

• 个案分析 •

IgA 和 IgM 双克隆型淋巴浆细胞淋巴瘤 1 例报道

郑 力, 郭振兴[△]

(清华大学第一附属医院血液肿瘤科, 北京 100016)

关键词: 淋巴浆细胞淋巴瘤; IgA; IgM; 双克隆

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.031

中图法分类号: R733

文章编号: 1673-4130(2019)24-3070-03

文献标识码: C

淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)是一种少见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤, 90%~95% 的 LPL 分泌单克隆性 IgM, 称为华氏巨球蛋白血症(WM), 仅小部分 LPL 分泌单克隆性 IgA、IgG 或不分泌单克隆免疫球蛋白^[1]。现首次报告 1 例同时分泌 IgA 和 IgM 双克隆型 LPL, 并结合文献进行复习, 以提高对此类疾病的认识水平。

1 临床资料

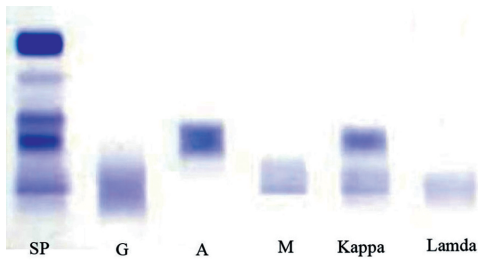
患者, 男, 86 岁, 主因“乏力 7 年, 加重伴纳差 3 月, 发热 1 d”于 2018 年 4 月 12 日入住本院。患者 2011 年无明显诱因出现乏力, 外院发现重度贫血, 肾功能不全(具体不详), 血红蛋白最低为 42 g/L, 给予补充造血原料、促红细胞生成素(EPO)、间断输血支持治疗后, 血红蛋白维持在 50~65 g/L。2018 年 1 月, 患者乏力加重, 活动耐量下降, 伴纳差、反酸, 无腹痛、腹泻, 无牙龈出血, 无黑便、鲜血便, 无咯血、呕血, 无血尿。就诊当地医院, 查血常规提示: 重度贫血(具体不详), 诊断为“肾性贫血”, 予 EPO(10 000 IU 皮下注射 QW)治疗, 同时补充铁剂、叶酸、维生素 B12 等治疗, 效果欠佳。入院前 1 天, 患者无明显诱因出现发热, 体温最高为 37.7℃, 无畏寒、寒战, 无咳嗽、咳痰, 无盗汗、消瘦, 为进一步诊治入院。既往有慢性支气管炎、肾囊肿、慢性肾功能不全病史。2013 年患脑出血, 无后遗症。入院查体: 体温 37.7℃, 心率 106 次/分, 呼吸 18 次/分, 血压 118/66 mm Hg, 神清语利, 重度贫血貌, 全身浅表淋巴结未及肿大, 胸骨中下段无压痛, 双肺呼吸音低, 未闻及干湿罗音, 心界不大, 心率 106 次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软, 肝脾肋下未触及, 双下肢无水肿。入院后查血常规: 白细胞 $2.75 \times 10^9/L$, 血红蛋白 36 g/L, 平均红细胞体积 115.5 fL, 网织红细胞比例 2.12%, 血小板 $142 \times 10^9/L$ 。肾功能: 尿素氮 20.40 mmol/L, 肌酐 $347.0 \mu\text{mol/L}$ 。肝功能及乳酸脱氢酶未见异常。C 反应蛋白 5.55 mg/L。血 β_2 微球蛋白 17.84 mg/L, 尿 β_2 微球蛋白 $>88.0 \text{ mg/L}$ 。24 h 尿总蛋白 1 019 ng/L, 24 h 尿清蛋白 73.7 ng/L。贫血

组合示铁蛋白、维生素 B12、叶酸不低。肝炎系列阴性。大便潜血(一)。腹部彩超: 右肾囊肿。考虑浆细胞肿瘤, 行免疫固定电泳: 免疫球蛋白及尿轻链测定: IgA 969 mg/dL, IgM 571 mg/dL, IgG 614 mg/dL, IgE $<18.2 \text{ IU/mL}$, κ 轻链 1 580 mg/dL, λ 轻链 186 mg/dL。尿蛋白 κ 轻链 90.4 mg/dL, λ 轻链 $<5 \text{ mg/dL}$; 免疫固定电泳中可见 M 成分 IgA- κ ; IgM- κ , 尿 κ 轻链定量高于参考范围(图 1)。进一步骨髓细胞形态学结果显示: 骨髓增生明显-极度活跃; 粒系占 13.4%; 红系占 7.4%; 淋巴细胞占 76.8%, 大部分细胞形态异常: 胞体小, 染色质不均匀、呈块状, 胞质量少或极少, 边缘比较整齐。少部分细胞胞浆深染, 泡沫感, 呈浆细胞样改变。少部分细胞隐约可见核仁; 浆细胞占 1.2%, 双核浆细胞可见; 全片见巨核细胞 89 个。考虑: 淋巴瘤可能(图 2)。骨髓活检: 骨髓有核细胞增生较活跃, 三系造血细胞少量残存, 可见淋巴细胞样细胞弥漫增生, 细胞体积小, 胞质丰富, 淡染, 核中等偏小, 类圆或不规则, 染色质粗块状, 核仁不明显, 分裂相少见, 部分细胞可见浆样分化, 诊断考虑: 非何杰金氏淋巴瘤, 成熟小 B 细胞类淋巴瘤可能性大(图 3)。骨髓单个核细胞流式细胞术检测: (1) 44.37% 细胞(占有核细胞)表达 ckappa dim 、CD19、bcl-2, 部分表达 CD38、CD20、CD180、CD79b, 不表达 CD2、CD117、CD56、CD3、CD4、CD8、CD7、clambda、CD229、CD138、CD11c、kappa、lambda、CD5、Ki67、CD10、FMC7、CD103、CD25、CD23、TDT、CD200, 为恶性单克隆成熟 B 细胞, 细胞小。(2) 1.16% 细胞(占有核细胞)表达 ckappa 、CD38、CD138、CD229dim, 部分表达 CD19, 不表达 lambda、CD56, 为单克隆浆细胞。考虑为有浆细胞分化的成熟小 B 细胞淋巴瘤。染色体核型: 46, XY[19]; 另见一个核型为: 46, XY, del(2)(q21)[1]。进一步查骨髓 MYD88 基因突变: 检测到 MYD88 基因 c.794T $>$ C/P. L265P 位点突变。结合上述实验室检查, 患者诊断为: IgA 和 IgM 双克隆型 LPL。因患者高龄, 患者及家属放弃化疗及靶向治疗, 予间断输注压积红细胞、应用 EPO 等对症

[△] 通信作者, E-mail: gzx2962@outlook.com。

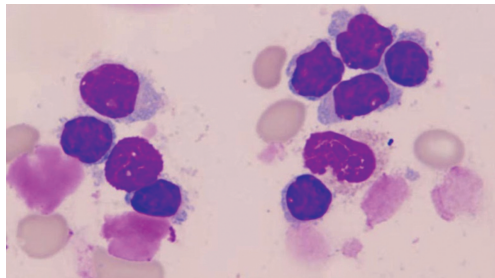
本文引用格式: 郑力, 郭振兴. IgA 和 IgM 双克隆型淋巴浆细胞淋巴瘤 1 例报道[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24): 3070-3072.

支持治疗。目前随访中。



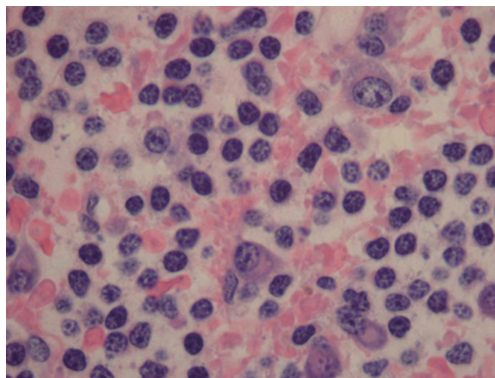
注:血清蛋白电泳及免疫固定电泳中可见 M 成分 IgA- κ ; IgM- κ

图 1 M 蛋白测定



注:大部分淋巴细胞形态异常,少部分呈浆细胞样改变,双核浆细胞可见(HE 染色)

图 2 骨髓细胞形态学



注:可见淋巴细胞样细胞弥漫增生,部分细胞可见浆样分化

图 3 骨髓活检

2 讨 论

LPL 是一种少见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤,在非何杰金氏淋巴瘤中所占比例 $<2\%$ 。在世界卫生组织(WHO)淋巴与造血组织分类中,LPL 定义为由小 B 淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞组成的淋巴瘤,通常累及骨髓、淋巴结和脾脏,同时不符合其他任何一种可能伴浆细胞分化的小 B 细胞淋巴瘤诊断标准^[1]。LPL 是一种兼具 B 淋巴细胞、浆细胞特点的特殊类型的非何杰金氏淋巴瘤。由于此病发病率低,临床表现多样,故极易误诊。90%~95% 的 LPL 分泌单克隆性 IgM,称为 WM。仅小部分 LPL 分泌单克隆性 IgA、IgG 成分或不分泌单克隆免疫球蛋白^[1]。该患者血清免疫固定电泳中可见 M 成分 IgA- κ 及 IgM- κ ,为双克隆型,极为罕见。YI 等^[2]曾报告 4 例 LPL 患者同时分泌 IgM 和 IgG 异常免疫球蛋白,目前尚无同时分泌 IgM 和 IgA 异常免疫球蛋

白的 LPL 病例报道。邹德慧等^[3]对 13 例非 IgM 型 LPL 和 120 例 WM 患者临床资料进行了回顾性分析总结,CAO 等^[4]对比了 17 例非 IgM 型 LPL 患者和 312 例典型 WM 患者的临床资料,得出了相同的结论:非 IgM 型 LPL 患者和 IgM 型 LPL 患者具有相似的临床和生物学特征。目前,非 IgM 型 LPL 的诊治参照 IgM 型 LPL(WM)进行^[1]。LPL 患者诊断时最常见的症状是乏力和易疲劳,这主要和贫血相关^[5-6]。该患者乏力 7 年,以重度贫血及肾功能不全为主要临床表现,贫血考虑为大量小 B 细胞、浆细胞样淋巴细胞及浆细胞广泛的骨髓浸润所致。该患者尿蛋白 κ 轻链明显升高,肾功能损伤考虑为过多轻链从肾小球滤过后被肾小管重吸收对肾小管的损伤所致。WM 表达 B 细胞相关抗原,例如:CD19(+),CD20(+),CD22(+),CD5(+/-),CD10(-),CD23(-),CD103(-)^[1,6]。CD38 和 CD138 常表达于单克隆浆细胞表面^[4,7]。该患者 CD19(+),CD20(+),CD5(-),CD10(-),CD23(-),CD103(-),为恶性单克隆成熟 B 细胞,极少部分细胞表达 CD38 及 CD138,考虑为有浆细胞分化的成熟小 B 细胞淋巴瘤。MYD88-L265P 基因突变的检测对 LPL 的诊断及治疗具有重要意义。90% 以上的 WM 患者存在功能获得性 MYD88-L265P 基因突变^[1,6-8]。非 IgM 型 LPL MYD88L-265P 突变的频率低于 IgM LPL(WM),但也是其标志性分子生物学特征^[4,7]。该患者基因 MYD88-L265P 阳性,进一步支持 LPL 诊断。

LPL 具有低度恶性 B 细胞淋巴瘤特点,病程较长,经治疗可缓解,但不能治愈,自然病程约为 5~10 年。“观察和定期复查”是无症状 LPL 患者的标准治疗策略^[6,9]。由华氏巨球蛋白血症国际工作组第 2 次会议(IWWM-2)提出,第 8 次 IWWM 确认,WM 开始治疗的指征为 IgM 相关并发症和/或肿瘤侵犯骨髓相关症状如全血细胞减少/躯体症状,以及髓外大包块^[10]。利妥昔单抗与化疗药物的联合方案是 WM/LPL 患者的首选治疗方案^[1,6,8,10]。Benda-R 方案(苯达莫司汀联合利妥昔单抗)和 CHOP-R 方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱及泼尼松联合利妥昔单抗)有效率相似(95%),但 Benda-R 方案无进展生存期(PFS)更长,且耐受性更好^[6,10]。高黏滞综合征患者应进行血浆置换^[7,10],单药利妥昔单抗可导致一过性 IgM 水平升高,故这些患者第一周期化疗应避免应用利妥昔单抗,或联合苯达莫司汀或硼替佐米^[6,9]。蛋白酶抑制剂对 WM 患者有效率很高^[6,8-9],国外有文献报道 BDR(硼替佐米+利妥昔单抗+地塞米松)有效率为 85%,但 46% 的患者出现了周围神经病变^[9]。第二代蛋白酶抑制剂卡非佐米的神经毒性风险明显减低^[6,8-10]。BTK 抑制剂依鲁替尼是 FDA 唯一批准用于治疗 WM 的药物,可用于初治及复发患者^[6,8-10]。干细胞移植用于年轻、多次复发或原发耐药的患

者^[10]。该患者因高龄及经济因素,家属放弃化疗及靶向治疗,采取姑息支持治疗,目前已存活 7 年。

3 小 结

综上所述,LPL 是一种少见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤,随着分子遗传学的进一步研究及新药的研制,LPL 的诊疗方法将更加完善。研究者首次报道 1 例 IgA 和 IgM 双克隆型 LPL,由于该病极其罕见,今后的临床实践中需要进一步积累资料,提高对该病的认识水平。

参考文献

[1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗淋巴瘤联盟. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志,2016,37(9):729-734.

[2] YI S H, CUI R, LI Z J, et al. Distinct characteristics and new prognostic scoring system for Chinese patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. Chin Med J, 2014, 127 (12):2327-2331.

[3] 邹德慧,易树华,刘慧敏,等. 非 IgM 型淋巴浆细胞淋巴瘤临床及生物学特征研究[J]. 中华血液学杂志,2015,36 (6):493-496.

[4] CAO X, MEDEIROS L J, XIA Y, et al. Clinicopathologic features and outcomes of lymphoplasmacytic lymphoma

patients with monoclonal IgG or IgA paraprotein expression[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(5):1104-1113.

[5] 王继军,景红梅,申红卫,等. 16 例淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症临床特点[J]. 中国实验血液学杂志, 2010,18(6):1494-1498.

[6] GERTZ M A. Waldenström macroglobulinemia:2017 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2017, 92(2):209-217.

[7] KING R L, GONSALVES W I, ANSELL S M, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma with a non-IgM paraprotein shows clinical and pathologic heterogeneity and May Harbor MYD88 L265P[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 145 (6):843-851.

[8] CHAKRABORTY R, KAPOOR P, ANSELL S M, et al. Emerging therapeutic options for Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(10):1143-56.

[9] GERTZ M A. Waldenström macroglobulinemia treatment algorithm 2018[J]. Blood Cancer J, 2018, 8(4):40.

[10] LEBLOND V, KASTRITIS E, ADVANI R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström’s Macroglobulinemia [J]. Blood, 2016, 128(10):1321-1328.

(收稿日期:2019-05-14 修回日期:2019-09-15)

(上接第 3066 页)

[48] DEWAILLY D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016, 37(1):5-11.

[49] TAL R, SEIFER D B, KHANIMOV M, et al. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes [J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211 (1):59.

[50] PIGNY P, JONARD S, ROBERT Y, et al. Serum Anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 91(3):941-945.

[51] ILIODROMITI S, KELSEY TW, ANDERSON R A, et al. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of extracted data[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3332-3340.

[52] REY R A, SABOURIN J, VENARA M, et al. Anti-Müllerian hormone is specific marker of sertoli-and granulosa-cell origin in gonadal tumors [J]. Hum Pathol,

2000, 31(10):1202-1203.

[53] FARKKILA A, KOSKELA S, BRYK S, et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors-a comparative study with inhibin B[J]. Int J Cancer, 2015, 137(7):1661-1671.

[54] STEPHEN A, PEARSON L, CHRISTIAN B, et al. Highly purified Müllerian inhibiting substance inhibits human ovarian cancer in vivo[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(8):2640-2646.

[55] 辛兵,王敏. 选择性环氧化酶-2 抑制剂对卵巢癌细胞抑制作用的体内体外研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(18): 2561-2565.

[56] KERSUAL N, GARAMBOIS V, CHARDÈS T, et al. The human Mullerian inhibiting substance type II receptor as immunotherapy target for ovarian cancer[J]. mAbs, 2014, 6(5):1314-1326.

[57] KIM H S, SUNG Y J, PAIK S. Cancer cell line panels empower genomics-based discovery of precision cancer medicine[J]. Yonsei Med J, 2015, 56(1):1186-1198.

(收稿日期:2019-05-12 修回日期:2019-08-19)