

· 病例报告 ·

以胸闷气短为首发症状的系统性轻链型淀粉样变性一例

汪檬, 拓进宝, 常小红*, 冯杨杨, 谢静静, 张思, 李守博

(延安大学附属医院呼吸内科一病区, 陕西 延安 716099)

【关键词】 浆细胞病; 系统性淀粉样变性; 轻链型

【中图分类号】 R73 【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.05.78

系统性淀粉样变性(systemic light chain amyloidosis, AL)是指由单克隆轻链作为前提物质形成的淀粉样蛋白沉积,其主要机制是蛋白质的错误折叠和沉积出现障碍导致患者出现身体器官多系统的累及^[1],其中肝脏、肾脏、心功能及自主和周围神经病变最常受累。据报道,每年百万人仅有5~12例患者发病^[2]。本文报道1例仅以胸闷、气短为首发症状的系统性轻链型淀粉样变性。

1 临床资料

患者,女性,59岁,2018年5月以来无明显诱因出现全身浮肿,并伴有胸闷气短,严重时端坐呼吸,夜间无法平卧,同时伴有轻微舌体肥大起病,多次于当地医院就诊,按“冠心病”给予间断利尿、纠正心功能对症治疗后症状略可缓解。2020年12月因活动后乏力、气短于西安交通大学第一附属医院就诊,入院给予利尿、扩血管等对症治疗后乏力、气短症状未见明显改善,遂行骨髓及外周血涂片检查,结果显示:增生性骨髓象,浆细胞占5%。结合患者病史及相关辅助检查,并请血液内科会诊诊断意义未名单克隆免疫球蛋白病(significance unnamed monoclonal immunoglobulin disease, MGUS),考虑该疾病的特殊性,且患者并未出现其他相关系统累及,建议暂不做特殊处理,继续随访。2022年3月8日,患者无明显原因出现恶心、呕吐,伴头晕乏力,未在意,后上述症状加重。2022年4月8日患者无明显诱因出现晕厥,家属随即将患者送往当地县医院,检查结果如下。血常规:白细胞 $5.19 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $4.15 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.56 \times 10^{12}/L$,血红蛋白120 g/L,血小板计数 $114 \times 10^9/L$,凝血酶原时间15.4 s,凝血酶原国际标准化比值1.26 INR,活化部分凝血活酶时间28 s,纤维蛋白原2.62 g/L;肾功电解质:钠130.0 mmol/L,氯102.2 mmol/L,尿素氮36.4 mmol/L,肌酐 $59.9 \mu\text{mol/L}$ 。考虑病情危重,转我院急诊科,患者于急诊科自觉心慌、气短,行心电图监护示心率30~60次/min、血氧饱和度95%,考虑患者病情重,请心血管内科会诊后考虑心力衰竭、窦性心动过缓,建议纠正电解质紊乱、改善肾功能,给予异丙肾上腺素提升心率,必要时起搏器治疗,给予重组人脑利钠肽纠正心功能,遂入住重症医学科,给予升压、补充电解质等综合治疗,生命体征较平稳后转入我院血液科。北京海思特医学实验室血清游离轻链检验报告单回报示:查游离

κ -轻链 39.90 mg/L ↑, 游离 λ -轻链 124.00 mg/L ↑, FK/F λ 0.322 ↓,异常免疫球蛋白血症综合诊断报告结果分析为免疫球蛋白G-LAM型M蛋白血症。舌体活检免疫组化:刚果红染色为散在阳性, κ -轻链+++、 λ -轻链+(图1);血清免疫固定电泳结果分析示:蛋白电泳上有一条M蛋白,与抗免疫球蛋白G和抗L形成特异性反应沉淀带,与抗免疫球蛋白D、免疫球蛋白E均未形成特异性反应沉淀带。结合患者相关辅助检查,符合免疫球蛋白轻链型AL。

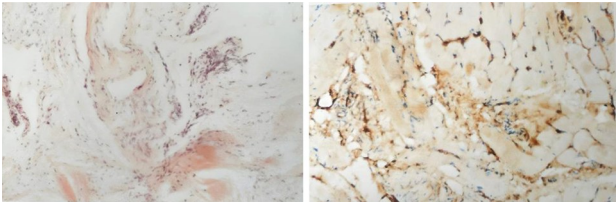


图1 舌体活检免疫组化结果

Figure1 Immunohistochemical results of tongue biopsy
Congo red staining was scattered positive, Kappa light chain was +++, Lambda light chain was +.

既往史 意义未名单克隆免疫球蛋白病病史2年,舒张性心力衰竭、心功能Ⅲ级病史2年,胆结石病史。否认长期饮酒、肝损药物服用、家族遗传及类似疾病史。

查体 精神差,面部浮肿,巩膜无黄染,双侧瞳孔等大正圆,对光反射灵敏。舌体肿大,双肺呼吸音清晰,未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音。肝颈静脉回流征阳性,肝脾肋下未触及,心率为50次/min,律齐,心音可。腹平坦,腹肌不紧,肝脾肋下未及,双下肢水肿,四肢活动自如。

根据相关检查及活检结果,患者诊断明确,患者病情评估。(1)肝脏:肝实质回声不均。(2)心脏:患者有胸闷气短,夜间无法平卧等症状。腹部大血管彩色超声:下腔静脉变异度约40%,静息状态下有心包积液,检查过程中有心律不齐,左室舒张功能减低,二、三尖瓣反流。心脏彩色超声:静息状态下,右房轻度增大,肺动脉收缩压增高,左室舒张功能减低,收缩功能正常;肺动脉瓣少量反流,二尖瓣中量反流,三尖瓣中大量反流。肌红蛋白78.44 ng/ml、高敏肌钙蛋白T 41.2 pg/ml、B型N末端脑尿钠肽前体29219 pg/ml。(3)肾脏:肌酐273.8 $\mu\text{mol/L}$ 、尿素氮24.8 mmol/L、尿潜血1+。

(4) 血液系统:骨髓及外周血涂片检查显示增生性骨髓象,浆细胞占5%,舌体活检免疫组化及异常免疫球蛋白血症综合诊断报告结果分析均异常。(5) 周围神经系统:双下肢无力,双上肢麻木。

综合评估患者病情,按梅奥2004分期系统 NT-proBNP>332 ng/L 或肌钙蛋白>0.1 μg/L 分为1 a 期,总体中位生存期短。治疗目标降低体内单克隆免疫球蛋白轻链的水平,阻止淀粉样蛋白在重要器官的进一步沉积,减轻或逆转淀粉样蛋白沉积导致的器官功能障碍,实现上述治疗目标的主要方法是清除产生异常轻链的浆细胞或B细胞克隆。明确诊断且告知家属化疗重要性后,给予“CyBorD 方案”,即环磷酰胺200 mg,第1~15天,硼替佐米1.6 mg,第1、4、8、11天,地塞米松化疗。

随访情况 现患者已完成4次化疗,患者症状明显好转,舌体虽较正常仍有肥大,但与化疗前相比已明显缩小,以舌尖缓解最为显著(图2)。实验室检查:肌酐87.2 μmol/L、丙氨酸氨基转移酶8 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶22 U/L、γ-谷氨酰基转移酶为21 U/L、N末端脑钠肽前体为6827 ng/L。根据实验室检查结果及患者自述,胸闷气短症状较前明显缓解,夜间可平卧。四肢未见麻木,平日日常活动不受限,充分提示患者的肝脏、肾脏、周围神经系统在很大程度上得到缓解。心脏未完全缓解,目前患者仍按原化疗方案,继续完成化疗。

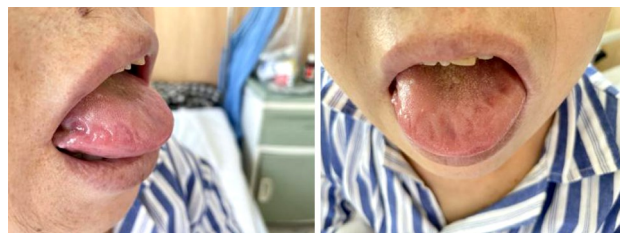


图2 不同角度观察患者启用化疗药物后的舌体形态

Figure 2 Morphology of tongue body after chemotherapy was observed from different angles

2 讨论

患者自出现症状至确诊历时4年,可见该疾病的确诊具有延迟性。随着疾病的进展,患者逐渐出现多系统的损害,出现双下肢水肿,直至胸闷、气短症状反复加重,严重危害生命体征时,才对初次确诊的血液系统疾病MGUS进行进一步检查及治疗。延迟诊断一直是AL疾病的最大挑战,目前相关研究人员在积极地进行分解代谢沉积原纤维的抗体试验^[4]。该患者以胸闷气短、端坐呼吸、夜间无法平卧起病,以“冠心病”初治,但治疗效果均欠佳。分析该患者延迟治疗的原因如下。(1) 患者首发症状单一,仅有胸闷、气短且较长一段时间内并未出现其他系统累及,以及患者年龄属于冠心病高发年龄,易误归纳为心血管内科疾病。(2) 疾病诊断具有延迟性,且患者在第1次确诊MGUS时,并未继续做有针对性的体格检查和淀粉样变性的筛查。有报道显示,50岁以上意义不明的轻链MGUS的患病率为4.2%^[8],即使血清、尿液或克隆性骨髓浆细胞中存在有单克隆蛋白但也并不能诊断AL型并且还可能具有误导性,这或许也是该患者当时并未做进一步治疗的原因。(3) 虽然该疾病是一个多系统累及的

疾病,但是仅有1/3的患者发病时只有一个受累器官^[9]。且目前没有单一的血液检查和影像学检查对该病具有诊断的特异性,即使刚果红染色阳性也并不等于淀粉样变性,纤维样肾小球肾炎患者刚果红染色也可为阳性。

综上,AL因其起病隐匿,首发症状表现不一且诊断困难,易被临床医师所忽视,大多数患者在发现且诊断明确之时就已进入临床晚期且预后差。因其是一个多系统累及的疾病,所以遇到心功能差、对症治疗后临床症状缓解不明显的患者,应考虑心脏淀粉样变性的可能,及时进行体格检查及多系统疾病的排查对诊断此病至关重要。

【参考文献】

- [1] Wong SW, Fogaren T. Supportive care for patients with systemic light chain amyloidosis[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2020, 34(6): 1177-1191. DOI: 10.1016/j.hoc.2020-08-007.
- [2] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis; 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. Am J Hematol, 2020, 95(7): 848-860. DOI: 10.1002/ajh.25819.
- [3] Minnema M, Schönland S. Systemic Light Chain Amyloidosis[A].// Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies[M]. 7th ed. Cham(CH): Springer, 2019: 609-614. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5_81.
- [4] Hasib Sidiqi M, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(5): 90. DOI: 10.1038/s41408-021-00483-7.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [6] 中国系统性轻链型淀粉样变性协作组, 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 国家血液系统疾病临床医学研究中心. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021年修订)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(22): 1646-1656. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210302-00534.
- Chinese Collaboration Group on Systemic Light Chain Amyloidosis, National Clinical Medical Research Center for Renal Diseases, National Clinical Medical Research Center for Hematological Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of systemic light chain amyloidosis (Revised 2021)[J]. Natl Med J China, 2021, 101(22): 1646-1656. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210302-00534.
- [7] Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-018-0034-3.
- [8] Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, et al. A modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing [published correction appears in Mayo Clin Proc][J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(3): 472-483. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018-08-006.
- [9] Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, et al. New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis[J]. Blood Rev, 2020, 40: 100636. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100636.