

nancy working party of the european society for blood & marrow transplantation[J]. Haematologica, 2017, 102(1):160-167.

- [13] VANNATA B, LAURENTI L, CHIUSOLO P, et al. Efficacy of lenalidomide plus dexamethasone for POEMS syndrome relapsed after autologous peripheral stem-cell transplantation [J]. Am J Hematol, 2012, 87(6):641-642.

- [14] BLADE J, CIBEIRA M T, ROSINOL L. Bortezomib: a valuable new antineoplastic strategy in

multiple myeloma[J]. Acta Onco, 2005, 44(5): 440-448.

- [15] 王国祥, 赵弘, 惠吴函, 等. 硼替佐米为基础的方案治疗初治 POEMS 综合征患者不良反应分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(2):106-111.

- [16] 王晶, 孙斌, 蒲传强, 等. POEMS 综合征 17 例临床分析 [J]. 临床神经病学杂志, 1999, 12(3): 177-178.

(收稿日期: 2022-03-26 修回日期: 2022-08-10)

## • 案例分析 •

# 多发性骨髓瘤 IgA- $\kappa$ 型转变为 IgG- $\lambda$ 型 1 例并文献复习

刘海珠<sup>1</sup>, 徐晓涵<sup>2</sup>, 邵淑丽<sup>1△</sup>

(1. 威海市立医院中心实验室, 山东 威海 264200; 2. 潍坊医学院医学检验学院, 山东 潍坊 261053)

**[摘要]** 多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞增殖性疾病, 发病率高, 位于血液系统疾病第二位, 以男性患者居多, 特点为 CRAB 症状, 即高钙血症、肾损害、贫血、骨痛, 血清中出现单克隆免疫球蛋白。该病应综合影像学检查、病理、临床特征三方面进行诊断。现报道 1 例明确诊断的 IgA- $\kappa$  型 MM 患者经治疗后发生一过性轻链转化, 由 IgA- $\kappa$  型转变成 IgG- $\lambda$  型病例。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; IgA- $\kappa$  型; IgG- $\lambda$  型

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.01.041

**文章编号:** 1009-5519(2023)01-0178-03

**中图法分类号:** R733.3

**文献标识码:** B

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种治愈不良的, 具有生物异质性的浆细胞疾病。MM 特征是骨髓中单克隆浆细胞无限增长, 从而产生过多没有功能的完整免疫球蛋白(Ig)或 Ig 链<sup>[1]</sup>。这些 Ig 的积累、异常的单克隆浆细胞与骨髓中其他细胞的相互作用从而产生了一系列问题, 包括高钙血症、感染、贫血、骨病损、肾衰竭等<sup>[2]</sup>。MM 约占所有血液系统恶性肿瘤的 10%, MM 之前有一个惰性期, 称为意义不明的单克隆  $\gamma$  病(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), 该病无终末器官损害或骨髓瘤特征。MGUS 的病因目前尚不清楚, 但这种疾病可以发展成有症状的 MM, 每年发展为 MM 的风险约为 1%, 危险因素为单克隆蛋白水平高、骨髓浆细胞百分比高、存在 IgA 单克隆蛋白、游离轻链比率异常等。从 20 世纪 60 年代初到 21 世纪初, 美国、法国等国家化疗加用类固醇(泼尼松或地塞米松)成为治疗 MM 的基础方案。梅尔法兰也被用于不适合移植的患者调理化疗和治疗。近年来, 随着沙利度胺、来那度胺和硼替佐米等新的靶向疗法的发展, MM 的治

疗取得了进展, 这些新药物显著改变了治疗策略。本例患者行 PCD 方案(硼替佐米<sup>[3]</sup>+环磷酰胺+地塞米松)或 VTD 方案(硼替佐米+地塞米松+沙利度胺)方案治疗 MM 的过程中发生一过性轻链转化, 由 IgA- $\kappa$  型转变成 IgG- $\lambda$  型, 现将本病例报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 病例介绍** 患者, 男, 69 岁, 有胃溃疡、“高血压”病史 10 年余, “脑梗死”10 年余, 因“无明显原因胸背部疼痛”入院检查。腰胸椎 MIR 检查显示: 腰椎退变, 胸 6/8/10 锥体压缩性骨折。入院行“胸 6/8/10 锥体压缩性骨折成形术”后出现呕血、黑便、失血性休克, 经升压、扩容止血等治疗后病情逐渐改善。查体呈贫血貌, 眼睑结膜苍白, 心肺未见异常。

**1.2 实验室检查** 常规检查: 轻链转变前, 中性粒细胞百分比 59.8%, 转变后明显升高(79.0%), 略高于参考值。轻链转变前后, 淋巴细胞绝对值均低于参考值。轻链转变前后, 红细胞沉降率、球蛋白均明显高于参考值; 轻链转变后, 总蛋白明显升高, 高于参考值; 轻链转变后, 清蛋白有所下降, 略低于参考值。血

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 280928818@qq.com。

清体液免疫检查:轻链转变前后, IgA、 $\beta_2$ -微球蛋白、血清 KAP 轻链均高于参考值, IgG、IgM、 $\gamma$ -球蛋白均低于参考值。见表 1、2。

骨髓细胞学检查:骨髓瘤细胞 35.50%。流式细胞术:异带细胞群约占核细胞的 32.46%, 表达 cKappa, 部分表达 CD138, 弱表达 CD27, 不表达 CD19、CD45、CD117、CD56、CD200、CD20、CD81、cLambda, 符合浆细胞肿瘤表型。

FISH 检测:CDND1/IGH 隔合基因阴性, 1 号染色体相关 CKS1B 基因扩增阳性; IGH 基因重排阴性, 部分细胞可见 3~4 个 IGH 基因信号; IGH/FGFR3 融合基因阴性; IGH/MAF 融合基因阴性; IGH/MAFB 融合基因阴性, 部分细胞可见 3 个 MAFB 和 3~4 个 GH 基因信号, TP53 基因缺失阴性, 部分细胞可见 4 个 P53 和 CEP17 基因信号; RB-1 基因未见异常。

头部 CT:符合双侧基底节区腔隙灶、脑部白质疏松 CT 体现。头 MRI+MRA:脑内多发腔隙灶表现; 符合老年脑、脑白质疏松 MRI 表现; 符合脑动脉硬化 MRI 表现。

表 1 常规检查结果

项目	检测值 (轻链转变前)	检测值 (轻链转变后)	参考值
红细胞( $\times 10^{12}/L$ )	3.60	2.82	3.50~5.50
血红蛋白(g/L)	103	86	130~175
白细胞( $\times 10^9/L$ )	3.67	3.35	3.50~9.50
中性粒细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	2.20	4.44	1.80~6.30
中性粒细胞百分比(%)	59.8	79.0	40.0~75.0
淋巴细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	0.82	0.84	1.10~3.20
红细胞沉降率(mm/h)	85	103	0~20
总钙(mg/L)	2.13	2.09	2.10~2.55
总蛋白(g/L)	77.3	99.1	66.0~87.0
白蛋白(g/L)	35.7	30.0	35.0~52.0
球蛋白(g/L)	41.6	69.1	20.0~36.0

**1.3 诊疗经过** 综合以上检查结果, 患者确诊为 IgA- $\kappa$  型 MM。行“PCD 方案”化疗 1.25 周期, 2019 年 1 月于天津血液病研究所继续治疗, 方案为“VTD”化疗 0.75 周期, 一般状况良好。2019 年 2 月入本院行第 3 周期治疗, 方案为“VTD”。3 月 11 日出院, 出院后患者继续服用阿昔洛韦、来那度胺、司匹林、雷贝拉唑、骨化三醇、碳酸钙等药物, 无明显不适。3 月 15 日返院行第 4 周期第 3 次万珂化疗, 3 月 18 日行第 4 周期第 4 次万珂化疗, 3 月 28 日行第 5 周期第 1 次万珂化疗, 4 月 10 日行第 5 周期第 2 次万珂化疗, 4 月

17 日行第 5 周期第 3 次万珂化疗, 4 月 20 日行第 5 周期第 4 次万珂化疗, 当天出院。6 月 12 日入院后予以唑来膦酸抑制骨质破坏, 当天出院。定期复查血清免疫固定电泳, 结果显示:2019 年 8 月 23 日至 11 月 30 日患者结果持续无异常; 2019 年 12 月 13 日至 2020 年 7 月 13 日免疫固定电泳显示为 IgG- $\lambda$  型; 之后至今免疫固定电泳结果持续无异常。

表 2 血清体液免疫检查结果

项目	检测值 (轻链转变前)	检测值 (轻链转变后)	参考值
IgA(g/L)	22.10	55.80	0.70~4.00
IgG(g/L)	4.25	2.00	7.00~16.00
IgM(g/L)	0.18	0.18	0.40~2.30
$\alpha_2$ -球蛋白(%)	8.3	5.5	8.5~14.5
$\gamma$ -球蛋白(%)	3.6	2.4	9.2~18.2
$\beta_2$ -微球蛋白(mg/L)	2.17	6.60	0.70~1.80
血清 KAP 轻链(mg/L)	7.15	8.24	1.70~3.70
血清 LAM 轻链(mg/L)	0.35	0.41	0.90~2.10
尿 KAP 轻链(mg/L)	40.3	92.6	0~7.1
尿 LAM 轻链(mg/L)	3.72	11.30	0~3.90
M 蛋白(%)	24.8	54.1	0
免疫固定电泳	IgA- $\lambda$ 型	IgA- $\kappa$ 型	

## 2 讨论

MM 的显著特征是异常浆细胞的克隆性增生导致全身性骨髓受累<sup>[4]</sup>, 好发于中老年人<sup>[5]</sup>, 特点是血清中出现克隆性蛋白、骨骼溶骨性破坏、病理性骨折、骨痛、高钙血症、贫血等<sup>[1-2]</sup>。根据 MM 分泌的 Ig 类型不同可分为以下类型: IgA、IgG、IgM、IgD、IgE、轻链型。轻链型又分为  $\kappa$ 、 $\lambda$  型。IgG 最常见, 其次为 IgA。目前 MM 的病因尚不完全清楚, 最常见的是 Ig 重链区(14 号染色体长臂上), 骨髓内的肿瘤细胞由一群非恶性间质细胞支持, 这些间质细胞产生细胞因子, 如白细胞介素-6(IL-6)可促进骨髓瘤细胞生长并防止细胞凋亡。在浆细胞病中, MM 早期临床症状不一, 没有特异性, 误诊率比较高<sup>[6]</sup>。本例患者为老年男性, 腰部疼痛、胸腰椎压缩性骨折、贫血等均提示可能存在浆细胞疾病。通过骨髓穿刺细胞学及流式细胞学、血清蛋白电泳与免疫固定电泳等检查, 诊断明确。遂进行 PCD 或 VTD 方案的化疗, 经过 5 个疗程, 化疗结果不满意, 骨髓活检显示骨髓瘤细胞比例仍旧较高。在化疗的过程中复查免疫固定电泳为 IgA- $\kappa$  型, 经过 5 个疗程的化疗后结果无异常持续 3 个月, 随后出现低比例的 IgG- $\lambda$  型单克隆蛋白, 持续约 7 个月。

2014 年,国际骨髓瘤工作组(IMWG)修订了 MM 的诊断标准,允许使用特定的生物标记物和现代成像工具来诊断 MM,并阐明其他几个诊断要求:MM 的诊断需要在骨髓检查中有超过 10% 的克隆浆细胞,或活检证实的浆细胞瘤,或一个或多个恶性肿瘤的生物标记物。本例患者行骨髓细胞学检查发现骨髓瘤细胞 35.5%,表达浆细胞肿瘤表型基因。目前,MM 的发病机制并不完全清楚,可能与基因的不稳定性<sup>[4,7]</sup>、早期遗传学的改变、细胞因子(IL-6<sup>[8]</sup>、TNF- $\alpha$ )与骨髓微环境(黏附分子与细胞外基质)的作用相关<sup>[9]</sup>。近年来,陆续发现 MM 经常出现双克隆的骨髓瘤细胞,病例多表现为初诊时免疫固定电泳发现两种 M 蛋白<sup>[10-13]</sup>。本例患者与此略有不同,初诊时为典型高比例的 IgA- $\kappa$  型 M 蛋白,总 IgG 的含量极低,这并不能完全排除发病初期该患者是双克隆性 MM。这可能与 IgA- $\kappa$  型异常克隆的骨髓瘤细胞大量增殖,抑制了其他 Ig 的分泌有关<sup>[14]</sup>,治疗后 IgA- $\kappa$  型的骨髓瘤细胞被清除,IgG-Lambda 型亚克隆才显现,出现一过性的 IgG- $\lambda$  型转变。经过规律化疗后 IgG- $\lambda$  型也消失。有报道指出 50 岁以上老年人存在 3% 的 MGUS<sup>[15]</sup>;本例患者也可能存在 IgG- $\lambda$  型 MGUS 与 IgA- $\kappa$  型 M 蛋白共存的情况,后者经化疗被抑制后前者显现出来。究竟一过性克隆型变化的原因是什么,尚有待于进一步探讨,还需要更多的病例资料来评估。

## 参考文献

- [1] WANG S, XU L, FENG J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1513.
- [2] JOSHUA D E, BRYANT C, DIX C, et al. Biology and therapy of multiple myeloma[J]. *Med J Aust*, 2019, 210(8):375-380.
- [3] 程英, 郭学军, 卫延辉. 不同剂量硼替佐米化疗方案治疗多发性骨髓瘤的效果及其对生化指标水平的影响[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(22):3919-3921.
- [4] TERPOS E, NTANASIS-STATHOPOULOS I, GAVRIATOPOULOU M, et al. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(1):7.
- [5] 褚红, 陈雁, 应秀华, 等. 老年多发性骨髓瘤住院病人自我感受负担现状及其影响因素分析[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(10):1087-1091.
- [6] 曾敏, 羊裔明. 误诊疾病数据库 2004—2013 年单病种误诊文献研究: 多发性骨髓瘤[J]. *临床误诊误治*, 2017, 30(1):31-35.
- [7] 童杰峰, 黄连生, 许晓华. 多发性骨髓瘤病程中  $\kappa$  轻链型转变为 IgG 型 1 例[C]//2005 年华东六省一市血液病学学术会议暨浙江省血液病学学术年会, 杭州, 2005.
- [8] TSUYAMA N, ISHIKAWA H, ABROUN S, et al. The regulatory mechanism of IL-6-dependent proliferation of human myeloma cells[J]. *Hematology*, 2003, 8(6):409-411.
- [9] 李勇华, 侯健. 多发性骨髓瘤的发病机制[J]. *中国全科医学*, 2007, 10(18):1492-1495.
- [10] 程薇, 李玉龙, 黄洲风, 等. 双克隆型多发性骨髓瘤患者的临床生物学特征及预后[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8):677-679.
- [11] 白志瑶, 戴宏斌, 尹春琼, 等. 双克隆型多发性骨髓瘤 4 例临床及实验室综合分析[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(2):234-237.
- [12] 彭印印, 肖青, 王欣, 等. 双克隆型多发性骨髓瘤 3 例报告并文献复习[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(13):1963-1966.
- [13] 张艳芳, 崔文昊, 朴海玉, 等. 双克隆型多发性骨髓瘤继发浆细胞白血病 1 例[J]. *广东医学*, 2018, 39(5):802.
- [14] 王洪玲, 李莉, 张春玲, 等. 浆细胞胞浆含明显颗粒  $\kappa$  轻链型多发性骨髓瘤临床回顾分析[J]. *检验医学*, 2021, 36(8):818-822.
- [15] BLADÉ J, ROSIÑOL L, CIBEIRA M T, et al. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. *Leukemia*, 2008, 22(9):1651-1657.

(收稿日期:2022-04-22 修回日期:2022-09-16)