

• 论著·研究报告 •

膀胱软斑症 1 例报告并文献复习

张俊峰^{1,2} 王涛^{1,2} 郭小林¹ 饶可¹ 蔡阳^{1,2} 彭炜^{1,2}

[摘要] 目的:提升临床对罕见病膀胱软斑症的认识和探讨对该病诊断治疗方法。方法:通过报告本院收治的 1 例膀胱软斑症的临床资料、诊治经过,结合国内外文献资料对该病予以讨论,分析该病可能存在的病因,常见的临床表现、诊断方法以及治疗方法的合理选择。结果:经膀胱病损部分电切术+抗生素+膀胱灌注(膀胱黏膜保护剂)治疗,已无明显血尿,尿路刺激征明显改善。嘱患者出院后定期复查尿常规、尿液细菌培养,必要时复查膀胱镜检。结论:膀胱软斑症确诊有赖于膀胱镜活组织病理检查;治疗以长期敏感抗生素为主,手术、免疫疗法也是重要的治疗手段,必要时行联合治疗可以取得更为理想的治疗效果。

[关键词] 膀胱软斑症;血尿;尿路刺激征;M-G 小体

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.12.019

[中图分类号] R694 [文献标识码] A

膀胱软斑症(malakoplakia of urinary bladder, MUB)为起源于膀胱黏膜的慢性炎症性肉芽肿病变,病因和发病机制尚未明确,其病理特点为形成特异性 Michaelis-Gutmann 小体(M-G 小体)。由于膀胱软斑症是极为罕见的病例,临床认识和诊治都不是很充分,为提高临床对于膀胱软斑症诊断治疗的认识,现报告我院收治 1 例膀胱软斑症病例并就该病结合文献报道进行讨论分析。

1 病例报告

患者,男,44 岁,因“发现肉眼血尿 2 月余”入院;患者自诉 2 个月前无明显诱因出现肉眼血尿,为终末血尿,间断 10 天左右发作,持续 2~3 天,发病时伴尿频、尿急、尿痛,未诉发热、头痛等其他不适。发病后患者于当地医院就诊,给予膀胱镜检查取活检送病理提示:所取膀胱组织符合膀胱软斑症改变;给予静滴左氧氟沙星抗感染治疗后症状有所缓解,出院改用口服左氧氟沙星治疗,用药缓解,停药后症状复发。故来我院就诊,详细询问病史,既往有两年糖尿病病史,血糖控制良好,余无特殊;我院尿常规提示红细胞(+++),白细胞(+++),尿沉渣分析:红细胞计数:5 739.8 个/ μ l,白细胞计数 2 006.50 个/ μ l;尿细菌培养和药敏提示:大肠埃希菌生长,喹诺酮类抗生素(左氧氟沙星、依诺沙星、环丙沙星)耐药,头孢类抗生素(头孢他啶、头孢西丁等)敏感;泌尿系 CT(图 1A、B)提示膀胱壁增厚,边缘毛糙,内壁见线状强化,未见腔内明显肿块影,考虑炎性改变;行膀胱镜检(图 1E)见膀胱两侧壁及膀胱三角区膀胱黏膜大片黄白色斑块状新生

物,散在鹅绒样丝状物,斑块触之易出血,同时行膀胱病损电切术,切除膀胱部分病变组织送检,病理活检(图 1C、D)提示膀胱软斑;药物治疗上继续选用左氧氟沙星静滴,后据药敏结果改用三代头孢抗生素治疗,每星期 1 次膀胱灌注西施泰治疗保护膀胱黏膜,在院治疗 2 周后血尿明显减轻,无明显尿频、尿急、尿痛,医嘱出院;院外继续口服三代头孢抗生素(头孢地尼)治疗,定期复查尿常规、尿细菌培养,必要时可行膀胱镜复查。出院后 3 个月复查,尿常规提示:白细胞(+),尿沉渣分析:红细胞 33 个/ μ l,白细胞 185 个/ μ l,尿细菌培养仍检测出大肠杆菌,膀胱镜检如图所示(图 1F)。出院半年后复查尿常规无明显异常,尿细菌培养未检测出大肠杆菌生长,膀胱刺激征明显改善,病情转归患者满意,嘱患者注意改善生活习惯,定期复查,持续随访。

2 讨论

MUB 是一种极为罕见的疾病,湖北仅 1986 年正式报道了 1 例膀胱软斑症,有据可查的膀胱软斑症报道从 1986~2015 年全国共计 11 篇 13 例,国外近 10 年报道和分析该病的文献少于 30 篇^[1~21]。1901 年该病作为一种单独的疾病首先由 von Hansmann 报道和描述,1902 年 Michaelis 和 Gutmann 进行了报道和补充^[1],1903 年 von Hansmann 正式将这种疾病命名为膀胱软斑症,开启了人类对该疾病的认识和研究;膀胱软斑症男女均可发病,尤以女性多见,男女比例约为 1:4,患者年龄多超过 40 岁,偶有儿童或青少年病例报道^[22];膀胱软斑症发病率约占软斑症的 40%,除膀胱软斑症外,泌尿生殖系其他部位和器官也有软斑症发病,例如肾脏软斑约占软斑症发病率的 29%,睾丸软斑约占 12%,输尿管软斑约占 11%,前列腺约占 10%、尿道约占 3%^[3];大部分膀胱软斑有糖尿病、

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科(武汉,430030)

²湖北省泌尿外科研究所

通信作者:王涛,E-mail:tjhwat@126.com;郭小林,E-mail:guoxiaolin0488@sina.com

酒精肝病、肾移植后、肉状瘤病、尿路感染、免疫低下或受抑制等慢性基础病^[5]。

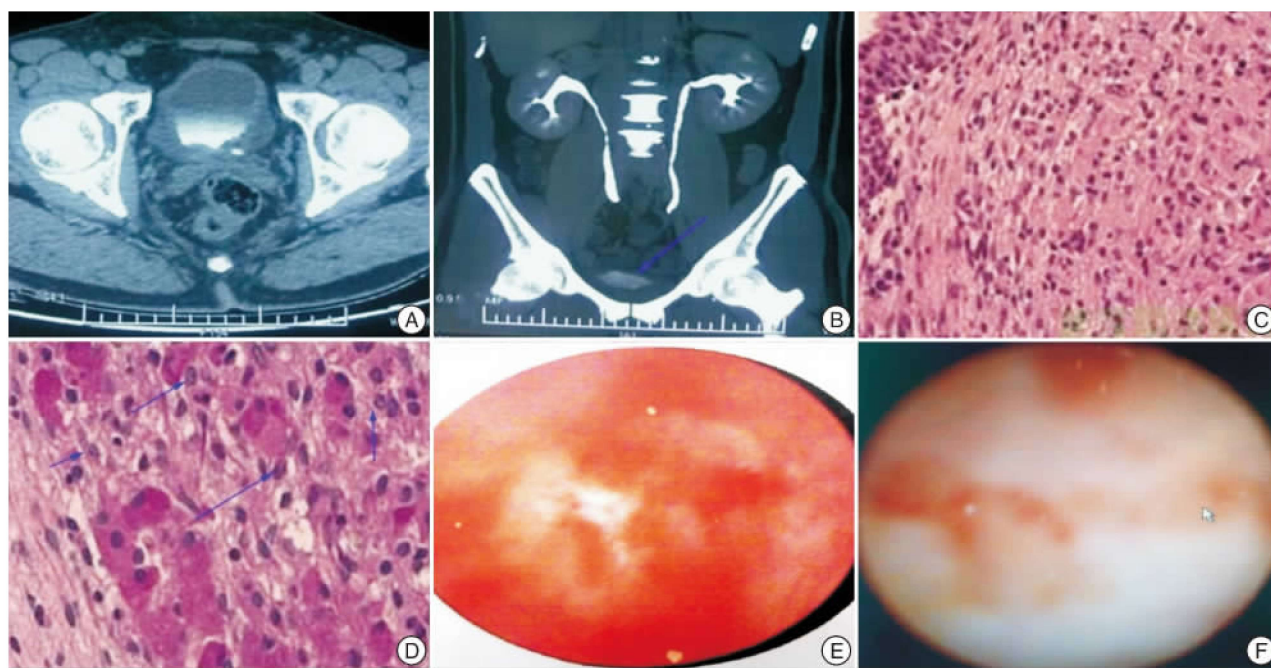
本病病因尚不明确,可能的原因包括以下几点:①细菌感染,以大肠杆菌(大肠埃希菌)最为多见,有文献报道达到 80%^[5,9],患者有长期反复的慢性尿路感染史,尿液微生物培养通常可见阳性反应;一些特殊病例尿液培养无细菌成长,但膀胱活组织内有克雷伯杆菌生长,膀胱局部微环境适宜细菌生长并促使了膀胱黏膜发生炎症反应^[9]。②吞噬细胞功能缺陷:膀胱软斑患者的巨噬细胞可以伸出伪足吞噬细菌,但由于巨噬细胞微管功能减退,造成溶酶体缺陷,丧失了杀菌能力^[6]。单核细胞功能缺陷造成的杀菌能力的丧失也有报道^[7],单核细胞 cGMP/cAMP 比值降低, β -葡萄糖苷酸酶低表达,使得单核细胞溶菌能力减退或丧失。③免疫功能障碍,大约有 40% 的病例与免疫功能低下有关^[8],包括恶性肿瘤、自身免疫性疾病、免疫抑制剂治疗后、慢性酒精中毒等都是罹患膀胱软斑症的高危因素。

本病典型的病理特征为 Michaelis-Gutman 小体的形成,显微镜下可见大量的巨噬细胞浸润(von

Hanseman 细胞),伴多量淋巴细胞和浆细胞,巨噬细胞间质或细胞质内可见 Michaelis-Gutman 小体(M-G 小体)(图四蓝色箭头所示),M-G 小体呈嗜碱性^[10],组成成分为未消化完全的细菌菌体或者细菌消化后未被完全代谢的铁、钙沉积物,M-G 小体有机物约占 95%,直径 5~10 μm ^[11],圆形或者不规则环形结构,形成类似于“鸟眼”样的单个小体,是本病的特异性病理特点,成为临床诊断最可靠的病理依据。

临床上并不是每例病例都会呈现典型的病理改变,找不到典型的 M-G 小体,这是因为膀胱软斑在病理上呈现三个阶段的变化:早期炎症改变,本阶段病检膀胱黏膜慢性炎性改变,多为炎症细胞浸润;中期典型肉芽肿改变:M-G 小体和大巨噬细胞像,偶可看到巨细胞和淋巴细胞;愈合期:巨噬细胞周围集聚成纤维细胞和胶原细胞,M-G 小体同时存在。对于早期慢性炎性改变,需定期复查,方可确诊。

本病临床表现以肉眼血尿和不同程度的膀胱刺激征为主,尿液呈暗红色或淡红色,可有凝血块,同时伴有不同程度的尿频、尿急、尿痛等症状,肉眼



A、B:双肾形态大小正常,实质密度未见异常改变,双侧肾盂、肾盏未见积水扩张,双侧输尿管通畅,膀胱双侧壁、三角区显影,膀胱壁增厚,边缘毛糙,内壁见线状强化,并无明显肿块显影,呈现“膀胱炎性改变”;C:低倍镜下可见膀胱黏膜下明显的广泛的巨噬细胞浸润(von Hanseman cells),伴淋巴细胞、浆细胞浸润(HE $\times$ 200);D:箭头所示为 von Hanseman 细胞,细胞质内黑色小体即为 M-G 小体,M-G 小体呈圆形或者不规则环形结构,为未消化完全的细菌或菌体钙、铁残余成分聚集形成(HE $\times$ 600);E:术前膀胱镜检查所见:膀胱两侧壁及膀胱三角区膀胱黏膜大片黄白色、红色斑块状新生物,基底宽阔,连接成片,斑块表面散在溃烂,触之易出血。F:综合治疗 3 个月后复查膀胱镜所见:膀胱两侧壁及三角区膀胱黏膜散在红白斑块,相对于术前斑块颜色明显变浅,数量明显减少,不连接成片,未见明显出血点。

图 1 病例检查所见

血尿成为大多数患者就诊的直接原因。当膀胱软斑蔓延至单侧或者双侧输尿管口引起阻塞性肾积水导致肾衰竭的病例亦有报道^[2]。

在诊断膀胱软斑症时,应详细询问患者的病史,明确患者是否存在糖尿病、酒精肝病、肾移植后、肉状瘤病、尿路感染、免疫低下或受抑制等罹患该病的高危因素;血尿常规、肝肾功能电解质、尿细菌培养并药敏应作为常规检验手段,尿培养多见大肠杆菌生长,偶见克雷伯杆菌、变形杆菌,特殊情况下,例如 HIV 患者罹患膀胱软斑以马红球菌(*Rhodococcus equi*)多见^[14]。泌尿系的 B 超、CT 可明确病变的部位及与周围组织的关系;对于本病诊断意义最大的是膀胱镜检并取活组织病理检查,膀胱镜检可见膀胱双侧壁广泛黄白色或者黄灰色扁平状斑块生长,间有不同程度的溃烂组织散在分布,呈鹅绒状,溃烂严重侧输尿管口显示不清,也可见膀胱三角区、顶壁及前壁生长的扁平状肿物,斑块表面可见明显出血,质脆,触之出血更甚,膀胱壁及三角区可见沉积的凝血块,斑块周围组织可有红肿、黏膜毛细血管扩张的炎症样反应。对于病理分期为早期炎症改变的病例,膀胱镜检查没有典型的斑块和溃烂出血,仅为膀胱黏膜的炎症样改变。病理检查下见到典型的 M-G 小体是诊断本病的金标准。

由于该病临床表现、常规检查和膀胱镜检查缺乏特异性,容易误诊为泌尿系感染、膀胱慢性炎症,应与多种疾病鉴别诊断:血尿应排除泌尿系肿瘤、炎症、结石或者先天性疾病引起的肉眼血尿;可行尿液结核分枝杆菌检查,排除肾结核分枝杆菌随尿液进入膀胱后引起的膀胱黏膜改变和膀胱刺激征。特别指出的是,国外已有相关文献报道膀胱软斑症与膀胱尿路上皮癌、鳞状细胞癌、淋巴瘤共存的病例,膀胱软斑症合并尿路上皮癌 5 例,膀胱软斑症合并鳞状细胞癌 1 例,膀胱软斑症合并淋巴瘤 1 例^[4]。

长期的抗菌药物治疗是膀胱软斑症的主要治疗方式,疗程 3~6 个月,个别患者需更长的疗程^[10]。喹诺酮类抗生素单用或联合甲氧卡胺嘧啶(TMS),常用的有环丙沙星、左氧氟沙星、依洛沙星等,可以抑制细菌 DNA 旋转酶的活性,阻碍细菌 DNA 复制,联合 TMS 可以增强抗生素的杀菌效果;磺胺类抗生素+甲氧卡胺嘧啶(TMS)联合阿莫西林/克拉维酸钾,磺胺类抗生素能阻断细菌叶酸代谢产生良好的抗菌作用,也可以取得较好的抗菌效果;头孢类抗生素:特别是对大肠杆菌(大肠埃希菌)敏感的三代头孢,可以抑制细菌中隔和细胞壁的合成,抑制细胞分裂和生长,最后溶解死亡^[15~17]。根据尿液细菌培养和药敏实验,选择适合患者的敏感抗生素行长期口服抗菌治疗是本病

的关键治疗措施^[10]。

多数膀胱软斑患者存在膀胱黏膜的溃烂出血,膀胱灌注治疗对于患者有益,常用的膀胱灌注药物有胆碱能药物,例如氨甲酰甲胆碱可以增加巨噬细胞内环磷鸟苷(cyclic-GMP)的水平^[18],还可以高选择膀胱平滑肌,激动 M 胆碱受体,改善膀胱刺激征。定期行无菌透明质酸钠液(膀胱黏膜保护剂)可以起到防御尿液微生物侵袭的作用,还可以临时对膀胱上皮细胞的氨基葡萄糖缺损进行修补,促进溃烂创伤的愈合。同时,在权衡利弊的情况下停用免疫抑制剂,也是解除免疫抑制的重要手段。部分患者经过长期的抗生素治疗后,尿培养仍然提示有细菌生长,临床症状缓解不明显,此时除了加用甲氧卡胺嘧啶外,内镜下电切除膀胱病损黏膜能明显改善临床症状^[19]。早期的手术治疗对于病变范围较小,未明显侵犯膀胱三角的病例有明显的效果。当膀胱软斑症与恶性肿瘤无法鉴别时,可以考虑行膀胱切除术,除此之外一般不考虑膀胱切除手术^[20,21]。联合治疗也成为治疗该病的重要手段,例如氨甲酰甲胆碱+VitC 配合长期抗生素抗感染、手术方式治疗软斑症可以取得较好的效果^[21]。

膀胱软斑症是一种炎症性肉芽肿病变,具有罕见、长期、反复的特点,临床症状以肉眼血尿、膀胱刺激征为主;大部分患者存在一个或多个患病的高危因素,包括年龄、性别、糖尿病、尿路感染、肾移植等,可能的病因除了常见的细菌感染以外,还与免疫力的改变、单核巨噬细胞功能缺陷有关;确诊有赖于病理活检;长期的敏感抗生素治疗是该病主要的治疗方式,也应根据具体情况选择免疫、手术以及联合治疗。膀胱软斑症预后一般良好,院外应定期复查尿常规,尿细菌培养,必要时行膀胱镜检查。同时加强对患者的疾病教育,注意生活习惯的改善,如禁忌辛辣食物、烟酒刺激、久坐等对于病情的改善有益。

[参考文献]

- 1 Ballesteros Sampol J J. Urogenital malacoplakia-Report of 4 cases and review of the literature[J]. Arch Esp Urol, 2001, 54(8): 768-776.
- 2 Stamatou K, Chelioti E, Tsavari A, et al. Renal failure caused by malacoplakia lesions of the urinary bladder[J]. NephroUrol Mon, 2014, 6(4): e18522.
- 3 Dasgupta P, Riddick T, Womack C, et al. Malacoplakia: the history of a curious disease[J]. J Urol, 1998, 5(159): 134-134.
- 4 Joshua S L, Kiat T J, Terence S K, et al. Coexistence of malacoplakia and papillary urothelial carcinoma of the urinary bladder[J]. Int J Surg Pathol, 2015, 23(7): 575-578.
- 5 van der Voort H J, ten Velden J A, Wassenaar R P, et al. Two case reports and a comparison of treatment mo-

- dalities based on literature review[J]. Arch Intern Med, 1996, 156(5): 577-583.
- 6 McClure J. Malakoplakia of the prostate: a report of two cases and a review of the literature[J]. J Clin Pathol, 1979, 32(6): 629-632.
- 7 Dasgupta P, Womack C, Turner A G, et al. Malacoplakia: von Hansemann's disease[J]. BJU Int, 1999, 84(4): 464-469.
- 8 Kobayashi A, Utsunomiya Y, Kono M, et al. Malakoplakia of the kidney[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(2): 326-330.
- 9 Angelal G, Michael T, Manning L, et al. Successful treatment of renal allograft and bladder malakoplakia with minimization of immunosuppression and prolonged antibiotic therapy [J]. Nephrology, 2014, Suppl. 1(19): 18-21.
- 10 Bronwyn E, Rutland B E, Nimmo J, et al. Successful treatment of malakoplakia of the bladder in a kitten[J]. J Feline Med Surg, 2013, 15(8): 744-748.
- 11 Kogulan P K, Smith M, Seidman J, et al. Case report: malakoplakia involving the abdominal wall, urinary bladder, vagina, and vulva; case report and discussion of malakoplakia-associated bacteria [J]. Int J Gynecol Pathol, 2001, 20(4): 403-406.
- 12 Sencer O, Sencer H, Uluoglu O, et al. Malakoplakia of the skin, Ultrastructure and quantitative x-ray microanalysis of Michaelis-Gutmann bodies[J]. Arch Pathol Lab Med, 1979, 103(9): 446-500.
- 13 Ikuo Matsuda, Masataka Zozumi. Primary extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with malakoplakia in the urinary bladder: a case report[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(8): 5280-5284.
- 14 Yousef G M, Naghibi B. Malakoplakia outside the urinary tract[J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131(2): 297-300.
- 15 Diwakar R, Else J, Wong V, et al. Enlarged kidneys and acute renal failure—why is renal biopsy necessary for diagnosis and treatment? [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1): 401-403.
- 16 Van Furth R, Van't Wout J W, Wertheimer P A, et al. Ciprofloxacin for treatment of malakoplakia[J]. Lancet, 1992, 339(8786): 148-149.
- 17 Jacobs F J, Wilson C B. Intracellular penetration and antimicrobial activity of antibiotics[J]. J Antimicrob Chemother, 1983, 12 Suppl C: 13-20.
- 18 Kajbafzadeh A M, Baharnoori M. Renal malakoplakia simulating neoplasm in a child: successful medical management[J]. Urol J, 2004, 1(3): 218-220.
- 19 Dhabalia J V, Nelivigi G G, Jain N K, et al. Malakoplakia of the ureter: An unusual case[J]. Indian J Urol, 2008, 24(2): 261-262.
- 20 Stanton M J, Maxted W. Malacoplakia: a study of the literature and current concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. J Urol, 1981, 125(2): 139-146.
- 21 Long J P, Althausen A F. Malakoplakia: a 25-year experience with review of the literature[J]. J Urol, 1989, 141(6): 1328-1331

(收稿日期:2016-06-10)

欢迎订阅 2017 年《临床泌尿外科杂志》

(邮发代号 38-124)

《临床泌尿外科杂志》(刊号:ISSN 1001-1420, CN 42-1131/R)是中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院附属协和医院和同济医院联合主办的泌尿外科学专业学术期刊,1986 年 7 月创刊,至今已三十余年,属于老牌名刊,深受国内临床泌尿外科医生的欢迎。主要刊登泌尿外科学及男科学的相关科技学术论文,辟有专家论坛、临床研究、实验研究、流行病学调查、综述、研究报告、病例报告、国外医学新进展等栏目。现为大 16 开本(208 mm×295 mm),基础页码为 92 页。封面为 157 g 铜版纸四彩封塑,内芯为 105 g 铜版纸彩图精印。2017 年每期订价为 16.00 元,半年价 96.00 元,全年价 192.00 元。欢迎全国泌尿外科医生及相关研究人员到当地邮局订阅,邮发代号 38-124,也可登录中国邮政报刊订阅网 <http://bk.11185.cn> 订阅。

订阅《临床泌尿外科杂志》可以在第一时间掌握国内泌尿外科学的最新研究动态,了解最新专业信息。欢迎全国泌尿外科医生及相关人员订阅!

《临床泌尿外科杂志》编辑部