

多发性骨髓瘤继发 I 型冷球蛋白血症患者的 临床特征与转归

韩虹晓¹ 苏薇² 沈恺妮¹ 张路¹ 曹欣欣¹ 周道斌¹ 李剑¹

[摘要] 目的:探讨 7 例多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)继发 I 型冷球蛋白血症(cryoglobulinemia, CG)患者的临床特征、治疗及转归。方法:回顾性分析 2015 年 1 月—2023 年 3 月北京协和医院确诊的 7 例 MM 继发 I 型 CG 患者的临床资料、治疗方案和生存结局。结果:7 例患者中,男 5 例,中位诊断年龄为 56(40~71)岁。4 例继发于冒烟型骨髓瘤。CG 受累器官包括皮肤($n=5$)、周围神经($n=4$)、关节($n=4$)和肾脏($n=1$)。中位冷球蛋白水平为 13 046.5(693.8~33 988.0) mg/L,所有患者均为 IgG 单克隆型冷球蛋白,与 M 蛋白类型一致。7 例患者均接受了抗浆细胞治疗,其中 1 例因 CG 相关急性肾衰竭同时进行了血浆置换。6 例有随访资料的患者均获得了 MM 血液学缓解,4 例有 CG 相关症状者均达到临床缓解。中位随访 37(10~45)个月后,1 例失访,1 例因治疗相关感染死亡。结论:MM 是 I 型 CG 相对少见病因,对于有皮肤、周围神经、关节等受累表现的 MM 患者,应考虑到继发性 CG 的可能。

[关键词] 多发性骨髓瘤;冷球蛋白;I 型冷球蛋白血症

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.004

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

Clinical features and prognosis of patients with type I cryoglobulinemia related to multiple myeloma

HAN Hongxiao¹ SU Wei² SHEN Kaini¹ ZHANG Lu¹ CAO Xinxin¹
ZHOU Daobin¹ LI Jian¹

(¹Department of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, 100730, China; ²Department of Laboratory, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital)

Corresponding author: LI Jian, E-mail: lijian@pumch.cn

Abstract Objective: To explore the clinical characteristics, treatment and outcomes of 7 patients with type I cryoglobulinemia(CG) related to multiple myeloma(MM). **Methods:** Seven patients with type I CG related to MM at Peking Union Medical College Hospital between January 2015 and March 2023 were enrolled in this retrospective study. The clinical characteristics, treatment and outcomes of patients were analyzed. **Results:** A total of 7 patients(including 5 males) were enrolled in the study, with a median age of 56 years(range, 40-71 years). Four patients were secondary to smoldering MM. The CG-involved organs included the skin($n=5$), peripheral nerves($n=4$), joints($n=4$) and kidney($n=1$). The median concentration of cryoglobulin level was 13 046.5(693.8-33 988.0) mg/L, and IgG-monoclonal component of cryoglobulin was identified in all patients, consistent with the isotype of M protein. All patients received anti-plasma cell therapy. Furthermore, one patient received plasma exchange due to acute kidney impairment. The patients($n=6$) available for assessment all achieved hematological remission on MM, and 4 patients with organ involvement by CG also achieved clinical remission. The median duration of follow-up was 37 months(range 10-45 months). One patient was lost to follow-up and one patient died due to therapy-related infection. **Conclusion:** MM is a relatively rare cause of type I CG, and the possibility of secondary CG should be considered in MM patients with skin lesion, peripheral neuropathy and arthralgia.

Key words multiple myeloma; cryoglobulin; type I cryoglobulinemia

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见的恶性浆细胞肿瘤^[1],临床表现主要包括高

钙血症、肾功能损害、贫血和骨破坏。在少数 MM 患者中,单克隆免疫球蛋白还可形成冷球蛋白,继而引起紫癜、皮肤溃疡、周围神经病变、关节炎、肾小球肾炎等表现。冷球蛋白(cryoglobulin)是一种低温下会出现沉淀,复温至 37℃重新溶解的特殊免疫球蛋白。Brouet 等^[2]根据冷球蛋白的组成

¹中国医学科学院,北京协和医学院北京协和医院血液内科(北京,100730)

²中国医学科学院,北京协和医学院北京协和医院检验科
通信作者:李剑, E-mail:lijian@pumch.cn

将冷球蛋白血症 (cryoglobulinemia, CG) 分为 3 型, 其中 I 型由单克隆免疫球蛋白组成。I 型 CG 绝大多数继发于血液系统疾病, 包括意义未明的单克隆免疫球蛋白血症、华氏巨球蛋白血症、MM 等^[3]。MM 继发 CG 相对少见, 国内外研究较少。本研究回顾性分析了本院 7 例 MM 继发 I 型 CG 患者的临床表现、治疗和转归, 以提高对此类疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 病例

回顾性分析 2015 年 1 月—2023 年 3 月北京协和医院确诊的 7 例 MM 继发 I 型 CG 患者的人口学资料、临床表现、实验室检查、治疗方案及转归。所有入组患者均符合: ①MM 诊断符合国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 2014 年诊断标准^[4]; ②外周血中可检测到 I 型冷球蛋白; ③除外其他可继发 CG 的疾病。

1.2 临床资料收集

收集患者基线的临床资料, 包括年龄、性别、临床表现、骨髓瘤 ISS 分期、细胞遗传学、血常规、肝肾功能、M 蛋白类型和定量、血尿游离轻链、乳酸脱氢酶 (LDH)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、血清钙、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 活性、C3 及 C4 水平。

1.3 冷球蛋白测定

所有外周血标本均在 37℃ 恒温条件下送检。孵育离心出血清后, 将其置于 4℃ 条件下保存 7 d, 观察沉淀情况。将沉淀复温至 37℃, 如沉淀重新溶解, 则冷球蛋白定性为阳性^[5]。将沉淀纯化后通过免疫电泳, 按照 Brouet 等^[2]的分类标准对冷球蛋白进行分型。采用文氏管测定沉淀比容和直接测定沉淀中冷球蛋白含量两种方法对其进行定量分析^[6]。

1.4 受累脏器

参照既往文献对脏器受累定义如下^[7]: ①皮肤: 由临床医师诊断的紫癜样皮疹, 皮肤溃疡或坏死, 网状青斑或紫绀及雷诺现象; ②周围神经: 由神经专科医师诊断和 (或) 肌电图证实的周围神经病; ③关节: 存在关节肿痛等症状; ④肾脏: 出现肾功能不全 (血清肌酐定量 $>132 \mu\text{mol/L}$) 和 (或) 24 h 尿蛋白 $>0.5 \text{ g}$ 和 (或) 尿潜血阳性, 且能除外其他肾脏疾病, 或经肾脏活检病理证实为冷球蛋白相关肾小球肾炎。

1.5 治疗和疗效评估

治疗包括: BCD 方案 (硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松)、DPD 方案 (达雷妥尤单抗 + 泊马度胺 + 地塞米松)、VRd 方案 (硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松) 和自体造血干细胞移植。骨髓瘤疗效评估依据 2016 年 IMWG 疗效评价标准^[8]。CG 疗效评估参照既往文献, 将疗效评估分为临床评估和血液学评估^[9-10]。临床评估包括: ①临床完全缓

解 (CR): 与 CG 相关的所有临床症状消失; ②临床部分缓解 (PR): 半数及以上临床症状改善; ③临床无缓解 (NR): 症状无任何改善。血液学评估包括: ①血液学 CR: 冷球蛋白转阴、C4 恢复正常; ②血液学 PR: 冷球蛋白定量较基线下降 50% 及以上、C4 较基线定量升高 50% 及以上; ③血液学 NR: 冷球蛋白、C4 定量均未达 PR 标准。

1.6 随访

通过门诊或电话进行随访, 末次随访时间为 2023 年 4 月 1 日。

2 结果

2.1 临床资料

在本院自 2015 年 1 月—2023 年 3 月确诊的 503 例 CG 患者中, I 型 CG 患者共 105 例 (20.9%), 其中 7 例 (6.7%) 患者继发于 MM, 包括 4 例冒烟型骨髓瘤 (smoldering MM, SMM) 患者。4 例 SMM 患者均因发现冷球蛋白继而诊断为 SMM。7 例患者的基线资料见表 1。在 7 例 MM 继发 I 型 CG 患者中, 男 5 例, 女 2 例, 诊断时中位年龄为 56 (40~71) 岁。5 例 (71.4%) 患者具有 CG 相关的器官受累和临床表现, 中位受累器官数为 3 (1~4) 个。5 例患者均有皮肤受累, 主要表现为皮肤紫癜 ($n=3$)、网状青斑 ($n=2$) 和肢端溃疡 ($n=1$)。周围神经受累者 4 例, 表现为肢体疼痛 ($n=2$) 和肢体麻木 ($n=2$)。关节受累者 4 例, 均表现为关节肿痛。1 例患者以急性肾功能不全起病。4 例 SMM 患者均因严重的冷球蛋白相关症状就诊。2 例无冷球蛋白相关症状者因送检其他检验时析出冷沉淀继而发现冷球蛋白。

2.2 实验室检查

7 例患者冷球蛋白类型均与 M 蛋白类型一致, 包括 4 例 IgG- κ 型和 3 例 IgG- λ 型。文氏管测定冷沉淀比容法测定的中位冷球蛋白定量为 16.0% (1.0%~65.0%), 其中 4 例患者冷球蛋白定量大于 15.0%。直接测定冷球蛋白定量的中位值为 13 046.5 (693.8~33 988.0) mg/L。中位 M 蛋白和中位免疫球蛋白 G (IgG) 分别为 18.3 (0.3~68.6) g/L 和 39.0 (17.6~97.3) g/L。中位血红蛋白 (HGB) 定量为 103 (70~156) g/L。中位肌酐和中位肌酐清除率分别为 90 (43~251) $\mu\text{mol/L}$ 和 79.5 (22.6~111.9) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。未见血钙升高者。4 例进行 RF 活性检测的患者均未见 RF 升高 (2.0~10.8 IU/mL)。5 例患者进行了补体检测, 其中 2 例患者存在 C4 下降, 未见 C3 下降者。

2.3 治疗与转归

7 例患者的治疗与转归见表 2。7 例患者均接受了抗浆细胞治疗, 1 例患者具体化疗方案不详。3 例患者接受了 VRd 方案治疗, 后续进行了自体造血干细胞移植。1 例接受 DPD 方案治疗, 2 例接受 BCD 方案治疗, 其中 1 例因冷球蛋白定量较高

在接受 BCD 方案治疗的基础上进行了血浆置换。MM 疗效评估方面,3 例患者达严格意义的 CR (sCR),3 例患者达 PR。在 4 例可行 CG 疗效评估的患者中,临床疗效为 CR 和 PR 者各 2 例,血液学

疗效为 CR 和 PR 者各为 3 例和 1 例。

中位随访 37(10~45)个月。1 例患者失访,1 例患者因治疗相关感染死亡,其余患者病情稳定。

表 1 7 例 MM 继发 I 型 CG 患者的临床特征

例号	性别	年龄 /岁	ISS 分期	MM 相关症状	CG 相关症状	冷球蛋白			高危细胞遗传学	HGB/(g/L)	Cr/(μmol/L)	Ca/(mmol/L)	LDH/(U/L)	M 蛋白	dflc/(mg/L)
						类型	冷沉淀 /%	冷球蛋白定量 /mg/L							
1	男	40	ND	无	皮肤紫癜	IgG-κ	36.0	ND	ND	111	ND	ND	ND	IgG-κ, 0.3 g/L	ND
2	男	65	I 期	无	皮肤网状青斑, 肢体疼痛, 关节肿痛, AKI	IgG-λ	5.0	ND	阴性	156	79	2.2	127	IgG-λ, 18.3 g/L	ND
3	男	66	I 期	无	皮肤网状青斑, 肢体麻木, 关节肿痛	IgG-λ	12.0	14 498.5	t(4;14)	103	251	2.2	382	IgG-λ, 14.1 g/L	2.2
4	男	56	III 期	骨痛, 乏力	无	IgG-κ	50.0	33 988.0	1q21+	100	91	2.2	115	IgG-κ, 68.6 g/L	180.0
5	女	51	III 期	骨痛, 乏力, 肾损	无	IgG-λ	16.0	858.9	17p-, t(4;14)	70	159	2.4	87	IgG-λ, 38.5 g/L	365.6
6	女	53	II 期	乏力	皮肤紫癜, 肢体疼痛, 关节肿痛	IgG-κ	1.0	639.8	1q21+	90	43	2.3	166	IgG-κ, 15.8 g/L	309.2
7	男	71	I 期	无	皮肤紫癜、溃疡, 肢体麻木, 关节肿痛	IgG-κ	65.0	13 046.5	阴性	109	89	2.3	326	IgG-κ, 32.0 g/L	159.5

AKI:急性肾功能不全;dflc:受累和未受累轻链差值;ND:未做。

表 2 7 例 MM 继发 I 型 CG 患者的治疗及转归

例号	治疗方案	MM 疗效评估	CG 疗效评估	转归
1	不详	ND	ND	失访
2	BCD	PR	PR ^a , CR ^b	死于感染
3	BCD+PE	PR	CR ^a , PR ^b	存活
4	VRd, ASCT	sCR	ND	存活
5	VRd, ASCT	sCR	ND	存活
6	VRd, ASCT	sCR	CR ^a , CR ^b	存活
7	DPD	PR	PR ^a , CR ^b	存活

ASCT:自体造血干细胞移植;PE:血浆置换;a:临床评估;b:血液学评估。

3 讨论

I 型 CG 多见于 B 细胞淋巴瘤,而继发于 MM 相对少见^[11-12]。一项回顾性研究纳入了 102 例 I 型 CG 患者,20 例(19.6%)患者继发于 MM,其中 14 例(70.0%)为 SMM。而我院 I 型队列中继发于 MM 的则更少(6.7%),其中 SMM 者 4 例(57.1%)。此类患者中 SMM 者居多可能与 SMM 患者的冷球蛋白相关临床表现更为突出相关,因此

相对于 MM 患者,SMM 患者完善冷球蛋白检查的比例更高。

I 型 CG 的致病机制多因冷球蛋白沉淀导致血管闭塞症状^[7]。皮肤是最常见的受累部位,表现为紫癜、网状青斑和肢端溃疡(多见于 I 型)。其他常见受累部位包括周围神经、关节和肾脏。我们曾回顾性分析我院 45 例 I 型 CG 患者^[13],57.8% 患者存在皮肤受累,其次是周围神经(22.2%)和肾脏(15.6%)。在本队列中,5 例有冷球蛋白相关症状的患者均存在皮肤受累,其中 1 例表现为肢端溃疡。周围神经和关节受累者均为 4 例。而典型的 MM 患者多表现为“CRAB”,皮肤、周围神经和关节表现较少见。对于出现皮肤、周围神经和关节相关症状的 MM 患者,需高度警惕继发 CG 可能。同样,对于以冷球蛋白相关症状起病的患者,还需完善血液系统检查明确原发疾病。一项纳入了 36 例 CG 血管炎患者的回顾性研究,有 3 例患者因诊断 CG 继而发现 MM^[9]。本队列中 4 例患者因冷球蛋白相关症状(主要为皮肤、周围神经和关节受累)继而诊断为 SMM。

在各类 CG 中,I 型患者的冷球蛋白定量最

高,Ⅲ型最低^[14]。尽管既往有文献报道较高的冷球蛋白定量会增加 CG 相关脏器损害的发生^[5],但目前研究认为相比于冷球蛋白的定量,冷球蛋白的定性特征在该病的致病过程中更为关键^[10,12,15]。与目前研究一致,在本队列中,冷球蛋白定量最高者(33 988.0 mg/L)并无冷球蛋白相关症状,反之冷球蛋白定量最低者(639.8 mg/L)有皮肤、周围神经和关节多部位受累。混合型 CG 患者多伴有 RF 升高和补体水平(主要为 C4)下降。而在 I 型患者中,RF 及补体水平可无异常^[16-17]。与文献报道一致,本研究中所有进行了 RF 和 C3 检测的患者未见异常。在 5 例进行了 C4 检测的患者中,仅有 2 例下降。

目前,CG 的治疗仍缺乏统一的标准,应该根据患者原发疾病和临床表现严重程度选择合适的方案,治疗主要是针对基础疾病^[10]。一项纳入了 20 例 MM 继发 I 型 CG 患者的研究中,12 例患者接受了以硼替佐米或来那度胺为主的治疗,其中 6 例患者在诱导化疗后进行了自体造血干细胞移植^[3]。10 例患者症状缓解,2 例患者症状稳定。对于有严重冷球蛋白相关临床表现(主要为皮肤破溃、急性肾功能不全、弥漫性肺泡出血等)的患者,还可在治疗原发病的基础上同时给予血浆置换。一项纳入 64 例 I 型 CG 患者研究中,12 例患者在前期接受基础病治疗的同时接受了血浆置换,所有患者都达到了临床症状缓解^[18]。本队列 6 例有治疗资料的患者均接受了抗浆细胞治疗。3 例 MM 患者在接受 VRd 方案治疗后进行了自体造血干细胞移植,截止末次随访仍为完全缓解。1 例接受 DPD 方案治疗,1 例接受 BCD 方案治疗,均达临床缓解。1 例患者因急性肾功能衰竭在接受 BCD 方案治疗的同时进行了血浆置换治疗,患者临床症状完全缓解,肾功能恢复正常。此外,保暖也是 CG 患者治疗中的重要环节^[19]。

综上,MM 是 I 型 CG 的相对少见的基础病因,对于有皮肤、周围神经、关节等脏器受累表现的患者,应考虑继发 CG 可能。治疗方案主要是针对骨髓瘤的抗浆细胞治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272): 410-427.
- [2] Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases[J]. *Am J Med*, 1974, 57(5): 775-788.
- [3] Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(7): 668-673.
- [4] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): e538-e548.
- [5] Motyckova G, Murali M. Laboratory testing for cryoglobulins[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(6): 500-502.
- [6] Vermeersch P, Gijbels K, Knockaert D, et al. Establishment of reference values for immunoglobulins in the cryoprecipitate[J]. *Clin Immunol*, 2008, 129(2): 360-364.
- [7] Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: an update in 2019[J]. *Joint Bone Spine*, 2019, 86(6): 707-713.
- [8] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): e328-e346.
- [9] Néel A, Perrin F, Decaux O, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(2): 156-161.
- [10] Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia [J]. *Blood*, 2017, 129(3): 289-298.
- [11] Ramos-Casals M, De Vita S, Tzioufas AG. Hepatitis C virus, Sjögren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer [J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(1): 8-15.
- [12] Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al. Cryoglobulinemia [J]. *Medicine*, 2001, 80(4): 252-262.
- [13] Zhang LL, Cao XX, Shen KN, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of type I cryoglobulinemia in Chinese patients: a single-center study of 45 patients [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(8): 1735-1740.
- [14] Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2004, 33(6): 355-374.
- [15] Terrier B, Marie I, Lacraz A, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature [J]. *J Autoimmun*, 2015, 65: 74-81.
- [16] Damoiseaux J, Tervaert JWC. Diagnostics and treatment of cryoglobulinaemia; it takes two to tango [J]. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2014, 47(3): 299-310.
- [17] Terrier B, Karras A, Kahn JE, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases [J]. *Medicine*, 2013, 92(2): 61-68.
- [18] Harel S, Mohr M, Jahn I, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia; a study of 64 cases [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(5): 671-678.
- [19] Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(1): 10-18.

(收稿日期: 2023-04-26)