

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.038>

原发性气管支气管淀粉样变 1 例并文献复习

李凤娟¹, 阮航¹, 徐伟¹, 于佳琪²

(吉林大学第二医院 1. 呼吸与急危重症医学科; 2. 病理科, 长春 130041)

[摘要] 报告1例临床罕见的原发性气管支气管淀粉样变患者, 该例患者因右肺下叶肿瘤入院, 在病程中有咳嗽、咳痰、痰中带血, CT提示左肺下叶肿瘤, 全身骨显像示病变伴放射性摄取, 经支气管镜活检及病理确诊。

[关键词] 原发性气管支气管淀粉样变; 诊断; 治疗; 全身骨显像

Primary tracheobronchial amyloidosis: A case report and literature review

LI Fengjuan¹, RUAN Hang¹, XU Wei¹, YU Jiaqi²

(1. Department of Respiratory and Critical Medicine; 2. Department of Pathology, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

Abstract Primary tracheobronchial amyloidosis is a rare clinical case. This is a case report of lower lobe right lung tumor. The patient had a cough, sputum, blood in phlegm. CT showed left lower lobe tumor, whole body bone scintigraphy lesions associated with radioactivity uptake, bronchoscopy pathological diagnosis of primary tracheal bronchus amyloidosis.

Keywords primary tracheobronchial amyloidosis; diagnosis; treatment; body bone scintigraphy

原发性气管支气管淀粉样变是一种缺乏特征性临床表现的罕见疾病, 是指因异常 β -折叠导致淀粉样物质沉积于气管和支气管黏膜下而形成^[1]。因其发生率较低, 临床医师对其认识不足, 误诊漏诊可能性较大。本文报告1例吉林大学第二医院收治的原发性气管支气管淀粉样变患者, 分析其临床资料, 结合相关文献, 旨在为临床医师提供参考。

1 临床资料

患者, 女, 55岁, 主因“咳嗽、咳痰3年, 加重1周”入院。患者于3年前无明显诱因出现咳嗽、咳痰, 痰偶有黄色, 未在意。患者自述来院前1周前“感冒”后上述症状加重, 且出现胸闷, 于当地医院行抗感染治疗后症状未见明显好转, 随后出现痰中带血, 遂于当地医院行胸部CT, 示

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-02

通信作者 (Corresponding author): 徐伟, Email: 13943186188@163.com

右肺下叶肿瘤。既往史：20年前因外伤导致左侧下肢骨折，并行手术治疗。高血压病史15年，血压最高达170/110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)，不规则口服降压药物，平素血压控制欠佳。脑梗塞病史15年，现遗留左侧肢体活动障碍；吸烟史约50年。体格检查：体温35.8 ℃，脉搏80 min⁻¹，呼吸18 min⁻¹，血压120/80 mmHg。胸廓对称，双侧语颤无增强或减弱，未闻及干、湿性啰音。辅助检查：自带胸部CT(2016年12月25日)：两肺纹理增多，右肺下叶可见大小约2.5 cm×3.0 cm软组织密度影，周围可见细小毛刺，可见浅分叶。纵隔、气管居中，纵隔内未见明显肿大淋巴结。胸部CT(2016年12月27日，吉林大学第二医院；图1)示：右侧肺门影增大，其内见团块状钙化密度。全身骨显像(^{99m}Tc-MDP)示：右肺下叶占位性病变伴放射性摄取，请结合临床；平扫示右侧第8后肋走行区放射性分布为肺内占位放射性叠加所致；胸椎骨质增生；双侧膝关节放射性略浓聚，疑为退变(图2，图3)。行支气管镜检查，镜下可见气管隆突增宽，表面不规则增生，右主支气管、右中间干及右下叶基底干开口黏膜肿胀，表面不规则增生，管腔狭窄(图4)。于右主支气管口不规则增生黏膜

活检。病理检查示：(右主支气管开口)送检支气管黏膜组织内见多量淋巴细胞、浆细胞浸润，支气管黏膜下间质内见粉染无结构物质，考虑为淀粉样变性；局部见软骨组织，考虑为软骨化生；刚果红染色(+) (图5，图6)。结合患者临床表现、辅助检查、病理诊断，排除系统性淀粉样变性及其他类型淀粉样变性，确诊为原发性气管支气管淀粉样变。



图1 胸部CT示：右侧肺门增大

Figure 1 Chest CT: enlargement of the right hilum

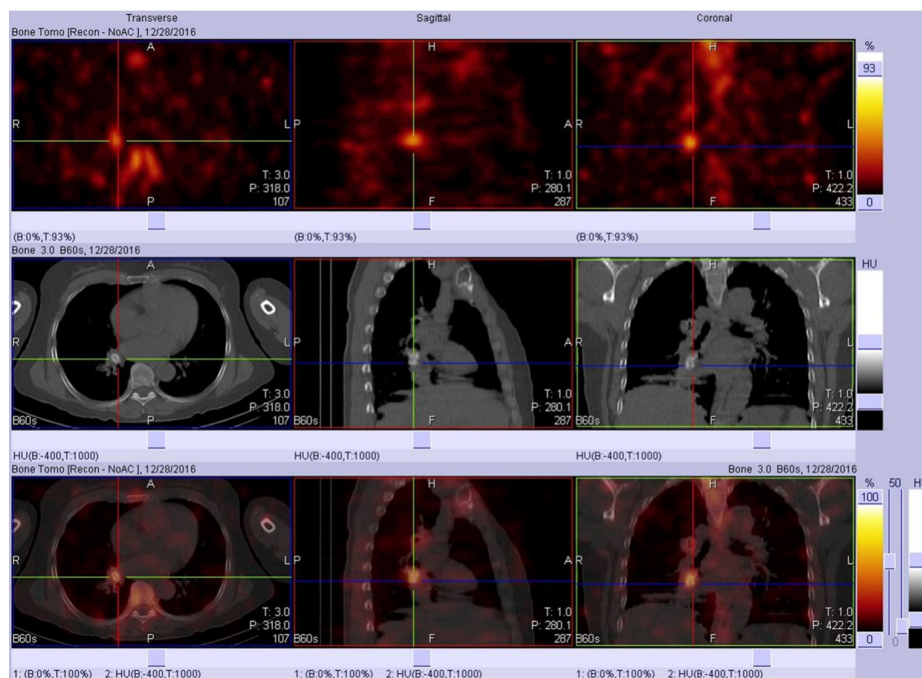


图2 全身骨显像(^{99m}Tc-MDP)示右肺下叶占位性病变伴放射性摄取；平扫示第8后肋走行区放射性分布为肺内占位放射性叠加所致

Figure 2 Whole-body bone imaging (^{99m}Tc-MDP): space-occupying lesions in the lower lobe of the right lung with radioactive uptake. Plain scans show that the radioactivity distribution in the right 8th posterior costal region was caused by the superposition of occupying radioactivity in the lung

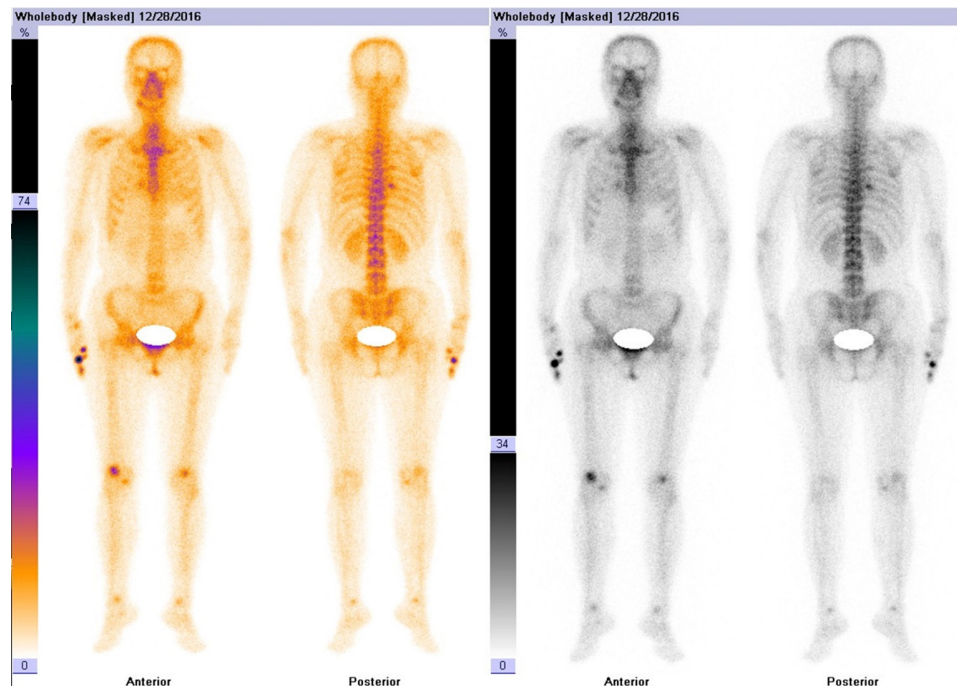


图3 全身骨显像(^{99m}Tc -MDP)示: 胸椎骨质增生, 双侧膝关节放射性略浓聚

Figure 3 ^{99m}Tc -MDP shows thoracic vertebral bone hyperplasia, and bilateral knee joint with slightly more radioactive uptake

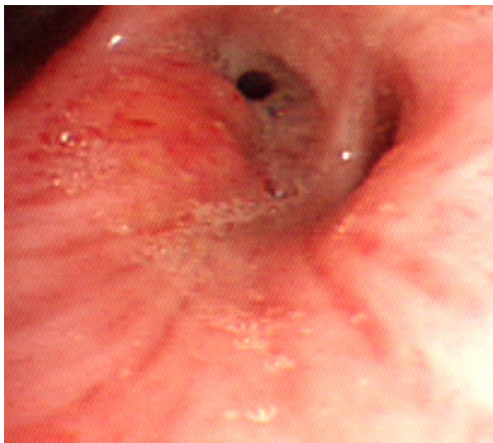


图4 支气管镜下示: 气管隆突增宽, 表面不规则增生, 右主支气管开口黏膜肿胀, 表面不规则增生, 管腔狭窄

Figure 4 Bronchoscopy: tracheal carina widened, irregular hyperplasia on the surface, right main bronchus opening mucosa swelling, irregular hyperplasia on the surface, stenosis of the lumen

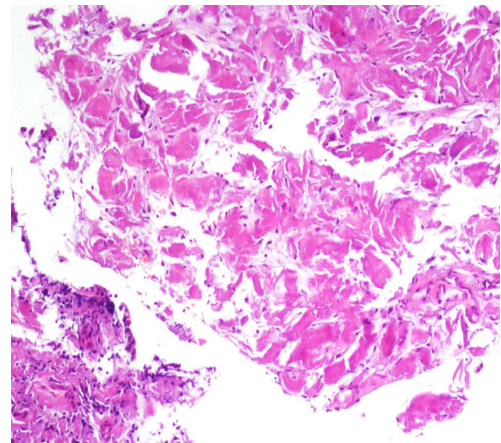


图5 活检组织病理结果: 送检支气管黏膜组织内见多量淋巴细胞、浆细胞浸润, 支气管黏膜下间质内见粉染无结构物质, 考虑为淀粉样变性(HE, $\times 100$)

Figure 5 Multiple lymphocyte and plasma cell infiltration are seen in the bronchial mucosa tissue for examination. Pink staining without structural substance is seen in the submucosal interstitium of the bronchus, which was considered as amyloidosis (HE, $\times 100$)

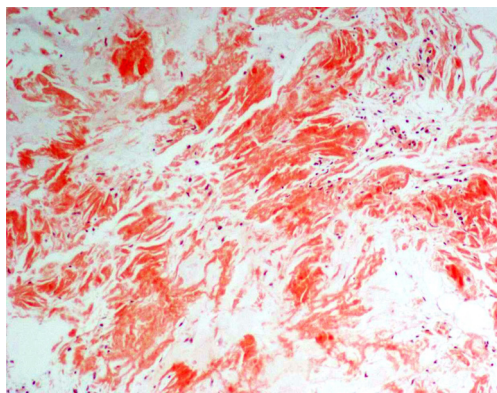


图6 患者病理标本刚果红染色(+)(×100)

Figure 6 Pathological specimens of the patient are stained with Congo red staining (+) (×100)

2 讨论

原发性气管支气管淀粉样变是一种罕见的细胞外淀粉样沉积疾病, 常见于中年(50~60岁)男性(2:1)^[2]。原发性气管支气管淀粉样变具有多种临床、影像学表现, 并且是非特异性, 因此极易与其他疾病(肿瘤或结核等)混淆, 从而易被误诊为其他疾病。在临床中, 我们依据受累系统多寡, 将淀粉样变性分为全身性和局限性, 全身性累及多个系统, 较少侵犯肺, 局限性则好发于呼吸系统, 主要累及气管、支气管和肺实质, 包括3种类型: 结节性非淀粉样变性、弥漫性肺间质淀粉样变性和气管支气管淀粉样变性, 气管支气管淀粉样变是比较常见的亚型。与系统性淀粉样变不同的是, 局限性其他器官不参与。气管支气管淀粉样变是一种罕见的表现, 孤立性支气管内淀粉样变呈结节状, 可模拟支气管内肿瘤, 约占该区域良性肿瘤的1%, 常见的症状包括咳嗽(74%)、气喘(70%)、呼吸困难(60%)、咯血(50%)和喘鸣(30%)^[2]。淀粉样变表现为孤立的肿块, 易被误认为恶性疾病, 在其病情进展中, 可导致气管远端几乎完全闭塞, 从而引起相关的临床症状和体征。早期淀粉样变的表现多为非特异性, 延迟了疾病的诊断, 通常延迟8~37个月。原发性气管支气管淀粉样变的平均预期寿命约为9年, 早期诊断对改善患者预后至关重要^[3]。有学者^[1]根据其收集1981至2015年国内收治的107例及其医院收治的2例, 发现TBA初始误诊率高达45%。TBA患者其胸部X线检查常为正常, 但偶尔可见梗阻性病变引起的肺不张。气管支气管淀粉样变的CT表现为气管支气管树不同级别的管壁增厚伴钙

化, 管腔狭窄。淀粉样肺结节可有正电子发射断层扫描摄取^[4]。¹⁸F-FDG在代谢活性低的恶性肿瘤中摄取较少, 如支气管肺泡癌、类癌、黏液腺癌等。此外, 某些非恶性疾病如结核病、结节病和类风湿结节表现出高代谢率。一些罕见的报告病例显示肺淀粉样变结节伴中度¹⁸F-FDG摄取。因此, ¹⁸F-FDG PET-CT阳性结果在鉴别肺淀粉样变与恶性病变时应慎用^[5]。本例患者行全身骨显像(^{99m}Tc-MDP)示: 右肺下叶占位性病伴放射性摄取, 请结合临床; 平扫示右侧第8后肋走行区放射性分布为肺内占位放射性叠加所致。骨显像剂(如^{99m}Tc-MDP)在骨外软组织出现异常聚集时, 常被称为骨外异常放射性浓聚影, 简称为“骨外聚集”(extraosseous accumulation, EOA)。针对骨外聚集现象的发生情况, 国外有学者^[6]统计了4 824名患者, 发现共计163例EOA现象, 其中约72.6%的EOA是为恶性疾病所致; 在发现EOA现象的部位中, 位于胸部的病例约占总数的27.6%, 而其中46.7%由乳腺癌所致。国内解敬慧等^[7]采取回顾性分析的方式, 统计了6 602例核素骨扫描病例的情况, 发现核素在肺部局灶性摄取51例, 其中恶性病变(包括原发恶性肿瘤、转移瘤)共50例, 良性组织细胞瘤1例。针对骨外聚集现象的发生原因, 国内外已有学者做出相关研究。马超等^[8]分析总结骨外聚集的原因, 并将其概括为以下3点: 技术伪影、泌尿系统异常、软组织或体内脏器的异常摄取。而对于软组织或内脏器官异常摄取的原因, 赵峰等^[9]研究表明: 软组织和脏器异常摄取部位最常见的原因是恶性肿瘤, 且和其性别、年龄、部位关系不大。郭海波等^[10]进一步分析EOA现象在肺部发生的原因, 发现原发性和转移性肺癌为肺摄取骨显像剂最常见的原因, 其次如肾衰竭、甲状旁腺功能亢进、支气管肺炎和胸膜渗出也可以引起病灶性肺摄取, 最后还有高钙血症、长期使用磷酸盐、肾上腺皮质类固醇和钙灌注治疗、维生素D过多症、结核及放射性肺炎等不常见的原因。对于气管支气管淀粉样变引起^{99m}Tc-MDP在骨外聚集的病例, 国内尚未见到相关报道, 大多数研究也未将其纳入对肺部^{99m}Tc-MDP异常浓聚的常见原因中。软组织淀粉样变性导致的^{99m}Tc-MDP局灶性浓聚现象, 最早由VanAntwerp等^[11]于1975第1次发现并报道。鉴于部分淀粉样变性的软组织摄取核素, 曾有学者^[12]建议将骨显像作为评价系统淀粉样变体内分布和病变程度的评价工具。该目标近年来在评价心肌淀粉样变性上得到了部分实现, 用以鉴别心肌淀粉样变, 及

判断病变严重程度及预后。Ramsay等^[13]的研究用心肌的对核素定量摄取以区分正常心肌与心肌淀粉样变, 准确地将具有心肌淀粉样变的单个个体与未受影响的群体区分开。Glaudemans等^[14]研究表明: 在超声心动图证实心脏受累之前, ^{99m}Tc-MDP的骨显像可以检测淀粉样变性患者的心脏受累, 且心脏摄取量与心脏受累的严重程度相关。Rapezzi等^[15]研究表明: ^{99m}Tc-MDP闪烁扫描可以识别心脏浸润的广泛形态和功能受累, 从而可以早期诊断疾病, 且^{99m}Tc-MDP心肌摄取量是心肌淀粉样变预后的决定因素。相较而言, 气管支气管淀粉样变导致的^{99m}Tc-MDP局灶性浓聚现象则研究较少。Yoshida等^[16]于1993年首次发现并报道了骨显像中气管支气管淀粉样变部位高摄取^{99m}Tc-MDP的现象, 同时发现在SPECT图像的协助下可以更好地确定淀粉样蛋白沉积物的位置。对于淀粉样变引起^{99m}Tc-MDP浓聚的具体机制尚无定论, 曾有学者^[17-18]提出部分软组织淀粉样变对钙亲和力和较高, 局部钙化后引起^{99m}Tc-MDP浓聚。本例患者全身骨显像提示右肺下叶占位性病变伴放射性摄取, 考虑为软组织病变过程中出现钙化, 导致^{99m}Tc-MDP的聚集, 出现放射性增高区。对于临床中^{99m}Tc-MDP出现骨显像摄取, 应注意恶性肿瘤、转移瘤和良性病变之间的鉴别。内镜检查: 常见表现为气管、支气管腔内单发或多发结节、肿块, 局部或弥漫性管腔狭窄、闭塞, 管腔壁增厚、硬化, 管腔内壁粗糙或不均匀, 黏膜充血水肿, 黏膜易脆、易出血。肺局部淀粉样变的最终诊断需要组织学上的确认^[5]。淀粉样变是一种与淀粉样蛋白和自体纤维蛋白异常沉积相关的疾病。组织学上, 这种蛋白质与刚果红结合, 在偏振光下显示绿色双折射。然而, 当怀疑淀粉样变时, CR染色呈阴性结果时, 并不能排除淀粉样变, 需要免疫组织化学进行确认^[19]。在诊断气管支气管淀粉样变时, 我们必须进行系统的评估, 包括影像学、核医学、呼吸内镜、呼吸功能测试、病理学诊断, 且排除系统性淀粉样变, 正常的PFTs不排除淀粉样肺疾病的组织学表现^[20]。虽然淀粉样变是一种良性病变, 但目前尚无可治愈的治疗方法, 对于病情严重的患者, 可能因气道阻塞或呼吸衰竭而死亡^[21]。目前临床中尚无支气管内淀粉样变系统的治疗方法。没有随机临床试验, 治疗取决于患者的症状和梗阻程度。对于无症状患者, 建议保守治疗, 密切监测。对于有症状, 影响日常生活的, 现在主要有5种治疗方法: 1) 药物治疗。既往临床中秋水仙碱、激素、类固醇(地塞米松等)、

免疫抑制剂(沙利度胺等)等可改善患者病情, 延缓进展。近期有研究^[21]报道: Ro 63-8695结合SAP可降低血浆SAP水平, 竞争性抑制SAP-淀粉样蛋白结合, 有望改善这些患者的预后。Fibril-directed疗法: 强力霉素是一种抑菌抗生素, 可与30-50核糖体结合, 从而抑制蛋白质合成, 在临床研究中, 强力霉素已经被证实可以干扰淀粉样原纤维的形成^[22]。其次还有抗纤维药物ECGC、单克隆抗体等药物已用于临床中。2) EBRT是一种适当的治疗选择。在TBA中使用放疗是成功的, 但最佳放疗剂量仍未确定。放射治疗TBA的长期效果尚不清楚, 需要密切随访以发现晚期并发症^[23]。3) 肺叶切除。文献^[21]中对肺淀粉样变合并广泛气道受累患者行肺叶切除治疗的报道较多, 但少见肺叶切除术。4) 内镜治疗。中央气道的TBA不适合手术, 因此内镜治疗对于中央气道病变的治疗十分重要。由于淀粉样蛋白的敏感性, 激光光凝是支气管内治疗淀粉样变的有效方法。通过激光光凝后再植入Y型自扩张支架, 可有效改善支气管阻塞症状。但这种治疗应针对局限性病变^[2-3]。5) 肺移植。高选择性肺淀粉样变患者行肺移植, 可获得较好的远期疗效^[24]。

综上, 原发性气管支气管淀粉样变临床诊断较困难, 当怀疑此病时, 早期行内镜检查及组织学检查, 对于今后肺部骨显像剂^{99m}Tc-MDP浓聚现象都应注意鉴别诊断。据目前临床研究, 局部气道淀粉样变的病理生理学仍不明确^[25], 且无系统性的治疗方案, 对于早期无症状者, 可考虑使用药物治疗, 以延缓病情进展。有明显阻塞症状, 可行内镜下治疗, 必要时采用外照射辅助治疗。

参考文献

1. Lu X, He B, Wang G, et al. Bronchoscopic diagnosis and treatment of primary tracheobronchial amyloidosis: a retrospective analysis from China[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3425812.
2. Tanrıverdi E, Özgül M A, Uzun O, et al. Tracheobronchial amyloidosis mimicking tracheal tumor[J]. *Case Rep Med*, 2016, 2016: 1084063.
3. 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.
4. Heraganahally S, Digges M, Haygarth M, et al. Pulmonary AL-amyloidosis masquerading as lung malignancy in an Australian Indigenous patient with Sjogren's syndrome[J]. *Respir Med Case Rep*, 2018, 26: 94-97.

5. Standaert C, Herpels V, Seynaeve P. A solitary pulmonary nodule: pulmonary amyloidosis[J]. *J Belg Soc Radiol*, 2018, 102(1): 20.
6. Nagamachi S, Jinnouchi S, Ohnishi T, et al. Relationship between extraosseous accumulation in bone scintigraphy with ^{99m}Tc-HMDP and histopathology[J]. *Nucl Med Commun*, 1998, 19(4): 347-354.
7. 解敬慧, 张延军, 张欣, 等. 骨外组织摄取骨显像剂的所见及临床意义探讨(附497例报告)[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2006, 17(10): 588-591.
XIE Jinghui, ZHANG Yanjun, ZHANG Xin, et al. The appearances and evaluation of ^{99m}Tc-MDP accumulation in non-osseous tissue: report of 497 cases[J]. *Journal of China Clinic Medical Imaging*, 2006, 17(10): 588-591.
8. 马超, 左书耀, 匡安仁. 放射性核素骨显像骨外异常放射性浓聚影的原因[J]. *中华核医学杂志*, 2006, 26(5): 319-320.
MA Chao, ZUO Shuyao, KUANG Anren. Radionuclide bone imaging: the cause of abnormal radionuclide accumulation[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine*, 2006, 26(5): 319-320.
9. 赵峰, 王莹, 赵倩, 等. ^{99m}Tc-MDP核素骨显像骨外软组织异常摄取骨显像剂的临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(5): 821-822.
ZHAO Feng, WANG Ying, ZHAO Qian, et al. Clinical significance of ^{99m}Tc-MDP radionuclide bone imaging in abnormal uptake of bone imaging agent in extracorporeal soft tissue[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2010, 26(5): 821-822.
10. 郭海波, 孙达. ^{99m}Tc-MDP骨显像时正常和异常的骨外放射性聚集[J]. *同位素*, 2011, 24(4): 246-251.
GUO Haibo, SUN Da. Normal and abnormal extraosseous uptake of ^{99m}Tc-MDP on bone scintigraphy[J]. *Journal of Isotopes*, 2011, 24(4): 246-251.
11. VanAntwerp JD, O'Mara RE, Pitt MJ, et al. Technetium-99m-diphosphonate accumulation in amyloid[J]. *J Nucl Med*, 1975, 16(3): 238-240.
12. Janssen S, Piers DA, van Rijswijk MH, et al. Soft-tissue uptake of ^{99m}Tc-diphosphonate and ^{99m}Tc-pyrophosphate in amyloidosis[J]. *Eur J Nucl Med*, 1990, 16(8/10): 663-670.
13. Ramsay SC, Lindsay K, Fong W, et al. Tc-HDP quantitative SPECT/CT in transthyretin cardiac amyloid and the development of a reference interval for myocardial uptake in the non-affected population[J]. *Eur J Hybrid Imaging*, 2018, 2(1): 17.
14. Glaudemans AW, van Rheenen RW, van den Berg MP, et al. Bone scintigraphy with (99m)technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis[J]. *Amyloid*, 2014, 21(1): 35-44.
15. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(6): 659-670.
16. Yoshida S, Suematsu T, Koizumi T, et al. Demonstration of primary tracheobronchial amyloidosis by ^{99m}Tc-HMDP bone SPECT[J]. *Ann Nucl Med*, 1993, 7(4): 269-272.
17. Janssen S, van Rijswijk MH, Piers DA, et al. Soft-tissue uptake of ^{99m}Tc-diphosphonate in systemic AL amyloidosis[J]. *Eur J Nucl Med*, 1984, 9(12): 538-541.
18. Levine E. Abdominal visceral calcification in secondary amyloidosis: CT findings[J]. *Abdom Imaging*, 1994, 19(6): 554-555.
19. Yakupova EI, Bobyleva LG, Vikhlyantsev IM, et al. Congo Red and amyloids: history and relationship[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20181415.
20. Govender P, Keyes CM, Hankinson EA, et al. Transbronchial biopsies safely diagnose amyloid lung disease[J]. *Amyloid*, 2017, 24(1): 37-41.
21. Wang Q, Chen H, Wang S. Laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of literature[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 7088-7093.
22. Badar T, D'Souza A, Hari P. Recent advances in understanding and treating immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. *F1000Res*, 2017: F1000 Faculty Rev-1348.
23. Poovaneswaran S, Razak ARA, Lockman H, et al. Tracheobronchial amyloidosis: utilization of radiotherapy as a treatment modality[J]. *Medscape J Med*, 2008, 10(2): 42.
24. Liu Y, Jin Z, Zhang H, et al. Diffuse parenchymal pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report and systematic review of the literature[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 802.
25. Lang SM, Täuscher D, Füller J, et al. Multifocal primary amyloidosis of the airways: Case report and review of the literature[J]. *Respir Med Case Rep*, 2015, 15: 115-117.

本文引用: 李凤娟, 阮航, 徐伟, 于佳琪. 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.038

Cite this article as: LI Fengjuan, RUAN Hang, XU Wei, YU Jiaqi. Primary tracheobronchial amyloidosis: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(12): 2866-2871. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.038