引用本文:徐玉静,高安,孙蔚,等.系统性轻链型淀粉样变性累及肝脏1例[J].安徽医药,2022,26(8):1657-1659.
DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.040.
◇临床医学◇

系统性轻链型淀粉样变性累及肝脏1例

徐玉静,高安,孙蔚,甘建和
作者单位:苏州大学附属第一医院感染科,江苏 苏州 215006
通信作者:甘建和,男,主任医师,博士生导师,研究方向为各类疑难肝病、肝衰竭及感染性疾病的基础及临床,Email:ganjianhe@aliyun.com
基金项目:"十三五"国家科技重大专项项目(2017ZX10203201002-002)

摘要: **目的** 通过病例报道和文献分析,提高对淀粉样变性的认识和诊治水平。**方法** 回顾2019年2月收治于苏州大学附属第一医院的1例以腹胀纳差为主要表现的系统性轻链(AL)型淀粉样变性的病人的诊疗过程。**结果** 病人因"腹胀纳差"以"肾病综合征"初治,效果不佳,最终行组织学检查明确为淀粉样变性,有多系统累及,经化疗后好转出院。**结论** 淀粉样变性起病形式及临床表现多样,易误诊、漏诊,其中肝脏淀粉样变发病率低,临床表现不典型,缺乏特异性检查指标及影像学表现,诊断困难,诊治过程中应注意体格检查,该病预后不佳,确诊后应尽早开始化疗。
关键词: 淀粉样变性; 硼替佐米; 免疫球蛋白轻链; 肝脏; 活组织检查

Systemic light chain amyloidosis involving the liver: one case report

XU Yujing,GAO An,SUN Wei,GAN Jianhe
Author Affiliation:Department of Infection, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China

Abstract: **Objective** To improve the diagnosis and treatment of amyloidosis through case report and literature analysis.**Methods** The diagnosis and treatment process of a patient with systemic light chain (AL) amyloidosis mainly manifested as abdominal distension in the First Affiliated Hospital of Soochow University in February 2019 were reviewed.**Results** The patient was initially treated as "nephrotic syndrome" due to "abdominal distension and anorexia", but the treatment was ineffective. Finally, the histological examination confirmed amyloidosis with multiple systemic involvement. After chemotherapy, the patient was better and discharged from hospital.**Conclusions** The onset forms and clinical manifestations of amyloidosis are diverse, and it is easy to be misdiagnosed or missed diagnosed. Among them, the incidence of liver amyloidosis is low, with atypical clinical manifestations, and there is a lack of specific examination indicators and imaging findings, so the diagnosis depends on biopsy. The diagnosis of hepatic amyloidosis is difficult, and attention should be paid to physical examination during the diagnosis and treatment. The prognosis of this disease is poor, and chemotherapy should be started as soon as possible after diagnosis.
Key words: Amyloidosis; Bortezomib; Immunoglobulin light chains; The liver; Biopsies

淀粉样变性起病形式及临床表现多样,易误诊、漏诊,其中肝脏淀粉样变发病率低,临床表现不典型,缺乏特异性检查指标及影像学表现,诊断困难。现回顾分析1例以腹胀纳差为主要表现的系统性轻链(AL)型淀粉样变性的病人的诊疗过程,旨在避免误诊漏诊及贻误治疗。

1 病例资料

男,68岁,因"腹胀纳差5月余"于2019年2月入住苏州大学附属第一医院,病人入院前5个月出现腹胀纳差,伴腰痛、厌油反酸,小便泡沫多,于当地医院检查腹部增强CT示左肾上极占位,左侧肾上腺区结节影,腹盆腔积液。尿常规:尿蛋白3+,尿蛋白6.18 g/24 h,生化:总胆红素(TBil):13.4 μmol/L,白蛋白(ALB):21.1 g/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT) 31 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)56 U/L,碱性磷酸酶(ALP)377 U/L,γ-谷氨酰转肽酶(γ-GGT)512 U/L, 肌酐(SCr)77.7 μmol/L,氨基末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP) 501.0 ng/L。病毒性肝炎标志物、抗核抗体谱及自身免疫性肝病组套均阴性。当地医院诊断为"肾病综合征",予内科治疗病情无缓解,转入我院。病程中病人精神可,食欲不佳,睡眠可,小便有泡沫,大便正常,体质量较前减轻约5 kg。

既往高血压及糖尿病病史,否认心脏病、慢性肾脏病史,否认长期饮酒史及肝损药物服用史。否

认家族遗传及类似疾病史。

查体：全身皮肤、黏膜无黄染，舌头无增大，无构音障碍。心肺查体未见异常，腹平软，全腹无压痛，无反跳痛，肝肋下可及边缘，脾肋下4 cm。肝区无叩痛，右肾区有叩痛，移动性浊音阳性，双下肢中度凹陷性水肿。

入院后完善相关检查：ALB 21.2 g/L，GGT 299.7 U/L，ALP 198.2 U/L，TBil 19.9 μmol/L。NT-proBNP 625.9 ng/L，肌钙蛋白T（TnT）58.03 ng/L；凝血酶原时间（PT）18.7 s，部分凝血活酶时间（APTT）45.30 s。尿常规：尿蛋白3+。腹部MRI（图1）：左肾

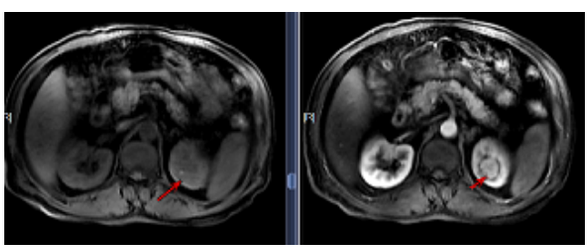

图1 系统性轻链型淀粉样变性的腹部MRI（箭头所指为肾脏占位）

上极占位，考虑肾恶性肿瘤可能，血管平滑肌脂肪瘤（AML）不除外；左肾上腺腺瘤，腹腔积液。入院后经保肾、保肝降酶、补充白蛋白、利尿等综合治疗后，病人腹胀纳差、腰痛、厌油反酸等症状未见明显好转，且肾病综合征无法解释病人持续GGT，ALP升高及明显肝脾肿大，后转至泌尿外科行肾部分切除术（左）+腹腔镜下肾上腺切除术（左）。术后病理（图2）：肾透明细胞癌，肾淀粉样变（kappa型）。

至此病人诊断明确，肾淀粉样变性，肾透明细胞癌。病情评估：

（1）肝脏：肝脏体积明显增大，右下斜径190.84 mm（图3），ALP>1.5 ULN。

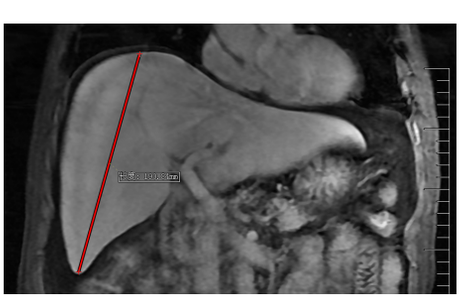

图3 系统性轻链型淀粉样变性的腹部MRI（肝脏）

（2）肾脏：尿总蛋白12.3 g/24 h，尿常规：尿蛋白质3+，尿隐血3+，尿轻链：K-链：90.70 mg/dL，λ-链36.00 mg/dL。

（3）血液：血轻链测定，K-链91.8 mg/L，λ-链32.4 mg/L，血清受累轻链和非受累轻链差值（dFLC）：59.4 mg/L，K/λ2.83。

（4）心脏：病人有活动后胸闷气急，NT-proBNP 625.9 ng/L，TnT 58.03 ng/L。心电图示肢体导联低电压，r波递增不良及T波改变。心脏超声+斑点追踪成像提示：A峰>E峰，左侧总体应变-20%，左室基底段应变绝对值降低，左房增大左室壁增厚。磁共振提示：心室增厚，延迟扫描左室弥漫“磨玻璃样强化”，左心室收缩功能略减低，舒张运动受限，射血分数54%。

（5）周围和自主神经：四肢神经传导速度提示广泛周围神经损害。病人既往高血压病史，入院后未予降压治疗，血压维持于120~130/80~90 mmHg，不排除自主神经系统损害所致低血压。

综合评估病人病情：系统性淀粉样变累及有肝脏、肾脏、血液、心脏、周围神经，根据梅奥分期修订版：Ⅱ期[1]，肾分期Ⅱ期[2]。确定诊断后至本院血液科化疗。

治疗方案：该病人予BD（硼替佐米+地塞米松）1周后，腹胀纳差等临床表现较前好转，出院至当地继续治疗。

随访：病人5个疗程后自行停止化疗，2019年7月：尿蛋白3+，2.52 g/24 h，K-链55.7 g/L，λ-链25.3 g/L，dFLC 30.4 g/L，NT-proBNP 313.60 ng/L，ALP 426.0 U/L，GGT 253.0 U/L。随访提示病人获得了较高水平血液学、心脏、肾脏缓解，肝脏未缓解[1]，神经系统因病人未复查肌电图及神经传导速度无法评估。病人2019年7月后未再复查，电话随访现仍存活。

2 讨论

AL型淀粉样变性是由单克隆免疫球蛋白轻链错误折叠形成淀粉样蛋白，并沉积于组织器官，造成组织结构破坏、器官功能障碍并进行性进展的疾病，主要与克隆性浆细胞异常增殖有关，少部分与淋巴细胞增殖性疾病有关。本病可累及多种器官及组织[2]。累及肾脏主要表现为水肿和蛋白尿；累及心脏主要表现为心功能不全表现；累及肝脏可以有轻微肝区不适或疼痛，但多数病人可无症状；累及周围和自主神经：感觉及运动障碍、体位性低血压、胃轻瘫、假性肠梗阻等；累及胃肠道可以表现为上腹不适、腹泻、便秘和消化道出血等；累及软组织：舌体受累可出现巨舌、舌体活动障碍和构音异常等；因本病可能伴发X因子缺乏，部分病人会有出血表现[3]。

本病诊断主要依靠以上临床表现和组织学诊断。当临床表现高度怀疑淀粉样变性时，确诊需依靠组织活检病理，最常见活检部位为有症状的器官如肾脏。主要诊断标准为刚果红染色阳性，在偏振光下呈苹果绿色双折光[2]。确诊以后，要对疾病进

行分期,常用的分期系统为美国梅奥分期修订版[1]、肾脏分期系统[4]。因本病多系统累及,需完善相应检查以对病人进行整体多器官评估。

本病预后不佳,尤其是伴有心力衰竭病人,NT-proBNP, hs-TnT ,dFLC为主要的预后相关独立危险因素[1,5]。因此,AL淀粉样变性确诊后应尽快进行化疗,追求血液学疗效标准及器官疗效标准缓解,以提高生存率。有文献报道肝脏淀粉样变性病人中位生存期为8.5~9.0个月[6]。本病人在明确诊断后27个月仍存活,较报道的生存期延长,可能与经化疗获得了较好的血液学疗效标准缓解有关[7-8]。

本例病人以腹胀纳差、泡沫尿起病,以肾病综合征初治,但病人同时伴有持续ALP、GGT升高,肝脾肿大,病毒学检查、自身免疫相关检测等均为阴性,无长期大量饮酒史,无服用药物史,肝损原因不明。经肾组织活检后确诊为淀粉样变,肝损符合淀粉样变性累及肝脏诊断[9],且其余常见肝脏疾病已排除,诊断为淀粉样变性累及肝脏。后经积极治疗,取得较好缓解和预后。国内外对肝脏淀粉样变性报道多为个案病例,常见症状为乏力纳差、腹胀、水肿、肝区疼痛不适、肝脏肿大、体重减轻等[6,8,10-11]。文献报道20%~30%病人合并肝脏受累,但国外曾有尸检研究发现淀粉样变性累及肝脏多达70%[12],提示可能由于前述症状缺乏特异性,致使肝脏淀粉样变性常被误诊及漏诊,所以对于临床中遇到以ALP,GGT升高为主的病人,应考虑到肝脏淀粉样变可能,进行详细体格检查及多系统病史询问,避免误诊漏诊及贻误治疗。

(本文图2见插图8-2)

参考文献

[1] 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.

[2] 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.

[3] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.原发性轻链型淀粉样变的诊断和治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9): 742-746.

[4] GIOVANNI P, UTE H, PAOLO M, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis [J]. Blood, 2014, 124(15): 2325-2332.

[5] DISPENZIERI A, BUADI F, KUMAR S K, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus statement [J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(8): 1054-1081.

[6] PARK MA, MUELLER PS, KYLE RA, et al.Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients [J]. Medicine (Baltimore), 2003, 82(5): 291-298.

[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.

[8] 赵亮, 任贵生, 郭锦洲,等. 系统性轻链型淀粉样变性累及肝脏的临床表现及预后 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(4): 318-323.

[9] GILLMORE JD, WECHALEKAR A, BIRD J, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis [J]. British journal of haematology, 2015, 168(2): 207-218.

[10] HUANG X, WANG Q, JIANG S, et al.The clinical features and outcomes of systemic AL amyloidosis: a cohort of 231 Chinese patients [J].Clin Kidney J, 2015, 8(1): 120-126.

[11] 余思邈, 王亚超, 朱云,等.12例肝淀粉样变性患者临床特征分析[J].临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 836-839.

[12] SARSIK B, SEN S, KIRDOK FS, et al.Hepatic amyloidosis: morphologic spectrum of histopathological changes in AA and nonAA amyloidosis[J].Pathol Res Pract, 2012, 208(12): 713-718.

(收稿日期:2021-05-07,修回日期:2021-06-23)

◇编读往来◇

校对诀要

为保证作者文稿刊出准确无误,责编会将编辑的文稿发回作者,要做好这份刊前稿样的核校,作者的操作诀要是:(1)必须回答编者提出的问题(将有批注或文字提问)。详核文题、作者姓名和单位名称(邮编)、科室。(2)对正文(包括外文拼写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等认真细致逐一校对。无原则问题,尽量不改动。(3)务请核查文内角码是否与文末参考文献序号相对应。参考文献缺项的内容,按本刊规定格式补充(如前3位作者全部著录,卷、期要同时写明,作者名、刊名宜缩写)。(4)认真核查法定计量单位及药物剂量;认真核校文内、表和图中的数字有无计算错误;认真复核统计学处理,写出统计量的具体值(如χ^2值、t值、P值的大小)。(5)若改动,必须将编辑编审的电子稿(编辑发回的刊前稿样)下载后用"修订格式"直接修改发回即可——切勿删去修改痕迹。切勿另行启用其他稿样修改。(6)校毕应于3 d内发回修改稿,可附以修改说明。

(郝希春)