

·病例报告·

多发性骨髓瘤双肺弥漫性摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 一例

陈婷 刘超 邓智勇

650118 昆明, 云南省肿瘤医院, 昆明医科大学第三附属医院核医学科

通信作者: 邓智勇, Email: 13888158986@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.017

【摘要】 笔者报道了一例腰骶部及双下肢疼痛、活动受限1年入院的病例。从临床症状、实验室检查、影像学检查、骨髓细胞形态学检查及术后病理检查的结果诊断为多发性骨髓瘤。临床表现为急性肾功能衰竭、高钙血症、骨髓造血功能障碍及肺部感染。行全身骨显像发现患者双肺弥漫性摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP。相关文献显示, 多发性骨髓瘤可引起肾功能不全, 并通过诱发继发性甲状旁腺功能亢进导致高钙血症, Ca^{2+} 沿浓度梯度被动转运至肺泡及支气管上皮细胞, 与线粒体结合形成转移性微钙化灶, 可摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 并在 SPECT 中显影。结合患者病史、检查结果及相关文献, 综合分析考虑双肺广泛转移性微钙沉积是引起 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 弥漫性显影的主要原因。由于双肺转移性钙化灶非常微小, 通过普通的影像学检查手段很难发现, 而且此类患者常伴随重度通气障碍, 预后极差, 因此 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 显像不失为一种诊断及疗效评估的手段, 提示临床医师尽早采取积极的对症治疗, 改善患者预后, 降低病死率。

Diffuse bilateral pulmonary uptake $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP in a patient with multiple myeloma: a case report

Chen Ting, Liu Chao, Deng Zhiyong

Department of Nuclear Medicine, Tumor Hospital of Yunnan Province, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650118, China

Corresponding author: Deng Zhiyong, Email: 13888158986@126.com

【Abstract】 The author reports a patient who was admitted due to 'pain in the lumbosacral region and bilateral lower limbs with limited activity for 1 year'. Based on clinical symptoms, laboratory tests, imaging examinations, bone marrow cell morphological examinations, and postoperative pathology, the patient was diagnosed with multiple myeloma, acute renal failure, hypercalcemia, hematopoietic dysfunction of bone marrow, and pulmonary infection. Moreover, SPECT revealed diffuse uptake of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP in bilateral pulmonary. Relevant literature suggests that multiple myeloma may cause renal insufficiency and induce secondary hyperparathyroidism, thereby leading to hypercalcemia. In the resulting hypercalcemia, Ca^{2+} is passively transported along the concentration gradient to the pulmonary alveoli and bronchial epithelial cells, where Ca^{2+} binds to the mitochondria and forms metastatic microcalcifications that take up $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP and are opacified in SPECT. Combining medical history, examination results, and relevant literature, we suspected that extensive metastatic microcalcium deposition in the bilateral pulmonary mainly causes the diffuse development of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP. The metastatic calcification in bilateral pulmonary is low; therefore, it is difficult to detect using common imaging methods. Moreover, these patients always have severe ventilatory disorders, which have extremely poor prognosis. Therefore, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP imaging may be used to evaluate the diagnosis and efficacy, thus suggesting that clinicians should perform active symptomatic treatment as early as possible to improve prognosis and reduce mortality.

放射性核素全身骨显像是通过放射性核素检测骨组织的代谢异常, 常用的显像剂为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP。骨显像的原理是骨骼的主要无机盐成份——羟基磷灰石晶体, 依靠化学吸附和离子交换从血液中获取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP, 并通过 SPECT 显

像。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT 骨显像具有灵敏度高, 能观察全身骨组织病变等特点, 广泛用于骨外伤、感染、瘤样病变、转移性骨肿瘤等诊断。相关研究显示, 外伤、手术创伤、放疗、各种原发及转移性肿瘤、大量胸腹腔积液、明显渗出

及弥漫性炎性病变更均可引起 ^{99m}Tc -MDP的非特异性摄取,但本例患者并无确切证据显示其双肺浓聚影与以上原因有关。本文通过综合分析患者病史、检查结果,并查阅文献,对本例患者双肺弥漫性摄取 ^{99m}Tc -MDP的原因做出了比较合理的解释。

1 患者资料

患者男性,52岁,因“腰骶部及双下肢疼痛且活动受限1年”入院。患者1年前无明显诱因出现腰骶部疼痛,进行性加重,伴活动受限。2017年4月在当地医院行MRI检查,结果提示:腰椎椎体多发骨质破坏并椎旁软组织占位,遂入我院骨科进一步诊治。该患者在治疗前签署了知情同意书。

患者入院后实验室检查结果:血红蛋白为132 g/L(正常值为130~175 g/L),红细胞为 $4.6 \times 10^{12}/\text{L}$ (正常值为 $4.3 \times 10^{12}/\text{L}$ ~ $5.8 \times 10^{12}/\text{L}$),血小板为 $138 \times 10^9/\text{L}$ (正常值为 $125 \times 10^9/\text{L}$ ~ $350 \times 10^9/\text{L}$),尿素为5.82 mmol/L(正常值为2.86~8.20 mmol/L),肌酐水平为84 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (正常值为59~104 $\mu\text{mol}/\text{L}$),钙为2.38 mmol/L(正常值为2.1~2.6 mmol/L),降钙素原为0.31 ng/mL(正常值为<0.05 ng/mL),尿本周蛋白(+)。除降钙素原稍增高、尿本周蛋白异常外,其他检验结果均未见明显异常。红细胞沉降率、球蛋白、 β_2 微球蛋白、轻链蛋白均未检查。患者行 ^{99m}Tc -MDP SPECT全身骨显像结果示:双肺未见异常显影,多处肋骨、脊柱放射性分布不均(图1中A)。CT显像示:胸腰椎、骨盆多发骨质破坏,第3腰椎节段周围软组织病变累及椎管;双侧胸腔积液并伴双肺下叶部分肺不张;双肺细支气管炎可能性。患者无特殊既往史及家族史。有明确的手术指征后,患者于2017年5月3日全身麻醉下行 L_3 椎体肿瘤切除+钉棒系统内固定术,术后病理提示: L_3 椎体浆细胞瘤。患者术后恢复尚可。

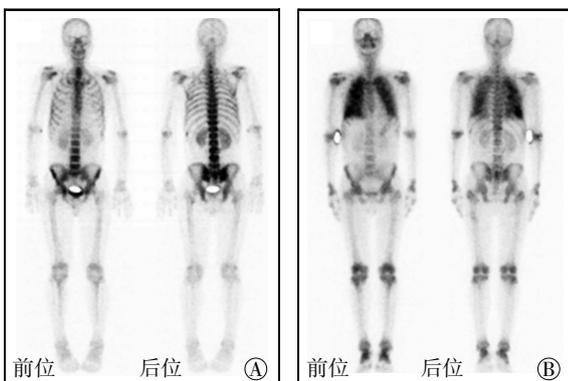


图1 患者男性,52岁,多发性骨髓瘤,两次入院 ^{99m}Tc -MDP SPECT全身骨显像图 图中,A:2017年4月27日全身骨显像示双肺未见异常显影,多处肋骨、脊柱放射性分布不均;B:2017年7月3日全身骨显像示双肺弥漫性异常放射性增高, L_3 椎体代谢异常,考虑术后改变;多根多处肋骨、 T_{10} 、 T_{12} 椎体代谢活跃,考虑受侵。

患者于2017年6月30日再次入院,入院后的实验室检查结果:血红蛋白为71 g/L,红细胞为 $2.5 \times 10^{12}/\text{L}$,血小板为 $95 \times 10^9/\text{L}$,球蛋白为42 g/L(正常值为20~40 g/L), β_2 微球蛋白为33.91 mg/L(正常值为0.8~2.2 mg/L),轻链蛋白为5.72 g/L(正常值为0.93~2.42 g/L),尿本周蛋白(+),尿素为18.45 mmol/L,肌酐水平为596 $\mu\text{mol}/\text{L}$,钙为3.46 mmol/L,红细胞沉降率为96.0 mm/h(正常值为0~15 mm/h),降钙素原为3.52 ng/mL。行 ^{99m}Tc -MDP SPECT全身骨显像结果示:双肺弥漫性异常放射性增高影; L_3 椎体代谢异常,考虑为术后改变;多处肋骨、 T_{10} 、 T_{12} 椎体代谢活跃,考虑受侵(图1中B)。CT结果示: L_3 椎体浆细胞瘤术后 L_3 椎体棘突及双侧附件缺如, L_1 、 L_2 、 L_4 椎体内可见内固定植入物,胸腰椎骨质密度降低,并可见多发骨质破坏(图2中A);骨盆骨质密度降低,并可见多发骨质破坏(图2中B);肺部双侧有少量胸腔积液并双肺下叶部分肺不张,双肺散在片絮状模糊影,考虑为炎性病变(图2中C)。骨髓细胞形态学检查结果:浆细胞极度增生,其中幼浆细胞占0.5%,成熟浆细胞占22.5%,符合多发性骨髓瘤的骨髓象(图3)。临床诊断为多发性骨髓瘤,合并急性肾功能衰竭、高钙血症、骨髓造血功能障碍及肺部感染。



图2 患者男性,52岁,多发性骨髓瘤,2017年6月30日入院脊柱、骨盆、肺部CT图像 图中,A: L_3 椎体浆细胞瘤术后 L_3 椎体棘突及双侧附件缺如, L_1 、 L_2 、 L_4 椎体内可见内固定植入物,胸腰椎骨质密度降低,并可见多发骨质破坏;B:骨盆骨质密度降低,并可见多发骨质破坏;C:肺部有双侧少量胸腔积液并双肺下叶部分肺不张,双肺散在片絮状模糊影,考虑炎性病变。

2 讨论

多发性骨髓瘤的肿瘤细胞起源于骨髓中的浆细胞,浆细胞是B淋巴细胞发育到最终功能阶段的细胞。多发性骨髓瘤是B细胞淋巴瘤的一种,又称为浆细胞瘤^[1],它的特征表现为骨髓浆细胞异常增生,伴有功能异常的单克隆免疫球蛋白或轻链蛋白过度生成,主要临床表现为广泛的溶骨性骨质破坏、肾功能损伤、高钙血症、贫血、感染等^[2]。

多发性骨髓瘤常可致肾功能不全,主要原因是骨髓瘤

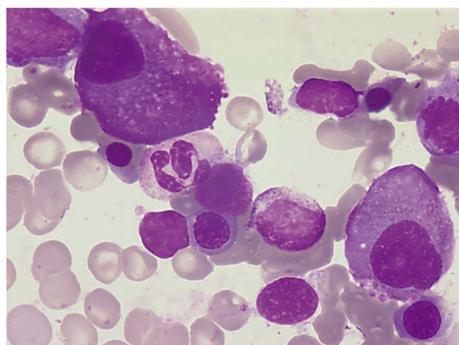


图3 患者男性, 52岁, 多发性骨髓瘤, 2017年6月30日入院骨髓细胞形态学检查(瑞氏染色, $\times 400$)。图中显示浆细胞极度增生, 其中幼浆细胞占0.5%, 成熟浆细胞占22.5%, 符合多发性骨髓瘤的骨髓象。

细胞产生大量异常的单克隆免疫球蛋白或轻链蛋白, 并经肾小球滤过进入肾小管, 当其超出肾小管重吸收的能力时形成特殊管型, 阻塞肾小管, 引起肾功能受损^[9]。肾功能不全使肾小球滤过率降低, 肾排磷功能下降, 血磷酸盐潴留, 并与 Ca^{2+} 结合引起血钙水平降低; 高血磷同时可抑制肾脏分泌 1α -羟化酶, 使活性维生素 $\text{D}_3(1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3)$ 生成障碍, 引起小肠吸收及肾小管重吸收 Ca^{2+} 减少, 也使血钙含量降低^[4]; 低血钙及高血磷使甲状旁腺代偿性增生, 甲状旁腺激素分泌增多, 继发性甲状旁腺功能亢进引起患者血钙升高, 出现高钙血症^[9]。高钙血症或血 $\text{Ca}\times\text{PO}_4 > 5.5 \text{ mmol/L}$ 时 Ca^{2+} 将沿浓度梯度被动转运至细胞, 并与线粒体结合形成非晶体状的羟基磷灰石钙沉积或含 Mg^{2+} 的晶体状钙磷复合物, 若此类物质沉积于双肺组织中, 则形成肺转移性微钙化^[6-7]。转移性微钙化灶吸附 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 的原理与骨显像相似, 即组织中的羟基磷灰石依靠化学吸附和离子交换从血液中获得 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$, 并通过 SPECT 显影。不同类型的钙化灶与 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 的亲和能力有明显差异。研究显示, 新形成的钙化灶与 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 的亲和能力比陈旧性钙化灶强^[9]; 非晶体状的羟基磷灰石钙化与 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 的亲和能力比含 Mg^{2+} 的晶体状钙磷复合物强^[9]。双肺组织中若广泛存在新形成的钙化灶及非晶体状的羟基磷灰石钙化灶, 就更易摄取 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$, 并通过 SPECT 显像。

除了转移性钙化灶, 还有其他原因引起骨外组织异常摄取 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$, 例如: 外伤、手术创伤、放疗、各种原发及转移性肿瘤、大量胸腹腔积液、明显渗出及弥漫性炎性病变等均有可能引起 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 的非特异性摄取^[10]。本例患者无外伤及放疗史, 既往仅接受过 L_3 椎体手术, 相关影像学检查未提示双肺及胸壁存在原发或转移性肿瘤, 故可排除外伤、手术创伤、放疗、各种原发及转移性肿瘤引起 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 非特异性摄取的可能性, 但不能完全排除大量胸腹腔积液、明显渗出及弥漫性炎性病变引起 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 非特异性摄取的可能性, 本例患者为少量胸水及双肺较局限的炎性病变, 若出现 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 非特异性摄取, SPECT 不应表现为双肺前后

位的弥漫性浓聚影。此外, 结合患者病史及肾功能不全、高钙血症等临床表现, 对于引起 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 双肺弥漫性显影的原因我们更倾向于转移性微钙化。诊断依据是多发性骨髓瘤可引起肾功能不全, 通过诱发继发性甲状旁腺功能亢进导致高钙血症, 此时 Ca^{2+} 沿浓度梯度被动转运至肺泡细胞及支气管上皮细胞, 与线粒体结合形成非晶体状的羟基磷灰石钙化灶, 摄取 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$, 因此 SPECT 表现为双肺弥漫性显影。

骨外组织转移性钙化灶非常微小, 通过其他影像学检查手段很难发现。当双肺出现弥漫性转移性微钙沉积时, 因 Ca^{2+} 与细胞线粒体结合, 抑制细胞有氧代谢, 引起细胞缺氧及死亡, 将出现严重的呼吸衰竭, 患者预后极差^[11]。虽然 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 显像对肺转移性微钙化的阳性诊断率偏低, 但仍不失为一种可行的诊断及疗效评估的手段, 可指导临床医师尽早采取积极的对症治疗, 改善患者预后, 降低病死率。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 陈婷负责研究命题的提出、设计, 查阅文献, 论文起草及修订; 刘超负责数据、图像的获取、提供与分析; 邓智勇负责研究命题的提出、设计及指导。

参 考 文 献

- [1] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 1046-1060. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
- [2] Tan D, Chng WJ, Chou T, et al. Management of multiple myeloma in Asia: resource-stratified guidelines[J/OL]. Lancet Oncol, 2013, 14(12): e571-581 [2017-11-20]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204513704042?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70404-2.
- [3] Lescoat A, Rioux-Leclercq N, Vigneau C. Demonstration of the cause of acute renal failure in a case of IgD multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2014, 168(2): 162. DOI: 10.1111/bjh.13177.
- [4] Keung YK, Norris S, Elks M, et al. Spurious hyperparathyroidism in a patient with multiple myeloma, hypercalcemia, and renal failure[J]. Am J Hematol, 1995, 50(1): 72. DOI: 10.1002/ajh.2830500127.
- [5] Hsu HL. Multiple splenic tumors, hypercalcemia, and acute renal failure isolated splenic sarcoidosis[J/OL]. Gastroenterology, 2011, 140(1): e7-8 [2017-11-20]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508510003458?via%3Dihub>. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.062.
- [6] Kerr DN. Hypercalcemia and metastatic calcification[J]. Cardiovasc Res, 1998, 36(3): 293-297. DOI: 10.1016/S0008-6363(97)00243-5.
- [7] Agarwal KK, Karunanithi S, Jain S, et al. Ovarian carcinoma producing parathyroid hormone-related protein causing hypercalcemia and metastatic calcification detected on ^{18}F -FDG PET-CT[J]. Indian J Nucl Med, 2013, 28(4): 237-239. DOI: 10.

(下转第94页)

很难与肺癌纵隔淋巴结转移、淋巴瘤及结核相鉴别,影像医师在读片时很容易做出错误诊断,最终需要病理确诊。

病例一为非典型的结节病,PET/CT显像可见全身广泛淋巴结肿大并代谢增高,且部分淋巴结融合,医师对疾病诊断排序时首先为常见病多发病,该病几乎满足淋巴瘤诊断的所有要素,且淋巴瘤近年来发病率不断增高,中年女性也处于淋巴瘤高发年龄,诊断时应首先考虑淋巴瘤,在鉴别诊断时才会排除结核或结节病。病例二具备典型结节病的影像学特征,纵隔及双肺门对称性淋巴结肿大,¹⁸F-FDG摄取明显增高,临床需要排除非特异性淋巴结炎症和淋巴瘤。PET/CT在结节病诊断中并不具备一锤定音的价值,临床上不能依赖PET/CT结果进行治疗,必须有明确的病理诊断才能进行治疗。

PET/CT在结节病治疗前显像中提供了两方面重要的信息,一是病灶的侵犯范围及分期,二是病灶表现为¹⁸F-FDG高摄取,这是后续疗效评价的基础。病例二展示了PET/CT在结节病疗效评价方面的价值,治疗结束后再次行PET/CT显像,病灶代谢活跃程度明显减低说明治疗有效,这为临床医师下一步临床决策提供了依据。

点评专家 樊卫教授,广州中山大学肿瘤医院核医学科主任。中国抗癌协会肿瘤核医学专业委员会候任主任委员,中华医学会核医学分会肿瘤学组副组长,中华医学会核医学分会委员,广东省医学会核医学分会候任主任委员。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 朱磊负责论文的撰写与修订;陈薇负责论文的审核、校对以及英文撰写;宋秀宇、于筱舟、黄慧、刘晓园、杨震负责病例与文献的收集;徐文贵负责方案的提出与设计、论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] Sobic-Saranovic D, Grozdic I, Videnovic-Ivanov J, et al. The utility of ¹⁸F-FDG PET/CT for diagnosis and adjustment of therapy in patients with active chronic sarcoidosis[J]. J Nucl Med, 2012, 53(10): 1543-1549. DOI: 10.2967/jnumed.112.104380.
- [2] Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions[J]. Ther Clin Risk Manag, 2016, 12: 1623-1634. DOI: 10.2147/TCRM.S74476.
- [3] 张悦,高硕,李祖贵,等. 结节病¹⁸F-FDG PET/CT显像误诊为淋巴瘤一例[J]. 中华核医学杂志, 2006, 26(6): 375. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2006.06.023.
Zhang Y, Gao S, Li ZG, et al. Misdiagnosis of sarcoidosis with lymphoma using ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. Chin J Nucl Med, 2006, 26(6): 375.
- [4] Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(1): 21-25. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182335f9b.
- [5] Keijsers RG, Verzijlbergen FJ, Oyen WJ, et al. ¹⁸F-FDG PET, genotype-corrected ACE and sIL-2R in newly diagnosed sarcoidosis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(7): 1131-1137. DOI: 10.1007/s00259-009-1097-x.

(收稿日期: 2017-11-03)

(上接第 89 页)

4103/0972-3919.121973.

- [8] Castaigne C, Martin P, Blocklet D. Lung, gastric, and soft tissue uptake of Tc-99m MDP and Ga-67 citrate associated with hypercalcemia[J]. Clin Nucl Med, 2003, 28(6): 467-471. DOI: 10.1097/01.RLU.0000067505.24908.5C.
- [9] Aso Y, Sato A, Tayama K, et al. Parathyroid carcinoma with metastatic calcification identified by technetium-99m methylene diphosphonate scintigraphy[J]. Internal Med, 1996, 35(5): 392-395. DOI: 10.2169/internalmedicine.35.392.

- [10] 邹珍,常娅妮,武志芳. 常见的^{99m}Tc-MDP骨扫描骨外摄取研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2017, 41(2): 137-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.011.
Zou Z, Chang YN, Wu ZF. Extrasosseous findings on bone scintigraphy and research progress of its mechanism[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2017, 41(2): 137-155.

- [11] Matsuo T, Tsukamoto Y, Tamura M, et al. Acute respiratory failure due to 'pulmonary calciphylaxis' in a maintenance haemodialysis patient[J]. Nephron, 2001, 87(1): 75-79. DOI: 10.1159/000045887.

(收稿日期: 2017-11-25)