DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.11.21

· 案例分析 ·

1 例由生化检测“吸样错误”报警提示发现的华氏巨球蛋白血症

吕献敏,王静燕,肖龙,姜黎花,陈铮铮(桐乡市第一人民医院检验科,浙江嘉兴 314500)

关键词:华氏巨球蛋白血症;单克隆免疫球蛋白 IgM;全自动生化分析仪;吸样错误
中图分类号:R446　　**文献标志码**:B

华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)是一种少见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤,其特点是淋巴浆细胞浸润骨髓伴血清单克隆免疫球蛋白 IgM 增高[1]。华氏巨球蛋白血症发病率低,占血液系统恶性肿瘤 2%左右,是临床相对罕见的一种疾病[2],其症状通常不明显且无特异性,临床上极易误诊或漏诊。在临床检测过程中,我们发现一患者血清在全自动生化分析仪上检测时屡报“吸样错误”,通过原因排查,最终确诊华氏巨球蛋白血症。本文梳理了从发现“吸样错误”报警,到怀疑华氏巨球蛋白血症,最终诊断为华氏巨球蛋白血症的过程,分析了“吸样错误”的原因,并提供了解决对策,供同行参考。

1　病历资料及诊治过程

患者,男,83 岁,因头晕、乏力来本院门诊就诊。主诉:阵发性头晕、乏力 3 日余,头痛不明显,有恶心,无呕吐、腹泻,无发热。既往史:高血压、轻度脑梗死。个人史:无特殊。家族史:无特殊。体格检查:神清,心率 90 次/min,律齐,两肺未闻及干湿啰音,腹软,上腹部无压痛、反跳痛,左上肢肌力减退。基于脑梗史及头晕、恶心症状,患者就诊于神经内科,随即行血常规、血钾、肝肾功能等实验室检查。

在全自动生化分析仪上检测肝肾功能时提示标本“吸样错误”,取出标本肉眼观察未见凝块,随即用移液枪吸出 300 μL 血清重新上机检测,仪器仍报“吸样错误”,遂将标本置于 37 ℃水浴箱 30 min,再次离心后上机检测,仪器再次报“吸样错误”,于是采用肝素锂抗凝管重新采血,立即混匀离心后上机检测,结果仪器依然报“吸样错误”。至此,排除了血清中肉眼可见凝块和不可见小凝块导致的吸样错误后,基本确立了屡次报“吸样错误”为疾病导致的标本自身状态所致。因此,推测血液中存在大分子或黏稠度过高,影响了样本针的吸样。血清黏度主要取决于所含的蛋白质、脂类和糖类等,以蛋白质影响最大,本例血清未见脂浊,由于 IgM 相较于 IgG 分子量大、结构复杂,更易引起血清黏度升高,结合淋巴细胞占比 60.1%,提示淋巴细胞、浆细胞恶心增生性疾病单克隆免疫球蛋白大量分泌的可能。为此,联想到以单克隆 IgM 大量分泌、升高为主要特点的华氏巨球蛋白血症,于是与临床沟通,建议完善相关检查以确认或者排查华氏巨球蛋白血症。

临床立即完善了血常规、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、血沉、免疫球蛋白、血黏度、免疫表型及骨髓细胞学检查。血常规示白细胞计数为 4.25×10^9/L,中性粒细胞占 28.9%,淋巴细胞占 60.1%,单核细胞占 5.3%,红细胞计数为 2.03×10^{12}/L,血红蛋白为 72 g/L,血小板计数为 162×10^9/L,示正细胞正色素性贫血;生化及免疫球蛋白检测报“吸样错误”,对标本进行了 4 倍稀释降低血液黏稠度后,测得生化免疫结果见表 1;血清蛋白电泳在 γ 区出现了 M 带;免疫固定电泳示 IgM κ 型,见图 1;血沉结果为 139 mm/h;免疫分型示 B 淋巴细胞标志(CD19、CD20、HLA-DR)阳性;骨髓细胞学检查结果示:骨髓可见淋巴细胞比例明显增高,淋巴细胞样浆细胞呈弥漫性增生。基于 WHO 颁布的对于华氏巨球蛋白血症诊断定义,即组织病理学确认的淋巴浆细胞/淋巴浆细胞瘤在骨髓中浸润和检测到的任何数量单克隆 IgM[3],结合骨髓病理学、免疫表型、临床表现及其他实验结果,在排除多发性骨髓瘤与其他淋巴瘤后,临床诊断为华氏巨球蛋白血症。

表 1　患者生化免疫检测结果

项目	参考区间	检测结果
总蛋白(g/L)	68.0~85.0	119.0
尿素(mmol/L)	2.6~7.5	8.0
清蛋白(g/L)	40.0~55.0	22.0
肌酐(umol/L)	53~97	92
清/球蛋白比值	1.2~2.4	0.2
钾(mmol/L)	3.50~5.30	4.40
总胆红素(μmol/L)	0.0~25.0	8.4
直接胆红素(μmol/L)	0.0~8.0	3.2
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	4~40	11
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	3~35	10
碱性磷酸酶(U/L)	50~100	58
γ-谷氨酰基转移酶(U/L)	7~45	8
葡萄糖(mml/L)	3.90~6.10	5.24
尿酸(μmol/L)	89~359	580
血浆黏度(mPa.s)	0.94~1.84	4.56
IgM(g/L)	0.3~2.2	82.0
IgG(g/L)	8.6~17.4	7.5
IgA(g/L)	1.0~4.2	1.5
C3(g/L)	0.70~1.40	0.56
C4(g/L)	0.10~0.40	0.30

作者简介:吕献敏,1987 年生,男,主管技师,大学本科,主要从事生物化学检测与研究工作。
通信作者:陈铮铮,副主任技师,E-mail:815032136@qq.com。

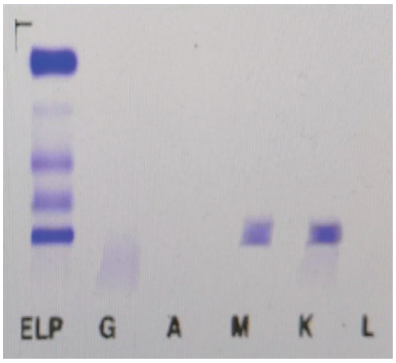

图 1　血清琼脂糖凝胶免疫固定电泳

2　讨论

临床检测过程中,全自动生化分析仪等大型仪器多因样本针吸不到样品而报“吸样错误”,主要见于:(1)采样针被纤维蛋白堵塞;(2)样本量过少;(3)采样管上的液面感应器失灵[4]。这些现象易发现也容易排除,本案例是由血黏度升高引起的“吸样错误”,较为少见。

血黏度主要取决于其所含的蛋白质、脂类和糖类等,其中以蛋白质的影响最大,而蛋白质的影响作用与其在血浆中的浓度、相对分子质量及分子结构呈正比[5]。华氏巨球蛋白血症分泌于血清中的大分子单克隆 IgM,水平多在 10~120 g/L,可占总蛋白的 20%~70%,因此显著增高了血浆黏度。大量的异常 IgM 主要通过相互积聚和结合其他蛋白质增加血液黏滞度,但并不是所有巨球蛋白血症均存在高黏滞血症。研究表明,仅 10%~30% 的患者存在高黏滞血症[6],这可能与华氏巨球蛋白血症患者 IgM 浓度高低不同及不同个体间红细胞、白细胞、血小板等内在因素及温度、性别、年龄等外在因素差异比较大有关。现代生化免疫分析仪样本针吸样量少,其吸样驱动力小,而血清作为牛顿流体,吸样量与血清黏度呈反比,当血清黏度足够大时,驱动力较小的样本针吸不到血清导致报“吸样错误”[7]。

另一方面,华氏巨球蛋白血症产生大量单克隆免疫球蛋白 IgM,异常 IgM 可与Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ等凝血因子相互作用[8],同时大量异常 IgM 与凝血因子紧密接触,使凝血因子活性位点不能暴露,使其不容易被激活,从而导致血液凝血时间延长。华氏巨球蛋白血症患者血液由于大分子异常 IgM 作用及凝血因子活性受到抑制,室内温度条件下标本分离血清的时间延长,相对正常血液,离心分离效果较差,未充分分离的血清存在少许纤维蛋白原,容易引起吸样错误。而凝血因子在 37 ℃活性最强,基于此,第 1 种方法可以将华氏巨球蛋白血症促凝血液置于 37 ℃水浴箱温育半小时待血液充分凝固后离心再上机检测;第 2 种方法可以采用肝素抗凝管重采血液,肝素加强抗凝血酶Ⅲ活性,灭活丝氨酸蛋白酶,阻止凝血酶形成,能避开血液凝固的过程,可尽快分离标本用于检测;第 3 种方法可以采用将患者血清稀释成正常血清黏度时再检测,便可检测出结果。华氏巨球蛋白血症患者单克隆 IgM 浓度分布宽,高者可达 100 g/L以上,低者可以低于 10 g/L。一般来说 IgM 含量不是特别高的情况下,第 1、2 种方法处理即可解决吸样错误问题测得结果,在 IgM 含量较高的情况下,特别是大于80 g/L 时,第 1、2 种方法效果往往欠佳,需要考虑采用第 3 种方法。本案例 IgM 82.50 g/L,第 1、2 种方法均失效,采用 2 倍稀释同样报“吸样错误”,采用 4 倍稀释才得到检测结果。

综上所述,仪器屡报“吸样错误”,必须考虑到血黏度升高的可能,建议临床进行相关疾病的进一步检查。在检测工作中,应善于发现问题,透过现象看本质,尽可能挖掘检测结果间的关联与背后隐藏的信息,特别是在患者检测项目不齐全,就诊科室不对,接诊医生对其他学科认识不全面的情况下,更应完善与临床沟通的机制,向临床提供合理的提示与建议,以达到更好服务于临床与患者的目的,进而提升检验工作价值。

3　参考文献

[1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390.

[2] Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, *et al*. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(suppl 4): iv41-iv50.

[3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al*. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours, Revised 4th edition[S]. Volume 2. Geneva: WHO, 2017.

[4] 李竞. 全自动生化分析仪吸不到样品特殊故障的排除[J]. 临床检验杂志, 1998, 16(3): 37.

[5] 许文荣, 王建中. 临床血液学与检验[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.

[6] Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias[J]. Semin Thromb Hemost, 2003, 29(5): 467-471.

[7] 王平, 陈忠, 梁志鹏, 等. 高黏度样品影响全自动生化分析仪加样系统的实验探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(4): 216-218.

[8] 兰新昂, 高成杰. 1 例合并原发性巨球蛋白血症患者胸腔镜下右上肺结节楔形切除术的麻醉处理[J]. 实用医药杂志, 2017, 34(6): 531-532.

(**收稿日期**:2021-02-17)
(**本文编辑**:王海燕)