



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.020

· 病例报告 ·

以侵犯脑膜为首表现的多发性骨髓瘤一例

陶昊 种南南 张赵光 董琳

[关键词] 多发性骨髓瘤; 中枢神经系统; 脑膜

[中图分类号] R559;R551.3 [文献标识码] B

患者,女,61岁,因“头痛20天,加重2天”于2018年9月11日至山东第一医科大学第一附属医院就诊。患者20天前无明显诱因出现间断性头疼,持续数分钟,伴头晕、耳鸣,轻度视物模糊,牙齿不适。2天前头疼加重,为持续性胀痛,以枕部、双侧颞部和眉弓为主,伴行走不稳,其余伴随症状同前。既往有腰椎骨质增生、乙型肝炎感染病史,无家族遗传病史。体格检查:T 36.5℃,P 74次/分,R 17次/分,Bp 111/56 mmHg,神志清,精神可,言语清晰、流利,查体合作。双肺呼吸音低,未闻及干湿啰音;心率规整,心音正常,未闻及杂音;腹软,无压痛及反跳痛;四肢关节无肿胀及压痛;双侧瞳孔等大等圆,直径约3 mm,颅神经查体(-),四肢肌力5级,肌张力正常。双侧指鼻试验、跟膝胫试验、闭目难立征(-),双侧肢体及躯干深浅感觉检查未见明显异常。辅助检查:颅脑CT示脑水肿;颅脑MRI示颅内硬脑膜增厚,明显强化,局部结节样改变(图1A、1B);颈椎、腰椎MRI示颈椎退行性变,椎管狭窄,腰椎退行性变;双肺CT示双侧胸腔积液,右肺部分实变。颅骨X线平片提示少许小类圆形低密度影(图2)。血常规:WBC计数:3.82×10⁹/L,RBC计数3.28×10¹²/L,Hb 105.0 g/L,PLT计数239×10⁹/L;乙型肝炎病毒DNA 2 260 U/ml,β₂微球蛋白16.17 mg/L(1.00~3.00 mg/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),乳酸脱氢酶正常;IgG 3.44 g/L(7.00~16.00 g/L),IgA <0.265 g/L(0.700~4.000 g/L),IgM <0.18 g/L(0.40~2.30 g/L),IgE均正常。免疫固定电泳结果:M蛋白阳性、轻链L阳性,不能排除IgD阳性。脑脊液常规结果:无色透明、WBC计数20×10⁶/L,潘氏试验(+),蛋白69.00 mg/dl,葡萄糖4.88 mmol/L;脑脊液脱落细胞形态学检查结果:见大量浆细胞;胸腔积液病理涂片中存在大量浆细胞,CD38较多(+),κ部分(+),λ部分(+),CD68较多(+);骨髓涂片示骨髓增生活跃,粒/红细胞比值2.4:1,骨髓瘤细胞比例48%,其中幼稚浆细胞易见,细胞形态呈病理性改变;骨髓活检示骨髓增生极度活跃,骨小梁间浆细胞弥漫性增生和灶性分布,符合浆细胞骨髓瘤。骨髓流式细胞免疫分型示异常细胞群约占核细胞的39.37%,表达CD38、cλ,部分表达CD138、

CD19,弱表达CD81,不表达CD45、CD28、CD200、CD56、CD117、CD20、CD27、cκ。染色体核型结果:正常核型46,XX。结合临床表现及相关检查结果,根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[1]的标准,诊断为多发性骨髓瘤(MM) IgDλ型(ISS分期3期、DS分期IA期)伴脑膜胸膜浸润。予VDT-PACE(硼替佐米、地塞米松、沙利度胺、顺铂、表柔比星、环磷酰胺、依托泊苷)方案完成4个疗程化疗及鞘内注射阿糖胞苷50 mg、地塞米松5 mg、甲氨蝶呤10 mg治疗后,患者头疼明显减轻,伴随症状相应改善。10月9日出院后患者定期返院行VDT-PACE方案治疗,发病3个月后复查颅脑MR平扫示双侧额顶部部分硬脑膜轻度增厚;4个月后复查胸部CT示无胸腔积液;5个月后患者头疼症状消失,脑脊液中未查见骨髓瘤细胞,血清和尿免疫固定电泳阴性,未发现软组织浆细胞瘤,骨髓中浆细胞<5%,评估病情为完全缓解(CR),改用PAD(硼替佐米、地塞米松、表柔比星)方案及鞘内注射治疗;12、13个月后监测微小残留病(MRD)均未见异常浆细胞(敏感度0.01%),19个月后MRD见0.56%异常浆细胞,脑脊液未见异常浆细胞,颅脑增强MRI示右侧鼻腔异常信号,通过鼻腔取病理诊断为(鼻腔)浆细胞骨髓瘤,免疫组化染色示:CD38(+),CD138(+),Lλ(+),κ(-)。予RVD(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)方案及鞘内注射治疗;随后定期行RVD方案化疗,22个月后MRD见0.01%异常浆细胞;25个月后复查颅脑增强MRI提示右侧鼻腔异常信号较前范围增大,MRD见3.01%异常浆细胞,改用BVD(地塞米松磷酸钠、硼替佐米、苯达莫司汀)方案化疗;27个月后MRD见0.02%异常浆细胞;28个月后患者出现多个皮下结节,最大者位于右前臂,直径约4~5 cm,无触痛,活动度可,超声检查示右上肢、左上肢及右下肢皮下有低回声结节,行右上臂近肘窝处包块穿刺术,取组织进行病理检查诊断为皮下浆细胞肿瘤,符合多发性骨髓瘤,免疫组化结果:CD38(+),CD138(+),Lλ(+),κ(-),再次予VDT-PACE方案化疗;29个月后患者于家中去世,未进行尸检,具体死因不详。

讨 论

MM髓外病变的发病率逐年增加,据统计至2014年已达23.7%,通常累及肝脏、肺脏、淋巴结、胃肠道等器官^[2-3],中枢神经系统浸润较为少见,仅见于0.7%的MM患者,且预后极差,生存期多<6个月^[4]。中枢神经系统MM(CNS-MM)患者的神经症状有多种表现,往往与浸润的部位有关,常见症状包括视力改变(36%)、神经根病(27%)、头痛(25%)、意识混乱(21%)、

作者单位:250000 济南,山东第一医科大学 山东省医学科学院(陶昊);威海市中心医院肾内科(种南南);济南市章丘区人民医院血液科(张赵光);山东第一医科大学第一附属医院血液科(董琳)

通讯作者:董琳,E-mail:1448@sdhospital.com.cn

注:第一作者现在威海市中心医院血液淋巴瘤科工作

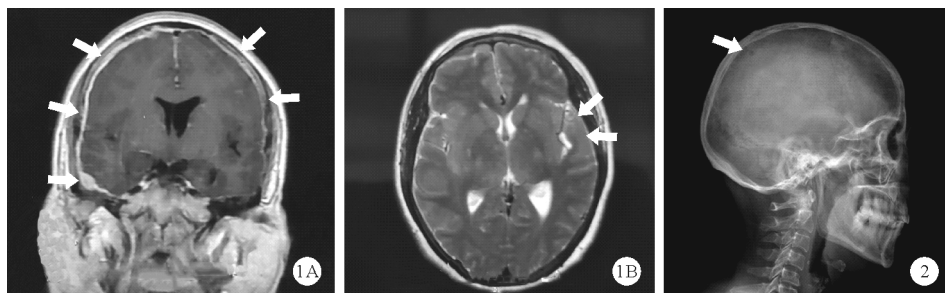


图1 2018年9月11日患者颅脑强化MRI检查结果(A:双侧大脑半球脑回增宽、脑沟变浅伴双侧硬膜下异常信号,如箭头所示;冠状面;B:左侧额部异常信号,如箭头所示;横断面) 图2 2018年9月19日患者头颅X线平片检查结果(颅骨内外板边缘欠清晰,可见少许小类圆形低密度影,如箭头所示;矢状面)

头晕(7%)和癫痫发作(6%)等^[5]。诊断要点:(1)相关神经症状表现;(2)影像学:脑膜强化、脑实质内病变、颅内浆细胞瘤、椎管内病变等;(3)病理学:脑脊液中发现浆细胞,流式细胞术证实单克隆性浆细胞和异常蛋白表达,蛋白电泳和游离轻链分析异常等。需要注意的是,颅脑增强MRI检查仍可能有10%的阴性率,一些如脑实质性浸润或硬脑膜孤立性改变的MM患者脑脊液中可能不会有浆细胞存在^[6]。

CNS-MM治疗困难,目前主要的治疗方法有药物化疗、鞘内注射、放射治疗、骨髓移植等^[7]。血脑屏障会阻碍药物的作用,需着重考虑药物的选择。蛋白酶体抑制剂中硼替佐米脑脊液渗透率约为5%,且鞘内注射可能对患者产生致命危险;马利佐米的脑脊液渗透率约为30%,部分患者应用马利佐米后有神经症状改善、脑脊液浆细胞减少等积极效果^[8-9]。在免疫调节类药物(IMiD)的动物实验中,泊马度胺脑脊液浓度为血浆浓度的39%~49%,沙利度胺约为30%~60%^[10]。人类核输出蛋白(XPO-1)特异性拮抗药物塞利尼索等也有较好的中枢渗透性^[11]。鞘内化疗可有效清除脑脊液中的浆细胞,如氢化可的松、甲氨蝶呤和(或)阿糖胞苷三联,部分文献指出该治疗方式可提高患者总生存期(OS)^[12]。对于局部浸润的患者建议局部放射治疗^[13]。既往有报道CNS-MM患者经过BCMA CAR-T治疗后髓外浸润情况改善,部分患者治疗后在脑脊液发现BCMA CAR-T细胞,证实其可有效跨过血脑屏障而发挥作用^[14]。ASCT对延长患者生存时间的效果较好,ASCT后中位OS为19.2个月^[15]。

CD38特异性抗体Daratumumab在部分CNS-MM患者中有显著活性,可穿过血脑屏障,清除脑脊液中的浆细胞。Bcl-2抑制剂Venetoclax在慢性淋巴细胞白血病(CLL)治疗中被证实可穿过血脑屏障。其他药物如BCMAxCD3双抗、BRAV600E激酶选择性抑制剂Vemurafenib、SLAMF7单抗Elotuzumab、CD38单抗Isatuximab等对CNS-MM也有着潜在作用^[13]。

总之,CNS-MM通常进展迅速,临床医生应充分认识到其特点,尽早地诊断能使患者获益更多。CAR-T及其他生物制剂的临床试验提示了更多的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J]. 中华内科杂志,2022,61(5):480-487.
- [2] 杜建华,庄俊玲. 髓外病变——多发性骨髓瘤的另一面[J]. 临床内科杂志,2021,38(12):797-800.
- [3] 范晓艳,王勿秋,余永武. 多发性骨髓瘤引发淀粉样管型肾病一例[J]. 临床内科杂志,2023,40(6):396-397.
- [4] Paludo J, Painuly U, Kumar S, et al. Myelomatous Involvement of the Central Nervous System[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016, 16(11):644-654.
- [5] Jurczynszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice[J]. Am J Hematol, 2016, 91(6):575-580.
- [6] Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature[J]. Eur J Haematol, 2008, 80(1):1-9.
- [7] 王莹,徐开林. CAR-T治疗多发性骨髓瘤的进展[J]. 临床内科杂志,2022,39(9):589-593.
- [8] Badros A, Singh Z, Dhakal B, et al. Marizomib for central nervous system-multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2017, 177(2):221-225.
- [9] 王科,苏梅芳,王萌,等. 硼替佐米不同给药途径治疗多发性骨髓瘤的疗效及其与周围神经病变的相关分析[J]. 临床内科杂志,2022,39(12):846-847.
- [10] Li Z, Qiu Y, Personett D, et al. Pomalidomide shows significant therapeutic activity against CNS lymphoma with a major impact on the tumor microenvironment in murine models[J]. PLoS One, 2013, 8(8):e71754.
- [11] Crespo M, Carabia J, Jiménez I, et al. XPO1 inhibition by Selinexor synergizes with BCR inhibition, blocks tumor growth and prolongs survival in a bioluminescent animal model of primary central nervous system lymphoma[J]. Blood, 2016, 128(22):463.
- [12] Egan PA, Elder PT, Deighan WI, et al. Multiple myeloma with central nervous system relapse[J]. Haematologica, 2020, 105(7):1780-1790.
- [13] 罗子怡,周芙玲. 2019年美国国立综合癌症网多发性骨髓瘤诊治的指南更新解读[J]. 临床内科杂志,2020,37(1):71-72.
- [14] Wang T, He T, Ma L, et al. Clinical Outcomes of BCMA CAR-T Cells in a Multiple Myeloma Patient With Central Nervous System Invasion[J]. Front Oncol, 2022, 12:854448.
- [15] Quach H, Ryan G, Ganju V, et al. Effective treatment of leptomeningeal multiple myeloma with total craniospinal irradiation supported by second allogeneic donor stem cell infusion[J]. Bone Marrow Transpl, 2005, 35(4):423-424.

(收稿日期:2022-05-12)

(本文编辑:高婷)