

• 案例分析 •

利妥昔单抗治疗膜性肾病并发胆管癌 1 例

李健思, 毕 敏

(哈尔滨医科大学附属第二医院肾内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

[摘要] 膜性肾病(MN)是一类自身免疫性疾病,是成人肾病综合征的常见病因之一,也是实体肿瘤患者中最常见的肾小球疾病的病理类型。2023 年 5 月 18 日该院收治 1 例 MN 并发胆管癌患者,使用利妥昔单抗进行治疗后患者临床症状及实验室指标明显改善。结合国内外相关文献总结了 MN 合并肿瘤患者的临床治疗方案,以提高临床医生对 MN 治疗的决策水平。

[关键词] 膜性肾病; 胆管癌; 利妥昔单抗; 治疗; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.05.050

文章编号:1009-5519(2025)05-1286-03

中图法分类号:R692

文献标识码:B

膜性肾病(MN)是成人肾病综合征的常见病理类型之一^[1],是一类自身免疫性疾病。MN 的临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高脂血症、无症状蛋白尿等。利妥昔单抗(RTX)是一种特异性针对 B 淋巴细胞表面抗原——CD20 的人鼠嵌合型单克隆抗体,已广泛用于 MN 的治疗,并取得较好的临床效果,特别在难治性、复发性 MN 的治疗中已广泛获得临床医生的认可^[2]。MN 是实体肿瘤患者中最常见的肾小球疾病的病理类型,与 MN 有关的常见实体肿瘤有支气管肺癌、胃肠道肿瘤、肾癌等^[3],伴有实体肿瘤的 MN 患者在临床治疗中需兼顾药物对 MN 的疗效和肿瘤的影响。本院收治 1 例 MN 并发胆管癌患者,总结其临床特点及诊疗方案,并结合相关文献进行了复习和拓展,现报道如下。

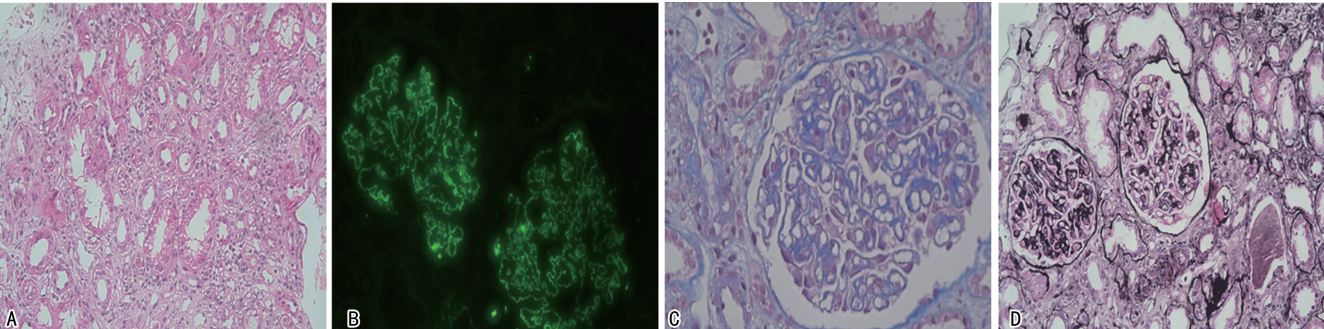
1 临床资料

患者,女,69 岁。既往高血压病史 15 年,口服盐酸贝尼地平降压,血压控制尚可;糖尿病病史 5 年,使用诺和锐 4 IU 每餐前及诺和达 10 IU 睡前降糖,血糖控制尚可。患者 2023 年 1 月在澳大利亚居住期间发现皮肤、巩膜黄染,伴反酸、胃灼热和皮肤瘙痒,回国在黑龙江省当地医院进行 CT 检查提示低位胆管处有一包块,并于当地医院行胆管穿刺减黄后于 2023 年 2 月 14 日就诊于本院普外科。2023 年 2 月 16 日因出现呼吸衰竭转入重症监护病房,此时患者免疫低下,T 淋巴细胞亚群多项指标极低(CD3⁺总 T 淋巴细胞数 167 个/ μ L,CD3⁺CD4⁺CD8⁻辅助/诱导 T 淋巴细胞绝对计数 131 个/ μ L,CD3⁺CD4⁺CD8⁻辅助/诱导 T 淋巴细胞绝对计数 34 个/ μ L),出现胸、腹腔积液和低清蛋白(33.9 g/L),陆续出现周身水肿、肺水肿、急性肾损伤、下肢深静脉血栓等,怀疑伴发肾病综合征,期间给予积液引流、静脉滴注清蛋白、连续肾脏替代疗法、抗凝等治疗。2023 年 2 月 21 日转回普外科行括约肌切开术并植入胆道内支架,十二指肠乳头组织病

理检查:管状腺瘤,腺体中-重度异型增生。术后 1 个月未再出现寒战、发热,以及皮肤、黏膜黄染等,仍有颜面及下肢水肿,为求手术治疗于 2023 年 5 月 8 日再次就诊于本院普外科,2023 年 5 月 11 日正电子发射断层扫描-CT 检查:胆总管胰腺段、壶腹部结节样氟代脱氧葡萄糖代谢增高,考虑为恶性病变,胆管癌的可能,经普外科医生综合考虑未进行手术治疗,建议给予姑息治疗。患者水肿逐渐加重且血清蛋白降低难以纠正,2023 年 5 月 18 日转入本院肾内科,入科查体:体温 36.8℃,血压 150/90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),皮肤、巩膜无黄染,颜面、眼睑、双下肢水肿。实验室检查:尿蛋白 4+,24 h 尿蛋白定量 13.11 g(尿量 2 600 mL),尿白细胞阴性,尿红细胞在正常范围内(3/HPF),血清蛋白 33.5 g/L,血尿素氮 11.9 mmol/L,血肌酐 97 μ mol/L,血胆固醇 10.34 mmol/L,血甘油三酯 3.6 mmol/L,免疫球蛋白 A (IgA)4.39 g/L,IgG 7.97 g/L,糖化血红蛋白 6.2%,抗体磷脂酶 A2 受体(PLA2R)阳性[89.33 RU/mL(正常值 0~22 RU/mL)],异常升高的肿瘤标志物包括癌胚抗原 5.64 ng/mL,糖类抗原-125 69.6 U/mL,鳞状细胞癌相关抗原 3.7 ng/mL。其他免疫指标,如抗核抗体谱、抗中性粒细胞质抗体、抗肾小球基底膜抗体、补体、血尿 K/L 轻链、甲状腺功能 5 项、淋巴细胞亚群皆在正常范围内,乙、丙型肝炎,以及梅毒、人类免疫缺陷病毒均阴性,肺 CT、心电图检查均未见明显异常,泌尿系彩色多普勒超声检查:左肾 12.1 cm×6.6 cm、右肾 11.5 cm×4.0 cm、双肾轻-中度弥漫性改变,双侧输尿管、膀胱未见明显异常。结合实验室检查结果考虑肾病综合征原因:(1)原发性 MN(PLA2R 阳性);(2)MN 伴糖尿病肾病或高血压肾病;(3)肿瘤相关性 MN(有胆道肿瘤病史,且在发现肿瘤后出现水肿、大量蛋白尿、低蛋白血症、浆膜腔积液、急性肾损伤等临床表现)。2023 年 5 月 22 日

为明确肾脏病因进行肾组织活检:免疫荧光可见 13 个肾小球。见图 1。血清蛋白+,肾小管上皮细胞颗粒样沉积。IgG+++,补体 C3+++,补体 C4d+++, κ +++, λ +++,毛细血管壁颗粒样沉积。IgA、IgM、血清补体 C1q、补体 C4c、纤维蛋白原、抗乙型肝炎病毒表面抗体、抗乙型肝炎病毒核心抗体均为阴性。光镜检查可见 6 个肾小球,其中废弃肾小球 1 个,其余肾小球基底膜弥漫增厚伴节段“钉突”形成,节段“双轨征”改变,局灶节段毛细血管内细胞增多,上皮下嗜复红蛋白沉积。肾小管上皮细胞空泡和颗粒变性,灶状萎缩,刷毛缘脱落。肾间质灶状淋巴-单核细胞、嗜酸粒细胞浸润伴胶原纤维增生,小动脉无明显病变。电镜可见 3 个肾小球,其中 2 个细胞性新月体形成,系膜细胞和基质无增生,内皮细胞局灶节段增生,基底膜弥漫增厚伴节段“钉突”形成,局灶节段内疏松层增宽,局灶节段内成分插入,上皮电子

致密物沉积,上皮足突广泛融合。肾小管上皮细胞空泡和颗粒变性,溶酶体增多,灶状萎缩。肾间质淋巴-单核细胞浸润伴胶原纤维增生。符合 I~II 期 MN 伴亚急性肾小管间质病变。由于患者淋巴细胞亚群处于正常范围内,故 2023 年 5 月 25 日、2023 年 6 月 11 日给予 RTX 治疗,RTX 用药间隔 2 周,每次 1 000 mg,治疗期间未口服激素和免疫抑制剂。出院后 2023 年 6 月 30 日复查尿蛋白 2+,24 h 尿蛋白定量明显减少(3.25 g),血清蛋白明显增加,达 38.9 g/L,血肌酐 67 μ mol/L,血胆固醇 6.34 mmol/L,血甘油三酯 2.7 mmol/L,PLA2R 下降至 33.15 RU/mL,水肿明显减轻,24 h 尿量约 2 500 mL,肾病综合征临床表现明显改善。故结合患者血清 PLA2R 阳性且滴度较高而 PLA2R 为原发性 MN 的特异性生物标志物,且患者未切除实体肿瘤仅使用 RTX 治疗后 MN 临床症状已得到明缓解,因此,诊断为 MN 并发胆管癌。



注:A 为肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性,灶状萎缩,灶状刷毛缘脱落(苏木精-伊红染色,200 $\times$);B 为 IgG 沿毛细血管壁颗粒样沉积(IgG,400 $\times$);C 为肾小球上皮下嗜复红蛋白沉积(马松染色,400 $\times$);D 为肾小球基底膜增厚(六胺银染色,400 $\times$)。

图 1 肾组织活检

2 讨论

2.1 肿瘤与 MN MN 依据病因分为特发性 MN (IMN)和继发性 MN(SMN)。SMN 的病因包括其他自身免疫性疾病、病毒感染、药物损伤、肿瘤等。SMN 是实体肿瘤患者中最常见的肾小球疾病的病理类型。一项大型的关于 240 例恶性肿瘤患者的回顾性分析结果显示,MN 患病率达 10%^[4]。肿瘤相关性 MN 在 SMN 中最常见,而 MN 合并实体肿瘤发生率则较低^[5]。肿瘤相关性 MN 可分为血液系统肿瘤和实体肿瘤,与 MN 有关的实体肿瘤常见的有支气管肺癌、胃肠道肿瘤、肾癌、前列腺癌、胸腺瘤等,其他还有结直肠癌、胰腺癌、食管癌和肝癌^[3]。成人 SMN 患者实体肿瘤以肺癌最为常见^[6]。鉴别 IMN 伴有肿瘤和肿瘤相关性 SMN 很困难,肿瘤相关性 SMN 的诊断常依赖于二者的伴随性^[7],如通过手术、化疗或其他治疗手段去除肿瘤后患者 MN 症状得以缓解或肿瘤复发伴随着 MN 的复发。实体肿瘤与 MN 有关,可能是由于位于肾小球上皮下部位形成原位免疫复合物,这些原位免疫复合物可能是局部形成了针对肿瘤抗原或与足细胞抗原相似的肿瘤抗原的抗体。同时,肿瘤抗原可能形成循环免疫复合物,随后被肾小球毛细血

管捕获。此外,一些外部因素,如致癌性的病毒感染或免疫功能改变也可引起恶性肿瘤和 MN^[3]。有学者认为,目前发现的 MN 特异性抗原——PLA2R 仅在 IMN 患者中出现,而抗 I 型血小板反应蛋白 7A 域^[8]和神经表皮生长因子样 1 蛋白^[9]在肿瘤相关性 SMN 患者中的出现率更高。但也有学者发现,肾组织或血清 PLA2R 也可在肿瘤相关性 SMN 中出现^[10]。因此,PLA2R、MN 和肿瘤的关系需更多的临床病例和基础研究进行分析。有研究表明,肾组织中 IgG1、IgG2 亚型免疫荧光强度和肾组织中“每个肾小球超过 8 个炎症细胞”对肿瘤相关性 MN 的诊断具有指导意义^[11]。本例患者血清 PLA2R 阳性且滴度较高,但由于患者肿瘤进展情况只能采取姑息治疗,故无法观察患者实体肿瘤去除后 MN 的临床症状是否得以缓解,也难以明确患者是否患有肿瘤相关性 MN,但患者使用 RTX 治疗后肾病综合征的临床症状得到明显缓解。因此,仅能诊断为 MN 合并实体肿瘤。在既往有肿瘤病史的患者中如出现肾小球肾炎或肾病综合征要高度怀疑继发性肾小球疾病。同样,在诊断肿瘤的 1 年内出现蛋白尿也应高度怀疑继发性肾小球疾病。由于部分恶性肿瘤进展缓慢尚未被

发现或已诊断为 MN 使用细胞毒性药物等因素从肾组织活检诊断 MN 开始癌症的风险可持续 5 年以上^[3]。因此,当评估 MN 患者时如排除其他一些已知原因进行常规肿瘤筛查是合理的,即使在诊断 MN 时的初筛未发现肿瘤也需密切的医学随访。

2.2 肿瘤患者 MN 的治疗 MN 的治疗现已非常规范,通常根据疾病进展的风险分层选择不同的治疗方案。低风险患者可使用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂进行保守治疗,中风险患者可使用钙调磷酸酶抑制剂、激素或 RTX 治疗,高风险患者可使用钙调磷酸酶抑制剂、激素或环磷酰胺、激素或 RTX 治疗,极高风险患者建议使用环磷酰胺、激素治疗^[12]。由于要考虑肿瘤发生及恶化的风险,肿瘤患者使用激素、免疫抑制剂或生物制剂治疗 MN 在临床较难抉择。RTX 是特异性针对 B 淋巴细胞表面抗原——CD20 的人鼠嵌合型单克隆抗体,结合 CD20 后通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用、补体依赖的细胞毒性反应、直接诱导细胞凋亡消耗 CD20⁺ B 淋巴细胞^[13]。在 MN 治疗中 RTX 可能是通过降低 B 淋巴细胞水平,减少循环免疫复合物的产生,阻止肾小球上皮下免疫复合物的沉积,进而减少肾小球滤过膜的损伤,缓解 MN^[14]。由于 RTX 可消耗人体内的 CD20⁺ B 淋巴细胞,甚至达到耗竭状态。因此,RTX 在 MN 的初始治疗时需全面了解患者的免疫状态,若出现免疫低下或缺陷状态则需谨慎选择应用。有研究表明,RTX 治疗抗中性粒细胞质抗体相关性血管炎患者,其恶性肿瘤的发生风险低于环磷酰胺治疗的患者;与普通人群比较,RTX 未增加恶性肿瘤的患病风险^[15]。本例合并胆管癌的 MN 患者按疾病危险分层属高风险 MN 患者,其单用 RTX 治疗后水肿、蛋白尿等临床表现均得到明显缓解,PLA2R 滴度下降,且肾功能也得到改善,提示疗效较好,但仍需远期观察肿瘤进展情况。目前,RTX 治疗 MN 的相关临床研究随访时间相对较短,RTX 治疗伴有肿瘤的 MN 临床病例较少见,难以判断是否会存在远期潜在不良事件或导致肿瘤进展。

总之,伴有肿瘤的 MN 多发生于老年患者,在治疗时不仅需关注临床表现,如水肿、蛋白尿的缓解等,也需考虑药物对肿瘤的影响。本例老年女性患者为临床单用 RTX 治疗合并肿瘤的 MN 患者提供了参考依据。但单用 RTX 治疗伴有肿瘤的 MN 的病例还较少见,还需大量的临床病例及长时间的临床随访观察单用 RTX 治疗伴有肿瘤的 MN 患者的长期预后,需更多的临床实践及循证医学证据。

参考文献

[1] CAI Q, HENDRICKS A R. Membranous nephropathy: a ten-year journey of discoveries[J]. Semin Diagn Pathol,

2020,37(3):116-120.
[2] 北京大学医学部肾脏病学系专家组. 利妥昔单抗在膜性肾病中应用的专家共识[J]. 中华内科杂志,2022,61(3):282-290.
[3] ROSNER M H, JHAVERI K D, MCMAHON B A, et al. Onconeurology: the intersections between the kidney and cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 47-77.
[4] LEFAUCHEUR C, STENGEL B, NOCHY D, et al. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association [J]. Kidney Int, 2006, 70(8): 1510-1517.
[5] 张翥, 丁庆龙, 李炳辰. 继发性膜性肾病的病因与治疗 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(9): 1014-1017.
[6] ZHANG D, ZHANG C, BIAN F, et al. Clinicopathological features in membranous nephropathy with cancer: a retrospective single-center study and literature review[J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(4): 406-413.
[7] HOXHA E, REINHARD L, STAHL R A K. Membranous nephropathy: new pathogenic mechanisms and their clinical implications[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(7): 466-478.
[8] BECK L H J R. PLA2R and THSD7A: disparate paths to the same disease? [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(9): 2579-2589.
[9] MIYAZAKI R, UEDA H, OKABE M, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL1)-associated membranous nephropathy with heterogeneous underlying diseases: a case report[J]. CEN Case Rep, 2024, 13(3): 188-193.
[10] SUKOCHEVA O, MENSCHIKOWSKI M, HAGELGANS A, et al. Current insights into functions of phospholipase A2 receptor in normal and cancer cells: More questions than answers[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 56: 116-127.
[11] CAMBIER J F, RONCO P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1701-1712.
[12] ROVIN B H, ADLER S G, BARRATT J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4): 753-779.
[13] REFF M E, CARNER K, CHAMBERS K S, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20[J]. Blood, 1994, 83(2): 435-445.
[14] KATTAH A G, FERVENZA F C. Rituximab: emerging treatment strategies of immune-mediated glomerular disease[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2012, 8(5): 413-421.
[15] VAN DAALEN E E, RIZZO R, KRONBICHLER A, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 1064-1069.