup>[6]</sup>	中国	65岁	男	腹痛	2 306	IgG-λ	硼替佐米+沙利度胺+地塞米松;硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松
PINELLI M等 <sup>[7]</sup>	意大利	79岁	男	腰痛	272	L轻链	环磷酰胺强的松
MISHRA S B等 <sup>[8]</sup>	美国	36岁	男	上腹痛,恶心、呕吐	1 239	不详	不详
NAIR S等 <sup>[9]</sup>	美国	47岁	女	腹胀、呕吐	2 306	不详	美法仑+泼尼松
本病例	中国	60岁	男	胸背部疼痛	19 470	IgG-κ	达雷妥尤+地塞米松+来那度胺;硼替佐米+地塞米松+达雷妥尤+来那度胺;硼替佐米+地塞米松+达雷妥尤;地塞米松+脂质体多柔比星+顺铂+环磷酰胺+依托泊苷+泊马度胺;泊马度胺+伊沙佐米+地塞米松+苯达莫司汀

### 3 讨论

MM 合并高淀粉酶血症患者临床表现复杂多样且无规律性,大部分有明显疼痛症状。本研究病例以腰背痛为主要症状入院治疗。近年来,关于恶性肿瘤伴高淀粉酶血症文献报道渐多,但多见于恶性肿瘤<sup>[10-11]</sup>,高淀粉酶血症亦可见于胰腺疾病及巨淀粉酶血症等,但 MM 伴高淀粉酶血症报道较少。本研究发现,MM 伴高淀粉酶血症在高原地区尚无报道。血清淀粉酶可分为唾液型淀粉酶(S-淀粉酶)和胰腺型淀粉酶(P-淀粉酶),S-淀粉酶和 P-淀粉酶占比分别为 60% 和 40%,大部分 S-淀粉酶由唾液分泌,P-淀粉酶由胰腺分泌。本文检索到的 10 例报道与本病例 MM 患者血清淀粉酶均未做分型,其与报道分型唾液型淀粉酶升高幅度一致。提醒未做分型 MM 伴高淀粉酶血症也具有重要意义,应引起临床医生的注意,尤其是在实验室没有条件做分型的情况下。马法兰联合泼尼松方案和长春新碱、阿霉素联合地塞米松方案是治疗 MM 的标准方案<sup>[12]</sup>,MM 伴高淀粉酶血症患者因其临床表现的复杂性,尚无标准治疗方案,多使用皮质类固醇激素、烷化剂、免疫调节药物、蛋白酶体抑制剂等药物联合治疗,尚未发现达雷妥尤单抗药物联合治疗的文献报道。达雷妥尤单抗是一种靶向 CD38 的人 IgG-κ 单克隆抗体,具有直接抗肿瘤和免疫调节活性作用<sup>[13-14]</sup>。本病例采用达雷妥尤单抗联合治疗方案后,症状明显缓解,且未发生骨髓抑制,淀粉酶呈下降趋势,说明该方案对 MM 伴高淀粉酶患者有效,值得临床医生参考。

大部分 MM 伴高淀粉酶血症患者对化疗不敏感,缓解率及生存率较低,发病机制尚不明确。以往文献报道显示,治疗后淀粉酶均会有所下降,还有报道<sup>[15-16]</sup>认为,血淀粉酶水平与肿瘤密切相关,可作为评估 MM 疾病严重程度及预后敏感性的指标。当 MM 患者伴高淀粉酶血症时,髓外转移风险增高。对患者 1 年淀粉酶水平变化进行记录结果发现,淀粉酶水平可能与病情严重程度密切相关,与文献报道一致。建议高原地区临床医生将淀粉酶水平作为 MM 患者病情严重敏感度的指标,以便为延长患者生存期和治疗提供帮助。

MM 伴高淀粉酶血症同时出现消化系统症状时容易被误诊为胰腺疾病,本病例在前期治疗方案中作为急性胰腺炎进行治疗,治疗后血清和尿淀粉酶水平均未下降,应当引起临床医生重视。通过高原地区首例 MM 伴高淀粉酶血症的 1 年回

顾分析,建议高原地区临床医生可以将淀粉酶水平作为 MM 患者病情严重的敏感指标进行观察。本研究采用达雷妥尤联合治疗 MM 伴高淀粉酶血症,未见相关报道,是一种新的治疗方案,值得临床医生参考。

#### 参考文献

- [1] 徐晗,赵彩芳,李鸽,等. 多发性骨髓瘤伴高淀粉酶血症的临床分析[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(12): 2012 - 2014.
- [2] 樊慧宇,李增军,赵耀中,等. 产淀粉酶型多发性骨髓瘤伴克隆演变一例[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(10): 878.
- [3] 安娜,谢亚萍,徐颖,等. 多发性骨髓瘤合并高淀粉酶血症一例[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 845.
- [4] 熊瑶,韦宏成,冯淑芬. 以肺部感染、血淀粉酶升高为表现的多发性骨髓瘤误诊一例[J]. 海南医学, 2016, 27(21): 3594 - 3595.
- [5] 吴小娟,汤绍辉,刘秋荣,等. 多发性骨髓瘤伴高淀粉酶血症 1 例[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(10): 1729.
- [6] 郭茂东,丁进,陈燕萍,等. 多发性骨髓瘤合并高淀粉酶血症一例报道并文献复习[J]. 中国全科医学, 2019, 22(11): 1372 - 1376.
- [7] PINELLI M, BINDI M, ROSADA J, et al. Amylase: a disease activity index in multiple myeloma? [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47(1): 151 - 154.
- [8] MISHRA S B, AZIM A, MUKHERJEE A. Multiple myeloma presenting as acute pancreatitis[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(9): 1385. e1 - 1385. e2.
- [9] NAIR S, SACHAN P, HERTAN H, et al. Metastatic multiple myeloma with hyperamylasaemia and hyperlipasaemia[J]. Postgrad Med J, 1998, 74(876): 621 - 623.
- [10] SAKAI M, ISHIKAWA S, YAMAMOTO T, et al. A direct measurement of serum amylase levels produced by lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(4): 1409 - 1411.
- [11] MORIYAMA T. Sialyl salivary-type amylase associated with ovarian cancer[J]. Clin Chim Acta, 2008, 391(1/2): 106 - 111.
- [12] 韩雨,王成,张芷祎,等. 低剂量沙利度胺联合地塞米松治疗老年初治多发性骨髓瘤的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(19): 47 - 48.
- [13] LOKHORST H M, PLESNER T, LAUBACH J P, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(13): 1207 - 1219.
- [14] LONIAL S, WEISS B M, USMANI S Z, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1551 - 1560.
- [15] OK S J, KIM I S, LEE E Y, et al. A case of salivary-type amylase-producing multiple myeloma presenting as mediastinal plasmacytoma and myelomatous pleural effusion[J]. Ann Lab Med, 2014, 34(6): 463 - 465.
- [16] SOSNOFF D R, FRIEND R B, BERKOVIC M, et al. Salivary amylase-producing multiple myeloma: case report and review of the current literature[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(19): e309 - e311.