

局限性膀胱淀粉样变 1 例报告并文献复习

辛海贝^{1,2} 严景民² 周高标² 穆大为² 郑杰² 蔡月宁² 魏小龙² 郭和清²

[摘要] 目的:探讨局限性膀胱淀粉样变病因、临床表现、影像学诊断方法、病理特征及诊疗方法。方法:回顾分析 1 例局限性膀胱淀粉样变患者的临床资料,总结复习相关文献。结果:患者经抗感染、止血、对症治疗,效果较好,随访 7 个月未复发血尿。结论:膀胱淀粉样变为少见病,主要表现为无痛性肉眼血尿,膀胱侧壁和三角区为好发部位,确诊主要依靠膀胱镜下活检,病理学检查刚果红染色后偏振光显微镜下呈现出苹果绿色双折射光。治疗以手术切除为主,术后辅以二甲亚砷膀胱灌注,疗效及预后良好。

[关键词] 膀胱淀粉样变;刚果红染色;诊治;预后

[中图分类号] R694 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2012)07-0506-04

Localized amyloidosis of the urinary bladder: A case report and review of literature

XIN Haibei^{1,2} YAN Jingmin² ZHOU Gaobiao² MU Dawei²
ZHENG Jie² CAI Yuening² WEI Xiaolong² GUO Heqing²

(¹Air Force Clinical College, Anhui Medical University, Beijing, 100142, China; ²Department of Urology, Air Force General Hospital of PLA)

Corresponding author: GUO Heqing, E-mail: guoheqing@sina.com.cn

Abstract Objective: To detect the etiopathogenesis, clinical, radiological, pathological characteristics, diagnostic and therapeutic methods of localized amyloidosis of the urinary bladder. **Method:** The clinical and pathological data of one case of localized urinary bladder amyloidosis was retrospectively analysed. And we reviewed and summarized literatures. **Result:** The patient recovered though the treatment of anti-inflammatory hemostasis and symptomatic treatment, and hematuria did not recur within 7 months. **Conclusion:** Localized amyloidosis of the urinary bladder is a rare disease which manifested painless gross hematuria usually. The lateral wall and trigone of the bladder are commonly affected areas. Definitive diagnosis rested on examination of a biopsy specimen and Congo red dye. The prognosis is good after the treatments of trans-urethral resection and supplemented with intravesical DMSO instillation.

Key words bladder amyloidosis; congo red staining; diagnosis, treatment; prognosis

局限性膀胱淀粉样变属少见病,其临床表现、影像学检查及膀胱镜所见均与膀胱肿瘤相似,极易误诊为膀胱肿瘤。确诊主要依靠刚果红染色偏振光显微镜下观察呈现特征性苹果绿色双折射光。外科手术切除是目前首选的治疗手段,术后可给予膀胱灌注药物,治疗后一般预后较好。我院于 2011 年 4 月收治 1 例局限性膀胱淀粉样变患者,现结合文献复习就本病的发病原因、临床表现、诊断方法、病理特征和治疗手段报告如下。

1 病例报告

患者,男,55 岁。因“无痛性肉眼血尿 10 d”于 2011 年 4 月 1 日入院。主要表现为无痛性全程肉眼血尿,初始段颜色深红,终末转为淡红色,无血凝块、血条及腐肉排出,无尿急、尿频、尿痛,无腰痛、发热。体检:全身皮肤无皮疹,心肺听诊无异常,腹软,无包块,无压痛、反跳痛,耻骨上区未触及包块,

外生殖器未见异常。既往无慢性病史,无烟酒嗜好。尿常规:红细胞满视野,白细胞 22 个/HP。超声示膀胱左下壁有 0.8 cm×1.1 cm 实性占位病变,边界清晰,未见异常血流信号,拟诊为膀胱癌。CT 示左输尿管下段管壁及左输尿管入口处膀胱壁增厚,轴位最大截面 0.9 cm×1.2 cm;增强扫描见增厚的膀胱壁轻度不均匀强化,拟诊为膀胱肿瘤(图 1)。行膀胱镜检查+活检术,术中见左输尿管口周围膀胱局部呈片状隆起,病变处黏膜呈黄色,欠光滑,表面血管紊乱(图 2)。病理检查:膀胱黏膜淀粉样变,刚果红染色后普通光镜下可观察到病变组织呈砖红色,在偏振光显微镜下呈特征性苹果绿色双折射(图 3)。因患者拒绝行手术及药物膀胱灌注,给予抗感染、止血、对症治疗,血尿消失,于 2011 年 4 月 12 日出院。随访 7 个月未复发血尿。

2 讨论

淀粉样变是一种淀粉样变纤维沉积于细胞间所导致的疾病。1854 年德国病理学家 VIRCHOW

¹安徽医科大学空军临床学院(北京,100142)

²解放军空军总医院泌尿外科

通信作者:郭和清,E-mail: guoheqing@sina.com.cn

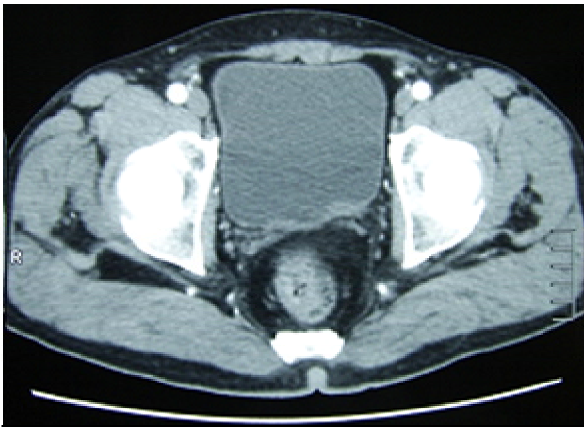


图 1 CT 检查所见

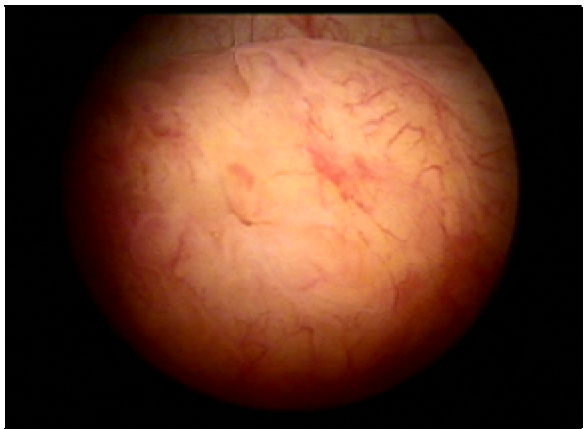
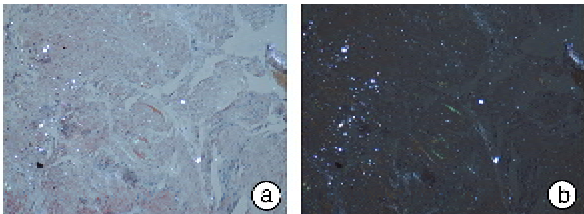


图 2 膀胱镜所见



a: 普通光镜下可观察到病变组织呈砖红色(×200); b: 偏振光显微镜下可观察到病变组织呈特征性苹果绿色双折射光(×200)

图 3 刚果红染色细胞图

首先引用植物学中的“amyloid”来命名。他发现的沉积在细胞外、能与碘和硫酸双重反应的物质^[1]。淀粉样变疾病可分为系统性淀粉样变和局限性淀粉样变。系统性淀粉样变主要累及全身多器官,包括消化道、心血管系统、横纹肌及脂肪组织,现认为其与慢性单克隆炎症反应或免疫途径有关;局限性淀粉样变主要累及肺、喉、舌、皮肤及泌尿系统,可发生于泌尿系统生殖系统所有器官,其中大约 50%发生于肾、25%发生于输尿管、25%发生于膀胱^[2]。笔者复习文献发现,国外和国内伴有其他器官、组织淀粉样变的膀胱淀粉样变占全部病例的比例分别是 9.2%、5.4%。

2.1 流行病学

膀胱淀粉样变为少见病,在 2001 年以前,国外仅有 80 余例膀胱淀粉样变病的报道^[30]。目前国内和近 10 年国外分别有 56 例和 87 例膀胱淀粉样变的个案报道。男性患者占大多数,在国内 56 例报道中,男性患者占 67.6%,女性患者占 32.4%;平均发病年龄为 54.5 岁,男性平均 56.9 岁,女性平均 49.1 岁(表 1)。

表 1 国内 56 例膀胱淀粉样变患者资料

指标	项目	例数	百分率 / %
性别	男	39	67.60
	女	17	32.40
发病部位 ¹⁾	伴泌尿系其他部位淀粉样变	3	5.40
	局限于膀胱内		
	左侧壁	16	28.60
	右侧壁	20	35.70
	输尿管口	2	3.60
	三角区	18	32.10
	膀胱底	7	12.50
	顶壁	2	3.60
	膀胱颈	5	8.90
	全壁	4	7.10
临床症状	无痛性肉眼血尿	42	75.00
	膀胱刺激征	8	14.30
	血尿伴腰痛	2	3.60
	无明显临床不适	4	7.10
治疗方法	单纯经尿道电切	15	26.80
	肿物电切+术后 DMSO 灌注	6	10.70
	膀胱部分切除	22	39.30
	膀胱部分切除+术后 DMSO 灌注	4	7.10
	膀胱全切	4	7.10
	单纯 DMSO 灌注	3	5.40
	抗炎、对症治疗	2	3.60

¹⁾ 因有多个膀胱壁同时受累,故总受累例数大于 56 例

2.2 病因、发病机制及病理表现

本病病因尚不明确,推测可能与泌尿系统长期黏膜、黏膜下炎症导致浆细胞的逆流,引起浆细胞分泌免疫球蛋白,通过蛋白水解作用变性成为淀粉样纤维沉积于细胞外形成病灶。

淀粉样变的发生主要是由于正常的蛋白质发生构象变化,大部分是由正常蛋白质片段 β-1 折叠构成,其中含有少量 α 螺旋片段^[4],导致异常构象蛋白质增多,形成淀粉样变纤维并沉积于细胞外。刚果红染色后普通光镜下可观察到膀胱黏膜固有层及黏膜下结缔组织内有砖红色无结构物质,有时可累及膀胱肌层和小血管壁;偏振光显微镜下,上述物质呈现特征性苹果绿色双折射光;电子显微镜可观察到淀粉样变纤维为直径 6~10 nm、无分叉、长度不等的纤维样结构^[5]。

免疫组化染色发现膀胱淀粉样变蛋白大部分

(89%)为免疫轻链型(AL型),极少部分为淀粉样蛋白A型(AA型)。AL型淀粉样变纤维由单克隆免疫球蛋白轻链发生构象改变衍生而成,常累及膀胱黏膜层及肌层^[6];AA型膀胱淀粉样变常继发于自身免疫性疾病,如风湿性关节炎、强直性脊柱炎等,病变不仅可累及膀胱黏膜层和肌层,还可累及小动脉,从而引起难以控制的血尿,严重时可能造成顽固性贫血,HINSCH报道AA型膀胱淀粉样变自然预后较差,若不接受有效治疗,死亡率可达30%^[7]。

2.3 临床表现

TIRZAMAN等^[6]报道只有23%的病例仅表现为下尿路症状,剩下77%的病例都表现为肉眼血尿,其中25%伴有轻度的膀胱刺激症状,但仅从临床表现上难以和膀胱其他疾病特别是膀胱肿瘤相鉴别。目前大部分文献认为侧壁是膀胱淀粉样变病的好发部位,其次是膀胱输尿管开口和顶部,三角区和前壁少见^[8]。笔者总结分析目前国内的56例个案报道(表1),发现63.4%的患者病变累及侧壁,但三角区亦是膀胱淀粉样变的好发部位,占32.1%,另还有7.1%的患者累及包括三角区的膀胱全壁。临床表现大部分为无痛性肉眼血尿(75.0%),这与TIRZAMAN等报道的相符。

2.4 诊断

由于膀胱淀粉样变缺乏特异的临床表现,多误诊为膀胱癌,主要是在活检病理检查中偶然发现。膀胱超声学检查可见膀胱壁结节状隆起,但无特异性^[9]。CT和磁共振能为诊断提供一定的帮助,CT主要表现为局部隆起的膀胱壁黏膜下线形细小的钙化灶,淀粉样物质沉积在磁共振T2像下表现为短信号,借此可以帮助与膀胱癌鉴别,但特异性不强,某些结缔组织增生性疾病和淋巴瘤累及膀胱也可有类似表现^[10]。膀胱镜检查亦无特征性改变,主要表现为黄色或棕黄色肿物,极易与膀胱肿瘤相混淆。本例中CT仅观察到病灶处膀胱壁局限性增厚,但无明显钙化灶,镜下见膀胱局部片状隆起,病变处黏膜呈黄色、欠光滑,表面血管紊乱。

偏振光显微镜下观察刚果红染色呈现苹果绿色双折射光是诊断淀粉样变的金标准。对于有淀粉样变纤维沉积的组织,刚果红染色后普通光镜下可观察到淀粉样变纤维沉积呈砖红色,但特异性不强,某些胶原纤维刚果红染色后也可呈现出类似于淀粉样变纤维的砖红色。偏振光显微镜下这些胶原纤维呈现为白色,而淀粉样变纤维呈现为苹果绿色双折射光,对诊断淀粉样变具有很高的特异性^[11]。几乎所有淀粉样变组织中都存在血浆淀粉样P物质(SAP),I123标记的SAP已被发现能在肝、脾、肾、肾上腺、骨关节等器官淀粉样变SAP闪烁扫描下显示特征性吸收峰,但目前尚无I123-

SAP应用于膀胱淀粉样变诊断的报道^[12]。

2.5 治疗

膀胱镜下病灶切除是目前主要的治疗手段,对于病变范围较小,浸润表浅的患者,推荐局部切除或灼烧,手术切至膀胱肌层即可,须避免膀胱穿孔。对于病变范围较大,一次难以完全切净者,可间隔1个月后再行经尿道电切术^[2]。目前国内有46.4%的病例采用了膀胱部分切除,分析原因主要是病变范围广,膀胱镜下难以切除,另有少部分是因被误诊为膀胱肿瘤。更有严重者须行全膀胱切除术,但病例报道较少,目前国内、外分别仅有1例和2例的报道^[6,13,14]。

为防止复发,术后一般需给予药物治疗,目前推荐二甲基亚砜(DMSO)膀胱灌注,DMSO具有止痛、抗感染、利尿、膜渗透和降解淀粉样纤维蛋白的作用,使用方法^[15]为膀胱内先注入1%利多卡因40ml,排空后将50%DMSO灌注入膀胱并保留30min,同时不断改变体位,每周1次,3个月为1疗程,一般使用6个月~1年。除长期膀胱灌注后排尿有大蒜气味外,目前还未发现其他副作用。

本例患者因拒绝手术及膀胱药物灌注,经抗感染、止血对症治疗效果较好,出院后密切随访,无血尿复发。目前国内亦有2例经抗感染、对症治疗效果较好的病例报道,笔者分析可能与患者病灶范围较小且局限、浸润表浅有关。这给了我们一些如何选择手术及药物灌注治疗局限性膀胱淀粉样变病例的提示:对于病变范围小、浸润深度浅、临床症状轻的患者,可尝试予以观察治疗,若病变发展快,再考虑外科介入。

2.6 预后及随访

TIRZAMAN随访接受了手术治疗的24例原发性局限性膀胱淀粉样变患者2~36年,发现无病生存率为25%,疾病无进展率为21%,约有54%的患者复发^[6]。JAIN等^[16]跟踪随访了6例病理证实为局限性膀胱淀粉样变并接受了经尿道病变切除术的患者1~9年,其中2例复发,4例无病生存。单纯局限性膀胱淀粉样变治疗后一般预后较好,但复发率较高,结局也有较为严重的,甚至行膀胱全切除术^[6,13,14],故早期发现、早期诊断、早期治疗、密切随访尤为重要,为及时发现复发,推荐患者术后每年复查1次盆腔CT或膀胱镜^[8]。

总之,局限性膀胱淀粉样变属少见病,为良性病变,虽无恶变风险,但不能排除合并膀胱肿瘤的可能,另外临床易误诊为膀胱肿瘤。对于病变较小、浸润浅、症状轻者可给予药物保守治疗;若病变范围较大、症状重、保守治疗效果不佳的,推荐行病灶切除,并辅以DMSO膀胱灌注。因易复发,无论进行何种治疗,都需长期密切随访观察。

参考文献

- [1] VIRCHOW R. Zur Cellulosefrage[J]. Virchows Arch Pathol Anat Physiol, 1854, 6: 416–426.
- [2] 朱寅杰, 张连华, 薄隽杰, 等. 原发性膀胱淀粉样变1例报告并文献复习[J]. 临床泌尿外科杂志, 2011, 26(6): 449–451.
- [3] LIVNEH A, SHTRASBURG S, MARTIN B M, et al. Light chain amyloidosis of the urinary bladder; A site restricted deposition of an externally produced immunoglobulin[J]. J Clin Pathol, 2001, 54: 920–923.
- [4] SIPE J D, COHEN A S. History of the amyloid fibril[J]. J Struct Biol, 2000, 130: 88–98.
- [5] GERTZ M A, LACY M Q, DISPENZIERI A, et al. Amyloidosis[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2005, 18: 709–727.
- [6] TIRZAMAN O, WAHNER-ROEDLER D L, MALE K R S, et al. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder; a case series of 31 patients[J]. Mayo Clin Proc, 2000, 75: 1264–1268.
- [7] HINSCH R, THOMPSON L, CONRAD R. Secondary amyloidosis of the urinary bladder; a rare cause of massive haematuria[J]. Aust N Z J Surg, 1996, 66: 127–128.
- [8] PATEL S, TRIVEDI A, DHOLARIA P, et al. Recurrent multifocal primary amyloidosis of urinary bladder[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2008, 19: 247–249.
- [9] 孙玉东, 李颂. 超声诊断原发性膀胱淀粉样变2例[J]. 中国超声医学杂志, 1999, 15(3): 183–183.
- [10] KAWASHIMA A, ALLEMAN W G, TAKAHASHI N, et al. Imaging evaluation of amyloidosis of the urinary tract and retroperitoneum[J]. Radiographics, 2011, 31: 1569–1582.
- [11] HUANG C Y, SHUN C T, HUANG K H, et al. Primary amyloidosis of the urinary bladder[J]. J Formos Med Assoc, 2006, 105: 164.
- [12] HAZENBERG B P, van GAMEREN I I, BIJZET J, et al. Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis[J]. Neth J Med, 2004, 62: 104–105.
- [13] 强英忠. 原发性局限性膀胱淀粉样变—附1例报告及文献复习[J]. 南通医学院学报, 1995, 15(1): 95–96.
- [14] MERRIMEN J L, ALKHUHAIR W K, GUPTA R. Localise amyloidosis of the urinary tract: case series of nine patients[J]. Urology, 2006, 67: 904–909.
- [15] MALEK R S, WAHNER D L, GERTZ M A. Primary localized amyloidosis of the bladder; experience with dimethyl sulfoxide therapy[J]. J Urol, 2002, 168: 1018–1020.
- [16] JAIN M, KUMARI N, CHHABRA P, et al. Localized amyloidosis of urinary bladder; a diagnostic dilemma[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2008, 51: 247–249.
- (收稿日期: 2012-01-03)

(上接第505页)

- [8] ALLAF M E, BHAYANI S B, LINK R, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection; duplication of the open technique[J]. Urology, 2005, 65: 575–577.
- [9] RASSWEILER J J, SCHEITLIN W, HEIDENREICH A, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection; does it still have a role in the management of clinical stage I cancer? A European perspective[J]. Eur Urol, 2008, 54: 1004–1015.
- [10] NIELSEN M E, LIMA G, SCHAEFFER E M, et al. Oncologic efficacy of laparoscopic RPLND in treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer[J]. Urology, 2007, 70: 1168–1172.
- [11] CRESSWELL J, SCHEITLIN W, GOZEN A, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection combined with adjuvant chemotherapy for pathological stage II disease in nonseminomatous germ cell tumours; a 15-year experience[J]. BJU Int, 2008, 102: 844–848.
- [12] KENNEY P A, TUERK I A. Complications of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer[J]. World J Urol, 2008, 26: 561–569.
- [13] LATTOUF J B, JESCHKE S, JANETSCHEK G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection; technique[J]. BJU Int, 2007, 100: 1415–1429.
- [14] PESCHEL R, GETTMAN M T, NEURURER R, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection; description of the nerve-sparing technique[J]. Urology, 2002, 60: 339–343.
- [15] STEINER H, ZANGERL F, STÖHR B, et al. Results of bilateral nerve sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer[J]. J Urol, 2008, 180: 1348–1353.
- [16] WILLIAMS S B, LAU C S, JOSEPHSON D Y. Initial series of robot-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer[J]. Eur Urol, 2011, 60: 1299–1302.
- (收稿日期: 2012-01-08)