

肾移植后多发性骨髓瘤一例报告及文献复习

吴炜 谢晓宝 顾伟英 刘德亮 朱远东 李青

Multiple myeloma post renal transplant: one case report and literature review Wu Wei, Xie Xiaobao, Gu Weiyang, Liu Deliang, Zhu Yuandong, Li Qing

Corresponding author: Xie Xiaobao, Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China. Email: czxxb1098@163.com

器官移植后发生的多发性骨髓瘤(MM)属于移植后淋巴增殖性疾病(post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLTD)的一种^[1],临床上罕见。我科收治1例肾移植术后发生MM的患者,该患者经沙利度胺联合常规化疗达到完全缓解(CR),复发后采用以硼替佐米为主的方案达到第2次CR(CR₂)。患者2个月内再次复发,并发肝脏浸润,使用雷那度胺为主的方案治疗达到部分缓解(PR),现报道如下,并复习相关文献。

病例资料

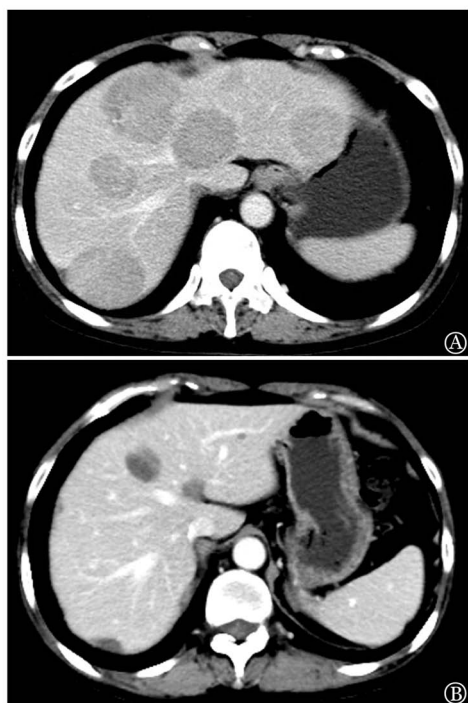
患者,女,45岁。14年前(2001年11月)因“慢性肾功能不全(尿毒症期)”在我院行尸体供肾的“同种异体肾移植术”,术后以环孢素(CsA)350 mg/d+硫唑嘌呤(AZA)50 mg/d+泼尼松25 mg/d三联抗排异,并逐步减量。2008年3月因为左鼻腔堵塞行鼻窦CT检查示“左侧鼻腔软组织影”,行左鼻腔肿块切除术,术后病理示:(左鼻腔)髓外浆细胞瘤;免疫组化:CD79α(+),Vimentin(+),Ki-67 50%(+),EMA(-),AE1/AE3(-),CD20(-),CD3(-),CD45RO(-),CD138部分(+).停用CsA及AZA,换用雷帕霉素2 mg/d+霉酚酸酯(MMF)1.0 g/d抗排异方案(此后因为移植肾慢性排异,MMF加量至2.0 g/d)。2008年3月26日至5月14日行双侧完整鼻腔、筛窦、左侧上颌窦放疗。放疗后病情平稳。2012年2月8日患者因“左肩部疼痛1个月”住我院骨科。磁共振成像(MRI)检查示:左肩关节盂软组织肿块。发射型计算机断层扫描(ECT)检查示:左肩胛骨转移性骨肿瘤,右第2肋骨反应性骨形成活跃。PET-CT检查示:左侧肩胛骨FDG代谢增高灶伴骨破坏,考虑恶性病变。2012年2月13日行皮下组织活检术,病理示:(左肩胛骨)浆细胞瘤;免疫组化:CD20(-),CD79α小灶(+),CD3(-),CD38(+),CD138(+),

EMA(-),MUM1(-),Ki-67<5%(+).骨髓象:分类大致正常,成熟浆细胞占0.020,未见异常浆细胞。染色体核型分析:正常女性核型。骨髓细胞间期荧光原位杂交(FISH)检查:1q21、RB1、P53、D13S319、IgH未见异常。血清IgG 43.8 g/L,λ轻链49.3 g/L,血清免疫固定电泳为IgG-λ型M蛋白血症。血清白蛋白36.8 g/L,β₂-微球蛋白3.04 mg/L。血红蛋白、血钙、血清乳酸脱氢酶、血肌酐水平正常。外周血EBV-DNA定量 1.37×10^3 拷贝数/ml($\geq 1.0 \times 10^3$ 拷贝数/ml为阳性)。诊断:MM IgG-λ型,国际分期系统(ISS)分期I期A组。治疗方案:雷帕霉素2 mg/d口服,MMF减量至1.5 g/d,以VADT方案(长春瑞滨+表阿霉素+地塞米松+沙利度胺)化疗4个疗程。复查免疫固定电泳转为阴性,骨髓象:未见异常浆细胞。临床上未见骨髓瘤相关器官或组织损害(ROTI)表现,疗效评估达到CR。以后以TD方案(沙利度胺+地塞米松)维持治疗3个疗程。

2013年3月复查免疫固定电泳再次出现IgG-λ型M蛋白血症,提示疾病复发。暂停雷帕霉素,MMF减量至1.0 g/d,再次以VADT方案治疗3个疗程,复查免疫固定电泳仍为IgG-λ血症,血清IgG升至60 g/L。考虑原化疗方案无效,2013年7月份开始以CyBORDT方案(环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松+沙利度胺)治疗5个疗程。复查血清固定电泳转为阴性,骨髓涂片未见异常浆细胞,临床上未见ROTI,评估疗效为CR₂。

2014年2月初开始患者出现发热、乏力、纳差,左腰部扪及一皮下肿块,直径约1.5 cm,境界清楚,质地软,活动度佳,无压痛。实验室检查显示肝功能损害。上腹部CT:肝实质内见多发大小不等、圆形、类圆形稍低密度灶,境界清晰,最大为4.2 cm×5.1 cm,增强后病灶呈轻度不均匀强化(图1A)。肝脏肿瘤穿刺活检病理示:浆细胞瘤;免疫组化:CD20(-),CD3(-),CD38(+),CD138(+),κ(+)<λ(+),MUM1(+),Ki-67 30%~40%(+).EBER 1/2 DNA FISH阳性(图2)。骨髓象:成熟浆细胞占0.060。染色体检查为正常女性核型。骨髓细胞间期FISH检查:见1q21扩增,RB1、P53、D13S319、IgH未见异常。血清IgG升至61 g/L。外周血EBV-DNA定量 1.54×10^5 拷贝数/ml。考虑MM复发伴肝脏浸润。以Rd方案治疗2个疗程(雷那度胺25 mg/d第1~21天,地塞米松20 mg第1、8、15、22天),左腰部皮下肿块消失,复查IgG下降至33 g/L。因疾病控制不满意,再以RCd方案治疗2个疗程(雷那度胺25 mg/d第1~21天,环磷酰胺50 mg/d第1~21天,地塞米松20 mg第1、8、15、22天),复查IgG下降至12.4 g/L,上腹部增强CT:肝实质内多发性转移瘤,最大为2.0 cm×2.0 cm,较前明显缩小(图1B)。评估疗效

达到 PR。目前患者仍在继续治疗中。



A: 治疗前肝脏内见多发性大小不等、圆形、类圆形低密度病灶; B: 治疗后肝脏内病灶数量明显减少、缩小

图 1 肾移植后多发性骨髓瘤患者治疗前后肝脏病变增强 CT 检查结果

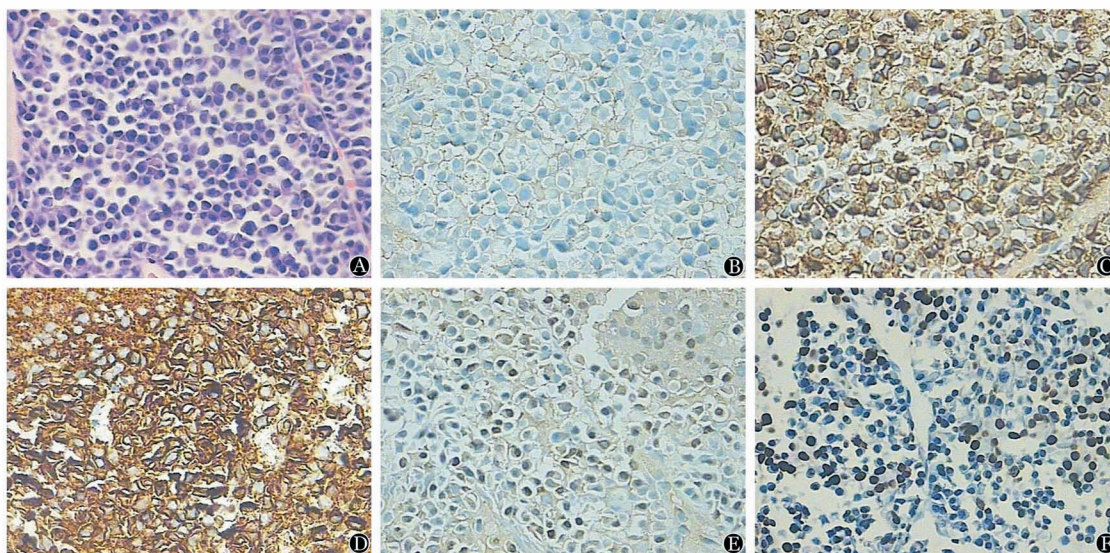
讨论及文献复习

包括髓外浆细胞瘤及 MM 的移植后浆细胞肿瘤 (plasma cell neoplasms, PCN) 为单形性 PTLD^[1]。迄今为止,

移植后 PCN 只见于实体器官移植 (SOT), 未见于造血干细胞移植。相对于淋巴瘤, 特别是弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 移植后 PCN 罕见, 在 SOT 受者中的发病率为 0.69%~0.24%^[2-4], 占 PLTD 的 4%~6%^[3,5-6]。不同于非移植后的 PCN, 移植后 PCN 发生年龄跨度较大, 甚至可发生于儿童 SOT 受者^[7-9]。移植后 PCN 发生的相关危险因素包括: ①受者年龄较大^[2,4]; ②尸体供肾^[4]; ③移植后初发的 EBV 感染^[2]; ④肾移植受者 HCV 感染^[4]; ⑤SOT 后抗 T 细胞球蛋白的使用^[4]; ⑥原发病为胆汁淤积性肝病^[2]。肾移植后接受 AZA 抗排异的患者 PCN 的发生率较低^[4]。就本例患者而言, 尸体供肾及 EBV 感染可能是发生移植后 PCN 的危险因素。

PTLD 的发生与 EBV 感染密切相关。由于临床上罕见, 移植后 PCN 患者 EBV 阳性率尚未明确。几个小样本的研究显示移植后 PCN 患者 EBV 阳性率为 37.5%~77.8%^[2,3,5-6], 显著高于非移植后 PCN (后者 EBV 感染较为罕见)。本例患者外周血 EBV-DNA 定量及肝脏浆细胞瘤 EBER 检查均提示其发病与 EBV 感染相关。一项研究显示, 在肝移植的受者中, EBV 通过感染生发中心 B 细胞而使其转化产生抗凋亡效应, 同时提高细胞向外周血的迁移能力, 从而参与移植后 MM 的发生^[10]。EBV 感染使得抗 EBV 治疗成为移植后 PCN 的一种治疗选择^[6,9,11]。同时浆细胞中 EBV-DNA 定量监测成为判断 PTLD 病情变化的敏感指标^[12]。然而, EBV 阴性的移植后 PCN 也有报道, 并且对治疗的反应不同, 预后不一^[3,5-6,8], 提示除了 EBV 感染以外, 尚有其他因素参与移植后 PCN 的发生与发展。

移植后 PCN 与其他类型的 PTLD 不同, 虽可发生于移植后 2 年内, 但多数发生于数年 (甚至 10 年) 后^[3,5-7,11,13], 属于晚发型 PTLD。本例患者于肾移植后第 6 年发生左鼻腔浆细胞瘤, 移植后第 10 年进展至 MM, 符合上述报道。移植后 PCN



A: 大量肿瘤性浆细胞浸润 (苏木精-伊红染色, $\times 400$); B: CD20 染色阴性 (Envision 法, $\times 400$); C: CD38 染色阳性 (Envision 法, $\times 400$); D: CD138 染色阳性 (Envision 法, $\times 400$); E: MUM-1 染色阳性 (Envision 法, $\times 400$); F: 肿瘤细胞核 EBER 阳性 (FISH 法, $\times 400$)

图 2 患者肝脏肿瘤组织穿刺病理细胞形态学及组化染色结果

作为PTLD的一个类型,临床上常见髓外浆细胞瘤(包括皮肤、皮下、淋巴结以及淋巴结外)^[3,5-8,11,13],甚至中枢神经系统浸润^[3,12],骨髓浸润及溶骨性损害较为少见^[3,5-6,8],血清钙升高也不常见^[3],这与经典MM有显著区别。本例患者病程中反复出现髓外浆细胞瘤(鼻腔、肩胛盂、皮下及肝脏),多次骨髓检查未见典型骨髓瘤细胞,同时病程中始终无血钙水平升高(即使在病情进展时),这些均反映出与经典MM显著不同的临床特征。

移植后PCN临床上罕见,目前仅见于个例及小系列报道,因此治疗方案尚不统一。作为PTLD的一个类型,免疫抑制剂减量或停用是首先采用的治疗措施,可使部分患者缓解^[3,5-6],但是也可导致移植物被排斥^[14]。多数患者仍需采用经典MM的化疗方案以及针对局部浆细胞瘤的手术及放射治疗。针对EBV感染,更昔洛韦^[9,11]、利妥昔单抗清除包含EBV的CD20阳性B细胞^[6,11]及输注EBV特异性细胞毒性T细胞^[6]也有报道。Au等^[12]报道了1例异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗肾移植后PCN患者,其2次移植所需肾脏及造血干细胞均来自同一供者。该患者allo-HSCT后8个月死于PCN中枢神经系统浸润。蛋白酶体抑制剂硼替佐米也用于移植后PCN的治疗^[3,5,9]。上述治疗方案疗效不一,反映出移植后PCN的异质性。雷那度胺用于移植后PCN的治疗尚未见报道。本例患者在诊断为MM后采用传统VADT方案化疗达到CR,复发后采用以硼替佐米为主的方案达到CR₂,但2个月内即第2次复发,疾病持续进展,伴发肝脏浸润。我们采用雷那度胺为主的方案4个疗程达到PR,近期疗效较为满意。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC, 2008: 343-349.
- [2] Engels EA, Clarke CA, Pfeiffer RM, et al. Plasma cell neoplasms in US solid organ transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2013, 13(6):1523-1532.
- [3] Karuturi M, Shah N, Frank D, et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder: a case series of nine patients [J]. Transpl Int, 2013, 26(6):616-622.
- [4] Caillard S, Agodoa LY, Bohen EM, et al. Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis [J]. Transplantation, 2006, 81(6):888-895.
- [5] Trappe R, Zimmermann H, Fink S, et al. Plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder, a rare subtype of monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferation, is associated with a favorable outcome in localized as well as in advanced disease: a prospective analysis of 8 cases [J]. Haematologica, 2011, 96(7): 1067-1071.
- [6] Richendollar BG, Hsi ED, Cook JR. Extramedullary plasmacytoma-like posttransplantation lymphoproliferative disorders: clinical and pathologic features [J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(4): 581-588.
- [7] Tcheng WY, Said J, Hall T, et al. Post-transplant multiple myeloma in a pediatric renal transplant patient [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 47(2):218-223.
- [8] Perry AM, Aoun P, Coulter DW, et al. Early onset, EBV (-) PTLD in pediatric liver-small bowel transplantation recipients: a spectrum of plasma cell neoplasms with favorable prognosis [J]. Blood, 2013, 121(8):1377-1383.
- [9] Plant AS, Venick RS, Farmer DG, et al. Plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder seen in pediatric combined liver and intestinal transplant recipients [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(11):E137-139.
- [10] 张业伟, 赵何伟, 何侠, 等. EB病毒感染对肝脏移植术后并发多发性骨髓瘤的影响 [J]. 中国科学:生命科学, 2012, 42(8): 613-621.
- [11] Ninan MJ, Datta YH. Post-transplant lymphoproliferative disorder presenting as multiple myeloma [J]. Am J Hematol, 2010, 85(8):635-637.
- [12] Au WY, Lie AK, Chan EC, et al. Treatment of postrenal transplantation lymphoproliferative disease manifesting as plasmacytoma with nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation from the same kidney donor [J]. Am J Hematol, 2003, 74(4):283-286.
- [13] Willoughby V, Werlang-Perurena A, Kelly A, et al. Primary cutaneous plasmacytoma (posttransplant lymphoproliferative disorder, plasmacytoma-like) in a heart transplant patient [J]. Am J Dermatopathol, 2006, 28(5):442-445.
- [14] Sun X, Peterson LC, Gong Y, et al. Post-transplant plasma cell myeloma and polymorphic lymphoproliferative disorder with monoclonal serum protein occurring in solid organ transplant recipients [J]. Mod Pathol, 2004, 17(4): 389-394.

(收稿日期:2014-10-15)

(本文编辑:徐茂强)