

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.03.009

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190117.0855.002.html(2019-01-18)

7 例少见类型多发性骨髓瘤及文献复习*

冶秀鹏¹,包慎^{1△},郭莹¹,魏玉萍¹,智峰¹,李叶琼¹,宋丽君¹,牛玉捷¹,孙月¹,刘耀²

(1.宁夏回族自治区人民医院/西北民族大学第一附属医院血液科,银川 750002;

2.陆军军医大学附属新桥医院血液科,重庆 400037)

[摘要] **目的** 探讨少见类型多发性骨髓瘤(MM)的临床特征。**方法** 选择宁夏回族自治区人民医院 2012 年 1 月至 2017 年 6 月诊断的 7 例少见类型 MM 的病例,对其进行实验室检查和骨髓形态学及流式细胞术检查。因硼替佐米价格昂贵,7 例患者均选择给予沙利度胺口服联合长春新碱+吡柔比星+地塞米松(VTD)方案治疗,出院期间均给予环磷酰胺+沙利度胺+地塞米松(CTD)方案维持。**结果** 例 1 为 IgG-KAP/IgA-LAM 型,例 2 为 IgG-KAP/KAP 型,例 3 为 IgG-KAP/IgA-KAP 型,例 4 为 IgG-LAM/LAM 型 M 蛋白血症,例 5 为分泌三克隆免疫球蛋白的 MM(IgG-KAP/IgG-LAM/LAM),例 6 为 IgD 型 MM,例 7 为 IgM 型 MM。2 例(例 1,例 2)患者在治疗半年后另一 M 蛋白消失,除例 3 患者死亡外,目前其余 6 例患者仍在治疗中。**结论** 分泌双克隆及三克隆免疫球蛋白及 IgD、IgM 型的 MM 非常少见,临床表现多样。

[关键词] 多发性骨髓瘤;双克隆/三克隆免疫球蛋白血症;IgD 型骨髓瘤;IgM 型骨髓瘤

[中图法分类号] R781.6+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)03-0394-03

Rare types of multiple myeloma in 7 cases and literature review*

YE Xiupeng¹,BAO Shen^{1△},GUO Ying¹,WEI Yuping¹,ZHI Feng¹,

LI Yeqiong¹,SONG Lijun¹,NIU Yujie¹,SUN Yue¹,LIU Yao²

(1. Department of Hematology, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital/First Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities, Yinchuan, the Ningxia Hui Autonomous Region 750002, China; 2. Department of Hematology, Affiliated Xinqiao Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical features of rare types of multiple myeloma (MM). **Methods**

Seven cases of rare types of MM diagnosed in Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital from January 2012 to June 2017 were selected and conducted the laboratory detection, bone marrow morphology and enrichment process cytometry examinations. Because bortezomib was too expensive, 7 cases were treated with thalidomide orally combined with VTD regimen (vincristine + pirarubicin + dexamethasone), maintained with CTD regimen (cyclophosphamide + thalidomide + dexamethasone) during discharge period. **Results** Case 1 was the type IgG-KAP/IgA-LAM, case 2 was the type IgG-KAP/KAP, case 3 was the type IgG-KAP/IgA-KAP, case 4 was the type IgG-LAM/LAM, case 5 was MM secreting three clone immunoglobulin (IgG-KAP/IgG-LAM/LAM), case 6 was the type IgD MM, case 7 was the type IgM MM. Two cases (case 1 and case 2) had another M protein disappearance after 6-months treatment, at present excepting the death of case 3, other 6 cases were still in the treatment. **Conclusion** MM secreting double clone and three clone immunoglobulin MM and IgD and IgM types of MM are clinically rare, which needs more cases to summarize.

[Key words] multiple myeloma; double cloning/three clone immunoglobulinemia; IgD multiple myeloma; IgM multiple myeloma

多发性骨髓瘤(MM)按 M 蛋白的类型分为免疫球蛋白(Ig)G 型、IgA 型、轻链型、IgD 型、IgE 型、非分泌型、IgM 型、双克隆型或多克隆型。IgD 型、IgM 型、分泌双克隆免疫球蛋白的 MM 临床少见,分泌三克隆 Ig 的 MM 更为罕见。现报道宁夏回族自治区人

民医院诊断的 7 例少见类型 MM,并结合文献进行复习,以提高医师对此类疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2017 年 6 月收治的 7 例少见类型的 MM 患者。其中男 3 例,女 4

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81670100,81370594);宁夏自然科学基金资助项目(2018AAC03174)。 作者简介:冶秀鹏(1980—),副主任医师,硕士,主要从事血液肿瘤方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:469968516@qq.com。

例,年龄 51~75 岁,中位 64 岁。全部病例均符合 MM 诊断标准^[1]。本研究通过了医院伦理委员会审批,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 方法 所有患者均行血常规、生化、末梢血涂片、血沉,骨髓涂片及活检,血尿免疫固定电泳;染色体核型分析,骨髓流式细胞术,FISH 探针(荧光原位杂交技术)、皮下脂肪刚果红染色、扁骨 X 线片。部分患者行磁共振全身骨骼弥散加权成像,腹部超声等检查。

2 结 果

2.1 实验室检查 患者的一般资料见表 1。所有患者血清免疫固定电泳均经 2 次复检证实。例 4 检出为分泌三克隆 Ig 的 M 蛋白血症(经上海长征医院免疫室证实),见图 1。

2.2 骨髓形态学及流式细胞术检查 骨髓涂片形态学:2 例患者骨髓涂片中可见幼稚浆细胞,其中例 5 为 6%,例 7 为 8%,其余 5 例患者未见幼稚浆细胞;7 例患者骨髓涂片中可见不同比例的成熟浆细胞,范围为 25%~68%。免疫分型:7 例流式细胞术结果均表达

CD38、CD138,不表达 CD19。7 例刚果红染色均为阴性。例 7 患者 MYD88 阴性,其余 6 例均未检测。

2.3 治疗 因硼替佐米价格昂贵,患者均选择给予沙利度胺(100 mg,每晚 1 次)口服联合 VTD(长春新碱 0.4 mg,第 1~4 天,吡柔比星 10 mg,第 1~4 天、地塞米松 20 mg,第 1~4 天)治疗,出院期间均给予口服环磷酰胺、沙利度胺、地塞米松(CTD)方案维持治疗。2 例(例 1,例 2)患者在治疗半年后另一 M 蛋白消失,除例 3 患者死亡外,目前其余 6 例患者均在治疗随访中。

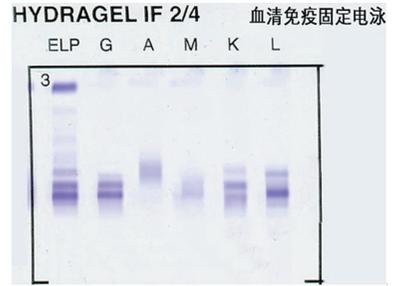


图 1 例 4 免疫固定电泳图

表 1 患者一般资料

患者	性别	年龄(岁)	M 蛋白类型	骨髓活检	染色体	FISH	β_2 -MG(mg/L)	CRAB 症状	血沉(mm/h)
例 1	女	51	IgG-KAP/IgG-LAM	间质-结节状分布,局灶纤维化	46,XX[20]	IgH,TCR 阳性,RB1,p53,1q21,13q14.3,t(14;16),t(4;14),t(11;14)未见异常	4.80	贫血,胸腰椎多发溶骨性骨破坏	57
例 2	男	67	IgG-KAP/KAP	间质-结节状分布,局灶纤维化	46,XY[9]	RB1,DI3S319,IGH,TP53,1q21,IGH/MAF,IGH/FGFR3,IGH/CCND1 未见异常	4.30	蛋白尿,肾损伤,椎体、颅骨多发溶骨性骨破坏	50
例 3	女	60	IgG-KAP/IgA-KAP	弥漫性浸润	46,XX[9]	RB1,DI3S319,TP53 基因位点缺失阳性,1q21 基因位点扩增阳性,IGH/FGFR3 基因位点融合阳性	7.58	贫血,肾损伤、高钙血症,颅骨、颈椎、胸椎、肋骨、腰椎、骨盆多发性溶骨性破坏	55
例 4	女	75	IgG-LAM/LAM	间质-结节状分布,局灶纤维化	46,XX[9]	IgH,TCR 阳性,RB1,p53,1q21,13q14.3,t(14;16),t(4;14),t(11;14)未见异常	4.75	贫血,腰椎压缩性骨折	74
例 5	女	66	IgG-KAP/IgG-LAM/LAM	弥漫性浸润	46,XX[9]	IgVH,IgDH,IgK,IgL 基因重排	6.85	贫血,肾损伤、胸椎、肋骨、腰椎、骨盆多发性溶骨性破坏	65
例 6	男	64	IgD-LAM	弥漫性浸润	46,XY[10]	1q21,IGH,FGFR3 基因位点扩增阳性, RB1, DI3S319, TP53, IGH/FGFR 阴性	4.65	贫血,肩胛骨、肋骨、胸骨、肱骨、颈椎、胸椎、腰椎、骨盆、股骨多发骨质破坏	74
例 7	男	63	IgM-KAP	间质-结节状分	46,XY[10]	1q21, DI3S319, IGH, RB1, FGFR3IGH/FGFR 扩增阳性	3.28	贫血,胸腰椎多发骨质破坏	65

CRAB 症状:高钙血症、肾损伤、贫血、骨质破坏

3 讨 论

MM 临床表现复杂多样,尤其是少见类型 MM,容易误诊,因此熟悉各种类型包括少见类型 MM 的特点,对诊断、治疗及预后的判定都有很大帮助。双克隆 Ig 是指在血清免疫固定电泳上出现两个不同的异常 Ig 条带,这可能是来源于同一个 B 细胞克隆,之后由于抗原选择分裂成为 2 个克隆^[2],也有可能是肿瘤最初发生时就产生了 2 个克隆^[3],而双克隆 MM 一般

是指后者。由于目前很难证明初发时就有 2 个克隆分泌 2 种不同的 Ig,因此国内有学者将此类 MM 统一命名为双克隆 Ig 的 MM^[4],本研究也采纳了此种命名。

总结分泌双克隆 Ig 的 MM 的个案报道,多数是不同的重链,但轻链相同,鲜有双轻链者^[5],也有报道重链及轻链均不相同者^[6]。1 个完整的 Ig 合并 1 个游离轻链构成的双克隆 Ig 的 MM 极为罕见,本研究

例 2、例 4 亦属此类。

分泌三克隆 Ig 的 MM 是非常罕见的,故它们的发病率及其临床特征及意义鲜见研究。在极少数报道的病例中,并没有指出这 3 个 M 蛋白是由相同或不同的细胞克隆产生的。2003 年 TIRELLI 等^[7]报道了 1 例分泌三克隆性 Ig 血症(IgM-LAM/IgG-LAM/IgG-KAP) MM 患者。2014 年 AKSUNGAR 等^[8]报道 1 例分泌三克隆 Ig 血症(IgG-KAP/IgG-LAM/IgA-LAM)MM 患者。进行自体干细胞移植,6 个月后复发。患者对治疗的耐药性表明,超过 1 种单克隆 M 蛋白可能是 1 个负面的预后因子。本研究例 5 患者诊断为分泌三克隆 Ig 的 MM,此病例伴有全身多处淋巴结肿大(颈部、腋窝、腹股沟非融合性)等髓外侵犯,提示其预后可能较差。

IgD 型 MM 临床少见,占 MM 发病率的 1%~2%,多见于 50 岁以下男性,蛋白尿及溶骨性骨破坏多见,其轻链以 λ 型为主,预后较差,侵袭性强,对常规化疗反应差,中位生存期为 18 个月, IgD 型 MM 患者 2 年无进展生存期率及总生存期率明显低于非 IgD 型 MM 患者^[9-10]。IgM 型 MM 较 IgD 型 MM 更为少见,约占所有类型 MM 的 0.5%^[11]。需要与原发巨球蛋白血症(WM)相鉴别。近年来在分子学研究上提出 MYD88 基因突变是两者非常重要的鉴别要点,80%以上 WM 存在 MYD88 突变,而在 MM 中罕见^[12]。现有的研究发现 IgM 型 MM 进展较其他类型骨髓瘤快,中位生存时间约为 3 年^[13]。常规化疗效果差,易复发,早期行自体造血干细胞移植可能会改善预后。

目前对于分泌双克隆及多克隆 Ig 的 MM 的治疗策略与其他类型 MM 相同。有研究报道的 9 例分泌双克隆 Ig 的 MM 患者,随访 1 年时 71% 患者死于疾病进展^[14]。而 1981 年 KYLE 报道的 9 例分泌双克隆 Ig 的 MM 患者中除 1 例初诊为浆细胞白血病外,其余患者并没有显示比单克隆 MM 有更差的预后。综合文献报道结果,分泌双克隆 Ig 的 MM 似乎并未显示比单克隆 MM 有明显不良预后,当然,这需要更大样本及长期随访来证实。

综上,分泌双克隆 Ig 的 MM 临床少见,分泌三克隆 Ig 的 MM 临床罕见。IgD、IgM 型 MM 临床少见且预后差,生存期短,对常规化疗反应差。分泌双克隆 Ig 的 MM 并未显示比单克隆 MM 有明显不良预后,这需要长期随访结果进一步证实。

参考文献

[1] LONIAL S, ANDERSON K C. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma

[J]. *Leukemia*, 2014, 28(2): 258-268.

- [2] TAWFIK N M, EL DEEB M, NASR A S. Monoclonal gammopathy among patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(5): 366-368.
- [3] BRITO-ZERÓN P, RETAMOZO S, GANDIA M, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(1/2): 43-48.
- [4] 杨强, 侯健, 陈文明, 等. 双克隆免疫球蛋白多发性骨髓瘤六例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(7): 614-616.
- [5] GENTRY M, PETTENATI M, PANG C S. Biclinal light chain gammopathy with aberrant CD33 expression in secondary plasma cell leukemia[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(10): 2224-2229.
- [6] KIM N Y, GONG S J, KIM J, et al. Multiple myeloma with biclinal gammopathy accompanied by prostate cancer[J]. *Korean J Lab Med*, 2011, 31(4): 285-289.
- [7] TIRELLI A, GUASTAFIERRO S, CAVA B, et al. Triclonal gammopathy in an extranodal non-Hodgkin lymphoma patient[J]. *Am J Hematol*, 2003, 73(4): 273-275.
- [8] AKSUNGAR F B, AYER M, SERTESER M, et al. A triclonal gammopathy in a relapsing multiple myeloma patient, detected by immunosubtraction method [J]. *Ann Clin Biochem*, 2014, 51(Pt 5): 606-610.
- [9] DE SANTIS E, MASI S, CORDONE I, et al. Follow-up of IgD- κ multiple myeloma by monitoring free light chains and total heavy chain IgD: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3): 1884-1888.
- [10] 安然, 何海燕, 姜华, 等. 130 例 IgD 型多发性骨髓瘤临床特点及预后分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(2): 194-197.
- [11] GREUTER T, BROWNE M, DOMMANN-SCHERRER C, et al. IgM multiple myeloma with an extremely rare non-aggressive presentation: a case report [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2801-2803.
- [12] TREON S P, GUSTINE J, XU L, et al. MYD88 wild-type Waldenström Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(3): 374-380.
- [13] ANNIBALI O, PETRUCCI M T, DEL BIANCO P, et al. IgM multiple myeloma: report of four cases and review of the literature[J]. *Leukemia Lymphoma*, 2006, 47(8): 1565-1569.
- [14] GARCÍA-GARCÍA P, ENCISO-ALVAREZ K, DIAZ-ESPADA F, et al. Biclinal gammopathies: retrospective study of 47 patients[J]. *Rev Clin Esp*, 2015, 215(1): 18-24.

(收稿日期: 2018-07-18 修回日期: 2018-10-01)