

多发性骨髓瘤并发急性肾功能衰竭1例并文献复习

李保爽, 李孟倩, 蒋 伟*

青岛大学附属医院肾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月30日

摘 要

目的: 本文通过1例以急性肾功能衰竭为表现的多发性骨髓瘤病例进行分析, 探讨该病的流行病学、病因及机制、临床表现、诊断及治疗, 在临床工作中避免漏诊、误诊, 提高对该病程度, 早诊早治, 改善患者预后。方法: 选取1例多发性骨髓瘤并发急性肾损伤的病例, 结合分析相关国内外文献, 对该病诊断治疗等进行探讨。结果: 患者因“发现蛋白尿半年, 伴恶心10天”入院, 骨髓活检示多发性骨髓瘤, 肌酐 1053.30 umol/L 。诊断: 多发性骨髓瘤(ISS-II期, DS-I期)、急性肾衰竭尿毒症期、高血压病3级(极高危)、干燥综合征、高尿酸血症、肺部感染, 予以规律血液透析及1周期PAD (硼替佐米 $1.7 \text{ mg}\cdot\text{dl}$, 多柔比星脂质体 $20 \text{ mg}\cdot\text{dl}$, 地塞米松 $20.25 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-2}$)方案化疗, 病情好转出院。结论: 多发性骨髓瘤患病率近年来逐渐升高, 少数患者以少尿、蛋白尿等急性肾功能衰竭为表现, 部分患者因此丧失独立肾功能, 早期发现、尽早制定合理治疗方案能较大程度上逆转肾功能, 改善患者预后, 延长患者中位生存期。

关键词

多发性骨髓瘤, 急性肾功能衰竭

One Case of Acute Kidney Failure Caused by Multiple Myeloma and Literature Review

Baoshuang Li, Mengqian Li, Wei Jiang*

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 30th, 2023

Abstract

Objective: By analyzing a case of multiple myeloma with acute renal failure as its manifestation,

*通讯作者 Email: jw_qy@163.com

this paper discusses the epidemiology, etiology and mechanism, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disease, so as to avoid missed diagnosis and misdiagnosis in clinical work, improve the degree of the disease, early diagnosis and early treatment, and improve the prognosis of patients. **Methods:** A case of multiple myeloma complicated by acute kidney injury was selected for the diagnosis and treatment of relevant domestic and foreign literature. **Results:** The patient was admitted because “proteinuria was found for half a year, accompanied by nausea for 10 days”. Bone marrow biopsy showed multiple myeloma, with creatinine of 1053.30 $\mu\text{mol/L}$. **Diagnosis:** Multiple myeloma (ISS-II, DS-I), acute renal failure, uremia, hypertension grade 3 (extremely high risk), Sjogren's syndrome, hyperuricemia, pulmonary infection, regular hemodialysis and one cycle of PAD (bortezomib 1.7 mg-dl, doxorubicin liposome 20 mg-dl, dexamethasone 20.25 mg-dl⁻²) chemotherapy were given, and the patient's condition improved and he was discharged. **Conclusion:** The prevalence rate of multiple myeloma has gradually increased in recent years. A few patients show acute renal failure such as oliguria and albuminuria, and some patients lose independent renal function. Early detection and early formulation of a reasonable treatment plan can largely reverse renal function, improve the prognosis of patients, and extend the median survival period of patients.

Keywords

Multiple Myeloma, Acute Renal Failure

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤是一种由单克隆浆细胞引起的血液系统恶性肿瘤，肾功能不全是其常见的并发症，近50%的多发性骨髓瘤患者表现为肾功能下降，其中2%至12%的患者会发展为肾衰竭。本文回顾性分析青岛大学附属医院肾病科收治的1例多发性骨髓瘤并发急性肾功能衰竭的患者，结合相关文献分析，对多发性骨髓瘤导致肾损害的流行病、病因、表现、诊断、治疗进行讨论。

2. 病例资料

患者女，75岁，因“发现蛋白尿半年，伴恶心10天”入院。半年前体检发现蛋白尿，尿液分析提示尿蛋白2+，肌酐63.9 mmol/L ，无发热、关节痛，无脱发、口腔溃疡、皮疹，无腰痛、肉眼血尿等，未特殊诊治。10天前患者“上感”后出现恶心、纳差、双下肢指凹性水肿，尿量少，2次/天(具体不详)，自服连花清瘟、牛黄解毒颗粒、头孢类、阿莫西林、风寒感冒颗粒等药物，效果不佳，遂就诊于当地医院，查：肌酐874 $\mu\text{mol/L}$ ，血红蛋白134 g/L ，考虑为“急性肾衰竭”，给予治疗不详，自觉效不佳。

既往史：高血压病史2年，最高达203/100 mmHg ，平素口服硝苯地平降压治疗，血压控制约150/100 mmHg ，无食物、药物过敏史。

家族史：父亲因“白血病”去世。

体格检查：神志清，精神欠佳，双肺呼吸音粗，可闻及湿啰音，心律齐，心脏各瓣膜区未闻及病理性杂音，腹软，无压痛及反跳痛，双下肢凹陷性水肿。

辅助检查：【检验】肾功能(急诊)：肌酐1053.30 $\mu\text{mol/L}$ ，尿素氮26.70 mmol/L ，肝功：总蛋白57.73 g/L ，白蛋白36.67 g/L ，电解质(急诊)：钠130.00 mmol/L ，血常规：白细胞计数 $10.52 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细

胞计数 $8.42 \times 10^9/L$, 血红蛋白 116 g/L, 血小板 $292 \times 10^9/L$, C-反应蛋白 25.57 mg/L, 降钙素原: 0.668 ng/mL, 痰培养: 可见格兰阳性球菌, 尿液分析: 尿蛋白 1+, 比重 1.004, 白细胞 3+, 白细胞计数 100.30/uL, 血沉 74.00 mm/60min, 血磷: 2.14 mmol/L, 血钙 2.23 mmol/L, 血镁: 1.20 mmol/L, 尿酸: 666.00 umol/L, 甲状旁腺激素: 88.60 pg/mL, 抗核抗体及滴度: 阳性, 滴度 1:1000, 补体: C4 0.442 g/L, 免疫球蛋白(血): 免疫球蛋白 G 6.56 g/L, 免疫球蛋白 A 0.30 g/L, 免疫球蛋白 M 0.28 g/L, 免疫球蛋白轻链检测(尿): 尿免疫球蛋白 K 轻链 10.90 mg/L, 尿免疫球蛋白 L 轻链 698.00 mg/L, 免疫球蛋白轻链检测(血): 免疫球蛋白 κ 轻链 1.53 g/L, KAPPA/LAMBDA 0.97, ENA 抗体谱: 抗 Ro-52 抗体阳性(++), 抗 SSB 抗体阳性(++), 抗着丝点抗体阳性(++), 抗 SSA 抗体阳性(++), N 末端 B 型尿钠肽前体 1797.00 pg/mL, 余肝功。血凝常规、粪便常规分析 + 隐血试验、CK + CKMB 测定、血糖测定(空腹)、血钙、甘油三酯、总胆固醇、传染性标志物 4 项检测、抗中性粒细胞胞浆抗体测定、癌胚抗原测定、CA125 测定、CA19-9 测定均未见明显异常。【检查】心脏超声: 1) 左房扩大、室间隔心肌肥厚(基底段) 2) 心瓣膜退行性变 主动脉瓣反流(轻度)、二尖瓣反流(轻度)、三尖瓣反流(轻度) 3) 左室舒张功能减低; 消化系统超声: 肝内钙化灶胆囊底部低回声, 胆囊壁增厚毛糙; 泌尿系统超声: 双肾实质增厚、回声增高, 考虑双肾弥漫性病变, 左肾囊肿; 胸部 CT 平扫: 双肺慢性炎症可能性大, 双肺多发结节, 建议随诊复查(3 个月)右肺下叶钙化灶右侧胸膜局限性增厚伴钙化冠脉钙化。骨髓穿刺, 骨髓常规: 1 骨髓取材、涂片、染色良好, 小粒(+), 油(+); 2 骨髓有核细胞增生明显活跃; 3 粒系增生欠佳, 以中、晚期粒为主, 嗜酸可见; 4 红系增生欠佳, 以中、晚幼红为主, 分裂相可见, 成红轻度大小不一; 5 成熟淋巴占 9%; 6 骨髓瘤细胞占 36.5%, 畸形核浆、双核浆、多核浆多见; 7 全片共见巨核 66 个, 血小板可见。血涂片: 白细胞数可, 未见幼粒及有核红, 成红轻度大小不一, 血小板可见, 诊断: 多发性骨髓瘤。骨髓活检: 骨髓增生不均一, 大部分区域细胞容积 $< 10\%$, 少部分区域细胞容积 50%, 粒红比例略增高, 粒系细胞各阶段可见, 以中幼及以下阶段细胞为主, 红系以中晚幼红多见, 巨核细胞可见, 分叶核为主。骨小梁间另见部分浆样分化细胞散在或结节状分布, 比例明显升高, 部分细胞有异型, 形态倾向浆细胞骨髓瘤。特殊染色: HGF 粒系(+), 网状纤维(MF: 0 级), 普鲁士蓝(++). 患者拒绝肾穿刺活检。

诊断: 多发性骨髓瘤(ISS-II 期, DS-I 期)、急性肾衰竭尿毒症期、高血压病 3 级(极高危)、干燥综合征、高尿酸血症、肺部感染

治疗: 给予启动血液透析、保肾、降压、降尿酸、抗感染、雾化化痰, 排除化疗禁忌, 于 2022-1-26 给予第一疗程 PAD 方案化疗, 具体为硼替佐米 1.7 mg·dl, 多柔比星脂质体 20 mg·dl, 地塞米松 20.25 mg·dl⁻²。复查血常规: 白细胞计数 $4.92 \times 10^9/L$, 红细胞 $3014 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 92 g/L, 血小板 $146 \times 10^9/L$, 肾功能: 肌酐 614 umol/L, 尿素氮 20.20 mmol/L, 肝功能未见明显异常, 患者化验指标较前好转, 准予出院。后续患者肾功能未明显恢复, 于当地完成周期性化疗及规律血液透析, 目前病情稳定, 血清肌酐波动在 300~500 umol/L。

3. 讨论并文献复习

3.1. 流行病学

多发性骨髓瘤是一种由单克隆浆细胞引起的血液系统恶性肿瘤, 异常增生的浆细胞产生大量异常球蛋白, 造成血液、骨骼、免疫、肾脏等多系统或部位的损害。多发性骨髓瘤占有恶性疾病的 1%, 每年发病率为 4.5/10 万, 是高收入国家第二大最常见的血液学恶性肿瘤, 患者首次因症状就诊的中位年龄均为 70 岁。肾功能不全是多发性骨髓瘤患者的常见并发症, 它与高钙血症、贫血和骨质破坏共同被称为多发性骨髓瘤的 CRAB 标准[1]。近 50% 的多发性骨髓瘤患者表现为肾功能下降, 其中 2% 至 12% 的患者会

发展为肾衰竭[2] [3]。

3.2. 病因及机制

多发性骨髓瘤的急性肾损伤是一种与预后不良相关的严重并发症，通常是由单克隆自由轻链(FLCs)对肾近端小管细胞的毒性和炎症作用以及通过与 Tamm-Horsfall 蛋白相互作用形成管型介导的。在以往大多数 FLC 相关的肾损伤病例中，可以看到过量 FLCs 的产生，尽管数量与肾毒性之间不存在直接关系，但这表明轻链之间的毒性是可变的。FLCs 的毒性作用包括抑制转运功能、Fanconi 综合征、活性氧的产生、细胞骨架异常以及近端小管细胞的凋亡和坏死[4] [5]。近端小管细胞中 FLCs 的过度内吞作用也诱导细胞应激反应，通过激活核转录因子 κ B 和丝裂原激活的蛋白激酶，诱导促炎细胞因子和上皮向间质转变，从而刺激炎症通路。这种 FLC 的肾毒性机制解释了多发性骨髓瘤患者急性肾损伤的基础，这一激活的炎症通路也清楚地显示了骨髓瘤肾患者中严重的慢性小管间质性肾炎的发生过程[6]。

3.3. 临床表现

MM 常见的症状包括骨髓瘤相关器官功能损伤的表现，即“CRAB”症状：血钙增高(Calcium elevation)、肾功能损害(Renal insufficiency)、贫血(Anemia)、骨病(Bone disease)以及继发淀粉样变性等相关表现。其中肾功能损害包括慢性肾脏病及急性肾功能衰竭，患者大多表现为或轻或重的蛋白尿，部分患者还会表现为血尿、水肿、高血压。多发性骨髓瘤肾损害类型包括骨髓瘤管型肾病、轻链沉积病以及淀粉样变性。急性肾功能损害常见诱因包括感染、药物、血容量不足、高钙血症等，多见于骨髓瘤管型肾病。

3.4. 诊断

本文病例采用 2022 年修订的多发性骨髓瘤诊治指南中关于活动性多发性骨髓瘤(aMM)的诊断标准：1) 骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ ；2) 组织活检证明为浆细胞瘤；3) SLiM、CRAB 特征之一。SLiM：[S]骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 60\%$ ；[Li]受累/非受累血清游离轻链比 ≥ 100 ；[M] MRI 检查出现 >1 处 5 mm 以上局灶性骨质破坏；CRAB：[C]校正血清钙 > 2.75 mmol/L；[R]肾功能损害(肌酐清除率 < 40 ml/min 或肌酐 > 177 μ mol/L)；[A]贫血(血红蛋白低于正常下限 20 g/L 或 <100 g/L)；[B]溶骨性破坏，通过影像学检查(X 线、CT、PET-CT)显示 1 处或多处溶骨性病变。在第 3 条的基础上，满足第 1 条或第 2 条即可诊断。本文病例骨髓活检考虑浆细胞骨髓瘤，血肌酐 1053.30 μ mol/L，满足第 2、3 条诊断标准，多发性骨髓瘤肾损害诊断明确。

3.5. 治疗

以急性肾衰竭为首表现的多发性骨髓瘤往往预后更差[7] [8]，可能是因为此类患者疾病处于更晚的分期，抗骨髓瘤药物的推荐起始剂量较小，且更易出现因药物毒性不耐受导致药物减量或停药的情况。为减轻肾脏轻链负荷，急性肾损害患者应尽早开始抗骨髓瘤治疗。本文病例采用硼替佐米、地塞米松、多柔比星方案抗骨髓瘤治疗。硼替佐米可通过部分阻断血清游离轻链的促炎作用和促纤维化活性，从而起到对肾脏起到保护作用[9]，且其药代动力学不受透析患者的影响，证明了肾功能不全逆转的可能性[10]。一项回顾性研究表明，在 117 例多发性骨髓瘤肾损害患者中，41%的病人在应用硼替佐米 2.3 个月后肾损害逆转，14 例透析病人中，3 例脱离透析，在新诊断 MM 轻度肾损害的患者中，应用硼替佐米治疗，肾功能逆转非常常见[11]。多项研究表明，以硼替佐米为基础的治疗方案可改善肾衰竭的多发性骨髓瘤患者的生存率和肾功能[7] [12] [13]。

本文患者入院后立即进行血液透析的肾脏替代治疗，快速清除血清游离轻链，减轻肾脏负荷，改善肾功能衰竭。多项随即对照及观察研究证据表明，对于骨髓瘤型肾病诱导的急性肾损伤患者，血液透析

可以更好地清除血清游离轻链,改善肾脏的预后趋势[14]。在一项英国的因多发性骨髓瘤导致急性肾损伤行透析的患者的研究中,95.8%患者在死亡或随访结束前保持着对透析的非依赖性,恢复了独立肾功能,不再需要进一步透析,中位生存时间为64.1个月[15]。Zannetti等人报道了21例新诊断的多发性骨髓瘤患者中76%的肾脏恢复率和67%的3年OS中位生存时间,所有患者均接受了以硼替佐米为基础的方案治疗并接受了高截留量血液透析[16]。但也有历史数据报告了使用常规化疗药物治疗的MM透析依赖患者的肾脏恢复率较差[17]。既往研究发现,肾脏功能恢复较差的患者都有严重的感染事件作为促成原因,本文患者最终规律行血液透析,肾功能未见明显恢复,且入院前存在呼吸道感染史,多种药物效果不佳,考虑这一事实支持了以下理论:在这些病例中,当感染导致肾损害时,已经存在一定程度的肾脏受累。

4. 结论

多发性骨髓瘤的发生越来越常见,患者以恶心、纳差、少尿、蛋白尿等急性肾损伤就诊于我科,极易误诊或漏诊,对于急性肾损伤的多发性骨髓瘤患者,临床工作中应做到早诊早治,正确评估肾功能,综合评估患者病情,制定个体化治疗方案。

参考文献

- [1] Van de Donk, N., Pawlyn, C. and Yong, K.L. (2021) Multiple Myeloma. *The Lancet (London, England)*, **397**, 410-427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00135-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00135-5)
- [2] Korbet, S.M. and Schwartz, M.M. (2006) Multiple Myeloma. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **17**, 2533-2545. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006020139>
- [3] Bansal, T., Garg, A., Snowden, J.A., et al. (2012) Defining the Role of Renal Transplantation in the Modern Management of Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Dyscrasias. *Nephron Clinical Practice*, **120**, c228-c235. <https://doi.org/10.1159/000341760>
- [4] Hutchison, C.A., Batuman, V., Behrens, J., et al. (2011) The Pathogenesis and Diagnosis of Acute Kidney Injury in Multiple Myeloma. *Nature Reviews Nephrology*, **8**, 43-51. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.168>
- [5] Sengul, S., Li, M. and Batuman, V. (2009) Myeloma Kidney: Toward Its Prevention—With New Insights from *in Vitro* and *in Vivo* Models of Renal Injury. *Journal of Nephrology*, **22**, 17-28.
- [6] Batuman, V. (2012) The Pathogenesis of Acute Kidney Impairment in Patients with Multiple Myeloma. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **19**, 282-286. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.04.009>
- [7] Brinthen, S., Mateos, M.V., Zweegman, S., et al. (2013) Age and Organ Damage Correlate with Poor Survival in Myeloma Patients: Meta-Analysis of 1435 Individual Patient Data from 4 Randomized Trials. *Haematologica*, **98**, 980-987. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.075051>
- [8] Augustson, B.M., Begum, G., Dunn, J.A., et al. (2005) Early Mortality after Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered onto the United Kingdom Medical Research Council Trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 9219-9226. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.2086>
- [9] Ying, W.Z., Wang, P.X., Aaron, K.J., et al. (2011) Immunoglobulin Light Chains Activate Nuclear Factor- κ B in Renal Epithelial Cells through a Src-Dependent Mechanism. *Blood*, **117**, 1301-1307. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302505>
- [10] Gavriatopoulou, M., Terpos, E., Kastritis, E., et al. (2016) Current Treatments for Renal Failure Due to Multiple Myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **17**, 2165-2177. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1236915>
- [11] Hutchison, C.A., Heyne, N., Airia, P., et al. (2012) Immunoglobulin Free Light Chain Levels and Recovery from Myeloma Kidney on Treatment with Chemotherapy and High Cut-Off Haemodialysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **27**, 3823-3828. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr773>
- [12] Dimopoulos, M.A., Richardson, P.G., Schlag, R., et al. (2009) VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) Is Active and Well Tolerated in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma with Moderately Impaired Renal Function, and Results in Reversal of Renal Impairment: Cohort Analysis of the Phase III VISTA Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **27**, 6086-6093. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2232>
- [13] Scheid, C., Sonneveld, P., Schmidt-Wolf, I.G., et al. (2014) Bortezomib before and after Autologous Stem Cell Trans-

-
- plantation Overcomes the Negative Prognostic Impact of Renal Impairment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Subgroup Analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *Haematologica*, **99**, 148-154. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.087585>
- [14] Tarrag, N.B., Ye, N., Gallagher, M., *et al.* (2021) Effect of High Cut-Off Dialysis for Acute Kidney Injury Secondary to Cast Nephropathy in Patients with Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Kidney Journal*, **14**, 1894-1900. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa220>
- [15] Yadav, P., Hutchison, C.A., Basnayake, K., *et al.* (2016) Patients with Multiple Myeloma Have Excellent Long-Term Outcomes after Recovery from Dialysis-Dependent Acute Kidney Injury. *European Journal of Haematology*, **96**, 610-617. <https://doi.org/10.1111/ejh.12644>
- [16] Zannetti, B.A., Zamagni, E., Santostefano, M., *et al.* (2015) Bortezomib-Based Therapy Combined with High Cut-Off Hemodialysis Is Highly Effective in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients with Severe Renal Impairment. *American Journal of Hematology*, **90**, 647-652. <https://doi.org/10.1002/ajh.24035>
- [17] Haynes, R.J., Read, S., Collins, G.P., *et al.* (2010) Presentation and Survival of Patients with Severe Acute Kidney Injury and Multiple Myeloma: A 20-Year Experience from a Single Centre. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association—European Renal Association*, **25**, 419-426. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp488>