

具有临床意义的单克隆免疫球蛋白病 Monoclonal gammopathy of clinical significance

张之尧¹ 耿传营¹ 陈文明¹

[关键词] 有临床意义的单克隆免疫球蛋白病; 诊断; 治疗

Key words monoclonal gammopathy of clinical significance; diagnosis; treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.07.005

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

单克隆免疫球蛋白病由一组异质性疾病组成, 其特征在 B 淋巴细胞或浆细胞克隆性增殖产生免疫球蛋白。大多数患者血液或尿液中可检测到单克隆免疫球蛋白。具有临床意义的单克隆免疫

球蛋白病疾病谱广泛(图 1)、疾病表现多样, 可侵及多器官, 如心脏, 肝脏, 皮肤, 肾脏和神经等, 而且大多为少见甚至是罕见疾病, 早期诊断与及时干预有助于改善预后。

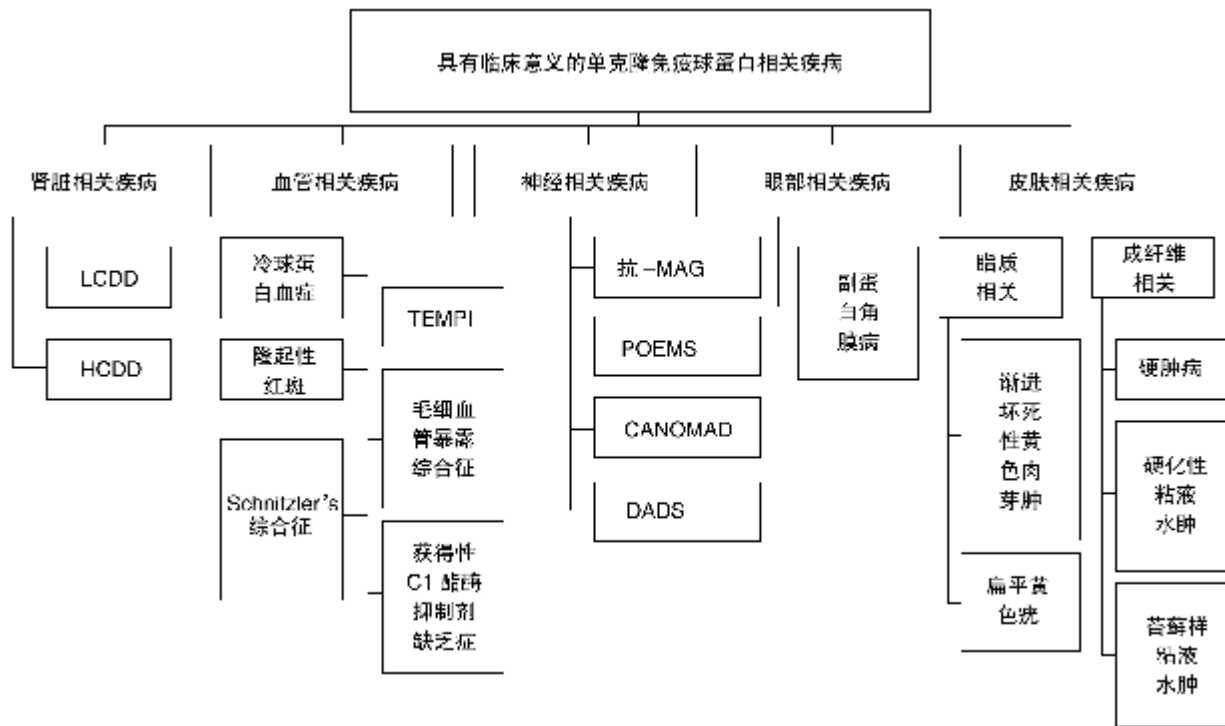


图 1 具有临床意义的单克隆免疫球蛋白病

1 单克隆免疫球蛋白相关肾损害

单克隆免疫球蛋白继发肾脏损害时, 即具有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白病(MGRS), 可导致终末期肾病和移植肾复发, 死亡率高, 早期诊断与及时干预有助于改善预后。MGRS 肾脏损害可表现多种病理类型, 可累及肾小球、肾小管间质及肾血管等各个部位, 也可累及肾外多系统, 其临床进展快, 预后差^[1]。该部分主要就单克隆免疫球蛋白沉积病(MIDD)以及单克隆免疫球蛋白相关 C3 肾小球病进行综述。

1.1 MIDD

MIDD 主要分为轻链沉积病(LCDD), 轻重链沉积病(LHCDD)以及重链沉积病(HCDD)。MIDD 相关肾损害主要见于意义未明的单克隆免疫球蛋白病(MGUS)(60%~70%), 少数为多发性骨髓瘤(MM)(30%~40%)。①LCDD是由免疫球蛋白轻链的异常产生并沉积于全身组织而导致的一种系统性疾病, 多见于中老年人, 高峰年龄为 40~60 岁。肾脏最常受累且为早期受累。大多患者可检测出蛋白尿, 常合并血尿、高血压, 约 30% 人群出现急性肾功能不全。临床表现为无症状性镜下血尿、蛋白尿、高血压和肾功能不全等; 光镜下可

¹首都医科大学附属北京朝阳医院血液科(北京, 100020)
通信作者: 陈文明, E-mail: wenming_chen@yahoo.com

见结节硬化性肾小球肾炎、肾小管萎缩和间质纤维化伴有无定形物质沉积;刚果红染色阴性;免疫荧光染色可见单一轻链沿基底膜线状沉积;电镜下可见特征性颗粒状电子致密物沿基底膜下沉积;血液学检查可见M蛋白(大部分为 κ 型轻链)。肾脏受累最常见,其他器官如心脏、肝脏、肺脏等亦可受累^[2]。LCDD若不经治疗整体预后差,提示预后不良的因素包括高龄、合并MM和诊断时已为终末期肾病。②HCDD是一种极为罕见的单克隆免疫球蛋白病,因重链沉积于组织器官而命名。HCDD发病主要由于单克隆浆细胞或淋巴细胞分泌CH1缺失的重链,这些恒定区异常的重链仅部分与轻链结合,大多则游离于血液中,经过血液循环不断沉积于受累组织器官,如皮肤、肾脏、血管等,累及不同的器官将出现各自相应的症状^[3]。HCDD多见于中年女性,临床常见蛋白尿、高血压、肾功能不全、低补体血症及血清常伴异常的单克隆条带,肾脏病理可见肾小球明显结节性病变。HCDD主要特点是单一重链在肾小球基膜和肾小管基膜上沉积,无轻链沉积,其中以 γ 型重链最常见。诊断后及随访过程中须监测血、尿轻链和免疫固定电泳,必要时行骨髓活检,以明确是否出现骨髓瘤。

1.2 M蛋白相关性 Fanconi 综合征

M蛋白相关性 Fanconi 综合征导致的骨软化症是MIDD的罕见合并症,其发病原因为轻链(主要为 κ 型轻链)沉积在近段肾小管造成获得性近段肾小管功能障碍,并引起一系列临床表现的综合征。主要临床表现为尿糖阳性(血糖正常)、氨基酸尿、低尿酸血症、低钙血症和低磷血症,以及高尿酸、代谢性酸中毒和骨软化;肾活检光镜下可见肾小球病变轻微,肾小管上皮空泡样变性;免疫荧光染色常常阴性或可见单一轻链在近段小管内的点状沉积;电镜下可见近段肾小管上皮细胞内晶状体沉积和溶酶体增多^[4]。

1.3 伴有肾病的 MGRS

C3肾小球病以肾小球内C3沉积为病理特点。单克隆免疫球蛋白相关C3肾小球病并非免疫球蛋白直接沉积,而是单克隆免疫球蛋白影响补体旁路激活的调节。先天发病的原因通常为基因异常,儿童时期发病。后天获得型患者往往存在自身抗体:如C3Nef(C3转化酶抗体)、H因子,I因子等补体旁路的调节蛋白抗体。30%~78%的C3肾小球病符合诊断MGUS诊断。针对单克隆免疫球蛋白的化疗可使肾脏症状减轻^[5]。

1.4 MGRS 治疗

单克隆免疫球蛋白肾损害的治疗,应针对克隆增生的浆细胞或B细胞,抑制单克隆免疫球蛋白产生。伴有高血压的治疗主要以拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮治疗为主,部分肾脏受累严重患者需行

血浆置换,肾移植等治疗;针对克隆增生的浆细胞或B细胞的治疗,无明显血液学表现的患者可暂不治疗,但需结合B细胞克隆性质、肾功能受损程度和是否存在肾外受累等因素,考虑化疗清除B细胞克隆、抑制单克隆免疫球蛋白分泌^[6]。化疗以细胞毒药物、免疫调节剂、硼替佐米等蛋白酶体抑制剂及干细胞移植治疗常用。少数MGRS患者病程进展缓慢,保守治疗即可维持肾功能稳定;单克隆免疫球蛋白种类为IgG或IgA患者可选用硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松(VCD)方案,IgM类型患者可尝试利妥昔单抗或联合环磷酰胺及地塞米松化疗;冷球蛋白血症可采用利妥昔单抗适当联合激素作为初治方案;MIDD如表现为肾病综合征或肾功能进行性恶化,针对患者情况行VCD方案或自体干细胞移植,已进入终末期肾病的患者,如无淀粉样变性或MM,则无需行特殊治疗^[1]。M蛋白相关性Fanconi综合征的肾脏病变进展缓慢,而联合化疗是否可改善肾脏功能尚无定论。因此,是否采取抗浆细胞治疗需要平衡治疗的获益和不良反应。所有患者诊断后都应积极纠正酸中毒和钙磷代谢异常。

2 单克隆免疫球蛋白相关皮肤损害

Lipsker^[7]引入有皮肤意义的单克隆免疫球蛋白(MGCS)的概念。MGCS主要包括单克隆免疫球蛋白血管外沉积,单克隆免疫球蛋白血管内沉积(如冷沉淀球蛋白血症),单克隆免疫球蛋白生物学活性导致的皮肤病(如黄色瘤等),细胞因子异常分泌(如Schnitzler综合征)。

2.1 硬化性粘液水肿

硬化性粘液水肿以广泛性丘疹和硬皮样化为主要表现,是一类罕见的与单克隆免疫球蛋白相关的疾病。其发病与性别无明显关系,通常发病于50~60岁人群;患者普遍可检测到IgG- λ 型单克隆免疫球蛋白,且可能发生相关并发症(70%)。梅奥诊所的研究报告显示77%的患者存在皮肤外表现,包括神经系统(30%),风湿性(25%)和心脏(22%)表现。患者最终可能发展为血液系统肿瘤。临床表现主要为丘疹样皮疹和皮肤硬化,也可出现咽部和上气道受累、阻塞性肺病和肺动脉高压等^[8]。

2.2 冷球蛋白血症

冷球蛋白为一种当温度 $<37^{\circ}\text{C}$ 时沉淀,当温度 $>37^{\circ}\text{C}$ 时可以重新溶解的免疫球蛋白。冷球蛋白血症是一种系统性疾病,通过冷球蛋白的血管内沉积和其形成的免疫复合物沉积,导致全身多系统性病变。通常表现为典型的三联症:紫癜、乏力、关节痛和1个或1个以上的器官受累。冷球蛋白血症多可检测出IgM或者IgG,发病原因为产生IgM-IgG-RF抗复合物抗体沉积于中小血管,激活相关

补体,导致弥漫性血管炎,最终累及皮肤、关节等系统;其皮肤表现主要为手足、耳廓等循环末端以及暴露部位出现反复紫癜、溃疡,无瘙痒,以下肢尤其踝周围常见,少数可发生肢端坏疽。

2.3 Schnitzler 综合征

Schnitzler 综合征是一类获得性自身炎症性疾病,发病者主要为成年男性,临床表现主要为荨麻疹,发热,骨痛,有时可触诊的淋巴结,脾或肝,红细胞沉降率增加,CRP 水平升高和单克隆 IgM- κ 组分。持续性炎症可诱发炎症性淀粉样变性^[9],是一种罕见的免疫球蛋白相关疾病。疾病发生可能与 NLRP3 基因突变造成 IL-1 β 大量生成有关,M 蛋白在疾病中的作用机制不明^[10]。

2.4 TEMPI 综合征

TEMPI 综合征是一类与单克隆免疫球蛋白相关,以皮肤及血管为主要疾病表现的综合征。M 蛋白类型主要为 IgM- κ/λ 型;其临床主要表现为以下五联征:毛细血管扩张,毛细血管扩张主要发生在面部、躯干和上肢;EPO 升高和红细胞增多;M 蛋白主要为 IgG κ ;肾周积液;肺内分流,肺内分流可造成低氧血症甚至呼吸衰竭^[11]。

2.5 具有副球蛋白血症的渐进性坏死型黄色肉芽肿

坏死性黄瘤肉芽肿(NXG)是罕见的慢性进行性非朗格汉斯组织细胞增多症,与血液恶性病症密切相关。NXG 病因不明,约 80% 的患者与单克隆球蛋白病有关,好发于老年人。皮损多见于眶周、躯干及四肢近端,呈多发性不规则性暗红色质硬斑块、结节,中央淡黄色,表面萎缩,伴瘢痕、毛细血管扩张,偶可破溃,皮损常有炎性边缘。尽管皮肤最常见受累,NXG 实际为多系统性疾病,可能涉及多个脏器。部分患者眼部受累频繁,出现眼眶周围荨麻疹,可表现为结膜炎,干眼症,葡萄膜炎和虹膜炎。少数患者肺,心脏,脾脏和咽部受累。病理以渐进性黄色肉芽肿为特征。血清蛋白电泳可见 M 蛋白;血免疫固定电泳可见 IgG- κ (65%),IgG- λ (35%)。

2.6 MGCS 治疗

MGCS 治疗主要以抑制 M 蛋白为主。硬化性粘液水肿临床治疗以抗浆细胞治疗为主,局部治疗无效。其中有报道静脉注射免疫球蛋白(单独使用或与其他药物组合)可诱导完全缓解^[12-13]。冷球蛋白血症的治疗首先考虑存在原发病,如丙型肝炎相关的冷球蛋白血症首先抗丙肝治疗,辅以免疫抑制治疗,累及肾脏患者可考虑血液透析以及血浆置换,对于血管炎表现严重者可给予糖皮质激素、免疫抑制剂和利妥昔单抗等免疫抑制治疗。Schnitzler 综合征治疗首选白细胞介素受体拮抗剂,但即使临床症状完全缓解,单克隆成分仍可能存在,单

克隆蛋白是疾病成因还是后果仍不清楚。15%~20% 的患者最终可进展为淋巴增殖性疾病。TEMPI 综合征病例较少,Kwok 等^[14]报道经硼替佐米治疗 TEMPI 综合征效果明显,有同类报道硼替佐米治疗后症状完全缓解^[15],也有报道造血干细胞移植治疗 TEMPI 综合征后 M 蛋白消失,因此在以硼替佐米为基础的治疗效果不满意时,可考虑造血干细胞移植治疗 TEMPI 综合征^[16]。NXG 病情极为罕见,有报道认为免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂,联合免疫抑制剂,烷化剂,皮质类固醇和大剂量化疗随后进行自体干细胞移植可治疗 NXG,出现皮肤改变可以行局部类固醇注射或二氧化碳激光进行治疗。

3 单克隆免疫球蛋白相关神经损害

M 蛋白疾病可累及神经系统,以外周神经病变为主。在 MGUS 患者中,症状性神经病变的患病率为 8%。单克隆免疫球蛋白病是 50 岁以上人群中最常见的与神经病有关的疾病之一^[8]。

3.1 POEMS 综合征

POEMS 综合征是一种与浆细胞病有关的多系统病变,临床上以多发性周围神经病、脏器肿大、内分泌障碍、M 蛋白血症和皮肤病变为特征。约 95% 的 M 蛋白为 IgA- λ 以及 IgG- λ 型。诊断 POEMS 综合征需同时满足 2 条强制性诊断标准、1 条主要诊断标准和 1 条次要诊断标准。

3.2 IgM-PN

髓鞘相关糖蛋白(MAG)是中枢和周围神经系统髓磷脂膜的氨基成分,主要集中于周围神经系统髓鞘轴突周的区域,在轴突髓鞘相互作用中起到重要作用。IgM 单克隆球蛋白病相关神经症状中,约 50% 患者的 M 蛋白可与 MAG 反应^[17]。大多数神经病变患者的特征体现为远端和对称,主要参与深感觉,步态共济失调和上肢的姿势震颤,而运动损伤通常不太显著,并且出现较晚。

3.3 单克隆免疫球蛋白相关神经病变治疗

针对 IgM 相关神经病变,免疫疗法可以降低抗体水平从而改善神经病变。近 50% 的患者曾接受 1 种或多种免疫治疗,包括类固醇、血浆置换、多种细胞毒性剂、最近大剂量静脉注射免疫球蛋白、氟达拉滨、克拉屈滨、干扰素 α 和抗 B 淋巴细胞(CD20)人源化单克隆抗体利妥昔单抗等。抗 MAG 阳性的患者,以含利妥昔单抗治疗方案为主。对于发病时间短的患者早期治疗可能逆转神经病变,而对于发病时间较长的患者,神经病变则难以逆转^[18];POEMS 综合征为慢性疾病,其预后明显好于 MM,10 年生存率约为 75%。治疗主要为抗浆细胞治疗。对于年轻、脏器功能正常的患者,首选大剂量静脉马法兰序贯自体造血干细胞移植;对于高龄、器官功能异常的患者,可以采用口服马法

兰联合地塞米松或口服来那度胺联合地塞米松以及硼替佐米为主的方案治疗。对于孤立性病灶患者,可以采用局部放疗^[19]。

4 其他单克隆免疫球蛋白相关疾病

单克隆免疫球蛋白还可侵及眼部等组织器官。

副蛋白角膜病可见免疫球蛋白沉积于角膜。血液学评估可见单克隆 IgG- κ 。沉积物管状沉积于细胞外基质。沉积物的分布和超微结构以及患者副蛋白晶状体角膜病变的机制尚不清楚^[20]。副蛋白角膜病发病罕见,尚未报道特异性治疗。

综上,具有临床意义的单克隆免疫球蛋白病是指异常增生的 B 细胞克隆分泌单克隆蛋白所致多种脏器损伤损害,明确单克隆免疫球蛋白及其来源 B 细胞克隆的性质对确诊至关重要,精确分析组织沉积物类型,酌情积极治疗有助于缓解病情、改善预后,血液科与其他学科以及病理科的多学科合作,有助于提高该类疾病的诊治水平。

参考文献

- [1] Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25: 127-137.
- [2] Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease[J]. *Blood*, 2015, 126: 2805-2810.
- [3] Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7: 231-239.
- [4] Liu Y, Zhu T, Xu L, et al. A single-center case series of eight patients with the rare plasma cell dyscrasia of acquired Fanconi syndrome secondary to monoclonal gammopathy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56: 3124-3128.
- [5] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance[J]. *Kidney Int*, 2015, 87: 698-711.
- [6] Fervenza FC, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)[J]. *Blood*, 2013, 122: 3583-3590.
- [7] Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31: 45-52.
- [8] Cao XX, Wang T, Liu YH, et al. Successful treatment of scleromyxedema with melphalan and dexamethasone followed by thalidomide maintenance therapy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57: 2934-2936.
- [9] Claes K, Bammens B, Delforge M, et al. Another devastating complication of the Schnitzler syndrome: AA amyloidosis[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158: 182-184.
- [10] Jain T, Offord CP, Kyle RA, et al. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity[J]. *Haematologica*, 2013, 98: 1581-1585.
- [11] Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome—a novel multisystem disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 475-477.
- [12] Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 44: 273-281.
- [13] Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69: 66-72.
- [14] Kwok M, Korde N, Landgren O. Bortezomib to treat the TEMPI syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1843-1845.
- [15] Bontscho J, Schreiber A, Manz RA, et al. Myeloperoxidase-specific plasma cell depletion by bortezomib protects from anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-induced glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 336-348.
- [16] Kenderian SS, Rosado FG, Sykes DB, et al. Long-term complete clinical and hematological responses of the TEMPI syndrome after autologous stem cell transplantation[J]. *Leukemia*, 2015, 29: 2414-2416.
- [17] Nobile-Orazio E. Neuropathy and monoclonal gammopathy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 115: 443-459.
- [18] Talamo G, Mir M A, Pandey MK, et al. IgM MGUS associated with anti-MAG neuropathy: a single institution experience [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94: 1011-1016.
- [19] Li J, Zhang W, Jiao L, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome[J]. *Blood*, 2011, 117: 6445-6449.
- [20] Singh K. Immunotactoid microtubular corneal deposits in bilateral paraprotein crystalline keratopathy [J]. *Cornea*, 2009, 28: 829-831.

(收稿日期: 2017-05-26)