

肝淀粉样变性的临床特点及随访

汤善宏, 曾维政, 吴晓玲, 秦建平, 陈易华, 程双平, 梁燕, 蒋明德

■背景资料

肝淀粉样变性是多系统淀粉样病变的一部分, 是由于特异性淀粉样糖蛋白沉积于多个组织器官细胞外组织中, 引起一组临床症候群, 淀粉样蛋白沉积于肝细胞间或网状纤维支架, 由于缺乏特异性临床症状及体征容易导致误诊。

汤善宏, 曾维政, 吴晓玲, 秦建平, 程双平, 蒋明德, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科 四川省成都市 610083
陈易华, 中国人民解放军成都军区总医院病理科 四川省成都市 610083

梁燕, 中国人民解放军成都军区总医院超声科 四川省成都市 610083

汤善宏, 主治医师, 医学博士, 主要从事肝脏疾病基础及临床研究。成都军区“十二五”计划面上基金资助项目, No. C14036
四川省卫生厅基金资助项目, No.120572

作者贡献分布: 本文设计由汤善宏、曾维政及程双平完成; 资料查阅、收集由汤善宏与吴晓玲完成; 临床治疗由曾维政、吴晓玲、程双平、秦建平及蒋明德完成; 病理诊断及资料提供由陈易华完成; 超声诊断及资料提供由梁燕完成; 汤善宏负责论文的撰写; 曾维政、吴晓玲及蒋明德负责论文的修改。

通讯作者: 曾维政, 主任医师, 硕士生导师, 610083, 四川省成都市金牛区蓉都大道270号, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科。zengweizheng@163.com

电话: 0288-6570745

收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-08-19

接受日期: 2014-09-15 在线出版日期: 2014-10-28

Hepatic amyloidosis: Clinical characteristics and follow-up

Shan-Hong Tang, Wei-Zheng Zeng, Xiao-Ling Wu, Jian-Ping Qin, Yi-Hua Chen, Shuang-Ping Cheng, Yan Liang, Ming-De Jiang

Shan-Hong Tang, Wei-Zheng Zeng, Xiao-Ling Wu, Jian-Ping Qin, Shuang-Ping Cheng, Ming-De Jiang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chengdu Military Region of PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Yi-Hua Chen, Department of Pathology, General Hospital of Chengdu Military Region of PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Yan Liang, Department of Ultrasound, General Hospital of Chengdu Military Region of PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Supported by: “Twelve-Five” Grant of Chengdu Military Region, No. C14036; Sichuan Province Health Department Grant, No.120572

Correspondence to: Wei-Zheng Zeng, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chengdu Military Region of PLA, 270 Rongdu Avenue, Jinniu District, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. zengweizheng@163.com

Received: 2014-06-21 Revised: 2014-08-19

Accepted: 2014-09-15 Published online: 2014-10-28

Abstract

AIM: To summarize the clinical features and outcomes of patients with hepatic amyloidosis to improve its diagnosis and treatment and decrease the misdiagnosis rate.

METHODS: A total of 4 patients who were diagnosed with hepatic amyloidosis at General Hospital of Chengdu Military Region were retrospectively analyzed in terms of clinical features, laboratory tests, liver biopsy, treatment and follow-up data.

RESULTS: All the 4 patients had hepatomegaly, increased ALP and γ -glutamyl transferase, and some patients had decreased serum albumin, proteinuria and hyperlipidemia. The liver biopsy pathology showed significant amyloid deposition between hepatocytes and mesh scaffolds. After oral steroids and symptomatic treatment, all patients had improved symptoms and were discharged. During follow-up, two patients died because of liver function failure, and 1 patient died due to kidney function failure.

CONCLUSION: Hepatic amyloidosis is a rare disease, which can be diagnosed by liver biopsy pathology. Steroid hormone drugs can temporarily control the disease, although the prognosis is still poor.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Amyloidosis; Hepatomegaly; Portal hypertension; Follow-up

Tang SH, Zeng WZ, Wu XL, Qin JP, Chen YH, Cheng SP, Liang Y, Jiang MD. Hepatic amyloidosis: Clinical characteristics and follow-up. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(30): 4634-4637 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4634.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i30.4634>

摘要

目的: 通过对中国人民解放军成都军区总医院确诊为肝淀粉样变性患者临床特点、治疗及随访资料总结分析, 以提高对本病的了解, 从而减少误诊率。

方法: 回顾性分析中国人民解放军成都军区总医院收治的4例肝淀粉样变性患者临床、实验室检查、肝脏穿刺活检病理学、治疗及随访资料。

■同行评议者

王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病肝胆外科; 戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

结果: 4例患者均有肝肿大, 碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰基转移酶明显升高, 部分患者血清蛋白降低, 蛋白尿及高脂血症。肝脏穿刺活检染色示肝细胞及网状支架间见大量粉红色淀粉样物质沉积。经口服激素及对症治疗后均出院, 随访2例患者因肝功衰竭、1例因肾功能衰竭死亡。

结论: 肝淀粉样变性为临床罕见疾病, 需经肝穿刺活检可确诊。患者经对症治疗后病情好转, 激素药物可暂时控制病情, 但患者预后不良。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 淀粉样变性; 巨型肝; 门静脉高压; 随访

核心提示: 本文总结4例肝淀粉样变性患者临床特点及随访, 所有患者均有肝大、血清碱性磷酸酶及 γ -谷氨酰基转移酶明显升高, 激素及对症治疗症状缓解, 但预后仍较差。今后临床遇到不明原因肝大应尽早行肝脏穿刺病理活检。

汤善宏, 曾维政, 吴晓玲, 秦建平, 陈易华, 程双平, 梁燕, 蒋明德. 肝淀粉样变性的临床特点及随访. 世界华人消化杂志 2014; 22(30): 4634-4637 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4634.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i30.4634>

0 引言

肝淀粉样变性是一种罕见的临床疾病, 他一般是全身多系统淀粉样病变的一部分, 是由于特异性淀粉样糖蛋白沉积于多个组织器官细胞外组织中, 引起一组临床症候群, 其侵袭肝脏相对较少, 淀粉样蛋白沉积于肝细胞间或网状纤维支架^[1], 由于缺乏特异性临床症状及体征容易导致误诊, 目前国内、外报道病例数不多, 本文将对中国人民解放军成都军区总医院收治确诊为肝淀粉样变性4例患者临床特点、治疗及随访进行分析, 使大家更多认识该疾病, 以后遇到类似疾病尽早行肝穿刺以利于疾病诊断及治疗。

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国人民解放军成都军区总医院2006-02/2014-05收治诊断为肝淀粉样变性4例患者, 男3例, 女1例, 年龄: 45-58岁, 平均年龄51.0岁 \pm 5.4岁。所有患者均在中国人民解放军成都军区总医院住院治疗, 并首次被诊断为肝淀粉样变性。

1.2 方法

1.2.1 实验室、病理检查: 所有患者实验室、病

理检查均在中国人民解放军成都军区总医院完成, 实验室检查在检验科完成, 在超声科均经B超引导下进行肝或肾穿刺, 病理科进行切片、HE染色及特异性组织学染色。

1.2.2 观察指标与随访: 记录患者性别、年龄、肝功能相关血清学指标、病理学指标。患者出院后随访以门诊回诊、病案查阅或电话联系。

2 结果

2.1 患者一般资料 4例患者既往均无明确肝脏病史, 其中一位男性患者有长期饮酒史, 实验室检查均排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎, 自身抗体及抗核抗体均为阴性; 其中3例因现皮肤、巩膜黄染、腹胀、纳差、乏力、消瘦等腹水症状就诊, 均反复辗转多家医院, 被误诊为不明原因肝硬化、布加综合征或肝癌等, 治疗效果不佳转入中国人民解放军成都军区总医院消化内科, 另外1例因体检发现肝、肾功异常首次就诊。4例患者均未发现自身免疫病、慢性感染或其他相关疾病, 无家族遗传史, 因此诊断为原发性肝淀粉样变性。所有患者均有肝大, 最大患者肝下缘距肋缘7 cm, 剑突下10 cm, 肝脏最小患者肋缘下可触及肝下缘; 其中2例患者合并轻、中度脾大, 另外2例脾脏未见明显异常。

2.2 患者实验室检查结果 所有4例患者均有明显血清碱性磷酸酶及 γ -谷氨酰基转移酶明显升高, 碱性磷酸酶最低301.3 IU/L, 最高1158.4 IU/L, 平均625.0 IU/L \pm 395.2 IU/L; γ -谷氨酰基转移酶最低值为521.6 IU/L, 最高值为1409.7 IU/L, 平均值为790.85 IU/L \pm 415.4 IU/L; 2例轻微谷草转氨酶升高(55.4 IU/L及67.2 IU/L); 3例血清白蛋白降低, 分别为24、33、36 g/L; 3例尿素氮升高, 分别为31.78、26.3、17.8 mmol/L; 3例血清肌酐升高, 分别为157、257、178 μ mol/L; 1例血尿酸增高(630.30 μ mol/L)。

2.3 病理学检查 4例患者均行超声引导下肝穿刺活检, 2例经HE染色(hematoxylin-eosin staining)可见肝细胞及网状支架间见大量淀粉样物质沉积, 肝细胞萎缩, 局部肝细胞消失, 细胞排列混乱, 为典型肝脏淀粉样变性(图1A), 另外2例加刚果红染色示阳性, 橙红色物质沉积于肝板周围(图1B)。4例患者均被病理确诊为肝淀粉样变性。

2.4 治疗及随访 患者经腹腔穿刺引流、保肝、利尿等对症处理, 以及口服泼尼松后症状缓解后出院。电话随访其中1例患者出院后1 mo因肝功能衰竭死亡, 1例出院后8 mo因肝功能衰竭死

■研发前沿

目前国内、外报道病例数不多, 治疗效果欠佳, 临床诊治经验有待进一步交流。

■相关报道

肝淀粉样变性缺乏特异性临床表现, 目前国外有关肝淀粉样病变案报道多达500篇, 但国内肝淀粉样变性病例报道不到100例, 最多报道的为中国人民解放军总医院消化内科闫文姬等报道7例, 及吉林大学第一医院胡玉琳等报道4例。

■创新盘点

4例患者均有肝大,最大患者肝下缘距肋缘7 cm,剑突下10 cm,病理活检确诊。发现所有患者均有肝大、血清碱性磷酸酶及 γ -谷氨酰基转移酶明显升高显著特点。

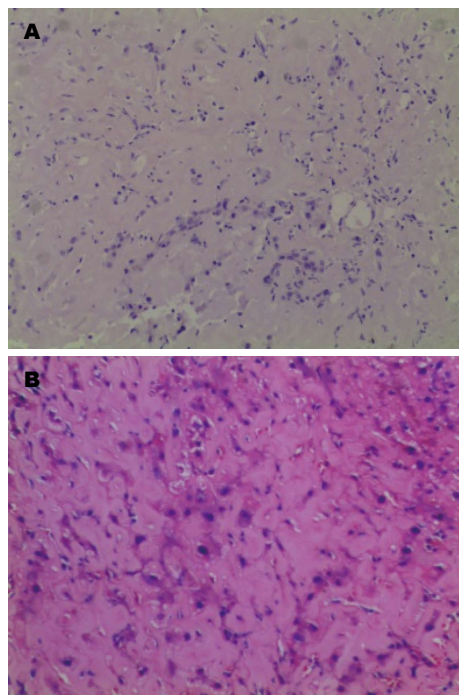


图1 肝穿刺活检病理检查($\times 200$)。A: HE染色; B: 刚果红染色。

亡,1例出院后12 mo因肾功能衰竭死亡,另外1例已出院1 mo,口服泼尼松维持治疗,目前情况尚可。

3 讨论

淀粉样变性是一种不明原因全身多系统淀粉样糖蛋白沉积,导致器官功能受损的一组临床症候群,肝脏是淀粉样变性侵袭靶器官之一,往往患者出现肝肿大后才进行肝脏穿刺病理活检诊断明确,因此患者预后较差,少数患者可出现黄疸、皮肤瘙痒等症状^[2],但多数由于其临床表现缺乏特异性,临床医师对该病认识不足,导致肝淀粉样变性被误诊为原发性硬化性胆管炎^[3]、肝硬化及肝癌等,目前国外有关肝淀粉样病变案报道多达500篇,但国内肝淀粉样变性病例报道不到100例,最多报道的为中国人民解放军总医院消化内科闫文姬等报道7例^[4],及吉林大学第一医院胡玉琳等报道4例^[5]。其原因可能是由于国外肝脏穿刺较为普及。

中国人民解放军成都军区总医院从2006年起至今一共诊断4例肝淀粉样变性患者,这4例患者均有肝大,最大患者肝下缘距肋缘7 cm,剑突下10 cm,该患者伴有高尿酸血症,这与文献报道肝大是淀粉样变性重要特点之一相符合^[6,7],由于患者不能及时得到诊断及治疗,长时间淀粉样糖蛋白沉积,导致肝脏明显增大时才接受

肝穿刺病理活检,本文描述的4例患者均为中国人民解放军成都军区总医院开展肝穿刺病理活检术后诊断,在开展这项检查之前可能存在部分患者被误诊,或未明确诊断而死亡。四位患者均有血清碱性磷酸酶及 γ -谷氨酰基转移酶明显升高显著特点,这些特点与文献报道基本一致^[4,5]。本组4例患者中,有3例均死亡,其中2例因肝功能衰竭死亡,这与文献报道肝衰竭是患者死亡原因主要原因之一相一致^[8,9]。另外,据国对超过20年多达近百例肝淀粉样变性患随访分析发现,患者的预后较差,中位生存期仅8.5-14.0 mo^[10,11],本组患者中3例患者确诊后1年内死亡,另外1例患者刚被诊断明确1 mo,经治疗后症状好转出院,我们将进一步对该患者加强随访,并将致力于提高该类患者治疗效果及预后生存而努力。

另外,4例患者肝功能异常不是很明显,与肝巨大等特征不相符合,据研究报道,由于淀粉样蛋白的沉积会增加肝实质的刚性,因此肝淀粉样变性可导致肝脏硬度变大,而对肝功能影响相对较小^[12],Janssens等^[13]报道2例肝淀粉样变性患者,肝瞬时弹性成像发现这两位患者肝脏硬度明显增高;Loustaud-Ratti等^[14]报道,FibroScan检测肝脏硬度能够使肝淀粉样变性肝硬化相鉴别,当肝脏硬度 >17.3 kPa时对于淀粉样变性有一定的诊断价值,因此对于发现肝硬度与临床表现不一致时建议及时肝脏穿刺病理活检。这些研究表明,肝淀粉样变性患者肯定存在其特异性检测指标及方法,尚需进一步深入研究发现。对于肝淀粉样变性目前尚无特效治疗方法,可通过减少前体蛋白的合成和对症支持治疗^[15,16]。间歇马法兰和强的松治疗可改善患者肝、肾功能,肝体积的减少,化疗能阻止组织中的淀粉样蛋白的沉积,改善原发性淀粉样变性的预后^[17]。干细胞移植对可明显肝淀粉样变性患者血清学指标^[18],Katoh等^[19]报道对1例52岁肝淀粉样变性患者进行干细胞移植后获得较好疗效,患者血清学应答较好。大剂量马法兰化疗联合自体外周血干细胞移植可对全身性淀粉样变性病患者血清学生化改善及延长患者存活时间^[20]。

总之,本文报道了中国人民解放军成都军区总医院4例诊断为肝淀粉样变性患者临床特点及随访资料,发现所有患者均有肝大、血清碱性磷酸酶及 γ -谷氨酰基转移酶明显升高显著特点,患者经口服激素及对症治疗症状缓解,但预后仍较差。今后临床遇到不明原因肝大、

■应用要点

今后临床遇到不明原因肝大、肝硬度与临床表现不一致时应尽早行肝脏穿刺病理活检,以让患者尽早诊断及治疗。

肝硬度与临床表现不一致时应尽早行肝脏穿刺病理活检, 以让患者尽早诊断及治疗。

4 参考文献

- Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24-29 [PMID: 11454373 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)05252-1]
- 鲍旭丽, 田洲, 陈庆峰, 李丽, 张蕾, 闫军. 以黄疸为特征的原发性干淀粉样变性1例报告. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 943-944
- Hirano K, Ikemura M, Mizuno S, Tada M, Isayama H, Watanabe T, Saito T, Kawahata S, Uchino R, Hamada T, Miyabayashi K, Sasaki T, Kogure H, Yamamoto N, Sasahira N, Koike K, Fukayama M, Sugawara Y, Kokudo N. Two cases with hepatic amyloidosis suspected of having primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Res* 2013; 43: 911-916 [PMID: 23675805 DOI: 10.1111/hepr.12034]
- 闫文姬, 罗小洋, 杨云生, 郭明洲. 7例肝淀粉样变性的临床分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 339-341
- 胡玉琳, 潘煜, 辛桂杰, 刘树军, 王银萍. 4例肝淀粉样变性的临床特点和分析. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 65-67
- Son RC, Chang JC, Choi JH. Primary hepatic amyloidosis: report of an unusual case presenting as a mass. *Korean J Radiol* 2011; 12: 382-385 [PMID: 21603298 DOI: 10.3348/kjr.2011.12.3.382]
- Wee JW, Jeong SW, Jang JY. Hepatic amyloidosis presenting as a large hepatic mass. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: e73-e74 [PMID: 22642954 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.014]
- Hung HH, Huang DF, Tzeng CH, Su CH, Su TP, Chen HC, Tsay SH, Lin HC, Wu JC, Lee SD, Su CW. Systemic amyloidosis manifesting as a rare cause of hepatic failure. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 161-165 [PMID: 20231002 DOI: 10.1016/S1726]
- Güllü BE, Hatemi I, Ozbay G, Tüzüner N, Sonsuz A. A rare case of primary systemic amyloidosis presenting with hepatic failure. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 113-114 [PMID: 21480129]
- Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 291-298 [PMID: 14530778]
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997; 25: 118-121 [PMID: 8985276 DOI: 10.1002/hep.510250122]
- Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepat Med* 2010; 2: 49-67 [PMID: 24367208]
- Janssens F, Spahr L, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Bihl F. Hepatic amyloidosis increases liver stiffness measured by transient elastography. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 52-54 [PMID: 20458851]
- Loustaud-Ratti VR, Cypierre A, Rousseau A, Yagoubi F, Abraham J, Fauchais AL, Carrier P, Lefebvre A, Bordessoule D, Vidal E, Sautereau D, Jaccard A. Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool. *Amyloid* 2011; 18: 19-24 [PMID: 21219116 DOI: 10.3109/13506129.2010.543443]
- Sattianayagam PT, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 608-617 [PMID: 19724253 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.147]
- Qu Z, Liu G, Wang HY. The pathogenesis of amyloidosis and the therapeutic prospect. *Chin J Intern Med* 2008; 47: 165-167
- Bradstock K, Clancy R, Uther J, Basten A, Richards J. The successful treatment of primary amyloidosis with intermittent chemotherapy. *Aust N Z J Med* 1978; 8: 176-179 [PMID: 277166 DOI: 10.1111/j.1445-5994.1978.tb04507.x]
- Kumar KS, Lefkowitz J, Russo MW, Hesdorffer C, Kinkhabwala M, Kapur S, Emond JC, Brown RS. Successful sequential liver and stem cell transplantation for hepatic failure due to primary AL amyloidosis. *Gastroenterology* 2002; 122: 2026-2031 [PMID: 12055607 DOI: 10.1053/gast.2002.33648]
- Kato N, Matsushima A, Kurozumi M, Matsuda M, Ikeda S. Marked and rapid regression of hepatic amyloid deposition in a patient with systemic light chain (AL) amyloidosis after high-dose melphalan therapy with stem cell transplantation. *Intern Med* 2014; 53: 1991-1995 [PMID: 25175136]
- Girnius S, Seldin DC, Skinner M, Finn KT, Quillen K, Doros G, Sanchirawala V. Hepatic response after high-dose melphalan and stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis associated liver disease. *Haematologica* 2009; 94: 1029-1032 [PMID: 19454500 DOI: 10.3324/haematol.2008.001925]

同行评价

本文较为详细论述了肝淀粉样变性的临床特点, 对临床上进一步认识肝淀粉样变性的发生发展过程, 避免误诊误治, 有一定意义。

编辑 韦元涛 电编 闫晋利

