

11例原发性轻链沉积病患者的临床特征分析

王季诺 冯俊 曹欣欣 段明辉 张路 周道斌 李剑

Clinical features and prognosis of patients with primary light chain deposition disease Wang Jinuo, Feng Jun, Cao Xinxin, Duan Minghui, Zhang Lu, Zhou Daobin, Li Jian
Corresponding author: Li Jian, Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China. Email: Lijian@pumch.cn

轻链沉积病(light chain deposition disease, LCDD)是一种以单克隆免疫球蛋白轻链沉积于组织和器官并造成相应损害的少见浆细胞病^[1]。肾脏是LCDD最常见的受累脏器,可表现为肾功能减退、蛋白尿和肾病综合征等^[1-2]。约50%的LCDD继发于多发性骨髓瘤或淋巴细胞增殖性疾病^[3],另一半则为原发性LCDD。由于本病发病率低,且需要病理确诊,相关的研究较少。因此,我们对我院确诊的11例原发性LCDD患者的临床资料进行回顾性分析并报告如下,以提高对此类疾病的认识。

病例与方法

1. 病例:2009年1月至2015年10月在我院确诊的原发性LCDD患者11例,均符合以下诊断标准^[4-5]:①组织活检电镜下观察到经典的颗粒状电子致密物沉积在肾小球基底膜(GBM)和(或)肾小管基底膜(TBM);②免疫荧光染色示κ或λ链线样分布于GBM和(或)TBM;③刚果红染色阴性;④除多发性骨髓瘤和淋巴细胞增殖性疾病。

2. 治疗前临床评价:治疗前的临床基线评价包括血常规、肝肾功能(至少包括白蛋白、血清肌酐、碱性磷酸酶)、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、尿免疫固定电泳、血清游离轻链(FLC)、骨髓浆细胞比例、肌钙蛋白I(cTnI)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心电图、超声心动图、肺功能试验、胸部CT平扫和腹部超声。按照MDRD公式法计算肾小球滤过率(eGFR)^[6]。血清FLC差值(dFLC)定义为异常FLC值减去正常FLC值^[7]。根据2012改善全球肾病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南^[8]将慢性肾脏病(CKD)分为5期:CKD 1期:eGFR≥90 ml/min/1.73 m²; CKD 2期:60 ml/min/1.73 m²≤eGFR≤89 ml/min/1.73 m²; CKD 3期:30 ml/min/1.73 m²≤eGFR≤59 ml/min/1.73 m²; CKD 4期:15 ml/min/1.73 m²≤eGFR≤29 ml/min/

1.73 m²; CKD 5期:eGFR<15 ml/min/1.73 m²。

3. 血液学疗效判断:参照文献[7]的标准分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、未缓解(NR)、疾病进展(PD)。

4. 器官疗效判断:参照文献[9]的标准分为肾脏功能缓解、肾功能恶化、肾功能稳定。

5. 随访:采用门诊或电话随访所有患者,随访截止时间为2016年5月31日。无进展生存(PFS)时间定义为治疗开始至疾病进展(血液学进展或器官进展)或死亡的时间。总生存(OS)时间定义为患者自开始治疗至任何原因死亡的时间。

结果

1. 一般临床特征:11例患者中,男6例,女5例,中位年龄55(32~66)岁。发病至确诊的中位时间为12(1~84)个月。5例患者无任何症状,为体检偶然发现的肾功能或尿常规异常;5例以下肢或颜面部水肿为主要症状;1例患者有头痛、头晕和视物模糊等高血压症状。M蛋白分型:κ轻链型9例(包括IgG κ 2例,IgM κ 2例,IgA κ 1例和单纯κ链4例),λ轻链型2例(包括IgG λ和IgM λ各1例)。中位骨髓浆细胞比例为0.055(0.010~0.190),中位dFLC为487.4(55.6~5137.1) mg/L(表1)。

2. 脏器受累:11例患者均有肾脏受累,在诊断时均有血清肌酐升高,9例患者有镜下血尿或肉眼血尿,3例表现为肾病综合征。中位24 h尿蛋白定量为2.41(0.25~11.56)g。11例患者中1例为CKD 2期,5例为CKD 3期,4例为CKD 4期,1例为CKD 5期,无1例需要肾脏替代治疗。中位血清肌酐为192(87~366) μmol/L,中位eGFR为32.99(14.12~76.20) ml/min/1.73 m²。11例患者中,3例伴有胸闷、气短、心悸等症状,肺功能提示弥散性/混合性通气功能障碍,胸部CT检查示弥漫性双肺间质病变,临床考虑为LCDD肺受累(表1)。

3. 肾脏组织病理学特点:①普通光镜观察:3例患者表现为肾小球结节病变(呈缺血皱缩状);3例患者为肾小球轻~重度系膜增生。所有患者均可见肾小管间质慢性化病变。②荧光显微镜观察:所有患者见单一轻链沿GBM线样沉积,6例为κ轻链,1例(例5)既有κ也有λ轻链。1例(例4)同时伴单一轻链呈线状沉积于肾小球毛细血管袢,1例(例2)呈团块状沉积于肾小球系膜区。2例(例3、7)还伴有补体C3沉积。无1例患者观察到血管壁上的轻链沉积。③电镜观察:8例患者可见TBM明显增厚、分层,见砂砾状或絮状电子致密物沉积于TBM外侧缘,呈连续或不连续分布。1例(例1)患者电镜取材仅见到1个硬化肾小球,6例患者见GBM内侧

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.017

作者单位:100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科

通信作者:李剑,Email:Lijian@pumch.cn

表1 11例原发性轻链沉积病患者的主要临床特征

例号	性别	年龄	轻链类型	发病至确诊时间(月)	初诊表现	受累脏器	骨髓浆细胞比例	尿蛋白(g/24 h)	CKD分期	血清肌酐(μmol/L)	
										治疗前	治疗后
1	男	65	κ	7	下肢水肿	肾	0.010	0.96	5	366	
2	女	66	κ	12	头痛头晕,视物模糊	肾,肺?	0.015	2.41	4	202	115
3	女	32	κ	84	水肿	肾,肺?	0.190	4.04	2	87	
4	男	55	κ	3	体检发现	肾	0.035	0.71	3	147	186
5	女	39	κ	12	体检发现	肾	0.100	2.22	4	205	180
6	女	56	λ	72	体检发现	肾,肺?	0.090	4.67	3	120	113
7	男	45	κ	72	双下肢水肿	肾	0.065	11.3	3	166	132
8	男	60	λ	5	双下肢水肿	肾	0.065	3.67	3	150	93
9	男	61	κ	11	体检发现	肾	0.010	0.72	3	192	180
10	男	47	κ	1	体检发现	肾	0.072	0.25	4	233	137
11	女	35	κ	3	眼睑水肿	肾	0.045	11.56	4	218	143

例号	dFLC(mg/L)	eGFR(ml/min/1.73 m ²)		治疗方案	疗效		随访时间(月)	转归
		治疗前	治疗后		血液学	肾功能		
1	2930.0	14.12		无	PD	-	6	死亡
2	661.8	22.72	43.52	VCD	SD	稳定	12	存活
3	320.5	76.20	-	TD	-	-	-	失访
4	1 387.5	45.62	34.33	VCD	PR	稳定	7	存活
5	5 137.1	25.74	29.64	TCD	VGPR	稳定	13	存活
6	3 272.7	43.64	46.93	VCD	SD	稳定	22	存活
7	164.3	42.25	54.07	TD	VGPR	稳定	50	存活
8	55.6	42.99	71.92	TCD	CR	稳定	18	存活
9	139.9	32.99	35.54	VCD	CR	稳定	22	存活
10	487.4	27.82	51.35	TCD	CR	稳定	44	存活
11	67.5	23.67	38.50	TCD	VGPR	稳定	36	存活

注:dFLC:游离轻链差值;eGFR:肾小球滤过率;VCD方案:硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松;TD方案:沙利度胺+地塞米松;TCD方案:沙利度胺+环磷酰胺+地塞米松;PD:疾病进展;SD:疾病稳定;PR:部分缓解;VGPR:非常好的部分缓解;CR:完全缓解;-:无数据

缘和系膜区电子致密物沉积。其他病变还包括上皮细胞足突融合、灶性细胞浸润、肾间质胶原纤维明显增多等(表2)。

4. 治疗和疗效: 1例(例1)患者诊断后放弃治疗,其余10例患者接受了化疗。其中采用VCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)方案治疗者4例,TD(沙利度胺+地塞米松)或TCD(沙利度胺+环磷酰胺+地塞米松)方案治疗者6例,其中1例(例10)在TCD后接受了序贯的自体外周血造血干细胞移植。9例患者可评价疗效。总体血液学缓解率为77.8%(7/9),其中CR、VGPR、PR分别为3、3、1例。获得最佳血液学缓解的中位时间为12(3~14)个月。治疗后,无一例患者出现肾功能恶化。中位血清肌酐下降至137(93~186)μmol/L,中位eGFR升至43.52(29.64~71.92)ml/min/1.73 m²。中位24 h尿蛋白定量下降为0.44(0.15~0.73)g。达血液学缓解的7例患者中有5例肾功能改善,其中2例(例10、11)由CKD 4级改善至CKD 3级,1例(例8)由CKD 3级改善至CKD 2级,另1例(例7)血清肌酐水平较确诊时下降近20%(表1)。

5. 生存分析:1例(例3)在我院接受1个疗程TD方案化疗后失访。其余9例患者的中位随访时间为22(6~44)个月。未接受治疗的1例(例1)在诊断后6个月死亡。其余9例患者治疗后无一例出现疾病进展。预计3年PFS率和OS

率均为87.5%。

讨 论

LCDD为一类罕见的单克隆性浆细胞增殖性疾病。我们的数据显示原发性LCDD无明显的性别倾向,发病年龄也无明显集中性,沉积的轻链以κ轻链型为主。Zand等^[10]的研究也发现,LCDD中近91%的患者为κ轻链沉积。值得注意的是,本组病例的发病至确诊时间较长(中位时间为12个月),可能与我国诊断技术限制和临床医师认识不足有关。

LCDD的临床特点多样,主要取决于受累器官或组织及受累严重程度^[11]。由于轻链在肾小球中滤过,在肾小管进行重吸收并被小管中的溶酶体酶分解,因此肾脏受累最为常见^[5,11-12]。在我院确诊的11例原发性LCDD患者经肾活检证实均有轻链沉积于肾组织中,并表现出一系列肾脏相关的临床症状,例如蛋白尿、血尿、水肿和高血压等。所有患者在诊断时均有血清肌酐升高,部分患者甚至处于终末期肾病状态。此外,轻链还可沉积于肝脏、心脏、肺、神经等多个器官和系统,引起不可逆的功能异常^[5,13]。在我们的研究中,有3例患者在病程中出现可疑肺受累,主要表现为胸闷、气短等肺部症状,肺功能检查示弥散性/混合性通气功能障碍,胸部CT检查示弥漫性双肺间质病变,这些表现与文献^[14]的

表2 11例原发性轻链沉积病患者的肾脏组织病理学检查结果

例号	普通光镜观察	荧光显微镜观察	电镜观察
1	系膜结节硬化性肾小球病	(-)	仅见1个硬化肾小球
2	肾小球系膜细胞和基质重度增生	Ig M(+),κ(+),λ(-)	内皮下、系膜区、肾小管基底膜外侧可见砂砾状致密颗粒沉积
3	小球系膜细胞和基质中-重度增生,结节状硬化	Ig M(+),C3(+)	基底膜外侧可见颗粒状电子致密物沉积
4	部分肾小球基底膜缺血皱缩;灶状萎缩;肾间质灶状淋巴和单核细胞浸润伴纤维化	κ(+~+++)	节段性基底膜内侧细颗粒样电子致密物沉积
5	肾小球无明显病变	κ(+),λ(+)	部分节段基底膜内外侧见带状电子致密物颗粒沉积
6	节段性系膜细胞增生,系膜基质明显增生	(-)	部分基底膜外侧可见砂砾状电子致密物沉积
7	系膜区,内皮下可见大量团块状嗜复红物质沉积	κ(++),C3(+)	肾小管基底膜外侧缘可见絮状电子致密物沉积
8	(-)	(-)	基底膜内外侧、系膜区粗颗粒及絮状电子致密物沉积,基底膜增厚,伴双轨征形成,上皮足突大部分融合。肾小管基底膜增厚伴颗粒状、絮状电子致密物沉积
9	节段性系膜细胞增生和基质增多	(-)	肾小球系膜区、内皮下可见大量团块状电子致密物沉积
10	肾小球系膜区增宽,见少量-中量均质性蛋白样物质沉积	κ(+)	肾小球基底膜内侧、外侧见条带状颗粒状电子致密物沉积
11	结节性肾小球硬化	κ(+),λ(-)	系膜区,毛细血管祥内、肾小管基底膜外侧可见大量颗粒状电子致密物

报道类似。遗憾的是,这3例患者未行肺活检明确病理检查结果。

针对原发性LCDD的治疗,国内外尚无统一的标准和指南。目前多采用一线联合化疗和(或)自体造血干细胞移植^[15-17]。常用的一线联合化疗方案包括以硼替佐米为主的VCD/VD方案、以沙利度胺为主的TD/TCD方案和以马法兰为主的MD方案等。在我院接受治疗的10例患者中,4例选择VCD方案,6例选择TCD/TD方案。在接受抗浆细胞治疗后,7例患者获得血液学缓解,其中6例达到CR或VGPR。同时高水平的血液学缓解也带来了高水平的器官缓解。9例可评价肾脏疗效的患者均出现血清肌酐下降,eGFR上升和(或)24h尿蛋白明显减少,无一例进展为终末期肾病。Sayed等^[13]通过研究也认为对于LCDD患者应积极采取抗浆细胞治疗改善肾功能不全,防止肾功能恶化,以期延长患者的生存时间。

综上,原发性LCDD主要累及肾脏,多以肾功能异常及相关症状为首表现。有效的抗浆细胞治疗可以较好地控制患者病情进展并延长其生存时间。

参考文献

- [1] Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F, et al. Manifestations of systemic light chain deposition[J]. Am J Med, 1976, 60(2): 293-299.
- [2] Matsuzaki K, Ohsawa I, Nishitani T, et al. Marked improvement by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in a case of light chain deposition disease[J]. J Nephrol, 2011, 24(2): 246-249.
- [3] Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease[J]. Am J Kidney Dis, 1992, 20(1): 34-41.
- [4] Minarik J, Scudla V, Tichy T, et al. Induction treatment of light chain deposition disease with bortezomib: rapid hematological

response with persistence of renal involvement [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(2): 330-331. DOI: 10.3109/10428194.2011.619610.

- [5] Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, et al. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(6): 1342-1350.
- [6] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. [J]. Ann Intern Med, 1999, 130(6): 461-470.
- [7] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(36): 4541-4549. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7614.
- [8] Eknayan G, Lameire N, Eckardt KU, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [J]. Kidney Int, 2013, 3(Suppl 1): 5-14.
- [9] Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(6): 1154-1163.
- [10] Zand L, Nasr SH, Gertz MA, et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(12): 3357-3364. DOI: 10.3109/10428194.2015.1040011.
- [11] Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders [J]. Semin Nephrol, 2002, 22(4): 319-330.
- [12] Batuman V, Guan S. Receptor-mediated endocytosis of immunoglobulin light chains by renal proximal tubule cells [J]. Am J Physiol, 1997, 272(4): F521-530.
- [13] Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history

and outcome of light chain deposition disease[J]. Blood, 2015, 126(26): 2805-2810. DOI: 10.1182/blood-2015-07-658872.

[14] Bhargava P, Rushin JM, Rusnock EJ, et al. Pulmonary light chain deposition disease: report of five cases and review of the literature[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(2): 267-276.

[15] Weichman K, Dember LM, Prokaeva T, et al. Clinical and molecular characteristics of patients with non- amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high- dose melphalan and autologous stem cell transplantation [J]. Bone Marrow transplant, 2006, 38(5): 339-343.

[16] Mariette X, Clauvel JP, Brouet JC. Brouet, Intensive therapy in AL amyloidosis and light- chain deposition disease [J]. Ann Intern Med, 1995, 123(7): 553.

[17] Firkin F, Hill PA, Dwyer K, et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in light- chain deposition disease by autologous peripheral blood stem cell transplantation[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(3): 551-555.

(收稿日期:2016-08-11)

(本文编辑:刘志红)

· 病例报告 ·

母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤合并骨髓增殖性肿瘤一例

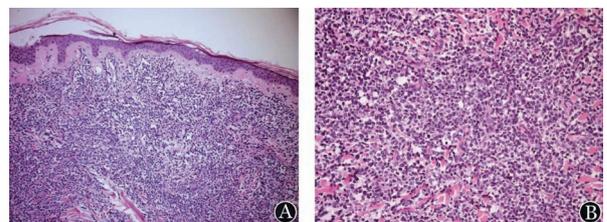
韩洁 李颖 王培军 史春雷 丁彬 王玲

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with myeloproliferative neoplasms: a case report Han Jie, Li Ying, Wang Peijun, Shi Chunlei, Ding Bin, Wang Ling

Corresponding author: Wang Ling, Qingdao center medical group, Qingdao 266042, China. Email: wldoctor@126.com

患者,男,81岁。2007年查体时发现PLT $655 \times 10^9/L$, 2009年查体时发现“脾大”,2013年复查PLT $979 \times 10^9/L$,均未治疗。因“发现皮肤硬结1年”于2014年4月2日入院。2013年4月发现背部皮肤硬结1枚并逐渐增大,偶感瘙痒,无疼痛,2014年2月发现左大腿3 cm×4 cm硬结1枚及腹壁及背部散在多个红色结节,背部皮肤活检病理:皮肤组织内大量异型淋巴细胞样细胞浸润(图1),免疫组化结果:LCA(+), EMA(-), CD3(-), CD45RO(-), CD20(-), ALK(-), CD79a(-), CD5(-), CD4弥漫(+), CD30(-), CD8(-), CD56弥漫(+), ki-67指数30%,考虑母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤。入院查体:背部皮肤肿物6 cm×4 cm,质硬,活动度差,无触痛,左大腿可见3 cm×4 cm肿物,腹壁皮肤散在1 cm×1 cm结节,边界清楚。肝肋缘下未触及,脾肋缘下4 cm。血常规:WBC $5.30 \times 10^9/L$, HGB 129 g/L, PLT $660 \times 10^9/L$; LDH 261 U/L;自身抗体:抗SSB阳性;骨髓象:增生活跃,幼稚细胞占0.008,流式细胞术:异常细胞群占有核细胞的24%,强表达CD123,表达HLA-DR、CD33、CD56、CD4,部分表达CD38,不表达MPO、cCD79a、cCD3、CD15、CD11b、CD64、CD10、CD20、CD14、CD1c、CD303、CD141、CD13;骨髓活检:增生较活跃,粒红比例增高,粒系各阶段细胞可见,幼稚阶段细胞略增多,中幼及以下阶段细胞为主,嗜酸性粒

细胞略增多,红系以中晚幼细胞为主,巨核细胞不少(分叶核为主),可见核深染、染色质浓集的巨核细胞,异性淋巴细胞比例增高(散在灶性分布),纤维组织增生,网状纤维染色++~+++;JAK2/V617F阳性。诊断:母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤,原发性血小板增多症后骨髓纤维化。于2014年4月15日给予COP方案(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)化疗,2疗程后皮疹消退,脾脏回缩(肋缘下未触及),血常规:WBC $5.98 \times 10^9/L$, HGB 112 g/L, PLT $764 \times 10^9/L$, LDH正常,未再化疗,口服羟基脲治疗(1.0 g/d)。2014年9月后再次出现胸壁皮疹,血常规:WBC $3.09 \times 10^9/L$, HGB 109 g/L, PLT $131 \times 10^9/L$; LDH 248 U/L,脾肋缘下6 cm,考虑病情进展,再次给予COP方案化疗,化疗后皮肤结节消退。2014年10月16日起给予节拍方案化疗(泼尼松20 mg早餐后,环磷酰胺50 mg午餐后,足叶乙甙50 mg晚餐后,沙利度胺50 mg睡前,均口服给药),3周后因白细胞减少停用。2014年11月血常规三系进行性下降,脾脏增大(肋缘下7 cm),出现新发皮疹,给予VP方案(长春新碱+泼尼松)化疗2个疗程,脾脏略有缩小。2015年2月28日血常规示异常白细胞占0.250,考虑进展为急性白血病,未行骨髓细胞形态学检查及化疗,于2015年4月1日死亡。总病程24个月。



A:真皮及皮下组织见肿瘤细胞弥漫浸润(×100);B:肿瘤细胞中等大小,形态均一,胞质少-中量,核不规则,可见核分裂象(×200)

图1 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤合并骨髓增殖性肿瘤患者组织病理学表现(HE染色)

(收稿日期:2016-05-29)

(本文编辑:徐茂强)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.018

作者单位:266042 青岛市中心医院血液科(韩洁、李颖、王培军、史春雷、王玲),病理科(丁彬)

通信作者:王玲, Email:wldoctor@126.com