

原发性喉淀粉样变性1例并文献复习

王崑宇, 王吉波*

青岛大学附属医院风湿免疫科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年2月16日; 录用日期: 2022年3月9日; 发布日期: 2022年3月21日

摘要

原发性喉淀粉样变性是罕见的局部淀粉样变性, 病因及发病机理尚不完全明确, 其临床症状缺乏特异性。本文报道了我院收治的1例原发性喉淀粉样变性患者的诊疗经过及临床病理特点, 结合文献复习, 以提高对该病诊疗的认识。

关键词

淀粉样变性, 喉疾病, 临床诊治

Primary Laryngeal Amyloidosis: One Case Report and Literature Review

Kunyu Wang, Jibo Wang*

Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 16th, 2022; accepted: Mar. 9th, 2022; published: Mar. 21st, 2022

Abstract

Primary laryngeal amyloidosis is a rare localized amyloidosis. The etiology and pathogenesis of primary laryngeal amyloidosis are not completely clear, and its clinical manifestations are not specific. This article reports the diagnosis, and treatment process and clinicopathological characteristics of a patient with primary laryngeal amyloidosis admitted to our hospital. Combined with literature review, we discussed the case to improve our understanding of the diagnosis and treatment of the disease.

*通讯作者 Email: wangjibo2005@126.com

Keywords

Amyloidosis, Laryngeal Disease, Clinical Diagnosis and Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 临床资料

患者女性, 49 岁, 因“声音嘶哑 1 年”于 2019 年 11 月就诊, 该患者于 1 年前出现进行性声音嘶哑, 入院后行颈部 CT 增强扫描提示双侧声带前部软组织影增厚, 呈结节状凸起, 增强扫描未见明显强化(图 1)。电子喉镜见双侧声带充血, 双侧声带前端肿物, 声带运动正常, 但闭合不全(图 2)。全身系统检查未见其他明显异常。初步诊断为声带息肉, 行全身麻醉支撑喉镜下 CO₂ 激光息肉切除术, 术后病理诊断: 符合喉息肉, 伴淀粉样物沉积及钙化形成。临床出院诊断为喉淀粉样变性。术后患者声嘶症状较前好转, 但术后未行规律复查。2021 年 8 月患者再次因“声嘶半年”就诊入院, 电子纤维喉镜提示双侧喉室带、喉室、会厌结节上方黄色病变, 双侧喉室带带前端稍粘连, 双侧声带光滑、活动好(图 3)。再次行支撑喉镜下 CO₂ 激光喉室带肿物切除术。术后病理提示: 粘膜组织慢性炎症, 伴间质淀粉样变性(图 4); 刚果红

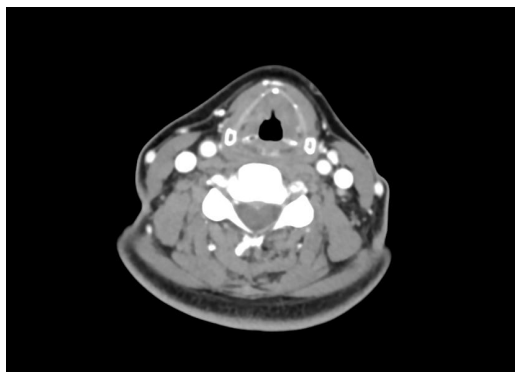


Figure 1. Enhanced CT scan of the neck: The soft tissue shadows in the anterior part of the bilateral vocal cords were thickened and raised nodularly

图 1. 颈部 CT 增强扫描提示: 双侧声带前部软组织影增厚, 呈结节状凸起



Figure 2. Preoperative electronic fiberoptic laryngoscopy: Polypoid neoplasms were seen at the anterior end of bilateral vocal cords

图 2. 术前电子纤维喉镜检查提示: 双侧声带前端可见息肉样新生物



Figure 3. (a) (b) Electronic fiberoptic laryngoscope: Yellow amyloidosis above the bilateral ventricular zone, laryngeal chamber, and epiglottis tubercle, and the front end of the bilateral ventricular zone is slightly adherent

图 3. (a) (b) 电子纤维喉镜提示: 双侧室带、喉室、会厌结节上方淀粉样变, 色黄, 双侧室带前端稍粘连

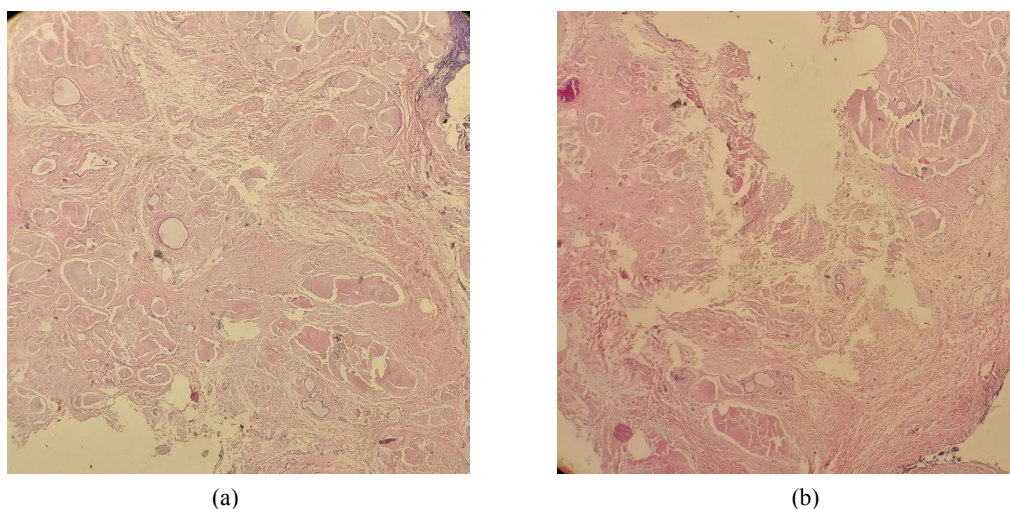


Figure 4. (a) (b) Pathological diagnosis: (Ventricular mass) mucosal tissue showed chronic inflammation with interstitial amyloidosis

图 4. (a) (b) 病理诊断提示: (室带肿物) 粘膜组织呈慢性炎症, 伴间质淀粉样变性

染色阳性, 偏振光下观察呈“苹果绿”双折射。术后病理诊断: 喉淀粉样变性。术后患者声音嘶哑略有好转, 但后期随时间而逐渐加重, 就诊于风湿免疫科, 完善免疫相关检查。免疫检验结果: 抗核抗体滴度 1:100, ENA 抗体谱正常; 免疫球蛋白及免疫球蛋白 κ 、 λ 链无异常。考虑局部喉淀粉样变性可能为免疫炎症所致, 给予醋酸泼尼松、吗替麦考酚酯治疗, 已随访 6 月, 声嘶症状缓解。

2. 讨论

淀粉样变性是一组体内可溶性浆蛋白发生错误折叠、聚集, 形成纤维状淀粉样物质, 在细胞外沉积为特征的一组罕见良性病变, 该病最早于 1851 年由 Virchow 报道[1]。淀粉样变性根据病变累及范围和部位, 可分为全身性和局部性淀粉样变性。根据淀粉样物质成分, 可分为系统性轻链型淀粉样变性(light-chain amyloidosis, AL)、淀粉样 A 蛋白型淀粉样变性(serum amyloid A, SAA)、遗传性淀粉样变性如转甲状腺素蛋白相关性(transthyretin)等[2]。

全身性与局部性淀粉样变性的病因及发病机制可能不尽相同。全身性淀粉样变性可能与潜在的系统性疾病导致可溶性前蛋白异常合成有关,经酶水解代谢后发生折叠错误,这些异常蛋白产物聚合形成淀粉样纤维,并在与之亲和的组织或器官中沉积[3]。B淋巴细胞增殖性疾病、自身免疫性疾病、慢性系统性炎症疾病如类风湿关节炎均可发生全身性淀粉样变性[4][5]。而局部性淀粉样变性目前较为认可的机制为“单克隆浆细胞学说”[6],即局部粘膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)中良性B淋巴细胞慢性长期刺激(如局部损伤、炎症、吸烟或发音方式不当)作用下,B淋巴细胞调控异常而演变为单克隆浆细胞群,产生大量免疫球蛋白而不能被及时清除,进而导致局部淀粉样变性。此外,Westermark等[7]发现局部淀粉样物质中存在大量巨噬细胞,推测巨噬细胞在免疫球蛋白轻链错误折叠形成淀粉样原纤维中发挥重要作用,提示局部免疫炎症在局部性淀粉样变性发生中起到一定作用。

喉部是局部性淀粉样变性最常见受累部位之一,约占局部性淀粉样变性14%~15% [7],临床表现通常为声音嘶哑、异物感、吞咽或呼吸困难,但部分患者无明显症状。喉淀粉样变性诊断“金标准”为组织病理学检查,即刚果红染色后在偏振光显微镜下呈典型的“苹果绿”样双折射[8]。所有局部喉淀粉样变性患者,必须排除全身性淀粉样变性喉部受累的可能,临床上常进行其他辅助检查如血液学检查、血液临床免疫学检查、尿液免疫球蛋白轻链检测、系统影像学如CT、MRI等检查除外全身性淀粉样变性存在,并有助于疾病早期发现、疗效观测及病情复发监测。

原发性局部喉淀粉样变性目前可视为喉部良性肿瘤的一种,临床上常需要与喉部恶性肿瘤相鉴别。赵素萍[9]研究总结,病程上,局部喉淀粉样变性多隐匿起病,慢性进展,病程较长;病变部位上,区别于喉部恶性肿瘤,局部喉淀粉样变性不引起声带固定,且不伴有周围淋巴结转移。此外,局部喉淀粉样变性因蛋白质沉着,在CT检查可表现出散在分布、密度较低的沙粒样钙化,这种影像特征表现同样是与喉部恶性肿瘤鉴别特点[10]。

原发性局部喉淀粉样变性缺乏特异性治疗方法,目前通过手术治疗,切除病灶减轻症状,是局部喉淀粉样变性的首选治疗方法,手术方式包括支撑喉镜下切除、喉裂开术、激光或冷刀切除术等[11]。然而,由于喉部特殊的解剖结构,对多病灶患者而言,术后难以避免遗留微小病灶,反复手术导致疤痕。因此,对病变范围广泛、发展迅速、反复发作及手术治疗后效果不佳甚至不能手术的患者,结合放疗或免疫抑制剂治疗或许能使其获益[12]。吗替麦考酚酯(Mycophenolate Mofetil, MMF)作为一类新型免疫抑制剂目前广泛应用于移植排斥反应的预防及多种自身免疫性疾病的治疗。口服MMF后可迅速被吸收,并水解生成活性代谢产物霉酚酸(Mycophenolic acid, MPA)。MPA选择性抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶,进而抑制鸟嘌呤核苷从头合成途径影响DNA复制,T、B淋巴细胞高度依赖鸟嘌呤核苷从头合成的DNA复制且一定浓度的MMF仅影响T、B淋巴细胞的增殖,而不影响其他细胞的核酸代谢,因而MMF是T、B淋巴细胞高度选择性免疫抑制剂[13],为应用MMF治疗局部性淀粉样变性提供了理论基础。本文用小剂量激素联合MMF进行抗炎免疫抑制治疗,近期取得较好的效果,以后对患者长期随访,观察其长期效果。

原发性局部喉淀粉样变性进展缓慢,在目前国内外[14][15]研究中,局部性病变演变为全身性系统性淀粉样变性的病例罕见,因此对部分无症状患者可暂不给予治疗。但本例患者手术后1年再次复发,且病变范围从双侧声带扩大到双侧室带、会厌结节,是否会进一步发展为全身系统性淀粉样变性仍需随访观察。期望长期应用小剂量激素联合MMF,病情得到控制发展,从而为手术、放疗治疗不佳、甚至不能耐受手术及放疗的局灶性淀粉样变性患者,提供新的选择。

3. 结论

原发性喉淀粉样变性相对少见,临床表现缺乏特异性,可经过组织病理检查明确诊断。目前手术仍是局部喉淀粉样变性的主要治疗方法,但对于病变反复发作、快速进展的患者,应用免疫抑制治疗可能

有助于降低复发风险、减缓病情进展, 使患者长期获益。

声 明

我科已告知患者所发表的相关文章内会隐去其个人信息, 但会交代整个发病过程及治疗转归, 患者表示知情同意并签署知情同意书。

参考文献

- [1] Pribitkin, E., Friedman, O., O'Hara, B., *et al.* (2003) Amyloidosis of the Upper Aerodigestive Tract. *Laryngoscope*, **113**, 2095-2101. <https://doi.org/10.1097/00005537-200312000-00007>
- [2] Perfetto, F., Moggi-Pignone, A., Livi, R., Tempestini, A., Bergesio, F. and Matucci-Cerinic, M. (2010) Systemic Amyloidosis: A Challenge for the Rheumatologist. *Nature Reviews Rheumatology*, **6**, 417-429. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.84>
- [3] Sipe, J.D., Benson, M.D., Buxbaum, J.N., Ikeda, S.I., Merlini, G., Saraiva, M.J. and Westermark, P. (2016) Amyloid Fibril Proteins and Amyloidosis: Chemical Identification and Clinical Classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*, **23**, 209-213. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1257986>
- [4] 赵亮. AA 型淀粉样变性的研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(1): 69-74.
- [5] 于澈, 赵雪, 王荣. 175 例淀粉样变性患者临床特点及预后分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 224-228.
- [6] Berg, A.M., Troxler, R.F., Grillone, G., Kasznica, J., Kane, K., Cohen, A.S. and Skinner, M. (1993) Localized Amyloidosis of the Larynx: Evidence for Light Chain Composition. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, **102**, 884-889. <https://doi.org/10.1177/000348949310201112>
- [7] Westermark, P. (2012) Localized AL Amyloidosis: A Suicidal Neoplasm? *Uppsala Journal of Medical Sciences*, **117**, 244-250.
- [8] 涂贵兰. 两种刚果红染色方法的比较[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(11): 1309-1310.
- [9] 赵素萍. 广泛性喉淀粉样变与喉恶性肿瘤(附 7 例报告) [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 1997(2): 37-38.
- [10] Reece, D.E., Hegenbarf, U., Sanehorawala, V., *et al.* (2011) Efficacy and Safety of Once—Weekly and Twice-Weekly Bortezomib in Patients with Relapsed Systemic AL Amyloidosis: Results of a Phase 1/2 Study. *Blood*, **118**, 865-873. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-334227>
- [11] 郭志华, 崔鹏程, 赵大庆, 梁乐平, 王薇. 原发性喉淀粉样变性 4 例及文献回顾[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(1): 76-79.
- [12] Bertelsen, C., Chadwick, K., Holland, J., *et al.* (2021) Long-Term Follow-Up after Radiation Therapy for Laryngeal Amyloidosis. *Laryngoscope*, **131**, 1810-1815. <https://doi.org/10.1002/lary.29061>
- [13] Haneda, M., Owaki, M., Kuzuya, T., *et al.* (2014) Comparative Analysis of Drug Action on B-Cell Proliferation and Differentiation for Mycophenolic Acid, Everolimus, and Prednisolone. *Transplantation*, **97**, 405-412.
- [14] Harris, G., Lachmann, H., Hawkins, P., *et al.* (2021) One Hundred Cases of Localized Laryngeal Amyloidosis—Evidence for Future Management. *Laryngoscope*, **131**, E1912-E1917. <https://doi.org/10.1002/lary.29320>
- [15] 杨启梅, 常会敏, 李世东, 刘晖, 张文. 原发性喉淀粉样变性的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(4): 431-434.