·病例报告·

以腹泻为首发表现的华氏巨球蛋白血症继发淀粉样变性1例报告

金英明，张超英，朱锡燕，刘天娇，方治

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.026
【中图分类号】 R559 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2025)07-0753-03

华氏巨球蛋白血症（waldenström macroglobulinemia，WM）和轻链（amyloid light chain，AL）型淀粉样变性均为罕见的浆细胞疾病，两者同时发生极为罕见。本文报道1例以反复腹泻为首发症状，以系统性AL型淀粉样变性为突出表现的WM病例，旨在提高临床医生对二者的认识，避免漏诊和误诊，现报道如下。

1 病例

患者，男，74岁，因“腹泻3年，下肢水肿1个月，气促乏力20 d”于2024年6月18日入住宁波市第二医院。患者3年来反复腹泻，外院肠镜提示肠炎，自服肠炎宁治疗，效果欠佳。入院前1个月出现双下肢水肿，解泡沫尿，20 d前出现气促，伴腹胀乏力，当地医院查24 h尿蛋白1 524 mg，白蛋白16.5 g/L，球蛋白75.5 g/L，腹部CT示肝脏体积偏大，胸、腹盆腔积液，腹膜后脂肪间隙模糊，胸腹壁水肿，肠管扩张、积气，双肺下叶渗出。当地予以对症处理后患者症状无改善，水肿较前加重，遂入住本院。体格检查：体温36.7℃，血压72/55 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa），脉搏104次/min，呼吸18次/min，舌体肥大（图1），浅表淋巴结未扪及肿大，肝脾触诊无殊，双下肢重度凹陷性水肿。血常规：红细胞（Hb）107g/L，白细胞（WBC）4.5×10^9/L，血小板（PLT）58×10^9/L。凝血功能：活化部分凝血活酶时间（APTT）43.2 s，凝血酶原时间（PT）19.2 s，纤维蛋白原（FIB）1.12 g/L。生化：球蛋白74.2 g/L，白蛋白12.5 g/L，天冬氨酸氨基转移酶91 U/L，碱性磷酸酶605 U/L，乳酸脱氢酶280 U/L，总胆红素64.0 μmol/L，肌酐150.6 μmol/L，钾3.19 mmol/L，钙1.98 mmol/L，超敏C反应蛋白56.95 mg/L，B型脑钠肽1 497 pg/ml，心肌肌钙蛋白I 0.2 971 ng/ml，免疫球蛋白M（IgM）62.27 g/L，β2-微球蛋白12.50 mg/L。免疫固定电泳：IgM-λ型M蛋白（图2A），λ游离轻链101.29 mg/L，κ游离轻链48.55 mg/L。心电图示肢体导联低电压，B超示双侧胸腔积液。骨髓涂片示：淋巴细胞占84.5%（以成熟小淋巴细胞为主），见浆细胞样淋巴细胞（图2B），考虑淋巴浆细胞淋巴瘤（LPL）/WM可能骨髓免疫分型。异常单克隆的B淋巴细胞占54.8%，强表达CD19、CD20、sLambda、cLambda，部分表达CD38、CD138。6.9%异常单克隆的浆细胞样淋巴细胞，强表达CD19、CD20、CD38、CD138、sLambda、cLambda，不表达CD5、CD10、sKappa、cKappa。髓系分化因子-88（MYD88）L265P和趋化因子受体-4（CXCR4）c.414 C＞T（p.I138I）阳性，染色体正常核型。骨髓活检：符合LPL/WM伴骨髓纤维化。免疫组化：淋巴细胞CD3（−），CD5（−），CD20（−），CD79a（+），CD23（−），CD10（−），CyclinD1（−），Ki-67（阳性＜10%），CD138（+），kappa（少量+），lambda（+），CD56（−），刚果红（+），见图3。

患者诊断WM继发淀粉样变性，病情危重，家属因经济原因拒绝使用达雷妥尤单抗，给予硼替佐米和地塞米松抗浆细胞，去甲肾上腺素升压，托拉塞米利尿，补充白蛋白，哌拉西林他唑巴坦抗感染，护肾保肝治疗后患者疾病仍持续恶化，于2024年6月27日死亡。本研究经宁波市第二医院人体研究伦理委员会批准，豁免/免除知情同意。

2 讨论

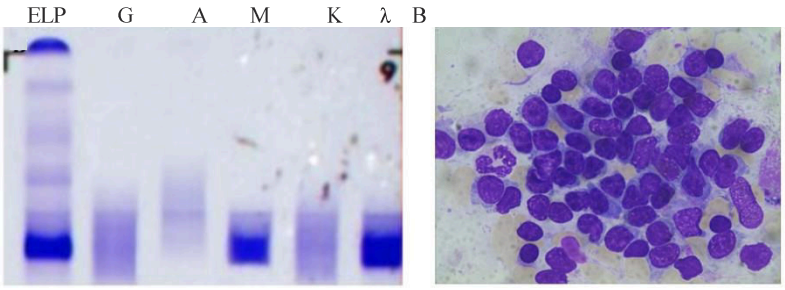
WM是一种少见的惰性B细胞淋巴瘤，占恶性

作者单位： 315010 宁波，宁波市第二医院
通信作者： 方治，Email：fangzhi0574@163.com

Modern Practical Medicine, July 2025, Vol. 37, No. 7



图 1　体格检查示舌体肥大



注：A 为血尿免疫固定电泳 IgM λ型 M 蛋白；B 为骨髓涂片见浆样淋巴细胞

图 2　血尿免疫固定电泳和骨髓涂片结果

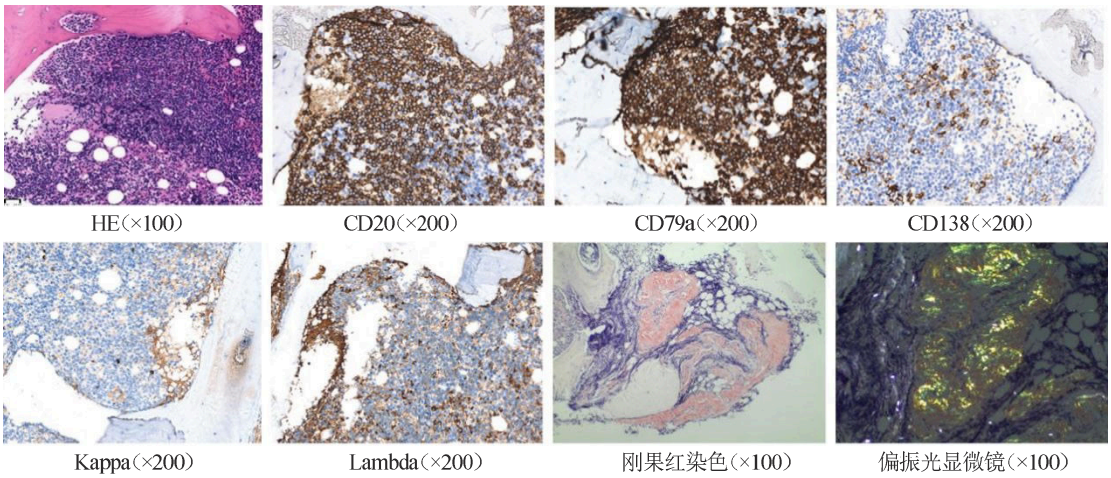


图 3　骨髓活检免疫组化、刚果红染色及偏振光显微镜显像

血液肿瘤的 1%～ 2%，其特点是淋巴浆细胞浸润骨髓同时伴血清单克隆性 IgM 增高[1]。超过 90%的 WM 患者发生 MYD88 L265P 突变，30%～ 40%发生 CXCR4 突变[2-3]。WM 需与 IgM 型意义未明的单克隆免疫球蛋白血症（MGUS）、IgM 型多发性骨髓瘤（MM）、边缘区淋巴瘤（MZL）等疾病相互鉴别。临床病理特征、免疫表型和 MYD88 突变状态有助于区分 WM 与其他浆细胞和淋巴细胞增生性疾病[4]。IgM MGUS 血清中 IgM ＜ 30 g/L，骨髓淋巴浆细胞性浸润＜ 10%，无淋巴结肿大和终末器官损伤。IgM 型 MM 较罕见，仅占 1%左右，骨髓中浆细胞浸润，免疫表型高表达 CD38 和 CD138，而 CD19 和 CD20 阴性，临床常伴有溶骨性损害和高钙血症，一般无淋巴结肿大，IgH 基因重排易见，不伴有 MYD88 突变[4-5]。

WM 的临床表现主要为淋巴结和肝脾肿大、贫血、血小板减低等。文献报道，只有 3%的 WM 病例引起 AL 型淀粉样变性，二者同时发生时疾病进展快，预后差[6-8]。研究发现，IgM 相关 AL 型淀粉样变性占所有系统性 AL 型淀粉样变性患者的 5%～ 7%，其预后较非 IgM 相关 AL 型淀粉样变性差[9]。AL 型淀粉样变性是错误折叠的轻链蛋白异常沉积导致组织脏器受损的疾病。该病临床表现多样，症状特异性较低，可导致延迟诊断，因而早期诊断和及时转诊极为重要。对出现两个及以上脏器受累或特异性临床表现的患者，目前相关指南建议进行 AL 型淀粉样变性的筛查，完善血尿免疫固定电泳和游离轻链等检查来识别潜在的患者[10]。AL 型淀粉样变性诊断需同时存在组织淀粉样蛋白沉积和浆细胞疾病的依据，应与其他淀粉样性和 M 蛋白相关疾病进行鉴别诊断，同时明确 AL 型淀粉样变性是否继发于血液系统肿瘤，如 MM、WM 或 MZL 等[11]。如怀疑继发于血液系统肿瘤者，强烈建议进行骨髓和腹壁脂肪活检。

AL 型淀粉样变性的主要治疗手段是清除克隆性浆细胞。然而，目前 WM 相关 AL 型淀粉样变性仍缺乏统一的治疗标准[12-13]。根据 WM 的诊治指南，本例患者表现为血小板减低、凝血功能障碍、乏力及淀粉样变性，治疗指征明确[14-15]。对于有治疗指征的患者，治疗上应综合考虑患者因素（年龄、合并症、耐受性、治疗意愿和经济状况）和疾病因素（肿瘤负荷、IgM

水平、基因MYD88 L265P和CXCR4突变情况)[15]。

MYD88 L265P/CXCR4双突变者发病时临床症状多，肿瘤负荷高[16]，本例患者为上述双突变。已有研究证实布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）抑制剂治疗MYD88 L265P/CXCR4双突变者疗效差[17-18]。目前指南推荐硼替佐米+地塞米松+利妥昔单抗/环磷酰胺+地塞米松+利妥昔单抗/利妥昔单抗+苯达莫司汀方案治疗[14-15]。值得一提的，Pika等[19]报道BTK抑制剂伊布替尼治疗IgM相关淀粉样变性，其结果是反应少，耐受性差，生存期短。

本例患者以反复腹泻为首发症状，由于早期难以识别诊断，病情迁延，且逐渐出现双下肢水肿、头晕乏力等症状，经辅助检查后确诊为WM，同时继发系统性AL型淀粉样变性。由于该患者出现多系统受累，Mayo分期晚，血流动力学不稳定，IgM过高，预后极差。受病情严重程度和患方经济原因影响，患者未行血浆置换和达雷妥尤单抗治疗，给予硼替佐米和地塞米松治疗后疾病仍进展恶化，最终死亡。

综上所述，WM继发AL型淀粉样变临床罕见。由于淀粉样变性对器官损害是不可逆的，因此早期识别至关重要。当临床医生接诊慢性难治性腹泻患者时，应警惕该罕见血液病的可能性，以避免漏诊和误诊。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] MCMASTER M L. The epidemiology of waldenström macroglobulinemia[J]. Semin Hematol, 2023, 60(2): 65-72.

[2] TREON S P, XU L, GUERRERA M L, et al. Genomic landscape of waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(11): 1198-1208.

[3] TREON S P, XU L, YANG G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia[J]. N Engl J Med, 2012, 367(9): 826-833.

[4] CINGAM S, SIDANA S. Differential diagnosis of waldenström's macroglobulinemia and early management: Perspectives from clinical practice[J]. Blood Lymphat Cancer, 2022, 12: 107-117.

[5] GERTZ M A. Waldenström macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2023, 98(2): 348-358.

[6] DISPENZIERI A, KATZMANN J A, KYLE R A, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: A retrospective population-based cohort study[J]. Lancet, 2010, 375(9727): 1721-1728.

[7] ZANWAR S, KAPOOR P. Diagnosis and risk stratification in waldenström macroglobulinemia[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(7): e247024.

[8] ZANWAR S, ABEYKOON J P, ANSELL S M, et al. Primary systemic amyloidosis in patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. Leukemia, 2019, 33(3): 790-794.

[9] SIDANA S, LARSON D P, GREIPP P T, et al. IgM AL amyloidosis: Delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features[J]. Leukemia, 2020, 34(5): 1373-1382.

[10] 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.

[11] SANCHORAWALA V. Systemic light chain amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2024, 390(24): 2295-2307.

[12] GUSTINE J N, SZALAT R E, STARON A, et al. Light chain amyloidosis associated with Waldenström macroglobulinemia: Treatment and survival outcomes[J]. Haematologica, 2023, 108(6): 1680-1684.

[13] YIN J J, ZHOU X, YU S Y, et al. Case report: Waldenstrom macroglobulinemia with systemic amyloidosis as the main manifestation[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1340553.

[14] KUMAR S K, CALLANDER N S, ADEKOLA K, et al. Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(1D): e240001.

[15] 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, 中国华氏巨球蛋白血症工作组. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(8): 624-630.

[16] TREON S P, CAO Y, XU L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia[J]. Blood, 2014, 123(18): 2791-2796.

[17] TAM C S, OPAT S, D'SA S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: The ASPEN study[J]. Blood, 2020, 136(18): 2038-2050.

[18] BOU ZERDAN M, VALENT J, DIACOVO M J, et al. Utility of bruton's tyrosine kinase inhibitors in light chain amyloidosis caused by lymphoplasmacytic lymphoma (waldenström's macroglobulinemia)[J]. Adv Hematol, 2022, 2022: 1182384.

[19] PIKA T, HEGENBART U, FLODROVA P, et al. First report of ibrutinib in IgM-related amyloidosis: Few responses, poor tolerability, and short survival[J]. Blood, 2018, 131(3): 368-371.

收稿日期：2025-01-09

（本文编辑：吴迪汉）