

MYD88突变阴性的原发性巨球蛋白血症1例

李 帅¹, 吕世玉², 王丽娟^{3*}

¹青岛大学第十一临床学院, 山东 青岛

²临沂市人民医院, 山东 临沂

³临沂市人民医院中心实验室, 山东 临沂

收稿日期: 2022年9月15日; 录用日期: 2022年10月2日; 发布日期: 2022年10月11日

摘 要

原发性巨球蛋白血症(waldenstrom-macroglobulinemia, WM)是一种惰性的非霍奇金淋巴瘤, 发病率较低, 在非霍奇金淋巴瘤患者中大约仅1%~2%, WM大多数患者都含有MYD88突变, 本文介绍1例MYD88突变阴性患者的诊断治疗过程并文献复习。

关键词

WM, MYD88阴性, 治疗, 预后

A Case of MYD88 Mutation Negative Waldenstrom-Macroglobulinemia

Shuai Li¹, Shiyu Lyu², Lijuan Wang^{3*}

¹The Eleventh Clinical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

³Central Laboratory of Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Sep. 15th, 2022; accepted: Oct. 2nd, 2022; published: Oct. 11th, 2022

Abstract

Waldenstrom-macroglobulinemia (WM) is an inert non Hodgkin's lymphoma with a low incidence rate, which is only about 1%~2% in patients with non Hodgkin's lymphoma. Most patients with WM contain MYD88 mutations. This paper introduces the diagnosis and treatment of a patient with negative MYD88 mutation and reviews the literature.

*通讯作者。

Keywords

WM, MYD88 Negative, Treatment, Prognosis

Copyright © 2022 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

原发性巨球蛋白血症(waldenstrom-macroglobulinemia, WM), 亦被称为华氏巨球蛋白血症、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症, 属于非霍奇金淋巴瘤中的一个特殊亚型——浆细胞淋巴瘤。WM 发病率比较低, 国际上曾有人做过相关调查统计, 在已确诊的淋巴瘤患者中, 患有 WM 病人仅占 1%~2%, 而且大部分患者都是中老年人[1]。WM 的诊断主要依赖于基因检查, 尤其是 MYD88 突变, 该突变对于 WM 患者的诊断和治疗都具有重要意义, 目前对于 WM 的治疗方案与 B 细胞淋巴瘤治疗方案类似, 推荐以利妥昔单抗为主的联合方案, 希望通过报道本文中病例的诊断和治疗过程, 为以后 WM 患者的救治提供经验教训, 避免不良的预后。

2. 临床资料

患者男性, 51 岁, 因“四肢遇冷后青紫、麻木 4 个月”来医院。曾多次当地医院就诊, 未明确诊断。入院后予以抽血完善相关辅助检查: 血清蛋白电泳: Beta2 13.9, Gamma 19.1, Beta1 9.5。血生化: 总胆红素 39.3 $\mu\text{mol/L}$, 乳酸脱氢酶 4.2.5 U/L。免疫球蛋白: IgM 7.154 g/L, IgG 16.5 g/L, 血常规: 红细胞 $0.54 \times (10^{12}/\text{L})$, 血红蛋白 92.0 g/L, 血小板、白细胞正常。抗核抗体谱: 抗着丝粒蛋白 B 抗体 IgG 阳性(++), 抗核抗体滴度(1:1000) (+)。抗人球蛋白实验 阳性(+)。乙肝 DNA 测定 1.73E6 IU/ml。骨髓形态学报告显示: 患者骨髓增生活跃, 粒系比例明显减低, 红系比例明显增高, 巨系大致正常。骨髓形态学报告未发现明显异常细胞, 骨髓活检报告显示: 骨髓增生大致正常, 粒红比例降低(约 1:2), 粒系、红系均以偏成熟阶段细胞为主, 巨核细胞可见, 以分叶核细胞为主, 间质可见少量淋巴细胞、浆细胞浸润, 免疫组化: CD235a+, CD42b+, MPO+, CD3+, CD20 少数+, CD34-, CD117-, CD138 个别+, 强烈建议患者行骨髓流式细胞学、染色体、基因二代测序及淋巴结彩超检查, 然而患者及家属拒接。8 个月后, 患者因腹部不适再次入院。腹部超声显示脾大, 伴有多发淋巴结肿大。血常规: 白细胞 $7.12 \times (10^9/\text{L})$, 红细胞 $2.62 \times (10^{12}/\text{L})$, 血红蛋白 102 g/L, 血小板 $128 \times (10^9/\text{L})$, 且血标本存在“冷凝集现象”, 血涂片易见不典型淋巴细胞; 球蛋白 70.5 g/L, 免疫球蛋白 IgM 57g/L; 凝血: PT 18.6 s, APTT 54.5 s, TT 19.4 s, 纤维蛋白原 1.22 g/L。骨髓活检结果显示: CD20+, CD3-, CD30-, CD21 (残留 FDC+), Bcl-2+, Ki67-MIB1 (20%), CD10-, Bcl-6-, CD5-, CD23-, CylinD1-, CD38+, CD138 部分+, Lambda 部分+, Kappa+, MUM-1+。骨髓流式细胞学检查显示 LPD, MYD88 阴性。后续多次复查血常规, 显示血小板持续下降。入院第 5 天, 患者病情开始加重, 血钙反复升高超过危急值, 嗜睡状态, 面部浮肿, 浅表淋巴结多处肿大, 凝血功能进一步下降, 纤维蛋白原 0.74 g/L。基本确定患者为浆细胞相关疾病, WM 的可能性极大。因患者患有乙肝, 并未首选 CD20 单抗治疗, 而是给予 BRD (硼替佐米 + 地塞米松 + 来那度胺) 方案化疗, 联合血浆置换缓解患者症状。然而治疗效果不理想, 患者病情持续加重, 并出现意识障碍、严重低蛋白血症、心功能不全、低氧血症、高钙危象, 难以控制的高血压, 以及全身皮肤浮肿等各种严重并发症。

在入院第 11 天, 患者病情突然恶化, 血氧饱和度持续下降。血钙升至 4.29 mmol/L, 经过积极抢救, 最终患者因全身脏器功能衰竭死亡。

3. 讨论

WM 属于非霍奇金淋巴瘤中的惰性淋巴瘤, 疾病进展相对缓慢。未经治疗的 WM 中位期约为 5 年左右, 有接近一半的患者生存期可达 10 年[2]。对于无症状患者或轻度贫血的患者来说一般不需要治疗, 定期复查就可以。只有当患者出现临床症状时才需要积极进行救治[3]。通常 WM 的早期临床表现与大多数淋巴瘤类似, 只有约四分之一的患者起病比较隐匿, 疾病早期无任何临床表现, 其余大部分患者则表现出与普通淋巴瘤一致临床症状, 诸如乏力、发热、消瘦、皮肤黏膜出血、淋巴结肿大、肝脾肿大等。WM 的不同于其他淋巴瘤的特征性表现是在血液中发现大量单克隆性 IgM 蛋白[4], 在疾病中后期, 克隆性 IgM 蛋白常导致一系列的并发症: 神经系统病变、高粘滞综合征(包括视力障碍、听力障碍、昏迷、心力衰竭)、冷球蛋白血症(雷诺现象、血管栓塞)等[5]。

对于 WM 的诊断大多数情况依赖于免疫表型和基因的检查, 其中 MYD88 突变对于 WM 最有价值。无论是对于 WM 的诊断、治疗或者评价预后都具有非常重要的意义[6] [7]。大量研究数据均表明, 有超过 90% 的 WM 患者具有 MYD88 突变[8]。因此, MYD88 突变对于 WM 的诊断具有不可替代的作用。当然, 对于一个疾病的诊断不能仅依靠一个指标, 特别是血液系统疾病。对于 WM 的诊断, 不能仅依赖基因检测的结果, 需要结合其他检查以及临床症状(如: 雷诺现象、神经系统病变等)进行综合判断。实际上, 当患者外周血中检测出大量单克隆 IgM, 并伴有雷诺现象、视力或听力障碍、神经系统病变等症状时, 已需要考虑到 WM 的诊断。虽然有超过九成的 WM 患者存在 MYD88 突变, 仍然存在约 5%~10% 的患者是没有 MYD88 突变的, 我们将存在 MYD88 突变的视为普通型, MYD88 突变阴性的视为野生型。野生型与普通型相比具有相似的临床表现。不过二者也存在一定差异, 特别是在疾病的进展以及预后方面。相比于普通型, 野生型 WM 骨髓浸润相对较少, 患者血清中单克隆性的 IgM 水平较也较低[9]。不过, 研究发现 MYD88 突变阴性的野生型却比普通型的患者预后更差, 也更容易转变为侵袭性淋巴瘤[7] [10] [11], 这也是两个类型的 WM 最大的差异点。在本文中, 我们并未在患者体内发现 MYD88 突变, 但是该患者的辅助检查和临床表现极其符合 WM 的诊断, 因此, 我们结合其免疫表型、外周血相关辅助检查以及临床表现, 诊断患者为 MYD88 突变阴性的 WM 患者。而且此时患者血液中出现大量单克隆性 IgM, 伴随有雷诺现象, 并且从入院后患者血小板持续下降, 符合 WM 的治疗标准, 需要进行积极治疗。

在国际上为了评估 WM 患者的预后, 通常会使用“瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症国际预后评分系统(IPSSWM)”来评估患者预后。IPSSWM 列举出一系列影响因素, 并根据包含的影响因素数量进行评分: ① 年龄 > 65 岁; ② Hb < 115 g/L; ③ Plt < 100 × 10⁹/L; ④ β₂ 微球蛋白 > 3 mg/ml; ⑤ IgM > 7 g/dL [12] [13]。见表 1 所示评分系统, 该患者自身符合上述②③⑤三个影响因素, 根据评分标准, 该患者属于高风险预后较差的类型, 生存短, 需要积极进行治疗。

Table 1. International prognostic scoring system for Waldenstern-Macroglobulinemia (IPSSWM)

表 1. 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症国际预后评分系统(IPSSWM)

影响因素	风险级别	中位生存期
含有上述 0~1 个影响因素, 且年龄 < 65 岁	低风险	约 12 年
含有上述任意两个影响因素, 或年龄 > 65 岁	中风险	约 8 年
含有上述任意 3 个及以上的影响因素	高风险	约 3 年

对于 WM 的治疗, 目前的首选治疗药物仍然是利妥昔单抗, 既可以单独应用, 又或者与烷基化剂、

嘌呤类似物或蛋白酶抑制剂等组成联合方案使用。在国外有研究人员做过一项随机对照试验,将 WM 的患者随机使用 CHOP 或 R-CHOP 方案进行治疗,最后实验结果显示使用 CHOP 方案的患者缓解率为 60%,使用 R-CHOP 方案的患者缓解率为 90%,由此可见,“R”在 WM 的治疗中有非常重要的作用[14]。蛋白酶抑制(硼替佐米)目前也作为一线治疗用药广泛用于复发和难治 WM 中,但是蛋白酶抑制剂通常与“R”联合,组成硼替佐米 + 地塞米松 + 利妥昔单抗,缓解率也可达到 90% [15]。通过对比 INNOVATE 研究结果,利妥昔单抗对于 WM 的疗效并不会受到 MYD88 影响[16],非 MYD88 突变的患者对利妥昔单抗也能产生较好的反应,同样,利妥昔单抗联合其他药物组成的联合方案对也是相同的效果[17],例如:R-CHOP (环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 地塞米松),BDR (硼替佐米 + 地塞米松 + 利妥昔单抗),CDR (环磷酰胺 + 地塞米松 + 利妥昔单抗)等。这对于 MYD88 突变阴性的 WM 患者来说是个非常好的消息。利妥昔单抗可能会导致体内 IgM 升高,所以在应用前建议血浆置换降低患者球蛋白水平。但是对于患有乙肝等慢性传染性疾病的患者,则需要慎重使用,因为利妥昔单抗会激活患者体内的病毒导致其复制加快,极容易引起急性重症肝炎。本文中的患者患有“乙肝”多年,因此在选择治疗方案时我们谨慎考虑并未选择含有利妥昔单抗的方案,而是使用含有蛋白酶抑制剂的 BRD (硼替佐米 + 地塞米松 + 来那度胺)方案。然而治疗效果并不理想,患者经过一疗程治疗病情并未缓解,反而持续进展,此时我们欲与家属沟通加用利妥昔单抗治疗,然而患者病情却突然加重,最终经抢救无效死亡。

本文中的患者的死亡为我们治疗 WM 提供了警示作用。通过本例患者,我们分析,对于预后较差的 WM 患者,利妥昔单抗是不可被替代的。在没有严重禁忌症的情况下,利妥昔单抗是首选治疗药物。特别是 MYD88 阴性和 IPSSWM 评分高风险的患者,强烈建议使用利妥昔单抗治疗,即使患者有“乙肝”等慢性传染性疾病,可以在使用利妥昔单抗治疗的同时积极抗病毒治疗,尽量抑制病毒激活。对于大部分患者而言,在经过利妥昔单抗治疗后,病情都能得到有效缓解,患者的生存期通常能极大的延长。

参考文献

- [1] Campo, E., Swerdlow, S.H., Harris, N.L., Pileri, S., Stein, H. and Jaffe, E.S. (2011) The 2008 WHO Classification of Lymphoid Neoplasms and Beyond: Evolving Concepts and Practical Applications. *Blood*, **117**, 5019-5032. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>
- [2] Kasi, P.M., Ansell, S.M. and Gertz, M.A. (2015) Waldenström macroglobulinemia. *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O*, **13**, 56-66.
- [3] Fonseca, R. and Hayman, S. (2007) Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*, **138**, 700-720. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06724.x>
- [4] Treon, S.P., Gertz, M.A., Dimopoulos, M., Anagnostopoulos, A., Blade, J., Branagan, A.R., *et al.* (2006) Update on Treatment Recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*, **107**, 3442-3446. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0833>
- [5] Sekhar, J., Sanfilippo, K., Zhang, Q., Trinkaus, K., Vij, R. and Morgensztern, D. (2012) Waldenstrom Macroglobulinemia: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Review from 1988 to 2005. *Leukemia & Lymphoma*, **53**, 1625-1626. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.656103>
- [6] Treon, S.P., Cao, Y., Xu, L., Yang, G., Liu, X. and Hunter, Z.R. (2014) Somatic Mutations in MYD88 and CXCR4 Are Determinants of Clinical Presentation and Overall Survival in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*, **123**, 2791-2796. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550905>
- [7] Treon, S.P., Gustine, J., Xu, L., Manning, R.J., Tsakmaklis, N., Demos, M., *et al.* (2018) MYD88 Wild-Type Waldenstrom Macroglobulinaemia: Differential Diagnosis, Risk of Histological Transformation, and Overall Survival. *British Journal of Haematology*, **180**, 374-380. <https://doi.org/10.1111/bjh.15049>
- [8] Spinner, M.A., Varma, G. and Advani, R.H. (2018) Novel Approaches in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **32**, 875-890. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.05.014>
- [9] Treon, S.P., Xu, L., Guerrero, M.L., Jimenez, C., Hunter, Z.R., Liu, X., *et al.* (2020) Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **38**, 1198-1208. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02314>

-
- [10] Abeykoon, J.P., Paludo, J., King, R.L., Ansell, S.M., Gertz, M.A., LaPlant, B.R., *et al.* (2018) MYD88 Mutation Status Does Not Impact Overall Survival in Waldenstrom Macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*, **93**, 187-194. <https://doi.org/10.1002/ajh.24955>
- [11] Zanwar, S., Abeykoon, J.P., Durot, E., King, R., Perez Burbano, G.E., Kumar, S., *et al.* (2020) Impact of MYD88 (L265P) Mutation Status on Histological Transformation of Waldenstrom Macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*, **95**, 274-281. <https://doi.org/10.1002/ajh.25697>
- [12] Ghobrial, I.M., Fonseca, R., Gertz, M.A., Plevak, M.F., Larson, D.R., Therneau, T.M., *et al.* (2006) Prognostic Model for Disease-Specific and Overall Mortality in Newly Diagnosed Symptomatic Patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*, **133**, 158-164. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06003.x>
- [13] Benevolo, G., Nicolosi, M., Santambrogio, E. and Vitolo, U. (2017) Current Options to Manage Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Expert Review of Hematology*, **10**, 637-647. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1339596>
- [14] Buske, C., Hoster, E., Dreyling, M., Eimermacher, H., Wandt, H., Metzner, B., *et al.* (2009) The Addition of Rituximab to Front-Line Therapy with CHOP (R-CHOP) Results in a Higher Response Rate and Longer Time to Treatment Failure in Patients with Lymphoplasmacytic Lymphoma: Results of a Randomized Trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia*, **23**, 153-161. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.261>
- [15] Treon, S.P., Tripsas, C.K., Meid, K., Kanan, S., Sheehy, P., Chuma, S., *et al.* (2014) Carfilzomib, Rituximab, and Dexamethasone (CaRD) Treatment Offers a Neuropathy-Sparing Approach for Treating Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood*, **124**, 503-510. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-566273>
- [16] Dimopoulos, M.A., Tedeschi, A., Trotman, J., Garcia-Sanz, R., Macdonald, D., Leblond, V., *et al.* (2018) Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2399-2410. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917>
- [17] Grimont, C.N., Castillo Almeida, N.E. and Gertz, M.A. (2021) Current and Emerging Treatments for Waldenstrom Macroglobulinemia. *Acta Haematologica*, **144**, 146-157. <https://doi.org/10.1159/000509286>