

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.21.031

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231031.1352.008\(2023-10-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231031.1352.008(2023-10-31))

以骨骼肌受累为首发表现的原发性系统性 轻链淀粉样变 1 例报道

肖 凤¹, 谈 颂^{2△}

(1. 电子科技大学, 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科, 成都 610072)

【关键词】 轻链淀粉样变; 骨骼肌; 骨髓活检; 病例报道

【中图分类号】 R55

【文献标识码】 B

【文章编号】 1671-8348(2023)21-3358-03

原发性系统性轻链淀粉样变是由浆细胞异常增殖产生的单克隆免疫球蛋白轻链错误折叠, 形成淀粉样蛋白沉积于细胞外基质, 造成沉积部位组织和器官损伤的一组疾病, 可累及肾脏、心脏、肝脏、肺、皮肤软组织、神经组织等^[1], 骨骼肌受累最为罕见^[2-6]。因发生率低, 临床表现多样化且缺乏特异性, 原发性系统性轻链淀粉样变常被误诊, 患者往往得不到及时治疗。现将 1 例以肌无力及肌肉萎缩为首发临床表现, 误诊为肌营养不良的原发性系统性轻链淀粉样变报道如下, 旨在提高对该病的认识及关注, 减少误诊, 早期诊断, 改善预后。

1 临床资料

患者, 男, 50 岁, 因“双下肢无力 11 个月, 双大腿萎缩 5 个月, 加重伴双上肢无力 3 个月”于 2022 年 10 月 10 日在四川省人民医院住院。11 个月前患者无明显诱因出现双下肢无力, 主要表现为爬楼梯费力, 弹跳及蹲下后站起力量差, 症状进行性加重。5 个月前患者发现双侧大腿肌肉松弛伴萎缩。3 个月前患者开始出现双上肢无力伴双上肢近端肌肉萎缩, 平举费力, 于其他医院完善肌炎 24 项抗体结果为阴性, 肌肉肌电图提示上下肢肌源性损害, 左侧肱二头肌肌肉活检病理(未常规行刚果红染色)可见较明显变性现象及个别坏死肌纤维, 此现象常见于肌源性肌病(如肌营养不良等), 另可见较明显小群萎缩现象及一些肥大肌纤维, 外周血全外显子基因检测阴性后考虑诊断“肌营养不良”, 未予以治疗。入院前 20 d 患者诉肌肉有酸痛不适, 自觉吞咽稍有费力, 于四川省人民医院神经内科门诊就诊予以口服醋酸泼尼松片(60 mg, 每天 1 次)治疗, 患者自觉肌肉无力、肌肉松弛及肌肉酸痛症状较前有好转。近 3 个月体重下降 4 kg 左右。既往史、个人史、家族史无特殊。入院时查体: 四肢肌容积减小; 四肢肌张力正常; 粗测双上肢近端肌力 3 级, 远端 4⁺级; 下肢近端肌力左 3 级, 右 4 级; 下肢远

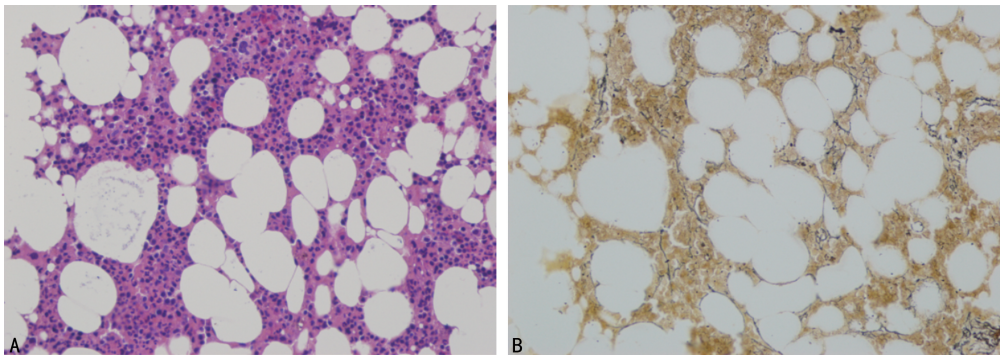
端肌力左 4 级, 右 5 级; 双上肢腱反射正常, 双下肢腱反射未引出, 余神经系统查体未见明显异常。内科查体无特殊。

入院后检查: 血清游离轻链 κ 定量 25.30 mg/L, 血清 M 蛋白 2.5 g/L, 血清 M 蛋白百分比 3.4%, 红细胞沉降率 30 mm/h, 高敏肌钙蛋白 T 0.015 μ g/L, 抗 PM-Scl 抗体阳性。骨髓流式细胞分析显示 0.21% 单克隆性异常免疫表型浆细胞, 表达 CD38、CD138, 不表达 CD20、CD56、CD19, 限制性表达 cKappa, 另见 0.1% 浆细胞。骨髓活检: 骨髓增生活跃, 未见确切肿瘤累及骨髓证据, 见图 1。补充骨骼肌刚果红染色阴性。血常规、甲状腺功能、肝功能、肾功能、肌酸激酶、肿瘤标志物、凝血功能、C 反应蛋白、肌红蛋白、高敏肌钙蛋白 I、全血脑钠肽、抗中性粒细胞胞浆抗体、尿免疫球蛋白 κ 及 λ 轻链、血免疫固定电泳、血管内皮生长因子、促肾上腺皮质激素、生长激素、皮质醇、24 h 尿蛋白定量均未见明显异常。鼻咽部、胸部增强 CT 无异常。全腹部增强 CT 示肝血管瘤可能, 双肾上腺增生可能。头颅骨、胸骨、四肢骨、肩关节、盆骨 X 线片均未见异常。胸椎及腰椎 MRI 未见明显异常。全身骨显像示多支肋骨局限性放射性稍浓聚, 性质? 右侧股骨下端点状放射性浓聚, 考虑骨良性病变。全身浅表淋巴结彩超、心脏彩超、心电图均正常。肌肉 MRI 显示右大腿、右小腿、左上臂、左侧前胸壁肌肉广泛水肿, 部分肌肉轻度脂肪化, 部分 T1 和 T2 压脂呈高信号, 见图 2。

患者为中年男性, 亚急性起病, 逐渐进展, 主要表现为四肢无力伴肌肉萎缩, 查体四肢肌力下降, 肌电图示肌源性损害, 肌肉 MRI 提示肌肉损害, 血清有 M 蛋白及游离轻链 κ 升高, 骨髓流式细胞分析见单克隆性异常免疫表型浆细胞, 限制性表达 cKappa, 故考虑原发性系统性轻链淀粉样变。诊断后予以硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松化疗 1 次出院。出院后硼

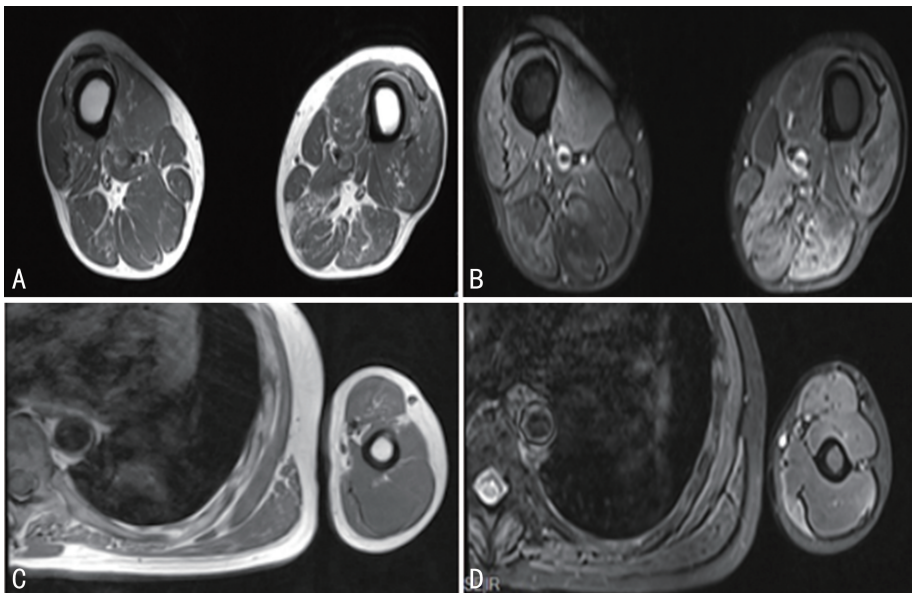
替佐卡+来那度安+地塞米松化疗4次。3个月后随访患者四肢肌力明显好转,双上肢肌力4⁺级,双下肢

肌力4级。复查血清游离轻链κ恢复正常。



A:HE 染色;B:网状纤维染色。

图1 骨髓活检病理结果(40×)



A:大腿肌肉 T1;B:大腿肌肉 T2 压脂;C:左上臂肌肉 T1;D:左上臂肌肉 T2 压脂。

图2 骨骼肌 MRI 结果

2 讨论

原发性系统性轻链淀粉样变伴肌病罕见,该类型肌病主要表现为肌无力、肌痛、吞咽困难、大舌音、声音嘶哑^[3]。虽然该患者目前只有肌肉受累表现,还未出现其他系统症状,但原发性系统性轻链淀粉样变累及多个系统,诊断原发性系统性轻链型淀粉样变需符合以下条件^[7]:(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,且淀粉样蛋白的前体蛋白为免疫球蛋白轻链或重轻链。(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,或骨髓检查发现有单克隆浆细胞/B细胞。淀粉样变是一种潜在的可治疗疾病,但患者症状多样,容易误诊,如能早期诊断、正确治疗,可明显改善患者预后,故临床需高度警惕,充分认识该疾病。

回顾该患者病史资料,缓慢起病,病程长,主要表

现为四肢肌无力进行性加重伴肌肉萎缩。尽管系统性淀粉样变累及骨骼肌少见,临床上也可能表现为假性肥大肌营养不良^[8-9]。而该患者在早期进行了肌肉活检,但未常规进行刚果红染色,故误诊为肌营养不良。但后来患者补查骨骼肌刚果红染色阴性,有可能未在病变部位取到骨骼肌标本。但既往有1例研究报道两次肌肉活检光镜下刚果红和硫黄素T染色均呈阴性,使用抗人κ轻链抗体通过免疫荧光染色强阳性才获得结果^[9]。原发性系统性淀粉样变诊断困难,可能需要多次肌肉活检或脂肪活检或其他部位活检可能证实,但患者拒绝再次进行任何部位的活检。患者通过针对淀粉样变的治疗,肌力明显好转,可以间接支持这个诊断。此外,该患者肌酸激酶水平一直不高,大约有2/3的全身性淀粉样变肌病患者的肌酸激酶水平正常^[4,10]。口服糖皮质激素治疗淀粉样变略有作用^[11],即使肌酸激酶正常,可短期口服醋酸泼尼松

观察肌无力症状是否有改善以评估淀粉样变可能,在临床上排除肌炎且使用激素治疗后有好转的肌病,应考虑有无淀粉样变。淀粉样变肌病的肌肉 MRI 都没有典型的网状皮下脂肪的淀粉样变肌肉核磁表现^[10,12],该患者的肌肉 MRI 也是非特异性表现,但通过其准确定位活检取材部位必不可少。此后患者肌无力继续加重,并出现吞咽费力,体重下降,应考虑全身性疾病。系统性淀粉样变的许多临床特征是非特异性的,如下肢水肿、呼吸困难、易挫伤和体重减轻^[1]。有无心脏受累是全身性淀粉样变患者生存的关键,目前主要目标是提高对系统性淀粉样变的认识和诊断方法,以便在心脏损伤变得不可逆之前进行早期诊断^[13]。因此,淀粉样变的非神经系统症状筛查对每一位神经肌病患者都很重要,在不可逆器官损害尚未确定之前及时诊断,直接影响这些患者的预后。

通过国外经验及该患者诊治过程,带来以下提示:原发性系统性轻链淀粉样变的肌肉受累是一种罕见的情况,对进展较快的、排除肌炎、临床证据(包括肌肉病理)支持肌病的患者,应积极筛查单克隆免疫球蛋白血症相关性疾病,包括血清蛋白电泳和免疫固定、游离轻链检测、24 h 尿蛋白电泳和免疫固定的检查。

参考文献

- [1] MERLINI G, COMENZO R L, SELDIN D C, et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. Expert Rev Hematol, 2014, 7(1): 143-156.
- [2] SPULER S, EMSLIE-SMITH A, ENGEL A G. Amyloid myopathy: an underdiagnosed entity[J]. Ann Neurol, 1998, 43(6): 719-728.
- [3] MUCHTAR E, DERUDAS D, MAUERMANN M, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis-associated myopathy: presentation, diagnostic pitfalls, and outcome[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(10): 1354-1361.
- [4] LIEWLUCK T, MILONE M. Characterization of isolated amyloid myopathy[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(12): 1437-1445.
- [5] MUCHTAR E, GERTZ M A, KYLE R A, et al. A modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(3): 472-483.
- [6] YAMADA M, TSUKAGOSHI H, HATAKEYAMA S. Skeletal muscle amyloid deposition in al- (primary or myeloma-associated), aa- (secondary), and prealbumin-type amyloidosis[J]. J Neurol Sci, 1988, 85(2): 223-232.
- [7] 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, 101(22): 1646-1656.
- [8] DRAGHICI M, JERCAN A, BADELITA S N, et al. Muscle involvement with pseudohypertrophy in systemic light chain amyloidosis: case report[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(51): e28267.
- [9] DELAPORTE C, VARET B, FARDEAU M, et al. In vitro myotrophic effect of serum kappa chain immunoglobulins from a patient with kappa light chain myeloma and muscular hypertrophy[J]. J Clin Invest, 1986, 78(4): 922-927.
- [10] PINTO M V, MILONE M, MAUERMANN M L, et al. Transthyretin amyloidosis: putting myopathy on the map[J]. Muscle Nerve, 2020, 61(1): 95-100.
- [11] SHEEHAN-DARE R A, SIMMONS A V. Amyloid myopathy and myeloma: response to treatment[J]. Postgrad Med J, 1987, 63(736): 141-142.
- [12] METZLER J P, FLECKENSTEIN J L, WHITE C L, et al. Mri evaluation of amyloid myopathy[J]. Skeletal Radiol, 1992, 21(7): 463-465.
- [13] MERLINI G, DISPENZIERI A, SANCHORAWALA V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 38.

(收稿日期: 2023-02-18 修回日期: 2023-06-22)

(编辑: 唐 璞)