

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201014.1326.002.html\(2020-10-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201014.1326.002.html(2020-10-14))

原发性气管支气管淀粉样变的临床及病理学观察

王承志,王咏梅,杨庆婵

(天津市海河医院/天津市呼吸疾病研究所病理科 300350)

[摘要] **目的** 探讨原发性气管支气管淀粉样变(PTBA)的临床和病理学特征。**方法** 对该院 2009 年 1 月至 2019 年 12 月收治 13 例 PTBA 患者的临床表现、影像学、病理学及治疗预后等资料进行回顾性分析。**结果** PTBA 患者临床表现常为咳嗽、咳痰、发热、咯血及喘息。影像学胸部 CT 显示患者支气管管壁增厚、狭窄,气管内结节,部分伴有钙化。苏木素-伊红(HE)染色显微镜下显示支气管黏膜内可见均质粉染的无定形物质沉积,刚果红染色阳性。PTBA 以局部治疗为主,常采用支气管镜下气道消融术,缓解气道的梗阻。该组 2 例患者失访,其余 11 例患者随访 6~72 个月,死亡 3 例,3 例患者病情反复,5 例患者症状改善。**结论** PTBA 的临床表现及影像学特征缺乏特异性,常延误患者的诊治,支气管镜检查是诊断该病的主要方式,确诊有赖于病理组织学及刚果红染色。

[关键词] 气管支气管病变;淀粉样变性;病理学;临床特征;治疗结果

[中图法分类号] R562 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3759-04

Clinical and pathological observation of primary tracheobronchial amyloidosis

WANG Chengzhi ,WANG Yongmei ,YANG Qingchan

(Department of Pathology ,Tianjin Haihe Hospital /Tianjin Institute for Respiratory Diseases ,Tianjin 300350 ,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical and pathological features of primary tracheobronchial amyloidosis (PTBA). **Methods** The clinical manifestations, imaging, pathology and prognosis of 13 patients with PTBA were retrospectively analysed. **Results** The clinical manifestations of patients with PTBA were cough, expectoration, fever, hemoptysis and wheezing. Imaging chest CT showed that bronchial wall thickening and bronchial narrowing, tracheal nodules and partial calcification. Hematoxylin-Eosin (HE) staining showed that homogeneous powder-stained amorphous substance was deposited in the bronchial mucosa, and Congo red staining was positive. Local treatment was the main treatment for PTBA, and bronchoscopic airway ablation techniques were commonly used to relieve airway obstruction. Two patients in this group were lost to follow-up, and the other 11 patients were followed up for 6 to 72 months. Among them, three patients died, three patients relapsed, and 5 patients improved. **Conclusion** The clinical manifestations and imaging features are lack of specificity for diagnosing PTBA, which often delay the diagnosis and treatment. Bronchoscopy is the main way to diagnose PTBA, and the diagnosis depends on histopathology and Congo red staining.

[Key words] tracheobronchial lesions; amyloidosis; pathology; clinical features; treatment outcome

原发性气管支气管淀粉样变(primary tracheo-bronchial amyloidosis,PTBA)是一种具有反向 β 折叠结构的纤维样蛋白沉积于支气管黏膜而引起相应临床表现的少见疾病。近年来,PTBA 发病率有所上升,因其临床表现及影像学缺乏特异性,常延误患者的诊治。现总结本院 2009 年 1 月至 2019 年 12 月共收治的 13 例经病理组织学确诊的 PTBA 患者临床资料,对其临床及病理学特点进行分析,以期提高对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 1 月至 2019 年 12 月本院收治的 13 例 PTBA 患者,男 9 例,女 4 例,男女比例为 2.25 : 1.00;年龄 27~67 岁,中位年龄 60 岁。诊断标准^[1]: (1)病理组织学支气管黏膜下可见均质粉染的无定形物质沉积,且刚果红染色阳性;(2)病变局限于气管及支气管,缺乏肺、心脏、肝脏、肾脏和周围神经等其他部位受累的证据;(3)排除结核病、结缔组织病、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症或其他淋巴浆细胞增殖性疾病等。

1.2 方法

收集 13 例患者的临床资料,包括临床表现、影像

学表现、气管镜下表现、病理学特征和治疗预后等进行分析总结。所有患者均行纤维支气管镜检查并留取病理活检。标本经 4% 中性甲醛固定,石蜡包埋,4 μm 厚切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜观察。同时进行刚果红染色,偏光显微镜判读结果,淀粉样物质在明视野下为橘红色,在偏光暗视野下呈现苹果绿色折光体。所用染色试剂购自珠海贝索生物技术有限公司,操作步骤按说明书进行,并配有阳性对照。

2 结 果

2.1 临床表现

主要症状为咳嗽 11 例(84.6%),咳痰 10 例(76.9%),发热 8 例(61.5%),咯血 6 例(46.2%),活动后喘息 5 例(38.5%)。肺功能表现为阻塞性通气功能障碍 11 例(84.6%),其中合并小气道病变 6 例(46.2%),合并弥散功能降低 3 例(23.1%);混合性通气功能障碍 2 例(15.4%)。

2.2 影像学检查

胸部 CT 检查缺乏特异性,主要表现为支气管管壁增厚、狭窄 8 例(61.5%),气管内结节样致密影 2 例(15.4%),斑片状阴影 3 例(23.1%),合并肺不张和阻塞性肺炎 3 例(23.1%),伴有钙化 6 例(46.2%),胸腔积液 1 例(7.7%),肺大疱 1 例(7.7%)。病变位于主气管 1 例(7.7%),双侧支气管 10 例(76.9%),单侧支气管 2 例(15.4%)。

2.3 纤维支气管镜检查

气管镜下表现为支气管壁黏膜水肿增厚,可见大小不等结节样隆起,管壁表面粗糙破溃伴有出血,管腔狭窄,部分远端管腔完全或不完全阻塞。典型病例气管镜下表现(图 1):黏膜充血水肿伴腔内多发结节样隆起,远端管腔狭窄闭塞,镜体不能通过。按患者镜下表现可分为 3 种形式:弥漫浸润型 3 例(23.1%),单灶性瘤块样肿物 1 例(7.7%),多灶性黏膜下斑块 9 例(69.2%)。

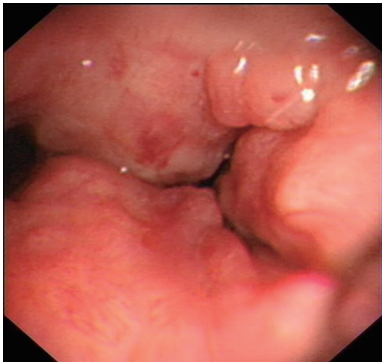
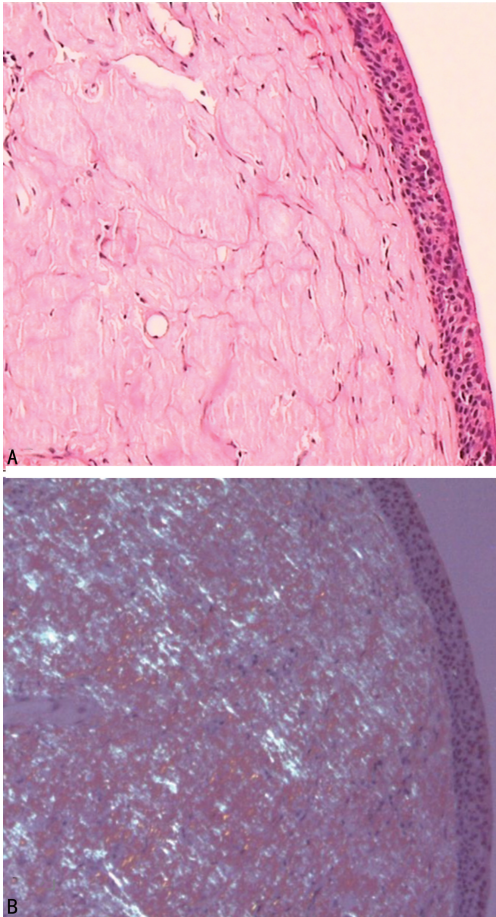


图 1 典型病例气管镜下表现

2.4 病理学检查

13 例患者均经组织病理学检查,其中标本来源于主气管 1 例(7.7%),左主支气管 1 例(7.7%),右主支气管 3 例(23.1%),双侧支气管 8 例(61.5%)。HE 染色显微镜下显示,支气管黏膜下可见均质粉染的无定形物质沉积(图 2A),炎症轻微,不见血管炎和

肉芽肿等病变,其中 6 例(46.2%)可见钙化。刚果红染色淀粉样物质在明视野下为橘红色,在偏光暗视野下为苹果绿色折光体(图 2B)。



A:HE 染色(×10);B:刚果红染色(×10)。

图 2 患者病灶组织病理学切片

2.5 治疗

全部患者首次诊断仅有 2 例(15.4%)考虑为 PTBA,其余诊断为肺部感染 4 例(30.8%),肺结核病 3 例(23.1%),肺癌 2 例(15.4%),支气管哮喘 1 例(7.7%),结节病 1 例(7.7%)。延误诊断时间为 3~36 个月。分别给予抗炎、止咳、平喘、止血等对症治疗,3 例(23.1%)患者应用糖皮质激素治疗。11 例(84.6%)患者采用气管镜下局部治疗,其中 3 例(23.1%)患者行纤维支气管镜下结节小块钳夹,5 例(38.5%)行单独气道消融术,1 例(7.7%)给予气道消融和球囊扩张,2 例支气管内放置支架(15.4%);2 例(15.4%)拒绝治疗。

2.6 随访

除了 2 例患者失访外,其余 11 例患者随访 6~72 个月。死亡 3 例,其中 2 例分别在确诊 1 年后和 2.5 年后因合并肺部感染和呼吸衰竭死亡,1 例在确诊 2 年后因咯血死亡;3 例患者病情反复,需多次行气道消融以减轻呼吸道梗阻症状;另 5 例患者症状改善。

3 讨 论

淀粉样变是由于一种无固定形状的细胞外嗜酸性物质沉积于软组织和器官内,造成相应组织和器官

损伤的一种代谢性疾病。病变常累及心脏、肾、血管壁、胃肠道、舌、外周神经及肺等部位。分为系统性淀粉样变(累及多个器官系统)和局限性淀粉样变(病变仅累及单个器官)。淀粉样物质形成的确切机制尚未明确,现有研究表明淀粉样蛋白产生的先决条件是其前体蛋白产生过多或有结构异常,使前体蛋白经不完全降解,形成易于折叠成反向平行的 β 层结构片段的淀粉样原纤维。这些淀粉样物质通过毛细血管壁时,一部分沉积在血管壁,其余则弥散在细胞外及组织间隙中,局部组织增生、肥大、萎缩,导致组织损伤和脏器功能障碍。一些病例中支气管淀粉样物的生成和沉积与 T 淋巴细胞有关,胸腺发育不良的先天性免疫功能低下者易发生淀粉样变。另外慢性感染(如结核病、麻风、化脓性骨髓炎)、结缔组织病(如类风湿性关节炎、克罗恩病)及恶性肿瘤(如霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肾癌)等可继发淀粉样物沉积。目前发现有 20 多种蛋白质可在体内衍化为淀粉样物质,沉积于细胞外基质中。其中 PTBA 多由浆细胞分泌的免疫球蛋白轻链片段(AL 型蛋白)沉积所致。

PTBA 发病率极低,有研究报道每年有 5~10 万例患者^[2]。作者以“淀粉样变”“原发性”“气管”“支气管”为检索词,在维普网、万方数据知识服务平台和中国知网等数据库检索 2010 年 1 月至 2019 年 12 月国内相关文献 57 篇,其中符合本文筛选条件共 15 篇^[3-17],共计 52 例,大多为病例报道。男性和女性患者各 26 例,年龄 18~78 岁,以 50~60 岁中老年为主。本文 13 例患者中男性多于女性,年龄 27~67 岁,中位年龄 60 岁,与上述文献报道相近。临床表现缺乏特异性,多因气道狭窄分泌物滞留及血管壁淀粉样变导致血管脆性增加及收缩性减弱,表现为发热、咳嗽、咳痰、咯血、喘鸣、活动后气短及反复发作的肺部感染等。本文 13 例患者临床表现与气管支气管病变的部位和狭窄程度有关,其中病理活检病变位于大气道的患者多表现为咳嗽、咳痰及喘鸣等;双侧广泛病变的患者多合并肺部感染,常有发热、咳嗽、咯血等表现。胸部 CT 大气道重建显示,病变多位于气管下段、主支气管及叶支气管,可见支气管管壁不规则增厚,管腔狭窄,黏膜下软组织结节样突向管腔,可伴有层状钙化,少部分可合并阻塞性肺炎、肺叶不张及胸腔积液,纵隔及肺门淋巴结轻度增大或钙化^[18]。由于淀粉样物质对 18 氟-氟代脱氧葡萄糖(18-FDG)吸收能力强,可将正电子发射计算机断层显像(PET)/CT 用于疾病的评估和随访^[19]。PTBA 临床表现和影像学检查缺乏特异性,易造成误诊^[17]。本文 13 例患者首诊只有 2 例考虑为淀粉样变,其余 11 例经多次诊治才被确诊。有学者统计 PTBA 的初始误诊率高达 45%^[20]。支气管镜检查是诊断 PTBA 的主要方式,其不仅可以发现气管、支气管管壁的病变,并能显示病变的部位、程度、范围,更为重要的是可以取得活检标本,及早通过病理检查明确诊断。

组织学是诊断气管支气管淀粉样变的“金标准”。其形态显示支气管黏膜下致密无定形嗜酸性物质聚集,正常的疏松结缔组织中的弹力纤维、血管、神经、混合性腺体等减少或消失。黏膜上皮大多保存完好,杯状细胞减少,偶有鳞状上皮化生。此外,伴有少量浆细胞、淋巴细胞和异物巨细胞浸润,可有钙化、骨化和软骨化。在电子显微镜下淀粉样物质常显示细长的管状无分支纤维排列,纤维直径 7.5~10.0 nm,长约 800 nm,这是淀粉样物质的特征性改变^[21]。用于鉴别淀粉样物质的实验室方法有甲基紫染色、刚果红染色及偏光显微镜观察等。目前研究发现传统的甲基紫染色法灵敏度较低,特异性差。经典且有效的方法是刚果红染色,1922 年 BENNHOLD 发现了刚果红可以用于活体内淀粉样物质的鉴别,并应用到组织切片。刚果红染色中淀粉样物在偏光显微镜下具有双折光性,即在明视野下为橘红色,在偏光暗视野下为苹果绿色。本文 13 例患者均经刚果红染色证实。在 HE 染色中淀粉样物质需要与纤维索性坏死和干酪样坏死等鉴别。纤维索性坏死常见于结缔组织病,光镜下病变部位的组织结构消失,可见颗粒状、小条形的无结构物质,呈强嗜酸性,似纤维蛋白;干酪样坏死多见于结核病,病变常侵至支气管以外,并可见肉芽肿及郎汉斯巨细胞等病变,二者刚果红染色均呈阴性。

目前尚无统一的 PTBA 治疗方案。治疗原则:(1)抑制淀粉样纤维的生成,清除体内克隆性浆细胞,多依照治疗多发性骨髓瘤方案。常用美法仑联合地塞米松、硼替佐米联合地塞米松等。环磷酰胺、秋水仙碱和二甲基亚砷等亦有一定疗效^[22],可以缓解患者症状,但远期效果欠佳^[23]。(2)局部治疗。由于 PTBA 病变局限在气管或支气管,故可采用支气管介入技术使气道再通,保持气道通畅,包括激光、冷冻、微波、氩气刀及直接小块钳夹刮除、球囊扩张或气道内支架等方法。本文有 11 例患者接受气管镜下治疗,根据病变的部位、狭窄程度和患者的依从性,分别采用小块钳夹、气道消融、球囊扩张和气道内放置支架等方法,短期内取得较好的效果,其中 5 例患者病情稳定,症状减轻。对较大病变术中需注意避免一旦黏膜打开,淀粉样蛋白快速流入管腔引起气管堵塞;另外,由于病灶小血管壁淀粉样蛋白沉积,容易造成出血。局部放射治疗常用于病变广泛或合并远端病变,以及不适合气管镜下治疗的患者。通过放射治疗可以缓解气道的梗阻,改善患者症状。(3)对症治疗。系统性淀粉样变采用自体干细胞移植,可获得较好的治疗效果^[24-25],但治疗 PTBA 是否有效,还有待进一步研究。

综上所述,本病虽是良性病变,进展缓慢,但大多预后不佳。预后常与患者气道病变的部位和狭窄程度有关。病灶局限者预后优于多病灶者,病变位于近端或严重中段气管病变者预后较差。PTBA 患者的

平均预期寿命约为 9 年^[26],约 30% 的患者生存期为 7~12 年。患者多死于大咯血、呼吸衰竭、继发感染等并发症。

参考文献

- [1] 李剑.原发性轻链型淀粉样变的诊断和治疗中国专家共识(2016 年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(9):742-746.
- [2] REN S,REN G.External beam radiation therapy is safe and effective in treating primary pulmonary amyloidosis[J].Respir Med,2012,106(7):1063-1069.
- [3] 杨嘉文,方年新,陈正贤.原发性气管-支气管淀粉样变 1 例[J].临床肺科杂志,2010,15(10):1512.
- [4] 李王平,金发光,傅恩清,等.支气管镜介入联合治疗原发性气管内淀粉样变性 12 例临床分析[J].中华肺部疾病杂志,2011,4(3):200-203.
- [5] 邹盛昌,朱莹,徐健,等.原发性气管支气管淀粉样变的临床分析[J].第二军医大学学报,2012,33(10):1112-1115.
- [6] 魏彩云,戚兆亮.原发性气管-支气管淀粉样变 1 例并文献回顾[J].泰山医学院学报,2012,33(12):873-874.
- [7] 刘松,王虹,刘蓓莉,等.原发性气管支气管淀粉样变 1 例并文献复习[J].临床肺科杂志,2015,20(12):2313-2315.
- [8] 王丽静,何碧秀,陈琼,等.长期误诊的原发性气管支气管淀粉样变[J].中南大学学报(医学版),2015,40(6):693-696.
- [9] 付颖,刘淮.原发性气管支气管淀粉样变 1 例及文献复习[J].武汉大学学报医学版,2015,36(4):650-652.
- [10] 李丹,王蕾,ASMIT T,等.CT 多平面重建联合支气管镜诊断原发性气管-支气管淀粉样变性[J].中南大学学报(医学版),2015,40(10):1076-1082.
- [11] 杨志远,陈超,黄伟,等.原发性气管支气管淀粉样变的 MSCT 诊断[J].放射学实践,2016,31(7):613-616.
- [12] 赵晓慧,刘春芳,徐健.原发性气管支气管淀粉样变的临床特征分析[J].大连医科大学学报,2016,38(5):453-457.
- [13] 初迎幸,张铭.原发性气管支气管淀粉样变的 MSCT 表现[J].中国中西医结合影像学杂志,2017,15(2):222-223.
- [14] 王志刚.CT 多平面重建联合支气管镜诊断原发性气管-支气管淀粉样变性[J].中国农村卫生,2017,10(8):57-58.
- [15] 杨雪,童翔,白敏,等.原发性气管支气管淀粉样变 1 例并文献复习[J].临床肺科杂志,2018,23(5):964-966.
- [16] 蒋慧,邵乐健,乔伟,等.原发性气管-支气管淀粉样变 2 例报道并文献复习[J].中华全科医学,2019,17(7):1245-1248.
- [17] 李凤娟,阮航,徐伟,等.原发性气管支气管淀粉样变 1 例并文献复习[J].临床与病理杂志,2019,39(12):2866-2871.
- [18] UDDIN A K,MANSFIELD D R,FARMER M W,et al.Primary tracheobronchial amyloidosis associated with tracheobronchomegaly evaluated by novel four-dimensional functional CT[J].Respirol Case Rep,2015,3(4):151-154.
- [19] 周颖,宋润旭,第伍丹玮,等.气管支气管淀粉样变的研究进展[J/CD].临床医药文献电子杂志,2016,41(3):8280-8281.
- [20] LU X,HE B,WANG G,et al.Bricgiscopic diagnosis and treatment of primary tracheobronchial amyloidosis: a retrospective analysis from China[J].Biomed Res Int,2017(2017):3425812.
- [21] 刘鸿瑞.肺非肿瘤性疾病诊断病理学[M].北京:人民卫生出版社,2010:271-274.
- [22] GERTZ M A.How to manage primary amyloidosis[J].Leukemia,2012,26(2):191-198.
- [23] 朱代峰,荣光生.气管-支气管淀粉样变 1 例并文献复习[J].临床肺科杂志,2014,19(12):2326-2328.
- [24] SANCHORAWALA V.Role of high-dose melphalan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL amyloidosis[J].Am Blood Res,2012,2(1):9-17.
- [25] ROSENGREN S,MELLQVIST U H,NAHI H,et al.Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in Sweden, long-term results from all patients treated in 1994-2009[J].Bone Marrow Transplant,2016,51(12):1569-1572.
- [26] LAL A,AKHTAR J,KHAN M S,et al.Primary endobronchial amyloidosis: a rare case of endobronchial tumor[J].Respir Med Case Rep,2018,23:163-166.