

## · 病例报告 ·

## 以肾病综合征为首表现华的氏巨球蛋白血症1例

金凤钟, 刘 艳, 薛明涛, 王小明, 宁晓暄\*

(第四军医大学西京医院老年病科, 西安 710033)

【关键词】老年人; 肾病综合征; 华的氏巨球蛋白血症

【中图分类号】R592; R692; R543

【文献标识码】B

【DOI】10.11915/j.issn.1671-5403.2015.03.053

## 1 病历资料

患者,男,66岁。主因间断全身浮肿17个月、发热13个月入院。17个月前患者无明显诱因出现双侧踝关节及足背部浮肿,无四肢关节红肿及疼痛,无尿量减少,无胸闷、气短等症状。开始未重视,但浮肿逐渐加重,并波及全身,在外院就诊,行24h尿蛋白定量为4000mg/d,血浆白蛋白28g/L,诊断为“肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)”,给予泼尼松(prednison)50mg/d治疗。治疗8周后,患者全身水肿逐渐减轻,复查尿蛋白逐渐减少至140mg/d,泼尼松按每2周5mg逐渐递减。13个月前患者无明显诱因出现发热,非午后低热,体温波动在37.5℃~38.5℃之间,无咳嗽、咯痰,无恶心、呕吐,无腹痛、腹泻,无尿频、尿急,无体质量减轻等症状。后在外院就诊,行血常规提示:白细胞 $5.6 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比0.69,红细胞 $2.85 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白79g/L,血小板 $102 \times 10^9/L$ ;血沉65mm/h;内毒素定量(血液)12.86ng/L(参考值0~10ng/L);1,3-β-D葡聚糖(血液)<5ng/L(参考值0~20ng/L);降钙素原检测0.45μg/L(参考值<5μg/L);胸片提示双肺纹理增粗;全身PET-CT检查提示肺炎炎症伴陈旧性病变,未见明确恶性肿瘤征象。给予头孢哌酮/舒巴坦(cefoperazone/sulbactam)1.5g,静脉输液,3次/d,抗炎治疗12d,患者体温无下降。后给予异烟肼(isoniazid)0.3g,1次/d、利福平(rifampicin)0.45g,1次/d、乙胺丁醇(ethambutol)0.75g,1次/d、吡嗪酰胺(pyrazinamide)0.5g,3次/d,试验性抗痨治疗1个月后,患者体温仍无下降,每日体温波动在37.3℃~39.0℃之间,患者拒绝进一步检查治疗,自行出院。出院后,患者仍有间断浮肿、发热,体温波动在37.5℃~38.5℃之间,泼尼松逐渐减量至10mg/d维持,间断口服尼美舒利(nimesulide)退热,服药后,患者体温可恢复正常,但停止服药后,体温可再次升高至>37.5℃。且患者逐渐出现乏力症状,面色苍白,活动耐力下降,全身浮肿逐渐加重。多次在外院就诊,查血常规:白细胞 $4.25 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比0.72,红细胞 $2.35 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白63g/L,血小板 $115 \times 10^9/L$ ;

给予呋塞米(furosemide)利尿、输注红细胞悬液、营养支持、对症等治疗后,患者全身浮肿及乏力症状略有改善。因患者间断出现全身浮肿及发热,为进一步明确诊断,来第四军医大学西京医院就诊,以“NS”收住老年病科。

入院查体:体温37.9℃,脉搏100次/min,呼吸:21次/min,血压:100/60mmHg(1mmHg=0.133kPa)。颜面浮肿,贫血貌,全身浅表淋巴结未触及肿大。胸骨无压痛,双肺呼吸音粗糙,未闻及干湿性啰音。心率100次/min,律齐,心音可。肝肋下未触及,脾肋下2cm可触及。双下肢重度凹陷性水肿。神经系统查体无阳性体征。

实验室检查。白细胞 $3.51 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比0.75,红细胞 $2.19 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白61g/L,血小板 $108 \times 10^9/L$ 。尿常规:蛋白质++,红细胞+;血沉>140mm/h。肝功:总蛋白54.4g/L,球蛋白29.2g/L,白蛋白25.2g/L。肾功正常;血糖、糖化血红蛋白正常;超敏C反应蛋白82.2mg/L;24h尿蛋白定量3700mg/d。血清免疫球蛋白(Ig):血清IgG 7.55g/L(参考值8.0~17.0g/L),血清IgA 0.28g/L(参考值1.0~4.9g/L),IgM 20.60g/L(参考值0.5~3.0g/L)。血κ轻链4.38g/L。蛋白电泳γ带见M蛋白单株峰。胸片未见异常。全身骨扫描,未见骨质破坏。骨髓像:淋巴样浆细胞46.8%,粒细胞系统0.128,红细胞系统0.152。骨髓活检:淋巴样浆细胞异常增多。诊断:华的氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia, WM)。

## 2 讨论

WM是以骨髓和淋巴结内浆细胞样淋巴细胞浸润和血液中呈现大量单克隆巨球蛋白(IgM)<sup>[1]</sup>为特征的B淋巴细胞系单克隆恶性增生性疾病。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类标准将其定义为是一个小B淋巴细胞、淋巴浆细胞、浆细胞肿瘤,通常会累及骨髓、淋巴结、脾脏,患者表现为血清单克隆蛋白增加,常有高黏血症<sup>[2]</sup>。在国际WM工作组会议中,与会学者认为WM属一种淋巴瘤,诊断标准应满足两个条件:一是骨髓中出现小淋巴细胞,表现浆细胞样和(或)浆细胞的分化特征;

二是外周血中有IgM增高<sup>[3]</sup>。WM在老年人中多见,中位年龄65岁,男性多于女性。WM最常见临床症状为贫血(发生率70.8%~100.0%)<sup>[4-6]</sup>,此外还有出血倾向、发热、高黏血症、外周神经病变、淀粉样变及肾小球病变。

本例以NS为首发症状,老年NS在临床上分为两大类:第一类是原发性NS,是原发性肾小球疾病最常见的表现之一;第二类是由系统性疾病引起的,如肾淀粉样变、各种肿瘤、老年糖尿病性肾病、乙型肝炎、血管炎、冷球蛋白血症、巨球蛋白血症等引起,称为继发性NS。激素治疗不仅能明显减少原发性肾小球疾病引起的NS蛋白尿,改善肾脏病理损伤<sup>[7]</sup>,而且对其他因素引发的肾脏病理损伤均有效<sup>[8]</sup>。该患者经激素治疗后,尿蛋白虽然恢复至正常,但仍不能除外继发性NS的可能。老年NS患者治疗中,为追求缓解症状,在未明确病理类型的情况下,盲目使用激素及免疫抑制剂,极易感染,甚至危及生命<sup>[9,10]</sup>。该患者合并贫血、发热、脾大等症状,无法用原发性NS解释,需考虑系统性疾病引起的继发性NS。因此,患者入院后行肿瘤相关检查、血清Ig等检查,明确是否存在系统性疾病。血清Ig检查发现,血清Ig M异常增高,蛋白电泳γ带见M蛋白单株峰,进一步行骨髓穿刺活检,表现为浆细胞的分化特征,明确诊断为WM引起的继发性NS。临床上,WM引起的NS较为少见,WM所致的肾损害主要是由于下列原因:

(1)肾脏淋巴样细胞浸润;(2)高黏血症;(3)淀粉样变性;(4)免疫介导的肾小球肾炎,主要是IgM在肾组织中沉积。WM引起肾损害时其主要临床表现为蛋白尿,一般为轻度或中度,偶尔可发展至大量蛋白尿,出现NS。蛋白尿为非选择性,常伴血尿、肾小球滤过率降低,出现氮质血症、肾小管浓缩功能障碍。肾脏病理活检可见肾小球毛细血管内血栓形成,血栓中含有多量IgM,纤维蛋白较少,故亦称“假血栓”,肾小球基底膜内侧有IgM沉积物,光镜下呈高度嗜酸性,碘酸雪夫染色(periodic acid-Schiff stain, PAS)呈深紫色,三色(trichrome)染色呈红色或绿色,此外,肾小球系膜区也有PAS染色阳性沉积物,系膜呈结节状。该患者及家属因患者体质较弱,全身状态差,拒绝行肾穿刺活检以进一步证实。

该病例提示对老年人NS,要重视继发性因素,临床中应全面思维,做较全面的相关检查,防止漏诊、误诊。

#### 【参考文献】

[1] Yi SH, Qiu LG. Progress in the pathogenesis of

lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia[J]. Chin J Hematol, 2014, 35(6): 568-570. [易树华, 邱录贵. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症发病机制研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(6): 568-570.]

- [2] Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2013, 88(8): 703-711.
- [3] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia[J]. Semin Oncol, 2003, 30(2): 110-115.
- [4] Vadlamudi G, Lionetti KA, Greenberg S, et al. Leukemic phase of mantle cell lymphoma: two-case reports and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 1996, 120(1): 35-40.
- [5] Kastritis E, Kyrtsolis MC, Hatjiharissi E, et al. No significant improvement in the outcome of patients with Waldenström's macroglobulinemia treated over the last 25 years[J]. Am J Hematol, 2011, 86(6): 479-483.
- [6] Shaheen SP, Talwalkar SS, Lin P, et al. Waldenström macroglobulinemia: a review of the entity and its differential diagnosis[J]. Adv Anat Pathol, 2012, 19(1): 11-27.
- [7] Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia[J]. Blood, 2009, 113(16): 3673-3678.
- [8] Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(1): 157-163.
- [9] Takeuchi M, Ogawa F, Onishi T, et al. Plasmablastic lymphoma in an elderly immunocompetent patient[J]. Pathol Int, 2012, 62(5): 347-350.
- [10] Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Glomerulonephritis in the elderly aged over 65. Clinicopathological analysis of 92 patients[J]. Contrib Nephrol, 1993, 105: 85-92.

(编辑:李菁竹)