

• 病例报告 •

单克隆 IgM 及 IgG 共存的淋巴浆细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

何靖¹ 胡莉文¹ 古学奎¹ 陈俊腾¹ 黎纬明²

[关键词] 淋巴浆细胞淋巴瘤;双克隆免疫球蛋白血症;IgM 及 IgG 共存;近期疗效

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.015

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] D

Lymphoplasmacytic lymphoma with the coexistence of monoclonal IgM-Kappa and IgG-Kappa: a case report and literature review

Summary To understand a rare type of lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) with the coexistence of monoclonal IgM and IgG, we reported one case of LPL with the coexistence of monoclonal IgM and IgG, and retrospectively reviewed three similar cases. The concentration of IgG was higher than that of IgM in three of the four patients, and lower than that of IgM in the other patient. Rituximab based treatment had a better short-term therapeutic effect than the treatment without Rituximab. The LPL which exhibits a coexistence of monoclonal IgM and IgG is rare. The pathogenesis of this disease is still unknown, although it has similar clinical features, response to treatment, as well as prognosis with monoclonal LPL. In this case the combination of Rituximab, fludarabine and cyclophosphamide (RFC) might have shorter time to the best response and less serious infection compared with previous cases.

Key words lymphoplasmacytic lymphoma; biclonal immunoglobulinemia; monoclonal IgM and IgG coexistence; short-term effect

浆细胞疾病包括多发性骨髓瘤、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症、重链病及淋巴浆细胞淋巴瘤 (lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)。LPL 主要以骨髓中可见较多浆样淋巴细胞浸润和分泌单克隆免疫球蛋白为临床特征,按照世界卫生组织 WHO 分型, LPL 最明显的特征是可见小 B 淋巴细胞有着从浆细胞到浆样淋巴细胞的不同程度分化, LPL 在血液系统肿瘤中所占比例为 1%~2%,在非霍奇金淋巴瘤中约占 5%^[1]。一般来说,95% 的 LPL 可分泌单克隆免疫球蛋白 IgM,此时称为华氏巨球蛋白血症,5% 的 LPL 可见单克隆 IgA 及 IgG 分泌,但同时表达单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL 病例报道则十分罕见。经全面检索,连同本病例在内目前共 4 例,关于此类型 LPL 的临床特征、治疗、预后及发病机制不甚清楚,现将我院该病例资料及相应文献复习报告如下。

1 病例资料

患者,男,66 岁,2016 年 9 月无明显诱因开始出现发热,体温峰值 38.5℃,无明显伴随症状,查血常规 WBC $1.9 \times 10^9/L$, Hb 81 g/L, PLT $84 \times 10^9/L$,患者未引起重视,2017 年 1 月患者逐渐出现疲倦、乏力、纳差等不适伴有脾脏肿大,遂于 2017 年 3 月 7 日来我院就诊。个人史:患者有长期饮酒史,

家族史:其哥哥有多发性骨髓瘤病史。体检:浅表淋巴结未触及肿大,肝脏肋下未触及,脾脏肋下 5 横指,腹部超声显示脾脏长度为 20.8 cm,厚度约 6.8 cm。实验室检查:血常规 WBC $1.1 \times 10^9/L$, Hb 61 g/L, PLT $64 \times 10^9/L$, 乳酸脱氢酶 415 U/L, β_2 -微球蛋白 4.2 mg/L, 肝肾功能、自免+ENA 及溶贫全套检查等均未见异常。全身 CT 扫描未见明显溶骨性损害,骨髓 ECT 检查示全身骨髓活性减低。骨髓相关检查:骨髓细胞学检查显示淋巴细胞占 79.5%,以成熟淋巴细胞为主,可见少量浆细胞样淋巴细胞;骨髓流式细胞学检查显示 42.5% 细胞表达 CD19、CD20、CD79b、CD23、kappa 链,不表达 CD5、CD10、CD138、FMC7、Bcl-2 及 CD103,考虑成熟小 B 细胞淋巴瘤可能性大;淋巴瘤 FISH 检测未见异常;骨髓病理考虑淋巴细胞增殖性疾病可能;MYD88L265P 突变及 BRAFV600E 检测均为阴性,染色体核型分析:46,XY[20]。血清免疫固定电泳检查显示可见 2 条 M 蛋白带,与抗 IgG- κ 及 IgM- κ 形成特异性反应沉淀带,其中 IgM 36.6 g/L, IgG 14.5 g/L, M 蛋白浓度 27.2 g/L;尿本周氏蛋白电泳检查可见 1 条 M 蛋白带,与抗 κ 及抗 κf 形成特异性反应沉淀带,结果分析考虑 IgG- κ 及 IgM- κ 双克隆 M 蛋白血症。

根据上述病史及检查结果综合分析,患者最终诊断为单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL,给予 2 个

¹ 广州中医药大学第一附属医院血液科(广州,510405)

² 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科

通信作者:黎纬明, E-mail: lee937@126.com

疗程的 RFC 方案(利妥昔单抗+氟达拉滨+环磷酰胺)化疗后,患者血常规开始好转,免疫固定电泳检查 IgM 及 IgG 分别下降至 0.23 g/L 和 9.82 g/L, M 蛋白浓度下降至 1.86 g/L, 仅见抗 IgG- κ 形成特异性反应沉淀带, 疗效评价为非常好的部分缓解(VGPR); 3 个疗程化疗后复查血常规各数值较前明显上升, WBC $5.8 \times 10^9/L$, Hb 101 g/L, PLT $79 \times 10^9/L$, 骨髓细胞学检查未见浆样淋巴细胞, 骨髓流式细胞学检查未见表型异常细胞, 血免疫电泳中仍可见少量 IgG- κ 形成特异性反应沉淀带, 疗效评价仍为 VGPR。患者目前一直存活至今。

2 文献复习

收集既往 3 例病例资料, 对患者的临床特征、治疗及预后进行分析。结果发现 3 例患者发病年龄 54~73 岁, 中位 64 岁, 本例患者年龄 66 岁, 与文献报道发病年龄一致。此 4 例患者中男 3 例, 女 1 例。其中 3 例患者 IgM 含量 > IgG 含量, 1 例患者 IgM 含量 < IgG 含量。文献报道的 3 例患者平均生存期为 7.9 年, 由于本例患者从就诊到现在仅 5 个月, 暂时不计入, 还需要进一步随访评估。文献报道的 3 例患者的临床资料见表 1。

表 1 3 例单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL 临床资料

序号	年龄/岁	性别	临床表现	M 蛋白 类型	IgM /(g · L ⁻¹)	IgG /(g · L ⁻¹)	治疗方案	总生存期 /年
1	73	女	淋巴结肿大伴疲倦乏力	IgG- λ 、IgM- κ	8.3	9.6	COP、单用苯丁酸氮芥及 CHOP 方案 [△]	8.4
2	54	男	疲倦乏力及贫血、体重减轻	IgG- κ 、IgM- κ	7.2	1.2	间断用马法兰, 未坚持治疗	7.0
3	64	男	贫血、乏力	IgG- κ 、IgM- κ	23.5	9.7	CHOP 等方案化疗	8.2

[△]COP 方案: 环磷酰胺+长春新碱+泼尼松; CHOP 方案: 环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+泼尼松。

3 讨论

3.1 单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL/单克隆免疫球蛋白血症的发病率

单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL 的发生率较低。自 Wang 等(1969)首次报道有关单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL 病例以来, 本文共收集连同本例在内的 4 例相似病例。一项来源于 Robert 等(1981)对 1966—1979 年的 3 447 例单克隆免疫球蛋白血症的报道, 其中仅有 1 例患者属于单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL, 单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL/单克隆免疫球蛋白血症的比例仅为 0.029%(1/3 447), 另 1 例则是出自 Fine 等(1981)对 1 041 例单克隆免疫球蛋白血症患者资料的报道, 仅发现 1 例患者属于单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL, 两者比例仅为 0.096%(1/1 041)。可见单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL 病例非常罕见。

3.2 两种免疫球蛋白产生机制

单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL 如何产生两种免疫球蛋白的机制仍然不得而知, 这两种 M 蛋白产生是由两类不同的浆细胞分泌, 或者其产生归因于同一类浆细胞产生的两种免疫球蛋白? 按照常理来说, 在单个细胞中重链及轻链的合成应该是受各自基因严格控制, 即单克隆 IgM 及 IgG 应属于不同的浆细胞分泌, 但此种观点受到 Grosbois 等(1997)质疑, 借助双转染技术发现多种免疫球蛋白可被同一类浆细胞分泌, 这在 Pernis 等(1971)动物实验中同样得到证实: 即对初次免疫的兔子进行观

察, 70 天后在同一类浆细胞中发现单克隆 IgM 及 IgG 的分泌。与此同时, 通过对免疫球蛋白轻链类型等诸多研究, 很多证据倾向于同一类单克隆细胞产生两种不同的免疫球蛋白。Bakkus 等^[2]研究表明两种不同的免疫球蛋白的轻链区结构并无明显差异, Wang 等(1969)借助旋光性和圆二色谱等研究不仅发现两者轻链区在 pH 7.3 生理盐水环境下具有相同的二级结构, 而且同时借助免疫固定电泳方法也证实了两者表达相同的轻链。同样地, Ahmad 等^[3]研究发现两种免疫球蛋白的轻链区及重链可变区的 N 末端开始的头 35 个氨基酸序列是一致的, 但两者重链恒定区的氨基酸序列是不同的。

3.3 免疫球蛋白的含量与临床特征的关系

两个克隆的免疫球蛋白血症的临床特征与免疫球蛋白重链的表达关系密切。有研究认为两个克隆的免疫球蛋白血症的临床特征主要取决于两个免疫球蛋白含量较高者^[4], 然而在本病例中, IgM 含量 > IgG 含量, 两者数值分别是 36.6 g/L 和 14.5 g/L, 但患者并没有表现出雷诺现象、冷球蛋白血症、全身出血症状(如鼻出血、肾出血及颅内出血)等 IgM 相关的临床表现。并且 Fine 等(1981)同样报道 1 例分泌 IgM 和 IgG 的 LPL 患者, 其临床表现为高粘滞血症、器官功能障碍等 IgM 型相关表现, 但血清免疫固定电泳中 IgG 含量却远高于 IgM。由此可见免疫球蛋白的含量与临床特征关系目前尚不明确。

3.4 两个克隆共存的 LPL 的治疗方案及近期疗效比较

4 例患者中 1 例患者使用马法兰治疗半年后骨髓检查恢复正常,血浆免疫球蛋白水平有所下降,疗效评价为 PR。另 1 例患者最开始使用 COP 方案 2 次(1 次/月),因出现骨髓抑制和严重感染遂改用苯丁酸氮芥单药维持 2 个月,但患者病情无法控制而复发,再改用 CHOP 方案化疗 4 次(1 次/月)后才取得完全缓解。第 3 例患者因依从性较差导致治疗不规范,无法评价短期疗效。一项法国研究^[5]表明含利妥昔单抗的 RFC 方案可以使华氏巨球蛋白血症患者取得较好的总反应率和较快的最佳反应时间,其机制在于利妥昔单抗作为一种嵌合的人鼠抗 CD20 抗体,体内通过抗体介导的细胞毒作用,抑制淋巴样浆细胞增殖和诱导其凋亡。此研究结果也得到本病例的支持,本例患者在 2 个疗程 RFC 方案化疗后,血清免疫固定电泳证实 IgM 呈阴性,IgM 为 0.23 g/L,疗效评价已经取得 VGPR,期间患者也并未发生严重感染等并发症。其较快的最佳反应时间及治疗期间未并发严重感染等近期疗效要优于既往患者。

3.5 展望

LPL 作为一种独特的 B 淋巴细胞增殖紊乱性疾病,常常伴随骨髓受累,发病率较低,而作为单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL 则十分罕见。目前争论焦点在于对单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL,其分泌的两种单克隆免疫球蛋白到底是起源于两类不同的浆细胞,还是产生于发生转化的同一类浆细胞产生的两种免疫球蛋白,而这种转化仅仅存在于免疫球蛋白的重链恒定区,也许借助单细胞测序技术有望证实。Mullikin 等^[6]报道认为双克隆免疫球蛋白血症患者的临床特征、对治疗的反应及预后与

一般的 LPL 似乎并无明显差异,但单克隆 IgM 及 IgG 共存的 LPL 因病例数较少,上述相关问题仍待积累病例证实。治疗上目前并无最佳治疗方案,在本例中由于使用含利妥昔单抗的 RFC 方案,其较快的最佳反应时间及治疗期间未并发严重感染等近期疗效要优于既往病例,但由于其临床病例数过少,需要在以后的临床工作中积累更多类似病例。

参考文献

- [1] Shin SY, Lee ST, Kim SH, et al. Detection of MYD88L256P in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia and other B-cell non-Hodgkin lymphomas[J]. Blood Res, 2016, 51:181-186.
- [2] Bakkaus MHC, Schots R, Van Camp B, et al. Clonally related IgA- and IgE-secreting plasma cells in a myeloma patient[J]. Eur J Haematol, 2000, 65:348-355.
- [3] Ahmad TM, Alaleh E, Michelle KZ, et al. Concomitant lymphoplasmacytic lymphoma and plasma cell myeloma, a diagnostic challenge[J]. Am J Blood Res, 2017, 7:10-17.
- [4] Guastafierro S, Ferrara MG, Falcone U, et al. Clinical significance of serum triple monoclonal components: a report of 6 cases and a review of the literature[J]. Leuk Res, 2014, 38:166-169.
- [5] Souchet L, Levy V, Ouzegdough M, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia[J]. Am J Hematol, 2016, 91:782-786.
- [6] Mullikin TC, Rajkumar SV, Russell SJ, et al. Clinical characteristics and out-comes in biclonal gammopathies[J]. Am J Hematol, 2016, 91:473-475.

(收稿日期:2017-12-10)