

- 物理医学与康复杂志,2006,28(8):523-527.
- [7] 尹春丽,王耀伍,吕佩源. 丁苯酞联合尤瑞克林对急性脑梗死患者缺血低灌注区面积的影响及临床疗效评价[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(6):565-567.
- [8] Goto R, Watanabe H, Haruta J, et al. Identification of prognostic factors for activities of daily living in elderly patients after hospitalization for acute infectious disease in Japan: a 6-month follow-up study[J]. Geriatr Gerontol Int, 2018,18(4):615-622.
- [9] 陈 斌,吴显儒,凌 政,等. 丁苯酞联合智能机器人对急性脑梗死偏瘫手功能的作用观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2020,23(11):995-999.
- [10] 徐友康,路微波,吴军发,等. 智能化手功能评定系统用于脑卒中患者手功能评定的可信性分析[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(6):572-575.
- [11] 李红霞. 红花黄色素联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效及对神经功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(9):106-108.
- [12] John S, Moorthy RK, Sebastian T, et al. Evaluation of hand function in healthy individuals and patients undergoing uninstrumented central corpectomy for cervical spondylotic myelopathy using nine-hole peg test[J]. Neurol India, 2017,65(5):1025-1030.
- [13] 张 云,黄 炜,久 兰,等. 应用阿替普酶静脉溶栓联合丁苯酞治疗超早期脑梗死具有良好效果[J]. 基因组学与应用生物学,2017,36(10):4043-4047.
- [14] 董亭方,牛晓露,刘 丽,等. 普罗布考联用丁苯酞治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(26):3655-3658.
- [15] 吴江平. 早期联合应用氯吡格雷与丁苯酞注射液治疗脑梗死临床效果分析[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(1):77-79.
- [16] 刘昌云,陈技挺,黄华品. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清NO和NOS表达及临床疗效的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(14):3448-3449.
- [17] 潘君枝,程超禅,陈瑞炳. 丁苯酞治疗对急性脑梗死患者血管内皮功能与血栓形成的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(13):3580-3582.
- [18] 岳 磊,张文慧. 丁苯酞联合纳洛酮治疗老年后循环缺血性眩晕症效果及安全性分析[J]. 中国临床新医学,2018,11(4):378-381.
- [19] 毕 敏,童媛君,张艺丹,等. r-tPA 动脉溶栓治疗超时间窗急性脑梗死[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(4):414-417.
- [20] Pires IM, Teixeira MC, Pombo N, et al. Android library for recognition of activities of daily living: implementation considerations, challenges, and solutions[J]. Open Bioinform J, 2018, 11(1):61-88.
- [21] Wang TM, Tao Y, Liu H. Current researches and future development trend of intelligent robot: a review[J]. INT J AUTO COMP, 2018, 15(5):525-546.
- [收稿日期 2020-04-14][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

陈 斌,吴显儒,凌 政,等. 丁苯酞注射液联合智能机器人治疗急性脑梗死偏瘫手患者的疗效及对脑血流速度的影响分析[J]. 中国临床新医学,2021,14(6):582-586.

论著

表现为间质性肾炎的骨髓瘤肾损伤临床病理特征分析

刘萌萌, 王喜凤, 刘兴华, 刘 鹏, 王轶娟, 刘 灵, 魏 丽

作者单位: 450000 河南,郑州市第三人民医院病理科(刘萌萌,刘兴华,刘 鹏,王轶娟,刘 灵,魏 丽),肾内科(王喜凤)

作者简介: 刘萌萌(1977-),女,医学硕士,副主任医师,研究方向:肿瘤病理。E-mail:liumengmeng36@163.com

通讯作者: 魏 丽(1981-),女,医学硕士,副主任医师,研究方向:肿瘤病理。E-mail:13663019917@163.com

【摘要】 目的 探讨表现为肾小管间质性炎症的浆细胞骨髓瘤肾损伤的临床病理学特征。**方法** 对1例表现为肾小管间质性炎症的浆细胞骨髓瘤的临床表现、组织形态学特征及电镜特点进行分析并复习相关文献。**结果** 34岁男性患者,以急性肾功能不全入院,肾穿刺活检显示为肾小管间质性肾炎,免疫病理显示κ轻链表达,电镜显示肾小球及肾小管基底膜两侧均有泥沙样物沉积。骨髓穿刺活检明确诊断为浆细胞骨髓瘤。**结论** 浆细胞骨髓瘤会引起多器官损害,当以肾功能不全起病时,须结合光镜、免疫病理及电镜全面综合评估,避免漏诊、误诊、误治。

【关键词】 浆细胞骨髓瘤; 肾小管间质性肾炎; 肾活检; 骨髓活检

【中图分类号】 R 361⁺.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)06-0586-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.06.13

Renal injury in myeloma presenting with interstitial nephritis: a clinicopathological analysis LIU Meng-meng, WANG Xi-feng, LIU Xing-hua, et al. Department of Pathology, the Third People's Hospital of Zhengzhou, Henan 450000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinicopathological features of renal injury in plasma cell myeloma(PCM) presenting with tubulointerstitial nephritis. **Methods** A case of PCM presenting with tubulointerstitial inflammation was reported. The clinical manifestations, histomorphological and electron microscopic features of the case were analyzed and the related literatures were reviewed. **Results** A 34-year-old male patient was admitted to the hospital with acute renal insufficiency. Renal biopsy showed tubulointerstitial nephritis. Immunopathology showed the expression of kappa light chain. Electron microscopy showed sediment-like deposits on both sides of glomerulus and renal tubular basement membrane. Bone marrow biopsy confirmed the diagnosis of PCM. **Conclusion** PCM can cause multiple organ damage. When the disease starts with renal insufficiency, it should be comprehensively evaluated by light microscopy, immunopathology and electron microscopy to avoid missed diagnosis, misdiagnosis and mistreatment.

[Key words] Plasma cell myeloma(PCM); Tubulointerstitial nephritis; Renal biopsy; Bone marrow biopsy

浆细胞骨髓瘤(plasma cell myeloma, PCM)又名多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM),是一种发生于骨髓的浆细胞克隆性增殖性肿瘤,骨髓病变为多灶性、播散性分布,血和(或)尿中常能检测出肿瘤性浆细胞分泌的单克隆球蛋白(M蛋白)^[1],其往往导致多器官损害,其中肾功能损害是PCM的常见并发症,也是主要死亡原因之一^[2]。PCM是造血系统肿瘤中位列第二位的常见恶性肿瘤^[3],发病年龄多在65~74岁,男性多于女性,患者常因溶骨性病变或骨质疏松导致躯干骨或四肢骨骼疼痛,首发症状多为骨痛、贫血或肾功能异常,首诊科室大多不是血液病科室,临床症状无特异性^[4],极易被误诊为骨质疏松、压缩性骨折及急性肾功能不全,而导致延误治疗。本文通过对1例初诊以急性肾功能不全入院患者的临床资料、肾穿刺标本特征分析,并结合相关文献,探讨此病病变的病理特点、诊断与鉴别诊断,以提高对此病病变的认识和鉴别要点的把握,避免漏诊、误诊。

1 资料与方法

1.1 病例资料 患者,男,34岁,因“恶心、纳差、乏力3月余,加重半天”为主诉入院,入院肌酐 $575\text{ }\mu\text{mol/L}$,尿素氮 20.5 mmol/L ,血钾 5.37 mmol/L ,尿酸 $616\text{ }\mu\text{mol/L}$,尿蛋白阳性。患者有4年焦虑病史,以急性肾功能不全收入院。血常规:血红蛋白 82 g/L ,红细胞计数 $2.65\times 10^{12}/\text{L}$,白细胞计数 $4.5\times 10^9/\text{L}$,血小板计数 $307\times 10^9/\text{L}$,血钙及血脂正常。

1.2 分析方法 肾穿刺组织三条,一条做冰冻切片,进行免疫荧光染色IgA、IgG、IgM、C3、C1q和纤维蛋白,试剂均购自中山金桥试剂公司;另一条用10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,切片后作苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,高碘酸-无色

品红(periodic acid-Schiff, PAS)染色、Masson及六胺银特殊染色,免疫组织化学染色CD3、CD20、CD38、CD138、kappa及Lambda,分别于光学显微镜下观察结果;第三条组织为电镜标本,送广州金域检验中心检查。骨髓穿刺组织用10%中性福尔马林固定,脱钙,石蜡包埋,切片后作HE染色, Gomori、PAS染色,分别于光学显微镜下观察结果;免疫组织化学染色采用EnVision二步法,包括CD38、CD138、kappa、Lambda、CD56、CD3、CD20、CD117、CD34、MPO、CD61、CD235a蛋白均购自福建迈新试剂公司。

2 结果

2.1 肾免疫荧光结果 可见6个肾小球,免疫荧光染色IgG、IgA、IgM、C3、C1q及纤维蛋白均阴性。

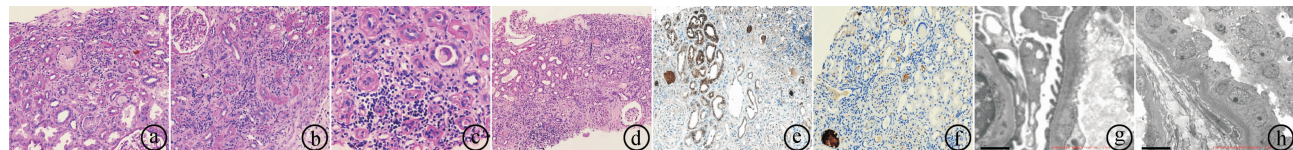
2.2 肾光镜结果 见24个肾小球,肾小球毛细血管袢开放好,未见明显病变,六胺银及Masson染色阴性。肾小管上皮细胞肿胀,刷状缘脱落、颗粒变性及空泡变性,灶状肾小管上皮细胞扁平,肾小管腔内可见蛋白管型及细胞碎屑,见PAS弱阳性的蛋白管型,个别管型周围见炎细胞包绕,可见少量白细胞管型,多灶性肾小管萎缩、基膜增厚。免疫组化CD3、CD20、CD38、CD138显示间质多灶性T、B淋巴细胞及散在少量浆细胞浸润。间质灶状纤维组织增生。肾组织刚果红染色阴性。免疫组化显示肾小管及部分管型 κ 轻链阳性、 λ 轻链阴性。见图1(a)~(f)。

2.3 肾电镜结果 肾小球毛细血管内细胞无明显增生,毛细血管袢开放,壁层细胞无明显增生,基底膜无明显增厚,厚度 $270\sim 380\text{ nm}$,基底膜肾节段性皱缩,基底膜内侧可见泥沙样电子致密物沉积,足突部分融合,上皮下未见电子致密物沉积,系膜细胞和基质增生,系膜区、内皮下未见确切电子致密物沉积,肾小管基底膜增厚,基底膜内侧及外侧可见泥沙样

电子致密物沉积,肾间质少量炎症细胞浸润。考虑轻链沉积病。见图1(g)(h)。

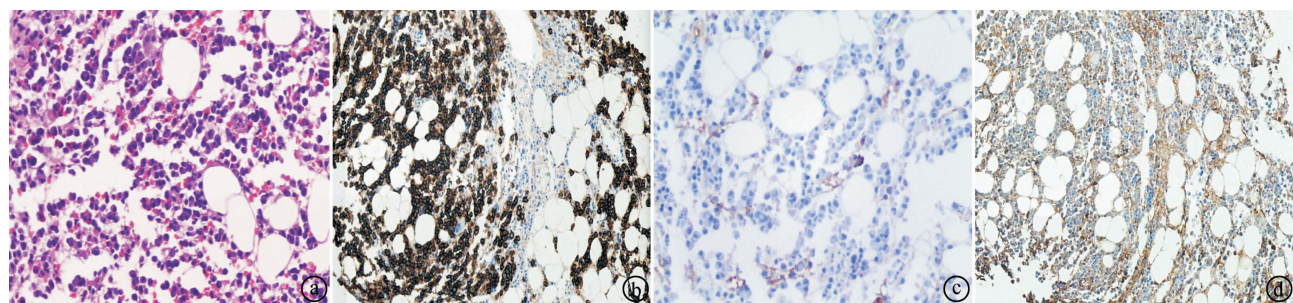
2.4 骨髓光镜结果 骨髓穿刺活检示骨髓增生明显活跃,有核细胞密度约80%,大量浆细胞样细胞弥漫成片分布,胞体大,胞浆丰富,核圆形或不规则,核偏位,占有核细胞比例约70%,粒系及红系细胞散

在分布,增生受抑制,巨核细胞可见,以分叶核细胞为主,网状纤维染色MF-1级。免疫组化显示CD138、CD38阳性细胞弥漫分布, κ 、 λ 轻链显示 κ 轻链有限制性表达。骨髓涂片中可见约21.2%原幼浆细胞,少数红细胞呈缟线样排列。病理诊断为PCM。见图2。



①肾小管上皮细胞肿胀、空泡变性及颗粒变性,管腔内可见蛋白管型,部分管型可见裂隙(PAS×100);②肾小管多灶萎缩(PAS×100);③间质单一核细胞浸润(PAS×200);④局灶纤维组织增生(HE×40);⑤肾小管上皮细胞及管型免疫组化 κ 轻链阳性(×100);⑥肾小管上皮细胞及管型免疫组化 λ 轻链阴性(×100);⑦肾小球基底膜内侧可见泥沙样电子致密物沉积(电镜);⑧肾小管基底膜内外侧可见泥沙样电子致密物沉积(电镜)

图1 肾穿刺活检光学显微镜及电镜下所见



①骨髓组织内浆样肿瘤细胞弥漫成片分布(HE×100);②免疫组化CD138显示肿瘤细胞弥漫阳性(HE×100);③④免疫组化 κ 及 λ 轻链显示 κ 轻链限制性表达(HE×100)

图2 骨髓活检光学显微镜下所见

2.5 其他检查结果 血清及尿免疫固定电泳k泳道发现异常单克隆条带。尿本周蛋白阳性,类型为k游离轻链型。骨髓细胞流式可见约8.4%的单克隆浆细胞,表达CD38、CD138、CD20、CD34及ckappa,提示为单克隆浆细胞。X线示骨盆、双侧股骨上中段多发斑点状低密度影。染色体为46,XY。荧光原位杂交检测显示肿瘤细胞示RBI(13q14)缺失,IgH重排阴性,P53(17p13.1)无缺失,CKS1B(1q21)无扩增。最后诊断为PCM伴肾损害(肾小管间质性肾炎)。

3 讨论

3.1 PCM好发于中老年男性,肿瘤在骨髓中克隆性生长,呈多灶分布,导致骨质破坏、贫血,多数患者以骨痛起病,瘤细胞产生大量M蛋白会引发多器官功能损害,肾功能损害为常见症状。本例患者为青年男性,以肾功能不全起病,发病隐匿,无骨痛症状。肾脏穿刺活检标本主要表现为肾小管间质性损伤,电镜显示肾小球泥沙样物沉积,提示轻链沉积可能,血清、尿游离轻链检查出现异常 κ 轻链,尿M蛋白(+),骨髓穿刺明确诊断为PCM。

3.2 PCM导致的肾脏损伤表现为多种病理类型^[5-6],主要包括管型肾病、单克隆免疫球蛋白沉积病(包括轻链沉积病、重链沉积病和轻重链沉积病)、肾淀粉样变性及急性间质性肾炎等。本例光镜下未观察到淀粉样物质,刚果红染色阴性,故不考虑肾淀粉样变性。肾组织 κ 轻链染色阳性,电镜下在肾小球及肾小管基底膜内外均可见泥沙样物沉积,特点符合单克隆球蛋白沉积病中的轻链沉积病。但单克隆免疫球蛋白沉积病累及肾脏时往往以肾小球损伤为主,但也有文献报道轻链沉积病会出现以肾小管间质损伤为主而无明显肾小球受累的情况^[7],本例肾损伤的主要表现就是肾小管损伤的间质性肾炎。而导致间质性肾炎又有两种情况:一是管型肾病伴有急性间质性肾炎^[8];另一种是单纯的急性间质性肾炎^[9-10]。管型肾病是指肾小管管腔内的轻链蛋白可与小管上皮分泌的Tamm-Horsfal蛋白结合,形成浓稠、光镜下呈骨折线样的蛋白管型。本例患者临床表现为急性肾功能不全,出现以轻链蛋白为主的大量蛋白尿,无低蛋白血症和高脂血症;光镜下肾远端

小管和集合管中有 PAS 弱阳性的管型,管型中间有裂隙,少数管型周围可见炎细胞和多核巨细胞的包绕^[11],同时间质中有淋巴细胞和少量浆细胞浸润,肾小管多灶性萎缩,符合管型肾病伴间质性肾炎。PCM 相关单纯的急性间质性肾炎组织学无特征性病变,浸润细胞以浆细胞和单核巨噬细胞为主。

3.3 PCM 导致肾小管间质损害的病理生理过程现在一般认为是大量异常单克隆免疫球蛋白及其轻链堵塞管腔,并与肾小球毛细血管基底膜结合、原位沉积,改变了内源性组织抗原,促进机体释放细胞因子,导致间质单核细胞的吸引和活化^[12-14];大量游离轻链在近端肾小管上皮细胞重吸收,在溶酶体内降解后,部分溶酶体破裂释放其内容物及各种酶,导致小管上皮细胞的损伤,出现细胞脱落、崩解及坏死,引起急性肾损伤;轻链蛋白也可渗入并沉积于肾小管基底膜外侧及肾间质,改变原有的组织抗原,通过肾小管周围毛细血管释放细胞因子,导致间质单核炎症细胞趋化和激活,形成慢性间质性肾炎表现^[13]。

3.4 PCM 肿瘤细胞具有明显的异质性,细胞遗传学研究显示多数表现为多种遗传学异常并存,包括染色体易位、片段缺失及扩增等^[15]。研究^[16]显示在遗传学异常中,肾损伤组 *RB1* 缺失发生率高于非肾损伤组,表明存在 *RB1* 缺失的 PCM 患者发生肾损伤的风险可能更高。Chavan 等^[17]的研究发现 *RB1* 缺失与 PCM 不良预后有关,而本例患者基因检测发现 *RB1* 基因出现了缺失。

综上所述,PCM 会引起多种器官损害,肾损害表现多样,当以肾损害初诊时,需要结合临床、光镜、免疫荧光和电镜综合评估,避免误诊漏诊,以期积极治疗原发病,早期干预肾损害,规范治疗,从而改善患者的预后。

参考文献

- [1] Sabattini E, Bacci F, Sagranso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008; an overview[J]. *Pathologica*, 2010,102(3):83-87.
- [2] Korb SM, Schwartz MM. Multiple myeloma[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(9): 2533-2545.
- [3] Wang S, Xu L, Feng J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis [J]. *Front Oncol*, 2019,9:1513.

- [4] 王翠华, 岳妍. 因腹胀就诊消化科的多发性骨髓瘤一例[J]. *中国临床新医学*, 2014,7(10):963-964.
- [5] Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma[J]. *Kidney Dis(Basel)*, 2016,1(4):241-257.
- [6] Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012,59(6):786-794.
- [7] Sicard A, Karras A, Goujon JM, et al. Light chain deposition disease without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(10): 1894-1902.
- [8] Ecotière L, Thierry A, Debais-Delpech C, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016,31(1):64-72.
- [9] Momeni A, Hajigholami A, Nasri H. Multiple myeloma presenting as acute tubulointerstitial nephritis and normal serum protein electrophoresis[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2012,6(1):69-72.
- [10] Ardalan MR, Shoja MM. Multiple myeloma presented as acute interstitial nephritis and rheumatoid arthritis-like polyarthritis[J]. *Am J Hematol*, 2007,82(4):309-313.
- [11] Alpers CE, Magil AB, Gown AM. Macrophage origin of the multinucleated cells of myeloma cast nephropathy[J]. *Am J Clin Pathol*, 1989,92(5):662-665.
- [12] Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, et al. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(12):1289-1301.
- [13] Takahashi S, Soma J, Nakaya I, et al. Systemic and rapidly progressive light-chain deposition disease initially presenting as tubulointerstitial nephritis[J]. *CEN Case Rep*, 2012,1(2):117-122.
- [14] Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003,284(6):1245-1254.
- [15] Jian Y, Chen X, Zhou H, et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: a retrospective analysis of 229 patients[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(19): e3521.
- [16] 姜倩倩, 吴小燕, 王白莹. 多发性骨髓瘤合并肾损伤患者的临床特点及危险因素分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020,36(2):123-130.
- [17] Chavan SS, He J, Tytarenko R, et al. Bi-allelic inactivation is more prevalent at relapse in multiple myeloma, identifying *RB1* as an independent prognostic marker[J]. *Blood Cancer J*, 2017,7(2): e535.

[收稿日期 2020-09-18][本文编辑 韦所苏 韦颖]

本文引用格式

刘萌萌, 王喜凤, 刘兴华, 等. 表现为间质性肾炎的骨髓瘤肾损伤临床病理特征分析[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(6):586-589.