

肌少症的影响[J]. 中国医药, 2021, 16(7): 1043-1047.

[3] 王系乐, 徐胜前, 王健雄, 等. 肌少症对女性类风湿关节炎患者脊柱骨质疏松性骨折发生的影响[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(8): 539-543.

[4] Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis; an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(14): 1725-1737.

[5] Harding FA, Stickler MM, Razo J, et al. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies; residual immunogenicity resides in the CDR regions[J]. MAbs, 2010, 2(3): 256-265.

[6] 国际生命科学学会中国办事处中国肥胖问题工作组联合数据汇总分析协作组. 中国成人BMI分类的推荐意见简介[J]. 中华预防医学杂志, 2001, 35(5): 349-350.

[7] Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis; revisiting the role of glucocorticoids[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(2): 581-587.

[8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 肌少症共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(3): 215-27.

[9] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 12(6): 484-509.

[10] Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4): 399-428.

[11] Lee HN, Kim A, Kim Y, et al. Higher serum uric acid levels are associated with reduced risk of hip osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(24): e20633.

[12] Tong JJ, Xu SQ, Zong HX, et al. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(2): 357-364.

[13] 陈可铭, 徐胜前, 徐月辰, 等. 肌少症-骨量减少/骨质疏松与类风湿关节炎患者合并脊柱骨质疏松性骨折发生的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(7): 1018-1022.

[14] Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients; association with disease characteristics and pharmacotherapies[J]. Arthritis Rheum, 2010, 59(6): 807-815.

[15] Maghraoui AE, Sadni S, Rezqi A, et al. Does Rheumatoid Cachexia Pre-dispose Patients with Rheumatoid Arthritis to Osteoporosis and Vertebral Fractures[J]. J Rheumatol, 2015, 42(9): 1556-1562.

[16] Nielsen BR, Andersen HE, Haddock B, et al. Prevalence of muscle dysfunction concomitant with osteoporosis in a home-dwelling Danish population aged 65-93 years-The Copenhagen Sarcopenia Study[J]. Exp Gerontol, 2020, 138: 110974.

[17] He H, Liu Y, Tian Q, et al. Relationship of Sarcopenia and Body Composition with Osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2015, 27(2): 473-482.

[18] 麻璨琛, 徐胜前, 龚勋, 等. 少肌症和维生素 D 缺乏在类风湿关节炎合并骨质疏松中的临床研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(2): 94-98.

[19] Miyakoshi N, Hongo M, Mizutani Y, et al. Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis[J]. J Bone Miner Metab, 2013, 31(5): 556-561.

[20] 龚勋, 徐胜前, 刘文, 等. 少肌症、维生素 D 缺乏在类风湿性关节炎合并脊柱骨质疏松性骨折中的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 221-226.

[21] 邹浩, 刘杨, 姜东旭, 等. 肌少症影响因素 Meta 分析[J]. 中国预防医学杂志, 2021, 22(2): 86-92.

[22] 王素素, 李丽凤, 张一民, 等. 运动干预老年人肌少症近 10 年研究进展及国际热点可视化分析[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(14): 2223-2230.

(收稿日期: 2022-07-11)

(本文编辑: 周三凤)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.009

• 病例报告 •

多发性骨髓瘤引发淀粉样管型肾病一例

范晓艳 王勿秋 余永武

【关键词】 多发性骨髓瘤; 管型肾病; 淀粉样变性

【中图分类号】 R557 + .4 **【文献标识码】** B

患者,男,61岁,因“腰痛伴尿中泡沫增多1周”于2020年11月10日入院。患者入院前1周无诱因出现腰部胀痛,伴尿泡沫增多,无其他不适,查尿蛋白1+,血肌酐145 μmol/L(57~111 μmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),为求进一步治疗遂入我科。患者起病后饮食、睡眠欠佳,大便3~4次/日,体重近半年下降30斤。既往史:高血压病20年,2型糖尿病4年,痛风1年。个人史、家族史无特殊。入院体格检查:心肺听诊及腹部触诊无异常,双下肢轻度水肿。入院诊断:肾功能不全 肾综综合征。入院后完善相关检查:血红蛋白88 g/L(110~130 g/L);尿常规:尿糖+++ ,尿蛋白质及尿潜血均为阴性。大便常规:红细胞1/HP,隐血试验阳性。生化常规:尿酸611 μmol/L(178~416 μmol/L),葡萄糖7.3 mmol/L(3.9~6.1 mmol/L),钙2.55 mmol/L(2.11~2.52 mmol/L);24 h尿蛋白定量2377 mg(0~150 mg),血肌酐150 μmol/L;血免疫球蛋白A 0.27 g/L(0.69~3.82 g/L)。血、尿免疫固定电泳结果均提示λ游离轻

链阳性,血清游离κ轻链正常,血清λ游离轻链5500.0 mg/L(5.71~26.3 mg/L),血清游离κ/λ 0.0013(0.2600~1.6500)。心脏彩色超声结果:双房增大,升主动脉增宽。腹盆部CT平扫结果:肝右叶钙化灶;结肠多发憩室。骨髓穿刺结果:骨髓增生低下,未见浆细胞。头颅X线片结果:颅面骨多发低密度灶,需除外多发性骨髓瘤。肾脏穿刺组织病理活检结果(北京大学第一医院肾内科肾脏病理室):免疫荧光:IgG+、Alb+~++、IgA、补体C3、C1q、纤维蛋白相关抗原(FRA)、κ、λ、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4均阴性,毛细血管壁、包曼囊、肾小管基底膜线样沉积;光镜下可见26个肾小球,其中1个球性硬化,2个缺血皱缩,其余肾小球系膜细胞及基质轻度节段增生,基底膜轻度皱缩,可见1个细胞性新月体形成。肾小管管腔内可见部分过碘酸-雪夫(PAS)染色淡染的蛋白管型伴单核细胞浸润,管型呈刚果红染色阳性并在偏振光下呈苹果绿双折光(图1)。肾间质灶状淋巴细胞、单核细胞、多核巨细胞浸润伴纤维化。小动脉管壁增厚伴玻璃样变,内膜纤维性增生硬化。电镜下可见部分管腔可见中至高密度蛋白管型。病理诊断:符合管型肾病伴淀粉样变,建议临床除外浆细胞淋巴瘤增殖性疾病,不排除

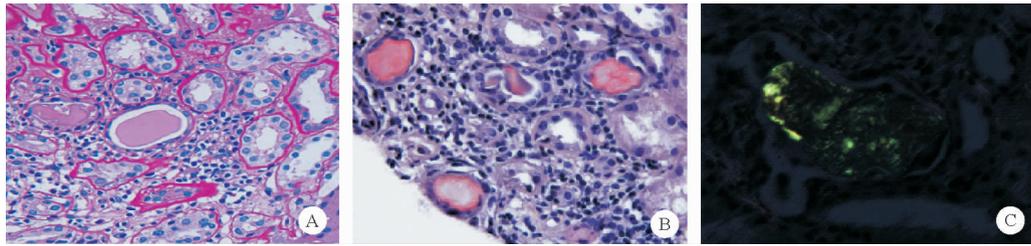


图 1 2020 年 11 月 16 日患者肾脏组织 PAS 染色结果

(A: 肾小管可见淡染的无定形物质; B: 肾小管可见刚果红染色阳性; C: 偏振光显微镜下可见苹果绿双折光; $\times 200$)

合并早期糖尿病肾脏疾病。结肠镜及胃镜组织病理活检刚果红染色均阴性。最终诊断为淀粉样管型肾病, 多发性骨髓瘤可能性大。确诊后患者转入血液科重复骨髓穿刺活检后明确诊断多发性骨髓瘤, 暂无系统性淀粉样变证据, 予 BCD 方案(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)化疗 1 个疗程, 目前肾功能稳定。

讨论

多发性骨髓瘤肾脏病理损害以管型肾病最常见, 其次为系统性轻链淀粉样变性、轻链沉积病等^[1-2]。管型肾病成分为游离轻链与 Tamm-Horsfall 蛋白结合形成, 其特点是 HE 染色呈明亮的嗜酸性, PAS 染色为阴性, 管型出现在远端小管中^[3]。但淀粉样管型肾病在管型肾病较为少见, 从 1962 年开始间断的出现淀粉样管型肾病的病例报告中^[4]。

本例患者以肾功能不全、高钙、贫血等起病, 肾脏穿刺组织病理活检结果提示管型肾病伴淀粉样变, 临床表现以管型肾病引起肾功能不全为主, 无淀粉样变引起的蛋白尿或肾病综合征表现。Melato 等^[5]在 1980 年分析了 30 例单克隆免疫球蛋白血症的尸检病理结果, 其中 15 例为多发性骨髓瘤患者, 只在 4 例患有本周蛋白尿的骨髓瘤患者中发现淀粉样管型肾病, 且与肾脏其他部位和肾脏外免疫淀粉样蛋白沉积发生无关, 提示局部因素参与了肾小管腔内淀粉样蛋白形成和沉积的发病机制。2018 年 Gibier 等^[6]观察了 60 例管型肾病患者的肾脏病理组织, 17 例刚果红染色阳性, 其中 11 例表现出特殊的边缘形态, 包括同心组织和周围刚果红染色, 有完整资料的 13 例淀粉样管型肾病患者肾脏病理组织中发现 5 例系统性轻链淀粉样变, 而在无淀粉样蛋白管型中未发现系统性轻链淀粉样变。这些结果表明, 在管腔内形成淀粉样蛋白的轻链也能在组织内形成淀粉样蛋白沉积, 且淀粉样管型肾病中也以 λ 轻链更多见, 这与系统性淀粉样变以 λ 轻链更常见一致。该研究还发现系统性轻链淀粉样变平均在肾活检 294 天后被诊断出来, 可能表明在轻链管型肾病中管型淀粉样变是一种早期肾病相关淀粉样变现象, 其在肾脏或肾外组织内轻链淀粉样蛋白形成之前。游离轻链限制的管型淀粉样蛋白形成的机制尚不完全清楚, 游离轻链的分子量较低(20 ~ 45kda), 可通过肾小球毛细血管壁过滤, 但分子量更大的淀粉样原纤维不能被过滤, 其可能与小管上皮细胞胞浆内发现的淀粉样蛋白有关^[7], 提示管型淀粉样物质是由重吸收的轻链在胞浆内形成, 然后分泌到管腔内。这一假说与溶酶体内免疫球蛋白轻链的蛋白水解酶过程是淀粉样纤维形成中心的研究结果一致^[8]。肾轻链淀粉样变的实验模型表明, 系膜细胞通过轻链的内吞和随后的溶酶体内蛋白水解在淀粉样变发生中起中心作用, 可能类似的机制也发生在小管

上皮细胞中, 导致管内淀粉样蛋白的产生。

在淀粉样管型肾病治疗预后方面, 由于化疗药物的使用, 如沙利度胺、硼替佐米及使用新的透析技术来去除游离轻链, 合并管型肾病的多发性骨髓瘤患者肾脏预后正在改善^[9]。有研究发现有无管型淀粉样蛋白的轻链型肾病患者无论是肾反应还是总生存率比较差异均无统计学意义^[10], 原因可能为在淀粉样变蛋白管型的患者中, 与轻链淀粉样变性相关的潜在预后差异可能被轻链管型肾病的普遍不良结果掩盖。根据研究管型淀粉样蛋白的检测可帮助鉴别轻链管型肾病患者发展为系统性轻链淀粉样变的风险。

综上, 本文报道了 1 例淀粉样管型肾病患者, 提示我们即使肾脏组织病理活检显示为轻链管型肾病, 也应通过刚果红染色筛查管内淀粉样蛋白, 有淀粉样蛋白管型患者应被认为有发展为全身性轻链淀粉样变的风险。张明等^[11]对 84 例免疫球蛋白轻链淀粉样病患者分析发现, 心脏受累、肝脏受累、高 Mayo 分期均为患者预后不佳的独立危险因素, 因此从临床角度积极寻找系统性淀粉样变的证据并在随访过程中对全身淀粉样变表现的密切监测尤为重要, 可给患者提供更及时全面的治疗。

参考文献

- [1] 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识协作组. 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 871-875.
- [2] 陈文明. 多发性骨髓瘤诊治进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(12): 793-796.
- [3] 邹万忠. 肾活检病理学[M]. 第 4 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2017: 286-287.
- [4] Kato H, Fujigaki Y, Asakawa S, et al. Rapid Deterioration of the Renal Function Caused by the Coexistence of Intratubular Amyloidosis and Myeloma Cast Nephropathy[J]. Intern Med, 2015, 54(23): 3023-3028.
- [5] Melato M, Falconieri G, Pascali E, et al. Amyloid casts within renal tubules: a singular finding in myelomatosis[J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1980, 387(2): 133-145.
- [6] Gibier JB, Gnemmi V, Glowacki F, et al. Intratubular amyloid in light chain cast nephropathy is a risk factor for systemic light chain amyloidosis[J]. Mod Pathol Inc, 2018, 31(3): 452-462.
- [7] Hemminger J, Satoskar A, Brodsky SV, et al. Unique pattern of renal kappa light chain amyloid deposition with histiocytic transdifferentiation of tubular epithelial cells[J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36(8): 1253-1257.
- [8] Shirahama T, Cohen AS. Intralysosomal formation of amyloid fibrils[J]. Am J Pathol, 1975, 81(1): 101-116.
- [9] 罗子怡, 周美玲. 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.
- [10] Ecotiere L, Thierry A, Debais-Delpech C, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(1): 64-72.
- [11] 张明, 王妍, 孙世仁. 免疫球蛋白轻链型淀粉样变性 84 例临床特点、治疗及预后因素分析[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(11): 740-743.

(收稿日期: 2021-12-25)

(本文编辑: 余晓曼)