

# 多发性骨髓瘤关节及软组织<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP 摄取一例

杨乔 罗亚平

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730

通信作者:罗亚平, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200326-00125

## Articular and soft tissue uptake of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP in a patient with multiple myeloma

Yang Qiao, Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200326-00125

患者女,68岁,主诉右股骨颈骨折4个月,多个关节肿痛2个月。患者4个月前摔倒时右臀部着地,其后出现右髋部疼痛、右髋关节活动受限,查X线发现右股骨颈骨折,遂行右侧人工全髋关节置换术,术后病理提示骨及骨髓组织,部分骨小梁断裂,骨髓组织伴纤维化。近2个月,患者无明显诱因出现腰痛,并出现间歇性跛行,伴左膝关节、双肘关节、双手多关节肿痛。体格检查:患者跛行入室,左膝关节肿胀、压痛、屈曲畸形,双踝关节肿胀,双肘关节屈曲畸形,双指间关节肿胀、僵直。行腰椎常规MRI,见腰椎序列不稳,腰椎退行性变,L<sub>2-5</sub>椎间盘膨出,L<sub>2</sub>~S<sub>1</sub>黄韧带增厚并椎管狭窄;腰骶部皮下筋膜炎;膝关节正侧位见双侧膝关节骨质增生、骨质疏松;双手正侧位见双手及腕关节骨质疏松。为评估骨关节情况,行全身骨显像:注射<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)后约3h行显像,可见全身骨骼摄取减

低,四肢长骨显影不清,右下肢呈强迫体位;右侧第6~9前肋见多发点状摄取浓聚区,考虑肋骨骨折;右侧股骨颈见放射性摄取浓聚,考虑右股骨颈骨折及术后改变;双侧肩关节、腕关节、髋关节、膝关节、踝关节见放射性摄取异常增高;双侧臀部及大腿皮下、膝关节周围软组织见骨外摄取(图1)。

本例全身骨显像除骨折的表现之外,以多发外周关节、臀部及双下肢对称性皮下受累为主要表现。首先来看骨外软组织<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP摄取。除去药物因素和尿液污染等技术因素,骨外摄取的机制分为4类<sup>[1]</sup>:(1)转移性钙化(metastatic calcification),指高钙血症状态下钙离子在组织沉积,引起<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP浓聚,常见病因包括原发或继发性甲状旁腺功能亢进(图2)、肿瘤相关的骨破坏等;(2)营养不良性钙化(dystrophic calcification),指组织损伤(如外伤、缺血、细胞坏死)造成的组织内钙离子沉积,患者血钙浓度通常正常,常见

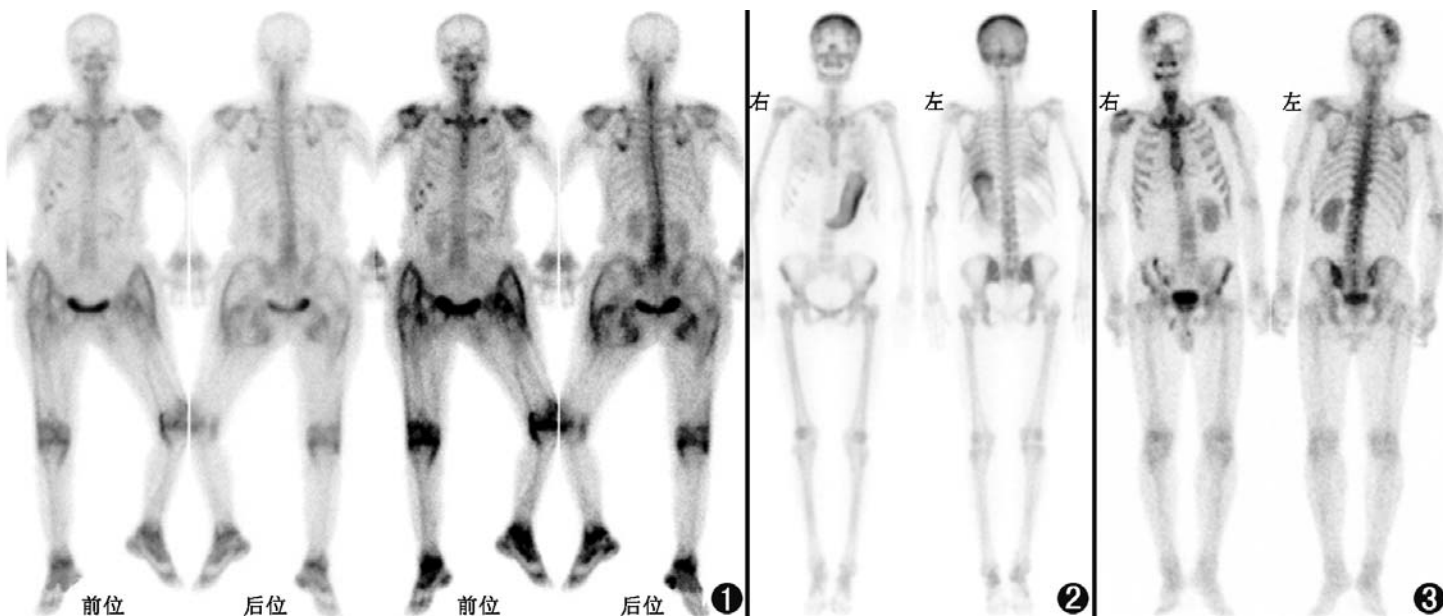


图1 多发性骨髓瘤患者(女,68岁)<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-亚甲基二膦酸盐(MDP)全身骨显像图。可见患者呈强迫体位,右侧第6~9前肋多发点状浓聚,右侧股骨颈异常浓聚,双侧肩关节、腕关节、髋关节、膝关节、踝关节异常浓聚,双侧臀部及大腿皮下、膝关节周围软组织摄取增高 图2 原发性甲状旁腺功能亢进症患者(女,40岁)<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP全身骨显像图。可见全身骨骼摄取普遍增高,软组织摄取减低,肾影淡,符合超级骨显像表现;双肺、胃可见放射性摄取,考虑为甲状旁腺功能亢进所致转移性钙化 图3 右输尿管癌术后伴近期脑梗患者(男,73岁)<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP全身骨显像图。可见右侧额顶部摄取异常增高区,与脑梗死部位一致,考虑为脑梗死致营养不良性钙化形成的骨外摄取

病因为脑梗死(图3)、心肌梗死、镰状细胞贫血或淋巴瘤等导致的脾梗死、过度运动引起的骨骼肌损伤、术后瘢痕、皮炎等;(3)代谢性钙化(metabolic calcification),指由于某些代谢性因素,病变部位有局灶性的成骨活性,表现为摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP,常见病因为骨肉瘤转移灶、外伤或炎性反应诱发的骨化性肌炎、黏液腺癌、淀粉样变(图4);(4)被隔离(sequestration),指组织对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP的洗脱速度较慢,导致局部 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP浓度高于本底,常见病因为胸腹腔积液(图5)、静脉或淋巴梗阻、肠道淋巴管扩张、蛋白丢失性肠病。本例患者外伤及手术后出现骨外摄取,需考虑软组织损伤引起的营养不良性钙化或创伤后诱发的骨化性肌炎,但患者双下肢骨外摄取分布对称,外伤侧未见明显加重,不符合软组织损伤、骨化性肌炎导致的骨外摄取特点。结合患者高龄、多发骨折的病史,需考虑肿瘤相关骨外摄取、病理性骨折、或严重骨质疏松致骨折等。

关节病变方面,骨显像表现为对称性外周多关节受累,需考虑风湿性疾病,如类风湿关节炎。但患者年龄较大、起病较急,且进一步查血清抗核抗体、抗可溶性抗原抗体谱、人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-B27、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体均为阴性,不符合类风湿关节炎的表现。进一步的实验室检查提示患者贫血[Hb 100(正常参考值范围:110~150) g/L],肾功能损伤[血肌酐(creatinine, Cr) 108(正常参考值范围:45~84)  $\mu\text{mol/L}$ ,随机尿蛋白 1.0 g/L(正常:阴性)],高钙血症[血钙 2.82(正常参考值范围:2.13~2.70) mmol/L],血、尿游离轻链 $\lambda(+)$ ;骨髓穿刺结果提示骨髓瘤细胞占 10.5%。患者最终诊断为多发性骨髓瘤。

多发性骨髓瘤一般为中央及外周骨髓中骨髓瘤细胞的均匀或不均匀的浸润性病变,较少累及关节。少见情况下也可能表现为多发外周大小关节受累,但这种表现缺乏特征性,临床上可误诊为血清因子阴性的类风湿关节炎<sup>[2]</sup>。仅根据本例骨显像的特征虽然不足以诊断多发性骨髓瘤,但临床和骨显像的表现可用多发性骨髓瘤来解释:有多发性骨髓瘤

终末器官受累,包括高钙血症、肾功能损伤、贫血、骨病;多发性骨髓瘤骨显像表现多样,骨髓瘤一般为骨髓浸润性病变,可不伴骨质改变,骨显像为正常表现,而出现骨破坏时,由于骨髓瘤细胞释放的是刺激破骨细胞活性、抑制成骨活性的蛋白,多是单纯的溶骨性改变,骨显像异常表现多为继发性的骨改变,如骨折、骨质疏松的改变。

多发性骨髓瘤骨显像也可表现出骨外摄取。当多发性骨髓瘤出现高钙血症时,由高钙血症引起的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP骨外摄取可见于多个器官,肌肉等软组织也可发生广泛的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP摄取;此外,多发性骨髓瘤出现软组织 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP摄取,还需考虑合并淀粉样变的可能性<sup>[3]</sup>。淀粉样变主要分为原发性淀粉样变(由浆细胞疾病如多发性骨髓瘤导致,蛋白质沉积物为免疫球蛋白轻链)、继发性淀粉样变(多由慢性炎症性疾病导致,蛋白质沉积物为血清淀粉样蛋白A)以及一些其他类型的淀粉样变[如转甲状腺素蛋白相关性淀粉样变(trans-thyretin-related amyloidosis, ATTR)]<sup>[4]</sup>。淀粉样物质由纤维样蛋白质及非纤维样糖蛋白(P物质)构成,在各淀粉样变分型中P物质均为固定组成物,并通过钙离子依赖途径与纤维样蛋白质结合,这可能为淀粉样物质摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP的原因<sup>[4]</sup>。

骨显像剂如 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -焦磷酸盐(pyrophosphate, PYP)、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二羧基丙烷二磷酸盐(diphosphonopropanedicarboxylic acid, DPD)被应用于淀粉样变的诊断及研究中<sup>[4-5]</sup>。在心脏淀粉样变中,区分原发性淀粉样变、ATTR型淀粉样变对疾病治疗至关重要<sup>[6]</sup>。由于ATTR比较链型的淀粉样沉积物具有更高的钙离子浓度,因此 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP及 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DPD对ATTR具有更好的亲和力<sup>[6]</sup>。目前, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -PYP及 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DPD心脏显像已被用于心脏淀粉样变分型,诊断ATTR的灵敏度超过99%,显像阳性可部分替代心内膜活组织检查<sup>[5-6]</sup>。

多发性骨髓瘤的淀粉样变多见于心脏、肾、消化道、肝、皮肤、肌肉、周围神经等(图6),少部分患者可发生淀粉样变关节病<sup>[7]</sup>。在一项系统性回顾研究中,共纳入101例诊断为

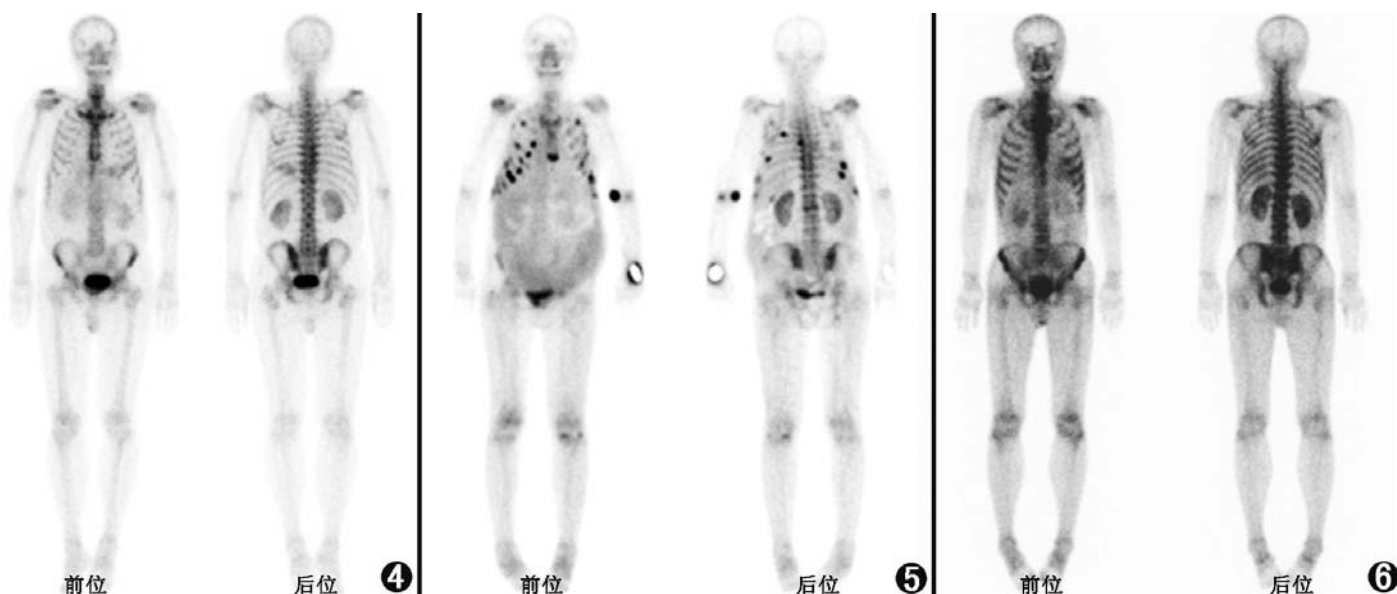


图4 肝癌患者(男,69岁) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐(MDP)全身骨显像图。可见肝左叶肿瘤部位摄取异常增高区,考虑为肿瘤所致代谢性钙化形成骨外摄取 图5 系统性红斑狼疮患者(女,39岁) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP全身骨显像图。可见双侧肋骨多发骨折,腰椎可见压缩性骨折;腹盆腔大量积液,亦见放射性摄取 图6 多发性骨髓瘤伴心肌淀粉样变患者(男,58岁) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP全身骨显像图。全身骨摄取未见明显异常,心脏可见异常摄取

多发性骨髓瘤相关淀粉样变关节病的患者(59 例经关节滑膜液病理诊断),其中 62.4%的患者在诊断多发性骨髓瘤前已有关节炎表现,大部分患者表现为大于 4 个关节的受累,易受累关节为肩关节、膝关节、手小关节<sup>[8]</sup>。有文献报道 1 例多发性骨髓瘤患者的全身骨显像表现为双肩关节、髋关节、膝关节、踝关节<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP 高摄取,膝关节囊穿刺病理证实为淀粉样物质沉积,提示多发性骨髓瘤相关淀粉样变关节病患者的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP 全身骨显像可表现为多发外周关节受累<sup>[9]</sup>,与本例表现相似。

本例患者多发性骨髓瘤诊断明确,是否合并关节周围及皮下软组织淀粉样变、骨髓瘤累及范围还有待进一步评估。全身骨显像除显示骨骼病变外,异常的关节病变及骨外摄取对鉴别诊断及疾病的评估也具有重要意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Zuckier LS, Martineau P. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals used in bone scintigraphy[J]. Semin Nucl Med, 2015, 45(1): 81-96. DOI:10.1053/j.semnucmed.2014.07.007.
- [2] Schoninger S, Homsy Y, Kreps A, et al. A case of multiple myeloma misdiagnosed as seronegative rheumatoid arthritis and review of relevant literature[J]. Case Rep Rheumatol, 2018, 2018: 9746241. DOI:10.1155/2018/9746241.
- [3] Evans JC, Murphy M, Eyes B. Extensive soft tissue uptake of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> methylene diphosphonate in a patient with multiple myeloma[J]. Br J Radiol, 2000, 73(873): 1018-1020. DOI:10.1259/bjr.73.873.11064661.
- [4] Janssen S, Piers DA, van Rijswijk MH, et al. Soft-tissue uptake of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-diphosphonate and <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-pyrophosphate in amyloidosis[J]. Eur J Nucl Med, 1990, 16(8-10): 663-670. DOI:10.1007/bf00998166.
- [5] Martineau P, Finnerty V, Giraldeau G, et al. Examining the sensitivity of <sup>18</sup>F-NaF PET for the imaging of cardiac amyloidosis[J]. J Nucl Cardiol, 2019: DOI:10.1007/s12350-019-01675-2.
- [6] Aljaroudi WA, Desai MY, Tang WH, et al. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: state of the art review and focus on emerging nuclear techniques[J]. J Nucl Cardiol, 2014, 21(2): 271-283. DOI:10.1007/s12350-013-9800-5.
- [7] Alpay N, Artim-Esen B, Kamali S, et al. Amyloid arthropathy mimicking seronegative rheumatoid arthritis in multiple myeloma: case reports and review of the literature[J]. Amyloid, 2009, 16(4): 226-231. DOI:10.3109/13506120903421785.
- [8] Elsaman AM, Radwan AR, Akmatov MK, et al. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: a systematic analysis of 101 reported cases[J]. Semin Arthritis Rheum, 2013, 43(3): 405-412. DOI:10.1016/j.semarthrit.2013.07.004.
- [9] Agarwa KK, Karunanithi S, Roy SG, et al. <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP SPECT/CT demonstrating extraosseous periarticular amyloid deposits in primary systemic amyloidosis associated with multiple myeloma[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(2): 189-190. DOI:10.1097/RLU.0000000000000593.

(收稿日期:2020-03-26)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 本刊对形态学图片的质量和制作要求

作者提供给杂志用的形态学图片既要为论文的出版用,也为论文的评审和编辑用,除图片要足够的大小外,图像要能真实反映形态的原貌和特征。图片要清晰,对比度好,色彩正常。基本要求如下。

1. 图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片,影像图应标注左右,图像要能显示出形态特征,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。

2. 数码图像的分辨率应为 300 dpi 或以上,总像素至少要在 150~300 万像素或以上,图像文件用 tif 格式。

3. 图像要有简明扼要、规范的形态描述,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。

4. 大体标本图片上应有标尺,显微镜图片应注明染色方法和图像的真正放大倍数,数码照片的放大率最好用比例尺来标注。

5. 插入到文本文件中的图片,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 shift 键,再进行缩放操作)。

本刊编辑部