

多发性骨髓瘤伴原发性血小板增多症 1 例报道并文献复习

陈永红 杜玉峰

宜昌市中心人民医院三峡大学第一临床医学院血液科,湖北宜昌 443000

关键词 多发性骨髓瘤;原发性血小板增多症;CALR 基因突变

中图分类号 R733.3

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20260123

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)主要见于老年人群,其特征为骨髓中异常浆细胞克隆性增殖并分泌单克隆免疫球蛋白,从而导致靶器官损伤。该病临床表现具有显著异质性,常见症状包括骨痛、贫血、肾功能损害及高钙血症等^[1]。原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)属于 pH 染色体阴性的慢性骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)的一种,表现为外周血血小板计数显著升高。大约 90% 的 ET 患者携带克隆性基因突变:JAK 激酶 2 基因(Januskinase2, JAK2) p. V617F (50% ~ 60%)、骨髓增生性白血病基因(myeloproliferative leukemia virus oncogene, MPL) p. W515L/K (3% ~ 15%) 突变和钙网蛋白基因(calreticulin, CALR) 52 bp 缺失或 5 bp 插入(20% ~ 25%), CALR 基因突变可以激活 JAK2 信号传导通路,通过或不通过血小板生成素受体激活 JAK-STAT 通路,导致血小板产生过多^[2,3]。ET 的临床表现多样,严重者可因出血或血栓形成引发心脑血管事件。MM 合并 ET 的情况较为罕见,本文报道 1 例伴有 CALR 基因突变阳性的 MM 合并 ET 患者的诊治过程,并复习相关文献。

患者男性,77 岁。于 2020 年 8 月因“扭伤致腰背部疼痛、活动受限 1 周”入住宜昌市中心人民医院骨科,经胸腰椎 CT + 三维成像检查发现第 11、12 胸椎压缩性骨折,血常规发现血小板显著升高转入血液科。查体:生命体征正常,神志清楚,浅表淋巴结未触及,肝脾肋下未触及,第 11 胸椎椎体及椎体两旁肌肉压痛。实验室检查:血常规示白细胞计数(WBC) $5.61 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数(NEUT) $3.39 \times 10^9/L$,红细胞计数(RBC) $2.8 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) 84 g/L,血小板计数(PLT) $1069 \times 10^9/L$;外周血涂片:血小板增多易见,成熟红细胞呈缗钱状排列;生化:白蛋白 39 g/L,球蛋白 37.6 g/L,白球比 1:1,肌酐 $97 \mu\text{mol/L}$,尿酸 $462 \mu\text{mol/L}$,血钙 2.06 mmol/L ;乳酸脱氢酶 402 U/L; β_2 微球蛋白 4.6 mg/L;白细胞介素-6(IL-6) 13 pg/mL;尿常规:尿蛋白 $\pm$ 。D-D 二聚体 639 ng/mL。免疫球蛋白 G 22.01 g/L,免疫球蛋白 A 0.27 g/L,免疫球蛋白 M 0.16 g/L,补体 C3, 0.76 g/L,补体 C4 0.09 g/L,血清免疫固定电泳:IgG 泳道发现沉淀条带, κ 泳道发现 2 条沉淀条带,免疫球蛋白类型为 IgG- κ 伴 κ 游离轻链型,见图 1。尿免疫固定电泳发现 κ 轻链,尿本周蛋白阳

性,见图 2。血清 M 蛋白含量:10.54 g/L,尿 M 蛋白为 M1: 52.92 mg/24h、M2:91.728 mg/24h。血游离轻链 κ 9.99 g/L,血游离轻链 λ 0.29 g/L,游离轻链 κ/λ 34.4483。骨髓涂片细胞学:浆细胞占 12%,原始幼稚浆细胞为主,三核浆可见,符合浆细胞骨髓瘤骨髓象,巨核细胞 504 个/片,体积大,见图 3;骨髓细胞免疫分型:CD45 阴性且 SSC 较淋巴细胞稍大的分布区域可见异常细胞群,表达 CD38 + +、CD56 +、CD138 +、CD19 -、CD117 -、CD200 -,胞内免疫球蛋白 Kappa 轻链限制性表达,考虑为单克隆浆细胞(占 7.3%),未见髓系异常原始细胞,见图 4;BCR/ABL 融合基因检测阴性。MPN 相关基因突变检测:CALR (+),突变位点:K385fs * 47 为 II 型突变。骨髓细胞染色体检测:核型正常:46,XY[20]。根据多发性骨髓瘤 2024 年 NCCN 临床实践指南^[1]和 2022 年髓系肿瘤和急性白血病国际共识^[2],该患者符合多发性骨髓瘤单克隆浆细胞 > 10% 且 Hb < 100 g/L CRAB 症状之一的诊断标准,临床诊断:①多发性骨髓瘤(IgG- κ 型)ISS II 期 A 组 DS 分期 III 期;②原发性血小板增多症(修订版 IPSET-thrombosis 中危组)。

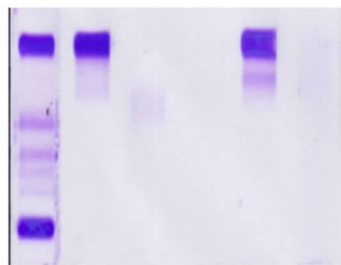


图 1 多发性骨髓瘤血清免疫固定电泳

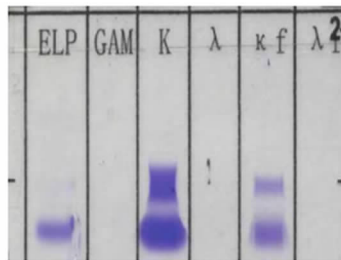


图 2 多发性骨髓瘤尿免疫固定电泳

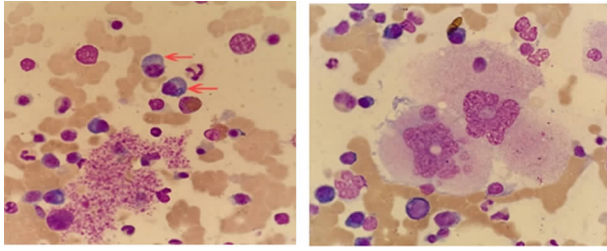


图3 MM 伴 ET 骨髓象瑞吉姆萨染色 $\times 100$ (箭头示骨髓瘤细胞浸润,血小板成堆可见。多分叶核大巨核细胞)

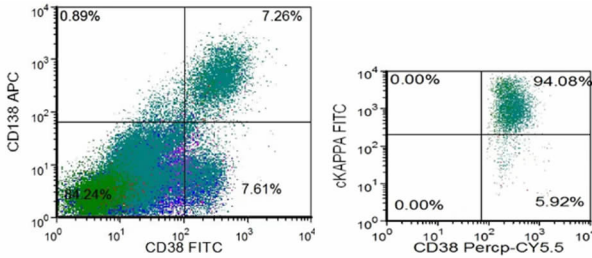


图4 MM 伴 ET 流式结果(异常细胞群表达 CD38 + +、CD138 +、Kappa 轻链限制性表达)

诊疗经过:根据修订版的 IPSET-thrombosis 血栓预测模型分层^[4],患者为 IPSET-thrombosis 中危组,2020 年 8 月患者口服羟基脲 0.5 g/d 降 PLT,当 $PLT < 1\,000 \times 10^9/L$ 时使用拜阿司匹林 100mg/d 预防血栓形成^[5]。同时,因患者高龄虚弱,不能耐受 3 药联合的方案,予以 BD 方案[硼替佐米 1.3 mg/($m^2 \cdot d$) d1、8、15、22 + 地塞米松 20 mg/d d1 ~ 2、8 ~ 9、15 ~ 16、22 ~ 23]治疗 MM^[1]。完成 1 个疗程的 BD 方案化疗后,评估疗效:血常规:WBC $5.68 \times 10^9/L$,NEUT $3.95 \times 10^9/L$,RBC $2.81 \times 10^9/L$,Hb 91 g/L,PLT $629 \times 10^9/L$;血清 M 蛋白 6.49 g/L,尿 M 蛋白 M1:49.111 mg/24h、M2:119.479 mg/24h;骨髓涂片细胞学示浆细胞占 20%;骨髓细胞免疫分型:约 18.5% 的单克隆浆细胞,且伴免疫表型异常;疗效评估为疾病进展^[1],患者拒绝硼替佐米及其它如达雷妥尤单抗类新药治疗的方案,院外采用来那度胺 25 mg/d d1 ~ 21 + 地塞米松 20 mg/d 每周 1 次治疗。患者未规律复诊。2021 年 2 月患者复诊,血常规:WBC $3.1 \times 10^9/L$,NUET $1.7 \times 10^9/L$,RBC $1.51 \times 10^9/L$,Hb 51 g/L,PLT $56 \times 10^9/L$;血清 M 蛋白含量 M1:1.03 g/L;M2:10.6 g/L,尿 M 蛋白为 2 137.98 mg/24h;肌酐 315 $\mu mol/L$;血游离轻链 κ 11.14 g/L;骨髓涂片细胞学示浆细胞比例占 84.5%,以原始幼稚浆细胞为主;骨髓细胞免疫分型:约 56.9% 的单克隆浆细胞,且伴免疫表型异常;予以 VRD 方案[硼替佐米 1.3 mg/($m^2 \cdot d$) d1、8、15、22 + 来那度胺 25 mg/d d1 ~ 21 + 地塞米松 20 mg/d d1 ~ 2、8 ~ 9、15 ~ 16、22 ~ 23]化疗,期间患者突发胸闷、呼吸困难,经抢救无效死亡,死因为 MM 进展伴重症肺炎、感染性休克、肾衰竭。

讨论 MM 是骨髓中克隆性浆细胞或其前体细胞异常增殖、分泌单克隆免疫球蛋白或其轻链(M 蛋白)导致靶器官功能损害(CRAB 症状)为主要临床表现的恶性血液肿瘤。

ET 是一种 MPN,以骨髓中存在巨核细胞的克隆性增殖及外周血中 PLT 升高为特征^[2],具有向急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征转化,尤其是原发性骨髓纤维化转化的风险^[6]。约 3%~14% 的 MPN 患者同时合并有意义未明的单克隆免疫球蛋白病(MGUS)^[7,8],而 MGUS 是 MM 的前期病变。MM 同时合并 MPN 的病例少见。有研究对 83 例 MM 患者随访 30 年,结果发现,仅存在 1 例 MM 伴发 ET^[9]。早些年,一些学者相继报道 ET 患者在使用烷化剂、干扰素 $\alpha - 2b$ 、联合或单独使用羟基脲等治疗后发生 MM,因此认为 MM 可能是 ET 治疗后的继发性肿瘤^[10]。经查阅相关文献^[10~13],发现截至目前,MM 合并 ET 的病例报告共 28 例,其中 MM 同时发生 ET 12 例(包括 1 例同时合并结肠癌、MM 和 ET 3 种肿瘤的病例和 1 例冒烟型 MM),ET 后发生 MM 16 例。而本例患者以扭伤后腰背痛为主诉就诊,既往未有发现 ET 或者 MM,故其 2 种疾病发生先后顺序不详,诊断前无使用化疗或细胞毒性药物史,故 MM 与治疗无关。目前认为 MM 和 ET 同时发生无明显关联,为偶发事件,发病机制尚不明确,发病原因需要进一步研究。

研究表明 ET 可能涉及多能干细胞,它能够分化成产生免疫球蛋白的 B 淋巴细胞和髓系细胞。ESKAZAN 等^[14]提出多能干细胞增殖假说,认为 ET 和 MM 可能起源于共同的多能干细胞,这种干细胞可以分化为淋巴系和髓系细胞,但这种假说尚没有更多研究证实。

IL-6 是 MM 细胞生长的重要因子,其过量产生与 MM 的发病机制密切相关^[15]。IL-6 也能促进巨核细胞生成,导致反应性血小板增多,可能促进 ET 的发展。本例患者 IL-6 升高,符合文献报道。需要进一步研究 IL-6 与 MM 合并 ET 病例中潜在的多能干细胞之间的病理机制。

研究表明,MPN 最常见的 3 种驱动基因是 JAK2、MPL 和 CALR,这 3 种驱动基因是 MPN 的主要诊断标准之一,且对治疗和预后判断具有重要的临床意义^[16]。大多数病例 3 种基因突变是各自独立发生的,但也有报道约 1% 的 JAK2 基因 V617 和 CALR 共突变的情况^[17]。超过 50% ET 患者存在 JAK2 基因突变,CALR 突变是 BCR-ABL 阴性 MPN 的重要驱动因素之一,尤其是 2 型 CALR 突变,与 ET 的发生密切相关^[3,17,18]。该患者携带的 CALR K385fs * 47 属于 2 型 CALR 突变,这种突变通过激活 JAK2-STAT 信号通路导致血小板过度增殖。最近一项临床研究证实携带 CALR 突变的 MPN 患者可能对 JAK 抑制剂有效,主要表现在缩脾及临床症状的改善,但症状反应率较 JAK2 突变的患者显著降低(56.1% vs 66.7%, $P = 0.04$)^[19]。研究表明,2 型 CALR 突变可以通过上调 ATF6 分子伴侣靶标,激活 IRE1 α -XBP1 通路,从而驱动恶性肿瘤的发生。这种机制可能通过内质网应激诱导的 ATF6 增加,导致异常的氧化还原平衡和蛋白质稳态,而这些因素与 MM 的发生有关^[20,21]。Lewandowski 等^[22]认为 CALR 突变可能不仅影响 ET 的发生,还可能通过与未折叠蛋白反应(UPR)和/或 ATF6 的相互作用,影响髓系细胞(包括祖细胞)的功能和基因组稳定性,这种影响可能促进了

MM 的发生,其具体机制仍需进一步研究。

MM 伴 ET 起病隐匿,早期可无任何症状。本例患者因腰痛在骨科就诊发现血小板显著升高,既往未有发现血栓、血管事件和骨痛等 ET 或者 MM 的临床表现。研究发现 MM 合并 ET 后,病情呈侵袭性进展,对化疗反应差,预后差^[23]。MM 伴 ET 尚无标准的治疗方案,ET 在病程上呈慢性病程,而 MM 病情发展更快,疾病侵袭性更强,且有病例报道抗骨髓瘤药物的细胞毒作用可有效抑制 ET 克隆^[24]。本例患者首先治疗 MM,同时加用羟基脲控制 PLT,预防血栓形成。化疗后自体造血干细胞移植也是治疗 MM 伴 ET 的方法之一,能够缓解症状,控制病情,但后期仍面临疾病复发。ES-KAZAN 等^[14,25]报道采用马法兰预处理后行自体外周血造血干细胞移植成功治疗 MM 伴 ET,但患者后期仍死于 MM 复发进展。本例患者因高龄虚弱,不能耐受 3 药联合的方案,诊断明确后接受 1 个疗程 BD 方案化疗后疗效差,疾病进展,5 个月后死于 MM 进展伴重症感染。

在临床诊疗中,对于同时合并存在 MM 和 ET 的患者,要做到早期识别,一旦明确诊断,需综合考虑患者年龄、虚弱情况、疾病侵袭性以及合并症来做出治疗决策^[11],并动态评估病情,对于常规治疗效果欠佳、适合移植的患者可考虑自体移植^[25],早期加入新药的联合方案可能有效,但需要以后更多的研究证实。

参考文献

- Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple myeloma version 2. 2024 NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(12): 1281-1301.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic clinical and genomic data [J]. Blood, 2022, 140(11): 1200-1228.
- Vadeikien ė R, Jak štyš B, Laukaitienė D, et al. The role of mutated calreticulin in the pathogenesis of BCR-ABL1-Negative myeloproliferative neoplasms [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18): 9873.
- Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia [J]. Blood Cancer J, 2015, 5(11): e369.
- Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3. 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(9): 1033-1062.
- Thiele J, Kvasnicka HM. Myelofibrotic transformation in essential thrombocythemia [J]. Haematologica, 2009, 94(3): 431-3.
- Malhotra J, Kremianskaya M, Schorr E, et al. Coexistence of myeloproliferative neoplasm and plasma-cell dyscrasia [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2014, 14(1): 31-36.
- Le Clech L, Sakka M, Meskar A, et al. The presence of monoclonal gammopathy in Ph-negative myeloproliferative neoplasms is associated with a detrimental effect on outcomes [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(11): 2582-2587.
- Leković D, Gotić M, Mitrović O, et al. The emergence of non-secretory multiple myeloma during the non-cytotoxic treatment of essential thrombocythemia: a case report [J]. J Med Case Rep, 2013, 7: 224.
- 王增胜, 王晓敏, 陶玲, 等. 原发性血小板增多症后多发性骨髓瘤 IgA-κ 轻链型 1 例 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(9): 683-684.
- Krishnan N, Price R, Kotchetkov R. Case Report: Effects of multiple myeloma therapy on essential thrombocythemia and vice versa; a case of synchronous dual hematological malignancy [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1213942.
- Zhang F, Chen Y, Huang D, et al. A rare case of concurrent JAK2V617F-positive essential thrombocythemia, multiple myeloma, and colorectal adenocarcinoma [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2025, 68(3): 626-629.
- Hammani A, Doghmi O, Allaoui M, et al. A rare coexistence of smoldering multiple myeloma and JAK2-positive myeloproliferative neoplasm: A case of dual synchronous hematological malignancy [J]. Cureus, 2024, 16(1): e52622.
- Eskazan AE, Ongoren S, Ar MC, et al. Essential thrombocythemia and multiple myeloma: two rare diseases in one patient [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(5): 442-445.
- Barillé S, Bataille R, Amiot M. The role of interleukin-6 and interleukin-6/interleukin-6 receptor-alpha complex in the pathogenesis of multiple myeloma [J]. Eur Cytokine Netw, 2000, 11(4): 546-551.
- Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al. Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients [J]. Am J Hematol, 2018, 93(3): 348-355.
- Kang MG, Choi HW, Lee JH, et al. Coexistence of JAK2 and CALR mutations and their clinical implications in patients with essential thrombocythemia [J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 57036-57049.
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms [J]. N Engl J Med, 2013, 369(25): 2379-2390.
- Palandri F, Branzanti F, Morsia E, et al. Impact of calreticulin mutations on treatment and survival outcomes in myelofibrosis during ruxolitinib therapy [J]. Ann Hematol, 2025; 104(1): 241-251.
- Salati S, Genovese E, Carretta C, et al. Calreticulin Ins5 and Del52 mutations impair unfolded protein and oxidative stress responses in K562 cells expressing CALR mutants [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10558.
- Ibarra J, Elbanna Y, Kurylowicz K, et al. Type 1 calreticulin mutations differentially activate the IRE1α- XBP1 pathway of the unfolded protein response to drive myeloproliferative neoplasms [J]. Blood, 2021, 138(Supplement 1): 628.
- Krzysztof L, Agata K, Zuzanna K, et al. HRAS mutation positive multiple myeloma in the type 2 CALR mutation positive essential thrombocythemia: A case report [J]. J Cell Mol Med, 2023; 27: 299- 303.
- Nicola P, Catalano G, Fratoni S, et al. Concomitant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma and of essential thrombocythemia to acute biphenotypic leukemia 37 years after initial diagnosis [J]. Blood Res, 2013, 48(3): 228-230.
- Nishihori T, Hassoun Y, Zhang L, et al. High-dose melphalan produces favorable response in a patient with multiple myeloma and coexisting essential thrombocythemia with JAK2 mutation [J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(1): 148-149.
- Holtan SG, Hoyer JD, Buadi FK. Multiple myeloma with concomitant JAK2-positive essential thrombocythemia post-successful autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplant [J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(4): 615.

(2025-06-20 收稿 2025-10-15 修回)