

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.041

1 例伴肝大的淀粉样变肾病患者分析

王文文^{1,2}, 刘 敏¹, 周世菊^{2△}

1. 济宁医学院临床医学院, 山东济宁 272000; 2. 山东省济宁市第一人民医院肾内科, 山东济宁 272000

关键词: 淀粉样变肾病; 肝大; 肾穿刺活检; 诊断; 治疗

中图分类号: R692.1

文献标志码: C

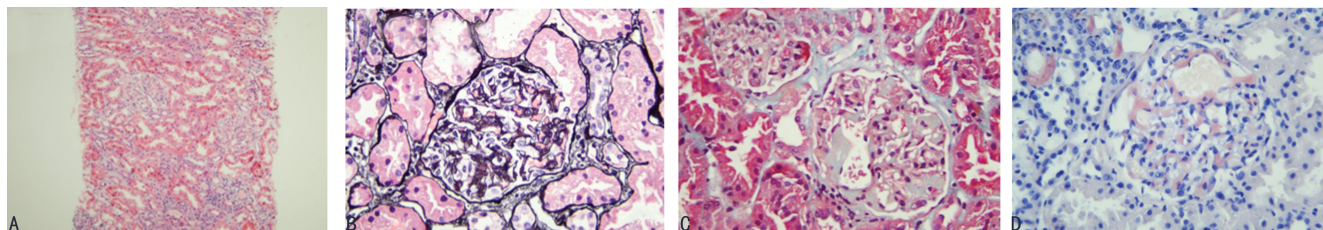
文章编号: 1672-9455(2021)23-3498-03

淀粉样变性是由于可溶性前体蛋白错误折叠形成不溶性淀粉样蛋白病理性沉积导致器官功能障碍的全身性疾病。该病可累及全身多器官, 以肾脏、心脏及肝脏较常见, 且临床表现不相同, 早期症状不典型, 临床极易误诊^[1-2]。虽然一直以来淀粉样变性被认为是罕见病, 但美国的一项研究显示, 在 2007—2015 年这 9 年间, 淀粉样变性的发病率明显升高^[3], 这也提醒我们, 对这种诊断不足的疾病需要加以重视。本文报道 1 例伴肝大的淀粉样变肾病(ANP)患者的临床特点及其诊疗经过, 并结合文献复习, 旨在增加临床医生对 ANP 的进一步认识。

1 临床资料

患者, 男, 57 岁, 1 个月前无明显诱因出现腹胀不适, 伴阵发性隐痛, 就诊于消化内科, 完善辅助检查, 尿液: 尿蛋白++++, 24 h 尿蛋白定量 1.13 g, 尿微量清蛋白 > 359 mg/L (参考范围: 0~30 mg/L); 血液: 天门冬氨酸氨基转移酶 68.7 U/L (参考范围: 15~40 U/L), 丙氨酸氨基转移酶 68.7 U/L (参考范围: 9~50 U/L), 总胆固醇 13.51 mmol/L (参考范围: 2.80~5.80 mmol/L), 总蛋白 47.0 g/L (参考范围: 65~85 g/L), 清蛋白 26.9 g/L (参考范围: 40~55 g/L); 彩超示双肾实质回声增强, 肝大, 脾稍大, 腹腔积液; 腹部强化 CT 示肝硬化, 肝脏多发小囊肿; 胃镜示食管静脉曲张, 门脉高压性胃病。经过抑酸护胃、保肝、护肾、降尿蛋白及对症治疗出院。后多次门诊复查尿蛋白++++, 肝功指标仍异常, 遂入本科室进一步诊治。入院查体: 神志清楚, 精神尚可, 肝肋下 4 cm 可触及, 其他未见明显阳性体征。完善相关实验室检查: 尿 α₁

微球蛋白 38.90 mg/L (参考范围: 0~12 mg/L), 尿免疫球蛋白 G 49.20 mg/L (参考范围: 0~9.6 mg/L), 尿微量清蛋白 > 359 mg/L, 尿轻链 LAM 20.80 mg/L (参考范围: 0~3.9 mg/L), 尿轻链 KAP 27.30 mg/L (参考范围: 0~7.1 mg/L), 24 h 尿蛋白定量 2.47 g; 天门冬氨酸氨基转移酶 96.6 U/L, 丙氨酸氨基转移酶 75 U/L, 总胆固醇 13.54 mmol/L, 总蛋白 52.1 g/L, 清蛋白 28 g/L; 综合患者临床资料, 初步诊断为“慢性肾小球肾炎”。给予降尿蛋白、保肝、改善循环等治疗, 效果不明显, 患者 24 h 尿蛋白定量偏高, 检查为低蛋白血症, 于 2019 年 8 月 23 日行肾穿刺活检术, 2019 年 8 月 29 日患者肾穿刺活检病理结果见图 1~3。病理检查结果显示, 肾小球系膜区有大量粉染的均质无结构物质沉积, 使部分肾小球系膜区增宽, 肾小球基底膜出现节段性睫毛样变化, 毛细血管襻受压。肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性, 可见少量蛋白管型, 小灶状萎缩, 面积约 5%, 肾间质小灶状炎症细胞浸润伴纤维化, 小动脉管壁增厚, 可见粉染的蛋白样沉积, 管腔狭窄。病理诊断: ANP。2019 年 9 月 25 日患者及家属要求出院, 给予办理出院手续。患者出院 1 周后开始出现进行性双下肢水肿, 尿量减少, 伴有憋喘、腹胀、纳差, 于 2019 年 10 月 11 日再次就诊于本科门诊, 患者入院时状态较差, 血压偏低, 严重低蛋白血症、低钠血症、高钾血症; 入院后给予持续心电监测、纠正低蛋白血症、降钾、防静脉血栓形成及相关对症支持治疗, 给予 3 次连续性肾脏替代疗法(CRRT)治疗清除体内多余水分和毒素, 治疗效果较差, 家属坚持要求出院, 给予办理出院手续。

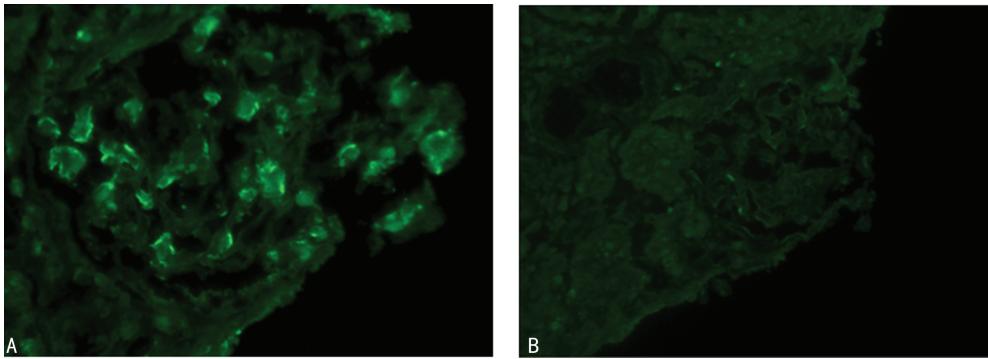


注: A 为 HE 染色(×100); B 为六胺银(PASM)染色(×400); C 为 Masson 染色(×400); D 为刚果红染色, 可见肾小球及肾血管。

图 1 肾组织病理检查结果

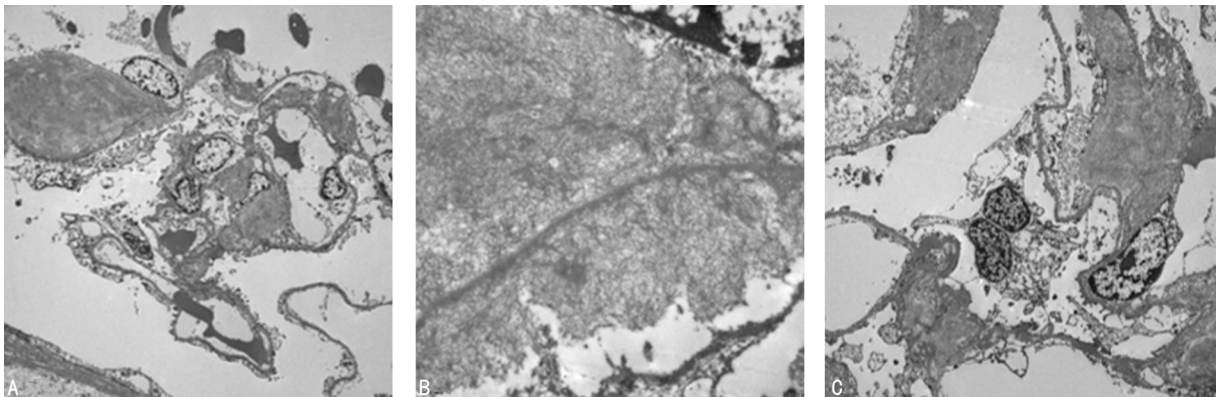
△ 通信作者, E-mail: DrZhshiju@163.com。

本文引用格式: 王文文, 刘敏, 周世菊. 1 例伴肝大的淀粉样变肾病患者分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3498-3500.



注：A 为肾小球 κ 轻链+；B 为 λ 轻链-。

图 2 肾组织免疫荧光结果



注：A、C 为肾小球毛细血管内皮细胞明显空泡变性，个别管腔内可见红细胞，脏层上皮细胞肿胀、空泡变性，足突融合；B 为系膜区可见大量纤维丝样物质沉积，直径 8~12 nm，僵硬无分支，排列紊乱。

图 3 肾组织电镜结果

2 讨 论

淀粉样变性是一组器官功能障碍性疾病，不溶性淀粉样蛋白可沉积于全身不同组织、器官，致器官进行性损伤^[4]。根据受累部位可分为系统性和局限性淀粉样变性；根据病因可分为原发性、继发性和遗传性淀粉样变性^[5]；当前已知的淀粉样蛋白亚型多达 36 种^[6]，最常累及肾脏的是免疫球蛋白轻链(AL 型)淀粉样变性和血清淀粉样蛋白 A(AA 型)淀粉样变性^[5]；受累器官多为心脏和肾脏，约占 70%，胃肠道约占 10%，肝脏和软组织约占 17%^[7]。有研究表明，在肾穿刺活检的病例中，AL 型最多，约占 85.9%；其次为 AA 型，约占 7%^[5]；常见的临床表现包括肾病综合征、劳力性呼吸困难、颈静脉怒张、心律失常、顽固性低血压、晕厥、血栓栓塞、肝脏肿大、肝损伤(常较轻，与肝大不平行)、门脉高压、腹水、腹泻、便秘、消化道穿孔等^[8-9]。淀粉样变性累及肾脏时，肾损伤通常表现为程度不等的蛋白尿、利尿剂无法消除的水肿，部分患者以肾病综合征起病，就诊较晚患者多已进展至终末期肾衰竭^[10]。

器官穿刺活组织病理学检查仍是确诊该病的“金标准”^[1]，被刚果红染料染色的淀粉样沉积物在光镜下呈特征性砖红色，在偏振光呈现出苹果绿色双折射^[11]。活检组织常取材自受累器官，因活检是一种有创检查，可能会导致一些并发症的发生，有时甚至导致内出血，因此，可以选择相对安全的皮下脂肪组织、

直肠等部位进行穿刺。对于心脏受累的患者，可选择无创心脏超声、正电子发射计算机断层显像(PET)以及心脏核磁共振(CMR)进行检查^[12]。在疾病的早期，光镜下改变轻微，极易误诊为微小病变和轻度膜增生性肾小球肾炎；随疾病的进展，应与糖尿病肾病、膜增生性肾小球肾炎及单克隆免疫球蛋白沉积病等鉴别^[5]；完整且真实的病史、详尽的实验室检查有助于该病的正确诊断。

AL 型淀粉样变性常常继发于多发性骨髓瘤及其他恶性增生的浆细胞病变，因此其治疗方案多源自多发性骨髓瘤的化疗方案，旨在抑制产生单克隆免疫球蛋白轻链并支持受损器官的功能。常用的治疗药物有美法仑、来那度胺(沙利度胺)、硼替佐米、环磷酰胺联合地塞米松，自体外周血造血干细胞移植在治疗 AL 型淀粉样变性病的实践中被证明同样有确切疗效^[13-14]。AA 型淀粉样变性多继发于慢性炎症、感染性疾病，因此该型的治疗基础是对原发疾病的控制，目标是将血清淀粉样蛋白 A(SAA)的产生控制在参考值范围内，以减缓 SAA 对于受累器官的损害。AA 型淀粉样变性的靶向治疗药物 Eprodisate(一种带负电荷的低相对分子质量的磺化分子)可与 SAA 上的糖胺聚糖结合位点结合，竞争性抑制淀粉样纤维聚合，从而减少 SAA 的产生及在组织中的沉积^[15]。当前，ANP 的治疗方案尚未统一，仍依靠对症支持治疗，有必要对该病进行进一步的研究，从而发现新的

诊治策略。

3 小 结

ANP 的难点及重点在于准确地进行早期诊断,患者的预后取决于疾病的进展程度,从此病例中总结出以下几点经验:(1)ANP 缺乏典型的临床表现,对于不明原因的蛋白尿,甚至肾病综合征,伴有其他系统症状,如肝脏肿大、肝功受损等,应积极考虑该病的可能性;(2)ANP 诊断的“金标准”为肾穿刺病理组织活检,对于出血风险较高的器官,也可选择在相对安全的皮下脂肪组织或直肠等部位进行穿刺;(3)在治疗方面,根据各型发病原因不同给予不同的治疗方案,应尽早诊断、尽早治疗以延缓受累器官的进展,改善患者预后,延长生存期。

参考文献

- [1] MOLLEE P, RENAUT P, GOTTLIEB D, et al. How to diagnose amyloidosis[J]. Inter Med J, 2014, 44(1): 7-17.
- [2] THOMAS V E, SMITH J, BENSON M D, et al. Amyloidosis: diagnosis and new therapies for a misunderstood and misdiagnosed disease[J]. Neurodegener Dis Manag, 2019, 9(6): 289-299.
- [3] QUOCK T P, YAN T, CHANG E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data [J]. Blood Adv, 2018, 2(10): 1046-1053.
- [4] OBERTI L, ROGNONI P, BARBIROLI A, et al. Concurrent structural and biophysical traits link with immunoglobulin light chains amyloid propensity [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16809.
- [5] 陈思羽, 韩伟霞, 王晨. 肾淀粉样变性病的病理诊断与分型、分级的研究进展[J/CD]. 中华肾病研究电子杂志, 2020, 9(2): 86-89.
- [6] BENSON M D, BUXBAUM J N, EISENBERG D S, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee[J]. Amyloid, 2018, 25(4): 215-219.
- [7] 提蕴, 张运. 提高心脏淀粉样变的诊治水平[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 265-270.
- [8] FALK R H, ALEXANDER K M, LIAO R, et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(12): 1323-1341.
- [9] 吴胜兰, 别彩群. 以巨肝为主要表现的原发性淀粉样变性 1 例[J]. 中华全科医学, 2019, 17(9): 1612-1614.
- [10] JAZBEH S, SAID A, HADDAD R Y, et al. Renal amyloidosis[J]. Dis Mon, 2014, 60(10): 489-493.
- [11] HOWIE A J. “Green (or apple-green) birefringence” of Congo red-stained amyloid [J]. Amyloid, 2015, 22(3): 205-206.
- [12] 孙超, 陈立畅, 徐玉敏, 等. 腹水为首表现的肝淀粉样变性[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(5): 345-348.
- [13] LOGAN A, ZUPPAN C, PI A, et al. Rare and unusual clinicopathologic presentation of renal AL amyloidosis [J]. JRSO Open, 2016, 7(5): 2054270416640156.
- [14] BHUTANI D, LENTZSCH S. Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis[J]. Pharmacol Ther, 2020, 214: 107612.
- [15] PAPA R, LACHMANN H J. Secondary, AA, Amyloidosis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2018, 44(4): 585-603.

(收稿日期: 2021-03-22 修回日期: 2021-09-01)

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.042

1 例 BCR/ABL P230 阳性的慢性粒细胞白血病特殊骨髓形态报道*

郑智康, 黄 健[△]

浙江大学附属第四医院骨髓室, 浙江金华 322000

关键词: 骨髓增殖性肿瘤; 慢性粒细胞白血病; 骨髓细胞形态

中图分类号: R446.9

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2021)23-3500-04

骨髓增殖性肿瘤(MPN)是一类造血干细胞或结缔组织细胞出现异常克隆性增殖的疾病。临床上将有关联的 4 种疾病: 真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(PMF)和慢性粒细胞白血病(CML)统称为 MPN; 世界卫生组织(WHO)在 2001 年将慢性中性粒细胞白血病(CNL)和慢性嗜酸性粒细胞白血病(NOS)划分到 MPN 当中; 在 2016 年, 又将 PMF 进一步分为骨髓纤维化

(MF)前或早期 PMF(pre PMF)和明显纤维化期 PMF(overt PMF); 根据 Ph 染色体或 BCR/ABL 是否阳性, 又将 MPN 分为 Ph 染色体或 BCR/ABL 阳性 CML 和 Ph 染色体或 BCR/ABL 阴性的 PV、ET 和 PMF^[1]。而伴 P230 阳性、血小板异常增高、骨髓形态原始细胞增多及病态造血明显的伴 P230 阳性的 CML 病例却较为罕见, 且与其他类型 MPN 的骨髓形态较难鉴别, 现报道如下。

* 基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LGF21H080003)。

[△] 通信作者, E-mail: househuang@zju.edu.cn。

本文引用格式: 郑智康, 黄健. 1 例 BCR/ABL P230 阳性的慢性粒细胞白血病特殊骨髓形态报道[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3500-