

以肾病综合征为首发表现的套细胞淋巴瘤 1 例

A Case of Mantle Cell Lymphoma Initially Presenting as Nephrotic Syndrome

XIE Chun-hong, WEI Ming, LIU Qin, CHEN Lei, HUANG Jin-xiong

谢春红, 韦敏, 刘琴, 陈磊, 黄锦雄

(广西科技大学附属柳州市人民医院, 广西 柳州 545000)

关键词: 肾病综合征; 套细胞; 淋巴瘤

中图分类号: R733.1 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2019)09-0847-02

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.09.B018

淋巴瘤导致的肾损害是不可忽视的临床现象, 其常表现为蛋白尿、镜下血尿、浮肿、肾功能损伤。部分患者无淋巴瘤常见临床表现: 淋巴结肿大、发热、盗汗、消瘦, 甚至部分患者以肾损害为首发临床表现, 容易漏诊。我们报告 1 例以肾病综合征为首发表现的套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 患者临床资料。

1 临床资料

患者, 男性, 72 岁, 2014 年 7 月 5 日因双下肢水肿收入我院泌尿内科。查体: 浅表淋巴结未触及肿大, 肾功能示血清肌酐 $81.4 \mu\text{mol/L}$, 尿蛋白 3+, 24h 尿蛋白定量 5.260g/24h , 白蛋白 23.3g/L , 白细胞计数 $11.46 (\times 10^9/\text{L})$, 血红蛋白 $108.0 (\text{g/L})$, 血小板 $363 (\times 10^9/\text{L})$ 。肾穿活检病理提示: II 期膜性肾病, 伴局灶性节段性球性肾小球硬化, 诊断肾病综合征。当时患者拒绝使用激素抑制免疫, 服用金水宝护肾, 病情未控制。出院后继续服金水宝等护肾中药治疗, 水肿症状反复发作。2015 年 9 月 19 日患者双下肢水肿加重伴气促, 到当地医院诊疗, 查肾功能: 肌酐 $168 \mu\text{mol/L}$, 尿常规: 尿蛋白 3+, 予免疫抑制、护肾治疗, 双下肢水肿加重; 患者再次到我院治疗, 查体: 右颈部触及一约 $1 \times 1 \text{cm}$ 大小淋巴结, 质中, 无压痛, 表面光滑, 活动度一般; 查血常规: 红细胞计数 $2.71 (\times 10^{12}/\text{L})$, 血红蛋白 $77.0 (\text{g/L})$, 血小板 $374 (\times 10^9/\text{L})$; 血清肌酐 $136.4 \mu\text{mol/L}$; 尿蛋白 4+, 24h 尿蛋白定量 3.468g/24h ; 白蛋白 27.4g/L ; 全身浅表淋巴结超声提示双侧颈部、腋窝、腹股沟淋巴结肿大 (颈部最大淋巴结为

$11 \times 5 \text{mm}$, 腋窝最大淋巴结为 $29 \times 12 \text{mm}$, 腹股沟最大淋巴结为 $29 \times 11 \text{mm}$)。骨髓细胞学示增生性贫血骨髓象; 骨髓活检病理示: 骨髓造血组织容积小于 2%, 造红、造粒及巨核系均减少, 免疫组化: CD20、CyclinD1 均阴性。胃镜: (1) 慢性非萎缩性胃炎 II 级; (2) 十二指肠球部黏膜隆起型病变 (炎症? 肿瘤?); 胃镜病理: (十二指肠球部) 送检肠黏膜内可见大量小至中等大小的淋巴细胞弥漫浸润, 核形不规则 (Figure 1), 免疫组化: 肿瘤细胞 CyclinD1 (+)、CD5 (+)、CD20 (+)、PAX-5 (+)、Bcl-2 (+)、Ki-67 (+, 约 10%), CD10 (-)、Bcl-6 (-)、CD3 (-)、CD21 (-), 结合免疫表型符合套细胞淋巴瘤, 套细胞淋巴瘤预后指数 5 分。广西医科大学附属肿瘤医院病理会诊, 意见: (十二指肠球部) 套细胞淋巴瘤, 原单位免疫组化片示: CD20 (+)、CD3 (-)、PAX-5 (+)、CD5 (+)、CyclinD1 (+)、CD10 (-)、Bcl-6 (-)、Bcl-2 (+)、CD21 示残存 FDC 网, Ki-67 示肿瘤细胞增殖指数约 20%, 支持套细胞淋巴瘤诊断; 确诊套细胞淋巴瘤。予 R+miniCHOP、GDP 方案治疗, 患者水肿症状缓解, 肾功能改善, 肌酐恢复正常, 尿蛋白减少, 血浆白蛋白增加。出院后未维持治疗, 病情稳定, 患者水肿症状未再复发。2018 年 8 月, 因颜面浮肿, 双下肢浮肿, 呼吸困难再次入院。查体: 颜面、双下肢浮肿。颈部、腹股沟可触及肿大淋巴结, 心脏浊音界扩大, 心音减弱。心脏超声检查示: 心包积液。心包穿刺出淡红色液体 1400ml, 心包穿刺液检查提示渗出液。患者不愿意行淋巴结活检。予强的松 (15mg/d), 沙利度胺

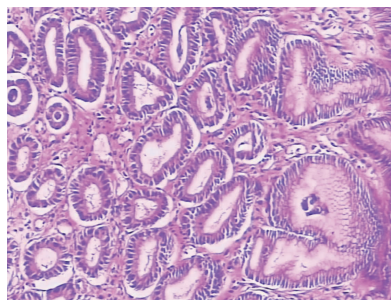


Figure 1 Pathological features of duodenal bulb (x400)

通信作者: 黄锦雄, 主任医师, 硕士; 广西科技大学附属柳州市人民医院血液内科, 广西柳州市文昌路 8 号 (545000); E-mail: lzrmyhxx@126.com

收稿日期: 2018-12-10; 修回日期: 2019-05-13

(75mg/d),利尿,诊断性抗结核治疗,病情好转。目前仍在随访中。

2 讨论

套细胞淋巴瘤是一种特殊类型的B细胞非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL),占全部NHL的5%~8%,常见于老年男性,中位患病年龄60岁^[1];部分患者进展迅速,呈高侵袭性,部分呈惰性病程,合并肾损害者属后者。临床表现为淋巴结肿大、肝脾肿大及血象异常,其常见的结外受累部位为胃肠道、神经系统和韦氏环,部分患者有明显的淋巴细胞增多,类似于慢性(或幼)淋巴细胞白血病。MCL具有特征性的t(11;14)(q13;q32)染色体异常,导致Cyclin D1过度表达,是确诊的依据之一^[2-3]。越来越多的证据显示MCL非霍奇金淋巴瘤可通过多种机制导致肾脏病变。肿瘤可直接影响肾脏,如肿瘤占位压迫泌尿道,引起肾后性急性肾损伤、压迫肾动脉引起缺血性急性肾损伤及肿瘤细胞也可直接浸润肾脏(如肾小球、肾间质)。部分淋巴瘤可引起细胞免疫功能紊乱,产生异常细胞因子(血管内皮生长因子、TGF- β 1)或自身抗体,导致肾小球通透性增加而致肾脏病变。部分淋巴瘤可分泌单克隆IgM造成肾小球毛细血管袢内单克隆免疫球蛋白沉积,导致肾小球毛细血管壁血管损害而致肾脏病变。文献报道淋巴瘤肾损害并不少见,一项国内回顾性研究对20例非霍奇金淋巴瘤相关肾脏损害的病例分析显示,慢性淋巴细胞白血病/小B淋巴细胞性淋巴瘤占比例高达8例,而仅1例为MCL;病变部位涉及淋巴结、鼻黏膜、骨髓及胃肠道等;肾活检组织学改变以肾小球膜增生样病变最多见,新月体形成次之,部分患者肾小球病变轻微,但肾小管间质病变重^[4]。本患者初诊以肾病综合征为首发症状,肾脏病理活检提示Ⅱ期膜性肾病伴局灶性节段性球性肾小球硬化,无淋巴瘤常见临床表现。

本组病例在出现肾病综合征症状14个月后才被明确诊断MCL,且确诊MCL主要是依据肠黏膜组织病理活检。最近研究已经发现,MCL也可累及胃肠道,以多发性淋巴瘤性息肉病为主要表现形式,胃肠道黏膜病理学检查也是诊断MCL的重要手段,与淋巴MCL一样,胃肠MCL呈单一形态的淋巴细胞浸润,免疫组化及肿瘤细胞遗传学、分子学检查是诊断胃肠MCL的重要手段^[5]。通过本病例的学习,我们认识到非霍奇金淋巴瘤导致的肾损害可能不一

定同时伴随肿瘤出现,可早于肿瘤的出现,这对于肿瘤早期筛查及诊断给予重要启示。该病例先以肾病综合征为表现,经保护肾功能等治疗,患者症状体征及实验室检查均提示病情无好转。临床医师宜重新评估,寻找疗效不佳原因,以尽早发现原发病。该患者MCL,套细胞淋巴瘤预后指数分值低(5分)、Ki-67示肿瘤细胞增殖指数约20%、病情发展缓慢,生存期相对长,应属惰性MCL。患者经R+mini-CHOP、GDP方案化疗后,肾病综合征获得了临床缓解。持续约36个月,患者水肿症状未再复发。因此,通过该案例,我们发现MCL伴发肾病综合征,除常规治疗外,宜进行针对MCL治疗。本例患者经化疗后肾病综合征临床症状得到了一定的改善。国外的一项回顾性研究,通过分析13 992例NHL患者,其中有18例合并肾病综合征,他们发现仅用类固醇类治疗,肾病综合征再发率可达75%,相反,若加以化疗,再发率可降至25%^[6]。这与我们报道的病例治疗效果相似,同时提示,对于合并淋巴瘤的肾病综合征患者,化疗可提高治疗效果。

以肾病综合征为MCL首发症状,易导致MCL漏诊。本组资料病例的诊治过程,提示临床医师应重视肾病综合征病因诊断,对于症状反复且治疗效果差的肾病综合征,应及时寻找病因,如对特殊部位(如韦氏环、胃肠道、生殖系统)检查,避免漏诊。对于肾损害伴血常规异常(淋巴细胞数)、淋巴结肿大、B症状患者应考虑淋巴瘤可能,应及时完善淋巴结活检、肾活检、血及骨髓标本进行相关详细检查。

参考文献:

- [1] Zeng R, Li Y, Zhou H. Treatment progress of mantle cell lymphoma[J]. Journal of Leukemia & Lymphoma, 2018, 27(1): 12-15. [曾若兰, 李亚军, 周辉. 套细胞淋巴瘤治疗研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, 27(1): 12-15.]
- [2] Fan WJ, Wu T, Bai H. The clinical research and application of lenalidomide in mantle cell lymphoma[J]. Journal of Clinical Hematology, 2018, 31(1): 77-80. [樊文静, 吴涛, 白海. 来那度胺在套细胞淋巴瘤中的研究及应用进展[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(01): 77-80.]
- [3] Witzig TE, Inwards D. Acalabrutinib for mantle cell lymphoma[J]. Blood, 2019, Apr 9. pii: blood.2019852368.
- [4] Li SJ, Chen HP, Chen YH, et al. Renal lesions associated with non-Hodgkin's lymphoma [J]. J Nephrol Dialy Transplant, 2013, 22(6): 526-534. [李世军, 陈惠萍, 陈樱花, 等. 非霍奇金淋巴瘤相关肾脏损害[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(6): 526-534.]
- [5] Li J. Gastrointestinal intussusception lymphoma; a report of 23 cases[J]. J Diag Pathol, 2016, 6(23): 454-455. [李晶. 胃肠套细胞淋巴瘤23例报道[J]. 诊断病理学杂志, 2016, 6(23): 454-455.]
- [6] Kofman T, Zhang SY, Copie-Bergman C, et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with non-Hodgkin lymphoid disorders: a retrospective study of 18 cases[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(24): 350-358.