



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.020

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.020

· 病例报告 ·

伴复杂染色体核型异常的多发性骨髓瘤肾损害一例

吕佳璇 李月红 庄震 李敏侠

[关键词] 多发性骨髓瘤; 肾损害; 复杂染色体核型

[中图分类号] R459.5 [文献标识码] B

患者,女,67岁,因“髋部疼痛1年,全身水肿、尿量减少10天”于2018年1月17日入院。患者1年前无明显诱因出现双侧髋部疼痛,间断口服洛索洛芬钠等止痛药物后未见好转,逐渐出现双侧肋下疼痛。10天前患者无明显诱因出现颜面部、双下肢水肿,且逐渐加重,尿量明显减少,每日约200 ml,伴乏力、恶心,生化检查结果示血肌酐 $1118\ \mu\text{mol/L}$ ($41\sim 81\ \mu\text{mol/L}$,括号内为正常参考值范围,以下相同)、血红蛋白 $51\ \text{g/L}$ ($115\sim 150\ \text{g/L}$)。自发病以来,患者无口干、眼干、雷诺现象,无皮疹、咯血等,为求进一步治疗,遂来我院就诊。既往史、个人史、家族史无特殊。体格检查:T $37.2\ ^\circ\text{C}$,P 76 次/分,R 19 次/分,Bp $176/96\ \text{mmHg}$ 。皮肤黏膜苍白,无瘀斑;双肺呼吸音粗,可闻及少量湿啰音;心界不大,各瓣膜区未闻及杂音;腹软,无压痛;双侧肋骨及髋关节压痛,双下肢有中度可凹性水肿。辅助检查:血常规:血红蛋白 $56\ \text{g/L}$,PLT计数 $205\times 10^9/\text{L}$ ($125\sim 350\times 10^9/\text{L}$);尿常规:尿比重 1.005 ,尿糖阴性,蛋白 $0.5\ \text{g/L}$;24小时尿蛋白 $212\ \text{mg}$ (尿量 $200\ \text{ml}$);生化检查:总蛋白 $86\ \text{g/L}$ ($65\sim 85\ \text{g/L}$),白蛋白 $29.9\ \text{g/L}$ ($35.0\sim 52.0\ \text{g/L}$),尿素氮 $26.7\ \text{mmol/L}$ ($3.2\sim 8.2\ \text{mmol/L}$),血肌酐 $872.1\ \text{mmol/L}$,血钙 $2.43\ \text{mmol/L}$ ($2.11\sim 2.52\ \text{mmol/L}$),血磷 $2.44\ \text{mmol/L}$ ($0.85\sim 1.51\ \text{mmol/L}$),二氧化碳 $22.3\ \text{mmol/L}$ ($20.0\sim 31.0\ \text{mmol/L}$),乳酸脱氢酶 $227\ \text{U/L}$ ($120\sim 250\ \text{U/L}$);全段甲状旁腺激素 $21.5\ \text{ng/ml}$ ($15.0\sim 65.0\ \text{ng/ml}$);免疫球蛋白(Ig):IgG $45.89\ \text{g/L}$ ($7.00\sim 17.00\ \text{g/L}$),IgG1 $4250\ \text{mg/dl}$ ($405\sim 1011\ \text{mg/dl}$);抗可溶性抗原(ENA)谱、抗中性粒细胞胞浆抗体、传染病指标结果均为阴性;血尿蛋白电泳结果:IgG-LAM型M蛋白血症,尿 κ 轻链 $10.60\ \text{mg/L}$ ($0\sim 1.85\ \text{mg/L}$),尿 λ 轻链 $287.0\ \text{mg/L}$ ($0\sim 5.0\ \text{mg/L}$);血 β_2 微球蛋白 $30.1\ \text{mg/L}$ ($0\sim 0.2\ \text{mg/L}$)。血细胞形态学检查结果:红细胞大小不等,呈轻度“缙钱”样排列,浆细胞偶见(图1)。骨髓形态学检查结果:增生活跃,粒系 47% ,红系 28% ,骨髓瘤细胞 18.5% 。核细胞:胞体大小不等,核圆,偏位,染色质聚集,胞浆量较多,初浆区消失。粒系各阶段比例及形态大致正常。余各阶段比例及形态正常。红细胞呈“缙钱”状排列,淋巴细胞比例形态正常。巨

核细胞及血小板不少(图2)。初步诊断:多发性骨髓瘤(MM)。入院后予患者完善骨髓染色体核型分析检查,结果显示 $51\sim 52,XX,t(1;19)(p10;q10),+der(1;19)(q10;p10),+2,+5,+7,-8,+9,add(12)(p13),+15,+mar[cp3]/46,XX[17]$ 。分析20个中期分裂相,结果显示3个复合核型存在染色体数量及结构异常,其余为正常核型。IgH重排结果示:检测到IgVH、IgK基因重排克隆。荧光原位杂交(FISH)检查结果示:Iq21/CCND1基因位点均为扩增阳性,RB1/D13S319基因位点均为缺失阳性。肾脏超声检查结果示:右肾大小约 $13.4\ \text{cm}\times 4.8\ \text{cm}$,皮质厚约 $0.9\ \text{cm}$,左肾大小约 $12.5\ \text{cm}\times 6.9\ \text{cm}$,皮质厚约 $1.3\ \text{cm}$,实质回声增强。局部断层骨显像检查结果示:多发骨骼显像剂异常浓聚,肋骨和12胸椎病变符合骨折和MM。入院时患者因急性心力衰竭、急性肾功能衰竭行血液透析治疗,入院第7天给予血浆置换治疗连续3天,入院第9天给予化疗,方案为静脉注射硼替佐米 $2.0\sim 2.3\ \text{mg}$ 、地塞米松 $20\ \text{mg}$ 每周1次治疗,4次为1个疗程,共治疗3个疗程。治疗1个月后患者尿量逐渐增加至 $1200\ \text{ml/d}$,透析前血肌酐 $534\ \mu\text{mol/L}$,IgG $14.96\ \text{g/L}$,尿 λ 轻链 $70.1\ \text{mg/L}$ 。治疗2个月后患者尿量增加至 $1800\ \text{ml/d}$,髋部及肋部骨痛症状明显好转,透析前血肌酐 $308\ \mu\text{mol/L}$,IgG $17.31\ \text{g/L}$,尿 λ 轻链 $63.7\ \text{mg/L}$ 。复查骨髓形态学检查结果示浆细胞占 2.5% 。FISH检查结果:Iq21/CCND1、RB1/D13S319基因位点均正常。治疗3个月后患者肾脏病理检查结果:光镜下可见17个肾小球,1个缺血性硬化,其余小球系膜细胞和基质轻微增生,毛细血管基底膜广泛空泡变性。肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性,多灶状及片状萎缩,少数管腔内可见蛋白管型,肾间质多灶状及片状淋巴、单核细胞及浆细胞浸润伴纤维化。小动脉管壁增厚。免疫荧光下可见1个肾小球,IgA(-)、IgG(-)、IgM(-)、C1q(-)、C3(-)、FRA(-)。电镜下可见肾小球上皮细胞足突弥漫融合,未见电子致密物沉积;肾小管萎缩;肾间质胶原纤维增生伴淋巴单核细胞浸润。符合:亚急性肾小管间质性肾病(图4)。经过上述治疗后,患者尿量维持在 $1500\sim 2000\ \text{ml/d}$,全身无骨痛症状,透析前血肌酐 $125\ \mu\text{mol/L}$,脱离透析。最终诊断:急性肾损伤,MM肾损害,管型肾病,亚急性肾小管间质性肾病;MM IgG LAM型,M蛋白血症,病理性骨折。患者长期治疗方案为间隔2周、2周、3周行VD治疗方案(静脉注射硼替佐米 $2.0\sim 2.3\ \text{mg}$ 、地塞米松 $20\ \text{mg}$),随诊至2020年9月30日血肌酐维持在 $125\sim 150\ \mu\text{mol/L}$,血红蛋白维持在 $100\sim 110\ \text{g/L}$ 。

基金项目:教育部科技发展中心天诚汇智创新促教基金项目资助项目(2018A01005);北京清华长庚医院青年基金资助项目(12019C1001)
作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾脏内科
通讯作者:李月红,E-mail:liyuehong0616@163.com

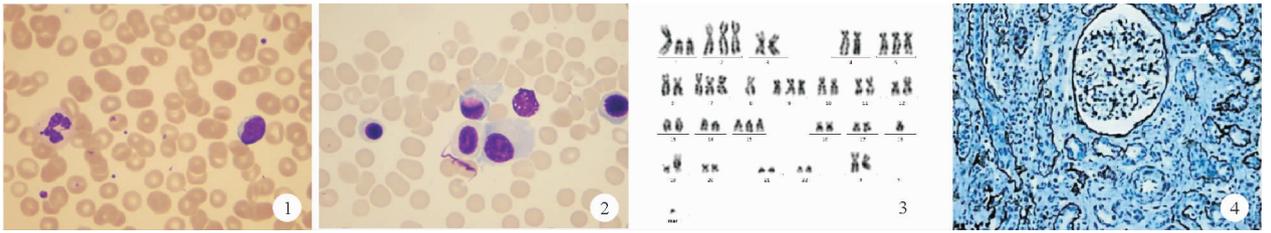


图 1 患者血细胞形态学检查结果 图 2 患者骨髓形态学检查结果 图 3 骨髓染色体核型分析 图 4 治疗 3 个月后患者肾脏病理检查结果[六胺银染色(PASM), ×200]

讨论

MM 以浆细胞肿瘤性增殖、单克隆 Ig 增多为特征。男性发病率高于女性(男女比约 1.4:1),老年人多见^[1-2]。肾脏是 MM 常见的受累器官,约 20% 的患者血肌酐 > 2 mg/dl, 10% 的患者需要肾脏替代治疗^[3]。由于浆细胞的增殖活性较低,难以对 MM 进行常规细胞遗传学检查,仅在 20% ~ 30% 的患者中发现异常核型。MM 的危险分层及预后与细胞遗传学异常有关。本文通过对 1 例伴复杂染色体核型的 MM 肾损害患者给予积极药物及血液净化治疗后肾功能恢复过程进行介绍,并进行文献复习,以提高对此类 MM 肾损害患者的临床认识。

本例患者为老年女性,慢性病程急性加重,临床表现为贫血、急性肾损伤、病理性骨折,实验室检查结果可见高 IgG1 免疫球蛋白血症,骨髓检查结果提示单克隆浆细胞在骨髓中恶性增生,血尿蛋白电泳结果提示患者为 IgG LAM 型 M 蛋白血症,骨髓形态学检查结果可见 18.5% 骨髓瘤细胞,细胞遗传学结果分析患者染色体核型较复杂。治疗 3 个月后患者肾脏病理检查结果提示少数管腔内可见蛋白管型,考虑轻链管型肾病所致急性肾损伤诊断。治疗上针对原发病用药,给予 VD 方案(硼替佐米、地塞米松)治疗,避免肾毒性药物,积极给予血浆置换治疗及化疗后,患者全身骨痛情况明显较前好转,骨髓涂片浆细胞百分比下降至 2.5%,肾功能好转,脱离透析。

MM 可有多种肾脏病理表现,包括管型肾病和单克隆两种球蛋白沉积病、管型肾病、淀粉样变性等^[4,5]。肾功能衰竭可能是 MM 的首发表现^[6],肾功能异常及其程度可影响患者生存率,有报道显示血肌酐 < 1.5 mg/dl 患者 1 年生存率为 80%,血肌酐 > 2.3 mg/dl 患者 1 年生存率为 50%,透析依赖型 MM 患者 1 年生存率约为 30%,3 年生存率约为 10%^[7]。MM 产生大量单克隆游离轻链(FLC)引起轻链管型肾病^[8]。一项研究纳入 2 592 例参与多中心 MM 试验患者,尿 FLC > 12 g/24 小时患者肾损伤发生率高达 54%,无尿轻链患者中肾损伤发生率不足 2%^[8]。

MM 常见细胞遗传学异常根据预后分层,预后较好组包括三体、t(1;14)(q13;q32)、t(6;14)(p21;q32),中等预后组包括 t(4;14)(p16;q32)、add(1q21),预后较差组包括 t(14;16)(q32;q23)、t(14;20)(q32;q11)、del(17p)。该患者虽染色体核型变异复杂,且 FISH 检测显示有染色体 1q+ 变异,乳酸脱氢酶(LDH)水平无明显升高,危险分层为中危,考虑经过合适的治疗(早期使用含硼替佐米方案)后,与标危骨髓瘤患者有类似结局。

2019 年美国 MM 指南指出,MM 患者行自体移植候选者首选治疗方案是以硼替佐米为主的化疗,其他化疗药物包括沙利度胺、地塞米松等^[9-10]。有肾脏损害的患者血液净化方式包括

血浆置换和高截留量血液透析^[11],这两种方式可早期和快速清除 FLC,有助于肾脏恢复,正在进行的两项大型研究(英国及德国开展的 EuLITE 研究及法国的 MYRE 研究)有望提供有效的数据支持^[12-13]。

综上,本例患者为老年女性,急性肾损伤、MM 肾损害诊断明确,根据修订版国际分期系统考虑患者为 R-ISS III 期,染色体核型异常复杂,相关报道尚为少见。其血 β₂ 微球蛋白水平明显升高,并出现急性肾损伤。根据 FISH 检测结果,考虑患者危险分层为中危 MM,遂积极应用血浆 Ig 置换、血液透析、硼替佐米等治疗后,其肾功能较前明显恢复,MM 相关指标好转,随诊 2 年患者肾功能、血浆 Ig 稳定。临床上如遇到贫血、肾功能异常、肾脏大的患者,需警惕血液系统疾病肾损害,完善免疫学检查及危险分层,根据临床指征,积极应用血液净化等治疗,可提高患者生存率和生活质量。

参考文献

- [1] Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer-Viewpoint of the IARC Working Group [J]. N Engl J Med, 2016, 375(8): 794-798.
- [2] Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature [J]. BMJ, 2017, 356: j477.
- [3] Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the international myeloma working group [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(33): 4976-4984.
- [4] Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(6): 786-794.
- [5] Lorenz EC, Sethi S, Poshusta TL, et al. Renal failure due to combined cast nephropathy, amyloidosis and light-chain deposition disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(4): p1340-p1343.
- [6] 蔡士铭, 李月红. 多发性骨髓瘤肾衰竭患者肾功能恢复一例 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(8): 565-566.
- [7] Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 8(1): 43-51.
- [8] Reule S, Sexton DJ, Solid CA, et al. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001-2010 [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(5): 1487-1494.
- [9] Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1. 2020 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(10): 1154-1165.
- [10] 罗子怡, 周美玲. 2019 年美国国立综合癌症网多发性骨髓瘤诊治的指南更新解读 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 75-76.
- [11] Cockwell P, Cook M. The rationale and evidence base for the direct removal of serum-free light chains in the management of myeloma kidney [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2012, 19(5): 324-332.
- [12] Hutchison CA, Cook M, Heyne N, et al. European trial of free light chain removal by extended hemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): A randomised control trial [J]. Trials, 2008, 9(1): 55.
- [13] Bridoux F, Ferman J. Optimizing treatment strategies in myeloma cast nephropathy: rationale for a randomized prospective trial [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2012, 19(5): 333-341.

(收稿日期: 2020-12-29)

(本文编辑: 余晓曼)