·病例报告·

表现为心肾联合损害的淀粉样变性1例

张侃,邢云利*,孙颖,李虹伟,王欢,王宇朋
(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心内科,北京 100050)

【关键词】 淀粉样变性;限制性心肌病;肾病综合征
【中图分类号】 R551.3 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.144

1 病例资料

患者,男性,64岁,农民,因"间断胸闷气短半年余,加重5 d"于2016年3月28日入住首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心内科。患者半年余前无明显诱因出现活动后胸闷、气短症状,伴心悸、乏力、食欲减退、双下肢水肿、尿色深、尿中泡沫多。就诊于外院,诊断为慢性肾功能不全,给予利尿治疗后症状缓解。曾于我院门诊就诊,诊断为心功能不全、肾功能不全,予口服利尿、保肾药物。仍间断有活动后胸闷、气短症状,且症状逐渐加重,活动耐量明显下降,双下肢水肿明显。每日尿量1000~1400 ml,夜尿2~3次。5 d前上述症状加重,于我院急诊就诊,查血肌酐(serum creatinine,SCr)、尿素氮(urea nitrogen,UN)、胆红素(bilirubin,BIL)、血清N端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)升高,胸部CT提示肺炎、胸腔积液等,考虑诊断为心功能不全、肺部感染、肾功能不全、肝功能异常,予利尿、扩血管和抗感染等治疗后症状缓解,双下肢水肿消退,为进一步诊治收入院。否认高血压病、冠心病、糖尿病、慢性支气管炎等病史。有吸烟史40余年,每日20支。否认饮酒史。否认家族中类似病史。

体格检查 体温36.4℃,呼吸20次/min,心率68次/min,血压81/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚,精神可,自主体位。浅表淋巴结未触及。双侧颈静脉充盈。听诊两下肺呼吸音低,未闻及明显干湿啰音;心界向左下扩大;心律齐,心音低钝,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;腹平坦,触软,无压痛及反跳痛,肝剑突下5指、肋下3指,质软,压痛(+);肝颈返流征阳性;脾脏肋下未及;双下肢不肿。

辅助检查 血常规:白细胞(white blood cells, WBC)5.12×10^9/L,中性粒细胞百分比(percentage of neutrophiles, NEU%)64.2%,血红蛋白(hemoglobin,Hb)145 g/L,血小板(platelet, PLT)133×10^9/L。尿常规蛋白(protein, PRO)4+。便常规+潜血正常。血生化:SCr 241.8 μmol/L,UN 11.59 mmol/L,总蛋白49.3 g/L,白蛋白(albumin, ALB)24 g/L,直接胆红素(direct bilirubin,DBIL)7.20 μmol/L,电解质正常。估算肾小球滤过率17.37 ml/(min·1.73 m^2)。24 h尿蛋白定量4.13 g。心肌坏死标志物:心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I,cTnI)0.16 ng/ml(正常值0.00~0.03,监测无动态变化),心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)<0.10 ng/ml(正常<0.03 ng/ml,监测无动态变化),乳酸脱氢酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶均正常。血清NT-proBNP 13 869 pg/ml。查免疫球蛋白、抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体均正常。心电图:窦性心律,肢体导联T波低平,V1~V3导联R波递增不良。腹部超声提示双肾回声稍增强,大小正常。超声心动图:双房增大;左室壁增厚,心肌内颗粒样回声;心腔内自发显影;左室整体运动减低;心包积液(少量);估测肺动脉压35.4 mmHg(图1)。左房内径41 mm×61 mm×56 mm,右房内径55 mm×39 mm,室间隔厚度(inter-ventricular septal thickness, IVST)19 mm,左室游离壁厚度(left ventricular wall thickness, LVWT)17 mm,射血分数(ejection fraction, EF)58%,二尖瓣血流频谱E峰速度(E)117 cm/s,A峰速度(A)29 cm/s,E/A为4.03,二尖瓣环侧壁处舒张早期运动速度(e')3 cm/s,二尖瓣环侧壁处舒张晚期运动速度(a')1 cm/s,E/e'为39。

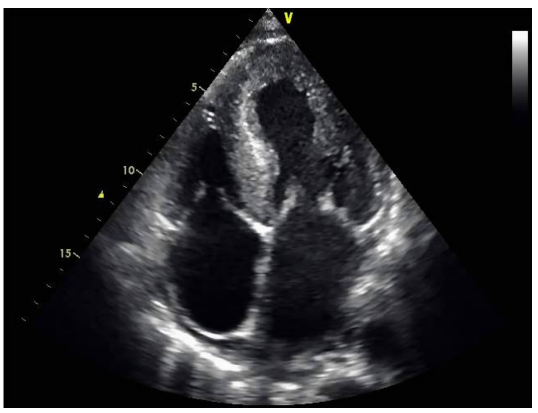


图1 B型超声心动图
Figure 1 B-mode echocardiography

患者入院初步诊断:全心功能不全、心功能Ⅳ级[美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级]、肾病综合征、慢性肾脏病4期和低蛋白血症等。患者心肾同

收稿日期:2017-05-25;修回日期:2017-06-22
通信作者:邢云利,E-mail:xingyunli1976@126.com

时受累，考虑系统性疾病同时累及心肾，淀粉样变性不除外。于阜外医院行心脏核磁提示：双心房扩大，左室腔不大，左室壁各室壁增厚，以室间隔为著。左室各节段收缩运动均明显减弱，舒张受限。延迟扫描左室心内膜下广泛性强化。印象：心肌淀粉样变性（图 2）。免疫鉴定系列可见 λ 型 M 蛋白。游离轻链：λ 明显升高。骨髓细胞学：异常浆细胞占 9%，其形态较一致，胞体小至中等大，核染色质较疏松、部分细胞可见核仁，胞质量少或中等量，考虑浆细胞系统恶性疾病。骨髓流式细胞学：2.26% 细胞（占全部有核细胞，占浆细胞 78.76%）为恶性浆细胞。背部皮肤活检提示局灶性刚果红染色阳性，考虑淀粉样变性（图 3）。全身扁骨片及全身正电子发射计算机断层显像（positron emission tomography/computed tomograph，PET-CT）未见骨质破坏征象。

根据上述结果，患者诊断为系统性轻链型淀粉样变性、限制性心肌病（心肌淀粉样病变）、全心功能不全、心功能Ⅳ级、肾病综合征和慢性肾脏病 4 期等。给予利尿、β 受体阻滞剂抗心力衰竭及抗感染、平喘、输注白蛋白、引流胸腔积液等对症治疗后心力衰竭症状控制、水肿好转。患者出院至外院血液科专科接受来那度胺、硼替佐米等药物治疗，9 个月后因心力衰竭、肺部感染死亡。

2 讨 论

本病例以心力衰竭表现起病，发病过程隐匿，经检查发现合并肾脏疾患，既往无心血管疾病史。患者心脏病变符合限制性心肌病表现。限制性心肌病以舒张功能异常为特征，表现为限制性充盈障碍，左右心室功能均可受损，导致心室充盈压明显升高，从而引起左心力衰竭及右心力衰竭[1]。限制性心肌病可分为原发性和继发性，继发性病因有淀粉样变性、糖原累积病、血色病、高嗜酸细胞综合征、结节病、放射性及药物性等。患者肾脏病变符合肾病综合征诊断，肾病综合征病因亦可分为原发性和继发性，其中继发性病因有糖尿病肾病、淀粉样变性、过敏性紫癜肾炎、乙肝病毒相关性肾小球肾炎、系统性红斑狼疮肾炎、淋巴瘤或实体肿瘤性肾病等。本例患者心肾病变与心功能不全累及肾脏或肾功能不全累及心脏的表现均不符，应考虑存在系统性疾病同时累及心肾；而可同时导致限制性心肌病及肾病综合征的系统性疾病在老年人中以淀粉样变性最为常见。

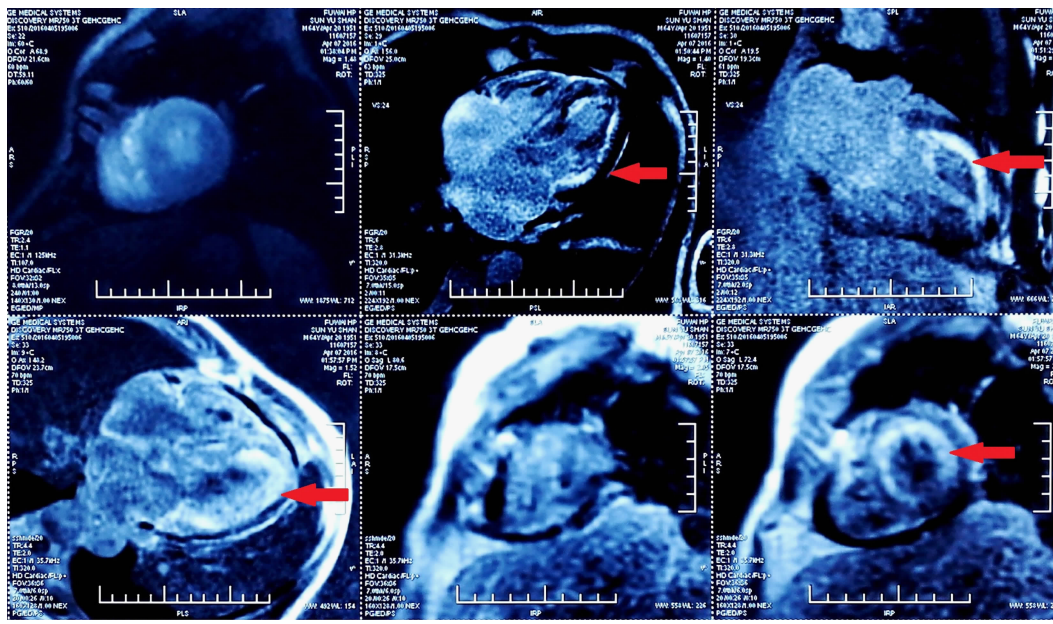


图 2 心脏核磁影像

Figure 2 Cardiac magnetic resonance imaging

Delayed enhanced image shows diffuse enhancement of the left ventricular myocardium (red arrows)

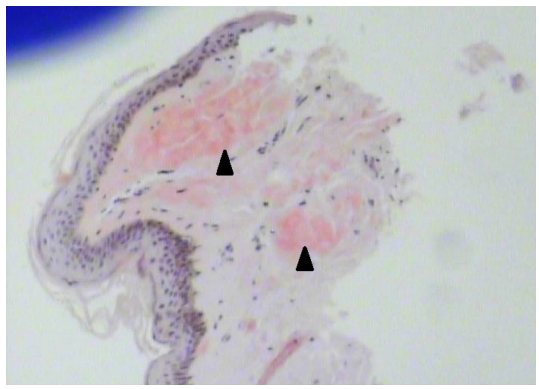


图 3 背部皮肤活检

Figure 3 Biopsy of back skin (Congo red staining ×200)

Black arrows indicate positive Congo red staining

淀粉样变性可累及心肌、肾脏、神经系统、骨髓、舌等多处组织器官，其临床表现无特异性，易误诊漏诊。心脏和肾脏是最易受累脏器，比例分别为 60.2% 和 62.8%[2]，文献报道心肌淀粉样变性患者合并肾功能不全及蛋白尿的比例为 53.0% ~ 71.4%[3,4]。心肌淀粉样变性最常见表现即为限制性心肌病；病程晚期可表现为收缩功能不全导致的充血性心

力衰竭;亦可导致心律失常及直立性低血压[3]。心肌淀粉样变性心电图多表现为肢导低电压、胸前导联R波递增不良等;超声心动图典型表现为室壁增厚,心室腔缩小,双房扩大,室间隔增厚,增厚的心壁呈闪烁的颗粒状结构;其心肌核磁表现为双房增大,左心室室壁和室间隔增厚,延迟钆显像示弥漫性心内膜和室间隔延迟性强化,延迟强化可以是颗粒样或斑片状[5]。该患者的相关影像学表现较为典型。

淀粉样变性诊断主要依赖骨髓、肾脏、腹壁脂肪、舌等受累组织病理学检查,以淀粉样蛋白质刚果红染色阳性为特征性表现。本病例通过皮肤活检证实存在淀粉样变性。淀粉样变性中的淀粉样物质可以是免疫球蛋白轻链、甲状腺转运蛋白等蛋白物质,故淀粉样变性可以由恶性浆细胞病(包括系统性轻链型淀粉样变性、多发性骨髓瘤等)引起[6,7]。本病例通过骨髓细胞学等血液系统相关检查考虑诊断为系统性轻链型淀粉样变性。

系统性轻链型淀粉样变性是一种少见的恶性浆细胞疾病,其发病率为每年8~10/100万[8],病情重,进展快,治疗困难,病死率高。治疗方案主要为化疗药物,包括硼替佐米、来那度胺等。新药的方案都表现出一定疗效,而以马法兰为主的方案在临床中也有其应用价值。如有条件,行造血干细胞移植治疗则可有效改善预后。患者心脏受累程度对预后的影响大于其他任何器官,一旦出现NT-proBNP、肌钙蛋白等心脏生物标志物升高,则会明显缩短生存期,预后不佳;且一旦出现心脏肾脏严重受累,患者也往往失去了行造血干细胞移植的机会[9]。该患者心脏生物标志物NT-proBNP、cTnI均明显升高,心脏受累严重,根据指南推荐的梅奥2012分期系统[10],该患者为Ⅳ期(中位生存期6个月),随访自诊断至死亡仅9个月也证实了其不良预后。

综上,对以心肾联合损害为表现的患者,要考虑到是否存在系统性疾病;重视无创检查(如心电图、超声心动图、心脏核磁等)心肌淀粉样变的特征性改变;一旦怀疑存在淀粉样变性需尽快完善病理学检查明确诊断;系统性轻链型淀粉样变性患者心脏生物标志物升高提示预后不佳。

【参考文献】

[1] 田庄, 方理刚, 孙荣亮, 等. 限制性心肌病患者血浆B型利尿肽水平影响因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(2): 139-142. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2011.02.015.
Tian Z, Fang LG, Sun RL, *et al*. Factors influencing plasma brain natriuretic peptide in patients with restrictive cardiomyopathy[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2011, 10(2): 139-142. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2011.02.015.

[2] 饶进, 林志美, 殷莉, 等. 78例原发系统性淀粉样变性的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(6): 805-806, 808. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.038.
Rao J, Lin ZM, Yin L, *et al*. Clinical analysis of 78 cases with primary systemic amyloidosis[J]. Lab Med Clin, 2014, 11(6): 805-806, 808. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.038.

[3] 黄雨晴, 詹嘉欣, 魏学标, 等. 42例心肌淀粉样变性的临床特点分析[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(7): 546-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.07.011.
Huang YQ, Zhan JX, Wei XB, *et al*. Clinical characteristics of 42 patients with cardiac amyloidosis[J]. Chin J Intern Med, 2014, 53(7): 546-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.07.011.

[4] 张璐, 唐红, 陈良龙, 等. 心脏淀粉样变性的临床及影像特征:多中心病例分析[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(3): 295-302. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.03.02.
Zhang L, Tang H, Chen LL, *et al*. Analysis of clinical and imaging features of cardiac amyloidosis: a multicenter study[J]. J South Med Univ, 2014, 34(3): 295-302. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.03.02.

[5] 赵蕾, 田庄, 方全. 心肌淀粉样变性临床特点及影像学特征[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(11): 960-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.11.008.
Zhao L, Tian Z, Fang Q. Clinical characteristics and cardiac imaging features of patients with cardiac amyloidosis[J]. Chin J Cardiol, 2015, 43(11): 960-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.11.008.

[6] Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review[J]. Arch Int Med, 2006, 166(17): 1805-1813. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1805.

[7] Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(4): 347-361. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.11.007.

[8] 申曼, 黄仲夏. 系统性淀粉样变性的诊断治疗及预后[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(1): 25-27, 45. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.006.
Shen M, Huang ZX. Diagnosis, therapy, and prognosis of systemic amyloidosis[J]. Clin Med J, 2014, 12(1): 25-27, 45. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.006.

[9] 中国系统性淀粉样变性协作组,国家肾脏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[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(44): 3540-3548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.44.002.
Chinese Cooperative Group of Systemic Amyloidosis, National Clinical Research Center of Kidney Disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of systemic light chain amyloidosis[J]. Natl Med J China, 2016, 96(44): 3540-3548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.44.002.

[10] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, *et al*. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(9): 989-995. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5724.

(编辑:张美)