

单克隆IgM相关轻链型淀粉样变的临床特征和预后分析

毛玥莹 冯俊 孟琦 沈恺妮 曹欣欣 周道斌 李剑

Clinical characteristics and prognostic analysis of monoclonal IgM-related AL amyloidosis Mao Yueying, Feng Jun, Meng Qi, Shen Kaini, Cao Xinxin, Zhou Daobin, Li Jian

Corresponding author: Li Jian, Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China. Email: lijian@pumch.cn

在轻链型(AL型)淀粉样变中,最常见的单克隆免疫球蛋白(M蛋白)类型为IgG和IgA型,IgM和IgD型相对少见。既往文献显示,IgM-AL型淀粉样变仅占所有AL型淀粉样变的不足10%,且IgM-AL型淀粉样变起病更晚,淋巴结受累更多见^[1]。本研究回顾性分析我院确诊的IgM-AL型淀粉样变患者的临床、实验室检查特征、治疗及生存数据,以提高对此类疾病的认识。

病例与方法

1. 患者资料:本研究纳入2009年1月至2016年7月间就诊于北京协和医院,并明确诊断为IgM-AL型淀粉样变的所有患者。所有患者均符合以下诊断标准^[2]:①具有受累器官的典型临床表现和体征;②血中存在M蛋白,且免疫固定电泳证实M蛋白为IgM型;③组织活检病理可见无定形染物质沉积,同时刚果红染色阳性或偏振光下可见苹果绿双折光。患者符合上述诊断的同时,如满足多发性骨髓瘤、Waldenström巨球蛋白血症(WM)或其他淋巴浆细胞增殖性疾病的诊断标准,则定义为继发性淀粉样变;否则定义为原发性淀粉样变。收集患者的人口学资料、病史、体格检查、实验室及影像学检查等。

2. 受累器官:器官受累的判断标准:器官活检病理阳性或临床、实验室或影像学检查有器官受累提示,同时其他组织器官有阳性的病理。具体临床标准^[3-4]:①心脏受累:超声心动图所见平均室壁厚度>12 mm,N末端脑钠肽原(NT-proBNP)增高(>332 ng/L)且无肾衰竭、房颤等其他原因;②肾脏受累:24 h尿蛋白>0.5 g,且主要是白蛋白;③肝脏受累:非心衰因素引起的肝脏增大(>15 cm),或血清碱性磷酸酶(ALP)水平高于正常上限的1.5倍;④神经系统受累:

下肢对称的感觉运动神经障碍,或与直接器官浸润无关的胃排空紊乱、假性梗阻、排泄紊乱。

3. 危险分层:采用Mayo 2004及Mayo 2012分期系统。Mayo 2004分期为:I期:肌钙蛋白I(cTnI)<0.1 μg/L且NT-proBNP<332 ng/L;II期:cTnI<0.1 μg/L或NT-proBNP<332 ng/L,但不能同时满足;III期:cTnI≥0.1 μg/L且NT-proBNP≥332 ng/L^[5]。Mayo 2012分期为:cTnI≥0.08 μg/L,NT-proBNP≥1 800 ng/L,游离轻链差值(dFLC)≥180 mg/L;根据患者存在上述危险因素的数目(0~3个),将其分为1~4期^[4,6]。

4. 治疗方案及疗效评价:包括①以硼替佐米(V)为主的治疗方案[V联合地塞米松(VD方案);V联合环磷酰胺、地塞米松(VCD方案)];②以美法仑为主的治疗方案[联合地塞米松(MD方案);联合地塞米松、沙利度胺(MDT方案)];③以利妥昔单抗为主的治疗方案[联合环磷酰胺、地塞米松(RCD方案)];④以苯丁酸氮芥为主的治疗方案(苯丁酸氮芥联合激素);⑤自体造血干细胞移植(ASCT)。血液学疗效评估参照NCCN指南^[3]。

5. MYD88^{L265P}基因突变检测:收集患者的骨髓标本,新鲜骨髓标本经抗人CD19单抗磁珠(MACS, Miltenyi Biotec公司产品)分选,从分选后的CD19⁺细胞中提取DNA。采用等位基因特异性PCR(AS-PCR)法检测MYD88^{L265P}突变。正反向引物均由上海生工生物工程技术有限公司合成,突变型正向引物(Mutant):针对MYD88 L265P T→C突变,5'-GTGCCCATCAGAAGCGCCC-3';野生型正向引物(Wild type):5'-GTGCCCATCAGAAGCGCCT-3';反向引物:5'-AGGAGGCAGGGCAGAAAGTA-3'^[7]。

6. 主要观察指标:通过门诊、住院病历查阅及电话进行随访。总生存(OS)时间定义为从确诊到患者死亡或未次随访的时间。随访截至2016年7月31日。

7. 统计学处理:采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。连续变量的组间差异采用Mann-Whitney U非参数检验,率的比较采用Fisher精确检验;生存分析采用Kaplan-Meier法,并用Log-rank检验进行单因素分析。所有统计学分析均为双侧检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床和实验室特征:2009年1月至2016年7月我院诊断的IgM-AL型淀粉样变患者共17例,占同期所有259例AL型淀粉样变患者的6.6%,其中11例为原发(64.7%),6例继

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.020

作者单位:100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液科

通信作者:李剑,Email:lijian@pumch.cn

发于WM。17例患者中,男14例(82.4%),女3例。中位诊断年龄为65(51~84)岁。中位起病至诊断间隔为8(2~48)个月。轻链类型lambda 9例,kappa 8例。受累器官及系统方面,最常见受累部位为肾脏,有11例(64.7%),其次依次为心脏(52.9%)、周围神经(29.4%)、肝脏(17.6%)、肺(11.8%)、淋巴结(11.8%)及消化道(5.9%)。受累器官数目大多为1~3个器官,仅有3例(17.6%)有3个以上器官受累。危险分层方面,Mayo 2004可分期患者15例,I期6例,II期5例,III期4例;Mayo 2012可分期患者14例,1期、2期各6例,3期、4期各1例。实验室检查方面,17例患者的中位dFLC为66.6(5.5~2 337.1)mg/L,中位24 h尿蛋白0.89(0.08~20.80)g,中位血清白蛋白水平为32(14~36)g/L,中位血清NT-proBNP水平为1 033(34~24 156)ng/L。共检测了6例IgM-AL型淀粉样变患者的骨髓MYD88^{L265P}突变,100%为阳性。此6例患者中,4例继发于WM,2例为原发性AL型淀粉样变。

2. IgM与非IgM-AL型淀粉样变临床及实验室特征比较:表1比较了同期诊断的IgM与非IgM-AL型淀粉样变患者的临床与部分实验室特征。IgM-AL型淀粉样变患者的中位诊断年龄远高于非IgM型(65岁对56岁, $P < 0.001$)。而在性别、诊断时间等方面,二者差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。同时,IgM-AL更好发于男性(4.7:1对1.8:1),轻链kappa相对更多(1.1:1对2.8:1),淋巴结受累更为常见(11.8%对1.7%),尽管差异无统计学意义。

3. 治疗和疗效:17例IgM-AL型淀粉样变患者中,7例采取VD或VCD方案,3例采取MD或MDT方案,1例采取RCD方案。1例在9个疗程R-VCD方案化疗后行ASCT巩固

治疗,预处理方案为美法仑200 mg/m²。1例行一线ASCT但在干细胞动员过程中死于重症肺炎引起的感染性休克。2例采用苯丁酸氮芥+激素治疗,其中1例因病情进展更改为RCD方案,但仅进行1个疗程后未再治疗。2例因一般情况较差,未行化疗,分别于诊断后1和3个月死亡(表2)。

4. 生存分析:截至2016年7月末次随访,所有AL淀粉样变患者中位随访时间36(0~101)个月,95例患者已经死亡。其中IgM-AL型淀粉样变患者中位随访时间10个月,9例死亡。IgM型患者的中位生存期为10个月,低于非IgM型的36个月($P = 0.088$)(图1)。此外,原发性IgM型患者与继发者在OS上差异无统计学意义($P = 0.918$)。

讨 论

以往文献显示IgM-AL型淀粉样变患者起病年龄更大^[1,8],本组IgM-AL型患者的中位年龄为65岁,远高于非IgM型的56岁。器官受累方面,曾有意大利学者报告IgM型淋巴结受累更多、心脏受累更少^[1];梅奥诊所的研究人员报告神经系统受累更多^[8]。最新报道的关于250例IgM-AL型淀粉样变的多中心研究指出,IgM型患者心脏受累更少,淋巴结和周围神经受累更多^[9]。此前亚洲尚无这方面的报道。我们在研究中也发现IgM型患者淋巴结受累更为多见,尽管未能达到统计学差异。

治疗方面,淀粉样变公认的治疗方法为ASCT或联合化疗,化疗方案常基于烷化剂(如美法仑)、免疫调节剂(如沙利度胺)、蛋白酶抑制剂(如硼替佐米)等^[10]。本组患者根据器官受累情况、疾病分期和药物耐受性,选用了个体化的治疗方案。值得一提的是,考虑到IgM产生于B细胞,IgM-AL型

表1 IgM与非IgM轻链型淀粉样变患者的临床与实验室特征比较

项目	IgM型(17例)	非IgM型(242例)	<i>P</i> 值
性别[例,男/女(男:女)]	14/3(4.7:1)	156/86(1.8:1)	0.187
诊断年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	65(51~84)	56(20~81)	<0.001
起病至诊断间隔[月, <i>M</i> (范围)]	8(2~48)	12(0.5~432)	0.372
轻链类型(例,lambda/kappa)	9/8	172/62	0.091
dFLC[mg/L, <i>M</i> (范围)]	66.6(5.5~2 337.1)	114.65(0.6~4 263.0)	0.293
肾脏受累[例(%)]	11(64.7)	177(73.1)	0.574
心脏受累[例(%)]	9(52.9)	173(71.5)	0.167
周围神经受累[例(%)]	5(29.4)	43(17.8)	0.328
肝脏受累[例(%)]	3(17.6)	52(21.5)	1.000
肺受累[例(%)]	2(11.8)	14(5.8)	0.283
消化道受累[例(%)]	1(5.9)	28(11.6)	0.703
淋巴结受累[例(%)]	2(11.8)	4(1.7)	0.052
受累器官数[例(%)]			0.121
1个	6(35.3)	75(31.0)	
2个	5(29.4)	95(39.3)	
3个	2(11.8)	45(18.6)	
4个	3(17.6)	27(11.2)	

注:dFLC:游离轻链差值

表2 17例IgM轻链型淀粉样变患者的治疗和随访

例号	性别	年龄(岁)	Mayo 04分期	Mayo 12分期	原发/继发	dFLC(mg/L)	M蛋白(g/L)	IgM(g/L)	治疗	最佳血液学疗效	OS时间(月)	存活状态
1	男	58	I	1	原发	5.5	0	0.7	MD	VGPR	11	存活
2	男	63	I	1	原发	6.9	13.0	33.3	MDT	PR	22	存活
3	女	64	I	1	原发	88.7	0.4	1.5	MDT	CR	22	存活
4	男	60	III	3	WM	66.6	3.5	6.8	VD	NR	3	死亡
5	男	65	II	2	原发	2337.1	2.2	5.2	VCD	NR	10	死亡
6	男	76	II	2	原发	178.3	3.2	5.0	VCD	NA	7	死亡
7	男	57	II	2	原发	154.3	12.7	23.3	VCD	NA	10	死亡
8	男	68	III	2	原发	60.9	6.5	11.0	VCD	VGPR	29	存活
9	男	77	III	4	WM	1911.6	13.5	19.8	VCD	NA	1	死亡
10	女	62	NA	NA	WM	18.2	42.2	23.7	VCD	NA	21	存活
11	男	55	I	1	WM	29.1	18.3	20.3	R-VCD→ASCT	VGPR	13	存活
12	男	84	II	2	原发	39.2	1.9	5.6	RCD	NA	5	存活
13	女	69	II	1	WM	278.0	5.1	9.5	氮芥+激素→RCD	NA	4	存活
14	男	69	NA	NA	WM	未测	35.7	57.7	氮芥+激素	NA	21	死亡
15	男	51	I	1	原发	29.2	6.9	12.7	ASCT(未完成)	NA	1	死亡
16	男	65	I	2	原发	419.0	0	16.6	未治疗	NA	1	死亡
17	男	67	III	NA	原发	未测	未测	未测	未治疗	NA	3	死亡

注:dFLC:游离轻链差值;OS:总生存;NA:不适用;WM:华氏巨球蛋白血症;VGPR:非常好的部分缓解;PR:部分缓解;CR:完全缓解;NR:未缓解。MD方案:美法仑联合地塞米松;MDT方案:美法仑联合地塞米松、沙利度胺;VD方案:硼替佐米联合地塞米松;VCD方案:硼替佐米联合环磷酰胺、地塞米松;R:利妥昔单抗;RCD方案:利妥昔单抗联合环磷酰胺、地塞米松;氮芥:苯丁酸氮芥;ASCT:自体造血干细胞移植

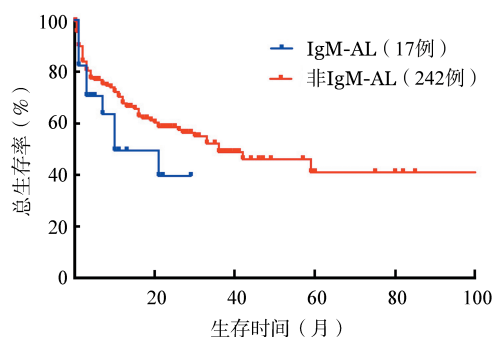


图1 IgM与非IgM轻链(AL)型淀粉样变患者的生存曲线

淀粉样变患者的M蛋白来源于表达CD20的单克隆B细胞,故部分患者选择了含利妥昔单抗的方案,其中有1例获得非常好的部分缓解并行ASCT。在少部分患者,经济能力也一定程度影响到治疗决策。另一部分患者,受病情严重程度或患者个人意愿的影响,仅采用最佳支持治疗。我中心17例IgM-AL型患者中,Mayo分期较早且接受化疗的患者,无论采用美法仑、硼替佐米或利妥昔单抗为主的治疗方案,多获得较好的血液学缓解,并已存活1年以上,但由于该病发病率低,目前数据暂无法比较不同化疗方案的患者预后有无差别;而另外的患者由于分期较晚、部分未进行化疗、接受化疗但疗效欠佳等原因,预后不良。我院17例患者中,有2例(例

10、14)不能进行Mayo分期,二者均为单系统受累(分别是淋巴结和肾脏),因起病时临床心功能正常,未检测心肌酶,虽未能准确分期,推断二者均处于较早期,治疗后亦都获得了较长生存。曾有报道指出,对IgM-AL型淀粉样变患者来说,ASCT是一种较为理想的治疗方案,可以帮助他们达到与非IgM型患者相似的生存^[11]。但由于我中心的IgM-AL型淀粉样变患者普遍起病较晚(中位诊断年龄为65岁),故很少有机会成为移植候选者,暂未能得出关于ASCT的疗效数据。根据随访结果,IgM型患者的中位生存期明显比非IgM型短,预后更差。综上,IgM-AL型淀粉样变患者起病晚,往往诊断时年龄偏大,已错过ASCT时机,且常规化疗疗效不够理想,加之高龄对化疗的耐受性欠佳,故诊断后OS时间偏短。随着对疾病认识的加深,早发现、早诊断,以及寻求其他可能理想的治疗手段,是改善此类患者预后的关键。

已有研究证实,MYD88^{L265P}基因突变在淋巴瘤特别是华氏巨球蛋白血症/淋巴瘤(WM/LPL, 86%~100%)和IgM型意义不明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS, 10%~87%)中有着较高的发生率。而在IgM型淀粉样变中,既往研究显示14例患者中有10例(71.4%)携带了此突变^[12]。本研究检测的6例IgM-AL型淀粉样变患者,全部为突变阳性,为国内首次报道。这些突变阳性的IgM型淀粉样变患者,未来可能从MYD88通路抑制剂中获益。

综上所述,单克隆IgM相关的AL型淀粉样变是淀粉样变中少见但具有独特临床特点的一类,此类患者起病年龄更大,预后更差,且有较高的MYD88突变率。

参考文献

- [1] Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity[J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(1):80-83. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.021.
- [2] 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.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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.003.
- [3] NCCN clinical practice guidelines in oncology - Systemic light chain amyloidosis (Version 1.2016). @NCCN.org.
- [4] 黄栩芾,冯俊,张聪丽,等.梅奥分期系统在中国原发性轻链型淀粉样变患者中的临床应用价值[J].中华血液学杂志,2016,37(4):278-282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.005.
- [5] Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation [J]. Blood, 2004, 104(6):1881-1887. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0390.
- [6] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(9):989-995. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
- [7] Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction[J]. Blood, 2013, 121(11):2051-2058. DOI: 10.1182/blood-2012-09-454355.
- [8] Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR. IgM amyloidosis: clinical features in therapeutic outcomes[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(1):146-148. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.034.
- [9] Sachchithanatham S, Roussel M, Palladini G, et al. European Collaborative Study Defining Clinical Profile Outcomes and Novel Prognostic Criteria in Monoclonal Immunoglobulin M-Related Light Chain Amyloidosis [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(17):2037-2045. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3123.
- [10] Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V, et al. Update on treatment of light chain amyloidosis [J]. Haematologica, 2014, 99(2):209-221. DOI: 10.3324/haematol.2013.087619.
- [11] Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR. IgM amyloidosis: clinical features in therapeutic outcomes[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(1):146-148. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.034.
- [12] Chakraborty R, Novak AJ, Ansell SM, et al. First report of MYD88L265P somatic mutation in IgM-associated light chain amyloidosis[J]. Amyloid, 2017, 24(sup1):42-43. DOI: 10.1080/13506129.2016.1272454.

(收稿日期:2017-01-20)

(本文编辑:王叶青)

·消息·

“惠聚粒量——第一届造血干细胞移植病例演讲比赛”圆满落幕

由《中华血液学杂志》杂志社主办,协和发酵麒麟(中国)制药有限公司协办的“惠聚粒量——第一届造血干细胞移植病例演讲比赛”全国总决赛已于2017年10月13日在北京成功举办。

大赛总决赛由《中华血液学杂志》总编辑、北京大学人民医院黄晓军教授、《中华血液学杂志》副总编辑、苏州大学附属第一医院吴德沛教授开场致辞,《中华血液学杂志》杂志社董文革社长代表主办方介绍了大赛的详细情况,南方医科大学南方医院刘启发教授、上海交通大学附属第一人民医院王椿教授、安徽省立医院孙自敏教授、安徽医科大学第一附属医院杨明珍教授和中南大学湘雅医院徐雅靖教授共同担任大会评委。

经过选手们的激烈角逐,苏州大学附属第一医院田孝鹏医师和中国医学科学院血液病医院姚剑峰医师脱颖而出,分别获得冠亚军,将获得欧美学术会议赞助;安徽医科大学第一附属医院倪婧医师获得季军,将获得亚太学术会议赞助。

本刊编辑部