

• 经验交流 •

双克隆型多发性骨髓瘤合并干燥综合征 1 例并文献复习*

A case of double multiple myeloma with Sjogren syndrome and literature review

冶秀鹏^{1,2} 包慎^{1,2} 李叶琼^{1,2} 魏玉萍^{1,2} 郭莹^{1,2} 智峰^{1,2} 白洁^{1,2} 李芳^{1,2} 金立元^{1,2}

[关键词] 多发性骨髓瘤;双克隆;干燥综合征;M 蛋白血症

Key words multiple myeloma; biclonal; Sjogren syndrome; M-proteinemia

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.018

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] B

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性克隆增殖性疾病,恶变的浆细胞分泌大量的单克隆性球蛋白(M 蛋白),M 蛋白的存在是 MM 重要的特征之一。按 M 蛋白的类型分为 IgG 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。双克隆型 MM 临床罕见,由不同轻链构成的双克隆型 MM 更为罕见。干燥综合征为 B 淋巴细胞良性增殖性疾病,是以淋巴细胞和浆细胞浸润外分泌腺为主要特征的自身免疫性疾病,容易合并淋巴增殖性疾病,但合并 MM 非常罕见。现将我院诊断 1 例由不同轻链构成的双克隆型 MM 合并干燥综合征的病例报告如下,并结合文献进行复习,以提高临床医师对此类疾病的认识。

1 病例资料

患者,女,51 岁,因“头晕、口干、眼干 6 个月余,加重 1 周”收治住院,既往体健。体检:全身浅表淋巴结未触及肿大,心肺腹未见异常。血常规:白细胞 $2.88 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $1.44 \times 10^9/L$,血红蛋白 92.0 g/L,血小板 $68 \times 10^9/L$;生化:白蛋白 36.40 g/L,球蛋白 71.90 g/L,白球比 0.51, IgG 37.46 g/L(8~16), IgA 22.59 g/L(0.7~3.3); EBV 检测阴性;Coomb's 试验阴性;血清叶酸、维生素 B12、铁蛋白检测正常;肿瘤标记全套、甲功、尿便常规均未见异常;尿本周蛋白阴性;24 h 尿蛋白定量 396 mg/24 h;血沉 57 mm/h,抗 SSA 强阳性(++) ,SSB(+),抗 Ro-52 强阳性(++) ,抗核抗体颗粒型 1 : 100;抗 Sm 抗体(-),抗 sDNA(-);类风湿因子(-);抗环瓜氨酸肽抗体 < 0.5 U/ml;抗心磷脂抗体阴性;抗角蛋白抗体阴性。

唇腺活检:唇腺腺泡结构存在,导管上皮轻度增生,腺体内及导管周围见成熟淋巴细胞浸润(>30 个)。因此,我们初步诊断为:①干燥综合征;②慢性病性贫血。由于干燥综合征容易合并淋巴增殖性疾病,故需要做排除此类疾病的相关检查。于是进行如下检查:β2-微球蛋白 4.80 mg/L;血轻链:Kappa-轻链 10.10 g/L(1.7~3.7), Lambda-轻链 11.50 g/L(0.9~2.1), κ/λ 0.88(1.35~2.65), κ 及 λ 轻链均明显升高但比值降低,行血清免疫固定电泳检测,结果: IgG-KAP 型和 IgA-LAM 型双 M 蛋白血症;再次抽血复查血清免疫固定电泳结果均同上,故提示患者存在浆细胞疾病,且提示双克隆 M 蛋白的轻链分别由 κ 及 λ 构成,由于两类轻链均异常增高,致使其比值发生改变。送检骨髓流式:CD45 阴性、CD38 强阳性且 SSC 较有核红细胞大的分布区域可见异常细胞群体,约占有核细胞的 1.3%,表达 CD38, CD56(+),部分细胞表达 HLA-DR、CD19、CD27、CD138、Lambda,考虑为异常浆细胞。骨髓涂片:浆细胞增生活跃,成熟浆细胞 8%,幼浆细胞 9%;骨髓活检:增生活跃,异常浆细胞呈间质-结节状分布,局灶骨髓纤维化,考虑 MM。全身扁骨 X 线片示:广泛骨质疏松,胸腰椎椎体多处骨质溶骨性破坏,部分椎体楔形变。鼻咽部、胸部、腹部 CT 扫描未见异常。乳腺及子宫附件 B 超未见异常;皮下脂肪刚果红染色阴性; IgH、TCR 基因检测阳性, FISH 检测: RB1、p53、1q21、13q14.3、t(14;16)、t(4;14)、t(11;14)均未见异常。染色体核型:46, XX[20];至此诊断明确,结合临床及相关检查诊断为:双克隆型 MM(IgG-KAP 型和 IgA-LAM 型)合并干燥综合征。给予 VAD 方案(长春新碱 0.5 mg d1~4, 吡柔比星 10 mg d1~4, 地塞米松 20 mg d1~4)化疗 2 个周期,复查 IgG 18.53 g/L, IgA 8.54 g/L。出院后给予 TCD 方案维持治疗(沙利度胺 100 mg 1 次/d, 环磷酰胺 50 mg 1 次/d, 地塞米松 3 mg 1 次/周)。目前病情

* 基金项目:宁夏回族自治区对外科技合作项目资助(No: 宁科技字 201420);宁夏自然科学基金项目资助(No: NZ14182)

¹ 宁夏人民医院(银川, 750002)

² 西北民族大学第一附属医院

通信作者:包慎, E-mail: yxp4200338@163.com

平稳,仍在治疗中。

2 讨论

MM 发病率在国外为 2~4/10 万,国内约为 1/10 万。该病多发于老年人,国外中位发病年龄在 60~70 岁,国内中位发病年龄在 50~60 岁,较国外为低。由于 MM 的早期症状不典型,常表现为骨痛,肾功能受损,因此在临床上很容易被误诊,据相关资料表明其误诊率可达 50%^[1]。临床常规开展的血清蛋白电泳由于其技术的局限性,对于 MM 诊断常容易漏检。单纯依靠血清 Ig 检测难以区别是多克隆还是单克隆性质。对血清 Ig 明显升高的风湿病,如果血清 κ/λ 比值正常,基本可排除 MM,但需要警惕存在罕见的分泌型 MM 及双克隆型或多克隆型 MM。作为检测 MM 患者血清 M 蛋白常规手段的免疫固定电泳技术已得到了广泛应用,其不仅能够可靠地提示血清中 M 蛋白的存在及其分型情况,也为临床治疗提供依据,同时还可以用来跟踪监测 MM 的治疗情况。由于常规血清蛋白电泳提示 2 种以上免疫球蛋白增高,临床医生往往习惯性思维考虑为反应性多克隆免疫球蛋白增多症,而此种异常多由风湿病或自身免疫性疾病及慢性感染引起。尤其是患者存在风湿病相关临床表现,再加上有关风湿病的自身抗体检测呈阳性时,很容易仅仅考虑为罹患某种风湿病,通常不再进一步行免疫固定电泳检测,很容易漏掉双克隆型或多克隆型 M 蛋白血症,从而导致对此类罕见的重叠性疾病的漏诊及误诊。本研究患者入院时有超过 6 个月以上明显的眼干、口干症状且 IgA 及 IgG 明显增高,干燥综合征相关自身抗体谱明显异常,诊断为干燥综合征,如不行血清免疫固定电泳,则很容易漏诊 MM。双克隆 MM 诊断时,应首先经免疫固定电泳证实患者存在 2 组不同的 M 成分,即确定为双克隆性质。然后再通过免疫球蛋白定量、骨髓涂片及活检、扁骨 X 线等检查以及临床有无器官损害来确定是否符合 MM 的诊断。

国外研究报道大约 1% MM 患者的血清中可以检测到双克隆 M 蛋白。国内研究报道双克隆型 MM 的发生率为 0.3%~2.7%^[2-4],与国外报道相似。双克隆型 MM 的 M 成分可以来源于两群不同的恶性浆细胞,也可以是同一群恶性浆细胞分泌 2 种单克隆 M 蛋白。双克隆 M 蛋白的组成大多为 IgG+IgA 和 IgM+IgG/A,约各占 1/3,罕见的为 IgA+IgE,且大部分患者中 2 组 M 蛋白成分的轻链相同。本研究患者血清免疫固定电泳 M 蛋白表现为 IgG-KAP 型和 IgA-LAM 型,其 M 成分中轻链构成不同,此种情况在双克隆 MM 中的发生极为罕见。

长期临床实践发现,恶性肿瘤尤其是恶性淋巴瘤在各种风湿病中发病率较高,尤见于干燥综合

征,皮炎和(或)多发性肌炎^[5]。有研究报道随访干燥综合征患者 5 年,5%~7% 的患者发生肿瘤,最常见的是 B 细胞淋巴瘤,发生率为正常人群的 44 倍。其中,干燥综合征发生非霍奇金淋巴瘤的风险是一般人群的 4~5 倍。淋巴瘤合并风湿性疾病的发病机制尚不完全清楚,可能的发病机制为^[6]:①淋巴瘤与风湿病具有共同的致病因素,如病毒、化学药物等,形成可能的致癌物质;②与机体的免疫功能紊乱有关,如 T 细胞功能下降,不能及时清除体内发生突变或癌变的细胞;③少数恶性肿瘤可能与治疗风湿病的免疫抑制剂不良反应有关;④癌基因激活或抑癌基因失活;⑤恶性肿瘤能引发机体发生免疫反应,产生抗恶性肿瘤相关的自身抗体。

双克隆型 MM 的治疗策略与其他类型 MM 相同。在疗效评价方面尚无统一的标准,由于双克隆的存在,使其疗效评价变得更为复杂,必须 M 蛋白中的 2 个克隆同时达标才能确认取得相应的疗效。如果一个克隆浓度降低明显而另一个克隆浓度降低较小,则评价疗效时应以降幅小的克隆浓度确定其疗效。

根据肿瘤生物学特征 MM 分为不同的预后组:预后不良组伴有 t(4;14)和(或)t(14;16)和(或)17p-;中等预后组伴 13q-,并且无 t(4;14)、t(14;16)和 17p-;预后良好组伴有 t(11;14)或不伴有任何异常。17p-、t(4;14)和 t(14;16)对接受自体造血干细胞移植的患者具有类似的预后价值。双克隆型 MM 由于临床罕见,目前尚无大样本的预后因素分析。本研究患者 FISH 预后相关检测均未见异常,提示其预后可能相对较好,但需要临床疗效的进一步判断,同时期待国内更多的此类研究。

双克隆 MM 临床罕见,尤其合并干燥综合征者,对于临床上不明原因的或者风湿病合并的免疫球蛋白增高患者,笔者建议应常规行血尿免疫固定电泳检测,以防误诊及漏诊。

参考文献

- [1] 张之南,单渊东,李蓉生,等.协和血液病学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2004:497-515.
- [2] 王慧娟,李燕柳,胡影,等.双克隆型多发性骨髓瘤五例[J].白血病.淋巴瘤,2010,12(19):748-749.
- [3] 翟小燕,陈健康,双株,等. IgA 型多发性骨髓瘤误诊为高血压肾病 1 例分析[J].中国误诊学杂志,2011,11(15):3640-3640.
- [4] 王金行,赵越,刘柏新,等.血清免疫固定电泳在多发性骨髓瘤诊断中的意义[J].广东医学,2011,32(15):2018-2020.
- [5] Grivnenkov SI, Greden FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140:883-899.
- [6] 刘彤,许峰.伴恶性肿瘤皮炎的研究进展[J].国际皮肤性病杂志,2007,33(3):142-144.

(收稿日期:2015-06-12)