

# 肝脏淀粉样变性6例临床分析 并文献复习

王闪闪, 赵素贤, 孔丽 (河北医科大学第三医院 中西医结合肝病科, 石家庄 050051)

**摘要:** 通过对6例经肝、肾组织学检查诊断为肝脏淀粉样变性患者的临床资料、实验室检查(肝功能、血脂、尿常规及血常规等)、肝脏超声和CT等影像学检查及肝肾组织病理学检查等进行回顾性分析, 以提高临床医师对肝脏淀粉样变性的认识。结果表明, 6例患者以乏力、腹胀、纳差等消化道症状为主, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GGT)显著升高; 部分患者表现为低白蛋白血症、高脂血症及蛋白尿, 血清可见M蛋白, 尿中可检出BJ蛋白。肝肾组织病理可见均染的粉红色物质沉积, 刚果红染色阳性。6例患者中4例为肝脏淀粉样变性合并肾淀粉样变, 其中2例患者同时合并多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)。提示肝脏淀粉样变性患者常合并其他器官受累, 临床表现多样, 误诊率高。肝肾组织学检查及特异性组织学染色(刚果红染色)有助于肝脏淀粉样变性的早期诊断。

**关键词:** 肝淀粉样变; 临床特点; 活组织检查; 误诊

## Clinical characteristics of 6 cases with hepatic amyloidosis and literature review

WANG Shan-shan, ZHAO Su-xian, KONG Li (Department of Traditional and Western Medical Hepatology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

**Abstract:** The clinical data, laboratory test (liver function, blood lipid, urine routine and blood routine), liver ultrasound, CT, and the pathological examination of liver and kidney of 6 cases with hepatic amyloidosis who were diagnosed by liver and kidney histology were analyzed retrospectively, so as to improve the understanding of clinical doctors on hepatic amyloidosis. The clinical manifestations of 6 patients included fatigue, abdominal distention and poor appetite, the level of alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GGT) were elevated significantly. Some patients showed hypoalbuminemia, hyperlipidemia and urinary protein, M protein could be detected in serum and BJ protein could be detected in urine. The histopathology of liver and kidney showed a large amount of pink material deposition and Congo red staining was positive. Four of the six cases had hepatic amyloidosis and renal amyloidosis, among whom 2 cases were with multiple myelomas (MM). Patients with hepatic amyloidosis often involved in other organs, with diverse clinical manifestations and high misdiagnosis rate. Liver and kidney histological examination and specific histologic staining (Congo red staining) can be used to diagnose liver amyloidosis in patients with high suspicion of liver amyloidosis and to prove guidance for clinical treatment.

**Key words:** Amyloidosis; Clinical manifestation; Biopsy; Misdiagnosis

淀粉样变是由多种原因导致的淀粉样物质在体内脏器细胞间的沉积, 致使受累脏器功能衰竭的一种临床综合征。淀粉样物质可沉积于心、肝、肾、脾、胃肠、肌肉及皮肤等局部或全身组织, 当淀粉样物质沉积于肝脏时, 称为肝淀粉样变, 其临床表现多样, 实验室及影像学检查缺乏特异性, 误诊率高。为提高对本病的认识, 对疾病进行早期诊

断, 减少误诊、漏诊, 延长患者生存期间, 现查阅相关文献并回顾河北医科大学第三医院近几年相关病例的特点, 总结如下。

## 1 病例资料

**1.1 一般资料** 2005年1月至2017年12月河北医科大学第三医院共收治肝脏淀粉样变患者6例, 其中男性3例, 女性3例; 年龄34~81岁, 中位年龄59岁。肝脏淀粉样变合并肾淀粉样变4例, 其中2例为肝脏、肾淀粉样变合并多发性骨髓瘤患者。

**1.2 临床表现** 临床以消化道症状表现为主, 均有乏

力、腹胀、纳差表现,持续3~48个月,平均15个月。其中2例伴有恶心、呕吐,1例伴有腹泻不适;4例患者体质量显著下降,最高者达20 kg;4例合并肾淀粉样变患者出现不同程度的双下肢水肿;另外有2例患者累及神经系统(1例出现声音嘶哑,考虑喉返神经受累;1例出现脚部麻木等表现,考虑末梢神经受累);4例合并有心脏受累表现(心脏超声示左心增大,左室壁增厚,左室舒张功能减低);4例查体可触及不同程度的肝脏肿大(肋下5~12 cm,剑突下11~18 cm),其中2例伴有轻到中度脾肿大。

**1.3 实验室检查结果** 6例患者的红细胞( $4.1 \times 10^{12}/L \sim 5.8 \times 10^{12}/L$ )和白细胞( $5.5 \times 10^9/L \sim 9.26 \times 10^9/L$ )均未见异常,血小板水平显著升高( $380 \times 10^9/L \sim 612 \times 10^9/L$ );4例患者红细胞沉降率升高,最高者达62 mm/h;血生物化学检查示6例患者血清AST、ALT正常或轻度升高,ALP、 $\gamma$ -GGT显著升高,1例患者ALP高达695 U/L、 $\gamma$ -GGT高达1152 U/L;4例患者血清白蛋白降低(20~34.8 g/L);4例合并肾淀粉样变患者中3例表现为高脂血症(TC 6.0~8.65 mmol/L, TG 0.74~3.64 mmol/L),伴尿蛋白(+~+++)、尿潜血(+~+++);2例患者血清免疫固定电泳发现M蛋白,尿免疫固定电泳发现BJ蛋白,骨髓象示骨髓细胞增生活跃,浆

细胞比例增高,活检提示浆细胞病,最后诊断为肝脏淀粉样变合并多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM);6例患者的甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒标志物均为阴性,自身免疫性肝病相关抗体及ENA多肽抗体均阴性,血铜蓝蛋白未见异常。

**1.4 影像学检查** 4例患者肝脏超声和CT示肝脏弥漫性增大,肝脏实质呈不均匀回声,3例患者肝脏组织回声细密,类似脂肪肝表现;1例患者肝脏实质不规则低密度影,肿瘤不排除;3例患者伴有腹水、静脉曲张等肝硬化门静脉高压表现;4例患者心脏彩色超声示左室壁增厚,二、三尖瓣少量反流,左室舒张功能减低;1例患者肠镜示横结肠息肉,慢性结肠炎。

**1.5 肝组织及肾组织活检** 6例患者均行肝组织病理检查,HE染色显示在肝窦周间隙、肝细胞间隙内可见大量均染的粉红色样物质沉积,刚果红染色可见大量橘红色物质沉积,肝细胞索受挤压、扭曲,数量减少;4例患者行肾组织病理检查,HE染色示肾小管基膜、肾间质及肾小血管见大量无结构、无细胞成分的粉红物质沉积,刚果红染色可见橘红色样物质沉积,见图1、图2。

**1.6 临床诊治过程** 3例患者于住院前因长期乏力、腹胀就诊,影像学检查提示肝脏体积增大,肝脏密度不规则减低,误诊为“脂肪性肝炎”,并长期治

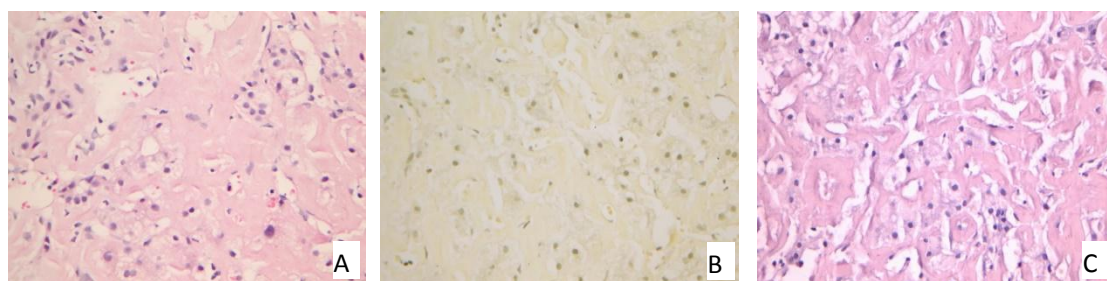


图1 肝脏淀粉样变患者肝组织病理

注: A. 肝窦内可见大量粉红色物质沉积(HE染色, 400 $\times$ ); B. 淀粉样物质(淡黄色)沉积于肝窦及窦周间隙(VG染色, 400 $\times$ ); C. 肝窦内、肝细胞间可见均染的橘红色样物质,刚果红染色阳性(刚果红染色, 400 $\times$ )

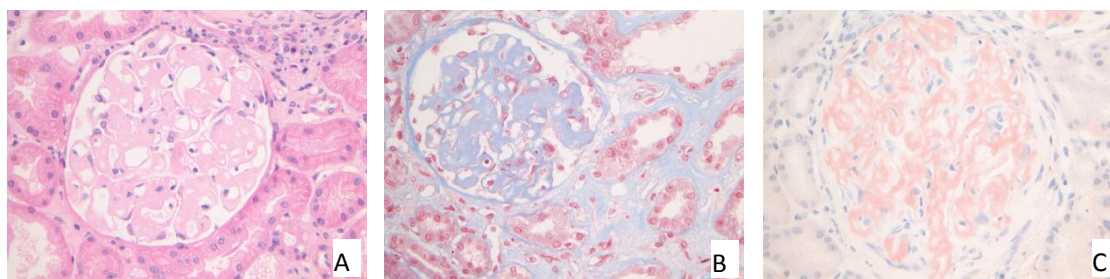


图2 肝脏淀粉样变患者肾组织病理检查

注: A. 肾小管基膜、肾间质及肾小血管见大量无结构、无细胞成分的粉红物质沉积(HE染色, 400 $\times$ ); B. 淀粉样物质(淡蓝色)沉积于肾小球内、系膜及肾间质的胶原纤维周围(Masson染色, 400 $\times$ ); C. 刚果红染色可见均染的橘红色样物质(刚果红染色, 400 $\times$ )

疗; 1例患者因恶心、呕吐等胃部不适, 行胃镜检查, 结果示“慢性非萎缩性胃炎”, 按照慢性胃炎治疗; 2例患者双下肢水肿, 查尿蛋白阳性、潜血阳性, 误诊为“肾炎”; 1例患者肝脏CT示肝脏多发异常密度影, 误诊为“肝癌”。

## 2 讨论

淀粉样变性是由多种病因诱导的由淀粉样物质异常沉积引起的一种少见疾病, 可浸润局部或全身多个器官, 导致器官结构和功能改变。虽然本病发病机制尚未有明确报道, 但可确定的是不溶性多纤维蛋白的异常折叠和沉积是导致器官功能障碍和衰竭的关键<sup>[1]</sup>。目前已发现至少25种不同异常蛋白质可导致淀粉样变性的发生<sup>[2]</sup>。根据发病机制的不同, 淀粉样变性可分为原发性、继发性、遗传性、多发性骨髓瘤伴发性及血液透析性5种类型<sup>[3]</sup>。

肝脏淀粉样变性较少见, 发病率为0.051‰~0.128‰<sup>[4]</sup>, 临床表现多样, 个体差异大, 缺乏特异性诊断指标, 易误诊。本文对这6例患者的临床特点进行了总结, 当出现以下情况时需考虑肝脏淀粉样变性的可能: ①患者常以乏力、腹胀、纳差、双下肢水肿、体重减轻等非特异症状就诊, 经多次就诊及对症治疗后症状不能缓解, 且进行性加重; ②查体触及肝脏明显肿大, 影像学亦提示肝脏增大, 密度不均匀, 回声致密, 排除酒精性肝病、脂肪肝、病毒性肝炎及自身免疫性肝炎等其他肝病; ③肝功能表现为ALP、 $\gamma$ -GGT显著升高, 但ALT、AST等酶学指标正常或轻度升高, 肝功能损伤程度与肝肿大程度不匹配<sup>[5]</sup>; 血小板有不同程度的升高(可能为淀粉样变性导致脾吞噬功能减弱所致)<sup>[6]</sup>; ④肝淀粉样变多数伴有肝外器官受累, 肾脏、心脏受累较常见。国外报道肾脏受累占30%<sup>[7]</sup>, 而国内报道中占50%<sup>[8]</sup>, 主要表现为大量蛋白尿、低蛋白血症和高脂血症等肾病综合征表现<sup>[9]</sup>, 易误诊为肾炎, 本研究中4例合并肾淀粉样变患者有上述典型表现。此外心脏亦常受累, 主要表现为右心功能衰竭, 超声心动图示心室壁及室间隔增厚, 左室舒张功能减低, 心肌回声增强(颗粒闪烁)、肢体导联低血压及假性梗死Q波为心脏淀粉样变性的典型心电图表现, 可同时伴有传导阻滞; 此外, 心脏延迟强化在心内膜及室间隔的颗粒状或斑片状延迟强化也有重要诊断价值<sup>[10-13]</sup>。本文中4例患者心脏彩色超声示左室壁增厚, 左室舒张功能减低, 但无心功能衰竭表现, 因未行心内膜活检, 故暂不能诊断心脏淀粉样变。提示我们如果出现以上表现时应高度警惕心脏淀粉样变的可能; ⑤MM并发淀

粉样变亦常见, 约10%~20%的MM合并有淀粉样变<sup>[14]</sup>。肝淀粉样变主要由单克隆免疫球蛋白在肝组织的过度沉积致病<sup>[15]</sup>, 与多发性骨髓瘤致病机制相同, 故需与其相鉴别, 骨髓穿刺活检有助于与其他血液疾病的鉴别<sup>[16]</sup>, 一般MM浆细胞比例>10%, 而淀粉样变性浆细胞比例较低。本文2例确诊为MM的患者, 因无法解释患者进行性腹胀、纳差、大量蛋白尿等临床表现, 经进一步穿刺活检确诊为MM合并肝肾淀粉样变, 提示临床医师当出现多脏器同时受累时应考虑淀粉样变性的可能。

肝组织病理活检仍是目前诊断肝脏淀粉样变性的金标准。光学显微镜下观察到HE染色呈粉红色, 刚果红染色呈橘红色的淀粉样物质时才可确诊为淀粉样变性。但穿刺活检有一定风险, 术后可能有出血现象, 甚至有致死的报道。淀粉样物质可沉积于肝血管壁, 使血管脆性增加, 且淀粉样纤维亦可与凝血因子X结合, 导致凝血功能的下降, 增加出血风险<sup>[17,18]</sup>。淀粉样变可同时累及多个器官组织, 因多器官活组织检查具有潜在的危险性, 最新国外指南尚不推荐多器官活组织检查, 应先对明显受影响的组织进行活检。当患者主要累及器官状况不允许时, 可通过皮肤、肠道黏膜、腹壁皮下脂肪及骨髓等较为安全的部位进行活检, 但敏感性较低, 即使结果阴性也不可排除淀粉样变, 对高度怀疑淀粉样变患者, 可对受影响器官进行进一步检查<sup>[18]</sup>。此外, 已有报道称可利用基因及蛋白组学对淀粉样变进行诊断, 但主要应用于科研, 临床应用尚不广泛<sup>[19]</sup>。本研究中有1例患者通过基因检测诊断为肝淀粉样变。

目前肝脏淀粉样变尚无特异性治疗方法, 治疗原则主要为干扰前体蛋白的产生; 其次, 也可通过增加前体蛋白的稳定性阻止其进一步转化为异常蛋白或直接破坏淀粉样纤维蛋白的稳定的结构, 从而减少对器官的进一步损伤<sup>[14,20]</sup>。近年来随着硼替佐米、地塞米松、环磷酰胺、来那度胺等新型化学治疗药物的出现, 为患者提供了更多的选择, 马法兰联合泼尼松治疗方案已不再是淀粉样变性的一线药物治疗方案<sup>[14]</sup>。对符合条件的患者, 自体干细胞移植也可成为一线治疗方案, 可显著降低短期病死率<sup>[21]</sup>, 有条件者可行肝移植。

肝脏淀粉样变性的预后极差, 主要取决于受累器官和治疗时机, 未经治疗患者的中位生存时间为10~14个月<sup>[22]</sup>; 若合并心脏受累, 平均生存期间约为6个月<sup>[23]</sup>。随着新治疗方案的应用, 5%~30%患者平均生存期可达10年甚至更长<sup>[24]</sup>。因此早期诊断及治疗可在一定程度上阻止器官的进行性恶化并防

止淀粉样物质在其他器官的进一步沉积<sup>[25,26]</sup>。本文1例行肝移植的患者预后较好;1例行马法兰联合泼尼松治疗的患者治疗1周后症状缓解;1例行硼替佐米联合地塞米松治疗的患者后因严重感染及消化道大出血死亡;其他患者因经济条件均予以对症支持治疗。

综上所述,肝脏淀粉样变性可为单器官受累,也可多个器官同时受累,且个体差异较大,临床表现无特异性,故常误诊、漏诊。通过总结及相关文献的学习,对不明原因的乏力、腹胀、肝肿大、大量蛋白尿、双下肢水肿、体重下降,肝功能ALP、 $\gamma$ -GGT指标异常升高,尤其多器官受累时,应考虑淀粉样变的可能,积极寻求组织病理学检查明确诊断,早诊断、早治疗,改善预后。

#### 参考文献

- [1] 姬蒙, 夏兴洲. 肝脏淀粉样变性六例临床病例分析[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(2): 109-112.
- [2] Picken MM. New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type[J]. Curre Opin Nephrol Hypertens, 2007, 16(3): 196-203.
- [3] 王玉明, 周黎行, 窦晓坛, 等. 原发性局限性胃肠道淀粉样变性1例并文献复习[J]. 胃肠病学, 2018, 23(4): 254-256.
- [4] Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy[J]. Hematology, 2010, 2010: 287-294.
- [5] 王亚东, 赵彩彦, 车洪浩, 等. 肝脏淀粉样变性12例临床及病理特点分析[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(10): 880-881.
- [6] 闫文姬, 罗小洋, 杨云生, 等. 7例肝脏淀粉样变性的临床分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(4): 339-341.
- [7] Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases[J]. Semin Hematoi, 1995, 32(1): 45-59.
- [8] 王士雯, 钱方毅. 老年心脏病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 625-630.
- [9] 陈惠萍. 肾淀粉样变性病理诊断的体会[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2005, 14(5): 433-435.
- [10] 马爱群, 吴格如. 心脏淀粉样变性诊断与治疗(附病例介绍与分析)[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(12): 1150-1152.
- [11] 赵平. 心脏超声在心脏淀粉样变中的应用[J]. 中西医结合心血管杂志, 2015, 3(33): 28-30.
- [12] 赵蕾, 田庄, 方全. 心肌淀粉样变性临床特点及影像学特征[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(11): 960-964.
- [13] Fontana M, Chung R, Hawkins PN, et al. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis[J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(2): 133-144.
- [14] 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): 3540-3547.
- [15] Wang YD, Zhao CY, Yin HZ. Primary hepatic amyloidosis: a mini literature review and five cases report[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(5): 721-727.
- [16] 张鑫, 马建飞, 王晓华, 等. 6例淀粉样变性性心肌病的临床特点分析[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2441-2443.
- [17] 范春蕾, 王征, 李磊, 等. 以巨肝为主要表现的原发性系统性淀粉样变1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1791-1793.
- [18] Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis[J]. Br J Haematol, 2015, 168(2): 207-218.
- [19] Piney JH, Hawkins PN. Amyloidosis[J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt 3): 229-241.
- [20] Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1): 1-12.
- [21] Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus statement[J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(8): 1054-1081.
- [22] Yim B, Kertowidjojo E, Zhang Y, et al. Poor outcomes in hepatic amyloidosis: a report of 2 cases[J]. Case Rep Oncol Med, 2016, 2016: 7625940.
- [23] 黄仲夏, 胡婉. 轻链淀粉样变性的诊治更新及存在的问题[J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, 27(2): 76-79.
- [24] Weiss BM, Wong SW, Comenzo RL. Beyond the plasma cell: emerging therapies for immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. Blood, 2016, 127(19): 2275-2280.
- [25] 匡爱霞, 王忠莉, 苟棋玲. 肝脏淀粉样变性一例误诊为自身免疫性肝病并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(9): 13-16.
- [26] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. Am J Hematol, 2016, 91(9): 947-956.

收稿日期: 2018-09-14

王闪闪, 赵素贤, 孔丽. 肝脏淀粉样变性6例临床分析并文献复习[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(2): 81-84.