



系统性轻链型淀粉样变性合并 Graves 病甲亢 1 例报告

袁昌芬^{1,2}, 郭韞凡^{1,2}, 张景义², 王秀艳², 吴云涛², 许颖^{2*}

(1. 华北理工大学 研究生院, 河北 唐山 063000; 2. 华北理工大学附属开滦总医院, 河北 唐山 063000)

摘要: 总结 1 例系统性轻链型淀粉样变性合并 Graves 病甲亢患者的诊疗全过程, 希望能引起临床工作者的重视, 以期在日后的工作中能够对该病做到早期识别、早期诊断以及早期治疗。

关键词: 淀粉样变性; 轻链型; Graves 病甲亢

中图分类号: R446.8

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.39.038

本文引用格式: 袁昌芬, 郭韞凡, 张景义, 等. 系统性轻链型淀粉样变性合并 Graves 病甲亢 1 例报告[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(39): 198-201.

Primary Light-Chain Amyloidosis with Graves Disease and Anemia: a Case Report

YUAN Chang-fen^{1,2}, GUO Yun-fan^{1,2}, ZHANG Jing-yi², WANG Xiu-yan², WU Yun-tao², XU Ying^{2*}

(1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei 063000; 2. Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei 063000)

ABSTRACT: To summarize the diagnosis and treatment process of a patient with systemic light chain amyloidosis complicated with Graves' disease hyperthyroidism, hoping to attract the attention of clinical workers, so as to achieve early recognition, diagnosis and treatment of this disease in future work.

KEY WORDS: amyloidosis; light chain type; Graves' disease hyperthyroidism

0 引言

系统性轻链型淀粉样变性 (primary light-chain amyloidosis, PAL) 由单克隆的免疫球蛋白轻链错误折叠成淀粉样不溶性纤维在组织器官沉积而致病。因为沉积物类型、沉积部位和沉积量的差异而导致临床表现各异, 主要累及肾脏、心脏、肝脏、皮肤软组织、神经和肺等器官。本病发病率低, 临床表现多样化, 所以往往得不到早期诊断和及时治疗。现将我们收治的 1 例系统性轻链型淀粉样变性合并 Graves 病甲亢病例报告如下, 并对其诊断和治疗进行探讨。

1 病例资料

患者女性, 46 岁, 因“双下肢水肿 3 个月, 活动后气短、喘息 1 周”入院。患者入院 3 个月前无明显诱因出现双下肢指凹性水肿, 未予重视。1 周前开始出现活动后气短、喘息, 伴手颤、易激惹, 大便不成形, 2~3 次/日, 偶有干咳。无明显腹痛、脱发、皮疹及光过敏, 无多食、少尿以及消瘦症状。入院前外院查“心脏彩超提示: 左心房轻度增大, 左心室增大, 二尖瓣中度反流, 三尖瓣中-重度反流, 主动脉瓣轻度反流, 左心收缩功能低值, 肺动脉重度高压, 心包积液微量”。患者为进一步诊治

作者简介: 袁昌芬 (1997-), 女, 贵州省瓮安县, 在读硕士, 研究方向: 老年病学的诊治与临床研究。

通信作者*: 许颖 (1989-), 女, 河北省唐山市, 硕士, 主治医师, 研究方向: 内分泌肿瘤与相关肿瘤的诊治与临床研究。

以“下肢水肿原因待查”收入院治疗。既往无“高血压病、心脏病、糖尿病、风湿免疫病”等病史，家族无遗传病及肿瘤病史。

入院查体：体温36.1℃，呼吸19次/分，脉率96次/分，血压160/90mmHg，消瘦体型，神志清楚，浅表淋巴结无肿大，颈静脉无扩张。双肺呼吸音粗，两肺可闻及散在湿啰音。心率96次/分，心率齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音，未闻及心包摩擦音。腹平软，全腹无压痛、反跳痛，肝脾未触及，全腹未触及包块。双下肢中度凹陷性水肿，双手平举震颤(+)。

实验室检查：血常规示红细胞 $3.37 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白80g/L，平均红细胞体积(MCV)78fL，平均红细胞血红蛋白量(MCH) 23.7pg，平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC) 304g/L，白细胞、血小板正常。铁蛋白测定33.96ng/mL，血清维生素B₁₂测定158.8pmol/L，叶酸23.58nmol/L。血清铁代谢：转铁蛋白2.15g/L、不饱和铁结合力 $46.5 \mu\text{mol}/L$ ，铁 $3.3 \mu\text{mol}/L$ ，总铁结合力 $49.8 \mu\text{mol}/L$ ，转铁蛋白饱和度6.63%。骨髓活检：骨髓增生活跃(60%~70%)，粒红比例略减小，粒系各阶段细胞可见，以中幼及以下阶段细胞为主，红系各阶段细胞可见，以中晚幼红细胞为主，巨核细胞不少，以分叶核为主，网状纤维染色(MF-0级)；流式细胞学检查未见明显异常；基因重排IGH、IGK、TCR γ 、TCR β 均阴性。骨髓染色体核型分析为46XX，未见克隆性异常。肿瘤标志物：CA125 106.3U/mL，癌胚抗原、CA199、甲胎蛋白、铁蛋白测定均正常。生化常规：总蛋白57g/L，白蛋白27g/L，白球比0.9，碱性磷酸酶119U/L、乳酸脱氢酶309U/L， γ 谷氨酰转肽酶66U/L，肌酸激酶同工酶34U/L， α -羟丁酸脱氢酶243U/L，肌酐 $41 \mu\text{mol}/L$ ，尿酸 $418 \mu\text{mol}/L$ ，钙2.01mmol/L，磷1.53mmol/L。血清肌钙蛋白I 0 ng/mL，B型钠尿肽前体测定11000pg/mL。超敏C-反应蛋白5.5mg/L，同型半胱氨酸 $20.31 \mu\text{mol}/L$ 。尿常规：蛋白质3+，潜血3+，红细胞13.6HPF，白细胞阴性。24小时

尿蛋白定量示：2.88g/24h。抗核抗体、抗ENA抗体、抗双链DNA抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体均阴性。抗心磷脂抗体(IgG)阴性。补体系列正常。静脉血免疫球蛋白G 15.09g/L(参考值6.8~14.45g/L)，免疫球蛋白A、M正常。血管内皮生长因子：514.16pg/mL(参考值0~142pg/mL)。血清免疫固定电泳：免疫球蛋白游离轻链 κ 29.2mg/L(参考值3.30~19.40mg/L)，游离轻链 λ 26.6mg/L(参考值5.71~26.3mg/L)， κ/λ 1.0977(参考值0.26~1.65)。尿免疫球蛋白轻链 κ 73.8mg/dl(参考值0~1.85mg/dl)，轻链 λ 37.1mg/dl(参考值0~5mg/dl)， κ/λ 1.99。甲功：TSH 0.006uIU/mL，T3 7.39nmol/L，T4 266.1nmol/L，FT3 35.19pmol/L，FT4 > 100pmol/L，甲状腺过氧化物酶抗体127.1IU/mL，甲状腺球蛋白抗体3554IU/mL。患者尿蛋白明显增多，尿免疫球蛋白轻链增高。

影像学检查：颈和胸部CT示双侧颈部多发肿大淋巴结，双肺门宽，纵隔多发肿大淋巴结。考虑心衰，肺间质肺水肿，心包积液，双侧胸腔积液，贫血。彩超示：左心房、左心室增大，左室舒张功能减低(射血分数58%)，二尖瓣、三尖瓣和主动脉瓣均轻度反流；腹腔少量积液。甲状腺彩超：甲状腺体积大，实质回声不均匀，甲状腺左叶囊实性结节。甲状腺静态显影：双侧甲状腺增大，甲状腺摄碘功能增强。心脏磁共振成像结果示：左心室略增大，余无明显异常。

组织学检查：颈部淋巴结活检结果：反应性增生，伴浆细胞增生。免疫组化：CD20B细胞(+)，CD79aB细胞(+)，CD3T细胞(+)，CD45RoT细胞(+)，CD21FDC网(+)，CD38浆细胞(+)，CD138浆细胞(+)，Ki-67<5%(+)，IgG浆细胞(+)， $\kappa:\lambda$ 1:1。颈部脂肪活检示：血管、脂肪组织中有均质粉染的物质，刚果红染色阳性(图1)，符合脂肪组织淀粉样变。

考虑诊断为系统性轻链型淀粉样变性合并

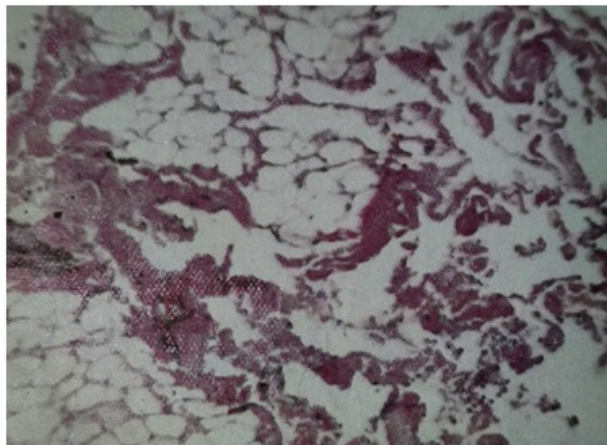


图 1 CR × 40 颈部脂肪组织刚果红染色 (+)

Graves病甲亢。诊断明确后治疗方案如下：
(1) 免疫抑制治疗：强的松片10mg 3/日；
(2) 抗甲状腺药物治疗：他巴唑片10mg 3/日，2017年10月12日复查甲功八项后予他巴唑减量，后继续减量至5mg 3/日；(3) 降压治疗：氨氯地平分散片5mg 1/日、贝那普利片10mg 1/日改善心室重构；(4) 其他治疗：人血白蛋白补充白蛋白，安体舒通、速利尿尿改善下肢水肿，肾复康片清热利尿，益肾化浊。治疗后复查NT-proBNP543pg/mL，尿蛋白定量1.45g/24h。患者规律用药1年后逐渐停用强的松片。出院后随访2年，患者复查血常规、肝肾功能、心肌酶、贫血系列、血清铁代谢和甲状腺功能等均正常。目前规律口服他巴唑片5mg 1/日抗甲状腺维持治疗。

2 讨论

PAL是一种由单克隆免疫球蛋白轻链错误折叠形成淀粉样蛋白，沉积于组织器官，造成组织结构破坏、器官功能障碍并进行性进展的疾病^[1-4]。临床表现复杂多样，特异性低，前期表现常常不典型，往往不能在早期得到明确诊断。轻链型淀粉样变性往往与克隆性浆细胞异常增殖有关，疾病进展迅速，4年生存率40%~60%^[5]，中位生存期6~12个月^[6]，需要尽早诊断和治疗。欧美国家报道

本病发病率为8.9~12.7/百万人年，占有淀粉样变性患者的70%^[7]，我国尚无确切的发病率数据。轻链型淀粉样变性常见的受累部位包括肾脏(65%)、肝脏(15%)、心脏(75%~80%)、周围神经(10%)、胃肠道(5%)和皮肤软组织(15%)^[5,8]。

本例患者有下肢水肿和白蛋白尿，尿蛋白定量符合肾脏受累诊断标准，提示肾脏受累。本例患者骨髓活检未见明显浆细胞异常增殖性改变，故不支持存在多发性骨髓瘤。病变累及心脏者多表现为NT-proBNP和肌钙蛋白升高以及心室壁增厚^[9]。本例患者虽然NT-proBNP明显升高，但是肌钙蛋白正常、心功能正常，心脏彩超及核磁未见明显心室壁厚度改变，而且治疗后NT-proBNP明显下降，故不支持心脏淀粉样变性，考虑NT-proBNP升高与肾功能不全有关。淀粉样病性累及胃肠道的患者可出现早饱、吞咽困难、慢性腹泻、体重减轻以及贫血等。本例患者有明显贫血，血清铁低于正常，总铁结合力下降，铁蛋白、叶酸及维生素B12正常，骨髓检查正常，不支持血液病性贫血、慢性病性贫血、缺铁性贫血。考虑轻链型淀粉样变性累及胃肠道功能，造成铁吸收不良。经糖皮质激素治疗后，患者贫血好转。淋巴结受累者可以出现肿大，本例患者有颈部和纵隔多发肿大淋巴结并且颈部脂肪组织病理学检查提示刚果红染色阳性。2021年的专家共识^[10]提出，诊断PAL需满足以下条件：(1) 临床表现、体格检查、实验室或影像学检查证实有组织器官受累。(2) 组织活检病理证实有淀粉样蛋白沉积，而且淀粉样蛋白的前体蛋白为免疫球蛋白轻链或重轻链，具体病理表现为：①刚果红染色阳性，在偏振光下呈苹果绿色双折光；②免疫组化、免疫荧光或免疫电镜检查结果为轻链限制性表达，或者质谱分析明确前体蛋白为免疫球蛋白轻链；③电镜下可见细纤维状结构，无分支，僵硬，排列紊乱，直径8~14 nm。(3) 血液或尿液中存在单克隆免疫球蛋白或游

离轻链的证据，或者骨髓检查发现有单克隆浆细胞/B细胞。综合以上临床表现、辅助检查和病理学检查结果支持该患者PAL的诊断。

PAL一经确诊就应该尽早治疗，目标是降低单克隆免疫球蛋白轻链水平，阻止淀粉样蛋白沉积，减轻器官功能障碍。治疗方法主要是通过造血干细胞移植、免疫调节剂等手段清除异常浆细胞或B细胞。本例患者无异常增殖的浆细胞，故采取口服糖皮质激素的方式治疗，随访2年患者恢复良好。

值得注意的是，本例患者还存在甲状腺病变，表现为甲状腺体积增大、摄碘率明显升高、甲状腺功能亢进以及甲状腺自身抗体明显升高，提示原发性甲亢。目前，虽然尚无轻链型淀粉样变性累及甲状腺的相关报道，不能明确甲亢是否与轻链型淀粉样蛋白沉积有关，但是从淀粉样变性的发病机制来看，其多引起组织器官的功能障碍，不排除甲亢与轻链型淀粉样变性有关。

PAL是典型的多学科诊疗模式病种，诊断上应该重视早期症状的甄别，及早发现疑似病例，并且通过组织活检明确诊断。脂肪活检简单易行，易于开展，为本病例早期诊断提供了重要依据。本病例预后良好，生存期也得到了延长。我们将继续追踪该患者的治疗转归。

参考文献

[1] Wisniowski B, Wechalekar A. Confirming

the Diagnosis of Amyloidosis[J].Acta Haematol,2020,143(4):312–321.

[2] Cuddy SAM, Falk RH. Amyloidosis as a Systemic Disease in Context[J].Can J Cardiol,2020,36(3):396–407.

[3] Koh Y. AL amyloidosis: advances in diagnosis and management[J].Blood Res, 2020,55(S1):S54–S57.

[4] Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment[J].Nephrol Dial Transplant,2019,34(9):1460–1466.

[5] Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?[J].Blood,2016,128(2):159–168.

[6] Hsiao PJ, Chang YC, Tsao YH, et al. Ptosis and macroglossia in a woman with systemic light-chain amyloidosis[J].Clin Chim Acta,2019,494:112–115.

[7] Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis[J].Acta Haematol,2019,141(2):93–106.

[8] Ihne S, Morbach C, Sommer C, et al. Amyloidosis—the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease[J].Dtsch Arztebl Int,2020,117(10):159–166.

[9] Ihne S, Morbach C, Obici L, et al. Amyloidosis in Heart Failure[J].Curr Heart Fail Rep,2019,16(6):285–303.

[10] 中国系统性轻链型淀粉样变性协作组,国家肾脏疾病临床医学研究中心,国家血液系统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(2021年修订)[J].中华医学杂志,2021,22:1646–1656.