

轻链近端肾小管病致成人 Fanconi 综合征一例

郑明珠 刘丽华 聂萍 罗萍 张冬梅

[关键词] Fanconi 综合征; 免疫球蛋白轻链; 轻链近端肾小管病; 显微镜检查, 电子

患者,女,48岁,因“发现尿常规异常1年,血肌酐升高6天”于2017年11月6日入院。患者1年前体检时发现尿潜血(+++),口服“血尿胶囊”(具体剂量不详)后好转。3个月前再次体检,尿常规检查结果示潜血(+++)、尿蛋白(++),血肌酐正常,未予系统诊治。6天前于外院尿常规检查结果示潜血(+++)、尿蛋白(+),葡萄糖(+++),血肌酐 $84.4\ \mu\text{mol/L}$ (括号内为正常值,以下相同, $41.0\sim 73.0\ \mu\text{mol/L}$),尿酸 $60\ \mu\text{mol/L}$ ($89\sim 375\ \mu\text{mol/L}$),为求进一步诊治遂来我院。患者病程中乏力明显,无其他不适。精神、饮食、睡眠尚可,近半年体重下降约8 kg,夜尿4~5次,大便正常。既往史:尿急、尿频20年,未系统诊治。否认高血压、糖尿病史及肝炎、结核等传染病患病史及接触史。体格检查:T $36.5\ ^\circ\text{C}$,P 72次/分,R 16次/分,Bp 130/82 mmHg,身高165 cm,体重55 kg。一般状态尚可,双侧眼睑无水肿,结膜无苍白。心肺听诊未见明显异常。腹部平坦,无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脾肋下未触及。双肾区无叩击痛。肠鸣音存在,4次/分。双下肢轻度水肿。门诊实验室检查结果,电解质:血钾 $3.4\ \text{mmol/L}$ ($3.5\sim 5.3\ \text{mmol/L}$)、血磷 $0.76\ \text{mmol/L}$ ($0.85\sim 1.51\ \text{mmol/L}$),糖化血红蛋白5.10%($4.00\%\sim 6.00\%$)、餐后2 h血糖 $7.35\ \text{mmol/L}$ ($< 7.8\ \text{mmol/L}$),以“慢性肾脏病”收入院。入院后完善相关检查:尿常规:潜血(+),尿蛋白(++),葡萄糖(++),pH 6.5,每高倍视野下红细胞5个($0\sim 5$ 个);24 h尿蛋白定量 $1.29\ \text{g}$ ($< 0.15\ \text{g}$);尿蛋白5项:尿微量白蛋白 $1213.9\ \text{mg/L}$ ($0\sim 30\ \text{mg/L}$),尿 α_1 微球蛋白 $22.7\ \text{mg/L}$ ($0\sim 8.0\ \text{mg/L}$),尿 β_2 微球蛋白 $54.52\ \text{mg/L}$ ($0\sim 0.30\ \text{mg/L}$),尿视黄醇结合蛋白 $7.78\ \text{mg/L}$ (正常值 $0\sim 0.70\ \text{mg/L}$),N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶 $48.3\ \text{U/L}$ ($0.3\sim 11.5\ \text{U/L}$);血常规:RBC计数 $4.16\times 10^{12}/\text{L}$,Hb $117\ \text{g/L}$,WBC计数、PLT计数均正常;肝肾功能:总胆固醇 $5.22\ \text{mmol/L}$ ($2.90\sim 5.17\ \text{mmol/L}$),低密度脂蛋白胆固醇 $2.64\ \text{mmol/L}$ ($2.70\sim 3.40\ \text{mmol/L}$),尿酸 $69\ \mu\text{mol/L}$ ($89\sim 375\ \mu\text{mol/L}$),肌酐 $102\ \mu\text{mol/L}$ ($41\sim 73\ \mu\text{mol/L}$);电解质:钾 $3.4\ \text{mmol/L}$ ($3.5\sim 5.3\ \text{mmol/L}$),磷 $0.76\ \text{mmol/L}$ ($0.85\sim 1.51\ \text{mmol/L}$);红细胞沉降率 $34.0\ \text{mm/h}$ ($< 20\ \text{mm/h}$);C反应蛋白 $< 0.20\ \text{mg/L}$ ($0\sim 7.44\ \text{mg/L}$);补体C3 $90.7\ \text{mg/dl}$ ($79.0\sim 152.0\ \text{mg/dl}$),补体C4 $< 1.67\ \text{mg/dl}$ ($16.00\sim 38.00\ \text{mg/dl}$);血气分析:pH 7.34, HCO_3^- $20.4\ \text{mmol/L}$ ($22.0\sim 27.0\ \text{mmol/L}$),剩余碱 $-4.3\ \text{mmol/L}$ ($-3\sim +3\ \text{mmol/L}$)。血清蛋白电泳(全自动凝胶法)结果: γ 区

带可见结构均一、基底窄、峰高尖的M蛋白;免疫球蛋白:IgG $23.50\ \text{g/L}$ ($7.51\sim 15.60\ \text{g/L}$),IgA $0.69\ \text{g/L}$ ($0.82\sim 4.53\ \text{g/L}$),IgM $0.415\ \text{g/L}$ ($0.460\sim 3.040\ \text{g/L}$);血清游离轻链 κ $151\ \text{mg/L}$ ($3.36\sim 19.4\ \text{mg/L}$),轻链 λ $14.2\ \text{mg/L}$ ($5.71\sim 26.3\ \text{mg/L}$), κ/λ : 10.63 ($0.26\sim 1.65$);尿轻链 κ $366.00\ \text{mg/L}$ ($0.39\sim 15.10\ \text{mg/L}$),轻链 λ $17.70\ \text{mg/L}$ ($0.81\sim 10.10\ \text{mg/L}$);免疫固定电泳结果:血液中IgG和 κ 呈单克隆增加。大便常规、凝血功能、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、艾滋、梅毒标志物、甲状腺功能、肿瘤标志物、抗环瓜氨酸肽抗体、抗角蛋白抗体、抗“O”抗体、类风湿因子、抗肾小球基底膜(GBM)抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体谱检测结果均正常。双侧肾脏超声检查结果:左肾 $103\ \text{mm}\times 56\ \text{mm}$,右肾 $105\ \text{mm}\times 49\ \text{mm}$,双肾形态、结构正常。肾脏动态显像检查结果:双侧肾功能轻度受损,双侧上尿路引流欠通畅;总肾小球滤过率(GFR): $54.9\ \text{ml/min}$,左侧GFR: $25.9\ \text{ml/min}$,右侧GFR: $29.0\ \text{ml/min}$ 。心脏超声检查结果:二尖瓣轻度关闭不全。心电图检查结果未见明显异常。胸部CT检查结果:右肺中叶多发结节影。全身骨显像结果未见明显异常。骨髓象及骨髓活体检查结果:骨髓增生活跃,粒、红系未见明显异常,淋巴细胞占12.5%,浆细胞占4.5%,其中幼稚浆细胞占3%。肾脏穿刺病理检查结果:光镜下提示急性肾小管损伤(图1)。免疫荧光结果:IgA(-),IgM(-),IgG(-),C3(-),C4(-),C1q(-),纤维蛋白原(Fib)(-)。电镜下可见肾小管上皮细胞胞质内分布较多成簇分布的杆状、针状及不规则形的结晶包涵体(图2)。将患者肾脏穿刺标本送至北京大学第一医院行免疫电镜检查结果示:轻链 κ (+++), λ (±),沉积在肾小管上皮细胞异形包涵体内(图3)。病理诊断:结合光镜检查结果,符合 κ 型轻链相关肾小管病。临床诊断:具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白血症(MGRS),轻链近端肾小管病(LCPT),Fanconi综合征,急性肾损伤,电解质紊乱(低钾血症、低磷血症)。患者后就诊于北京某医院血液科,未予化疗。半年后(具体医院不详)再次行骨髓穿刺检查结果示骨髓异常浆细胞已达15%以上,确诊为多发性骨髓瘤(MM),即行糖皮质激素加硼替佐米方案化疗(具体方案不详),现肾脏各项指标均恢复正常,血液及骨髓指标达部分缓解。

讨 论

成人Fanconi综合征多数由后天获得性因素所致,常见的原因有肾脏疾病、异常蛋白血症、重金属中毒及药物等。异常蛋白血症包括意义未定的单克隆球蛋白血症、MM和淋巴瘤等,肾脏是其最易累及的靶器官。在所有异常蛋白血症相关肾损害中,LCPT的发生率极低,仅占0.5%~5.0%^[1],远低于肾

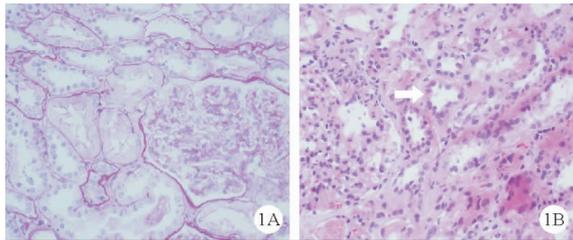


图 1 光镜下患者肾脏穿刺病理检查结果 A:肾小管上皮细胞肿胀、颗粒变性,偶见小管再生、刷状缘脱落[过碘酸雪夫染色(PAS 染色), ×200];B:肾小管上皮细胞可见嗜伊红的阳性颗粒,如箭头所示[苏木素-伊红(HE)染色, ×200]

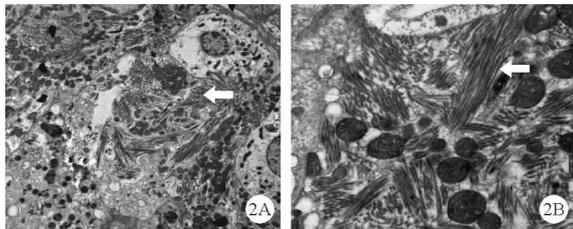


图 2 电镜下患者肾脏穿刺病理检查结果:肾小管上皮细胞内分布较多成簇分布的杆状、针状及不规则形的结晶包涵体,如箭头所示(A: ×5 000;B: ×20 000)

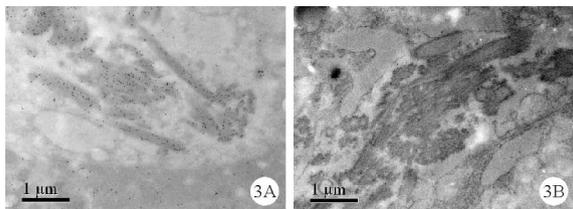


图 3 免疫电镜下患者肾脏穿刺活检结果(北京大学第一医院提供) A:κ(+ + +)沉积在肾小管上皮细胞异形包涵体内(×30 000);B:λ(±)沉积在肾小管上皮细胞异形包涵体内(×30 000)

淀粉样变性(48.8%)、轻链沉积病(15.2%)和管型肾病(13.7%)^[2],同时,有报道称 LCPT 可与其他类型肾损害同时存在^[3,4]。LCPT 目前仅有个案及小样本病例报道,绝大多数患者为 κ 型轻链沉积^[5]。异常产生的大量轻链经肾小球基底膜滤过,以内吞方式进入肾小管上皮细胞,并聚集在溶酶体内形成结晶体,导致近端小管损伤,从而引起 Fanconi 综合征^[6-7]。Fanconi 综合征患者可出现肾性糖尿、氨基酸尿、磷酸盐尿和尿酸盐尿等,并相应出现低磷血症、低尿酸血症及近端肾小管酸中毒,并可因此引起骨病,晚期可出现肾衰竭。LCPT 诊断相对较困难,特别是表现为不完全型 Fanconi 综合征,临床上仅有轻

微实验室检查结果异常,甚至光镜下肾脏穿刺病理检查结果仅显示非特异的急性或慢性小管间质病变,多数情况下需依靠电镜确诊,否则极易漏诊。

本文报道的患者出现尿常规异常 1 年后才被确诊。该患者表现为肾性糖尿、低尿酸血症、低磷血症及肾小管性酸中毒,符合 Fanconi 综合征的临床特点,进一步检查发现血、尿轻链 κ 单克隆升高,骨髓活检提示骨髓异常浆细胞仅为 3%,符合 MGRS。肾穿刺病理活检光镜下提示为急性肾小管损伤,电镜下可见肾小管上皮细胞内较多成簇分布的杆状、针状及不规则形的结晶包涵体。免疫电镜检查结果:轻链 κ(+ + +)、λ(±)沉积在肾小管上皮细胞异形包涵体内。最终诊断为 LCPT, Fanconi 综合征。MGRS 的主要治疗原则是抑制单克隆免疫球蛋白的产生,主要治疗方法包括化疗、自体干细胞移植及高截留量血液透析等。MGRS 是否行化疗需结合患者 B 细胞克隆性质、肾功能受损程度和肾外受累情况而定,通过化疗可清除恶性 B 细胞和抑制单克隆免疫球蛋白分泌^[8]。该患者确诊 MGRS 半年后进展为 MM,并行硼替佐米方案化疗获得肾脏完全缓解和肿瘤学部分缓解。

综上,LCPT 是继发于浆细胞病的罕见肾脏疾病,临床表现为蛋白尿、肾功能不全,部分表现为 Fanconi 综合征。该疾病早期易漏诊和误诊,若能及早作出诊断并给予相应治疗,可明显改善患者的肾脏存活率及整体预后。

参 考 文 献

[1] 张旭,牛凯,徐进,等.轻链近端肾小管病的临床病理特点[J].中华病理学杂志,2017,46(6):411-412.
 [2] 许辉,张旭,喻小娟,等.轻链近端肾小管病的临床病理分析[J].中华肾脏病杂志,2017,33(4):241-248.
 [3] Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, et al. Light chain proximal tubulopathy:clinical and pathologic characteristics in the modern treatment era[J]. J Am Soc Nephrol,2016,27(5):1555-1565.
 [4] Gowda KK, Joshi K, Nada R, et al. Light chain proximal tubulopathy with cast nephropathy in a case of multiple myeloma [J]. Indian J Nephrol,2015,25(2):119-122.
 [5] Messiaen T, Deret S, Mougnot B, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients[J]. Medicine(Baltimore),2000,79(3):134-154.
 [6] Herlitz LC, Roglieri J, Resta R, et al. Light chain proximal tubulopathy [J]. Kidney Int,2009,76(7):792-797.
 [7] Sanders PW. Mechanisms of Light chain injury along the tubular nephron[J]. J Am Soc Nephrol,2012,23(11):1777-1781.
 [8] Femand JP, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance(MGRS)[J]. Blood,2013,122(22):3583-3590.

(收稿时间:2019-07-25)

(本文编辑:余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对“通讯作者”有关事宜的声明

本刊对文章内注明有通讯作者的稿件,其有关稿件相关的一切事宜(包括邮寄稿件收稿单、退稿、退修稿件、校样、版面费、稿费)均与通讯作者联系。如文内未注明通讯作者的文章,有关稿件的一切事宜均与第一作者联系,特此声明!