

# 从“不明原因心力衰竭”到确诊：IgD- $\lambda$ 型原发性系统性淀粉样变性心肌受累1例报告

赵桂芳<sup>1</sup>, 初红霞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属烟台毓璜顶医院心血管内科, 山东 烟台

收稿日期: 2026年5月4日; 录用日期: 2026年5月29日; 发布日期: 2026年6月5日

## 摘要

目的: 原发性系统性淀粉样变性(primary systemic amyloidosis, AL型)心脏受累起病隐匿, 易误诊。IgD- $\lambda$ 型罕见, 常规免疫固定电泳易漏诊。本文报道1例以心力衰竭为首表现的IgD- $\lambda$ 型病例, 提高对该病诊断陷阱的认识。方法: 回顾性分析1例41岁女性患者的临床资料, 总结诊断过程及关键检查。结果: 心脏超声示室间隔与左室后壁增厚, 心电图示多部位传导异常, 呈“心肌肥厚-心电图矛盾”。血清游离轻链 $\kappa/\lambda$ 比值0.23, 骨髓浆细胞占6.5%~9%, 但首次常规免疫固定电泳阴性。加做IgD/IgE分型后检出IgD- $\lambda$ 型单克隆免疫球蛋白, 心脏MRI符合心肌淀粉样变, 确诊为原发性系统性淀粉样变性(IgD- $\lambda$ 型, 伴1q21扩增、RB1/13q34缺失, 心脏梅奥III期)。8疗程BCD方案后血液学反应不佳( $\kappa/\lambda$ 比值0.23 $\rightarrow$ 0.24, BNP降幅21.5%), 因经济原因拒绝达雷妥尤单抗, 改RD方案后失访。结论: 不明原因心力衰竭合并左室肥厚与心电图传导异常时, 应警惕心脏淀粉样变性。常规免疫固定电泳阴性不能排除诊断, 应主动加做IgD/IgE分型及游离轻链检测。IgD- $\lambda$ 型可能对常规硼替佐米方案敏感性差, 需早期评估疗效并及时升级治疗。

## 关键词

原发性系统性淀粉样变性, IgD- $\lambda$ 型, 心肌淀粉样变性, 免疫固定电泳, 诊断陷阱

# From “Unexplained Heart Failure” to Final Diagnosis: A Case Report of IgD- $\lambda$ Type Primary Systemic Amyloidosis with Cardiac Involvement

Guifang Zhao<sup>1</sup>, Hongxia Chu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 赵桂芳, 初红霞. 从“不明原因心力衰竭”到确诊: IgD- $\lambda$ 型原发性系统性淀粉样变性心肌受累 1 例报告[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 248-259. DOI: 10.12677/acm.2026.1662215

## Abstract

**Objective:** Cardiac involvement in primary systemic amyloidosis (AL-type) is insidious and easily misdiagnosed. The IgD- $\lambda$  subtype is rare and often missed by conventional immunofixation electrophoresis (IFE). This case report aims to improve awareness of diagnostic pitfalls. **Methods:** Retrospective analysis of a 41-year-old female patient presenting with heart failure. **Results:** Echocardiography showed septal and posterior wall thickening; electrocardiogram (ECG) revealed multiple conduction abnormalities ("hypertrophy-ECG paradox"). Serum free light chain  $\kappa/\lambda$  ratio was 0.23, bone marrow plasma cells 6.5%~9%, but initial conventional IFE was negative. After performing IgD/IgE typing, IgD- $\lambda$  monoclonal immunoglobulin was detected. Cardiac MRI was consistent with myocardial amyloidosis. The final diagnosis was primary systemic amyloidosis (IgD- $\lambda$  type, with 1q21 amplification and RB1/13q34 deletion, Mayo stage III). After 8 cycles of BCD regimen, the hematologic response was poor ( $\kappa/\lambda$  ratio 0.23→0.24, BNP decreased by 21.5%). Due to financial reasons, the patient refused daratumumab and switched to RD regimen, then was lost to follow-up. **Conclusion:** Unexplained heart failure with left ventricular hypertrophy and ECG conduction abnormalities should raise suspicion for cardiac amyloidosis. Negative conventional IFE does not exclude the diagnosis; IgD/IgE typing and free light chain testing should be actively performed. IgD- $\lambda$  type may have poor sensitivity to conventional bortezomib-based regimens, requiring early efficacy assessment and timely treatment escalation.

## Keywords

AL-Type Primary Systemic Amyloidosis, IgD- $\lambda$  Type, Cardiac Amyloidosis, Immunofixation Electrophoresis, Diagnostic Pitfall

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

原发性系统性淀粉样变性(primary systemic amyloidosis, AL型)是由单克隆浆细胞或B细胞产生错误折叠的免疫球蛋白轻链并沉积于组织器官所致的一类罕见疾病。淀粉样物质可累及全身多个系统,其中心脏受累是最常见的临床表现之一,约50%~70%的AL型患者在病程中出现心脏浸润。心脏淀粉样变性的病理生理本质为限制性心肌病,临床表现为进行性心力衰竭、心律失常及猝死,未经治疗的中位生存期不足6个月,预后极差。

AL型淀粉样变性的诊断依赖于血清/尿免疫固定电泳(immunofixation electrophoresis, IFE)、血清游离轻链(serum free light chain, sFLC)检测、组织活检刚果红染色及质谱分析等综合手段。然而,该病起病隐匿,早期症状缺乏特异性,常被误诊为肥厚性心肌病、高血压心脏病、冠心病或慢性肾炎等常见疾病。其中,IgD- $\lambda$ 型是AL型中的罕见亚型,占比仅1%~2%,具有发病年龄相对较轻、肾脏与心脏受累比例高、预后更差等特点。更为棘手的是,常规血清IFE仅检测IgG、IgA、IgM三种重链,不包含IgD和IgE,导致IgD型M蛋白在初次筛查中极易被漏诊,成为临床诊断中的“陷阱”。目前多数医院常规IFE套餐不包含IgD/IgE分型,需临床医师主动申请。

本文报道 1 例以进行性心力衰竭为首发表现的 41 岁女性患者, 其心脏超声提示室间隔与左室后壁对称性增厚, 心电图呈现多部位传导异常, 血 sFLC  $\kappa/\lambda$  比值严重倒置, 但首次常规 IFE 结果为阴性。经主动加做 IgD/IgE 分型后, 最终确诊为罕见的 IgD- $\lambda$  型原发性系统性淀粉样变性心肌受累(心脏梅奥预后分期 III 期)。通过回顾本病例的诊疗经过, 旨在提高临床医生对 IgD 型淀粉样变性诊断陷阱的认识, 强调常规 IFE 阴性不能排除诊断, 并提出血清学与心脏磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)相结合的无创诊断策略。

## 2. 病历资料

### 2.1. 一般情况

女, 41 岁, 农民。因“下肢肿胀、憋气 2 月, 加重 4 天”于 2025-02-17 入院。无高血压、心脏病史, 无家族类似疾病。

### 2.2. 主诉与现病史

患者于 2 月前无明显诱因出现双下肢对称性肿胀, 伴活动后憋气, 休息后可缓解。此后逐渐出现夜间阵发性呼吸困难, 需端坐呼吸, 无胸痛、心悸、咳粉红色泡沫痰。曾于当地海阳市中医院就诊, 拟诊“肾炎”, 予口服中药治疗, 症状无改善。入院前 4 天, 憋气及下肢水肿明显加重, 遂至我院急诊科。

急诊查体: 血压 111/70 mmHg, 心率 97 次/分, 呼吸 19 次/分, 双下肢 II 指凹性水肿。急查 B 型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP) 1807.06 pg/ml (参考范围 < 100 pg/ml), 超敏肌钙蛋白 I (high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI) 147.60 pg/ml (参考范围 < 34.2 pg/ml)。尿常规示隐血(++), 蛋白(++), 胆红素(+), 亚硝酸盐(+)。急诊心脏超声: 室间隔与左室后壁对称性增厚, 左房、右房扩大, 左、右心室收缩功能减低, 心包少量积液。心电图: 窦性心律, PR 间期延长, 完全性右束支阻滞, II、III、aVF 导联异常 Q 波, 短阵房性心动过速, QTc 延长。胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 双侧胸腔积液伴邻近肺不张, 双肺慢性炎症/纤维灶, 纵隔及双侧腋窝多发小淋巴结, 心脏略增大, 心包积液, 胸壁皮下软组织水肿。急诊予呋塞米、西地兰利尿强心, 并行超声引导下右侧胸腔穿刺引流术, 引流淡黄色胸水约 800 ml, 患者憋气明显缓解。为明确多浆膜腔积液及心力衰竭原因, 收入心内科病房。

### 2.3. 入院体格检查

T 35.7°C, P 97 次/分, R 19 次/分, BP 111/70 mmHg。全身皮肤偏黑, 腹部弥漫性色素沉着, 无巨舌、眶周紫癜。双下肢 II 水肿。心肺腹无特殊。

### 2.4. 辅助检查及诊断演变过程

#### 2.4.1. 入院初期的排查(2025-02-17~2025-02-25)

常规血液及生化: 血常规示红细胞  $5.46 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 156 g/L, 血小板  $162 \times 10^9/L$ , 白细胞  $7.83 \times 10^9/L$ ; D-二聚体 1.23 mg/L (参考 < 0.5); 生化系列: 肌酐 61  $\mu\text{mol}/L$ , 总蛋白 54.25 g/L, 白蛋白 33.19 g/L, 总胆红素 32.9  $\mu\text{mol}/L$  (间接胆红素为主), ALT 23 U/L, AST 39 U/L, 乳酸脱氢酶 325 U/L, 尿酸 379  $\mu\text{mol}/L$ , 总胆固醇 4.09 mmol/L。

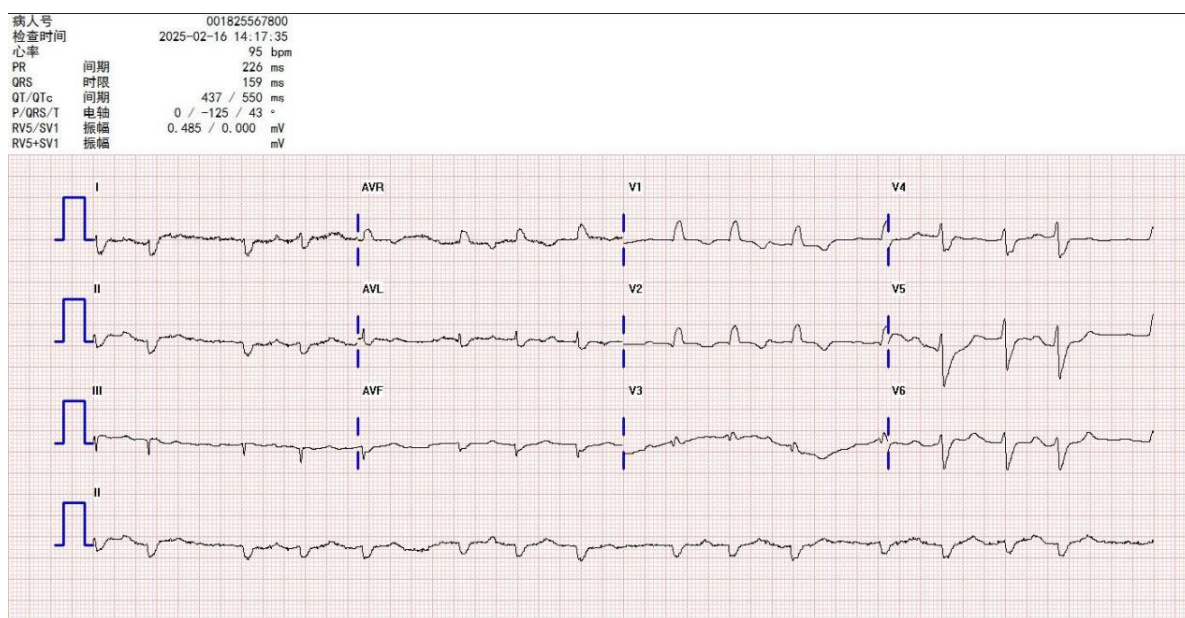
感染及自身免疫筛查均阴性, 排除系统性红斑狼疮、血管炎、类风湿关节炎等。

胸水检查: 胸水常规示红细胞(+++/HP), 单个核细胞 80.4%, 李凡他试验阴性; 胸水生化: 总蛋白 16.29 g/L (血清总蛋白 54.25 g/L, 符合漏出液), 葡萄糖 6.91 mmol/L; 胸水癌胚抗原 2.04 ng/ml, 抗酸杆菌涂片阴性, 未见肿瘤细胞。多浆膜腔积液原因暂不明确, 倾向于心功能不全所致, 但单纯心衰难以解释肾损害和低白蛋白血症。

心电图: 窦性心律; PR 间期延长; 完全性右束支阻滞; 异常 Q 波结合临床; 短阵房性心动过速; QTc 延长(图 1)。

心脏影像: 冠状动脉 CT 血管造影(CT angiography, CTA)示左前降支近段钙化斑块, 管腔狭窄约 20%; 左前降支中段心肌桥, 收缩期轻度受压; 心包积液。排除严重冠心病。

心脏超声(详细): 室间隔厚度 16.6 mm (正常 5.6~10.6), 左室后壁厚度 13.5 mm (正常 5.5~10.3), 左房内径 43.3 mm (正常 22.0~36.8), 右房增大(上下径 × 左右径约 49 × 46 mm)。左室射血分数 51%, 室间隔及左室壁收缩活动减弱。三尖瓣环收缩期位移(TAPSE) 11 mm, 提示右心功能减退。下腔静脉内径 20 mm, 随呼吸塌陷率 < 50%。心包积液: 左室后壁深约 8.9 mm, 右室前壁深约 6.3 mm。诊断结论: 室间隔与左室后壁增厚, 左房扩大伴二尖瓣轻度反流, 右房扩大伴三尖瓣轻度反流, 左心功能减低, 右心功能减低, 心包积液。



**Figure 1.** Electrocardiogram (2025-02-16): sinus rhythm, PR interval 226 ms (prolonged), QRS duration 159 ms (wide), QTc 550 ms (prolonged), left axis deviation, and low voltage tendency in precordial leads

**图 1.** 2025 年 02 月 16 日急诊心电图: 示窦性心律, PR 间期 226 ms (延长), QRS 时限 159 ms (增宽), QTc 550 ms (延长), 电轴左偏, 胸前导联低电压趋势

#### 2.4.2. 转向浆细胞病的线索(2025-02-22~2025-03-05)

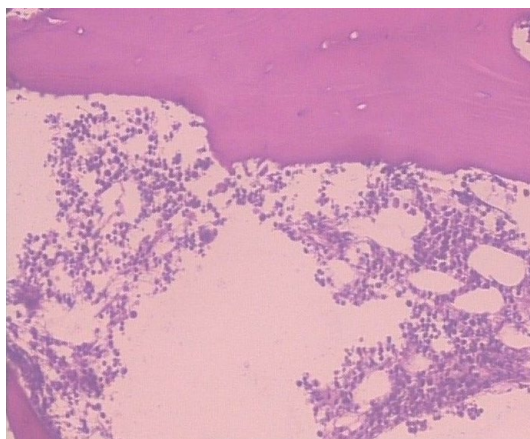
入院后因患者存在心肌肥厚、多浆膜腔积液、肾损害而高度怀疑系统性疾病。于 2025 年 02 月 22 日送检血清游离轻链及免疫固定电泳。

血清游离轻链:  $\kappa$  轻链 18.9 mg/L (参考 3.3~19.4),  $\lambda$  轻链 80.9 mg/L (参考 5.7~26.3),  $\kappa/\lambda$  比值 0.23 (正常 0.26~1.65), 提示存在单克隆  $\lambda$  轻链过量。

首次血清免疫固定电泳: 检测 IgG、IgA、IgM、 $\kappa$ 、 $\lambda$ , 结果未见任何单克隆条带(M 蛋白阴性)。

骨髓穿刺(2025-02-25): 骨髓增生活跃, 粒红比 4.89:1; 粒系占 66%, 红系 13.5%; 淋巴细胞 13%; 浆细胞比例增高, 占 6.5%, 细胞形态中等偏大, 核染色质偏细致, 可见双核、三核浆细胞。巨核细胞及血小板正常。骨髓流式细胞术示异常单克隆浆细胞占 0.84%。骨髓活检病理: 增生活跃(约 70%), 散在浆细胞约 5%, Gomori 网状纤维染色 MF-1 级, 刚果红染色阴性(图 2)。染色体核型 46,XX。

上述结果提示存在低比例的单克隆浆细胞, 但刚果红阴性、常规 IFE 阴性, 尚未能确诊淀粉样变性。



**Figure 2.** Bone marrow biopsy: HE staining shows hypercellular marrow with scattered plasma cells (approximately 5%) and no definite aggregates; Congo red staining is negative, with no apple-green birefringence

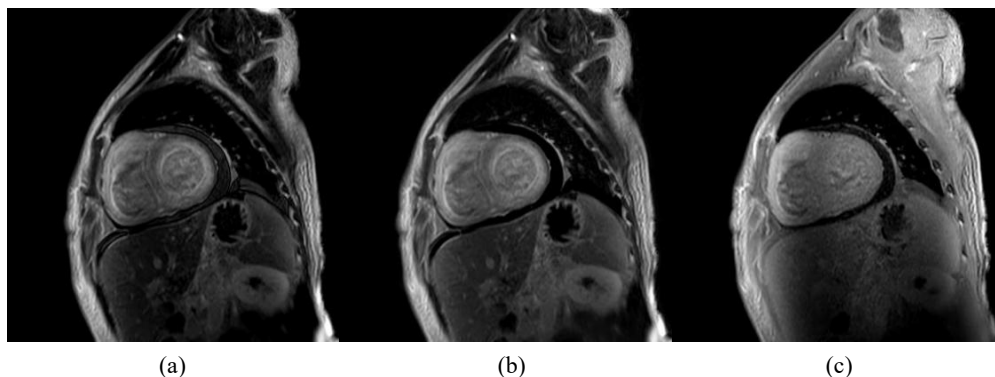
**图 2.** 骨髓活检: HE 染色示骨髓增生活跃, 散在浆细胞(约 5%), 未见明确聚集; 刚果红染色阴性, 无苹果绿双折光

### 2.4.3. 突破盲区——确诊 IgD- $\lambda$ 型(2025-03-05~2025-03-14)

鉴于患者临床表现高度符合淀粉样变性心脏受累(超声肥厚 + 心电图传导异常 + 多器官损害 + sFLC 比值严重倒置), 而常规 IFE 阴性, 临床怀疑可能是罕见的 IgD 或 IgE 型 M 蛋白。于 2025 年 03 月 05 日将血清及尿液标本外送, 加做 IgD 和 IgE 重链的免疫固定电泳。结果回报(2025-03-10): 血清免疫固定电泳(含 IgD、IgE): IgD 阳性,  $\lambda$  轻链阳性, 确定为 IgD- $\lambda$  型单克隆免疫球蛋白。尿免疫固定电泳:  $\lambda$  轻链泳道见沉淀条带。血清 IgD 定量: 1.0567 g/L(参考 < 0.1 g/L)。NT-proBNP: 5365.54 pg/ml(参考 < 114.5), 提示严重心脏受累。

复查骨髓穿刺(2025-03-11): 浆细胞比例升高至 9%, 可见双核、三核浆细胞, 成熟红细胞呈缙钱状凝集。FISH 检测: 1q21 扩增阳性、RBI/13q34 缺失阳性(高危细胞遗传学异常)。

心脏增强 MRI(2025-03-14): 室间隔厚度约 16~18 mm, 左室整体收缩功能稍减低, 增厚心肌舒张顺应性减低。心肌延迟扫描显示左室心内膜下区弥漫粉尘样强化, 房壁、间隔壁及右室壁亦可见强化。右心房稍大(前后径约 50 mm)。诊断结论: 1) 考虑心肌淀粉样变; 2) 二尖瓣及三尖瓣轻度关闭不全; 3) 心包积液(图 3)。



**Figure 3.** Cardiac enhanced MRI in IgD- $\lambda$  AL amyloidosis. (a) Delayed gadolinium enhancement in the left ventricular short-axis view; (b) Diffuse subendocardial dust-like delayed enhancement in the left ventricle; (c) Global ventricular wall involvement in the four-chamber view

**图 3.** 心脏增强 MRI 显示心肌淀粉样变性特征性改变。(a) 左室短轴位延迟强化;(b) 左室心内膜下弥漫粉尘样强化;(c) 四腔心位全室壁受累

腹部皮肤及皮下脂肪活检(2025-03-16): 取腹部皮肤及皮下脂肪行刚果红染色。出院后(2025-03-27)病理回报: 未见明显淀粉样变性改变。该阴性结果不影响临床诊断, 因血清学及心脏 MRI 已提供充分证据。

#### 2.4.4. 最终诊断

综合以上, 患者最终确诊为: 原发性系统性淀粉样变性(AL 型, IgD- $\lambda$  型, 伴 1q21 扩增、RB1/13q34 缺失), 心脏受累(梅奥预后分期 III 期), 同时合并胸腔积液、心包积液、慢性肾脏损害。

#### 2.5. 治疗及转归

确诊后于 2025 年 03 月 15 日开始 BCD 方案化疗: 硼替佐米 2 mg (第 1、8、15、22 天), 环磷酰胺 0.3 g (第 1、8、15、22 天), 地塞米松 20 mg (第 1、8、15、22 天)。患者拒绝使用达雷妥尤单抗。同时继续口服琥珀酸美托洛尔缓释片(47.5 mg, 每日半片)控制心率, 呋塞米片(20 mg, 每日两次)联合螺内酯片(20 mg, 每日两次)利尿。

经第一疗程化疗后, 患者胸闷、憋气症状较前减轻, 双下肢水肿由 II 转为轻度, 胸腔积液减少, 引流管拔除。于 2025 年 03 月 17 日出院, 嘱每周复查血常规, 计划返院继续化疗, 并定期心内科门诊随访, 警惕恶性心律失常及猝死。

随访经过: 第 1 次复查(出院后早期): sFLC  $\kappa$  16.2 mg/L,  $\lambda$  69.6 mg/L,  $\kappa/\lambda$  0.23; BNP 1596.86 pg/mL。

8 疗程后复查(2025 年 11 月 14 日): 患者规律入院接受 BCD 方案化疗至第 8 疗程。复查 sFLC  $\kappa$  17.4 mg/L,  $\lambda$  71.6 mg/L,  $\kappa/\lambda$  0.24; BNP 1254.21 pg/mL。疗效评估: 游离轻链比值改善不明显, BNP 降幅约 21.5%, 提示血液学反应不佳(未达部分缓解标准), 心脏功能仅获有限缓解。

后续治疗决策: 因经济原因, 患者拒绝更换二线靶向治疗(如达雷妥尤单抗), 要求应用更经济的 RD 方案: 来那度胺 25 mg (第 1~21 天), 地塞米松 20 mg (第 1、8、15、22 天)。调整方案后出院, 此后未再入院及复查, 临床失访。

### 3. 讨论

#### 3.1. 本病例的特点与诊断难点分析

本例为 41 岁女性, 以进行性心力衰竭为首表现, 病程中先后出现多浆膜腔积液、肾损害及心肌酶学升高。入院后心脏超声提示室间隔与左室后壁对称性增厚(16.6 mm/13.5 mm), 而心电图呈现 PR 间期延长(226 ms)、完全性右束支阻滞、异常 Q 波、短阵房速、QTc 延长等多部位传导异常, 构成典型的“心肌肥厚 - 心电图传导异常”矛盾现象。Falk 等<sup>[1]</sup>指出, 这种超声与心电图之间的“不匹配”是心脏淀粉样变性极具警示意义的特征, 其病理生理基础在于淀粉样物质浸润心肌间质, 替代正常心肌细胞, 导致电活动传导受阻。然而, 患者缺乏淀粉样变性的典型表现如巨舌、眶周紫癜、腕管综合征, 外院误诊为“肾炎”, 入院初期亦疑诊肥厚性心肌病, 体现了起病隐匿的特点。

诊断过程中的主要难点包括: (1) 临床表现缺乏特异性; (2) 常规免疫固定电泳阴性构成核心诊断陷阱; (3) 组织活检阴性。上述难点导致确诊延迟约 3 周, 但最终通过主动加做 IgD/IgE 分型及心脏 MRI 得以明确诊断。

#### 3.2. AL 型心脏淀粉样变性与其他左心室肥厚疾病的鉴别诊断

左心室肥厚在心血管疾病中较为常见, 但不同病因的临床管理策略和预后差异显著。为提高临床鉴别能力, 现将 AL 型心脏淀粉样变性、ATTR 型淀粉样变性、肥厚型心肌病和法布里病的主要特征进行横向比较(表 1), 以为临床医生提供快速鉴别参考。

**Table 1.** Key differentiating features of AL-type cardiac amyloidosis from other causes of left ventricular hypertrophy  
**表 1.** AL 型心脏淀粉样变性与其他左心室肥厚疾病的鉴别要点

特征	AL 型心脏淀粉样变性	ATTR 型淀粉样变性	肥厚型心肌病	法布里病
<b>临床表现</b>				
发病年龄	常见于 40~70 岁	遗传型: 40~60 岁; 野生型: >65 岁	任何年龄, 常青少年起病	男性多见, 30~50 岁
心脏外表现	巨舌、眶周紫癜、腕管综合征、蛋白尿、周围神经病变	腕管综合征、腰椎管狭窄、进展性神经病变(遗传型)	通常无	血管角皮瘤、肢端感觉异常、肾功能不全、角膜涡状浑浊
<b>心电图</b>				
典型特征	肢体导联低电压(与左室肥厚程度不成比例), 假性梗死波, 传导异常	低电压不常见, 可呈现假性梗死波	左室高电压, 深而窄的 Q 波(常见于下壁、侧壁)	短 PR 间期, QTc 缩短, ST 段改变
电压/肥厚比	低(警示特征)	正常或轻度减低	高	正常
<b>超声心动图</b>				
肥厚模式	向心性对称性肥厚, 心肌呈“颗粒状”或“毛玻璃样”回声	向心性对称性肥厚, 常伴右室壁增厚	非对称性室间隔肥厚(最典型), 也可为心尖肥厚、向心性肥厚	向心性对称性肥厚, 左室后壁最厚
二尖瓣 SAM 征	罕见	罕见	常见(梗阻性)	罕见
应变(GLS)	显著减低, 典型为“心尖保留”模式	减低, 心尖保留模式较轻	节段性异常(肥厚节段减低)	弥漫性减低
<b>心脏 MRI</b>				
LGE 模式	弥漫性心内膜下或透壁性延迟强化, 伴血池信号异常	心内膜下或透壁性 LGE, 常累及右室	局灶性中壁或透壁性 LGE (肥厚节段)	左室下侧壁基底段中层 LGE (特征性)
T1 mapping	ECV 显著升高	ECV 升高	ECV 正常或轻度升高	ECV 可升高
<b>特异性生物标志物</b>				
血清/尿液	单克隆蛋白(IFE)、sFLC 比值异常	无 M 蛋白	无	$\alpha$ -半乳糖苷酶 A 活性降低(男性); lyso-Gb3 升高
核素显像	<sup>99m</sup> Tc-PYP/D PD: 阴性(通常)	<sup>99m</sup> Tc-PYP/D PD: 阳性(2~3 小时)	阴性	阴性
基因检测	无	TTR 基因突变(遗传型)	肌小节蛋白基因突变(如 MYH7、MYBPC3)	GLA 基因突变

注: AL 型: 轻链型淀粉样变性; ATTR 型: 转甲状腺素蛋白型淀粉样变性; GLS: 整体纵向应变; LGE: 延迟钆强化; ECV: 细胞外容积; IFE: 免疫固定电泳; sFLC: 血清游离轻链; PYP: 焦磷酸盐; DPD: 3,3-二膦基-1,2-丙二羧酸; SAM 征: 收缩期前向运动征。

通过上述鉴别要点的对比, 本例患者的临床表现与 AL 型淀粉样变性的特征高度吻合: ① 心电图中心室导联低电压趋势与心脏超声显著的室间隔增厚(16.6 mm)形成典型“电压-肥厚矛盾”; ② 存在多系统受累证据(肾损害、多浆膜腔积液、皮肤色素沉着); ③ sFLC  $\kappa/\lambda$  比值严重倒置; ④ 心脏 MRI 显示弥漫心内膜下 LGE。这些特征性表现有效排除了肥厚型心肌病(无高电压、无 SAM 征)和法布里病(无短 PR 间期、无特征性 LGE 部位)。该鉴别诊断框架有助于临床医生快速识别类似患者, 避免误诊漏诊。

### 3.3. 关键诊断线索与思维转变

本病例诊断思路经历了从“心内科常见病”到“血液科罕见病”的重要转变, 触发点包括:

矛盾现象: 超声心肌肥厚与心电图传导异常并存, 强烈提示浸润性心肌病。肥厚性心肌病通常心电图表现为左室高电压, 而淀粉样变性因淀粉样物质替代心肌细胞、电活动传导受阻, 反而出现低电压或传导障碍[1]。

多系统受累: 心力衰竭、肾损害、多浆膜腔积液三者并存, 不能用单一心功能不全解释, 提示系统性疾病。

游离轻链比值严重倒置:  $\kappa/\lambda = 0.23$ , 明确指向单克隆浆细胞病。Lachmann 等[2]的研究证实, sFLC 检测比血清蛋白电泳更敏感, 可作为筛查工具。

对常规电泳阴性的警觉: 临床医师未因首次电泳阴性而排除诊断, 主动加做 IgD/IgE 分型, 最终突破盲区。

### 3.4. 检测技术的合理应用与解读

#### 3.4.1. 常规免疫固定电泳的“盲区”——本例最核心的诊断陷阱

常规血清 IFE 仅检测 IgG、IgA、IgM 三种重链, 不包含 IgD 和 IgE。IgD 型单克隆免疫球蛋白在常规电泳中无法被识别, 导致结果假阴性。本例首次电泳阴性正是因此所致。

流行病学数据显示, IgD 型在多发骨髓瘤中仅占 1%~2% [3], 在 AL 型淀粉样变性中比例更低, 但其心脏受累比例高、预后更差。Blade 等[4]综合分析发现 IgD 型骨髓瘤具有发病年龄较轻、肾损害及淀粉样变性发生率高、 $\lambda$  轻链型为主、常规电泳易漏诊等特点。Muchtart 等[5]的回顾性研究显示, IgD 型骨髓瘤合并 AL 型淀粉样变性的比例高达 15%~20%, 远高于 IgG 型的 5%~8%。

临床启示: 对于高度怀疑淀粉样变性但常规 IFE 阴性的患者, 必须主动加做 IgD/IgE 分型及尿 IFE。Palladini 等[6]指出, sFLC 检测比血清蛋白电泳更敏感, 可作为筛查工具; 尿 IFE 可发现游离轻链型 M 蛋白, 本例尿  $\lambda$  轻链阳性即提供了重要证据。

#### 3.4.2. 心脏 MRI 的诊断价值

本例心脏增强 MRI 显示左室心内膜下弥漫粉尘样延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE) (图 3), 这是心脏淀粉样变性的特征性表现, 与缺血性心肌病的节段性心内膜下强化或非缺血性扩张型心肌病的中壁条纹状强化截然不同[7]。Fontana 等[8]的研究表明, LGE 联合 T1 mapping 诊断心脏淀粉样变性的敏感性 > 90%, 特异性 > 85%, 且可区分 AL 型与 ATTR 型。Dorbala 等[9]进一步证实影像学可无创识别心肌淀粉样沉积。

在本例中, 尽管骨髓刚果红染色阴性, 但典型的心脏 MRI 表现结合血清学证据足以确立诊断, 避免了心肌活检的创伤和风险。

#### 3.4.3. 组织活检的“金标准”地位与局限性

组织活检刚果红染色阳性并出现苹果绿双折光是诊断淀粉样变性的传统金标准。然而, 本例骨髓活检及腹部皮肤活检均为阴性, 但临床仍确诊。可能原因包括: ① 淀粉样物质在组织中的沉积呈局灶性, 穿刺部位可能未受累; ② 骨髓并非淀粉样变性最常沉积的部位(心脏、肾脏、周围神经更常见); ③ 活检组织量不足或脱钙处理影响染色敏感性。

提示: 组织活检阴性不能排除诊断。Gertz 等[10]在国际共识中指出, 在血清学(M 蛋白定型 + sFLC)和影像学(心脏 MRI)证据充分且存在典型器官受累表现时, 临床诊断可以成立。目前国内外指南亦认可无创诊断路径。

### 3.4.4. 缺乏组织病理学“金标准”的诊断困境与替代路径

本例虽然血清学及影像学证据充分, 但确实缺乏组织病理学刚果红染色的阳性结果, 这在一定程度上削弱了诊断的直接证据强度。在临床实践中, 当高度怀疑心脏淀粉样变性而外周替代部位(如骨髓、腹部皮下脂肪)活检阴性时, 医生常面临两难决策: 是继续寻求更高创伤性的组织证据, 还是依靠无创检查启动治疗? 心内膜心肌活检虽被公认为诊断心脏淀粉样变性的“金标准”, 但其临床应用存在显著局限性: 首先, 该操作具有侵入性, 可导致心脏穿孔、心包填塞、气胸等严重并发症, 文献报道并发症发生率约 1%~6%, 死亡风险约 0.1%~0.5%; 其次, 淀粉样物质在心内膜下沉积可呈局灶性分布, 单点活检可能存在采样误差, 导致假阴性; 再次, 该技术要求操作者具备丰富经验, 并非所有医疗中心都能常规开展。因此, 对于本例这类临床表现典型、心脏 MRI 特征性改变且血清学证据确凿的患者, 多数专家共识倾向于在平衡风险与获益后, 可不依赖心肌活检而做出临床诊断[10]。

近年来, 质谱分析技术逐渐成为淀粉样变性分型的“新金标准”。该技术能够从微量组织中准确鉴定沉积淀粉样物质的前体蛋白类型, 明确区分 AL 型、ATTR 型、AA 型等, 对指导靶向治疗具有决定性意义。对于外周活检阴性但临床高度怀疑的患者, 未来可尝试对已获取的组织(如本例的骨髓或皮肤活检标本)进行质谱分析, 即使刚果红染色阴性, 质谱仍可能检出微量淀粉样蛋白, 从而提供组织学证据。本例未能开展此项检测是遗憾之一。此外, 正电子发射断层扫描靶向淀粉样蛋白显像剂(如 <sup>11</sup>C-PiB、<sup>18</sup>F-florbetapir)等新型分子影像技术正在研发中, 有望实现无创、可视化诊断。因此, 对于类似本例组织活检阴性的患者, 临床医生应认识到: ① 无创诊断路径(血清学 + 心脏 MRI)在证据充分时可靠; ② 心内膜心肌活检应保留给无创手段无法确诊或需要治疗决策关键信息的情形; ③ 质谱分析可大幅提高少量组织的诊断敏感度, 有条件的中心可积极送检。坦诚面对诊断的不确定性并充分利用多种技术手段, 是规避误诊漏诊的关键。

### 3.5. 预后分期与危险分层

心脏受累是 AL 型淀粉样变性最重要的预后决定因素。Dispenzieri 等[11]提出的梅奥心脏分期系统基于 NT-proBNP 和心肌肌钙蛋白: I 期(两项均正常)中位生存 > 60 个月; II 期(一项升高)约 18 个月; III 期(两项均升高)约 6 个月。本例 NT-proBNP 5365.54 pg/ml、hs-cTnI 147.60 pg/ml, 符合心脏梅奥 III 期, 提示预后极差。

近年发现细胞遗传学异常为独立预后因素。本例 FISH 检出 1q21 扩增和 RB1/13q34 缺失, 属高危特征: 1q21 扩增与疾病进展、化疗耐药、总生存期缩短相关; 13q14/RB1 缺失提示肿瘤抑制基因失活。综合心脏梅奥 III 期与高危 FISH, 本例属极高危组, 需考虑强化疗联合自体造血干细胞移植或新型靶向药物。

### 3.6. 治疗进展与方案选择

AL 型淀粉样变性的治疗核心是快速、深度降低血清游离轻链水平, 以阻止淀粉样物质进一步沉积并促进器官功能恢复。

#### 3.6.1. 基于硼替佐米的方案

硼替佐米是 AL 型淀粉样变性的首选基础药物。Venner 等[12]报道 BCD 方案(硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松)的血液学反应率 60%~70%, 心脏反应率 20%~30%。Palladini 等[13]的欧洲多中心研究证实 CyBORd 方案作为一线治疗可快速降低差值游离轻链(difference in free light chain, dFLC)、改善器官功能。然而, 上述数据主要基于 IgG/IgA 型, IgD- $\lambda$  型缺乏大样本证据。

本例疗效评估: 8 疗程 BCD 后, sFLC  $\kappa/\lambda$  比值无显著改善(0.23→0.24), BNP 降幅仅 21.5%(<30%)。

根据 Palladini 等[14]提出的标准, 血液学反应以 dFLC 为核心指标, 器官反应以 NT-proBNP/BNP 下降 > 30%为标准。本例评估为血液学无反应/器官有限缓解, 属于治疗失败。可能原因: ① IgD- $\lambda$  型本身预后差, 对硼替佐米敏感性可能低于其他亚型; ② 确诊时已属心脏梅奥 III 期, 器官损害严重; ③ 高危细胞遗传学异常预示耐药。

### 3.6.2. 达雷妥尤单抗的应用

达雷妥尤单抗是人源化抗 CD38 单克隆抗体。Kastritis 等[15]在 ANDROMEDA 试验中证实, 达雷妥尤单抗联合 CyBorD (D-CyBorD)较单纯 CyBorD 显著提高血液学完全缓解率(53% vs 18%)和心脏缓解率(42% vs 22%), 已成为一线优选方案。对于 BCD 方案失败的患者, 指南推荐改用含达雷妥尤单抗的方案。

本例治疗困境: 患者 BCD 方案 8 疗程后疗效不佳, 本应升级至 D-CyBorD, 但因经济原因拒绝, 自行改用 RD 方案, 此后失访。凸显了 IgD- $\lambda$  型淀粉样变性在真实世界中的治疗困境。

### 3.6.3. 替代方案与来那度胺的考量

RD 方案(来那度胺 + 地塞米松)在复发/难治多发性骨髓瘤中有一定疗效, 但在 AL 型淀粉样变性中证据有限。本例改用 RD 后失访, 该选择的安全性及有效性存疑。

### 3.6.4. 自体造血干细胞移植

对于符合移植条件的患者, 大剂量马法兰联合自体干细胞移植可获得深度缓解。但心脏梅奥 III 期患者移植相关死亡率高达 20%~30%, 通常建议先诱导治疗达到心脏缓解后再评估[16]。本例不适合。

## 3.7. IgD 型淀粉样变性的特殊性与本例意义

IgD- $\lambda$  型 AL 型淀粉样变性极其罕见, 文献多为个案报道。综合现有资料, IgD 型具有以下特征[4][5]: ① 诊断延迟更长(常规 IFE 无法检出); ② 器官受累更重(确诊时心脏梅奥 III 期比例高); ③ 骨髓浆细胞比例常较低(<10%), 但器官受累严重, 提示 IgD 型轻链具有更强的淀粉样生成倾向; ④ 预后更差; ⑤ 对常规硼替佐米方案可能敏感性差。

本例完整印证了上述特征: 首次 IFE 阴性导致诊断延迟, 确诊时已属梅奥 III 期, 骨髓浆细胞仅 6.5%~9% 但心脏、肾脏、浆膜腔均受累, BCD 方案 8 疗程疗效不佳, 最终因经济原因失访。

## 3.8. 临床启示与经验教训

(1) 警惕“三联征”: 不明原因心力衰竭 + 超声心肌肥厚 + 心电图传导异常/低电压 → 应高度怀疑心脏淀粉样变性。

(2) 常规免疫固定电泳阴性 ≠ 排除诊断: 对于临床高度疑诊者, 必须主动加做 IgD/IgE 分型及尿 IFE。sFLC 比值是更敏感的筛查指标。

(3) 无创诊断策略可行: 血清学(M 蛋白定型 + sFLC) + 心脏 MRI 可构成无创诊断链条, 组织活检阴性不能排除诊断。

(4) 多学科协作是关键: 本例确诊得益于心内科、血液科、影像科、病理科的密切合作。

(5) 常规方案疗效差, 需早期评估(每 2~3 疗程复查 sFLC), 及时升级治疗。需充分考虑患者经济状况, 探索成本效益方案并加强随访。

## 4. 局限性

(1) 腹部皮肤及脂肪活检在出院后才回报阴性结果, 未能提供组织学阳性证据。

(2) 未行心肌活检(虽为金标准, 但创伤大、风险高, 临床实践中非常规开展)。

(3) 随访不完整且最终失访: 患者 BCD 方案 8 疗程后疗效不佳, 改用 RD 方案后未再复查, 无法评

估最终血液学及器官反应, 也无法明确死亡原因及生存时间。

(4) 单中心个案, 结论外推需谨慎。

(5) 缺乏质谱分析(LC-MS/MS): 未能对淀粉样物质进行精确分型验证, 虽临床诊断明确, 但组织学确诊的缺失仍是本例的遗憾。

## 5. 结论

本例报告了一例以不明原因心力衰竭为首表现的 IgD- $\lambda$  型原发性系统性淀粉样变性心肌受累病例(心脏梅奥 III 期, 伴 1q21 扩增、RB1/13q34 缺失)。其诊断过程揭示了常规免疫固定电泳(不含 IgD/IgE)的制度性盲区, 以及临床医师主动申请完整电泳的重要性。即使组织活检阴性, 血清学联合心脏 MRI 仍可明确诊断, 为无法或不愿接受心肌活检的患者提供了可行的无创诊断路径。

诚然, 本例缺乏心内膜心肌或外周组织的刚果红阳性病理证据, 这是本报告的主要局限之一。但在典型临床表现、特征性心脏 MRI 及明确血清学异常三重证据下, 临床诊断仍然成立。临床医生在类似情形中应充分权衡心内膜活检的风险与获益, 并考虑利用质谱分析等前沿技术提高微量组织的诊断灵敏度。

治疗方面, 本例 BCD 方案 8 疗程后血液学反应不佳, 提示 IgD- $\lambda$  型可能对常规硼替佐米方案敏感性差, 且高危细胞遗传学异常可能预示耐药。患者因经济原因拒绝达雷妥尤单抗、改用 RD 方案后失访, 这一经过凸显了 IgD- $\lambda$  型淀粉样变性在真实世界中的治疗困境——疗效欠佳与经济负担的双重挑战。未来需积累更多 IgD- $\lambda$  型病例, 探索更具针对性的治疗策略, 并建立患者全程管理机制, 避免治疗中断导致预后恶化。

## 声明

该病例报道已获得病人的知情同意。

## 利益冲突

所有作者均声明本研究不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Falk, R.H., Alexander, K.M., Liao, R. and Dorbala, S. (2016) AL (light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 1323-1341. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.053>
- [2] Lachmann, H.J., Gallimore, R., Gillmore, J.D., Carr-Smith, H.D., Bradwell, A.R., Pepys, M.B., *et al.* (2003) Outcome in Systemic AL Amyloidosis in Relation to Changes in Concentration of Circulating Free Immunoglobulin Light Chains Following Chemotherapy. *British Journal of Haematology*, **122**, 78-84. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04433.x>
- [3] Kyle, R.A. and Gertz, M.A. (1995) Primary Systemic Amyloidosis: Clinical and Laboratory Features in 474 Cases. *Seminars in Hematology*, **32**, 45-59.
- [4] Bladé, J., Lust, J.A. and Kyle, R.A. (1994) Immunoglobulin D Multiple Myeloma: Presenting Features, Response to Therapy, and Survival in a Series of 53 Cases. *Journal of Clinical Oncology*, **12**, 2398-404. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.11.2398>
- [5] Muchtar, E., Gertz, M.A., Kumar, S.K., Lacy, M.Q., Dingli, D., Buadi, F.K., *et al.* (2017) Improved Outcomes for Newly Diagnosed AL Amyloidosis between 2000 and 2014: Cracking the Glass Ceiling of Early Death. *Blood*, **129**, 2111-2119. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-751628>
- [6] Palladini, G., Russo, P., Bosoni, T., Verga, L., Sarais, G., Lavatelli, F., *et al.* (2009) Identification of Amyloidogenic Light Chains Requires the Combination of Serum-Free Light Chain Assay with Immunofixation of Serum and Urine. *Clinical Chemistry*, **55**, 499-504. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.117143>
- [7] Dorbala, S., Vangala, D., Semer, J., Strader, C., Bruyere, J.R., Di Carli, M.F., *et al.* (2014) Imaging Cardiac Amyloidosis:

- A Pilot Study Using  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir Positron Emission Tomography. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **41**, 1652-1662. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2787-6>
- [8] Fontana, M., Pica, S., Reant, P., Abdel-Gadir, A., Treibel, T.A., Banyersad, S.M., *et al.* (2015) Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, **132**, 1570-1579. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016567>
- [9] Dorbala, S., Cuddy, S. and Falk, R.H. (2020) How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **13**, 1368-1383. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.015>
- [10] Gertz, M.A., Comenzo, R., Falk, R.H., Fermand, J.P., Hazenberg, B.P., Hawkins, P.N., *et al.* (2005) Definition of Organ Involvement and Treatment Response in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis (AL): A Consensus Opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *American Journal of Hematology*, **79**, 319-328. <https://doi.org/10.1002/ajh.20381>
- [11] Dispenzieri, A., Gertz, M.A., Kyle, R.A., Lacy, M.Q., Burritt, M.F., Therneau, T.M., *et al.* (2004) Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 3751-3757. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.03.029>
- [12] Venner, C.P., Lane, T., Foard, D., Rannigan, L., Gibbs, S.D.J., Pinney, J.H., *et al.* (2012) Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone Therapy in AL Amyloidosis Is Associated with High Clonal Response Rates and Prolonged Progression-Free Survival. *Blood*, **119**, 4387-4390. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-388462>
- [13] Palladini, G., Sachchithanatham, S., Milani, P., Gillmore, J., Foli, A., Lachmann, H., *et al.* (2015) A European Collaborative Study of Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone in Upfront Treatment of Systemic AL Amyloidosis. *Blood*, **126**, 612-615. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620302>
- [14] Palladini, G., Dispenzieri, A., Gertz, M.A., Kumar, S., Wechalekar, A., Hawkins, P.N., *et al.* (2012) New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 4541-4549. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.7614>
- [15] Kastiris, E., Palladini, G., Minnema, M.C., Wechalekar, A.D., Jaccard, A., Lee, H.C., *et al.* (2021) Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, **385**, 46-58. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028631>
- [16] Gertz, M.A., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Ansell, S.M., Elliott, M.A., Gastineau, D.A., Inwards, D.J., Micallef, I.N., Porrata, L.F., Tefferi, A. and Litzow, M.R. (2004) Risk-Adjusted Manipulation of Melphalan Dose before Stem Cell Transplantation in Patients with Amyloidosis Is Associated with a Lower Response Rate. *Bone Marrow Transplant*, **34**, 1025-1031. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704691>