

以急性肾衰竭、肾病综合征、肝硬化 为主要表现的单克隆免疫球蛋白血症一例

郑本腾, 周世菊, 吴玉梅, 刘金彦

济宁医学院临床医学系, 山东 济宁 272000

【关键词】 单克隆免疫球蛋白血症; 肾衰竭; 肾病综合征; 肝硬化

【中图分类号】 R552 【文献标识码】 D 【文章编号】 1003-6350(2020)04-0534-02

单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal immunoglobulinemia)是以浆细胞或B淋巴细胞克隆产生异常免疫球蛋白为特征的异质性疾病,其主要分为 IgA、IgG、IgM、IgD、IgE 及轻链型^[1]。在临床中以 IgG、IgA 型常见,IgM 型比较少见。因 IgM 型单克隆免疫球蛋白阳性者比较少见并且临床表现多样性,不易诊断。本文将我科收治的以急性肾功能衰竭、肾病综合征、肝硬化为主要临床特征的 IgM 型单克隆免疫球蛋白血症一例报道如下:

1 病例简介

1.1 一般资料 患者男性,年龄 62 岁。既往无糖尿病、高血压病等慢性疾病史,无烟酒不良嗜好。主因“双下肢水肿 2 个月”就诊。患者于 2019 年 1 月 5 日因双下肢水肿就诊我市某院,完善相关实验室检查:尿液相关检查,尿蛋白 4+, 隐血 3+, 入院后 24 h 尿量 400 mL; 尿蛋白定量:6.83 g/d, 白蛋白 26 g/L。免疫学指标: IgM 异常升高(5.81 g/L), IgA、IgG 正常。血免疫固定电泳 IgM(+), k 链(+), 抗抗体谱测定正常。腹部 CT 有肝硬化征象表现。给予治疗(具体不详)后患者水肿逐步波及全身,血肌酐进行性升高,患者为进一步治疗于 2019 年 2 月 27 日入住我科。

1.2 入科检查 (1)查体:基本的生命体征稳定,全身水肿明显,淋巴结未及肿大,心肺无异常,腹部无压痛反跳痛,肝脾肋下未触及,移动性浊音阳性,双侧肾区无叩击痛。(2)实验室检查:血常规正常;尿液指标检查:尿常规提示,蛋白 2+, 红细胞(高倍视野)3.87/HPF ↑, 24 h 尿蛋白定量 9.72 g/d ↑; 尿液特定蛋白组合:α₁微球蛋白>185.00 mg/L ↑, 尿免疫球蛋白 G>55.70 mg/L ↑, 微量白蛋白>1 360.00 mg/L ↑, 尿本周蛋白(-);大便常规隐血(-);生化指标:肌酐 710 μmol/L ↑, 尿素 18.8 mmol/L ↑, β₂-微球蛋白 11.86 mg/L, 总蛋白 49.5 g/L ↓, 白蛋白 27.5 g/L ↓, 球蛋白 22.0 g/L ↓, 胆红素及电解质正常,余生化结果正常。免疫学检查: IgG 4.93 g/L ↓, IgM 5.33 g/L ↑, IgA 1.68 g/L; 抗核抗体谱提示抗 dsDNA 弱阳性(+), 其他未见异常;血清轻链

组合:免疫球蛋白 L 轻 0.77 g/L ↓, 免疫球蛋白 K 轻链正常,血清 K/L 2.96 ↑; 血沉 26 mm/h ↑, 抗中性粒细胞抗体测定、抗核抗体定量、抗心磷脂抗体、补体、风湿三项无异常;凝血五项:D-二聚体测定 11.1 mg/L ↑, 余四项正常。血栓弹力图提示高凝状态;肝纤维化四项提示新 III 型前胶原 301.59 ng/mL ↑, 甲功七项、肝炎标志物正常。(3)影像学检查:腹部彩超提示肝硬化征象(图 1)。肾脏彩超提示双肾大小正常,双肾实质回声增强表现;心脏、双下肢彩超检查正常。(4)骨髓穿刺结果:骨髓三系增生未见明显异常,偶见形态异常的淋巴细胞,浆细胞占 2%, 流式细胞学结论:淋巴细胞比例不高,TH/TS 正常;B 淋巴细胞比例相对增高,约 3.81% 表现为异常;表达 CD19, CD23, CD20, CD22, 未见单克隆浆细胞。免疫组化示 CD38 散在少(+), CD138 散在少(+), CD56(-); E-cad 小簇及散在少(+); CD3 散在少(+).

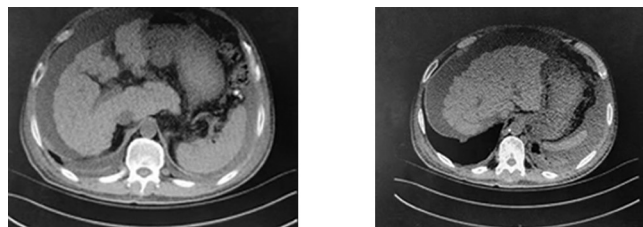


图 1 CT 提示:肝硬化征象,腹水

1.3 诊断与治疗 根据临床表现与实验室检查诊断为高 IgM 血症、原发性巨球蛋白血症(WM)。患者入院后因急性肾衰竭、大量蛋白尿以及低蛋白血症高凝状态、肝硬化、高黏滞血症表现,给予抗凝血液透析的同时给予激素(2019 年 3 月 4 日至 2019 年 3 月 18 日甲泼尼龙 80 mg 静滴 qd; 3.19~3.30 甲泼尼龙 40 mg 静滴 qd)联合环磷酰胺治疗。2019 年 3 月 15 日复查生化:肌酐 723.00 μmol/L, 总蛋白 54.7 g/L, 白蛋白 27.1 g/L, 球蛋白 27.6 g/L, 24 h 蛋白尿 9.75 g/L。免疫球蛋白测定, IgA 2.09 g/L, IgM 5.6 g/L ↑, 免疫球蛋白 G 6.62 g/L。考虑患者高 IgM 血症伴急性肾衰、高黏滞血症表现明显,行隔日血浆置换 4 次。患者血肌酐持续下降,病情

通讯作者:周世菊, E-mail: 896589843@qq.com

逐渐好转。2019年3月26日生化:肌酐295.00 $\mu\text{mol/L}$, 白蛋白24.2 g/L, IgM 3.11 g/L;尿蛋白定量:6.28 g/d, 肝纤维化指标恢复正常,患者好转出院。考虑患者血白蛋白仍较低,并伴大量蛋白尿,出院后给予环磷酰胺联合激素方案治疗。在进一步的治疗随访中患者,患者肾功能稳定,血白蛋白正常,维持少量蛋白尿, IgM维持在3~4 g/L。

2 讨论

单克隆免疫球蛋白升高常见于恶性淋巴细胞增殖性疾病,如多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病以及意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal-gammopathy of undetermined significance, MGUS)^[2]。MGUS只是疾病的一个过渡阶段,可向恶性淋巴细胞增殖性疾病转化,同样也可导致重要器官的损失,特别是肾脏。根据MGUS的转化不同,可将其分为IgM和非IgM型的MGUS,其中IgM型的MGUS通常来源于CD20淋巴浆细胞,没有经历抗原类别转换,这种疾病类型进展为淋巴瘤或巨球蛋白血症的风险大。相反,非IgM MGUS常来自成熟的浆细胞,经历了抗原类别转换,则进展为骨髓瘤的风险大^[3]。

本例患者病例特点如下:(1)老年男性,病变主要累及肾脏、血液以及肝脏系统;(2)临床以急性肾衰竭、肾病综合征、高黏滞血症以及肝脏受损表现为主;(3)免疫固定分型免疫球蛋白M(+),免疫固定分型k链(+),血IgM增高(波动在3.9~6.5 g/L)。

在疾病诊断方面,IgM型单克隆免疫球蛋白阳性可由多种病因,临床上常见的疾病是华氏巨球蛋白血症(WM)^[4]。目前国内对于WM的诊断共识不再强调IgM的数值以及骨髓中淋巴细胞的数量,强调只要存在IgM型单克隆免疫球蛋白阳性同时满足有浆细胞样淋巴细胞或是浆细胞就可诊断,WM的诊断较前更易为临床接受,但由于未限定IgM以及骨髓中淋巴细胞的数值,可能会造成WM与其他IgM型单克隆免疫球蛋白阳性其他B细胞疾病误诊,尤其是当患者无明显淋巴结肿大,未进行淋巴结活检时,误诊的概率会更大^[5]。因此骨髓活检细胞学,免疫表型、分子生物学等技术鉴别分泌IgM型单克隆免疫球蛋白的疾病的地位有所提高。WM骨髓活检多为:骨髓中存在不同分化的B细胞呈弥漫型、间质型或结节型浸润(不强调数量)。骨髓中的克隆性淋巴浆细胞群(包含有淋巴细胞分化和浆细胞分化的群体)典型的免疫表型为:sIgM+、CD19+、CD20+、CD22+,有10%~20%的患者表达CD5、CD10、或CD23;多数CD5阴性,CD10、CD3和CD103为阴性^[6]。根据以上本病例诊断为华氏巨球蛋白血症(WV)。

在治疗方面,对于没有症状的WM患者可行定期的随访观察。需要开始干预治疗的指标包括反复的发热、盗汗、疲乏、高黏滞症状以及体重下降等,当进展到淋巴结肿大、肝、脾,WM相关性肾病、WM相关性淀粉样变更需要进一步的治疗^[7]。在治疗有症状的WM的患者时,有明显高黏滞血症的患者应急行血浆置

换术治疗,血浆置换后再行药物治疗,治疗的效果较为显著^[8]。在治疗WM药物的选择上利妥昔单抗联合化疗药物方案仍是目前治疗WM的首选^[9]。也有研究表明,Benda-R方案(苯达莫司汀联合利妥昔单抗)可以作为一线方案应用于初始治疗^[10]。也有研究表明对IgM偏高、高黏滞血症、以及肾脏功能受损等症状,硼替佐米可考虑作为首选药物治疗(需要注意神经病情的副作用)^[11]。本病例患者在临床表现上以急性肾衰竭、肾病综合征、高凝伴高黏滞状态的表现,予以抗凝、血液透析联合激素治疗,效果欠佳。考虑患者持续高黏滞血症表现,在血透、激素治疗的基础上予以血浆置换术治疗后患者病情好转。因此在单克隆免疫球蛋白血症中出现急性(或急进性)肾衰竭,在给予血液透析治疗效后,患者肾功能不能改善的情况下,尤其是在存在高黏滞血症的时候,应行血浆置换。对于高IgM血症引起的肾病综合征,环磷酰胺联合激素治疗疗效较好。本患者由于病情和个人原因未行肾穿刺病理及免疫荧光检查,在明确肾脏病理分型以及免疫荧光后选择治疗方案的意义还是很重要的,因此下一步在病人随访治疗上行肾穿刺明确诊断还是很有意义的。

由于免疫球蛋白血症临床表现形式多样且不典型常容易被漏诊、误诊。因此对于病因不明确的急性肾衰竭的患者,特别是血沉增快的高龄患者,一定要仔细分析患者症状体征,考虑是否有高免疫球蛋白血症,并行血清蛋白电泳、骨髓穿刺等检查,必要时行肾穿刺活检,避免因认识不足而耽误疾病的诊治。

参考文献

- [1] PONTET F. A data base for 3000 monoclonal immunoglobulin cases and a new classification [J]. Clin Chim Acta, 2005, 355(1-2): 13-21.
- [2] 章友康. 原发性巨球蛋白血症及其肾损害[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(3): 129-131.
- [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: 241-249.
- [4] 牛挺. 华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤 NCCN 新版指南(2018.V1)解读[J]. 华西医学, 2018, 33(4): 393-397.
- [5] 张薇, 冯俊. 华氏巨球蛋白血症的诊断与治疗[J]. 内科理论与实践, 2017, 12(5): 309-313.
- [6] 于远军, 张敏. 华氏巨球蛋白血症骨髓细胞学诊断[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2017, 30(1): 150-151.
- [7] 马明信. 原发性巨球蛋白血症[M]//王海燕. 内科学. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 939-939.
- [8] PEREZ NS, GARCIA-HERRERA A, ROSINOL L, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma causing light chain cast nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(1): 450-453.
- [9] GERTZ MA. Waldenström's macroglobulinemia: 2013 updates on diagnosis, risk stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2012, 87(5): 503-510.
- [10] TREON SP. How I treat Waldenström's macroglobulinemia [J]. Blood, 2009, 114(12): 2375-2385.
- [11] BRIDOUX F, LEUNG N, HUTCHISON CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance [J]. Kidney Int, 2015, 87(4): 698-711.

(收稿日期:2019-08-31)