

多发性骨髓瘤引起假性高胆红素血症 1 例报道

丁 慧¹, 盛慧明¹, 孙致信², 左雪梅¹, 黄忠华¹

(1.上海交通大学医学院附属同仁医院检验科, 上海 200336;

2.上海交通大学医学院附属同仁医院血液科, 上海 200336)

关键词: M蛋白; 多发性骨髓瘤; 高胆红素血症; 干扰

M蛋白是浆细胞或B淋巴细胞单克隆大量增殖时产生的异常球蛋白, 其氨基酸组成及排列顺序均一, 空间构象、电泳特征完全相同, 本质为免疫球蛋白或其片段(轻链、重链等)。由于M蛋白产生于单一克隆, 因此常出现于多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、巨球蛋白血症、恶性淋巴瘤(malignant lymphoma, ML)患者的血或尿中。这些M蛋白大多无抗体活性, 所以又称为副蛋白。近年来, 已有多篇文献报道M蛋白能干扰生化项目检测, 涉及不同样本(血清或血浆)、不同仪器以及不同的检测方法^[1]。我们近期发现了1例MM患者血清样本引起假性总胆红素(total bilirubin, TB)增高, 对此本研究分别采用传统稀释方法和干片化学法进行纠正和确认。

1 病例描述

病例女, 65岁, 就诊于上海交通大学医学院附属同仁医院血液科, 主诉血中球蛋白异常升高3个月, 尿隐血阳性1个月。血清蛋白电泳检测结果显示在 γ 区可见M峰, 即M蛋白, 比例为43.33%, 水平高达62.7 g/L, 见图1。血免疫固定电泳检测结果显示为IgG、 κ 型。尿液中检出本周氏蛋白, 尿免疫固定电泳为 κ 型, κ 轻链为10.7 g/L, λ 轻链<0.05 g/L, κ/λ 比值为267.5。初步诊断为MM, 随后收治入院。患者贫血, 无黄疸, 体格检查显示无脏器扩大。磁共振成像平扫显示双侧髂骨及骶骨多发异常信号影, 下腰椎、诸腰椎及骶椎异常信号改变。骨髓涂片显示部分成熟红细胞呈缗钱样排列, 浆细胞比

例占4%。骨髓活检、免疫组化结果示增生不成熟浆细胞占骨髓有核细胞的80%, 确诊为MM。

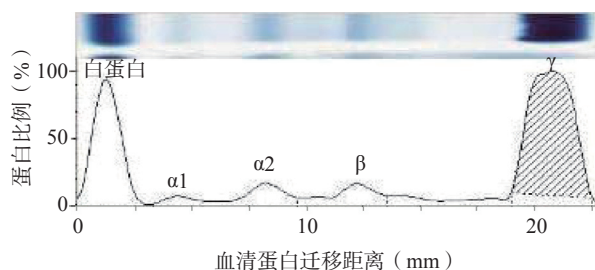


图1 本例患者血清蛋白电泳图谱

采用Modular DPP全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司)及原装配套试剂检测钾、钠、氯、尿素、肌酐、TB、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、总蛋白、白蛋白、球蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰基转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)。各项目检测结果见表1。患者TB明显升高, 达138.0 $\mu\text{mol/L}$, 但DBil正常(4.1 $\mu\text{mol/L}$); 球蛋白、ALT、AST、GGT和LDH检测结果均升高。肉眼观察血清无黄疸。随后将样本稀释5倍后复测, TB结果依然高达120 $\mu\text{mol/L}$ 。

2 原因分析

观察本例患者TB项目的反应曲线(图2), 并与正常样本(TB为100 $\mu\text{mol/L}$)的反应曲线(图3)作比较。结果显示本例患者的样本加入

基金项目: 上海交通大学医学院附属同仁医院重点学科(TR2017xk10)

作者简介: 丁 慧, 女, 1977年生, 硕士, 副主任技师, 主要从事临床生化检验工作。

通信作者: 盛慧明, 联系电话: 021-52039999。

表1 本例患者常规生化项目检测

项目	结果	参考区间
钾 (mmol/L)	4.1	3.5 ~ 5.1
钠 (mmol/L)	143.0	136 ~ 145
氯 (mmol/L)	113.0	98 ~ 107
尿素 (mmol/L)	5.9	2.8 ~ 8.1
肌酐 (μmol/L)	60.0	45 ~ 84
TB (μmol/L)	138.0	0 ~ 21
DBil (μmol/L)	4.1	0 ~ 5
总蛋白 (g/L)	145.0	66 ~ 87
白蛋白 (g/L)	32.0	40 ~ 49
球蛋白 (g/L)	113.0	20 ~ 30
AST (U/L)	121.0	0 ~ 32
ALT (U/L)	102.0	7 ~ 40
ALP (U/L)	79.0	35 ~ 104
GGT (U/L)	74.0	5 ~ 36
LDH (U/L)	428.0	135 ~ 214

试剂1后吸光度 (A) 值即开始上升, 而正常样本在加入试剂1后 A 值无变化, 直到加入试剂2后 A 值才发生变化。采用 Vitros 5600 干式生化分析仪 (干片化学法, 美国强生公司) 重测 TB, 结果为 $8.6 \mu\text{mol/L}$, DBil 为 $4.0 \mu\text{mol/L}$ 。

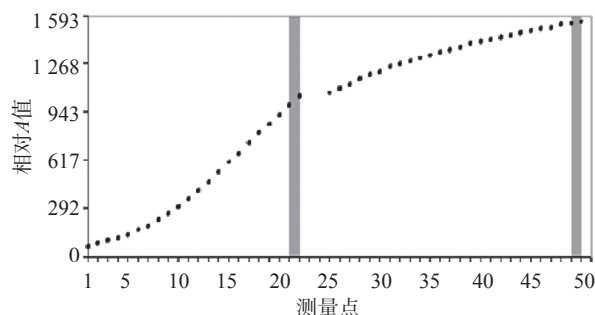


图2 本例患者TB项目的反应曲线

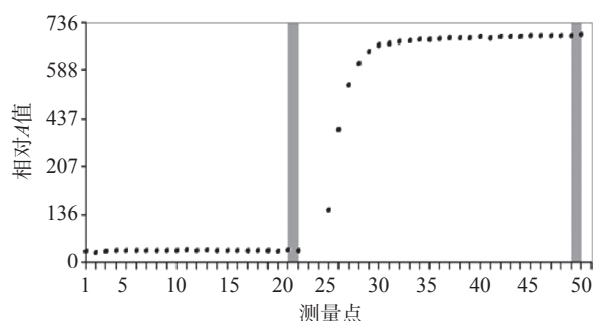


图3 正常样本TB项目的反应曲线

在随后的治疗过程中, 共检测3次 κ 轻链, 随着血液中 κ 轻链水平的降低, TB 的检测结果也逐渐降低, 见表3。由此可以得出, 当采用 Modular DPP 全自动生化分析仪检测 TB 时, 样本中的 κ 型 M 蛋白对 TB 检测产生了干扰。

表3 本例患者不同时期 κ 轻链水平与 TB 检测结果的变化

检测日期	κ 轻链 (g/L)	TB ($\mu\text{mol/L}$)
2016-08-27	29.8	138.0
2016-09-19	8.9	41.8
2016-10-12	2.4	16.7

3 讨论

MM 是浆细胞株异常增生, 产生单克隆免疫球蛋白或片段 (也称 M 蛋白), 并导致相关器官或组织损伤的血液系统恶性肿瘤。有研究显示, MM 患者的某些生化指标, 包括 TB、DBil、白蛋白、肌酐、磷、钙、铁和高密度脂蛋白胆固醇等检测均会受 M 蛋白的干扰^[2-10]。参考 Roche 试剂说明书, 某些多发性骨髓瘤患者的结果可能出现正偏差。本研究中 TB 的检测方法是重氮法, 反应类型为两点终点法。在正常情况下, 加入试剂1后 A 值应无变化 (图3), 而本例患者的样本在加入试剂1后 A 值即开始上升。DUTTA^[10] 的研究结果显示, M 蛋白可能与 TB 项目试剂1中的增溶剂发生反应, 形成沉淀物, 当加入试剂2时, M 蛋白还继续与试剂1中的增溶剂反应 (图2), 使 A 值明显升高, 导致仪器计算出的 TB 结果明显升高, 即 TB 检测结果假性升高。而采用干片化学法检测此样本时, 由于干片试剂采用多涂层薄膜干片技术, 共4层, 样本到达反应层前必须先穿过扩散层^[1], 扩散层是由 TiO_2 、 BaSO_4 和醋酸纤维素构成的 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ 的多空聚合物, 聚合物的孔径为 $1.5 \sim 30.0 \mu\text{m}$, 扩散层不仅可阻留细胞、结晶和其他小颗粒, 也可以让大分子, 如蛋白质等滞留, 因此本例患者样本中的 κ 型 M 蛋白被滞留于扩散层, 所以不会对 TB 的检测产生干扰。另外, 沈敏娜等^[1] 的研究结果显示, 使用生理盐水稀释7例 M 蛋白干扰 C 反应蛋白和高密度脂蛋白胆固醇检测的样本, 得到了较理想的结果。但本研究仅对样本进行了5倍稀释, 并未做进一步的稀释试验验证稀释是否可以去除 M 蛋白对 TB 检测的干扰, 因此稀释是否能去除 M 蛋白干扰还有待进一步研究。

并不是每个 MM 患者都发生 M 蛋白干扰 TB 检测的情况, 只是个别病例会发生, 而且不同病例偏差程度也可能不同。本例患者的情况提示: 血清样本是否有黄疸可以用肉眼判断, 如果样本上流水线检测, 就需要对高 TB 水平的样

本设定血清黄疸指数；一旦发现TB结果与血清黄疸指数或肉眼观察不符，需结合临床诊断，考虑样本中是否存在干扰物质。一旦确定有干扰物质应想办法去除或更换检测方法，以免影响临床诊断。

参考文献

- [1] 沈敏娜, 吴炯, 郭玮, 等. M蛋白干扰对血清样本常规生化检测项目的影响[J]. 检验医学, 2011, 26 (11): 730-735.
- [2] YANG Y, HOWANITZ P J, HOWANITZ J H, et al. Paraproteins are a common cause of interferences with automated chemistry methods[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132 (2): 217-223.
- [3] PANTANOWITZ L, HOROWITZ G L, UPALAKALIN J N, et al. Artifactual hyperbilirubinemia due to paraprotein interference[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127 (1): 55-59.
- [4] NAUTI A, BARASSI A, MERLINI G, et al. Paraprotein interference in an assay of conjugated bilirubin[J]. Clin Chem, 2005, 51 (6): 1076-1077.
- [5] NANDA S K, SARANGI R, RAY L, et al. Factitious biochemical reports which are caused due to paraproteinaemia in multiple myeloma-a case report[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7 (2): 350-352.
- [6] DATTA P, GRAHAM G A, SCHOEN I. Interference by IgG paraproteins in the Jaffe method for creatinine determination[J]. Am J Clin Pathol, 1986, 85 (4): 463-468.
- [7] CHAKRABORTY S, SEN S, GUPTA D, et al. Spurious hyperphosphatemia in a case of multiple myeloma[J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29 (2): 250-252.
- [8] VAN GORSELEN E O, DIEKMAN T, HESSELS J, et al. Artifactual measurement of low serum HDL-cholesterol due to paraproteinemia[J]. Clin Res Cardiol, 2010, 99 (9): 599-602.
- [9] AOKI Y J, KAMEKO M, FUJITA K. A case of IgG4-lambda type monoclonal immunoglobulin that interfered with determinations for albumin, direct bilirubin and iron in serum [J]. Rinsho Byori, 2001, 49 (7): 686-689.
- [10] DUTTA A K. A curious case of hyperbilirubinemia[J]. Indian J Clin Biochem, 2012, 27 (2): 200-201.

(收稿日期: 2017-09-24)

(本文编辑: 龚晓霖)

上海市临床检验中心派员参加JCTLM年会和WEQAS会议

受国际计量局、英国威尔士室间质评组织机构 (Welsh External Quality Assessment Scheme, WEQAS) 和世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 血液学实验室邀请, 上海市临床检验中心 (简称本中心) 副主任居漪、临床化学检验研究室副主任唐立萍、临床血液体液学研究室业务主管宋颖和参考测量实验室业务主管李卿参加了检验医学溯源性联合委员会 (the Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine, JCTLM) 年度会议和WEQAS会议, 并访问了WHO血液学实验室。

本次JCTLM年会在法国巴黎的国际计量局本部召开。会议上, 英国专家David Ducroq博士介绍了参考项目的临床应用情况, 他建议参考方法的建立和应用要充分结合临床医生、检验医师和技师的诊疗判断, 这为本中心今后建立正确度验证计划的评判标准提供了重要思路。此外, 会议的各位讲者围绕标准化和溯源方面的关键点, 如术语和定义、体外诊断产品厂家的角色、不确定度、TC212工作组等内容进行了介绍。通过会议, 本中心对JCTLM推进全球标准化的决心和战略目标有了更深入的了解。

本次WEQAS年会以即时检验 (point-of-care testing, POCT) 相关内容为主题, 包括了POCT管理挑战、POCT新技术、POCT英国运行情况报告、POCT培训要求 (ISO 22870) 等。会议期间本中心参会人员与英国POCT工作组的负责人进行了良好沟通, 建立了业务联系, 不仅学习了WEQAS的POCT管理办法, 也获得了具体的管理文件和案例, 为进一步深度合作打开了通路。

会议期间, 本中心参会人员受邀参观了英国室间质评机构UK NEQAS位于Watford的血液学分部实验室。UK NEQAS目前承担了WHO的室间质评任务。本中心参会人员与WHO室间质评血液学负责人Barbara教授进行了深入交流, Barbara教授向本中心参会人员介绍了WHO在血液学室间质评中开展的主要项目、所用设备及结果回报后的统计方法, 着重介绍了形态学质量评价方面的经验和做法。通过交流, 本中心对WHO和英国血液室间质评活动的运作模式、统计方法和评判标准有了更加深入的了解, 为今后改善本中心血液学室间质评提供了重要的参考。

(上海市临床检验中心供稿)