

## 单克隆免疫球蛋白沉积病的诊治进展

赵静婷<sup>1</sup> 叶文玲<sup>2</sup> 庄俊玲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京协和医院血液内科 100730; <sup>2</sup>北京协和医院肾内科 100730

通信作者: 庄俊玲, Email: zhuangjunling@pumch.cn

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金(CAMS-2016-I2M-3-025);

北京市自然科学基金(7192175)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.017

### Advances in diagnosis and treatment of monoclonal immunoglobulin deposit disease

Zhao Jingting<sup>1</sup>, Ye Wenling<sup>2</sup>, Zhuang Junling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhuang Junling, Email: zhuangjunling@pumch.cn

单克隆免疫球蛋白沉积病(monoclonal immunoglobulin deposit disease, MIDD)是一种克隆性浆细胞疾病,特点为非淀粉样单克隆轻链,极少数情况为重链或轻链重链同时在各脏器沉积,主要累及肾脏,造成器官功能障碍甚至衰竭<sup>[1]</sup>。MIDD在致病性方面与免疫球蛋白相关淀粉样变性相似,但轻链或重链片段并不会形成原纤维,因此沉积物刚果红染色阴性。约10%~30%的MIDD继发于其他恶性浆细胞疾病,如多发性骨髓瘤(MM),或其他淋巴增殖性疾病;无法诊断恶性疾病的属于具有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白病(monoclonal gammopathy with renal significance, MGRS),因为单克隆免疫球蛋白或免疫球蛋白碎片(即轻链或重链)通常会沉积在肾脏,而肾外表现少见<sup>[2]</sup>。MIDD是一种罕见的浆细胞病,发病率没有确切统计,在浆细胞病中比例<5%,肾活检标本中MIDD诊断率<1%<sup>[3]</sup>。

MIDD根据沉积物不同分为三类:轻链沉积病(light chain deposition disease, LCDD)、重链沉积病(heavy chain deposition disease, HCDD),以及完整免疫球蛋白称为重轻链沉积病(light and heavy chain deposition disease, HLCDD)。MIDD患者绝大多数为LCDD, HCDD或HLCDD约只占MIDD的10%。

MIDD如不是继发于淋巴增殖性肿瘤,进展非常隐匿和缓慢,但中位延误诊断时间为10个月,诊断时绝大部分患者(有报道90%以上)已有肾功能不全<sup>[4]</sup>。因此,正确诊断MIDD有助于鉴别其他疾病和挽救器官功能。本文就MIDD的疾病特征和诊治进展进行综述。

#### 一、临床表现

MIDD多发生于中老年,中位发病年龄为55~60岁,约1/3在50岁以下<sup>[3-5]</sup>。几乎所有患者都会出现蛋白尿,肾功能不全,基线肌酐清除率(CCI)约为20 ml/min,甚至10%~15%患者诊断时已接受透析替代治疗。约30%的患者诊断

时为急性肾功能不全。

其他临床表现包括高血压(约80%),超过一半患者出现水肿和镜下血尿。三分之一患者诊断完全性肾病综合征(NS),其中HCDD的NS发生率更高。几乎所有患者诊断时都有不同程度的贫血<sup>[3-5]</sup>。

M蛋白检测阳性率因是否继发于MM而有差异。Mayo诊所报道88例MIDD患者中59%合并MM或巨球蛋白血症(WM),血清蛋白电泳(SPE)和免疫固定电泳(IFE)的阳性率高达64%,尿检阳性率68%,且99%患者血清游离轻链(FLC)比值异常<sup>[6]</sup>。我国南京大学报道的48例MIDD中,25%为MM继发,仅四分之一患者出现血IFE阳性,尿轻链升高者占72%,而血FLC比值异常患者比例为85%<sup>[4]</sup>。所有报道均观察到单克隆轻链以 $\kappa$ 为主,占80%~85%。

其他实验室指标包括,约三分之一患者出现补体C3降低。鲜有报道MIDD患者的细胞遗传学结果,Mayo诊所数据显示近50%为t(11;14)异常,与淀粉样变性类似,其他异常包括单体(26%)和超二倍体(16%)<sup>[6]</sup>。

肾脏是MIDD发生的主要器官,一些LCDD可以和淀粉样变性、骨髓瘤管型肾病(myeloma cast nephropathy, MCN)等重叠。小石城骨髓瘤中心统计1997~2015年69例MM继发的LCDD,合并淀粉样变性占17%,以 $\lambda$ 轻链限制性为主,这一点不同于单纯LCDD患者。合并管型肾病(myeloma cast nephropathy, MCN)占13%。合并出现其他肾病时预后较单纯LCDD差<sup>[7]</sup>。

Mayo诊断报道肾外表现发生率低于淀粉样变性,可有心脏(约1/3)、胃肠道、肺、软组织累及,也有报道称肾外表现仅10%左右。心脏受累与淀粉样变性有相似之处,因进展缓慢,诊断时多为心功能不全表现<sup>[6]</sup>。

#### 二、病理特征

LCDD患者光镜下存在多种病理表现,结节硬化性肾小

球病为其特征性改变,约占LCDD的50%~60%,系膜基质增多呈结节状,类似于糖尿病肾病的K-W结节。在结节性肾小球病变出现以前,可表现为其他多种肾小球形态改变,包括基本正常、系膜增生、膜增生性,随着病程的进展,大部分会逐渐演变为典型的结节性肾小球硬化。肾小管基底膜增厚、皱缩。有不同程度肾小管萎缩和间质纤维化(几乎见于所有患者)。血管受累比例为60%~70%,同样无定形物质沉积于血管平滑肌内<sup>[2-4,8-9]</sup>。

免疫荧光(IF)检查具有决定性的诊断意义,特征性表现为单克隆轻链沿着肾小球毛细血管壁、肾小管基底膜和肾内小血管壁呈线样沉积,90%为 $\kappa$ 型。LCHDD患者重轻链同时沉积,以IgG $\kappa$ 和IgG $\lambda$ 为主。HCDD患者中沉积物则为单纯重链成分<sup>[2-4,8]</sup>。

MIDD电镜显示沉积物为无结构的颗粒状电子致密物,表现为点状或细颗粒状等电子致密物质沿肾小球基底膜(GBM)、肾小管基底膜、系膜区、包曼氏囊壁及小血管壁沉积。MGRS分类中MIDD属于无结构物质沉积型。HCDD可形成13~18 nm的纤维状有型物质沉积<sup>[2-4,8]</sup>。

### 三、诊断和鉴别诊断

肾脏病理是诊断MIDD的金标准,血尿单克隆免疫球蛋白证据并非出现在所有患者中<sup>[10]</sup>。FLC比值异常对确定轻链限制性有帮助,以 $\kappa$ 轻链为主。典型肾脏病理改变为结节硬化性肾小球改变,亦可累积肾小管和血管。刚果红染色为阴性<sup>[11-12]</sup>。

MIDD需要与肾脏轻链型淀粉样变性(AL型)和糖尿病结节性肾小球硬化等疾病进行鉴别。淀粉样变性的典型HE染色显示PAS阴性,不嗜银的无定形物质沉积于肾小球、血管和肾间质,刚果红染色阳性,偏光显微镜下淀粉样物质呈现苹果绿双折光,为其特征性改变。与伴侣蛋白结合形成不可溶性 $\beta$ 皱褶结构,电镜显示超微结构为7~12 nm杂乱排列的纤维丝状沉积物,“淀粉样”物质主要分布于肾小球和血管,约一半伴肾间质受累,鲜有单纯血管受累的情况。IF显示单克隆免疫球蛋白轻链的沉积,常以 $\lambda$ 轻链为主(占80%)<sup>[2,8]</sup>。

糖尿病结节性肾小球硬化光镜表现与LCDD的系膜区结节状病变十分相似,但除结节外,常存在纤维素帽、肾小囊滴等渗出性改变。IF检查示轻链蛋白阴性,电镜检查见GBM均质性增厚,无轻链沉积的相关表现。且常有多年的糖尿病病史,易于鉴别<sup>[13]</sup>。

MM的肾脏病理改变以大量轻链排泌造成的管型肾病为主,夜尿增多、贫血为主要临床特点。若非出现大量肾小球来源尿蛋白,并非所有MM均需进行肾活检<sup>[14-15]</sup>。

需要强调的是,由于MIDD更为罕见,且可能合并淀粉样变性或MCN,因此,肾脏病理对于明确诊断更为必要。

### 四、治疗和预后

MIDD如果不治疗终将进展至终末期肾病(ESRD)。肾功能进展快者更需要积极治疗,主要治疗方案参照其他浆细胞病尤其是MM<sup>[16]</sup>,蛋白酶抑制剂(PI)或自体造血干细胞移植(ASCT)疗效更佳<sup>[17-19]</sup>。血液学缓解可以转化为肾脏反

应。治疗目的是通过化疗或ASCT抑制浆细胞增殖,以期期望保留肾功能并延长生存期<sup>[20]</sup>。有学者认为血清游离轻链水平变化对评估治疗反应最有价值,同时其还是预测肾功能及总体生存的独立预后因素<sup>[21]</sup>。

硼替佐米治疗MIDD尤其是LCDD已有较为完善的报道<sup>[22]</sup>,Mayo诊所回顾总结了1992~2014年的88例MIDD患者。总体来说,30例(34%)患者评估为肾脏反应(根据淀粉样变性的评估标准);37例(42%)至少达到血液学完全缓解(CR)或非常好的部分缓解(VGPR),这部分缓解深度好的患者肾脏反应率也显著升高(57%对17%, $P<0.001$ ),12个月时蛋白尿减少也更为明显。60%患者接受ASCT或硼替佐米为基础的化疗方案,这组患者CR/VGPR率分别为77%和56%,而其他治疗方案仅为6%( $P<0.001$ )。尽管应用PI类药物诱导并进行ASCT巩固的患者多为MM/WM继发,但MGRS组接受ASCT/PI药物患者预后依然优于其他方案。ASCT安全性好,仅1例LCDD患者移植后100 d内死于心脏累及<sup>[6]</sup>。末次随访时有33例(38%)患者死亡,主要死因并不清楚,15%死于MM。这些患者诊断时基本都有肾功能不全,合并症多,治疗相关死亡率也比较高。5年总生存(OS)率为67%,MM/WM继发的MIDD中位无进展生存(PFS)时间约30个月,而MGRS组PFS尚未达到。最终有33%患者接受了肾脏替代治疗,5年肾脏存活率为57%,约50%患者在随访中出现肾功能进展,中位进展时间为37个月<sup>[6]</sup>。

我国南京的数据显示中位随访22个月时,平均肾脏存活期为32.5个月。15例(34.1%)患者肾功能稳定或改善,28例(63.6%)进展至ESRD。提示肾功能进展的因素包括基线血清肌酐超过30 mg/L、尿视黄醇结合蛋白(RBP)超过8 mg/L。这些患者的治疗以沙利度胺为主,但ASCT和硼替佐米为主的方案在血液学反应率和器官功能改善方面仍优于其他方案<sup>[4]</sup>。

小石城的研究者们报道了66例MM/WM继发MIDD的患者数据,中位生存期为5.17年,应用新药包括硼替佐米和来那度胺均未改善生存。尽管这组患者合并淀粉样变性的概率高,但达到血液学深度缓解、GFR>30 ml/min的患者预后较好,而心脏受累则是另一个不良预后指标<sup>[7]</sup>。如果不对本病治疗,移植的心脏也会被MIDD累及,出现功能下降甚至衰竭<sup>[23]</sup>。

不同于LCDD有规模的队列报道,HCDD因其发病率低、诊断困难,目前多为个案报道或病例系列报道<sup>[24-27]</sup>。哥大医学中心2014年回顾总结了3例以硼替佐米为基础治疗的MIDD病例,均有严重肾病综合征及肾功能不全,尚不能诊断MM,其中2例外周血检测到单克隆轻链。3例患者均应用了硼替佐米,剂量与MM治疗方案相同,其中1例还联合使用了环磷酰胺。治疗2个月后均有不同程度临床缓解及GFR恢复,唯一不良反应为外周神经损害,随硼替佐米的减量而减轻<sup>[28]</sup>。

MIDD是一种罕见的惰性、隐匿性、克隆性浆细胞疾病,主要累及肾脏,属MGRS或继发于MM或其他淋巴增殖性肿瘤。以 $\kappa$ 轻链为主,形成无定形沉积物,刚果红染色阴性。

肾活检/其他组织活检是确诊金标准<sup>[29]</sup>。参照浆细胞病方案进行治疗,可考虑ASCT,治疗目标是清除M蛋白,挽救器官功能。

#### 参考文献

- [1] Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease [J]. *Blood*, 2015, 126(26):2805-2810. DOI: 10.1182/blood-2015-07-658872.
- [2] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(4):698-711. DOI: 10.1038/ki.2014.408.
- [3] Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(2):231-239. DOI: 10.2215/CJN.08640811.
- [4] Li XM, Rui HC, Liang DD, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of light chain deposition disease: an analysis of 48 patients in a single Chinese center [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(6):901-909. DOI: 10.1007/s00277-016-2659-1.
- [5] Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(7):1482-1492.
- [6] Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A, et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(11):1123-1128. DOI: 10.1002/ajh.24528.
- [7] Mohan M, Buros A, Mathur P, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(8):739-745. DOI: 10.1002/ajh.24756.
- [8] Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(2):127-137. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000201.
- [9] Cohen C, El-Karoui K, Alyanikian MA, et al. Light and heavy chain deposition disease associated with CH1 deletion [J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(2):237-239. DOI: 10.1093/ckj/sfv002.
- [10] Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1):45-59. DOI: 10.1038/s41581-018-0077-4.
- [11] Camus M, Hirschi S, Prevot G, et al. Proteomic evidence of specific IGKV1-8 association with cystic lung light chain deposition disease [J]. *Blood*, 2019, 133(26):2741-2744. DOI: 10.1182/blood.2019898577.
- [12] Watanabe H, Osawa Y, Goto S, et al. A case of endocapillary proliferative glomerulonephritis with macrophages phagocytosing monoclonal immunoglobulin lambda light chain [J]. *Pathol Int*, 2015, 65(1):38-42. DOI: 10.1111/pin.12229.
- [13] Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6):884-895. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
- [14] Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(6):786-794. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028.
- [15] Chauvet S, Bridoux F, Ecotièrre L, et al. Kidney diseases associated with monoclonal immunoglobulin M-secreting B-cell lymphoproliferative disorders: a case series of 35 patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(5):756-767. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.03.035.
- [16] Asvadi P, Cuddihy A, Dunn RD, et al. MDX-1097 induces antibody-dependent cellular cytotoxicity against kappa multiple myeloma cells and its activity is augmented by lenalidomide [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(3):333-343. DOI: 10.1111/bjh.13298.
- [17] Cohen C, Royer B, Javaugue V, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5):1135-1143. DOI: 10.1038/ki.2015.201.
- [18] Hassoun H, Flombaum C, D'Agati VD, et al. High-dose melphalan and auto-SCT in patients with monoclonal Ig deposition disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(6):405-412. DOI: 10.1038/bmt.2008.179.
- [19] Nambirajan A, Bhowmik D, Singh G, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance with light-chain deposition disease diagnosed postrenal transplant: a diagnostic and therapeutic challenge [J]. *Transpl Int*, 2015, 28(3):375-379. DOI: 10.1111/tri.12497.
- [20] Stratta P, Gravellone L, Cena T, et al. Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 old patients with blood cell dyscrasias: a single center experience [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 79(1):31-42. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.05.001.
- [21] Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study [J]. *Blood*, 2019, 133(6):576-587. DOI: 10.1182/blood-2018-09-872028.
- [22] Ziogas DC, Kastiris E, Terpos E, et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(8):1832-1839. DOI: 10.1080/10428194.2016.1267349.
- [23] Aimo A, Vergaro G, Pucci A, et al. Cardiac light-chain deposition disease relapsing in the transplanted heart [J]. *Amyloid*, 2017, 24(2):135-137. DOI: 10.1080/13506129.2017.1334196.
- [24] Singh L, Subbiah AK, Singh G, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance with heavy-chain deposition disease in renal allograft: challenges in the diagnosis and management [J]. *Transpl Int*, 2019, 32(7):769-770. DOI: 10.1111/tri.13461.
- [25] Katsuno T, Mizuno S, Mabuchi M, et al. Long-term renal survival of  $\gamma$ 3-heavy chain deposition disease: a case report [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):239. DOI: 10.1186/s12882-017-0645-z.
- [26] Royal V, Quint P, Leblanc M, et al. IgD heavy-chain deposition disease: detection by laser microdissection and mass spectrometry [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(4):784-790. DOI: 10.1681/ASN.2014050481.
- [27] Manabe S, Hatano M, Yazaki M, et al. Renal AH Amyloidosis Associated With a Truncated Immunoglobulin Heavy Chain Undetectable by Immunostaining [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(6):1095-1100. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.08.016.
- [28] Patel K, Dillon JJ, Leung N, et al. Use of bortezomib in heavy-chain deposition disease: a report of 3 cases [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(1):123-127. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.01.425.
- [29] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36):4541-4549. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7614.

(收稿日期:2019-08-01)

(本文编辑:王叶青)