

· 病例报告 ·

真性红细胞增多症继发局灶节段性肾小球硬化症 1 例

蔡美顺, 王梅*, 甘良英, 董葆

(北京大学人民医院肾内科, 北京 100044)

【关键词】 真性红细胞增多症; 肾病综合征

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 B

【文章编号】 1671-5403(2011)01-0082-02

1 临床资料

患者, 男, 78岁, 因间断头痛、头晕伴双下肢水肿4年, 加重3个月入院。患者4年前开始间断出现头痛、头晕、复视, 伴双下肢水肿, 无恶心、呕吐、言语不利及肢体活动障碍, 收入某院, 测血压 210/80 mmHg; 查尿蛋白++, 潜血+, 24 h 尿蛋白定量 2.0 g; 血常规示: WBC $22.5 \times 10^9/L$, RBC $7.87 \times 10^{12}/L$, HGB 182 g/L, PLT $495 \times 10^9/L$; 血生化: Cr 126 $\mu\text{mol}/L$, BUN 10.5 mmol/L, UA 693 $\mu\text{mol}/L$; 头颅核磁示多发性脑梗塞; 行骨髓穿刺检查提示骨髓增生性疾病, 查染色体: 46, XY, BCR-ABL (P190, P210)融合基因阴性, 诊为真性红细胞增多症。给予羟基脲治疗后患者头痛、头晕、复视症状缓解, 双下肢水肿减轻, 未再进行肾脏方面的化验。2年半前化验血常规示: WBC $7.3 \times 10^9/L$, HGB 87 g/L, 停用羟基脲, 当时查 24 h 尿蛋白定量 1.14 g。3个月前又出现头晕及双下肢水肿加重。1个月前来北京大学人民医院就诊化验血常规: WBC $17.99 \times 10^9/L$, RBC $7.53 \times 10^{12}/L$, HGB 210 g/L, PLT $462 \times 10^9/L$ 。尿常规: PRO ≥ 3.0 g/L, 比重 1.010。镜检 RBC 3个/HP。血生化: TP 60.8 g/L, ALB 29.3 g/L, BUN 8.87 mmol/L, SCr 182 $\mu\text{mol}/L$, UA 521 $\mu\text{mol}/L$, TG 2.26 mmol/L, CHO 6.61 mmol/L, LDL 4.52 mmol/L, HDL 1.01 mmol/L, 为进一步诊治以“肾病综合征”收入肾内科。患者自发病以来, 无骨痛、关节痛, 无皮疹、出血点、雷诺现象。

既往史: 高血压40年, 最高达 200/90 mmHg, 曾用替米沙坦(美卡素)、美托洛尔(倍他乐克)等药物治疗, 平素不监测血压, 最近一次测量血压 160/55 mmHg, 近5年来出现夜尿增多。11年前患脑梗塞, 经治疗好转, 未遗留后遗症。无糖尿病及肝炎病史。

查体: T: 36.54 $^{\circ}\text{C}$, P: 76次/min, R: 18次/min, BP: 160/70 mmHg。神志清楚, 精神稍差, 双眼睑无水肿, 睑结膜无苍白, 舌体不大。双上肺叩清音, 双下肺呼吸音低, 未闻及干、湿啰音及胸膜摩擦音。心界不大, 心率 72次/min, 心律齐, 各瓣膜区未闻及杂音。腹部膨隆, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, 移动性浊音(+). 左侧肢体肌力 V级, 右侧肢体肌力 IV级。双下肢明显可凹性水肿。

入院诊断: 肾病综合征原因待查、真性红细胞增多症、高血压病(3级; 极高危)、陈旧性脑梗死。

诊疗经过: 患者为78岁的老年男性, 入院后查 24 h 尿蛋白定量 >3.5 g/d, 血清白蛋白 <30 g/L, 高血脂, 存在严重的浮肿, 因此肾病综合征诊断成立, 应除外继发性因素。老年患者常见的继发性肾病综合征有: (1) 副球蛋白血症肾损害。患者无骨痛症状, 无舌体肥大及其他脏器增大的证据, 查血液及尿液中 M 蛋白均阴性, 无贫血及免疫球蛋白的异常, 曾行骨穿检查浆细胞比例不高, 可行骨穿检查进一步除外。(2) 糖尿病性肾病。无此病史以及入院后检查空腹及餐后 2 h 血糖(分别为血糖 4.65 mmol/L、血糖 7.9 mmol/L)均不高可排除此病。(3) 实体肿瘤。一些实体肿瘤可出现肾病综合征, 尤其见于老年患者, 但目前患者无实体肿瘤的症状及体征, 血清肿瘤标志物甲胎蛋白(1.55 $\mu\text{g}/L$)、癌胚抗原(1.44 $\mu\text{g}/L$)及 CA19-9(10.12 ku/L)均正常, 目前不支持。(4) 乙肝病毒相关性肾炎。患者入院后的乙肝病毒学指标 HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb 均阴性, 不支持此诊断。结合患者存在真性红细胞增多症, 而且血红蛋白的变化与蛋白尿的多少密切相关, 考虑患者的肾病综合征是由真性红细胞增多症引起的肾损伤可能性较大。另外患者4年前即发现肌酐高, 本次入院后肌酐 176 $\mu\text{mol}/L$, 计算其 eGFR 34.52 ml/(min \cdot 1.73 m^2), 结合患者有高血压病史40年, 血压控制欠佳, 近5年来出现夜尿增多, 入院后查禁水 12 h 尿渗透压为 453 mOsm/(kg \cdot H₂O), 提示肾脏的浓缩功能明显下降, 考虑患者的慢性肾功能不全的病因以高血压肾损伤可能性大。

肾穿刺病理检查: 免疫荧光: IgA(-), IgG(-), IgM(-), C1q(-), C3(-), FRA(-)。光镜检查: 肾穿刺组织可见 14个肾小球, 其中 6个球性硬化, 2个节段性硬化(图 1)。其余肾小球系膜基质轻至中度弥漫增生, 伴血浆蛋白沉积, 部分基底膜缺血性皱缩。肾小管上皮细胞灶状刷毛缘脱落, 细胞扁平, 管腔扩张, 多灶状及片状萎缩。肾间质多灶状及片状淋巴及单核细胞浸润伴纤维化。小动脉管壁增厚, 内膜增生, 管腔狭窄。符合: 局灶节段性肾小球硬化症伴缺血性肾损伤。

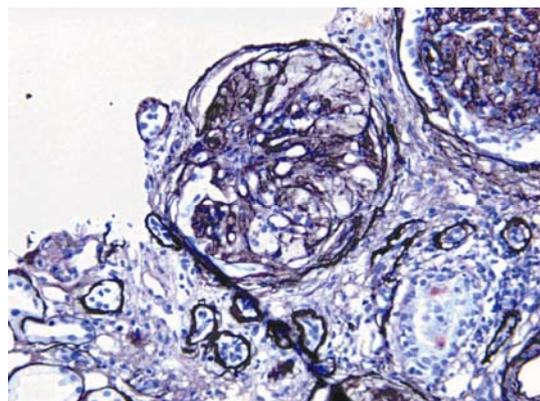


图1 肾穿刺组织中肾小球节段性硬化
(六胺银染色 ×200)

给予羟基脲口服、降压、利尿消肿、抗感染、支持治疗等，因血小板及血红蛋白下降速度较快，停用羟基脲。后血红蛋白仍在逐渐下降，随之尿蛋白也逐渐下降，后复查血常规：WBC $6.45 \times 10^9/L$ ，RBC $3.945 \times 10^{12}/L$ ，HGB 120.1 g/L，PLT $251 \times 10^9/L$ ，24 h尿蛋白定量至 1.72 g，患者水肿明显减轻，遂出院继续治疗，但出院后失访。

2 讨论

真性红细胞增多症是 Bcr/Abl 阴性、克隆性红细胞增多为主的一种骨髓异常增生综合征，表现为骨髓红细胞系为主的增生、脾大、血栓出血并发症、瘙痒、容易演变为急性髓性白血病或骨髓纤维化伴髓样增生，确诊的中位数年龄为 60 岁左右，既往的平均生存中位数 10~15 年，现平均生存期限为 20 年^[1]。真性红细胞增多症伴有肾小球疾病的报道目前较少，国内仅有 4 例报道且均未进行肾脏病理检查^[2-4]。国外报道中真性红细胞增多症伴随的肾小球疾病的病理类型有局灶节段性肾小球硬化症、IgA 肾病、系膜增生性肾小球肾炎、微小病变及紫癜性肾炎，其中以局灶节段性肾小球硬化症^[5-8]报道病例最多，共 6 例，其中 3 例出现进行性氮质血症。

真性红细胞增多症并发局灶节段性肾小球硬化症的发病机制目前主要认为与患者的血流动力学变化有关。由于患者的血容量增多，血液黏滞度增高，容易产生肾小球内高压、高灌注；而且大多数患者还伴有血小板增多及血小板的异常激活，容易形成血栓，当肾脏血管形成血栓时，肾组织缺血缺氧，血小板的异常激活可引起肾小球硬化，以上因素共同导致肾脏损害。合并其他肾脏病理类型，包括系膜增生性肾炎、IgA 肾病及微小病变的机制目前不清楚，有学者认为可能与真性红细胞增多症并无直接关系^[8]。

本例患者具有以下特点：高龄男性患者；真性红细胞增多症 4 年，发现蛋白尿 4 年，同时蛋白尿与血红蛋白的变化成负相关。结合肾穿刺病理检查及文献报道考虑患者的局灶节段性肾小球硬化症继发于真性红细胞增多症。关于患者慢性肾功能不全的原因，除高血压外，高龄患

者存在的动脉硬化及真性红细胞增多症所导致的血流动力学变化等因素也参与其中。当然，真性红细胞增多症也是造成患者高血压不好控制的重要原因之一。

对于继发于真性红细胞增多症的局灶节段性肾小球硬化症患者的治疗目前主要是针对原发病的治疗。文献报道可采用静脉放血疗法、羟基脲口服等，甚至有学者建议加用糖皮质激素治疗^[9]。此外应注意预防血栓的形成，可采用小剂量的阿司匹林^[10]或者加用低分子肝素治疗。本例患者我们仅采用了口服羟基脲治疗，随着患者的血红蛋白的下降，尿蛋白也明显下降，同时患者的血压也得到较好的控制。

总之，对于真性红细胞增多症的患者，如果出现蛋白尿应注意观察蛋白尿与血红蛋白相关的变化规律，此类患者可出现继发性肾脏病变，对于此类患者的治疗主要采用针对原发病及预防血栓并发症的治疗。

【参考文献】

- [1] Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, *et al.* Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia[J]. *Am J Med*, 2004, 117(10): 755-761.
- [2] 于建红. 真性红细胞增多症伴肾脏损害 1 例[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(21): 2456.
- [3] 姜杰玲, 高彦荣, 王 椿. 真性红细胞增多症并肾功能衰竭 1 例[J]. *中国实用内科杂志*, 2005, 25(11): 1054-1055.
- [4] 彭卫华, 陈 建, 谢福安. 真性红细胞增多症伴肾脏损害 2 例[J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(9): 1429-1431.
- [5] Okuyama S, Hamai K, Fujishima M, *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis associated with polycythemia vera: report of a case and review of the literature[J]. *Clin Nephrol*, 2007, 68(6): 412-415.
- [6] Iyoda M, Ito J, Ajiro Y, *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with polycythemia vera[J]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 2005, 47(7): 828-833.
- [7] Au WY, Chan KW, Lui SL, *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis and mesangial sclerosis associated with myeloproliferative disorders[J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 34(5): 889-893.
- [8] Sharma RK, Kohli HS, Arora P, *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with polycythemia rubra vera[J]. *Nephron*, 1995, 69(3): 361.
- [9] Chung J, Park PG, Song KI. IgA nephropathy in a patient with polycythemia vera. Clinical manifestation of chronic renal failure and heavy proteinuria[J]. *Am J Nephrol*, 2002, 22(4): 397-401.
- [10] Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, *et al.* Efficacy and safety of low dose aspirin in polycythemia vera[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(2): 114-124.