

· 临床经验 ·

阵发性睡眠性血红蛋白尿转变为多发性骨髓瘤一例并文献复习

林晓清 冯非儿 江志红 路瑾

一、病例资料

患者女,58岁,主因“间断乏力8年,加重1年”于2012年6月7日收入我院。8年前患者因上感就诊,查血常规发现Hb低(85 g/L),伴轻度乏力,就诊于北医三院,骨髓形态学示“骨髓增生活跃,粒系24.5%,红系57%,淋巴细胞、单核细胞、浆细胞、网织红细胞无特殊异常,巨核增生活跃”,尿常规示“尿蛋白阴性,尿胆红素阴性”,铁代谢及叶酸代谢检查无明显异常,因贫血原因诊断未明,未予特殊治疗。6年前因乏力加重就诊于我院,血常规示WBC $1.89 \times 10^9/L$, Hb 42 g/L(大细胞低色素性贫血), PLT $81 \times 10^9/L$,网织红细胞比例3.43%;Coombs 试验阴性;血胆红素不高,血钙2.19 mmol/L,白球比正常;外周血CD59红细胞12.85%,CD59粒细胞30.15%。诊断为阵发性睡眠性血红蛋白尿,予输注辐照洗涤红细胞400 ml治疗,乏力缓解,此后长期以泼尼松20 mg qd口服及中药治疗5年,无不适,Hb最高可达约100 g/L,未定期检查血常规,未定期监测外周血CD55/CD59缺失比例。3年前无明显诱因出现乏力加重伴头晕,检查示Hb低(具体不详),予辐照洗涤红细胞输注1次后症状缓解,2年前类似情况出现一次,诊疗经过同前。发作间期Hb波动于70~100 g/L。1年前患者无明显诱因出现乏力加重伴头晕,血常规示WBC $1.97 \times 10^9/L$, Hb 55 g/L, PLT $104 \times 10^9/L$,输注200 ml辐照洗涤红细胞治疗,此后每月均因严重乏力需输注辐照洗涤红细胞200 ml支持治疗。于外院就诊完善检查,血常规示WBC $3.74 \times 10^9/L$, Hb 61 g/L, PLT $86 \times 10^9/L$,外周血CD55⁺、CD59⁺细胞比例均正常。转诊于我院,复查3次(包括1次FLARE,图1)外周血CD55⁺、CD59⁺细胞比例均正常;血清免疫学示 β_2 微球蛋白4.61 mg/L, IgG 53.8 g/L, Lambda 轻链4080 mg/dl;血M蛋白示IgG, Lambda 轻链阳性;尿M蛋白阴性;蛋白电泳示M蛋白比例34.1%;血钙正常;骨髓形态学示幼浆23%,可见双核、三核浆细胞,成熟红细胞部分呈缙钱状排列;骨髓活检提示骨小梁间区大量浆细胞成堆分布(胞体偏大,核小体清晰,可见双核)。红系灶性增生,原早阶段细胞可见,中、晚以下各阶段细胞散在。偶见巨核细胞。淋巴细胞可见。病理诊断:不除外浆细胞病;骨髓免疫分型示CD38⁺细胞占2.2%,表达CD45, CD38, CD117, cLambda, CD138, CXCR4, CD200dim, CD56, CD9, CD22dim, CD123dim,部分细胞表达CD33,但CD7, CD10, CD19, CD34, CD28, cKappa, CD13, CD20均阴性,为异常克隆性浆细胞。染色体(G显带)分析示46XX[20]。间期FISH检测未见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。患者近1年来精神、食欲、睡眠较前差,无自发出血、无尿色加深,大便正常,近半年体重下降约5 kg。体格检查示患者生命体征平稳,慢性病容,贫血貌,余

未见明显异常。既往史、个人史、月经婚育史及家族史无特殊。

入院诊断为多发性骨髓瘤(MM),复查骨髓形态学示“骨髓增生Ⅲ级,幼浆占16%”,予TAD方案化疗,具体为:沙利度胺(100 mg Qn),法玛新(20 mg Qd 输液d1~4),地塞米松(20 mg Qd 小壶d1~4),辅以保肝、碱化、水化等治疗。患者化疗后出现肺部真菌细菌混合感染、感染中毒性休克,予抗感染及呼吸机辅助通气治疗后好转,疗效评估为部分缓解(PR),改TD方案治疗。2013年1月病情进展,Hb波动于30~50 g/L,改为MPT方案(马法兰+强的松+沙利度胺)化疗。

患者确诊MM半年后复查,骨髓形态学示“骨髓增生Ⅲ~Ⅳ级,幼浆占19%,余基本同半年前”,骨髓免疫分型示骨髓细胞CD59完全及部分缺失细胞总数为0.06%(图2),FLARE检测CD38⁺CD138⁺PNH克隆细胞占0.45%(图3)。

二、讨论

患者中年女性,慢性病程,因间断乏力就诊。根据全血细胞减少、骨髓象红系增生明显、外周血细胞CD59缺失比例明显升高,诊断为阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH),予泼尼松维持治疗,发作时输注辐照洗涤红细胞可缓解。1年前患者贫血及乏力加重,予相同手段治疗效果不佳,考虑病情变化,进一步检查外周血CD55⁺、CD59⁺细胞比例均正常,血清免疫学、血M蛋白、骨髓形态学、骨髓活检及骨髓免疫分型均支持MM的诊断。回顾病史,患者初次发病时症状较轻,骨髓无浆细胞异常,血浆白球比、尿蛋白无异常,曾有血钙轻度升高,未行血清免疫学检查,未行骨扫描检查,泼尼松及输血治疗可有效缓解。病情进展后乏力加重,相同治疗无法控制症状,M蛋白比例升高,同时存在单克隆IgG及Lambda轻链;血清免疫球蛋白定量可见 β_2 微球蛋白、IgG及Lambda轻链明显升高;多次复查血LDH正常、间接胆红素不高,无溶血表现;骨髓幼浆比例23%,成熟红细胞部分呈缙钱状排列;骨髓活检见骨小梁间区大量浆细胞成堆分布;骨髓免疫分型示CD38⁺、CD138⁺、CD117⁺,髓系标记物CD33部分阳性,浆细胞标记物CD28阴性,提示患者预后不良。半年后复查骨髓形态学较初诊MM时无明显改变(幼浆比例19%),骨髓免疫分型结果提示:(1)患者PNH克隆消失;(2)克隆性浆细胞不存在PNH克隆的PIG-A基因突变。

两种血液系统疾病相继发生为本病例的特殊之处,目前尚未见类似病例报道。下文将对PNH克隆消失的可能原因、PNH与MM之间的关系、初次就诊时是否存在未被发现的MM、恶性增殖的浆细胞是否由PNH克隆转变而来等问题进行分析。

PNH是一种后天性体细胞基因突变所致的细胞膜缺陷性溶血病,造血干细胞发生PIG-A基因突变,使细胞膜上GPI锚连蛋白(主要为CD55/CD59)缺失,补体系统激活失控而引起细胞溶解性破坏。MM是一种以骨髓中浆细胞单克隆增殖为特征的疾病,异常增殖的浆细胞造成骨质破坏,外周血及尿M蛋白沉积以及多发脏器累及。作为良性克隆性疾病,PNH并不具有自主无限扩增的特性^[1],理论上存在PNH自愈的可能性,但目前尚缺乏PNH自愈的确切报道。本患者外周血PNH克隆比例较高,为

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.10.137

作者单位:100044 北京大学人民医院血液科 北京大学血液研究中心

通讯作者:路瑾,Email:jlin1lu@sina.com

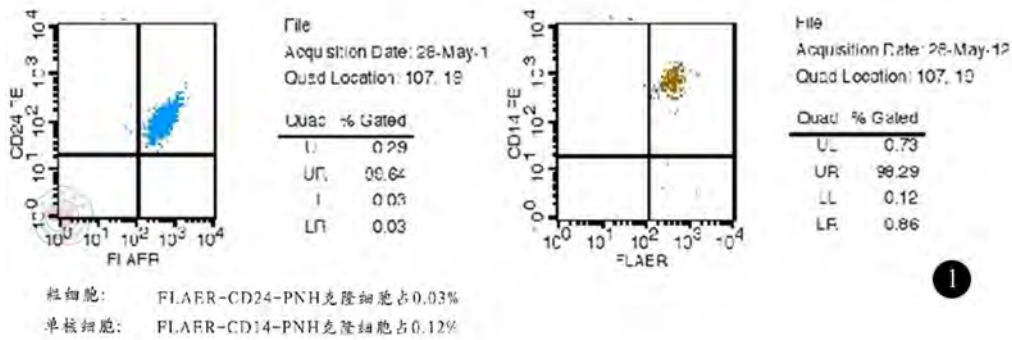


图1 入院骨髓细胞免疫分型 (FLARE)

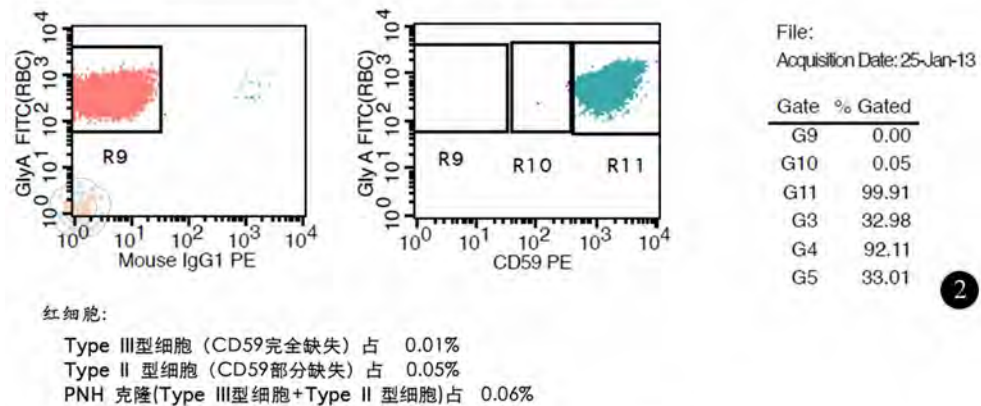


图2 确诊后半年骨髓细胞免疫分型 (CD59)

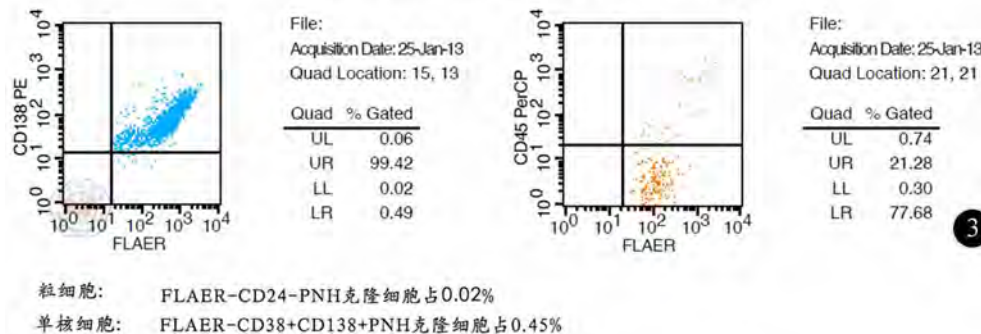


图3 确诊后半年骨髓细胞免疫分型 (FLARE)

PNH 预后不良的危险因素;确诊 PNH 后维持 5 年无进展生存期 (PFS),此阶段 Hb 保持低于正常水平,需予激素抗炎治疗;病程进展后乏力加重间断发作,需间断输血维持治疗,以上证据不支持患者 PNH 自愈的可能。

CD55/CD59 的检测是确诊 PNH 的最重要诊断,具有较高的敏感性和特异性,其中 CD59 较 CD55 更为敏感,粒细胞出现异常早于红细胞,骨髓出现异常早于外周血^[2,3]。其他血液系统疾病(如 AA、MDS、MM)也可能存在 PNH 表型细胞。在 Terpos 等^[4]的研究中,MM 患者中存在 PNH 表型细胞的比例约为 50%~60%,其中绝大多数是 CD55⁻/CD59⁺型而 CD55⁺/CD59⁻型未见报道,且这些患者的 PNH 克隆比例均小于 10%。本病例患者初次就诊时外周血 PNH 样红细胞及粒细胞比例分别为 12.85%、30.15%,血清白球比正常,未检出异常免疫球蛋白,骨髓穿刺并无浆细胞异常表现,以上证据表明患者初次诊断时无 MM。

据文献报道,PNH 患者出现急性骨髓性白血病 (AML) 的概率显著高于正常人群,出现 AML 后这些患者的 PNH 相关症状(包括溶血、全血细胞减少、血红蛋白尿等)消失,而 AML 缓解后,PNH 症状又再度出现,同样的循环在同一个患者可以反复出现^[5]。学者推测,这可能是白血病急性期侵犯骨髓而阻止 PNH 克隆细胞进入外周血,导致外周血 PNH 克隆检测不出^[5]。相同机制若发生于本患者,骨髓将存在少量被抑制的 PNH 克隆,且 MM 达到缓解后外周血 PNH 克隆将再度出现。与之矛盾的是,患者检测骨髓 PNH 克隆为阴性。由于不能完全排除骨髓内 PNH 克隆因数量太少而造成的假阴性,那么于患者 MM 达到缓解后再度进行检查的结果将更有说服力。

骨髓移植是目前公认的惟一可能治愈 PNH 的治疗手段,患者确诊 PNH 后主要以泼尼松维持及间断输血治疗。泼尼松可有效减少溶血,其具体机制尚不明确,目前多数学者认为其可能通过某种途径减弱补体系统的激活,从而达到阻止溶血的目的。

但不除外泼尼松抑制免疫系统,导致肿瘤监视下降,而产生二次肿瘤。

PNH 是一种良性克隆性疾病,既没有 PIG-A 基因突变的造血干细胞的过度增殖^[6-7],也不存在逃避凋亡^[8-9]。研究表明,PNH 克隆在骨髓为寡克隆而外周血为单克隆^[10],说明某些类型的 PIG-A 基因突变的造血干细胞在分化和(或)突变的过程中被消除。目前普遍认为是免疫选择造成了这种消除,通过选择留下能逃避 CTL 的杀害作用的 PNH 克隆^[11]。某些基因(例如 WT1 基因)的突变可能与该细胞系是否能通过免疫选择^[9]而存留下来有关。本患者 PIG-A 基因突变的造血干细胞或其下游细胞可能发生了基因突变,一方面突变后的细胞将在免疫选择中被淘汰,致使患者 PNH 克隆消失,另一方面突变过程可能发生了克隆演化^[12],产生出更具有生长优势的细胞,这群细胞即为恶性增殖的单克隆多发性骨髓瘤细胞,代替了 PNH 克隆。这种假设并不是毫无依据,早期人们尚未认识 PIG-A 基因时,曾有大量研究表明不同 PNH 患者的体细胞存在相似的突变位点^[1],并且认为 PNH 作为一种克隆性疾病,有向恶性疾病发展的潜质^[1]。

PNH 转变为 MM 属于罕见病例,国内外尚未见报道,它们之间的关系尚有待研究。从本病例的发展过程结合辅助检查的证据上看,患者从 PNH 转变为 MM 同时 PNG 克隆消失的证据是明确的,病例分析和文献复习的结果表明,此过程很可能发生了克隆演化。

参 考 文 献

- [1] Hartmann RC, Arnold AB. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) as a clonal disorder. *Ann Rev Med*, 1977, 28:187-194.
- [2] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [3] 吴敏乐, 张臣青, 黄家福, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者血细胞表面 CD55 和 CD59 的检测及临床意义. *检验医学与临床*, 2013, 10:771-774.
- [4] Terpos E, Samarkos M, Meletis C, et al. Unusual association between increased bone resorption and presence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria phenotype in multiple myeloma. *Int J Hematol*, 2003, 78: 344-348.
- [5] Harris JW, Kosciak R, Lazarus HM, et al. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leukemia and Lymphoma*, 1999, 32:401-426.
- [6] Kawagoe K, Kitamura D, Okabe M, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchor-deficient mice: implications for clonal dominance of mutant cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 1996, 87: 3600-3606.
- [7] Dunn DE, Yu J, Nagarajan S, et al. A knock-out model of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Pig-A-hematopoiesis is reconstituted following intercellular transfer of GPI-anchored proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93:7938-7943.
- [8] Yamamoto T, Shichishima T, Shikama Y, et al. Granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and normal individuals have the same sensitivity to spontaneous apoptosis. *Exp Hematol*, 2002, 30:187-194.
- [9] Kulkarni S, Bessler M. The effect of GPI-anchor deficiency on apoptosis in mice carrying a Pig-A gene mutation in hematopoietic cells. *J Leukoc Biol*, 2002, 72:1228-1233.
- [10] Kai T, Shichishima T, Noji H, et al. Phenotypes and phosphatidylinositol glycan-class A gene abnormalities during cell differentiation and maturation from precursor cells to mature granulocytes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2002, 100:3812-3818.
- [11] Shichishima T, Noji H. Heterogeneity in the molecular pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) syndromes and expansion mechanism of a PNH clone. *Int J Hematol*, 2006, 84:97-103.
- [12] Nowell PC. The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations. *Science*, 1976, 194:23-28.

(收稿日期:2013-02-25)

(本文编辑:梁雷)

林晓清, 冯非儿, 江志红, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿转变为多发性骨髓瘤一例并文献复习 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(10): 4599-4601.

中 华 临 床 医 学 会