

# 多发性骨髓瘤继发心肌淀粉样变性 1 例并文献复习

李晟, 李洁, 荆忱

空军航空医学研究所附属医院内二科, 北京 100085

**摘要:** **目的** 报道 1 例多发性骨髓瘤 (MM) 继发心肌淀粉样变性患者 3.5 年的诊治过程, 总结治疗经验及获益。**方法** 对本例患者的临床资料进行分析, 并结合相关文献进行复习。**结果** 本例临床获益: (1) 诊断早; (2) 硼替佐米采用皮下注射方式, 3.5 年无周围神经系统不良反应; (3) 治疗后血清游离轻链比率正常化且出现异常蛋白条带, 提示预后良好; (4) 淀粉样变性器官功能改善明显, 延长了生存期。**结论** MM 继发心脏淀粉样变性, 若能早期诊断和迅速进行“源头治疗”, 亦能获得非常好的血液学缓解及器官功能改善, 进而延长生存期。

**关键词:** 多发性骨髓瘤; 淀粉样变性, 心肌; 异常蛋白条带; 血清游离轻链

**中图分类号:** R 733.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)01-0097-03

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种浆细胞恶性增生性疾病, 异常增生的恶性浆细胞可产生单克隆免疫球蛋白 (M 蛋白), 导致贫血、感染、骨痛、肾脏损害、淀粉样变等。淀粉样变性是淀粉样蛋白异常沉积所引起的一组疾病, 可累及舌、腮腺、皮肤、心肌、胃肠道、周围神经、肝、脾、肾、肾上腺、肺脏等多器官系统, 肾脏、心脏、肝脏和周围神经是常见的受累器官。我院 1 例 MM 继发心肌淀粉样变的患者, 以“间断胸闷、憋气”为首发症状, 心电图、心脏彩超及磁共振成像 (MRI) 均有典型心肌淀粉样变表现, 结合骨髓、免疫球蛋白及轻链的相关检查, 明确诊断为 MM 继发心肌淀粉样变性。轻链型心肌淀粉样变性早期诊断和迅速的“源头治疗”以控制淀粉样轻链的产生, 是获得较好的生存和重要器官功能改善的关键<sup>[1]</sup>。本例患者应用以硼替佐米为基础的方案治疗, 器官功能改善良好, 现报道如下并进行文献复习。

## 1 临床资料

**1.1 病历简介及相关辅助检查** 患者男性, 60 岁。因“间断胸闷、憋气 1 年余”于 2014 年 1 月来诊。既往有慢性乙型病毒性肝炎、高血压病史。2012 年 7 月始出现活动后胸闷、憋气, 伴乏力, 未重视。2014 年 1 月在我院体检发现贫血、血沉增快, 总蛋白升高, 白球比例倒置, 针对贫血进一步检查血清铁、铁蛋白、叶酸、维生素 B12 均正常, 反复大便潜血检查均为阴性, 且无大便性状或排便习惯等变化, 因白球比例倒置, 进一步检查发现单克隆免疫球蛋白及轻链升高 (表

1、表 2)。行骨髓穿刺, 结果: 幼稚浆细胞 4%。未治疗。

2014 年 4 月 22 日复查单克隆免疫球蛋白及轻链继续升高 (表 1、表 2), 憋气、乏力症状逐渐加重, 进一步检查心电图: 异常 Q 波 (II、III、aVF、V1、V2、V3)、ST-T 改变。心肌核素扫描: 心肌缺血性改变、左室壁运动未见明显异常。心脏彩超: 左室壁中-重度增厚, 心肌内可见颗粒样强回声, 呈“毛玻璃”样改变, 考虑心肌淀粉样改变可能性大。MRI: 心肌首过灌注未见异常信号, 延迟增强左室各壁肌壁间可见弥漫性、散在强化信号, 不排除浸润性心肌病, 包括心肌淀粉样变。心脏相关检查考虑有心肌淀粉样变, 且伴血单克隆免疫球蛋白及轻链升高, 故予血清蛋白电泳及免疫固定电泳检查, 证实 M 成分为 IgG- $\lambda$ , 尿  $\lambda$  轻链亦明显升高。再次骨髓穿刺, 结果: 骨髓增生活跃, 幼稚浆细胞 23%, 成熟浆细胞占 11%。骨髓活检: 浆细胞散在易见, 可见双核、成堆。免疫分型: CD38<sup>st+</sup> CD138<sup>+</sup> 细胞占 1.42%, 为异常克隆性浆细胞。融合基因: MAGE-C1/CT7/ABL = 14.85%。染色体: 46, XY[10]。荧光原位杂交技术 (FISH): 未见 1q21 扩增、RB1 (13q14) 缺失、D13S319 (13q14.3) 缺失、IgH (14q32) 重组、P53 (17p13) 缺失的异常信号。X 线: 肋骨、胸椎、骨盆及腰椎均未见骨质异常征象。此时血浆白蛋白 37.5 g/L,  $\beta_2$  微球蛋白 2.66 mg/L。肌钙蛋白 (Tn) I 正常, 氨基末端 B 型利钠肽 (NT-pro BNP) 升高为 3 140 pg/ml。患者治疗前实验室检测结果见表 1、表 2。

表 1 治疗前化验结果

| 时间         | HGB<br>(110~160)g/L* | TP<br>(63~82)g/L* | ALB<br>(35~50)g/L* | GLB<br>(20~45)g/L* | 白球比<br>1.2~2.3* | 血沉<br>(0~15)mm/h* |
|------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| 2014 年 1 月 | 100                  | 84 ↑              | 40                 | 44                 | 0.91 ↓          | 99 ↑              |
| 2014 年 4 月 | 109                  | 91 ↑              | 39                 | 52 ↑               | 0.75 ↓          | 110 ↑             |

注:HGB:血红蛋白;TP:总蛋白;ALB:白蛋白;GLB:球蛋白;\*表示正常值范围。

表 2 治疗前血清免疫球蛋白(Ig)和轻链的变化

| 时间         | 血清 Ig                  |                        |                        |                    | 血清轻链                 |                     |       |
|------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|-------|
|            | IgG<br>(7.51~15.6)g/L* | IgA<br>(0.82~4.53)g/L* | IgM<br>(0.46~3.04)g/L* | IgE<br>(0~165)U/L* | κ<br>(629~1350)mg/L* | λ<br>(313~723)mg/L* | κ/λ   |
| 2014 年 1 月 | 23.295 ↑               | 0.616 ↓                | 0.895                  | 59.800             | 222 ↓                | 3500 ↑              | 0.063 |
| 2014 年 4 月 | 40.472 ↑               | 0.562 ↓                | 0.893                  | 28.600             | 290 ↓                | 3600 ↑              | 0.080 |

注:\*表示正常值范围。

1.2 诊断 入院诊断:多发性骨髓瘤(IgG-λ型);心肌淀粉样变性;慢性乙型病毒性肝炎。

1.3 治疗及转归 2014年6月5日开始BD方案化疗,具体用药:硼替佐米 1 mg/m<sup>2</sup> 皮下注射, d<sub>1,8,15,22</sub>, 地塞米松静脉滴注 20 mg/d, d<sub>1-2,8-9,15-16,22-23</sub>, 28 d 为 1 个疗程。4 个疗程后胸闷、憋气症状基本消失,疗效接近非常好的部分反应(VGPR)。NT-proBNP 降至 1 040 pg/ml(下降率约 67%)。同时给予沙利度胺 100 mg/d 口服,沙利度胺治疗 8 周后复查 HGB、免疫球蛋白及轻链均正常;血尿蛋白电泳、免疫固定电泳均阴性;骨髓像:增生活跃,骨髓瘤细胞占 1.0%, MAGE-C1/C7/ABL=0.02%。疗效评价为完全反应(CR)。之后选择原剂量 BD 方案(1 次/12 周),并继续原剂量沙利度胺维持治疗。

BD 方案维持过程中监测:(1) TnI 均正常。(2) NT-proBNP 逐渐下降,至维持治疗 14 个月(2016 年 2 月)时复查已正常,为 800 pg/ml(正常范围:300~900 pg/ml),其后波动在 547~803 pg/ml。(3) 免疫球蛋白及轻链均正常,至维持治疗 26 个月(2017 年 2 月)时复查血免疫固定电泳可见微量疑似 IgG-κ 型 M 蛋白,血 IgG 及 κ 定量均正常,尿中无 M 蛋白带,尿本周氏蛋白阴性;继续原方案维持治疗,其后复查血尿蛋白电泳、免疫固定电泳均阴性。(4) 维持治疗 17 个月(2016 年 5 月)时尿游离轻链 κ 升高、λ 正常,血清游离轻链(serum free light chain, sFLC) κ、λ 及 κ/λ 均正常;维持治疗 30 个月(2017 年 6 月)时尿游离轻链 κ 继续升高、λ 正常,此时 sFLC κ、λ 均升高,λ 升高更明显,但 κ/λ 正常;患者不同意行骨髓细胞学检查,考虑血 κ/λ 比值正常,继续完成 BD 方案维持治疗;至维持治疗 32 个月(2017 年 8 月)时复查 sFLCκ 继续升高、λ 仍升高但较前下降,κ/λ 正常(表 3、表 4)。

目前已完成第 10 次 BD 方案维持化疗,至今无

表 3 sFLC 变化

| 时间         | κ(3.3~<br>19.4)mg/L* | λ(5.71~<br>26.3)mg/L* | κ/λ<br>0.26~1.65* |
|------------|----------------------|-----------------------|-------------------|
| 2015-11-10 | 13.4                 | 19.2                  | 0.6979            |
| 2016-05-19 | 18.9                 | 14.2                  | 1.3309            |
| 2017-06-21 | 25.0 ↑               | 53.4 ↑                | 0.4681            |
| 2017-08-22 | 26.2 ↑               | 32.8 ↑                | 0.7987            |

注:\*表示正常值范围。

表 4 尿游离轻链变化

|            | κ(0.39~<br>15.1)mg/L* | λ(0.81~<br>10.1)mg/L* | κ/λ<br>(0.461~4.0)* |
|------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 2016-05-19 | 35.3 ↑                | 4.8                   | 7.3541 ↑            |
| 2017-06-21 | 55.7 ↑                | 4.9                   | 11.3673 ↑           |

注:\*表示正常值范围。

周围神经系统不良反应。诱导化疗期间心悸症状明显时查 24 h 动态心电图曾出现频发室早、多源室早、短阵室速,予参松养心胶囊口服后症状减轻,进入维持治疗后胸闷、憋气、心悸症状消失,24 h 动态心电图显示仅有偶发室早、无短阵室速。但心脏彩超在诱导化疗及维持治疗这 3 年多变化不大。一直口服恩替卡韦,每次化疗前监测 HBV-DNA 均 <500 IU/ml。

## 2 讨论

本病例有以下特点、治疗经验以及获益:(1) 患者有多年乙型病毒性肝炎病史,自诉血浆球蛋白升高 10 余年,但未进一步检查;(2) 诊断时以心脏症状为主,MM 表现不明显,仅有轻度贫血,无骨质破坏;(3) 心电图、心脏彩超及 MRI 均有典型心肌淀粉样变表现,遗憾的是无病理学证据;(4) 治疗及时,BD 方案诱导化疗及 BD+沙利度胺维持治疗疗效显著,血液学疗效基本达到严格的完全反应(sCR),心脏症状明显改善,心律失常减少,NT-proBNP 降至正常;(5) 硼替佐米采用皮下注射方式,沙利度胺采用指南推荐的较小剂量维持,目前已应用 3.5 年,无周围神经系统不良反应;(6) 抗乙肝病毒治疗同时化疗无病

毒激活;(7)维持治疗中免疫固定电泳出现短暂的异常蛋白条带(abnormal protein band, APB)和 sFLC 比率正常化,可能提示预后良好。

基于硼替佐米的治疗方案对于 MM 及轻链型淀粉样变性均为一线首选<sup>[2-3]</sup>。硼替佐米静脉给药周围神经系统不良反应发生率较高,限制了其用药范围和时间。有文献报道硼替佐米由静脉注射改为皮下注射明显减少不良反应,且疗效不受影响,提高了临床使用安全性<sup>[4-5]</sup>。皮下给药血药浓度明显低于静脉给药且达峰时间延长,且其 20S 蛋白酶体抑制活性相似,这可能是皮下注射与静脉给药疗效接近而不良反应较小的原因之一<sup>[4]</sup>。

M 蛋白水平是评价 MM 患者疗效的一个重要指标<sup>[2]</sup>,APB 为出现不同于患者诊断时 M 蛋白轻链或重链类型的新 M 蛋白或寡克隆免疫球蛋白条带,新出现的 M 蛋白又称之为免疫球蛋白同型转换,寡克隆条带指同时出现两条或更多的单克隆轻链和/或重链条带<sup>[6-7]</sup>。多项研究显示 MM 患者在造血干细胞移植后出现 APB 可能提示预后良好<sup>[6-7]</sup>。亦有文献报道 72 例初治 MM 患者采用新药(克拉霉素+雷那度胺+地塞米松)治疗,其中 24 例(33%)出现 APB,CR 率达 38.9%,CR+VGPR 率达 73.6%<sup>[8]</sup>。有研究发现应用传统化疗仅 11% 患者出现异常寡克隆带,而应用新型化疗药 60% 出现异常寡克隆带<sup>[9]</sup>。因此,APB 的发生率增加可能与 MM 患者采用新药治疗疗效显著提高有关。早期研究推测 APB 出现可能是造血干细胞移植后早期重建 B 细胞发育演化引起<sup>[10]</sup>。MM 治疗过程中出现 APB 往往提示预后良好,目前研究认为 APB 可能是由于采用造血干细胞移植、新药硼替佐米和雷那度胺清除大量 MM 细胞后正常浆细胞重建过程中寡克隆浆细胞扩增产生<sup>[11]</sup>。

$\kappa$  或  $\lambda$  轻链升高伴随 sFLC 异常间接反映了克隆性浆细胞扩增的出现,治疗后 sFLC 比率正常化是 MM 患者预后良好的指标<sup>[12]</sup>。

本例患者 MM 按 Durie-Salmon 分期(DS 分期)和国际分期体系(ISS 分期)均为 I A 期,心肌淀粉样变按梅奥 2004 分期为 II 期,分期均较早。化疗方案选择了一线新药硼替佐米,且采用皮下注射方式,现应用 3.5 年无周围神经系统不良反应。沙利度胺选择了指南中较小剂量(100 mg/d)维持,仅有轻度便秘、嗜睡症状,亦无周围神经系统不良反应,显著改善了化疗耐受性及患者依从性。维持治疗中 sFLC 比率正常化且出现了 APB,这些均提示预后良好。综上所述,心脏受累虽然是轻链型淀粉样变性常见死亡原

因,但若能早期诊断和迅速给予“源头治疗”,亦能使患者获得非常好的血液学缓解及器官功能改善,进而延长生存期。

## 参考文献

- [1] Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response[J]. Heart, 2017, 103(14): 1065-1072.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会, 中国医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 866-870.
- [3] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国医学会血液学分会白血淋巴瘤学组. 原发性轻链型淀粉样变的诊断和治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9): 742-746.
- [4] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 431-440.
- [5] 刘辉, 傅琤琤, 薛胜利, 等. 硼替佐米皮下注射治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及安全性研究[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(10): 868-872.
- [6] Jo JC, Yoon DH, Kim S, et al. Clinical significance of the appearance of abnormal protein band in patients with multiple myeloma[J]. Ann Hematol, 2014, 93(3): 463-469.
- [7] Alejandro ME, Madalena LB, Pavlovsky MA, et al. Oligoclonal bands and immunoglobulin isotype switch during monitoring of patients with multiple myeloma and autologous hematopoietic cell transplantation: a 16-year experience[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(5): 727-731.
- [8] Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete-and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma[J]. Blood, 2008, 111(3): 1101-1109.
- [9] Fernández de Larrea C, Tovar N, Cibeira MT, et al. Emergence of oligoclonal bands in patients with multiple myeloma in complete remission after induction chemotherapy: association with the use of novel agents[J]. Haematologica, 2011, 96(1): 171-173.
- [10] Zent CS, Wilson CS, Tricot G, et al. Oligoclonal protein bands and Ig isotype switching in multiple myeloma treated with high-dose therapy and hematopoietic cell transplantation[J]. Blood, 1998, 91(9): 3518-3523.
- [11] Xiang Z, Cutler AJ, Brownlie RJ, et al. Fc $\gamma$ R II b controls bone marrow plasma cell persistence and apoptosis[J]. Nat Immunol, 2007, 8(4): 419-429.
- [12] 王攀峰, 徐云, 颜霜, 等. 血清游离轻链  $\kappa/\lambda$  比率在初诊多发性骨髓瘤患者诊断和预后中的作用[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 377-382.