

• 临床探讨 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 13. 029

双克隆型多发性骨髓瘤 3 例报告并文献复习*

彭印印¹, 肖 青^{1△}, 王 欣¹, 杨 梨¹, 余 成²

(1. 重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆 400016; 2. 重庆交通大学, 重庆 400074)

摘要:目的 总结双克隆型多发性骨髓瘤的临床特点及诊疗疗效。方法 收集重庆医科大学附属第一医院血液内科收治的 3 例双克隆型多发性骨髓瘤患者临床资料, 并进行文献复习。结果 3 例患者均为男性, 均有高血压基础疾病, 治疗均采用含地塞米松的方案化疗。1 例随访 21 个月仍处于完全缓解状态, 另 2 例经首次化疗均达到非常好的部分缓解状态。结论 双克隆型多发性骨髓瘤临床罕见, 治疗多以全身化疗为主, 部分还可联合自体造血干细胞移植, 预后不详。

关键词:多发性骨髓瘤; 双克隆; 免疫球蛋白

中图法分类号:R733. 3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)13-1963-04

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性增殖性疾病, 骨髓中克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M 蛋白), 导致相关器官或组织损伤。分泌双克隆免疫球蛋白的 MM 非常罕见, 多见个案报道, 其预后不详。本文将重庆医科大学附属第一医院血液内科收治的 3 例双克隆型 MM 进行报道, 并对国内外相关文献进行回顾分析, 以提高临床医师对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 方法 纳入分析的病例资料均为重庆医科大学附属第一医院血液内科收治的双克隆型 MM, 诊断及疗效判断均采用《多发性骨髓瘤 NCCN 肿瘤学临床实践指南》的标准^[1]。所有患者均行血常规、生化、体液免疫、血及尿免疫固定电泳、血清 β_2 -微球蛋白、骨髓涂片、骨髓免疫分型、骨髓染色体及融合基因检测、全身骨扫描及 X 线检查, 部分患者行胸腰椎磁共振(MRI)、PET-CT 检查, 根据上述检查结果确定诊断、分期、分型, 并评估治疗效果。

1.2 病例资料 病例 1, 患者, 男, 65 岁, 因“发现枕部包块 2 年, 增大伴胀痛 1 月”于 2015 年 7 月 16 日入院, 入院 2 年前发现枕部包块, 并于 1 个月前包块逐渐增大至 6 cm×7 cm, 伴头部胀痛、视力下降, 遂就诊于重庆医科大学附属第一医院血液内科。既往有高血压病史 5 年。入院后行 PET-CT 提示: 右侧顶枕骨软组织肿块形成并压迫邻近脑组织, 颅骨、双侧锁骨、双侧肩胛骨、胸骨、双侧肋骨多处、脊柱多个椎体、双侧髂骨、双侧髌骨及双侧股骨颈多处骨质破坏。血肌酐 82.00 $\mu\text{mol/L}$, 血钙 3.54 $\mu\text{mol/L}$, 血红蛋白 130.00 g/L。血清体液免疫: IgG 69.60 g/L, IgA

7.12 g/L, κ 轻链 29.90 g/L, λ 轻链 3.34 g/L, 余均正常。血 β_2 -微球蛋白 >10 000 $\mu\text{g/L}$ 。血清蛋白免疫固定电泳提示 IgG- κ +IgA- λ 双 M 蛋白血症(图 1A)。骨髓涂片提示: 幼稚浆细胞百分比 12%。骨髓免疫分型提示: 异常克隆性浆细胞, 表达 CD38、CD138, 不表达 CD19、CD20 等 B 细胞及 T 细胞标记。骨髓染色体为正常核型, 原位荧光杂交(FISH)检测: 未见 13 号染色体长臂缺失; 未见 TP53 基因缺失; IGH/MAF 融合基因、IGH/FGFR3 融合基因、IGH/CCND1 融合基因均阴性。诊断: MM IgG- κ +IgA- λ 双克隆型 III 期 A 组。因患者经费紧张, 予以 CTD(环磷酰胺、地塞米松、沙利度胺片)方案化疗 2 次后评估为部分缓解(PR), 换用 CHOP(环磷酰胺+吡柔比星+长春地辛+地塞米松)方案化疗 4 次后达到完全缓解(CR), 然后持续予以沙利度胺维持, 未再随访。2016 年 12 月 10 日患者因腰痛再次入院, 复查骨穿及血生化提示: 疾病复发, 免疫球蛋白以 IgA- λ 升高为主(IgG 7.60 g/L, IgA 15.90 g/L, κ 轻链 5.60 g/L, λ 轻链 5.96 g/L)。血清蛋白免疫固定电泳提示 IgG- κ 型 M 蛋白消失, 可见 IgA- λ 型 M 蛋白存在。骨髓涂片提示: 幼稚浆细胞百分比 10%。骨髓免疫分型和发病时一致。予以 VTD(长春地辛+吡柔比星+地塞米松)方案化疗 2 次后再次达到 CR, 现患者继续随访治疗中。

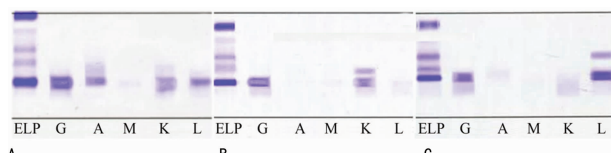
病例 2, 患者, 男, 58 岁, 因“右侧腰痛 5 年, 血尿、尿痛伴发热 40 d”于 2017 年 2 月 9 日入院, 入院 5 年前出现右侧腰部隐痛, 未予重视, 40 d 前出现血尿、尿痛伴中等度发热, 遂入重庆医科大学附属第一医院血液内科。既往有高血压病史 6 年。入院后行腹部 B 超提示: 右肾结石。血肌酐 673 $\mu\text{mol/L}$, 血钙 2.13

* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会重点项目(2013-1-013)。

△ 通信作者, E-mail: 727208884@qq.com。

mmol/L, 血红蛋白 60 g/L。全身骨扫描未见明显异常。血清体液免疫: IgG 57.80 g/L, κ 轻链 73.30 g/L, 余均正常。血 β_2 -微球蛋白 $>10\ 000\ \mu\text{g/L}$ 。血清蛋白免疫固定电泳提示: IgG- κ + κ 双 M 蛋白血症(图 1B)。骨髓穿刺提示: 原始浆细胞 44%。骨髓染色体为正常核型, FISH 检测: 未见 13 号染色体长臂缺失; 未见 TP53 基因缺失; IGH/MAF 融合基因、IGH/FGFR3 融合基因、IGH/CCND1 融合基因均阴性。诊断: MM IgG- κ + κ 双克隆型 III 期 B 组。立即予以 BTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案化疗, 1 个疗程后达到非常好的部分缓解(VGPR), 2 个疗程后达到 CR, 因患者拒绝自体移植, 现第 5 次 BTD 方案化疗中, 疾病仍处于 CR 状态。

病例 3, 患者, 男, 73 岁, 因“纳差 11 个月, 双下肢水肿 7 个月”于 2017 年 3 月 9 日入院, 入院 11 个月前患者出现食欲减退、体质量下降 10%, 7 个月前出现双下肢可凹性水肿, 外院查尿常规提示尿蛋白(+++), 对症治疗效果欠佳, 遂就诊于重庆医科大学附属第一医院血液内科。既往有高血压病史 10 余年。入院后查血肌酐 $202.00\ \mu\text{mol/L}$, 血钙 $3.51\ \mu\text{mol/L}$, 血红蛋白 $120.00\ \text{g/L}$ 。血清体液免疫示: IgG 17.80 g/L, λ 轻链 $11.30\ \text{g/L}$, 余均正常。血 β_2 -微球蛋白 $>10\ 000\ \mu\text{g/L}$ 。血清蛋白免疫固定电泳提示: IgG- λ + λ 双 M 蛋白血症(图 1C)。骨髓穿刺提示: 原始浆细胞 34%。骨髓染色体为正常核型, FISH 检测: 未见 13 号染色体长臂缺失; 未见 TP53 基因缺失; IGH/MAF 融合基因、IGH/FGFR3 融合基因、IGH/CCND1 融合基因均阴性。诊断: MM IgG- λ + λ 双克隆型 III 期 B 组。因患者经费紧张, 予以 VTD(长春地辛、吡柔比星、地塞米松)方案化疗 1 个疗程后达到 VGPR, 但继发肺部真菌感染, 患者及家属放弃治疗, 后未再随访。



注: A 为病例 1 的血清蛋白免疫固定电泳图; B 为病例 2 的血清蛋白免疫固定电泳图; C 为病例 3 的血清蛋白免疫固定电泳图

图 1 血清蛋白免疫固定电泳图

2 结 果

3 例双克隆型 MM 占重庆医科大学附属第一医院血液内科同期 MM 的 4.8% (3/62), 3 例患者均为男性, 均有高血压基础疾病, 分别为 IgG- κ +IgA- λ 双克隆型、IgG- κ + κ 双克隆型、IgG- λ + λ 双克隆型, 治疗均采用含地塞米松的方案化疗。病例 1 先后采用 CTD、CHOP、VTD 方案化疗, 病例 2 采用 BTD 方案

化疗, 病例 3 采用 VTD 方案化疗。病例 1 发生时间早, 治疗 6 个疗程后达到 CR, 后因患者失访, 直至 4 个月前疾病复发再次就诊, 截至 2017 年 4 月共随访 21 个月, 目前仍处于 CR 状态。病例 2 及病例 3 因发生时间晚, OS 及 PFS 均暂不能评估, 但首次化疗均达到 VGPR, 推测后期效果良好。

3 讨 论

3.1 概述 双克隆型 MM 是一种少见类型的浆细胞病, 发病率较低, 国内外数据表明, 该类型约占全部骨髓瘤的 0.3%~2.7%^[2], 多见于个案报道, 缺乏大宗的完整数据资料报道。目前大宗报道的为 MULLIKIN 等^[3]报道的 393 例双克隆免疫球蛋白血症, 其次为 KYLE 等^[4]报道的 57 例双克隆免疫球蛋白血症及西班牙学者报道的 47 例双克隆免疫球蛋白血症^[5], 但所研究的人群均为双克隆免疫球蛋白血症者, 而非 MM。此外, MULLIKIN 等^[3]报道了双克隆型 MM 35 例, 杨强等^[6]报道了双克隆型 MM 6 例, 王慧娟等^[7]报道了双克隆型 MM 5 例, 其余多见个案报道。本文报道 3 例双克隆型 MM, 占重庆医科大学附属第一医院血液内科同期收治的 MM 的 4.8% (3/62), 发生率相比文献报道较高, 可能与总体 MM 病例数少、分析时间短有关, 此外, 分析的总体 MM 均为住院患者, 而门诊患者未能收集, 亦为影响因素。

双克隆免疫球蛋白是指在免疫固定电泳上出现两个不同的异常免疫球蛋白条带, 既可能来源于同一株恶变浆细胞, 也可能分别来源于双株恶变浆细胞。双克隆 M 蛋白的组成多数是不同的重链, 在 M 蛋白定量上多以一种 M 蛋白为主, 另外一种 M 蛋白含量较少, 大多为 IgG+IgA, 其次为 IgM+IgG/IgA 型, 罕见的为 IgA+IgE, 且大部分患者中 2 组 M 蛋白成分的轻链相同, 也有重链及轻链均不相同者。目前, IgG- κ +IgA- λ 双克隆型报道相对较多, 而重链合并游离轻链型的双克隆型相对少见。杨建和等^[8]报道了 1 例 IgG- κ + κ 双克隆型 MM, 杨强等^[6]报道了 1 例 IgA- λ + κ 双克隆型 MM, RABRENOVIC 等^[9]报道了 1 例 IgD- λ + λ 双克隆型 MM。本文报道 1 例 IgG- κ +IgA- λ 双克隆型 MM、2 例 IgG 合并游离轻链双克隆型 MM, 免疫固定电泳分析明确可见双克隆型 M 蛋白, 与国内外报道的双克隆型 MM 免疫固定电泳表现一致。

3.2 发病机制 双克隆免疫球蛋白发病机制尚不清楚, 可能与 B 细胞在分化、增殖过程中由于基因突变使其肿瘤化有关, 也可能是因恶性浆细胞分泌紊乱, 致轻、重链合成失衡及组合出现障碍。文献中部分患者的流式细胞术检测免疫表型上会出现 κ 和 λ 的共同表达, 甚至有一些患者的流式细胞术检测的免疫表

型可以明显分为两群细胞。本组 3 例双克隆型 MM 患者,均行免疫分型,但免疫分型未发现这一现象,亦不能区分是否来源于两群恶变浆细胞。

3.3 临床表现 双克隆型 MM 临床表现无明显特殊性,多与典型 MM 相似,常表现为贫血、肾功能异常、感染、高钙血症、出血、骨痛和(或)病理性骨折、髓外浸润等。本文 3 例病例中,病例 1 以髓外浸润起病,后病情进展以腰痛为主要表现,病例 2 以贫血、出血、感染、肾功能受损为主要表现,病例 3 以高钙、肾功能受损为主要表现,与单克隆型 MM 表现无特异性。

3.4 诊断及鉴别诊断 双克隆型 MM 临床诊断并不困难,其诊断依据除了符合 MM 的诊断标准外,还需经免疫固定电泳证实确实存在两组不同的 M 成分,即双克隆型 M 蛋白存在的依据。双克隆型 M 蛋白多以一种升高为主,并达到 MM 的主要诊断指标,另一组仅轻度升高,免疫固定电泳检查可发现存在浓度不高的小 M 带。这种小 M 带在普通免疫电泳中常隐藏于 β 、 γ 区或另一组显著升高的 M 带中,不易显示或易被忽视,易漏诊或误诊为单克隆型 MM^[9]。故双克隆型 MM 诊断必须要进行全面的体液免疫、血及尿本周氏蛋白、 β_2 -微球蛋白、免疫固定电泳、骨髓涂片及免疫分型等相关检查。

此外,双克隆免疫球蛋白还可见于其他淋巴系统增殖性疾病,如淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、原发性巨球蛋白血症、淀粉样变性、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症,以及实体瘤(如前列腺癌、肺癌、肾癌)、自身免疫性疾病(如干燥综合征、皮炎)、感染性疾病(如丙型肝炎、克罗恩病)等。因此在诊断双克隆型 MM 时应仔细分析鉴别。本组病例中,患者除双克隆型 MM 外,均有原发性高血压基础疾病,不伴淋巴系统及上述其他类疾病,但从目前文献报道及分析看,未发现双克隆型 MM 与高血压有直接联系。

3.5 治疗及预后 双克隆型 MM 治疗转归与单克隆 MM 略有不同,预后不详。多数病例经 M2(美法仑+泼尼松+环磷酰胺+卡莫司汀+长春新碱)、MP(美法仑+泼尼松)、VAD(长春新碱+多柔比星+地塞米松)、CD(环磷酰胺+地塞米松)、TD(沙利度胺+地塞米松)等经典方案,以及含硼替佐米的 BCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)方案、BTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案化疗,亦有报道联合行自体造血干细胞移植者^[10],上述治疗后往往其中一种 M 成分减少或消失,而另一种 M 成分的变化不明显,但骨髓瘤细胞负荷均有明显降低,这可能与不同克隆的浆细胞对化疗的敏感性存在差异有关,也有部分报道两种 M 蛋白成分均明显降低或消失。本组病例中,病例 1 发病时免疫球蛋白以 IgG- κ 升高为主,经 2 次

CTD、4 次 CHOP 方案治疗后两种 M 蛋白成分均消失,达到 CR,后持续予以沙利度胺维持,17 个月后疾病复发,免疫球蛋白以 IgA- λ 升高为主,换用 VTD 方案化疗后再次达到 CR,虽免疫分型未能明确分出来源于两群细胞,但因对化疗药物的耐受性表现不一致,推测该患者两种 M 蛋白可能来源于两组倍增时间不一致的恶变浆细胞。

JIWANI 等^[10]报道 2 例双克隆型 MM,均行自体造血干细胞移植,其中 1 例经 VAD、DCEP(地塞米松+环磷酰胺+依托泊苷+顺铂)、CAD、DCEP 等方案化疗后行自体造血干细胞移植,后续以干扰素和地塞米松维持,持续 CR 状态 4 年后复发,予以 M-VTD-PACE 方案化疗诱导、巩固及二次造血干细胞移植、VRD 方案维持,于 8 年后因股骨颈骨折术后脂肪栓塞、呼吸衰竭死亡;另 1 例予以 M-VTD-PACE 方案化疗后行自体造血干细胞移植,再次 2 个疗程 VTD-PACE 方案巩固化疗,后持续 CR 状态,具体时间不详。杨强等^[6]报道的 6 例双克隆型 MM 采用 TD 方案治疗 2 例,MP 方案治疗 1 例,TAD(沙利度胺+表阿霉素+地塞米松)方案治疗 1 例,BCD 方案治疗 3 例,6 例患者的中位总生存期(OS)为 25(1~53)个月,3 例接受 BCD 方案治疗的患者最佳疗效均为 VGPR,OS 分别为 53、36、14 个月,其他 3 例均死亡。王慧娟等^[7]报道 5 例双克隆型 MM 接受 M2、MP、VAD、TAD 等方案作为初始治疗,2 例达到 PR,1 例疾病稳定,1 例疾病进展,无达到 CR 的病例。本组 3 例病例中,分别采用 CTD、CHOP、VTD、BTD 方案化疗,目前效果均较好,但因病例数少,随访时间短,暂不能评估预后及远期疗效。综合文献结果,双克隆型 MM 并未显示比单克隆 MM 有明显不良预后。自体移植在双克隆型 MM 的应用因报道较少,是否较单纯化疗明显获益,尚需进一步的观察,且随着硼替佐米的广泛应用及新药(来那度胺等)的应用,MM 的治疗效果已显著提高,双克隆型 MM 的治疗效果是否会随着新药的应用而得以改善,还有待于进一步的临床观察。

双克隆免疫球蛋白 MM 临床罕见,发病机制尚不完全清楚,临床表现及治疗方式与单纯 MM 无明显特殊性,诊断除 MM 标准外,还需有双克隆型 M 蛋白存在的依据,预后尚需大样本的因素分析。

参考文献

[1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma-evidence blocks (Version 3. 2017) [S/OL]. [2017-07-10]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#myeloma.
[2] 冶秀鹏,包慎,李叶琼,等. 双克隆型多发性骨髓瘤合并干

- 干燥综合征 1 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29 (3): 235-236.
- [3] MULLIKIN T C, RAJKUMAR S V, DISPENZIERI A A, et al. Clinical characteristics and outcomes in biclonal gammopathies[J]. Am J Hematol, 2016, 91(5): 473-475.
- [4] KYLE R A, ROBINSON R A, KATZMANN J A. The clinical aspects of biclonal gammopathies. Review of 57 cases[J]. Am J Med, 1981, 71(6): 999-1008.
- [5] GARCÍA-GARCÍA P, ENCISO-ALVAREZ K, DIAZ-ESPADA F, et al. Biclonal gammopathies: Retrospective study of 47 patients[J]. Rev Clin Esp, 2015, 15(1): 18-24.
- [6] 杨强, 侯健, 陈文明, 等. 双克隆免疫球蛋白多发性骨髓瘤六例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(7): 614-616.
- [7] 王慧娟, 李燕柳, 胡影, 等. 双克隆型多发性骨髓瘤五例
- [J]. 白血病·淋巴瘤, 2010, 19(12): 748-749.
- [8] 杨建和, 卢绪章, 肖溶, 等. IgG 合并游离 KAP 轻链型双克隆型多发性骨髓瘤实验室特点及临床特征[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(7): 41-43.
- [9] RABRENOVIC V, MIJUŠKOVIC Z, MARJANOVIC S, et al. Kidney failure as an unusual initial presentation of biclonal gammopathy (IgD multiple myeloma associated with light chain disease)-a case report [J]. Vojnosanit Pregl, 2015, 72(2): 196-199.
- [10] JIWANI S, BORNHOST J, ALAPAT D. Biphenotypic plasma cell myeloma; two cases of plasma cell neoplasm with a coexpression of kappa and lambda light chains [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(7): 8536-8544.
- (收稿日期: 2018-01-26 修回日期: 2018-05-04)
- 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 13. 030

家庭护理在妇科宫腔镜手术治疗中的应用*

周秀英¹, 李 晶¹, 庞 华^{2△}

(1. 重庆三峡中心医院 404000; 2. 重庆市妇幼保健院 400013)

摘要:目的 探讨家庭护理在宫腔镜手术治疗中的效果。方法 将宫腔镜手术患者 108 例随机分为观察组和对照组, 每组 54 例, 观察组患者进行常规护理加家庭护理干预, 对照组患者应用常规护理干预, 比较两组患者的手术时间、术中出血量、住院时间、并发症、焦虑值、抑郁值、疼痛程度指数及护理满意度。结果 观察组患者的手术时间、术中出血量及住院时间明显低于对照组, 且并发症发生率(1. 85%)显著低于对照组(9. 26%) ($P < 0. 05$)。观察组患者实施家庭护理后焦虑值及抑郁值明显小于对照组患者, 观察组患者的疼痛程度明显轻于对照组, 观察组患者的护理总满意度(96. 30%)明显高于对照组(83. 33%), 差异均有统计学意义 ($P < 0. 05$)。结论 宫腔镜手术中进行家庭护理的临床效果显著, 主要表现在手术时间短、术中出血量少、术后并发症少, 焦虑和抑郁值低, 疼痛小, 且护理满意度高, 值得临床推广与应用。

关键词:宫腔镜手术; 家庭护理; 护理满意度

中图法分类号:R713; R473. 71

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)13-1966-04

宫腔镜手术是指用宫腔镜进行的微创手术, 随着近几年医学的不断发展, 宫腔镜手术被越来越广泛地应用于妇科疾病的检查、诊断及治疗中^[1]。宫腔镜手术能够清晰地观察子宫腔内的病变, 可进行定位采集病变组织送检, 诊断准确、及时、全面、直观, 且疗效好, 创伤小, 出血少, 康复快, 有效安全^[2]。但是由于宫腔镜是近几年刚兴起的新技术, 很多患者缺乏对宫腔镜手术的了解, 患者会出现焦虑、不安等不良心理, 影响手术的效果^[3]。随着社会的发展, 医学模式发生了很大变化, 医生不仅关注疾病本身, 同时也开始关注情感、心理等其他因素对患者的影响。家庭护理是

为个人和家庭提供连续性、综合性、医疗保健性的服务, 根据患者的病情制订以家庭为单位的人格化、科学化的家庭护理方案, 向家庭传递相关健康知识和医学实践技能, 满足家庭需要, 维持家庭结构和功能的良好状态, 使家庭及其成员达到最佳健康水平。本研究选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月在重庆三峡中心医院进行宫腔镜手术的 108 例患者作为研究对象, 研究家庭护理干预应用于宫腔镜手术患者中的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月在本医院进行宫腔镜手术的 108 例患者作为研究对象, 无

* 基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(一般)(cstc2016shmszx130028)。

△ 通信作者, E-mail: 3457709065@qq. com。