

多发性骨髓瘤伴中枢神经系统浸润 1 例并文献复习

李陈芃, 翟志敏, 陶千山, 张家奎, 方慧子, 沈元元

(安徽医科大学第二附属医院血液科、安徽医科大学血液病研究中心, 安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者并发中枢神经系统(CNS)浸润的临床特点, 提高对该病的认识。方法 收集 1 例 MM 伴中枢神经系统浸润患者的临床资料, 并结合文献进行分析和总结。结果 65 岁女性患者, 1 年半前行血常规、生化、免疫固定电泳、颈椎 CT、骨髓细胞学等检查确诊为 MM。予以两个疗程化疗后达完全缓解, 巩固治疗两个疗程后出现复发, 再次予化疗后出现头晕、视物旋转等神经系统症状, 完善磁共振成像(MRI)检查示颅内占位性病变, 性质不能明确。经多学科会诊考虑腰椎穿刺术有诱发脑疝的巨大风险, 患者无手术禁忌, 行颅内肿块切除和病理活检确认为浆细胞性肿瘤, 明确诊断为 MM 伴中枢神经系统浸润。术后予以辅助全身化疗, 疗效不佳, 确诊骨髓瘤侵犯中枢 4 个月后死亡。结论 MM 伴中枢神经系统浸润临床表现多样, 对于存在高危因素并出现神经系统症状的 MM 患者, 应警惕 MM 侵犯中枢神经系统的可能。

关键词:多发性骨髓瘤; 中枢神经系统浸润; 颅内占位

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.035

One case of multiple myeloma with central nervous system infiltration and literature review

LI Chenpeng, ZHAI Zhimin, TAO Qianshan, ZHANG Jiakui, FANG Huizi, SHEN Yuanyuan

(Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital, Hematologic Diseases Research Center, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical characteristics of multiple myeloma with central nervous system infiltration and to improve the understanding of the disease. **Methods** The clinical data of one case diagnosed as multiple myeloma with central nervous system infiltration were selected and analyzed by the relevant literature. **Results** The female patient was 65 years old, diagnosed with multiple myeloma through the tests of blood routine, biochemistry, immunofixation electrophoresis, thoracic vertebra CT and bone marrow hematology a year and a half ago. The patient achieved complete remission after two courses of chemotherapy, yet relapsed after two courses of consolidation therapy, and felt dizziness and visual rotation when the additional chemotherapy was over. The result of MRI revealed intracranial lesions whose character was not clear. The multidisciplinary consultation considered the huge risk of cerebral hernia induced by lumbar puncture. The patient had no surgical contraindications, so the intracranial lesions were resected, and the pathological results indicated plasma cell tumor. Therefore, the patient was diagnosed as multiple myeloma with central nervous system infiltration. Adjuvant systemic chemotherapy was employed after operation, which had poor efficacy, and the patient died after four months when myeloma invaded the central nervous system. **Conclusions** The clinical manifestations of multiple myeloma with central nervous system infiltration varied, for the MM patients with high risks and emergence of neurological symptoms, the possibility of MM invading the central nervous system should be considered.

Key words: Multiple myeloma; Central nervous system; Intracranial space occupying

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性增殖性疾病, 好发于老年人, 可引起骨骼破坏、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等一系列临床表现^[1]。MM 常见的神经系统并发症主要为脊髓压迫和周围神经病变, 发生中枢神经系统(CNS)浸润极为少

见^[2]。现将近期诊治的 1 例 MM 伴 CNS 浸润患者资料进行回顾性分析和总结, 并结合文献进行复习, 以提高临床医生对 MM 合并 CNS 浸润时的认识和诊疗水平。

1 病例资料

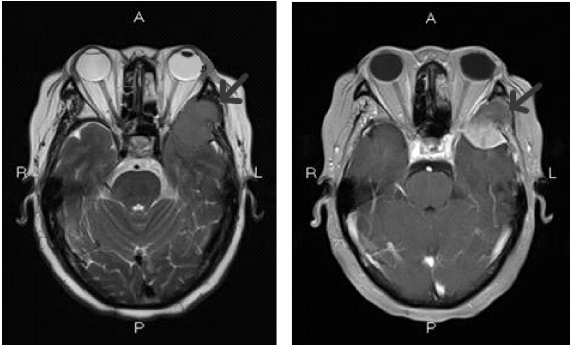
女性患者, 65 岁, 汉族, 因“右肩背部疼痛, 加重伴右上肢麻木”于 2015 年 7 月就诊安徽医科大学第二附属医院血液科, 入院时阳性体征为颈胸交

界处棘突压痛(+)，查血示白细胞减少($3.52 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)、中度贫血($75 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)，白蛋白减低($31.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)、球蛋白升高($105.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)， β_2 微球蛋白升高($6.06 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、肌酐正常($49 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。血尿免疫固定电泳示免疫球蛋白 G- κ (IgG- κ) 单克隆条带。颈胸部三维 CT 示胸椎和肋骨多发骨质破坏伴部分病理性骨折及局部软组织肿块。骨髓细胞学提示幼稚浆细胞为 28.7%，骨髓免疫分型提示可检测到 32% 表型为 CD38 + CD138 + CD19 - CD56 + CD45dim 的异常浆细胞，未见染色体异常。依据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》^[3] 诊断为 MM 的 IgG- κ 型 III 期 A 组 (ISS 分期)。确诊后在支持对症治疗的基础上，开始予以 VTD 方案 (硼替佐米每疗程总量为 $5.2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，沙利度胺 100 mg 每日 2 次，地塞米松 20 mg 第 1~4 天和第 9~12 天) 化疗，患者临床症状明显好转，化疗结束 1 个月后复查骨穿，骨髓细胞学示幼稚浆细胞约 3.9%，继续予以 VTD 方案化疗，后复查骨髓细胞学示幼稚浆细胞为 1%，血尿免疫固定电泳为阴性，根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》^[3] 评估患者原发病完全缓解。

患者右上肢麻木加重，并出现其余肢体麻木感，不伴有运动异常，考虑与使用沙利度胺、硼替佐米等药物有关，为避免患者四肢麻木进一步加重，遂将化疗方案调整为 CAD 方案 (环磷酰胺 1.2 mg 第 1 天，阿柔比星 10 mg 第 1~4 天，地塞米松 20 mg 第 1~4 天)，巩固治疗两个疗程后再次复查骨髓细胞学示幼稚浆细胞约占 5.7%，考虑 MM 复发，再次予以 VTD 方案化疗。化疗结束后半个月患者出现头晕、视物旋转伴恶心感，查体主要阳性体征为两侧季肋部压痛(+)，神经系统查体未见病理征，再次复查骨髓细胞学示幼稚浆细胞约占 12.5%，临床考虑为脑梗死或脑出血可能，MM 颅内浸润以及新发颅内第二肿瘤不能排除。后行磁共振成像 (MRI) 检查提示双侧大脑半球颅骨板障区多发占位，左侧蝶骨嵴外侧为著，邻近脑组织受压 (图 1)，排除脑梗死和脑出血，但颅内肿块性质不能明确，神经外科会诊后考虑腰椎穿刺术有诱发脑疝的巨大风险，且单纯依靠脑脊液检查阳性率偏低，对判断肿块性质价值不大，当时患者无开颅手术禁忌证，认真讨论后决定在全麻下行“左额颞入路颅内外沟通肿瘤切除术”，术中见肿瘤位于

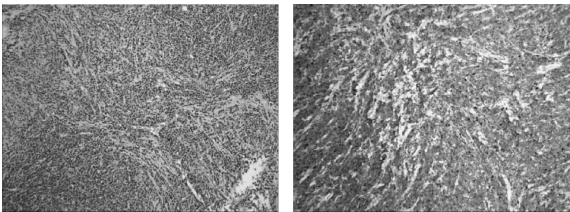
跨颅内外于左侧颞骨、蝶骨嵴及中颅底等部位生长，将肿块组织近全切除后送病理活检示：符合浆细胞骨髓瘤 (图 2)。免疫组化标记：CD20 -、CD3 -、PAX - 5 -、CD138 +、CD79 α +、MUM-1 +、CD56 +、EMA 部分 +、CD30 -、CD10 -、Bcl - 6 -、MPO -、CD117 -、CD34 -、Ki-67 (70% +)。最后明确诊断为 MM 伴 CNS 浸润。

术后患者神经系统症状好转，但出现全身多发骨痛，胸腰部影像学检查示多发肋骨、胸腰椎及髂骨骨质破坏伴周围软组织影浸润，考虑原发病进展伴有多处髓外浸润，为控制病情采用 VCD 方案 (硼替佐米 $1.7 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 每周 1 次、地塞米松 40 mg 第 1~4 天和第 9~12 天、环磷酰胺 1.2 g 第 1 天) 化疗，同时将沙利度胺加量至 $250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (早 150 mg，晚 100 mg)，治疗结束后患者骨痛较前有所好转，1 个月后继续予以 VCD 方案化疗。2016 年 8 月因咳嗽咳痰、四肢抽搐伴意识障碍入院，考虑患者原发病进一步进展，患者家属放弃治疗，出院后死亡。



注：双侧大脑半球颅骨板障区多发占位，左侧蝶骨嵴外侧为著，邻近颞叶受压，颅骨多发囊状低密度骨质破坏。

图 1 MRI 影像学图



HE 染色

CD138 标记

图 2 颅内肿块病理活检及组化染色图 (符合浆细胞骨髓瘤)

2 讨论

血液系统恶性疾病常发生髓外浸润，如白血病可侵犯 CNS、睾丸等，但骨髓瘤细胞通常局限于骨

髓微环境,较少发生髓外转移,在新诊断患者中约为 6% ~ 8%,在复发或难治的患者中占 10% ~ 30%^[4],其中发生 CNS 浸润更为罕见,国外报道发病率为 1.1%^[5-6],国内报道发病率略高于国外,约 1.8% ~ 2.5%^[7-8]。目前,MM 患者发生 CNS 浸润的确切机制尚不清楚,多数学者认为可能有两种途径:(1)血行播散;(2)邻近的浆细胞瘤直接浸润蔓延,前者多见于浆细胞白血病^[9]。此外,亦有研究发现,CD56 的表达下调可能与骨髓瘤浸润脑脊膜有关,其表达缺失可能有利于骨髓瘤细胞逃逸并迁入 CNS^[10-11]。有研究表明乳酸脱氢酶(LDH)升高及有髓外侵犯倾向的患者更可能出现 CNS 的浸润^[12-13]。本例患者 MM 病史 8 个月,初诊时即有骨质破坏区软组织肿块,有骨髓瘤髓外侵犯倾向,由于缺乏初诊时 LDH 资料,无法判断其出现 CNS 浸润是否与 LDH 程度有关。患者经化疗后达完全缓解状态,在巩固治疗期间出现骨髓瘤复发及 CNS 浸润,MRI 检查示双侧大脑半球颅骨板障区多发占位,颅骨多发骨质破坏,因此我们推测该患者是由于骨髓瘤细胞在骨髓内增殖而破坏骨皮质,透过骨膜直接浸润其表面组织并向颅内膨胀性生长或突破脑膜侵入脑组织继续生长而形成肿块。由于本例患者骨髓免疫表型及术后病理免疫组化均提示 CD56 阳性,因此其发生 CNS 浸润与 CD56 的表达是否有关仍需进一步探讨。

累及 CNS 的 MM 临床表现十分广泛,绝大多数为缺乏特异性的神经系统症状及体征,常见的有精神错乱、肢体软弱、头痛、视觉障碍、步态失衡、语言障碍、感觉异常等,这些表现可能是 MM 患者原来即伴有的神经系统并发症,亦可能为累及 CNS 后新出现的神经系统症候群^[14]。本例患者出现 CNS 浸润时表现为头晕、视物旋转伴恶心感,无特异性,MRI 示颅内异常信号,脑组织受压,提示上述表现与骨髓瘤细胞颅内生长形成肿块压迫脑组织有关。

发生 CNS 浸润时,脑脊液常规及生化检查多有异常,表现为压力增高,脑脊液中细胞数增多,LDH 及蛋白升高,但缺乏特异性,脑脊液细胞学检查找到异常浆细胞是诊断 MM 并发 CNS 浸润的重要依据^[6,9]。但国外亦有学者认为证实异常浆细胞为单克隆的浆细胞是必要的,他们认为一些感染性或非感染性疾病脑脊液中也可出现异常浆细胞,如脑膜炎、系统性红斑狼疮等^[15]。然而对于 MM 患者来

说,脑脊液中出现浆细胞增多,并伴有形态异常,仍可有力支持 CNS 浸润的诊断^[14]。颅内肿物病理活检是确诊 MM 并发 CNS 浸润的直接依据,但开颅手术风险较大,病理往往难以取得。此外,CT 和 MRI 在诊断 MM 侵犯 CNS 中有一定辅助价值。CT 和 MRI 可显示溶骨性损害、颅内占位、脑水肿或软脑膜浸润,其中 MRI 观察局限性或弥漫性软脑膜浸润更为敏感^[4]。在没有病理学及细胞学依据的情况下,影像学的动态变化与骨髓瘤病情相结合也可作为诊断 MM 并发 CNS 浸润的间接依据^[16]。在本病例中患者颅内压高行腰椎穿刺风险大,同时考虑颅内占位不能排除第二肿瘤可能,经多学科会诊讨论后最终直接行颅内肿块切除和病理活检确认为浆细胞性肿瘤,最后确诊为 MM 并发 CNS 浸润。

目前 MM 并发 CNS 浸润尚无标准治疗方案,传统的治疗方式包括全身化疗、局部放疗及鞘内注射,但效果均不理想。全身化疗主要应用能穿透血脑屏障的药物,常见的有大剂量糖皮质激素、环磷酰胺、沙利度胺和来那度胺^[17]。泊马度胺是继沙利度胺和来那度胺之后的第三代药物,已有报道称泊马度胺联合地塞米松可带来持续性 CNS 缓解^[18-19],但仍需大量前瞻性试验评估泊马度胺的疗效。亦有报道苯达莫司汀联合沙利度胺可达持续性缓解^[20]。近年来广泛用于 MM 治疗的蛋白酶体抑制剂硼替佐米由于其几乎不能通过血脑屏障,因而对于 CNS 侵犯的骨髓瘤患者作用很小,但亦有研究表明硼替佐米与化疗药有协同作用,可提高化疗药物的敏感性^[21]。除了系统性应用化疗药物抗骨髓瘤治疗,研究也证实了颅脑照射和鞘内注射可延长缓解持续时间^[22-23],但单纯鞘内注射或鞘内注射联合放疗的患者生存率低,因此需与全身化疗联合使用^[6]。但总体来说,MM 并发 CNS 浸润治疗效果差,病情进展快,中位总生存期 < 6 个月^[2]。本例患者确诊后因全身多处髓外转移尤其是腰骶椎周围软组织浸润存在鞘内注射及局部放疗的禁忌,遂采用全身化疗的方法,主要选用了沙利度胺、环磷酰胺、糖皮质激素等可以穿透血脑屏障的药物,同时亦应用了硼替佐米控制全身症状,但患者治疗反应不佳,确诊侵犯 CNS 4 个月后因原发病进展伴重症感染死亡。

综上所述,虽然 MM 并发 CNS 浸润发生率低,但其治疗效果差,预后不佳。因此对于存在 CD56

表达下调、LDH 升高、髓外侵犯倾向等高危因素并出现神经系统症状的 MM 患者应高度警惕 CNS 浸润的可能,早期诊断非常重要,以便尽早开始治疗,延长患者生存期。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:2442.
- [2] GOZZETTI A, CERASE A, LOTTI F, et al. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: A retrospective survey of 50 patients[J]. *Cancer*, 2012, 118(6):1574-1584.
- [3] 中国医师协会血液科医师分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(12):1066-1070.
- [4] TOUZEAU C, MOREAU P. How I treat extramedullary myeloma[J]. *Blood*, 2016, 127(8):971-976.
- [5] MARJANOVIĆ S, MIJUSKOVIĆ Z, STAMATOVIĆ D, et al. Multiple myeloma invasion of the central nervous system[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2012, 69(2):209-213.
- [6] JURCZYSZYN 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.
- [7] QU XY, FU WJ, XI H, et al. Clinical features of multiple myeloma invasion of the central nervous system in Chinese patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(11):1402-1406.
- [8] 袁渊,任胜男,马小龙,等. 多发性骨髓瘤髓外侵犯的 CT、MRI 表现[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(10):1891-1894.
- [9] FASEAS AB, MUWALLA F, BERRYMAN T, et al. Myeloma of the central nervous system: association with high risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations[J]. *Br J Haematol*, 2002, 117(1):103-108.
- [10] MARINI A, CARULLI G, LARI T, et al. Myelomatous meningitis evaluated by multiparameter flow cytometry: report of a case and review of the literature[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2014, 54(2):129-136.
- [11] 刘小军,王福旭,杨琳,等. 多发性骨髓瘤伴中枢神经系统浸润 1 例分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(3):742-745.
- [12] 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.
- [13] ABDALLAH AO, ATRASH S, SHAHID Z, et al. Patterns of central nervous system involvement in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(3):211-214.
- [14] LOPES DA SILVA R, COSTA I, PRATA M, et al. Plasma cell meningitis: a rare neurological complication of multiple myeloma requiring a high index of suspicion[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2011, 20(3):209-212.
- [15] NIEUWENHUIZEN L, BIESMA DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature[J]. *Eur J Haematol*, 2008, 80(1):1-9.
- [16] 王列样,温晓莲,白敏,等. 多发性骨髓瘤中枢神经系统浸润一例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2013, 22(4):244-246.
- [17] MUSCAL JA, SUN Y, NUCHTERN JG, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of thalidomide and lenalidomide in nonhuman primates[J]. *Cancer Chemother and Pharmacol*, 2012, 69(4):943-947.
- [18] MUSSETTI A, DALTO S, MONTEFUSCO V. Effective treatment of pomalidomide in central nervous system myelomatosis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(4):864-866.
- [19] 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.
- [20] NAHI H, SVEDMYR E, LERNER R. Bendamustine in combination with high-dose radiotherapy and thalidomide is effective in treatment of multiple myeloma with central nervous system involvement[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(5):454-455.
- [21] PATRIAREA F, PROSDOCIMO S, TOMADINI V, et al. Efficacy of bortezomib therapy for extramedullary relapse of myeloma after autologous and non-myeloablative allogeneic transplantation[J]. *Haematologica*, 2005, 90(2):278-279.
- [22] CHEN CI, MASI-H-KHAN E, JIANG H, et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(4):483-488.
- [23] LEE D, KALFF A, LOW M, et al. Central nervous system multiple myeloma - potential roles for intrathecal therapy and measurement of cerebrospinal fluid light chains[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3):371-375.

(收稿日期:2016-12-16,修回日期:2017-01-16)