

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01112

原发性气管支气管淀粉样变临床分析

邬盛昌[△], 朱莹[△], 徐健, 董宇超, 孙沁莹, 李强*

第二军医大学长海医院呼吸内科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨原发性气管支气管淀粉样变的临床特征、诊疗方法及预后。**方法** 对本院1例及1989至2012年中文文献报道的50例原发性气管支气管淀粉样变病例进行回顾性总结,分析其基本资料、临床表现、影像学表现、支气管镜下表现及治疗情况等资料。**结果** 本院患者因“气急”入院,行胸部CT、支气管镜以及肺功能检查,以支气管镜活检获取标本确诊,经环磷酰胺治疗后好转。文献报道的50例患者主要临床表现为咳嗽(96%,48/50)、气急(70%,35/50)、咳痰(66%,33/50)、发热(24%,12/50)及咯血(22%,11/50)等;胸片检查以肺部纹理增粗(45.5%,15/33)最为常见,胸部CT影像学表现以气管壁增厚、管腔狭窄(76.2%,32/42)最为常见;最常见的支气管镜下表现为气管壁增厚、管腔狭窄(40.8%,20/49),其次为黏膜充血、水肿(32.7%,16/49);肺功能检查以阻塞性通气功能障碍为最主要表现。3例伴有并发症,24例误诊为其他肺部疾病。最终47例(94%)患者经支气管镜活检确诊,2例经CT引导下肺穿刺活检确诊,1例经手术后病理确诊。50例患者中42例接受药物、支气管镜下介入、胸部外照射及手术等治疗,病情均好转。**结论** 原发性气管支气管淀粉样变是一种临床少见病,易出现误诊,确诊需依靠病理学检查,目前尚无特异性治疗方法。

[关键词] 气管支气管淀粉样变;诊断;治疗;预后

[中图分类号] R 562 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)10-1112-04

Clinical analysis of primary tracheobronchial amyloidosis

WU Sheng-chang[△], ZHU Ying[△], XU Jian, DONG Yu-chao, SUN Qin-ying, LI Qiang*

Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To discuss the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of primary tracheobronchial amyloidosis. **Methods** We retrospectively studied 50 primary tracheobronchial amyloidosis cases reported in Chinese literature during 1989-2012 and one in our hospital. The clinical information, symptoms, imaging findings, endoscopic manifestations and treatment were analyzed. **Results** The patient in our hospital was admitted due to “short breath”. Chest CT, bronchoscopy and pulmonary function examination were done; bronchoscopy biopsy specimen confirmed the diagnosis of PTA; and the patients responded to cyclophosphamide treatment. The main clinical symptoms of the 50 patients included cough (96%, 48/50), short breath (70%, 35/50), sputum (66%, 33/50), fever (24%, 12/50), and hemoptysis (22%, 11/50). Thickening of lung markings (45.5%, 15/33) was the most common chest X-ray finding; airway wall thickening and stenosis (76.2%, 32/42) was the most common CT manifestation; and the most common endoscopic finding was also airway wall thickening and stenosis (40.8%, 20/49), followed by mucosal congestion and edema (32.7%, 16/49). Obstructive ventilatory dysfunction was found to be the major problem during pulmonary function tests. The diagnoses in 47 (94%) patients were confirmed by bronchoscopic biopsy. Twenty-one literatures reported complications in 3 cases and misdiagnosis in 24 cases. Forty-two of the 50 patients received drug treatment, bronchoscopic interventional therapy, external beam radiation therapy and surgical treatment, and they responded well. **Conclusion** Primary tracheobronchial amyloidosis is rare and is prone to be misdiagnosed. Correct diagnose needs pathological examination and currently there is no specific treatment for it.

[Key words] tracheobronchial amyloidosis; diagnosis; therapy; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(10): 1112-1115]

原发性气管支气管淀粉样变(tracheobronchial amyloidosis, TBA)是一种临床上罕见的局部淀粉样

变物质沉积于呼吸道的疾病。目前为止,国内外报道较少,且该病无特殊临床表现,极易出现误诊。本

[收稿日期] 2012-05-12

[接受日期] 2012-08-05

[作者简介] 邬盛昌,硕士生. E-mail: wushengchang@126.com; 朱莹,硕士生. E-mail: zying0306@hotmail.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873231, E-mail: liqressh@yahoo.com.cn

研究对本院收治的 1 例 TBA 及 1989 至 2012 年国内报道的 50 例 TBA 进行回顾性总结分析, 以提高对 TBA 的临床特征、诊疗方法及预后的认识。

1 病例资料

患者, 男性, 46 岁, 农民。因“活动后气急 1 年, 加重半年”入院。查体: 体温 36.7℃, 脉搏 88 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 120/88 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。胸廓对称, 双肺叩诊呈过清音。双肺可闻及固定湿啰音, 无胸膜摩擦音。心脏未见明显异常。腹平软, 肝、脾未扪及, 移动性浊音阴性。双下肢无水肿。辅助检查: 血常规及肝、肾功能未见明显异常。心电图检查示窦性心律, 正常心电图。肺功能: 一秒用力呼气容积 (FEV1) 与用力肺活量 (FVC) 的比值

(FEV1%) 为 96%; FEV1% 占预计值 103%; 舒张试验阳性 (FEV1 改善量 780 ml, 改善率 29%); 一氧化碳弥散量 (DLCO) 百分比为 83%, 弥散正常。胸部 CT 示气管及左右主支气管管壁弥漫性增厚, 壁光滑, 管腔形态不规则, 右主支气管部分管腔狭窄 (图 1A、图 1B)。支气管镜检查: 自声门起气管、左右主支气管黏膜不规则隆起, 管腔不规则狭窄, 表面血管充血明显, 管腔最狭窄处直径约 6~7 mm (图 1C)。右上叶支气管开口被大部分遮盖, 其余各叶支气管开口通畅。于右主支气管隆起明显处活检, 局部少量出血。病理结果示气道慢性炎症伴淀粉样变性, 刚果红染色阳性, 确诊为 TBA。给予环磷酰胺 1 g/月治疗 5 个疗程, 患者症状好转。现随访 1 年, 患者已可从事轻体力劳动。

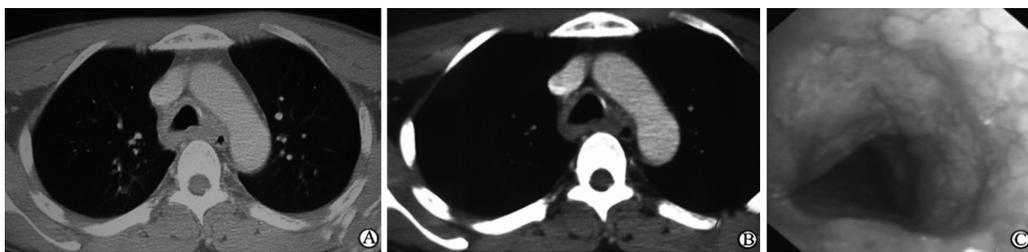


图 1 胸部 CT 肺窗、纵隔窗影像及支气管镜下所见

Fig 1 CT images of lung window, mediastinal window and bronchoscopic findings

A: The CT image of lung window showing airway wall thickening and stenosis. B: The CT image of corresponding mediastinal window showing airway wall with calcification thickening and stenosis. C: The image of bronchoscopic showing airway wall thickening and stenosis, together with mucosal congestion and edema

2 文献分析

用“支气管”、“淀粉样变”作为检索词, 对重庆维普信息数据库 (1989 至 2012 年)、万方知网中国期刊全文数据库 (1994 至 2012 年) 和中华医学会及中国医师协会电子期刊 (1998 至 2012 年) 3 个数据库进行检索, 共检索出相关文献 175 篇。按入选、排除标准, 最终纳入文献 21 篇^[1-21], 共 50 例病例。对 50 例患者的基本资料、临床表现、影像学表现、支气管镜检查、治疗和随访等资料进行临床分析。入选标准: (1) 经组织病理学确诊; (2) 病例资料较完整 (有相应影像学资料、支气管镜检查资料等); (3) 随访 3 个月以上。排除标准: (1) 系统性淀粉样变或继发性淀粉样变患者病例; (2) 重复报道病例。

2.1 基本资料 50 例患者中, 男性 28 例, 女性 22 例, 男女比例为 1.27:1, 发病年龄 18~71 岁, 平均 (51.5±12.2) 岁。确诊时平均病程 (3.6±4.7) 年, 最长为 15 年。随访时间 (2.35±2.15) 年, 最长随访 10 年。

2.2 临床表现 50 例患者均无特殊临床症状, 以咳嗽 (96%, 48/50) 为最常见临床表现, 其次为气急

(70%, 35/50)、咳痰 (66%, 33/50)、发热 (24%, 12/50)、咯血 (22%, 11/50)、声音嘶哑 (16%, 8/50), 此外, 出现胸痛 2 例, 出现心悸、乏力、纳差、咽痛各 1 例。

2.3 影像学表现 50 例患者均有影像学检查结果。33 例患者行 X 胸片检查, 其中 14 例胸片未见明显异常。影像学征象以肺部纹理增粗 (45.5%, 15/33) 最为常见, 其中 12 例为双肺纹理增粗, 3 例为右肺纹理增粗; 其次为肺野斑片状影 (18.2%, 6/33)、肺不张 (9.1%, 3/33)、气管狭窄 (9.1%, 3/33)、肺门影增大 (3.0%, 1/33)。42 例患者有胸部 CT 检查结果, 仅 2 例未见明显异常。气管壁增厚、管腔狭窄 (76.2%, 32/42) 为最常见的 CT 影像学表现, 其他 CT 影像学表现包括肺部斑片状影 (16.7%, 7/42)、肺不张 (7.1%, 3/42)、肺门影增大 (7.1%, 3/42)、管壁钙化 (7.1%, 3/42)、纵隔淋巴结肿大 (4.8%, 2/42)、肺气肿 (2.4%, 1/42)、胸腔积液 (2.4%, 1/42)。

2.4 支气管镜检查 49 例接受支气管镜检查的患者, 最常见的镜下表现为气管壁增厚、管腔狭窄 (40.8%, 20/49), 其次为黏膜充血水肿 (32.7%, 16/49)、受累叶段开口狭窄或闭塞 (22.4%, 11/49) 以及

累及声带(12.2%,6/49)。

2.5 肺功能检查 24例患者做了肺功能检查。3例患者肺功能检查结果正常;18例患者表现为阻塞性通气功能障碍,其中6例伴轻度限制性通气功能障碍;3例为限制性通气功能障碍。

2.6 病理检查及确诊方法 所有50例患者均经病理学确诊,病理结果显示淀粉样物质沉积,刚果红染色阳性。47例经支气管镜活检,2例行CT引导下肺穿刺活检,1例经手术后病理确诊。

2.7 并发症及误诊 纳入文献共报道3例并发症,分别是1例右股骨头坏死、1例真菌感染和1例嗜酸细胞增多症;此外,还报道了24例误诊病例,分别是误诊为哮喘7例、慢性支气管炎6例、肺结核4例、慢性咽炎4例、肺癌2例和支气管扩张症1例。

2.8 治疗及预后 50例患者中8例未行治疗或仅行对症支持治疗,其中3例死亡,1例病情加重,4例病情稳定。其余42例患者接受包括药物、支气管镜下介入、胸部外照射及手术等治疗,病性均好转。20例患者单独使用药物治疗,其中5例采用泼尼松+甲氨蝶呤方案、5例单用环磷酰胺、4例单用肾上腺皮质激素、2例采用肾上腺皮质激素+环磷酰胺方案、2例采用泼尼松+马法兰方案、1例使用环磷酰胺+表柔比星、1例单用秋水仙碱;18例患者接受支气管镜下介入治疗,其中12例患者行支气管镜下介入治疗(氩气刀、激光、冷冻)联合局部环磷酰胺给药、4例单独接受支气管镜下(激光、微波、高频电凝等)介入治疗、2例行高频电凝联合秋水仙碱治疗;3例接受外照射治疗,其中2例患者行外照射联合肾上腺素、秋水仙碱治疗,1例患者单用外照射治疗;1例接受右肺中下叶切除术、右上肺楔形切除术。

3 讨论

淀粉样变是以细胞外淀粉样物质沉积为特点的一组表现不同临床特征的综合征。1845年Virchow首次发现了一种沉淀于组织细胞间的物质,因其可呈现出与淀粉相似的颜色反应,故命名为淀粉样变性(amyloidosis)。它可分为原发性淀粉样变、继发性或炎症相关性淀粉样变、家族性淀粉样变等类型。原发性淀粉样变多与免疫相关,常可同时累及多个脏器,如肾脏、心脏、胃肠道等。仅在少数情况下,会出现局限性地累及于某一器官,而无系统性表现^[22]。

原发性支气管肺淀粉样变是一种罕见的局限性淀粉样变,可分为TBA、原发性肺实质内结节状淀粉样变和原发性弥漫性肺实质淀粉样变3类^[23],其中TBA是最常见的类型。淀粉样变发病率仅为8/100万^[24],而TBA发病率更低,美国波士顿大学统

计了1984至1999年间的淀粉样变患者,其中TBA患者仅占1.1%^[25]。本研究中男女比例为1.27:1,平均发病年龄(51.5±12.2)岁,提示该病好发于中老年,且男性发病率略高于女性。50例患者中仅1例病情加重,3例死亡,其余46例患者病情均稳定或好转,且最长随访时间达10年,提示TBA为良性疾病,经积极治疗可好转。

TBA临床表现主要与淀粉样物质沉积于气道有关^[26]。TBA初始时刺激气道,使患者出现咳嗽、咳痰等症状。随着病程进展,可导致气道狭窄,引起气急、呼吸困难。此外,淀粉样物质沉积于血管壁可导致血管脆性增加及收缩性减弱,易引发咯血。TBA起病较隐匿,无特殊临床表现,诊断较为困难,50例病例从症状开始至确诊所用时间平均(3.6±4.7)年,最长达15年。

本研究50例患者均有影像学检查结果。33例行X线胸片检查的患者中,14例胸片显示正常,虽然X线胸片可为进一步诊断提供依据,但无法作为筛查的主要方式。42例接受胸部CT检查的患者中仅2例未见明显异常。最常见的CT影像学表现为气管壁增厚、管腔狭窄,其他改变包括肺部斑片状影、肺不张、肺门影增大、管壁钙化、纵隔淋巴结肿大等,这与文献报道相似^[27]。故胸部CT可作为TBA非创伤性诊断的重要方式。此外,Adam等^[28]报道可通过PET-CT中病灶SUV值的变化来对淀粉样变病程进行监测评估,为通过影像学诊断评估TBA提供了新思路。

本组24例行肺功能检查的患者中,18例患者表现出阻塞性通气功能障碍,这可能与淀粉样物质沉积于管腔导致管腔狭窄、气流受限有关。而当淀粉样物质沉积使得肺组织顺应性下降时,会出现限制性通气功能障碍。因肺实质及肺泡壁多无淀粉样物质沉积,故弥散功能一般均正常。

支气管镜检查为诊断淀粉样变的主要方式。本组49例行支气管镜检查,镜下可见淀粉样物质沉积气道引起的管壁增厚狭窄及黏膜充血、水肿等征象。

目前病理学检查仍为确诊TBA的金标准,获得足够的标本量是组织学检查的关键,支气管镜下活检仍为当前获得组织标本的最主要途径。本研究所有患者均经病理学检查确诊,标本在光镜下可见淀粉样物质,经苏木精染色后见嗜伊红物质沉积,刚果红染色阳性。

本研究21篇文献共报道了3例并发症,其中右股骨头坏死和真菌感染均与长期使用激素有关。TBA合并嗜酸粒细胞增多症极为罕见,Haydar等^[29]曾报道1例,后因病情恶化迅速死亡;而本组报道的患者,经泼尼

松及甲氨蝶呤治疗后,病情好转,故对 TBA 合并嗜酸粒细胞增多症的治疗及预后,仍有待进一步研究。

目前 TBA 的治疗主要包括 3 方面:(1)药物治疗;(2)支气管镜下介入治疗;(3)胸部外照射治疗。药物治疗中主要以使用肾上腺皮质激素治疗为主,可联合马法兰、氨甲环酸、秋水仙碱等进行全身药物治疗。Kyle 等^[30]报道马法兰联合肾上腺皮质激素与单用秋水仙碱治疗进行比较,发现联合组可明显延长患者生存期,改善预后。当病变以气道内淀粉样物质沉积为主,出现大气道阻塞等情况时,支气管镜下介入治疗可获得较好的近期疗效^[11,20-21]。激光、氩气刀、高频电凝为支气管镜下介入主要治疗方式,但其易复发,故常需反复治疗。此外,淀粉样物质沉积血管壁及影响凝血机制时行支气管镜下操作还需警惕大咯血等并发症的出现^[25]。胸部外照射治疗是一种安全有效的治疗 TBA 的方法^[31],但当出现肺功能下降时,胸部外照射治疗不适合作为 TBA 的一线治疗方案^[32]。

综上所述,TBA 是一组临床表现各异的综合征,极易出现漏诊、误诊。对于 TBA 的治疗目前尚无确切有效的药物。胸部 CT 及支气管镜检查可作为 TBA 的主要筛查方法,病理学检查是确诊的金标准。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- 赵会泽,王 萍,常志林,刘又宁.原发性气管、支气管淀粉样变性 3 例报告[J].军医进修学院学报,1994,1:20,32.
- 金发光,邵伟庆,刘同刚.原发性弥漫性支气管淀粉样变性一例报告[J].天津医药,1998,26:565.
- 张祖始,朱晓莉,高庆梅,姚 青.原发性支气管淀粉样变:附 3 例报告及文献复习[J].江苏医药,1999,25:119-120.
- 刘 涛,雷仿玉,陈小燕.长期误诊为支气管哮喘的支气管淀粉样变 1 例报告[J].陕西医学杂志,2001,30:695-696.
- 夏继国.弥漫性气管支气管淀粉样变 1 例[J].南京医科大学学报,2002,22:86.
- 谢正福,廖 宁,许 辉.弥漫浸润型支气管淀粉样变性 3 例分析[J].临床荟萃,2003,18:832-833.
- 王晓娟,张洪玉,杨媛华.原发性呼吸道淀粉样变四例[J].中华内科杂志,2003,42:735-736.
- 吕秀云,王秀花.支气管淀粉样变性 1 例报告[J].新医学,2003,34:627-628.
- 陈静璐,徐志豪,沈华浩.原发性支气管肺淀粉样变三例临床分析[J].临床内科杂志,2005,22:406-408.
- 熊久兰,冯亮飞.酷似支气管哮喘的气管淀粉样变 1 例报告并文献复习[J].中国综合临床,2007,23:522-523.
- 陈 宏,付英伟.氩气刀联合纤维支气管镜治疗支气管淀粉样变性[J].临床误诊误治,2007,20:40-41.
- 魏辉平,邹国明,史 梅.原发性气管-支气管淀粉样变一例报告[J].实用临床医学,2007,8:44-46.
- 彭 红,陈 平.原发性气管支气管肺淀粉样变并嗜酸粒细胞增多症一例[J].中国呼吸与危重监护杂志,2007,6:459-461,10004.
- 李伟文,任少华.胸部外照射治疗气管支气管淀粉样变性一例[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31:544-545.
- 王 平,梁志欣,方向群,徐淑凤,孙继萍,陈良安.原发性支气管肺淀粉样变 4 例并文献复习[J].山西医药杂志,2008,37:313-315.
- 郭新玲.支气管淀粉样变误诊 1 例分析[J].中国误诊学杂志,2008,8:7680.
- 任少华.胸部外照射治疗原发性肺淀粉样变性三例[J].中华医学杂志,2009,89:2874-2876.
- 娄源杰,周贺伟,张英明,毛毅敏,孙瑜霞,王同生.原发性喉-气管-支气管淀粉样变性一例[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32:628-629.
- 张予辉,黄克武,陈文慧,梁荣章,郭丽娟.气管支气管淀粉样变 7 例临床分析[J].国际呼吸杂志,2010,30:1161-1164.
- 李 澎,冯学威,赵 立.下呼吸道淀粉样变 3 例并文献复习[J].中国内镜杂志,2011,17:392-395,399.
- 李王平,金发光,傅恩清,穆德广,谢永宏,孙瑞琳.支气管镜介入联合治疗原发性气管内淀粉样变性 12 例分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2011,4:29-32.
- Neben-Wittich M A, Foote R L, Kalra S. External beam radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis[J]. Chest, 2007, 132:262-267.
- Daniels J T, Cury J D, Diaz J. An unusual cause of postobstructive pneumonia[J]. Chest, 2007, 131:930-933.
- Gertz M A, Lacy M Q, Dispenzieri A, Hayman S R. Amyloidosis[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2005, 18:709-727.
- O'regan A, Fenlon H M, Beamis J F Jr, Steele M P, Skinner M, Berk J L. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999[J]. Medicine(Baltimore), 2000, 79:69-79.
- Minogue S C, Morrisson M, Ansermino M. Laryngo-tracheobronchial stenosis in a patient with primary pulmonary amyloidosis; a case report and brief review[J]. Can J Anaesth, 2004, 51:842-845.
- Gibbaoui H, Abouchacra S, Yaman M. A case of primary diffuse tracheobronchial amyloidosis[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77:1832-1834.
- Adam Z, Elleder M, Moulis M, Tichý M, Cervinková I, Reháč Z, et al. [The role of PET-CT in decision making on the treatment of localized nodular form of pulmonary AL-amyloidosis] [J]. Vnitr Lek, 2012, 58:241-252.
- Haydar A A, Li A, Hilton R, Lams B, Hangartner R, Weber M, et al. Eosinophilia and symptomatic pulmonary amyloidosis [J]. Postgrad Med J, 2004, 80:738-739.
- Kyle R A, Gertz M A, Greipp P R, Witzig T E, Lust J A, Lacy M Q, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine[J]. N Engl J Med, 1997, 336:1202-1207.
- Kurrus J A, Hayes J K, Hoidal J R, Menendez M M, Elstad M R. Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis [J]. Chest, 1998, 114:1489-1492.
- Ding L, Li W, Wang K, Chen Y, Xu H, Wang H, et al. Primary tracheobronchial amyloidosis in China: analysis of 64 cases and a review of literature[J]. J Huazhong Univ Sci Techno (Med Sci), 2010, 30:599-603.