

以蛋白尿首发的多发性骨髓瘤继发系统性淀粉样变性 1 例并文献复习^{*}

吴倩君¹ 姜利军^{2*} 韩梅芳¹

华中科技大学同济医学院附属同济医院 ¹ 感染科;² 血液科,湖北武汉 430040

关键词 多发性骨髓瘤; 系统性淀粉样变性; 达雷妥尤单抗; 硼替佐米

中图分类号 R733.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220421

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)继发系统性淀粉样变性(AL amyloidosis), AL 型淀粉样变性患者早期表现隐匿,临床上难以识别及诊断。以硼替佐米为代表的蛋白酶抑制剂联合 CD38 单抗[达雷妥尤单抗, Daratumumab (DARA)]化疗可效清除患者体内异常浆细胞,降低轻链含量,为后期自体造血干细胞移植奠定基础。华中科技大学同济医学院附属同济医院收治 1 例 MM 合并 AL 型淀粉样变性患者,治疗效果良好,报道如下并进行文献复习。

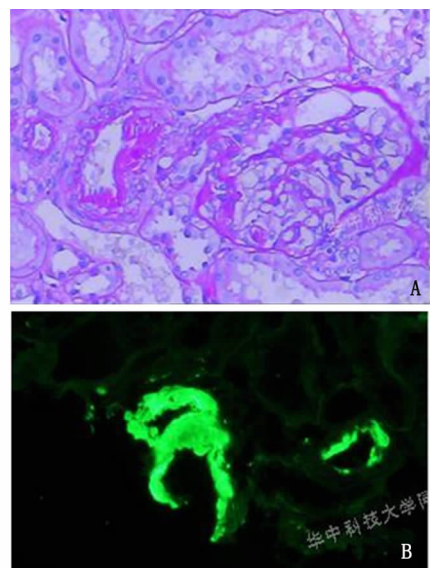
病例资料

患者女性,57 岁,因“反复蛋白尿 8 个月余”于 2021 年 3 月至华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科就诊。患者 2020 年 4 月因小便泡沫于当地医院就诊,尿常规示尿蛋白(++) ,予以黄葵胶囊、百令胶囊口服,后复查尿蛋白(+);2020 年 10 月患者感冒后出现尿蛋白(++),自行服药(具体不详)后稍缓解,后多次因感冒出现尿蛋白增多,自诉每次感冒时有咳嗽咳痰,平日偶有胸闷不适,无发热、胸痛、心慌、恶心、呕吐等症状,无手脚麻木、关节疼痛等不适。入院后查体:T 36.3℃,R 20 次/min,P 84 次/min,BP 115/86 mmHg,全身皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结未触及明显肿大,舌体无肥大,心、肺听诊无明显异常,腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,双肾区无叩击痛,双侧关节未见肿大畸形,双下肢无水肿。辅助检查:血常规示血红蛋白 129 g/L,红细胞计数 $4.09 \times 10^{12}/L$;尿常规示尿蛋白(+),尿隐血(+);24 h 尿蛋白定量 531.8 mg/L,24 h 尿微量白蛋白 683.8 mg/24 h,尿白蛋白/肌酐比值 856.3 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。肝功能:总蛋白 66.2 g/L,白蛋白 32.4 g/L,球蛋白 33.8 g/L,血钙 2.23 mmol/L;肾功能、肌钙蛋白(cTnT)、氨基末端 B 型尿钠肽前体

(NT-proBNP)均无明显异常。患者入院次日行肾穿刺活检术,病理诊断:淀粉样变性肾病(AL 型),见图 1。为进一步鉴别原发性或继发性,查血清免疫固定电泳:血中有 IgG- λ 型 M 蛋白。血清单克隆 M 蛋白总量 7.6 g/L,血清总轻链 λ 3.02(参考范围:0.90 ~ 2.1)g/L,血清总轻链 κ 和 λ 比值 0.401(参考范围:1.35 ~ 2.65);尿中游离总轻链 56.64 mg/L,尿液总轻链 λ 13.10(参考范围: <3.84)mg/L,尿液总轻链 κ 和 λ 比值 0.789(参考范围:0.75 ~ 4.5)。考虑患者可能存在浆细胞相关疾病,遂转入血液内科,骨髓细胞学检查:多发性骨髓瘤骨髓象,原始浆细胞 3%,幼稚浆细胞 8%。骨髓活检示:异常浆细胞明显增多,考虑浆细胞骨髓瘤。骨髓流式检查:浆细胞约占全部有核细胞 1.31%,其中约 78% 细胞(占浆细胞,占全部有核细胞 1%)表达 CD45、CD38、CD138、 κ 、CD56、CD229,不表达 CD20、CD19、 κ 、CD34、CD117、CD13、CD33、HLADR,单克隆性异常浆细胞可能性大,表型不正常。染色体核型及 FISH 检测均未见明显异常。考虑淀粉样变性常累及心脏,对患者心脏进行评估。心脏超声:室间隔无明显增厚(9 mm),左心射血分数 68%,心脏形态结构及瓣膜活动未见明显异常。心脏磁共振+灌注成像+多方位延迟增强:二、三尖瓣未见明显返流信号,Mapping 序列示心肌 T1 值弥漫性增高,T1 平均约 1 450 ms,T2 平均约 50 ms。心脏灌注:首过灌注基底段至中间段心内膜下心肌可见环形充盈缺损信号,延迟扫描左心室基底段至中间段室间隔可见条片状异常强化影、基底段右室插入下部可见片状异常强化影。心脏上述改变,考虑心肌淀粉样变可能。患者尿液总轻链 λ 13.10mg/L,骨髓单克隆浆细胞比例 11%,无明显靶器官及组织损害症状,根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[1],该患者

* 通信作者:姜利军,E-mail:278308418@qq.com,武汉市硚口区解放大道 1095 号

诊断为无症状骨髓瘤继发系统性淀粉样变性,淀粉样变性累及心脏及肾脏。AL 型淀粉样变性一经确诊需立刻治疗,病变累及心脏常常提示预后不佳,首选自体外周血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)。本例患者年龄 < 70 岁, ECOG 评分 1 分, 心功能 NYHA 分级为 1 级, 各项指标均符合 ASCT。



注: A 图可见小球系膜细胞及基质轻度节段性增生, 部分伴内皮细胞增生, 基底膜节段性增厚, 少数可见“睫毛状”改变。刚果红染色阳性, 阳性物质在偏振光下可见双折光性。B 图免疫荧光结果 IgM +, 节段性沉积于系膜区, λ 轻链 ++/+++ , 以系膜区团块沉积为主, 毛细血管祥有少量沉积; 团块状沉积于肾小动脉壁。

图 1 肾活检

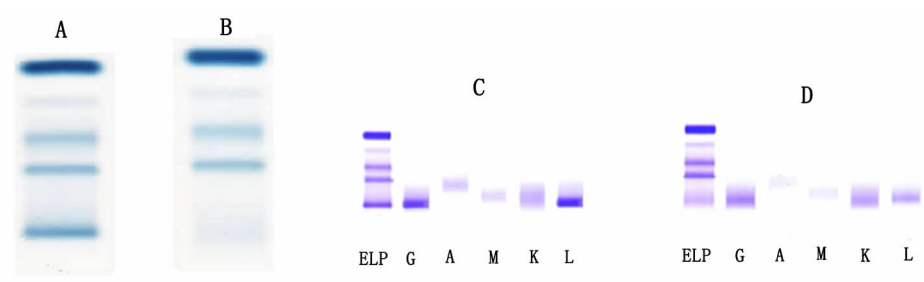
诊断明确后予以 VCD + DARA 方案 (硼替佐米 2 mg + 环磷酰胺 468 mg + 地塞米松 10 mg + 达雷妥尤单抗 900 mg) 化疗, 同时辅以护胃、止吐、预防感染等对症支持治疗。第 1 ~ 8 周为第 1 周期, 患者每周化疗 1 次; 第 9 ~ 24 周为第 2 周期, 每 2 周化疗

1 次, 共计 14 次化疗。患者 12 次化疗后评估: 2021 年 7 月 29 日血清免疫固定电泳示血中无 M 蛋白。血清总轻链 κ 及 λ 均降至正常范围, 尿液总轻链 κ 及 λ 均低于检测下限, 见图 2。骨髓细胞学检查: 幼稚浆细胞 1%。骨髓活检示骨髓增生活跃, 浆细胞少见, 见图 3。骨髓流式检查: 浆细胞约占全部有核细胞 0.01%, 表达 CD45、CD138, 不表达 CD20、CD19、CD38、CD56。心脏磁共振 + 灌注成像 + 多方位延迟增强示心脏淀粉样变可能, 较前延迟强化范围相仿。心肌 T1 及 T2 值升高程度较前降低。患者于第 15 次住院时行达雷妥尤单抗治疗, 后予以人粒细胞刺激因子注射平地动员, 采集干细胞 $5.4 \times 10^6/\text{kg}$, 2021 年 10 月 18 日行美法仑预处理, 3 d 后行自体造血干细胞回输, 同时辅以护肝、护胃、护心、抗病毒等对症支持治疗, 患者移植过程顺利, 于 11 月 2 日好转后出院。2021 年 12 月 9 日患者复诊, 尿蛋白阴性, 血中无 M 蛋白, 骨髓细胞学示三系增生活跃, 骨髓象未见幼稚浆细胞。骨髓流式检查: 浆细胞比例极低, 未见明显单克隆性异常浆细胞群。根据《系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南 (2021 年版)》的缓解标准^[2], 该患者符合严格意义的完全缓解。

讨 论

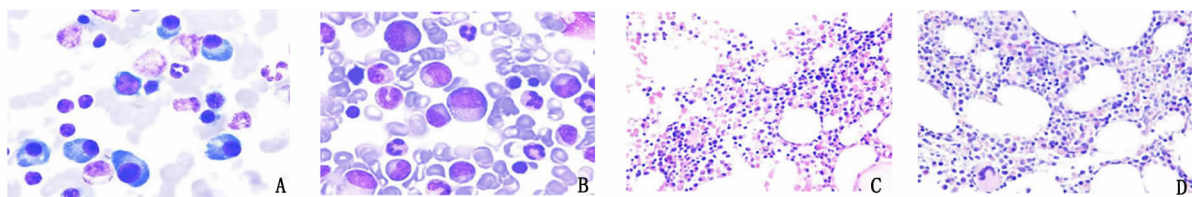
多发性骨髓瘤是一种克隆浆细胞异常增殖的恶性疾病, 其常见症状包括骨髓瘤相关器官损伤的“CRAB”症状, 即血钙增高、肾功能损害、贫血、骨病。本例患者无典型“CRAB”症状, 最初以蛋白尿就诊, 肾脏穿刺病理学示 AL 型淀粉样变性, 心脏 MRI 示心肌淀粉样变性, 后完善骨髓细胞学检查、血清免疫固定电泳后可确诊为多发性骨髓瘤, 患者 MM 合并淀粉样变性诊断明确。

系统性轻链 (AL) 型淀粉样变性是指由单克隆



注: A 图中初诊时 γ 区可见 M 蛋白带。B 图中 12 次化疗后 M 蛋白消失。C 图中初诊时 ELP 上 γ 区可见 M 蛋白带, 在 G 和 L 泳道上形成特异性反应性沉淀带。D 图中 12 次化疗后 ELP 上无 M 蛋白带。

图 2 患者治疗前、后血清蛋白免疫固定电泳对比



注:A 图中初诊时可见较多原始浆细胞和幼稚浆细胞。B 图中 12 次化疗后,幼稚浆细胞明显减少。图 C、图 D 分别为治疗前、后骨髓组织病理学,12 次化疗后异常浆细胞明显减少。

图3 患者治疗前、后骨髓细胞学对比 HE 染色($\times 400$)

轻链作为前体物质形成的淀粉样蛋白沉积至多种组织器官而导致组织损伤和器官功能障碍的一种疾病。AL 型淀粉样变性可以分为原发性和继发性,继发性 AL 型淀粉样变性与浆细胞疾病相关^[1]。研究表明,轻链型淀粉样变性几乎都与浆细胞发育障碍相关,在 AL 型淀粉样变性患者中,20% 患者患有多发性骨髓瘤;而在多发性骨髓瘤患者中,有 5% ~ 15% 患者会发展为 AL 型淀粉样变性^[3]。淀粉样物质沉积可发生在全身器官,最容易受累的器官是心脏和肾脏,患者常表现为心肌病^[4]、肾病综合征、腕骨综合征^[5]、周围自主神经和感觉神经病变等症状,也有患者出现眶周青紫^[6]与舌体肥大^[7]的特异性表现,许多患者初期没有骨髓瘤的典型症状,且淀粉样变性进展缓慢,从而导致误诊、漏诊。淀粉样变性只能通过组织活检确诊。临床工作中,对于高度怀疑淀粉样变性的患者,应完善血清及尿液免疫固定电泳,确定是否合并浆细胞相关疾病,同时全面进行体格检查,关注患者是否合并骨关节改变、舌体肥大等症状。本例患者发病初期无胸痛不适,但自诉平日偶觉胸闷,考虑可能与患者早期心肌淀粉样变性相关。淀粉样变性最易累及心脏及肾脏,对于因胸闷、心律不齐、泡沫尿、水肿等症状就诊的患者,需高度重视。穿刺活检对于 AL 型淀粉样变性有重要诊断意义。如果病变部位穿刺难度大,也可考虑腹部脂肪垫切除活检(fat pad excisional biopsies, FPEB),对于 AL 型淀粉样变性患者,其敏感性可达 79%,阴性预测值接近 100%^[8]。综合临床表现、体格检查、实验室检查以及病理学检查,有助于早期发现 MM 相关 AL 型淀粉样变患者。

MM 相关 AL 型淀粉样变患者预后较差,平均生存期仅 5 个月^[9]。本例患者确诊为无症状型骨髓瘤合并系统性淀粉样变性,根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[1],无症状骨髓瘤暂不推荐治疗,然而合并 AL 型淀粉样变性患者则属于高风险人群^[2]。由于 AL 型淀粉样物质是由异常浆细胞产生,因此 MM 相关 AL 型淀粉样变性的患者治疗方法以清除产生

异常轻链的浆细胞为主。对于年龄 < 70 岁、淀粉样变受累器官症状较轻的患者,自体造血干细胞移植应作为首选^[2]。目前,对于 MM 相关 AL 型淀粉样变性的患者在造血干细胞移植前是否需要诱导治疗还存在争议。诱导化疗的目的主要是在自体细胞移植前减少体内轻链负荷^[10]。研究表明,骨髓异常浆细胞比例 > 10%、合并 AL 型淀粉样变性均是浆细胞疾病预后更差的高危因素,因此对于这部分患者推荐移植前诱导治疗^[11]。以硼替佐米为核心的化疗方案可有效提高患者生存周期及生存率^[10,12]。CD38 单抗达雷妥尤单抗(DARA)也越来越受到关注。有学者认为,MM 和 AL 型淀粉样变性患者的浆细胞功能障碍程度有所差异,与 MM 患者相比,AL 型淀粉样变性患者的治疗可能需要更少的强化治疗。本例患者治疗的主要目的是控制淀粉样变性进一步发展,因此,CD38 单抗治疗是最有效的策略^[13]。有关 CD38 单抗的队列研究提示,接受了 DARA/地塞米松或 DARA/硼替佐米/地塞米松的患者均可取得良好的血液学缓解,其中位生存期分别为 11.8 个月及 25.6 个月^[14]。DARA 对于晚期 AL 淀粉样变性治疗效果良好,但对于具有高游离轻链的肾病患者疗效欠佳^[15]。一项有关 AL 型淀粉样变性患者的前瞻性研究发现,DARA 联合 CyBorD 方案(硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松)对于初治的 AL 淀粉样变性患者效果良好,且安全性高,可维持较长时间血液学应答率^[15]。目前,淀粉样变患者大多数治疗效果欠佳,无论是否符合自体造血干细胞移植,硼替佐米治疗均可改善淀粉样变性患者预后,而 DARA 联合硼替佐米正在成为 AL 型淀粉样变性患者治疗的新方案^[16]。本例患者以蛋白尿为最初主要症状,通过肾脏穿刺活检、心脏 MRI 评估,发现淀粉样变累及心脏及肾脏,血清免疫固定电泳、骨髓穿刺等相关检查确诊为 MM 相关 AL 型淀粉样变性。患者血清游离轻链差值 > 180 mg/L, NT-proBNP、cTnT 均正常,根据梅奥 2012 分期系统^[2],处于 II 期,

(下转第 346 页)

- Microbiol Infect. 2014,20(12):1357-1362.
- 9 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)感染的诊治与防控中国专家共识(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020,41(11):881-889.
 - 10 Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. Clin Microbiol Infect. 2014,20(9):862-872.
 - 11 Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae; importance of combination therapy [J]. Clin Infect Dis. 2012,55(7):943-950.
 - 12 Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae; differences in therapy and mortality in a multicentre study [J]. J Antimicrob Chemother. 2015,70(7):2133-2143.
 - 13 Xia GL, Jiang RL. Efficacy and safety of polymyxin B in carbapenem-resistant gram-negative organisms infections [J]. BMC Infect Dis. 2021,21(1):1034.

(2021-03-23 收稿 2022-07-20 修回)

(上接第 342 页)

中位生存期为 40 个月。患者予以 VCD 联合 DARA 化疗后反应良好,14 次化疗后完成自体造血干细胞移植,移植后 1 个月复查示患者符合严格意义的完全缓解,后续治疗效果还需持续随访。

参考文献

- 1 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2020(5):341-346.
- 2 中国系统性轻链型淀粉样变性协作组,国家肾脏疾病临床医学研究中心,国家血液系统疾病临床医学研究中心. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021 年修订)[J]. 中华医学杂志, 2021,101(22):1646-1656.
- 3 白洁,李雯雯,殷雨梅,等. 以腕管综合征为表现的多发性骨髓瘤合并淀粉样变性 2 例[J]. 检验医学与临床,2021,18(7):886-888.
- 4 邓小艳,陈旭凤,王婧祎,等. 系统性轻链型心肌淀粉样变性 1 例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(6):517-519.
- 5 Lee HJ, Chang SE, Lee MW, et al. Systemic amyloidosis associated with multiple myeloma presenting as periorbital purpura [J]. J Dermatol. 2008 Jun;35(6):371-372.
- 6 于军方,于全军,孙新虎. 首发表现为舌肌淀粉样变性的多发性骨髓瘤 3 例[J]. 新医学,2005,36(11):661.
- 7 Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis [J]. Hum Pathol, 2018,72(1):71-79.
- 8 Ahmed I, Cronk JS, Crutchfield CE 3rd, et al. Myeloma-associated systemic amyloidosis presenting as chronic paronychia and palmodigital erythematous swelling and induration of the hands [J]. J Am Acad Dermatol. 2000 Feb;42(2 Pt 2):339-342.
- 9 Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Induction therapy with bortezomib

- and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial [J]. BMC Med, 2014,6,12(1):2.
- 10 Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus statement [J]. Mayo Clin Proc, 2015,90(8):1054-1081.
 - 11 Huang H, Zhou L, Peng L, et al. Bortezomib-thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials [J]. Leuk Res, 2014,38(9):1048-1054.
 - 12 Roccatello D, Fenoglio R, Sciascia S, et al. CD38 and Anti-CD38 monoclonal antibodies in AL amyloidosis: targeting plasma cells and beyond [J]. Int J Mol Sci, 2020, Jun 10;21(11):4129.
 - 13 Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria [J]. Blood, 2020,135(18):1517-1530.
 - 14 Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA [J]. Blood, 2020,136(1):71-80.
 - 15 Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020 [J]. Blood, 2020,136(23):2620-2627.
 - 16 Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements [J]. J Clin Oncol, 2012,30(9):989-995.

(2022-04-15 收稿 2022-05-13 修回)