

具有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白血症的诊治

徐双

单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy , MG)是由克隆浆细胞异常增殖引起的一组疾病，其特征为血中出现单克隆免疫球蛋白（MIg）或其多肽链亚单位，即“M”蛋白。

多种疾病可产生单克隆免疫球蛋白

MG

多发性骨髓瘤(MM)

原发性巨球蛋白血症 (WM)

原发性系统性淀粉样变性 (AL)

不明意义的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS)

轻链沉积病 (LCDD)

POEMS综合征

.....

- 意义未名的单克隆免疫球蛋白血症
(Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS):
血液中出现单克隆免疫球蛋白而临床上无恶性浆细胞病表现的一组疾病。
- 既往因其没有任何临床症状又称为良性单克隆丙种球蛋白血症。

- **MGUS诊断标准:**

- 血清M蛋白浓度 < 30g/L
- 骨髓中浆细胞 < 10%
- 没有由浆细胞异常增殖所导致的终末器官损伤，如**CRAB**(高钙血症、肾功能不全、贫血、骨质破坏)。
- 以上三条必须全部满足。

- 最近研究表明：**MGUS**为一些恶性肿瘤的过渡阶段,并依据其产生的**Mlg**类型对其进行分类。



- 分类的意义在于强调三种亚型具有各自的中间阶段及进展特点，在形态学特点及终末器官损害的表现上也存在差异。
- **IgM型MGUS**多进展为原发性巨球蛋白血症，仅有极少数会进展为**IgM型SMM**及**IgM型MM**。
- **非IgM型MUGS**则会进展为**MM**或其他浆细胞疾病。

- 在临床工作中，常会遇到这样一种情况，某个病人血液中存在单克隆免疫球蛋白，但达不到骨髓瘤或淋巴瘤的诊断标准，却有肾损害，并且该肾损害是由MIg的病理生理作用所导致的，这样的病人即不能诊断为骨髓瘤也不能诊断为淋巴瘤及MGUS。

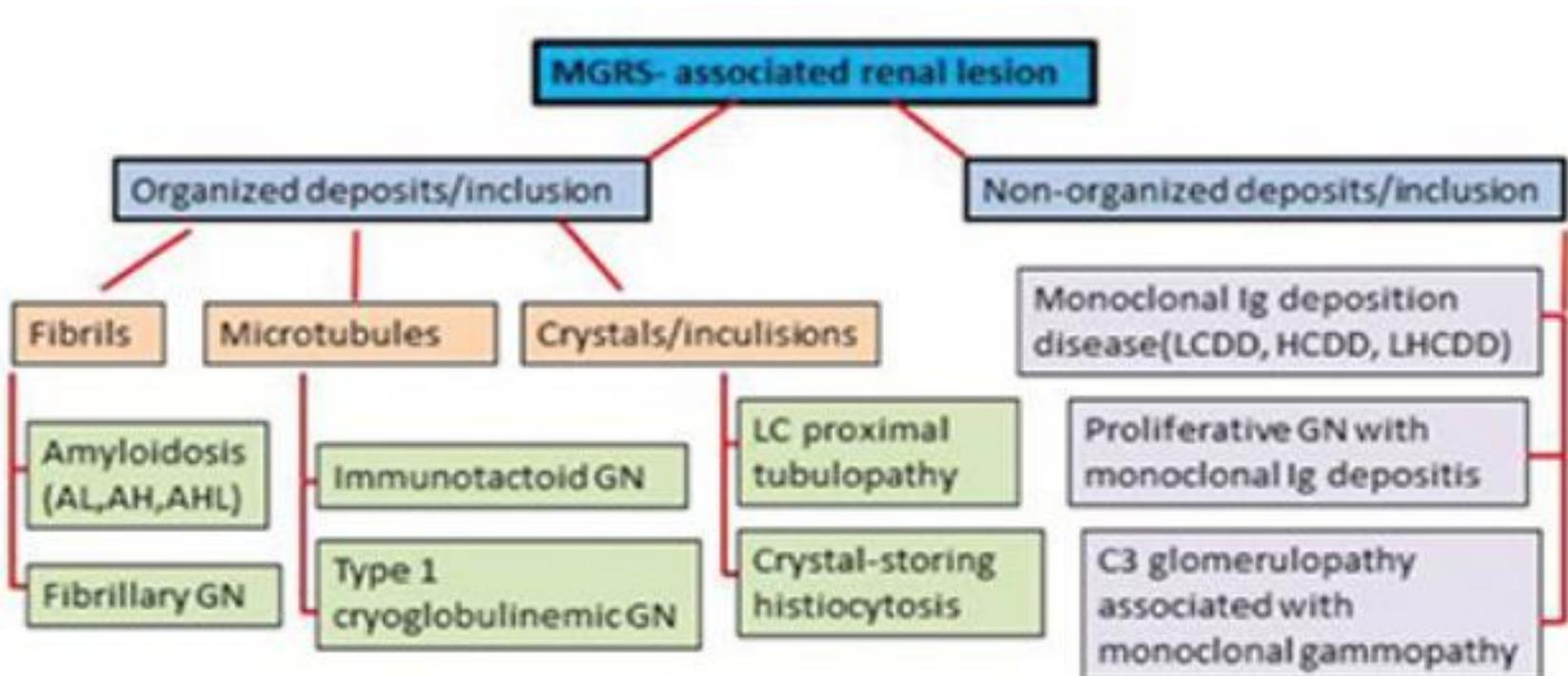
- **2012年**，国际肾脏病与单克隆免疫球蛋白病研究组将此种情况定义为单克隆免疫球蛋白相关肾损害（**Monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS**）：现阶段 **B** 细胞克隆暂时无恶变的风险，肾脏损害及临床表现与 **B** 细胞克隆的增殖无直接相关，而与其 **Mlg** 沉积或 **Mlg** 参与的其它机制可能相关。诊断 **MGRS** 时应排除高血压和糖尿病等导致的肾脏损害。

- 澳大利亚normann steiner等一项研究表明：
- 2935位MGUS患者中，44位应诊断为MGRS（1.5%），MGRS患者与MGUS患者比较更易转化为MM(18%vs3%)，MGRS进展的中位时间为18.8年，而MGUS为23年，因此对于MGRS患者更应小心监测并在专业机构治疗。
- Normann Steiner et al, Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to the multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. Oncotarget, 2018, VOL9(No.2), 2344-2356

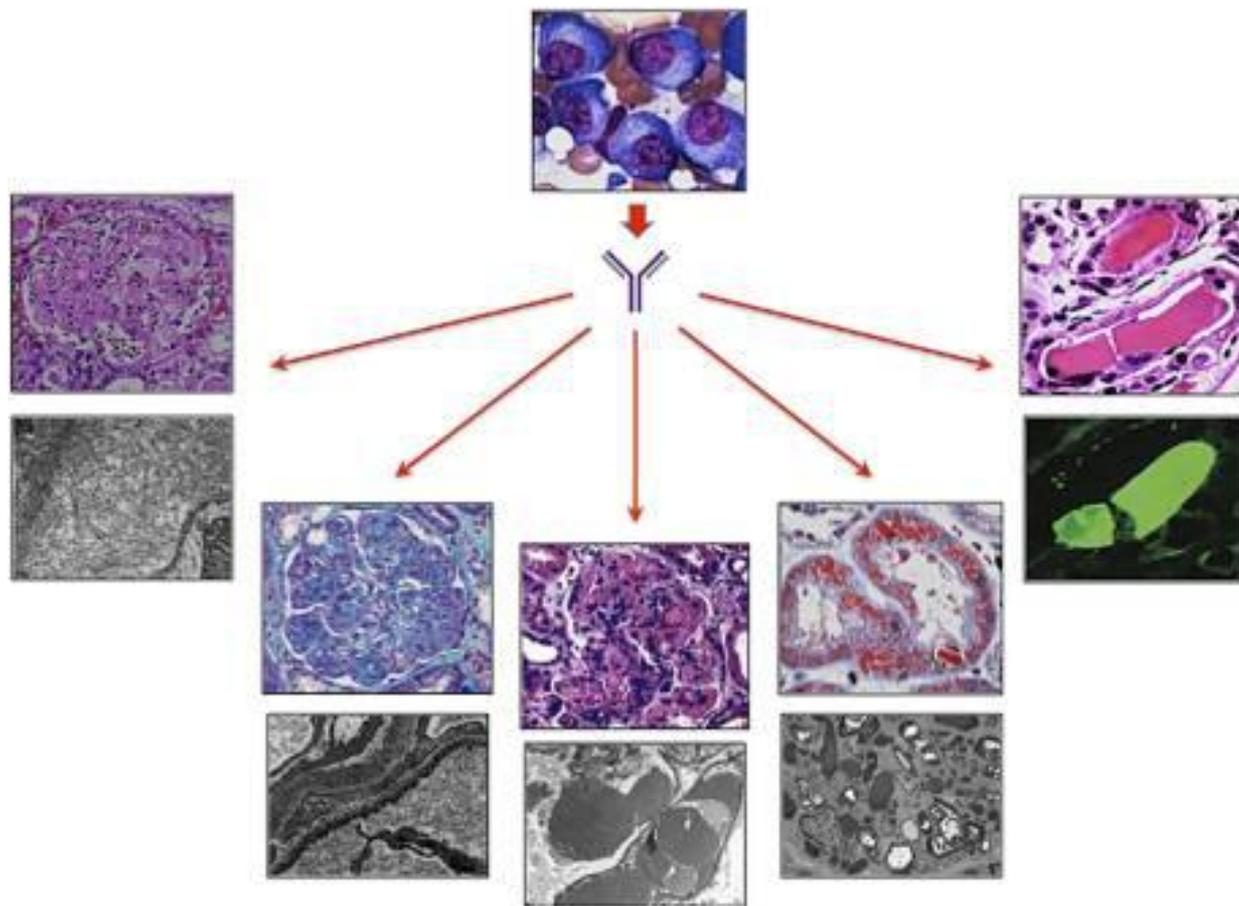
- 单克隆免疫球蛋白病肾损害的分类

直接机制	
肾小球受累	伴 Mlg 沉积的增生性肾小球肾炎、免疫管状肾小球病、纤维样肾小球病
肾小管受累	管型肾病、轻链相关近端肾小管病
肾小球、肾小管及血管受累	淀粉样变性、单克隆免疫球蛋白沉积病
其他	结晶体储积性组织细胞增多症
间接机制	
肾小球受累	C3 肾小球病(致密物沉积病和 C3 肾小球肾炎)
血管受累	非典型溶血尿毒综合征

- 或是按其有无沉积物来进行分类



• 单克隆免疫球蛋白所致肾损伤



- 从左至右依次为光镜下淀粉样变性及电镜下的原纤维，轻链沉积病光镜图谱及电镜下颗粒沉积，光镜下2型冷球蛋白血症肾炎及电镜下毛细血管襻的组织沉积物，轻链相关近端肾小管病及电镜下细胞质内结晶，光镜下管型肾病及免疫荧光染色的 λ 轻链阳性的管型

- **MGRS**诊断:

- 血液、尿液、组织、器官中检出MIg。

- 血、尿蛋白电泳，免疫固定电泳，血清游离轻链测定.

- 必须明确单克隆免疫球蛋白与肾脏病变之间的关联。

- 肾脏活检病理检查，包括光镜、免疫荧光、电子显微镜检查等。

- 排除MIg相关的血液系统疾病，肾脏原发疾病，及可能导致肾脏疾病的全身性疾病。

- 诊断MGRS需注意：
 - MGRS的诊断需要肾内科医生的帮助，需要通过肾脏穿刺明确是重链还是轻链的限制性表达，尤其是轻链的限制性表达，才可以诊断。
 - 另一方面就是鉴别诊断，患者可能存在不同的情况，例如MGRS合并肾脏损伤，其肾脏损伤可能是糖尿病引起的，可能是高血压引起，或是MGUS合并糖尿病或高血压引起的肾脏损伤，是两种疾病。

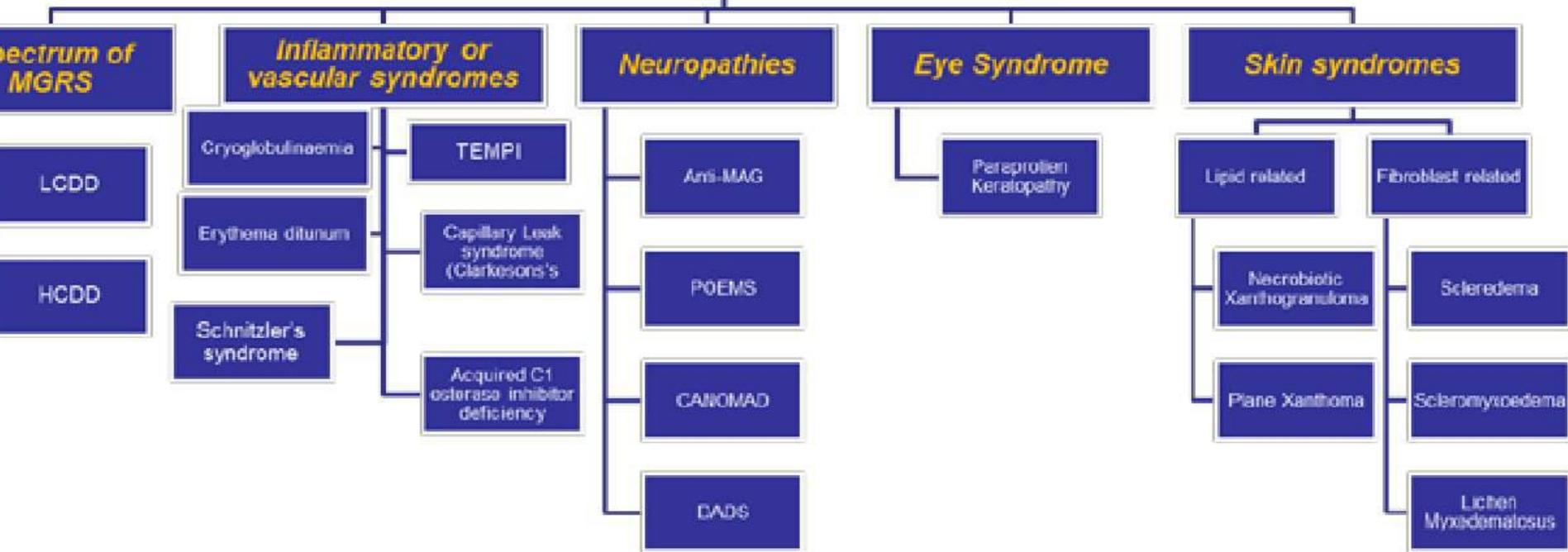
- **MGRS**的治疗目前还没有统一的方案.
- 有必要明确克隆来源是**B**细胞还是浆细胞。如果克隆来源于**B**细胞，就要针对**B**细胞进行治疗，例如利妥昔单抗；如果克隆来源于浆细胞，就要选择像硼替佐米这样的药物；如果无法区分是**B**细胞克隆还是浆细胞克隆，建议选择可以兼顾**B**细胞和浆细胞的药物，如：苯达莫司汀、环磷酰胺。

• 展望

- 疗效评估：未来关于疾病的甄别将会更加明确，但是治疗及疗效评估如何进行还没有统一的标准。
- 新药应用：伴随着一系列新药的问世，包括针对浆细胞来源的蛋白酶体抑制剂、新型免疫抑制剂等；以及针对淀粉样物质的单克隆抗体等，将可能给**MGRS**的治疗带来新的突破。

- 新的问题：
 - **50岁以上人群MGUS发病率约为3%~4%，绝大多数病人在转化为多发性骨髓瘤或巨球蛋白血症等恶性浆细胞疾病前，会有很长一段“癌前病变”时间，即MGUS阶段，血液中的Mlg会对全身各器官造成一定损伤，那么临床上对于这些情况就不能只诊断为MGUS，除了上面提到的MGRS,可能还会有MGNS(MGUS伴神经系统损伤)，MGCS(MGUS合并心脏损伤)等等**

MGUS associated diseases



- 对于MGUS，我们可以有更多发现