

肾意义单克隆免疫球蛋白血症的诊治进展

陈飞, 黄仲夏

(首都医科大学附属北京朝阳医院西院, 北京 100043)

摘要:肾意义单克隆免疫球蛋白血症(MGRS)是 IKMG(国际肾病和单克隆免疫球蛋白病研究组)在 2012 年定义的一组单克隆免疫球蛋白相关肾损害的疾病,其克隆来源于低度增殖的 B 细胞或浆细胞克隆。研究发现其进展为多发性骨髓瘤(MM)的风险高于 MGUS,经过针对其相应克隆化疗后肾功能可得到改善。MGRS 不同于意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS),也不符合淋巴瘤或 MM 的诊断标准。2019 年 IKMG 发表了关于 MGRS 的诊断共识,提出对小于 50 岁存在 M 蛋白血症和无法解释肾脏疾病的患者,建议进行肾活检,以明确 MGRS 的诊断。关于 MGRS 的治疗决策应遵循包括血液学家、肾病学家和病理学家参与的多学科合作模式来制定,通常采用可以清除引起肾损害的单克隆 Ig 的 B 细胞或浆细胞克隆的靶向药物为基础的化疗,符合条件的患者造血干细胞移植治疗值得尝试。

关键词:肾意义单克隆免疫球蛋白血症;单克隆免疫球蛋白;肾损害;多发性骨髓瘤;意义未明单克隆丙种球蛋白血症

中图分类号:R733.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)02-0092-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.02.B003

Research Progress of the Diagnosis and Treatment in Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

CHEN Fei, HUANG Zhong-xia

(Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

Abstract: Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) is a group of monoclonal immunoglobulin (Ig)-associated renal lesions defined by International Nephrology and Monoclonal Immunoglobulin Disease Research Group (IKMG) in 2012. Clones of MGRS are derived from low proliferating B cell or plasma cell clones. Studies have found that the risk of progression to multiple myeloma (MM) is higher than that of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), and their renal function can be improved after treatment with anti-corresponding clones. MGRS does not meet the diagnostic criteria for lymphoma or MM. In 2019, IKMG proposed a diagnostic consensus on MGRS, suggesting that the diagnostic workup is recommended to determine the diagnosis of MGRS, for patients younger than 50 years with monoclonal M proteinemia and unexplained kidney disease, especially for renal biopsy, it is essential for the diagnosis of MGRS. There is currently no consensus on the treatment of MGRS. However, treatment decisions should be based on a multidisciplinary model of cooperation involving hematologists, nephrologists, and pathologists. It is commonly used to protect kidney function and prevent recurrence for targeted chemotherapy that removes B cells or plasma cell clones of monoclonal Ig that cause kidney damage. In eligible patients, hematopoietic stem cell transplantation therapy is worth trying.

Subject words: monoclonal gammopathy of renal significance; monoclonal immunoglobulin; renal injured; multiple myeloma; monoclonal gammopathy of undetermined significance

多发性骨髓瘤(MM)是恶性浆细胞肿瘤,其常见临床表现为血钙增高(C)、肾损害(R)、贫血(A)、骨损害(B)等 CRAB 症状,又称为症状性 MM^[1]。意义

未名的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)是一种低度增殖的浆细胞病,因为无症状,偶尔被发现,往往确诊前有 10 年左右的单克隆免疫球蛋白(Ig)升高病史^[2]。Kyle 等^[3-4]多年跟踪研究后发现, MGUS 为 MM 或淋巴瘤的前驱阶段,每年以 1%~2% 的速度向症状性 MM 发展。当单克隆 Ig 损伤肾脏,引起蛋白尿或血清肌酐升高时,这种 M 蛋白相关的肾损害与 MGUS 相比,在病理上有其独特的特征^[5]。需要恰当

基金项目:北京市卫生和计划生育委员会科技成果和适宜技术推广项目(2018-TG-07);北京市石景山区专业建设项目重点医疗支持(20170006)

通信作者:黄仲夏,主任医师,教授;首都医科大学附属北京朝阳医院西院血液与肿瘤科,北京市石景山区京原路 5 号(100043);E-mail:huangzhongxia@sina.com

收稿日期:2019-08-14; **修回日期:**2019-09-26

地描述此类疾病,并将其从 MGUS 中独立出来^[6],由此提出了肾意义单克隆免疫球蛋白血症(MGRS)的概念。

1 肾意义单克隆免疫球蛋白血症(MGRS)概念的提出和意义

MGRS 是国际肾病和单克隆免疫球蛋白病研究组(IKMG)在 2012 年定义的一组单克隆免疫球蛋白(Ig)或 M 蛋白相关肾损害的疾病^[6]。在 MGRS 中,其低水平的单克隆 Ig 多由低度增殖的 B 淋巴细胞或浆细胞克隆分泌,造成特殊的肾损害病理类型,不符合 MM 或 B 细胞淋巴瘤的诊断^[7-8]。这一概念的提出对血液学、肾脏学和病理学有着深刻的影响。MGRS 之所以作为一个特殊的疾病群,其原因可能有以下几个方面:首先,其发病率和死亡率呈现越来越高的趋势;其次,MGRS 通常可通过针对其相应增殖性克隆治疗后得到改善。但值得注意的是,目前在临床上 MGRS 的诊断常被忽视而延误治疗^[8]。

2 MGRS 的发病机制

MGRS 的肾损害是单克隆 Ig 沉积或其作为自身抗体活性的结果^[6],其沉积可导致肾小球或肾小管疾病,也可两者同时受累。由重链和轻链组成的分子量较大的单克隆 Ig 分子不能通过肾小球毛细血管壁屏障,导致在肾小球沉积,引起肾小球炎症,如免疫触须样肾小球病(ITG)等肾小球病变。部分由免疫球蛋白轻链(LC)组成的低分子量单克隆 Ig,可通过肾小球滤过膜主要导致小管病变,引起包括容易合并 Fanconi(范可尼综合征)的轻链近端肾小管病(LCPT)。以微管结构沉积的主要为 I 型冷球蛋白血症、II 型冷球蛋白血症和 ITG^[5-7]。大多数 MGRS 的肾活检中发现有组织沉积的肾小球病,以原纤维形式沉积,主要见于轻链淀粉样变性(AL)。在 AL 中,从错误折叠的蛋白质开始到纤维前体聚集体的形成是一个复杂的过程,电子显微镜下,AL 蛋白沉积物由刚性、非分支的 10~12nm 宽的原纤维形成。其 AL 分子伴侣蛋白具有独特的蛋白质组学标记,如血清淀粉样蛋白 P(SAP)在 AL 沉积物中无处不在。AL 病理一旦被触发,进展非常迅速;AL 原纤维即使

在其浓度很低的情况下,其病理过程仍将继续^[9-10]。

单克隆 Ig 可以作为补体因子 H 的微抗体,对补体调节系统产生直接影响;另外,补体因子 B(CFB)是 C3 转化酶的组分,单克隆 Ig 可作为 CFB 的自身抗体,作用于 CFB 而增加了 C3 转化酶的半衰期,导致补体旁路的过度激活等机制,而引起 C3 肾小球肾炎等^[11-12]。

免疫球蛋白轻链(LC)在骨髓瘤肾损害中起着重要作用,过多的未被重吸收的 LC 在远端肾小管阻塞形成的管型肾病为骨髓瘤肾病的主要病理类型^[13]。LC 可以刺激肾小管上皮细胞过度产生 TGF- β 1,诱发肾间质纤维化,通过激活核转录因子 κ B(NF- κ B)等途径实现^[10,12-13]。

3 病理类型和临床表现

3.1 原发性轻链淀粉样变性

轻链淀粉样变性(AL)是一种危及生命的克隆性浆细胞病,最常见的是分泌 λ 型 LC^[14]。临床表现早期有乏力、体重下降等非特异性表现。确诊时最常见的临床表现有蛋白尿、肾病综合征,伴或不伴肾功能不全、心功能不全,周围神经病变,可出现收缩期血压下降。此外,尚有腕管综合征、皮肤黏膜损害和巨舌等表现^[10]。

本病主要诊断依据为临床表现和组织病理学检查。特征性的出血性皮疹伴多系统损害,尤其不明原因的心脏受累、蛋白尿和肝大应考虑本病^[10]。病理诊断 AL 的金标准:(1)诊断主要依赖组织病理学检查:淀粉样蛋白质为一组刚果红染色阳性的物质,表现为普通光学显微镜下呈无定形的均匀的嗜伊红着色,偏振显微镜下呈特异的苹果绿色荧光双折射。(2)淀粉样蛋白质的物质主要为 LC,因此,需要免疫组化或血清游离轻链等证实。(3)有条件者行激光微切割及蛋白质谱(LDM/MS)检查,以进一步确定淀粉样变物质的成分^[10,14-15]。

3.2 轻链沉积病(LCDD)

本病多发于中、老年人,是一种浆细胞异常增生性疾病。是由于异常的浆细胞产生过多的轻链,而重链的合成相应减少,一旦免疫球蛋白轻链在全身组织中沉积,引起相应的临床表现即为轻链沉积病,病因尚不清楚,80%的 LCDD 患者致病轻链为 κ 链。与

AL类似, LCDD 的临床表现会随着单克隆 Ig 在器官沉积的部位及程度的不同而相同, 肾脏受累时常有明显的肾小球病变, 半数以上患者表现为肾病综合征, 伴有高血压和肾功能不全, 伴或不伴有镜下血尿, 其特点是肾功能不全明显且出现早, 并呈快速进展趋势。诊断需要肾活检, 可见典型的沿管状基底膜的线性非晶态 LC 沉积^[7, 11-12]。

3.3 冷球蛋白血症

冷球蛋白血症以青年人及中年人多见, 女性较男性略多。寒冷条件刺激下免疫球蛋白凝固并沉积于全身中小血管而引发血管炎性疾病。当患者遇寒冷体表温度降低, 肢端血管中的冷球蛋白发生沉淀, 堵塞了毛细血管, 并使血管痉挛或发生缺血性坏死。根据冷球蛋白在 4℃ 沉淀, 25℃~30℃ 聚合, 37℃ 溶解的特性进行冷球蛋白测定。肾组织活检特征是膜增生或毛细血管内增生性肾小球肾炎伴微管结构沉积。常见于原发性巨球蛋白血症、MM、淋巴细胞增殖性疾病或少数自身免疫性疾病。(1) 单克隆型冷球蛋白血症(I型): 免疫球蛋白中以 IgM 最多见, 依次为 IgG、IgA 及轻链蛋白, 补体 C4 浓度较补体 C3 明显降低。肾脏表现在 IgG I 型冷球蛋白中更常见^[11-12, 16]。(2) 单克隆-多克隆型冷球蛋白血症(II型): 此种单克隆免疫球蛋白多为 IgM, 其次为 IgG 及 IgA, 构成混合冷球蛋白免疫复合物, 与多克隆免疫球蛋白相关, 血清补体水平不断下降, 与慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染相关^[14, 17-19]。

3.4 POEMS 综合征

POEMS 综合征是一种与浆细胞病有关的多系统病变, 临床上以多发性周围神经病(polyneuropathy)、脏器肿大(organomegaly)、内分泌障碍(endocrinopathy)、M 蛋白(monoclonal protein)血症和皮肤病变(skin changes)为特征, 取各种病变术语英文首字母组合命名为 POEMS 综合征。通常以血管和肾小球血栓性微血管病为特征, 目前认为与血管内皮生长因子(VEGF)、前炎症细胞因子、基质金属蛋白酶(MMP)、以及 HHV-8 感染有关, 血中升高的 VEGF 检测水平有利于 POEMS 综合征的诊断^[18-19]。由于本病少见, 以下是国内提出的标准可作为参考: (1) 多发性周围神经病变; (2) 有脏器肿大(肝脾大多见); (3) 有内分泌病; (4) 有 M 蛋白或浆细胞瘤; (5) 有皮肤病变; (6) 有骨硬化病变。上述几项中, M 蛋白和周围神经病两项是主要诊断标准, 其余为次要

标准。有研究报告提出骨硬化病变、Castleman 病和视盘水肿也属于次要诊断标准; 典型病例具有上述五项病变, 诊断 POEMS 综合征必须具有两项主要诊断标准及至少一项次要标准。

3.5 链近端肾小管病(LCPT)

是以单克隆 Ig 轻链蓄积于近端肾小管上皮导致肾小管损伤的一类疾病, 几乎所有的 LCPT 病例都与 κ 轻链有关^[12, 20-21]。Stokes 等^[22]报道 45 例 LCPT 患者, 其中结晶型 40 例(87%), 有 17 例(38%)具有范可尼综合征(FS)的一种或多种特征。大多数 LCPT 患者有蛋白尿(98%)和/或肾功能不全(83%), 可以合并 FS 的临床表现。后者是一种单克隆 k-LCs 晶体聚集导致近端肾小管功能普遍受损的疾病, 可导致蛋白尿、氨基酸尿、低磷血症、低尿酸血症、肾糖尿、近端肾小管酸中毒。其他肾外表现在典型的 FS 中不存在^[22-23]。

4 IKWG 关于 MGRS 的诊断共识和鉴别诊断

4.1 2019 年 IKMG 关于 MGRS 的诊断共识

与单克隆 Ig 相关疾病的临床谱很广泛, 最常见的是单克隆 Ig 或其组分的肾沉积的结果。MGRS 是一组与单克隆 Ig 相关的发病机制、病理改变、临床表现和转归不尽相同的肾脏损害疾病(见附表 1)。临床上迫切需要建立由循证医学支持的关于该类疾病的诊断流程。在怀疑 MGRS 患者中, 必须进行血清和尿液蛋白电泳、免疫固定电泳和血清游离轻链测定一整套检查以评估单克隆 Ig, 并结合骨髓系列检查和淋巴结或组织活检等检查, 排除 B 细胞淋巴瘤和(或) MM。为了准确地诊断肾脏疾病, 在大多数情况下需要具有详细的肾活检病理检查, 以识别单克隆 Ig 的组成和病理类型并评估其严重程度, 必要时结合质谱分析、肾外表现等, 才能做出明确诊断。

2019 年 1 月, IKMG 发表了关于 MGRS 的诊断共识, 并提出了对小于 50 岁存在单克隆 M 蛋白血症和无法解释肾脏疾病的患者, 建议进行肾活检, 肾脏活组织检查是 MGRS 诊断所必需的^[21], 包括免疫组织化学、免疫荧光和电子显微镜。进而行免疫荧光或电镜检查、浆细胞病或 B 细胞淋巴瘤等相关检查, 以明确 MGRS 的诊断^[21]。

4.2 MGRS 的鉴别诊断

4.2.1 与 MGUS 的鉴别诊断

目前国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 诊断标准将 MGUS 定义为血清蛋白电泳单克隆 M 蛋白在 <30g/L, 克隆浆细胞的骨髓浸润 <10%, 没有与疾病相关的终末器官损害 (CRAB 症状), 包括肾损害^[26]。对于 MGRS, 患者有单克隆 Ig 相关的肾损伤, 肾活检肾组织的特殊病理变化有助于与 MGUS 进行鉴别诊断^[21]。需要强调的是, 对于 MGUS, 在 IMWG 等国际指南中建议采取观察等待的方法进行临床风险监测, 而不建议行化疗^[4]。故必须采取综合和多学科合作的实验室手段 MGRS 与 MGUS 进行区别诊断^[25]。

4.2.2 与 MM 及肾损害的鉴别诊断

IMWG 对于 MM 的诊断要求具备克隆浆细胞的骨髓浸润 $\geq 10\%$, 或克隆性浆细胞的组织学证据, 和 CRAB 症状之一^[26]。骨髓瘤肾病是骨髓瘤最常见及最重要的临床表现, 90% 以上的管型肾病发生于 MM 的肾损害, 但不属于 MGRS 的范畴。其鉴别诊断要点见附录 1。

4.2.3 MGRS 与其它肾脏疾病的鉴别诊断

根据 IKMG 推荐的 MGRS 诊断流程, 可以帮助识别淋巴增殖性小克隆, 通过肾活检病理类型作出 MGRS 的诊断, 同时需要结合肾外表现及肾活检证据等与高血压、糖尿病和风湿免疫系统疾病等疾病引起的肾损害进行鉴别诊断。

4.2.4 MGRS 的转归和预后

MGRS 患者的预后仍不清楚。Khera 等的^[27]回顾性研究中, 分析了 2004 年~2017 年 5 个中心接受治疗的 41 例 MGRS 患者结果。其中 33 例患者 (80.5%) 为 κ 轻链受累, 27 例患者 (65.9%) 为轻链沉积病, 随访 48 个月时预期总生存率为 80.3%, MGRS 患者较差的生存结果与较小的浆细胞克隆和肾活检的诊断延迟有关。

Steiner 等^[28]对 2000~2016 年收治的 2935 例 MGUS 患者进行回顾性研究。发现 1.5% (44/2935) 患者可诊断为 MGRS, 这些患者进展为 MM 的比例明显多于 MGUS 患者 (18% vs 3%; $P < 0.001$), MGRS 患者在 Cox 模型中表现出更高的进展风险。MGUS 组诊断后第一年内进展风险为 1%, MGRS 患者为 10%^[4,9]。MGUS 进展中位数为 23 年, 而 MGRS 为 18.8 年。MGRS 患者进展为 MM 的风险显著增高提示此类患

者应该行仔细病情监测, 并进行相应治疗。

5 MGRS 治疗的建议

关于 MGRS 的治疗仍存在挑战, 目前尚未形成治疗的共识, 但认为治疗决策应遵循包括血液学家、肾病学家和病理学家参与的多学科合作模式来制定。MGRS 的治疗通常更多地在于清除引起肾损害的单克隆 Ig 克隆, 如主要应用利妥昔单抗靶向 B 淋巴细胞抗原, 用硼替佐米基础方案靶向浆细胞克隆, 保护肾功能并防止复发。硼替佐米通过阻断 NF- κ B 途径导致骨髓瘤细胞凋亡增加而发挥抗 MM 作用, 有较高的血液学缓解率以及促进肾损害的恢复^[29], 其与肾功能无关的代谢的良好特征, 即使在晚期肾衰竭和透析中也是有益的。在一定的肾功能条件下, 硼替佐米与传统化疗药组成联合方案也可用于治疗 AL 或其它浆细胞克隆相关的 MGRS 等^[5,12]。并且在符合条件的情况下, 造血干细胞移植仍然值得尝试; 如果不进行化疗, 造血干细胞移植或肾移植后 MGRS 的复发率很高^[5]。

最晚, Yu 等^[30]对 1999~2017 年北京第一医院肾活检证实的 187 例 MGRS 患者, 其中 77% 为 AL, 9.6% 为轻链沉积病; 63% 的患者接受化疗和/或干细胞移植治疗, 平均随访时间 27 ± 32 个月, 1 例患者在随访 17 个月内进展为 MM。在随访结束时, 25% 患者达到终末期肾病, 33% 患者死亡。对于 AL 患者, 肾小球滤过率降低、血压降低、心脏受累、无化疗被确定为死亡的独立危险因素。

6 结 语

总之, MGRS 是一个新的疾病分类, 当 B-或浆细胞克隆产生导致肾损伤的致病性单克隆 Ig 或 LC 时, 应怀疑 MGRS 的可能。需要进行肾活检病例检查, 评估肾损伤的病理类型和程度, 结合考虑肾外表现的存在, 必要时需要肾脏病学家和血液学家的共同努力来诊治和管理。目前 IKMG 已经对 MGRS 的诊断提出了诊断共识, 通过综合分析 MGRS 的临床表现和致病特征, 早期识别和通过多学科合作及时治疗可以改善预后并防止复发。

参考文献:

- [1] Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics [J]. *Blood*, 2019, 133(7): 660–675.
- [2] Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(11): 1071–1079.
- [3] Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(3): 241–249.
- [4] Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management [J]. *Leukemia*, 2010, 24(6): 1121–1127.
- [5] Batko K, Malyszko J, Jurczyszyn A, et al. The clinical implication of monoclonal gammopathies: monoclonal gammopathy of undetermined significance and monoclonal gammopathy of renal significance [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(9): 1440–1452.
- [6] Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant [J]. *Blood*, 2012, 120(22): 4292–4295.
- [7] Ciochini M, Arbelbide J and Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(12): 2171–2175.
- [8] Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) [J]. *Blood*, 2013, 122(22): 3583–3590.
- [9] Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens [J]. *Blood*, 2009, 114(24): 4957–4959.
- [10] Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1): 1–12.
- [11] Correia SO, Santos S, Malheiro J, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: diagnostic workup [J]. *World J Nephrol*, 2017, 6(2): 72–78.
- [12] Hogan JJ, Alexander MP and Leung N. Dysproteinemia and the kidney: core curriculum 2019 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, pii: S0272–6386(19)30798–X.
- [13] Davenport A, Merlini G. Myeloma kidney: advances in molecular mechanisms of acute kidney injury open novel therapeutic opportunities [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(10): 3713–3718.
- [14] Weiss BM, Wong SW, Comenzo RL. Beyond the plasma cell: emerging therapies for immunoglobulin light chain amyloidosis [J]. *Blood*, 2016, 127(19): 2275–2280.
- [15] Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens [J]. *Blood*, 2009, 114(24): 4957–4959.
- [16] Terrier B, Karras A, Kahn JE, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2013, 92: 61–68.
- [17] Dammacco F, Lauletta G, Russi S, et al. Clinical practice: hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis [J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(1): 1–21.
- [18] Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(7): 812–827.
- [19] Ciochini M, Musso CG. Why renal biopsy is crucial in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(5): 899–900.
- [20] Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, et al. Light chain proximal tubulopathy: clinical and pathologic characteristics in the modern treatment Era [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5): 1555–1565.
- [21] Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1): 45–59.
- [22] Vignon M, Javaugue V, Alexander MP, et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients [J]. *Leukemia*, 2017, 31(1): 123–129.
- [23] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(4): 698–711.
- [24] Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management [J]. *Leukemia*, 2010, 24(6): 1121–1127.
- [25] Willrich MAV, Murray DL, Kyle RA. Laboratory testing for

monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma [J]. Clin Biochem, 2018, 51: 38-47.

- [26] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2014, 15 (12): 538-548.
- [27] Khera A, Panitsas F, Djebbari F, et al. Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance [J]. Br J Haematol, 2019, 186(5): 706-716.
- [28] Steiner N, Gbel G, Suchecki P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk

for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients [J]. Oncotarget, 2017, 9(2): 2344-2356.

- [29] Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease [J]. Kidney Int, 2015, 88(5): 1135-1143.
- [30] Yu XJ, Zhang X, Li DY, et al. Renal pathologic spectrum and clinical outcome of monoclonal gammopathy of renal significance: A large retrospective case series study from a single institute in China [J]. Nephrology (Carlton), 2019, Jul 13. [Epub ahead of print]

附录

表 1 常见类型 MGRS 类型和 MM 肾损害的鉴别诊断

项目	MGRS						MM 肾损害
	肾小球病变				肾小管病变		肾小管病变
	轻链淀粉样变性 (AL)	轻链沉积病 (LCDD)	1 型冷球蛋白血症肾炎	免疫触须样肾小球肾炎	相关性 C3 肾小球病	轻链近端肾小管病 (LCPT)	骨髓瘤肾病
肾脏表现	大量蛋白尿、肾病综合征、CKD 或血压变化、血尿或镜下血尿	大量蛋白尿、肾病综合征、CKD 或血压变化、血尿或镜下血尿	大量蛋白尿、肾病综合征、CKD 或血压变化、血尿或镜下血尿，或伴急性肾损害或无尿	大量蛋白尿、肾病综合征、CKD 或血压变化、血尿或镜下血尿	大量蛋白尿、肾病综合征、CKD 或血压变化、血尿或镜下血尿	大量蛋白尿、肾病综合征、CKD 或血压变化、血尿或镜下血尿	蛋白尿++++
肾外表现	心脏、血管、外周神经、消化道或舌等受累	无症状或累及心、肝或肺。见于巨球蛋白血症、MM 等	常见雷诺现象、关节和外周神经病变。见于巨球蛋白血症、MM、低度恶性 B 细胞淋巴瘤等	皮肤、外周神经病变，不常见。见于低度恶性 B 细胞淋巴瘤	无症状。常见于骨髓瘤、低补体血症常见	软骨病见于巨球蛋白血症、MM 等	血钙升高、肾损害、贫血及骨损害
肾损害部位	系膜、毛细血管或肾间质	系膜、毛细血管或肾间质	系膜、毛细血管或肾小球血栓等	膜性或系膜增生性肾小球肾炎、间质肿瘤浸润常见	系膜、毛细血管 C3 颗粒沉积，无或少量免疫复合物沉积	近端肾小管上皮细胞萎缩肿胀、去分化或细胞内有晶体内含物	远端肾小管或集合管病变
轻链类型	λ 为主	κ 为主	κ 为主	κ 为主	C3 颗粒沉积，无或少量免疫复合物沉积	κ 为主，往往合并 Fanconi 综合征	κ 或 λ
病理特征	随机排列纤维样沉积，直径 8~10nm	颗粒状物质沉积	微管直径 10~90 nm，细胞内晶体	平行排列中空微管直径 10~60nm	电子致密物沉积	结晶样物质沉积	管型肾病，可伴随 MGRS
诊断方法	肾或受累脏器活检，刚果红染色阳性、质谱等	肾活检电镜等检查	肾活检电镜等检查	肾活检电镜等检查	肾活检电镜等检查	肾活检电镜等检查	骨髓检查、免疫学检查、骨骼影像等