

原发性系统性淀粉样变病

[摘要] 报告 1 例原发性系统性淀粉样变病。患者男,68 岁。双上肢麻木、舌大伴言语不清 1 年。皮肤科检查:舌弥漫性肿大,中央见裂纹,裂纹两侧见鹅卵石样排列丘疹,舌缘有齿痕;双手指屈曲畸形,双手大鱼际萎缩发硬;双侧上眼睑可见瘀斑及丘疹。皮损组织病理检查:真皮浅层、深层血管周围及血管内可见嗜伊红团块沉积;刚果红染色(+)。诊断:原发性系统性淀粉样变病。

[关键词] 淀粉样变病,系统性,原发性;肢体麻木;舌大

[中图分类号] R597.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-4963(2024)01-0027-04

doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2024.01.008

Primary systemic amyloidosis: a case report

[Abstract] A case of primary systemic amyloidosis is reported. A 68-year-old male presented with numbness in both upper limbs and enlarged tongue with slurred speech for 1 year. Physical examination showed macroglossia with central scalloping. There were cracks and pebble-like papules on the top and both sides of the tongue as well as teeth marks on the edge of the tongue. There was atrophy and hardening of the thenar of both hands. Several papules and one ecchymosis were seen on the both upper eyelids. Histopathological examination showed pale pink, hyaline material deposited in the dermis and around blood vessels. Congo red stain was positive. A diagnosis of primary systemic amyloidosis was made.

[Key words] primary systemic amyloidosis; limb numbness; a large tongue

[J Clin Dermatol, 2024, 53(1):27-30]

1 病历摘要

患者男,68 岁。因双上肢麻木、舌大伴言语不清 1 年,拟诊断为“肢体麻木查因”入住我院神经内科。患者 1 年前无明显诱因双上肢出现麻木,以远端为主,持小物件困难,休息不能缓解,同时伴舌肿大和言语不清,口语表达能力稍差,理解力正常,偶伴吞咽困难,无意识障碍、抽搐和头痛,无饮水呛咳和声音嘶哑,无头晕、耳鸣和耳聋,无口角歪斜等。因患者双手皮肤发硬和屈曲畸形,请皮肤科医生会诊,诊断为慢性湿疹,予外用糖皮质激素和润肤对症支持治疗,效果欠佳。患者发病以来精神及饮食尚可,睡眠较差,体重下降,大小便均正常。既往史:既往因腰椎椎管狭窄行手术治疗。家族中无类似疾病患者。

体格检查:一般情况可,各系统检查均正常。四肢痛、温觉均正常,四肢肌张力和肌力均正常,手指握拳肌力 3 级。皮肤科检查:双侧上眼睑可见数个肤色丘疹,左上眼睑可见一瘀斑(图 1A);舌弥漫性肿大,中央见裂纹,

裂纹两侧见鹅卵石样排列扁平丘疹,直径约 5 mm,舌缘见明显齿痕(图 1B);双手大鱼际萎缩发硬伴干燥、脱屑(图 1C);双手指屈曲畸形,双手拇指背面密集排列蜡黄色小丘疹(图 1D)。

实验室及辅助检查:血常规中红细胞计数 $3.6 \times 10^{12}/L$ [正常值 $(4.0 \sim 5.5) \times 10^{12}/L$, 以下同], 余正常;肝功能、肾功能、血钙、血磷、B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP) 均正常。血清游离轻链组合:游离轻链 κ 正常,游离轻链 λ 74.97 mg/L ($5.71 \sim 26.30$ mg/L), κ/λ 值 0.0372 (0.2600~1.6500)。血清免疫固定电泳:免疫固定电泳轻链 $\lambda(+)$ 。血清免疫球蛋白:IgE 332 kIU/L (<165.3 kIU/L), IgG、IgM、IgA 均正常。尿 β_2 -微球蛋白 1.81 mg/L (<0.3 mg/L);尿微量总蛋白 279.3 mg/24 h ($10 \sim 150$ mg/24 h);尿蛋白电泳未发现 M 蛋白;尿本周氏蛋白(-);血清蛋白电泳正常。心电图示窦性心动过缓。双颌下体表彩超:双颌下增大淋巴结,结构规则 [$2.0 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$ (右); $1.2 \text{ cm} \times 0.3 \text{ cm}$ (左)]。2021 年 6 月 3 日于中山大学附属第一医院行正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 示双侧颈部、腋窝、纵隔、腹腔、腹膜后、髂血管旁及腹股沟多发小淋巴结 (较大者直径 0.8 cm), 代谢未见增高;肝内多发小囊肿;双肾囊肿、结石;前列腺增生伴钙化;冠



A: 双侧上眼睑可见数个肤色丘疹, 左上眼睑可见一瘀斑; B: 舌弥漫性肿大, 中央见裂纹, 裂纹两侧见鹅卵石样排列扁平丘疹, 舌缘见明显齿痕; C: 双手大鱼际萎缩发硬伴干燥、脱屑; D: 双手拇指屈曲畸形, 双手拇指背面密集排列蜡黄色小丘疹。

图 1 原发性系统性淀粉样变病患者眶周、舌部及双手皮损

状动脉、主动脉及其分支硬化;骨质疏松;多个椎体骨质增生;双肺肺炎伴纤维化。胸部 X 射线检查、腹部彩超、泌尿系统彩超、心脏彩超及颅脑 CT 均正常。骨髓检查:三系增生骨髓象,成熟浆细胞 5.5%;骨髓流式细胞术示单克隆浆细胞约 2.5%,且伴免疫表型异常:CD38(++), CD138(+), CD56(部分+), CD117(部分+), CD19(-)及 CD200(-),胞内免疫球蛋白 λ 轻链限制性表达;白血病融合基因分型:未检测到 *P53* (17p13.1)、*CDKN2C* (1p32)、*RBI* (13q14) 基因缺失及 *CKS1B* (1q21) 基因扩增,无法确定 *IgH* 基因是否发生重组。

右手大鱼际硬化部位皮损组织病理检查:真皮浅层和深层血管可见无定形嗜伊红团块沉积(图 2A),刚果红染色阳性(图 2B);血管壁内可见无定形嗜伊红团块沉积(图 2C),刚果红染色(+)(图 2D)。

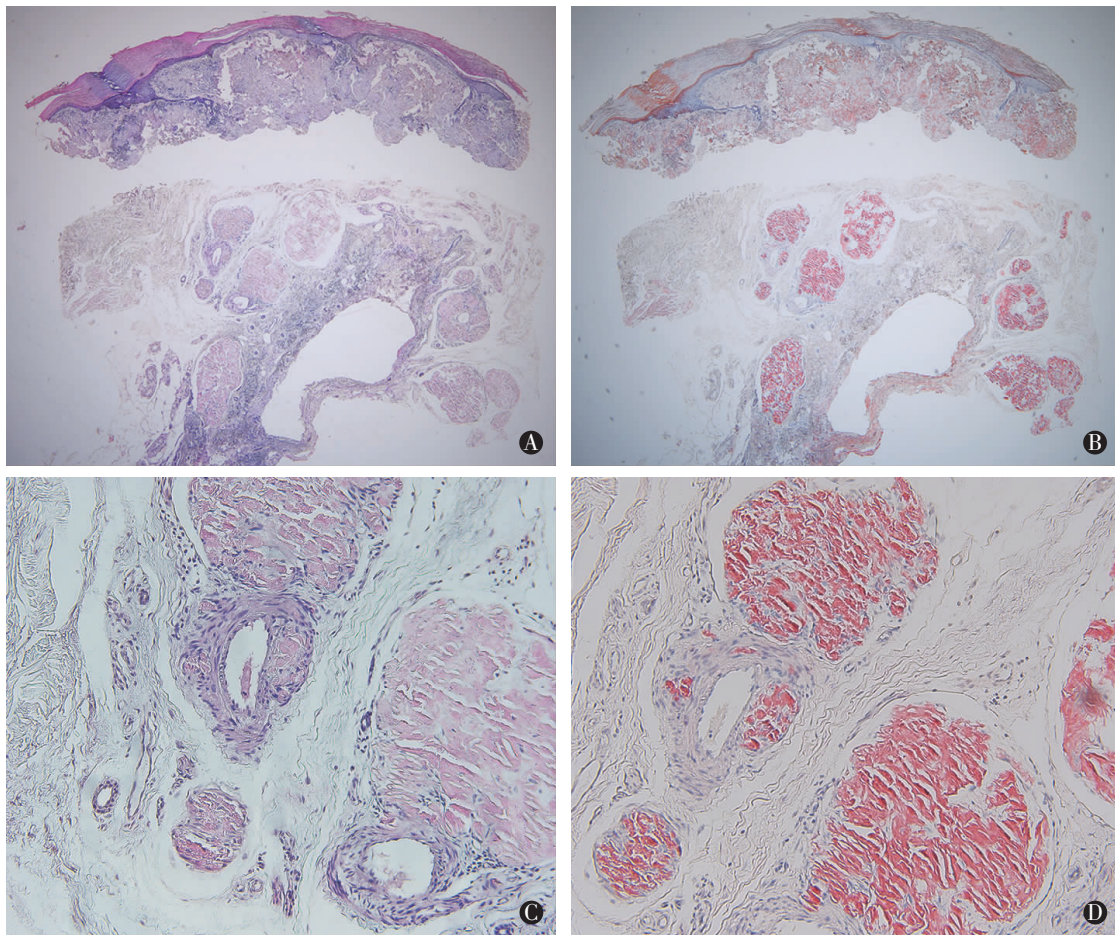
最终诊断:原发性系统性淀粉样变病。

治疗:予微泵注射雷妥尤注射液 900 mg+VCD 方案(静脉滴注硼替佐米 2.2 mg、环磷酰胺 500 mg、地塞米松 40 mg)进行化学药物治疗(简称化疗)。予化疗后患者症状较前有好转,现定期返院化疗。

2 讨论

原发性系统性淀粉样变病是系统性淀粉样变病最

常见的类型,又称免疫球蛋白轻链相关淀粉样变性,简称 AL 型淀粉样变病,是一种罕见的浆细胞异常增殖导致的疾病,其特征是淀粉样蛋白沉积于机体器官和组织中,造成沉积部位受损的一组疾病^[1]。本病最常受累器官是肾脏(74%)、心脏(60%)、胃肠道(10%~20%)、肝脏(27%)和自主神经系统(18%)^[2]。本病表现为心肌肥厚、心功能不全^[3]、肝肿大、肝功能不全、双肾弥漫性肿大、蛋白尿及肾病综合征,最终可发展为肾功能衰竭^[4]。本病皮肤和黏膜受累比较少见(约 15%),表现为肤色或蜡样光泽的丘疹、结节、斑块或者硬皮病样改变,眶周瘀斑所致黑眼征以及巨舌征,淀粉样物质也可浸润甲母,表现出甲板变形、易脆^[5]。本病累及周围神经表现为对称性感觉异常和麻木,逐渐出现疼痛和运动障碍;累及自主神经表现为胃肠道症状、体位性低血压、尿潴留、假性肠梗阻、排便不规律及勃起功能障碍。原发性系统性淀粉样变病临床表现可以从无症状进展至危及生命,主要取决于受累器官受损的程度、淀粉样物质沉积的数量和位置^[6]。本病好发于老年人,平均发病年龄 65 岁,男性略多于女性,常以体重下降及乏力为最初表现,以体重下降最为明显^[7]。若患者骨髓受累或凝血因子与淀粉样蛋白结合,可出现血象异常及出血倾向^[8]。



A:真皮浅层和深层血管可见无定形嗜伊红团块沉积(HE染色 $\times 40$); B:真皮浅层和深层血管周围可见均质红染物质(刚果红染色 $\times 40$); C:血管壁内可见无定形嗜伊红团块沉积(HE染色 $\times 200$); D:血管壁内可见均质红染物质(刚果红染色 $\times 400$)。

图2 原发性系统性淀粉样变病患者右手大鱼际皮损组织病理像

本病皮损组织病理表现为真皮及皮下组织可见无定形均匀的嗜伊红团块沉积,且刚果红染色后在偏振光下可见特异的苹果绿色荧光双折射现象^[9]。现已证实淀粉样蛋白是由各种结构单一的单克隆免疫球蛋白 λ 轻链或 κ 轻链及重链片段等组成,此类蛋白质可折叠形成高度异常的纤维结构,亦可自行聚集形成淀粉样沉积,并具有独特的生化特性及很强的抗溶解能力,很难从组织中清除^[10-11]。目前AL型淀粉样变病病因不明,多认为是B细胞克隆产生的轻链折叠在组织及器官中沉积所致^[12]。因此本病一旦确诊,需及时检查是否合并骨髓瘤。本病主要死因是肾功能衰竭及心力衰竭,并与浆细胞克隆和骨髓浸润程度有关。

本例患者有以下特点:①老年男性,起病缓、病程长;②以手部麻木、持小物件困难等精细运动障碍,大鱼际部肌肉萎缩等类似的腕管综合征以及舌体肿大导致口齿不清为主要症状;③查体发现舌正中裂隙和鹅卵石样排列丘疹;手部皮肤发硬类似硬皮病样或黏液性水肿样改变,伴有蜡样光泽的丘疹,眼睑淤点等类似

捏挟紫癜的表现;④皮损组织病理提示真皮浅层、深层血管周围以及血管壁内见大量淀粉样物质沉积,刚果红染色阳性;⑤实验室检查示无肝、肾、心脏及骨髓受累,未合并骨髓瘤;⑥血清游离轻链组合:游离轻链 κ 正常,游离轻链 λ 异常升高, κ/λ 值明显下降,符合原发性系统性淀粉样变病的诊断。本例患者累及神经系统及皮肤黏膜最可能的机制是淀粉样蛋白沉积过程中造成神经纤维的牵拉及受压,导致神经纤维受损和淀粉样蛋白沉积于腕管屈肌肌腱周围;其血清轻链 λ 的升高可能与异常增殖的浆细胞产生免疫球蛋白轻链,被局部的吞噬细胞吞噬后处理及释放有关。

本例患者是以神经受损和皮肤黏膜症状为首发症状起病,无内脏损害,比较罕见。提示若患者有类似腕管综合征表现、巨舌、蜡样光泽丘疹或斑块时应予皮损组织病理检查,初筛本病,当患者出现严重的老年性紫癜或紫癜部位特殊时,也需行皮损组织病理检查排除本病^[13]。本病皮损还需与黏液性水肿性苔藓、类脂质蛋白沉积症及黄色瘤等鉴别。

AL型淀粉样变病患者预后差,目前尚无特效的治疗方法,需要早期诊断和及时治疗。本病的一线治疗方案:①BCD 化疗方案:静脉滴注硼替佐米 1.3 mg/m^2 +环磷酰胺 300 mg/m^2 +地塞米松 40 mg ,每周1次;②自体造血干细胞移植^[14]。BCD 方案在初治 AL 型淀粉样变病患者中血液学缓解率高达 90% ^[15],其有效性给初治及难治患者带来了希望。有研究发现接受自体造血干细胞移植的患者,当 $\text{NT-proBNP}<5\ 000\text{ ng/L}$ 时,其死亡率可显著降低^[16]。

参考文献

- [1] 梁宁,赵红磊,谢春丽,等.原发性系统性淀粉样变性1例[J].临床皮肤科杂志,2011,40(10):632-633.
- [2] ROMANA R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(9): 1460-1466.
- [3] 曾替伦,李雪博,尹钟平,等.系统性淀粉样变性累及心脏1例[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(12):1582-1583.
- [4] 樊璠,梁丹丹,吴燕. Castleman 病伴系统性淀粉样变性[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(2):196-200.
- [5] 张敏,何勤,余德厚,等.以皮疹为首表现的原发性系统性淀粉样变病1例[J].中国皮肤性病杂志,2010,24(5):466-467.
- [6] 张丽娟,姚晋,刑周雄,等.原发性系统性淀粉样变性病漏诊一例[J].海南医学,2021,32(5):672-673.
- [7] 赵卫华,尹瑶,姚奕斌,等.成人淀粉样变性85例临床分析[J].广西医科大学学报,2016,33(5):868-870.
- [8] 郑凌,樊蓉.13例原发性系统性淀粉样变性患者行自体外周造血干细胞采集的护理体会[J].实用临床医药杂志,2014,18(2):6-9.
- [9] MORIE G A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. Am J Hematol, 2014, 89(12): 1132-1140.
- [10] 张蕊娜,赵俊英.原发性系统性淀粉样变病研究进展[J].中华全科医师杂志,2011,10(12):882-883.
- [11] 中国系统性淀粉样变性协作组,国家肾脏疾病临床医学研究中心.系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2016,96(44):3540-3548.
- [12] PAOLO M, GIOVANNI P, GIAMPAOLO M. New concepts in the treatment and diagnosis of amyloidosis[J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(2): 117-127.
- [13] 周昆丽,蔡良奇,纪超,等.原发性 AL 型系统性淀粉样变性[J].临床皮肤科杂志,2019,48(4):231-232.
- [14] 王佳丽,李雅丽.原发性系统性淀粉样变性1例[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(10):806-808.
- [15] 路瑾,王辉,黄晓军.硼替佐米联合地塞米松、环磷酰胺治疗原发性系统性淀粉样变性疗效观察[J].中华血液学杂志,2013,34(4):345-348.
- [16] GERTZ M A, LACY M Q, DISPENZIERI A, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(4): 557-561.