

个案报告

以肾脏损害表现为主的多发性骨髓瘤 1 例

任婕 赵成文 陈嘉琪 金英顺 (通讯作者)

(延边大学附属医院 肾脏内科 吉林延吉 133000)

【摘要】多发性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 为浆细胞缓慢增值的恶性单克隆 B 细胞疾病, 好发于中老年人, 是血液系统中常见的恶性肿瘤之一, 也是恶性血液肿瘤第二高发疾病。^[1]近些年来 MM 发病率的趋势是逐年增高。^[2]而 MM 病有时最明显的表现是肾损伤。现就延边医院收治一名肾脏损害为主的多发性骨髓瘤患者进行病例报告。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 肾损害

One case of multiple myeloma with major manifestations of renal damage

Ren Jie Zhao Chengwen Chen Jiaqi Jin Yingshun (corresponding author)

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin, Yanji 133000)

[Abstract] Multiple myeloma (Multiple myeloma, MM) is a malignant monoclonal B cell disease with slow appreciation of plasma cells. It occurs in middle-aged and elderly people. It is one of the common malignancies in the blood system and the second most common disease of hematological tumors.^[1]In recent years, the incidence trend of MM has increased year by year.^[2]And sometimes the most obvious manifestation of MM disease is kidney injury. A case report is now conducted for a patient with multiple myeloma with mainly kidney damage admitted to Yanbian Hospital.

[Key words] Multiple myeloma; renal damage 延边大学附属医院于 2021 年 11 月 19 日收治一名多发性骨髓瘤的患者, 现报告如下。

临床资料:

女性患者, 69 岁, 因间断胸闷 2 个月, 加重伴呼吸困难 6 天于 2021 年 11 月 19 日就诊于延边大学附属医院老年病学科。该患者于 2 个月前无明显诱因出现胸闷症状, 位于心前区, 呈闷痛, 无放射痛, 持续 1-3 分钟, 休息后上述症状有所缓解, 未系统治疗, 6 天前上述症状加重, 频繁出现并伴呼吸困难, 口服“速效救心丸”后无明显缓解。既往高血压 3 个月, 脑梗死 17 年, 未遗留后遗症, 否认糖尿病, 肝炎, 结核等病史。入院查体见: 慢性病容, 心尖搏动位于左侧第五肋间内侧 0.5cm 处, 心界无扩大, 心率 88/分, 律齐, 右侧腰部疼痛, 余查体未见异常。入院实验室检查: 肝功能、血常规、血钾钠氯未见异常, 尿液分析: 尿白细胞 3+, 尿蛋白 1+, 隐血 1+, 尿白细胞: 415.9u/L, (高倍镜) 74.86/HPF, 尿微量白蛋白 >0.15g/L, 24 小时尿蛋白定量: 3800mg/24h, 肾功: 肌酐 171umol/L。心电图: 窦性心律、大致正常心电图。胸部 CT: 左肺上叶尖后段磨玻璃结节, 双肺慢性炎症及纤维变, 肝右叶低密度影, 左侧肋骨局部钙化, 考虑陈旧性改变。双肾输尿管膀胱彩超: 双肾皮质回声

略增强。因肌酐及尿蛋白水平升高, 会诊肾内科后进一步行免疫球蛋白测定: IgG 3.64g/L, IgA <0.268g/L, IgM <0.192g/L; 24 小时尿蛋白定量: 3800mg/24h; 尿红细胞位相: 可见闪光细胞, 透明管型, 红细胞偏小; 抗核抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体谱未见异常。后以“慢性肾脏病”于 2021-11-09 日转入肾内科治疗。复查 24 小时尿蛋白定量: 7192mg/24h, 尿蛋白: + -。根据化验结果发现尿蛋白定性与定量结果不相符, 免疫球蛋白结果异常, 考虑患者肾功能损伤由多发性骨髓瘤引起, 进一步会诊血液内科行骨扫描及骨髓穿刺活检术。结果回报骨扫描示: 双肋 4、6 前肋, 左侧第 9 前肋, 左侧第 7、8 后肋, 第四腰椎骨代谢异常, 不排除外骨转移瘤。骨髓活检回报: 血清轻链组合: 血清 Kappa 轻链: 0.79g/L, 血清 Lambda 轻链: 2.34g/L, 血清 Kappa 轻链/Lambda 轻链: 0.3376Ratio; 尿免疫球蛋白定量: 尿免疫球蛋白 κ <15mg/L, 尿免疫球蛋白 λ: 3913.6mg/L; 骨髓检验结果: 增生尚活跃骨髓象, 提示浆细胞比例升高, 流式细胞免疫荧光示: 可见约 0.35% 的单克隆浆细胞; 骨密度测定示: 颈部-2.4, 全部-2.8。于 2021-11-19 转往血液内科后明确诊断为多发性骨髓瘤 λ 型, 给予来那度胺+硼替佐米+地塞米

松(VRD)方案治疗后患者病情好转,出院后定期返院治疗。

讨论:

该患者心脏疾病收入院,行入院常规检查时发现患者有蛋白尿、血尿,肾功能损害及贫血。当时不除外慢性肾脏病引起肾损伤,贫血原因考虑肾性贫血。遂会诊肾内科,转入肾内科继续治疗,进一步检查时,发现该患者存在免疫球蛋白异常及尿蛋白定性与定量不相符,考虑肾损害及血红蛋白减少由MM引起。

一般MM首先表现为肾损伤,肾脏外疾病表现不明显,而肾损伤表现则多样性,缺乏特异性,^[3]曾有文献指出,误诊率高达54%–100%。^[4]结合相关化验结果,会诊血液内科医生后建议行骨扫描及骨髓穿刺活检后见血清轻链组合:血清Kappa轻链:0.79g/L,血清Lambda轻链:2.34g/L,血清Kappa轻链/Lambda轻链:0.3376Ratio,骨扫描:双侧4、6前肋,左侧第9前肋,左侧第7、8后肋,第4腰椎骨代谢异常活跃,不除外骨髓瘤。结合相关血化验及影像学检查结果后考虑为多发性骨髓瘤。

本病的表现源于恶性浆细胞浸润骨髓和浆细胞瘤的骨外沉积物,和单克隆蛋白对多个器官系统的广泛影响。终末期的损害称为“CRAB”。有学者报道了94例MM伴肾功能不全(肌酐 $>177\mu\text{mol/L}$),患者贫血、溶骨性损害、高钙血症发生率分别为53%、22%和38%。^[5]

“C”:高钙血症:(血清钙 $>2.75\text{mmol/L}$ 或比正常上限值高 0.25mmol/L)。高钙血症合并肾损伤的比例高达38%–49%,血钙正常的患者仅有10%合并肾损伤。^[6]双磷酸盐可以抑制破骨细胞活性,以此来预防病理性骨折和疼痛,使用它治疗时会增加颌骨坏死的风险。^[7]但双磷酸盐对整体生存是否有影响还尚未有明确的结论。

“R”:肾损伤:(血清肌酐 $>177\mu\text{mol/L}$ 或血清肌酐清除率 $<40\text{mL}$),多发性骨髓瘤50%的患者发现病情时就有肾损伤,高达20%的患者患有严重的急性肾损伤。骨髓瘤肾损伤出现受多种因素影响,轻链免疫球蛋白阻塞肾小管是引发肾毒性的主要原因^[8]。正常个体生成的单克隆抗体免疫球蛋白游离轻链在近端小管重吸收和分解作用下,在尿液中水平极低,以多克隆轻链为主,而多发性骨髓瘤患者血清单克隆免疫球蛋白游离轻链明显增加。^[9]可通过直接毒性、炎性作用损伤肾小管,增强近端小管上皮细胞内吞受体作用,肾小球滤过轻链在近端小管重吸收能力的最大值,轻链到达远端小

管后,在酸性小管液中结合成管型,使得近端小管被阻塞。^[10]一般可以通过水化治疗来促进肾功能的,治疗高钙血症和高尿酸血症。肾损伤恢复的情况与最初的肾损伤的严重程度和蛋白尿有关。肾功能损害是引起MM患者死亡的主要原因。

“A”:贫血(血红蛋白低于正常水平的下限值 20g/L 或 $<100\text{g/L}$)和全血细胞减少可能继发于恶性浆细胞的严重骨髓浸润,导致红细胞产生减少。发生率在初诊患者达到70%左右,贫血的症状会随着并病情进展越来越重,最终几乎所有患者都会出现贫血。因为同时伴有肾脏损害,一般通过注射促红细胞生成素来改善贫血状况。

“B”:骨骼疾病(通过影像学显示1处或多处溶骨性改变)。病理性骨折通常限于成年人骨髓最活跃的区域,即头骨、脊柱、骨盆、肋骨和长骨,患者通常会出现新的骨骼疼痛或病理性骨折。更有甚者,MM可表现为继发于椎体塌陷或骨外浆细胞瘤的骨髓压迫。

目前确诊骨髓瘤患者的一线治疗通常包括蛋白酶抑制剂(如硼替佐米)或免疫调节药物(如来那度胺)。^[11]这两种药物的副作用包括周围神经病变。硼替佐米为可逆性蛋白酶体抑制剂,可通过阻断泛素-蛋白酶体及蛋白水解,抑制肿瘤细胞及肿瘤血管生成,减少破骨细胞数,缓解骨重丢失^[12];地塞米松具有抗炎作用,能有效缓解组织炎症反应,抑制炎症介质释放,同时还具有免疫抑制作用;沙利度胺为血管生成抑制剂,可有效调节患者免疫功能,直接抑制骨髓细胞生成,^[13]当与硼替佐米和地塞米松连用时能发挥协同作用,从而提高疗效。通常依据治疗过程中出现的副作用进行剂量调整,例如胃肠道的刺激和精神疾病。免疫调节药物(如沙利度胺)会增加静脉血栓的风险,因此患者在治疗过程中需要使用抗凝剂。

该患者开始未及时诊断出MM的原因可能是:大多数非血液内科的医生对MM的掌握不够全面,而MM临床表现复杂,多样,常伴有多发性溶骨改损害,肾脏损害,高钙血症,贫血等,其中肾损害是MM患者常见和严重的并发症之一,但多数患者起病隐匿,病情复杂,最初仅表现微蛋白尿或单纯肾功能不全,难以与急、慢性肾功能衰竭相鉴别,往往早期不容易得到重视,^[14]造成了当患者首先就诊科室非血液内科时,医生可能并不能在第一时间明确诊断。当该患者检查结果出现肾功能损害及蛋白尿时被误诊为肾脏内科疾病,而由于患者未定期体检,无既往化验及检查结果可供参考。增加了诊断难度。因为MM合并肾损伤患者尿蛋白定量检出率

高,大多数患者为溢出性蛋白尿,这主要是由于MM患者浆细胞异常增生,产生超过肾小管最大吸收率的轻链蛋白,所以尿中的主要蛋白为轻链蛋白,而白蛋白则相对少见。^[15]这就可以解释患者24小时尿蛋白定量为7192mg/24h,但尿

蛋白+。这就向我们警示了当患者出现靶器官损害时,例如蛋白尿、血尿、同时伴有骨密度减低时,应注意MM的可能。

参考文献:

- [1]SHI H, CHEN Z, XIE J, 等. The Prevalence and Management of Multiple Myeloma-Induced Kidney Disease in China[J]. *Kidney Diseases (Basel, Switzerland)*, 2016, 1 (4): 235-240.
- [2]KUMAR S K, RAJKUMAR V, KYLE R A, 等. Multiple myeloma[J]. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2017, 3: 17046.
- [3]主鸿鹄, 徐开林, 潘秀英, 等. 多发性骨髓瘤60例临床分析[J]. *临床荟萃*, 2003 (5): 283-284
- [4]潘志兰, 张永梅, 张志敏, 等. 多发性骨髓瘤肾病的临床特点及其相关因素分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7 (23): 6-7
- [5]BLADÉ J, FERNÁNDEZ-LLAMA P, BOSCH F, 等. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution[J]. *Archives of Internal Medicine*, 1998, 158 (17): 1889-1893.
- [6]刘萌萌, 许洪志, 冯秀梅, 等. 多发性骨髓瘤肾损害危险因素及其可逆性预测指标的临床相关研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23 (3): 722-727
- [7]KUMAR V, SINHA R K. Evolution and etiopathogenesis of bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaw[J]. *North American Journal of Medical Sciences*, 2013, 5 (4): 260-265.
- [8]吕佳, 贺扬欣, 王锦程, 等. 多发性骨髓瘤伴肾损害患者肾脏病理及细胞遗传学检查的回顾性分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28 (4): 1272-1277
- [9]杨灿华. 多发性骨髓瘤及其肾损伤发病机制与治疗的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35 (17): 2906-2908
- [10]唐娟, 管保章. 多发性骨髓瘤伴肾损伤的发病机制与治疗进展[J]. *现代临床医学*, 2022, 48 (1): 73-77
- [11]Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group - PubMed[EB].
- [12]黄秋绿. 三氧化二砷联合M2方案治疗初诊多发性骨髓瘤的临床观察[D]. 广州中医药大学, 2013
- [13]李禹兵, 唐春娟. 低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26 (6): 705-707
- [14]潘志兰, 张永梅, 张志敏, 等. 多发性骨髓瘤肾病的临床特点及其相关因素分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7 (23): 6-7
- [15]王芳, 吴歌, 张珊珊, 等. 多发性骨髓瘤合并肾损害患者临床及病理特征分析[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2019, 54 (4): 631-634