

# 原发性淀粉样变性病误诊研究

李航 李学旺

**【摘要】** 目的 总结原发性淀粉样变性病的临床资料,分析误诊情况,以期提高对此病的认识。方法 回顾性对北京协和医院近 20 a 间收治的 40 例原发性淀粉样变患者的临床表现、诊断及治疗情况进行分析总结。结果 误诊 34 例,误诊率为 85%。水肿、四肢麻木、体位性低血压、顽固性心衰及肝大、舌大等是常见的临床症状和体征。诊断主要依靠对直肠粘膜、齿龈、肾脏及骨髓等部位的活检及刚果红染色。导致误诊的最重要原因是对淀粉样变的认识不足。原发性淀粉样变治疗效果较差。结论 原发性淀粉样变病情复杂,误诊率高,预后差,值得临床医生加以重视。

**【关键词】** 淀粉样变/ 诊断; 误诊

中图分类号: R 597. 2

文献标识码: A

文章编号: 1009-6647(2002)06-0807-03

## Analysis of Misdiagnosis in Primary Amyloidosis

Li Hang, Li Xue-wang

(Department of Nephrology, CAMS&PUMC PUMC Hospital, Beijing 100730)

**【Abstract】 Objective** To improve the diagnosis level of primary amyloidosis and analyze the causes of misdiagnosis. **Methods** 40 cases primary amyloidosis diagnosed in our hospital from 1981 to 2001 were retrospectively analyzed. **Result** 34 cases were misdiagnosed during the course of the disease, the misdiagnosis rate was 85%. Limb numbness, orthostatic hypotension, congestive heart failure and hepatomegaly, macroglossia were prominent features in most of primary amyloidosis. **Conclusion** Clinicians should pay much attention to primary amyloidosis, because its manifestations were very complicated, its prognosis was poor, and its misdiagnosis rate was high.

**【Key words】** Amyloidosis/ diagnosis; Diagnostic errors

淀粉样变性病(amyloidosis)是一种以淀粉样变的无定形、嗜酸性物质在心脏、肾脏、呼吸道等脏器的细胞间浸润沉积所引起的疾病。淀粉样物质既可浸润全身多个脏器,也可仅局限性地浸润单个脏器,每一脏器浸润程度不同,其临床表现多种多样,误诊率高<sup>[1]</sup>,为此我们分析了北京协和医院近 20 a 来确诊的原发性淀粉样变(Primary Amyloidosis, PA)患者的病历资料,分析确诊前误诊、漏诊的原因,以加深对该病认识,减少误诊。

### 1 对象和方法

1.1 对象 统计北京协和医院 1981~2001 年间确诊的 PA 40 例(包括伴发多发性骨髓瘤 7 例)。原发性者指无以前发生的或同时合并的除多发性骨髓瘤以外的其他疾病。

1.2 淀粉样变的诊断标准 均接受病理活检,活检组织光镜下观察,HE 染色淀粉样物质呈粉红色,全部刚果红染色呈砖红色在偏光显微镜下观察到绿色双折射

物质时方确诊为淀粉样变性病。病理活检部位包括腹部脂肪、直肠粘膜、皮肤、齿龈、舌、喉、支气管、肾、肝、胫腓神经等部位。

1.3 分析内容 包括:①主要临床表现;②误诊的时间和病种;③辅助检查及组织活检;④误诊原因;⑤误诊医院类型;⑥误诊治疗和住院预后。

### 2 结果

2.1 主要临床表现 本组男女性别比例悬殊为 32 8。发病年龄除 1 例为 30 岁外,其他患者年龄均在 40 岁以上,其中 50 岁以上占 60%。诊断时的平均年龄为 53.7 岁。PA 最常见的主诉依次为水肿、憋气及四肢麻木等,最常见的体征依次为肝大、舌大及体位性低血压,除了全身各系统特异的异常表现外,还常合并非特异性的进行性消瘦、乏力等症状。临床上受累频率最高的脏器或系统依次为肾脏 28/40, 70%, 心脏 22/40, 55% 及神经系统 17/40, 42.5%。PA 主要的临床表现和辅助检查结果如表 1 所示。

2.2 误诊的时间和病种 本组病例确诊时间为 2~80 个月,平均 17.4 个月,其中首诊确诊 6 例,误诊 34 例,外院首诊误诊 26 例,本院首诊未确诊 8 例,总误诊

作者单位:中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院肾内科 100730

作者简介:李航(1969-),男,江苏无锡人,主治医师,博士。研究方向:肾脏疾病。1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

率为 85%，未误诊的患者平均确诊时间为 6.2 个月，而误诊组的平均确诊时间为 19.7 个月。误诊次数为 2 次的 21 例，误诊次数为 3 次或 3 次以上的 15 例。因部

分病例在外院多次误诊，故统计病种时以例次计算，见表 2。

表 1 40 例原发性淀粉样变的主要临床表现和辅助检查结果

	临床表现	检查例数	阳性率%	辅助检查	检查例数	阳性率%
肾脏	乏力	26/40	65	蛋白尿	28/40	70
	消瘦	24/40	60	肾病综合征	14/40	35
	水肿	22/40	55	镜下血尿	3/40	7.5
心脏	憋气	18/40	45	肾功能不全	12/40	30
	充血性心衰	14/40	35	肾功能衰竭	3/40	7.5
	左心衰	4/40	10	贫血	14/40	35
神经	右心衰	5/40	12.5	PT+ A 异常	14/36	38.8
	全心衰	5/40	12.5	血沉增快	19/32	59.3
	四肢无力	12/40	30	转氨酶升高	3/39	7.69
	四肢麻木	17/40	42.5	尿本周蛋白阳性	8/17	47.06
	体位性低血压	24/40	60	γ 球蛋白增高	9/23	28.12
	声嘶	3/40	7.5	免疫球蛋白增高	12/37	32.4
	汗闭	3/40	7.5	血免疫电泳异常	12/30	40
	阳痿	7/32	21.8	尿免疫电泳异常	24/32	75
	便秘	5/40	12.5	ECG 异常	22/40	55
	膀胱功能紊乱	4/40	10	UCG 异常	19/32	59.37
消化	消化道出血	8/40	20	肌电图异常	8/15	53.33
	顽固腹泻	4/40	10			
	舌大	18/40	45			
	肝大	26/40	65			
	脾大	6/40	15			

表 2 误诊疾病的病种

误诊疾病	例次数	误诊疾病	例次数
慢性肾小球肾炎	18	甲状腺功能减低	2
缺血性心脏病	8	结节病	1
肥厚性心肌病	7	干燥综合征	1
结核性胸膜炎	6	肠道吸收不良综合征	1
多发性周围神经病	6	Addison's 病	1
结核性心包炎	4	风湿性心脏病	1
间皮瘤	3	其他	6

2.3 辅助检查及组织活检诊断 淀粉样变的诊断主要依靠组织活检的病理诊断，而辅助检查中对诊断有一定提示作用的主要是心电图和超声心动图。40 例 PA 患者中 22 例患者心电图异常，其中最常见的是肢导低电压，有 16 例，其他心电图异常包括房室传导阻滞 3 例，束支传导阻滞 6 例，心房纤颤 5 例，频发室早和短阵室速各 1 例。32 例曾行超声心动图检查的患者中，有异常表现的 19 例，其中左心室室壁厚度 > 12 mm 有 13 例，室间隔厚度 > 11 mm 有 10 例，心肌回声明显增强且不均匀，出现颗粒样闪光点者 5 例。患者左室射血分数(EF)的范围 26% ~ 75%，平均 54.6%，其中 EF < 40% 有 6 例。14 例患者 UCG 提示心包积液，其中中到大量的心包积液 7 例。实验室检查结果中最常见的化验异常依次为尿免疫电泳异常、尿蛋白(+)及血沉增快(如表 1 所示)。组织活检情况如表 3 所示，全身共 18 个部位行 98 例次组织活检+ 刚果红染色，

总阳性率 70.4%。临床上活检频率最高的部位依次为直肠粘膜、齿龈及肾脏，阳性率分别为 42.9%、83.3% 及 100%。

表 3 40 例原发性淀粉样变活检部位、例次及阳性率

部位	例次	阳性率%	部位	例次	阳性率%
直肠粘膜	6/14	42.9	胃粘膜	1/4	—
齿龈	10/12	83.3	胸膜	3/3	—
肾脏	11/11	100	淋巴结	2/3	—
骨髓活检	6/8	75	皮肤	2/2	—
胫神经	5/8	62.5	支气管粘膜	2/2	—
腹壁脂肪	4/8	50	肠粘膜	0/2	—
肝脏	6/7	85.7	心包	1/1	—
舌	5/5	100	心肌	1/1	—
唇粘膜	3/6	50	甲状腺	1/1	—

2.4 误诊原因 见表 4。原发性淀粉样变误诊的原因包括：①对淀粉样变认识不足：是指患者已出现淀粉样变较典型的临床表现，如同时出现低血压、舌大、水肿和四肢麻木等症状和体征，但临床仍未考虑淀粉样变诊断而进一步病理检查确诊；②淀粉样变临床表现不典型：是指患者缺乏低血压、舌大、水肿和四肢麻木等症状和体征，且由于淀粉样变累及不同脏器的程度不同，仅以某 1~2 个脏器受损的症状为突出表现者；③受检查手段限制：为诊治医院无条件行确证淀粉样变的刚果红染色的病理检查。

2.5 误诊医院类型 由于为回顾性分析，且资料仅来源于病历，因此我们分别统计各类医院中 PA 的误诊

例次数。基层医疗单位及小型医院(乡镇卫生院,相当于一级医院) 18 例次,中型(二级)医院 42 例次,大型(三级)医院 22 例次。其中有 21 例病例两所以上医院被误诊。

2.6 误诊治疗和住院预后 PA 患者因误诊而导致的误诊治疗如表 5 所示。原发性淀粉样变的治疗效果依然令人失望,40 例患者中 33 例接受了激素、秋水仙碱及免疫抑制剂马法兰的联合治疗,但无 1 例治疗取得明显和持久的缓解。对患者有帮助的治疗主要是对症治疗,本组患者中有 8 例 PA 于发病 1 a 内死亡,死亡原因分别为消化道大出血 3 例,进展性充血性心力衰竭 3 例、多器官衰竭 2 例。

表 4 误诊原因分析

误诊原因	该病因例数	占误诊百分比	原因构成	例数	百分比
对 PA 认识不足	26	76.4%	仅 1 项	28	82.4%
PA 临床表现不典型	16	47.1%	2 项	16	47.1%
受检查手段限制	5	14.7%	3 项	3	8.8%

表 5 误诊治疗

误诊治疗	例数	百分比
糖皮质激素治疗	16	47.1%
扩冠和(或)强心治疗	8	23.5%
抗结核治疗	10	29.4%
抗生素治疗	6	17.6%
其他	5	14.7%

### 3 讨论

由于原发性淀粉样变是一累及全身多器官的疾病,且每个脏器受累的程度也不一致,因此临床表现复杂多样。乏力、消瘦往往是最早出现的首发症状,但不特异。心、肾、肝脏及神经系统是常见的受累脏器。本组中有 70% 的患者出现一个(+)以上的尿蛋白,35% 的患者诊为肾病综合征,且均对激素和免疫抑制剂的治疗不敏感。有 12 例患者出现肾功能不全,其中 3 例已进入尿毒症期。值得注意的是肾淀粉样变病导致的肾功能不全患者均无肾性高血压,反而血压偏低在 90/60mmHg 左右,且肾脏没有缩小。PA 的心脏表现包括充血性心衰及各种类型的心律失常等,部分病例以顽固性心衰、反复双侧胸腔漏出液为主要临床表现。本组患者 40% 以上合并周围神经病,表现为感觉、运动及植物性神经病,肌电图提示神经源性损害。文献中常提及的症状如体位性低血压、汗闭、声嘶以及肠道蠕动及排尿功能紊乱导致便秘、尿潴留甚至二便失禁等在本组患者中均可见到<sup>[2]</sup>。消化系统受累最常见的特征是肝大、舌大等,其中 2 例为进行性肝脾增大,但 26 例肝大者中仅有 3 例转氨酶轻度异常。舌大对本病的诊断有一定的特征性,本组舌大患者中有 1 例为巨舌,另有 2 例患者是由于舌体肥大肥厚,而为最终诊断本

病提供了最有价值的线索。舌大可引起流涎,言语不清等,另有 1 例患者因舌大、睡眠时舌后坠致阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。淀粉样物质侵入胃肠粘膜可致胃肠道运动障碍、吸收不良、腹泻等,如果累及粘膜下血管可出现消化道出血<sup>[3]</sup>。本组患者中有 5 例出现消化道出血,另有 2 例顽固腹泻、肠道吸收不良致严重的营养不良。

本组病例因最突出的特点是诊断所需的时间长,走的弯路多,误诊率高,常需多科会诊。原因可能与开始仅注意患者相对突出的临床表现如胸水、顽固腹泻等症状,而对四肢麻木、体位性低血压、舌大等临床表现未予重视或没有同其他系统的症状联系起来进行综合考虑有关。对原因不明的大量蛋白尿、充血性心衰、顽固腹泻、体位性低血压及肝大、舌大等,尤其 40 岁以上的患者都应怀疑此病。辅助检查中血蛋白电泳及免疫电泳异常的阳性率均不超过 50%。尿免疫电泳异常的阳性率较高,但由于特异性差,对本病的提示作用有限。部分病例的超声心动图有心脏淀粉样变较特异的改变,对 PA 的诊断有很强的提示作用。临床上淀粉样变诊断的关键在于首先要想到此病,然后尽快活检。本组患者中有 2 例患者反复的发生大量心包积液、胸腹水,1 例误诊为结核性心包炎,1 例误诊为间皮瘤,分别通过开窗和胸膜活检取到心包和胸膜组织,但由于当时未考虑淀粉样变而未行刚果红染色,延误了诊断,分别直到 6 个月和 28 个月后,将活检组织重新作刚果红染色方得以确诊,教训深刻。部分患者由于全身情况较差,出凝血功能异常,使对肝、肾等部位的活检无法进行也常常是延误诊断的重要原因。这说明对 PA 这一系统性疾病还缺乏足够的认识,实际上在重要脏器无法进行活检的情况下,舌、齿龈、直肠粘膜、腹壁脂肪、胫腓神经及骨髓等部位的活检常可为诊断提供有力的依据。直肠粘膜及齿龈是最常用的活检部位,阳性率分别为 42.9% 和 83.3%,同文献报道相符<sup>[4]</sup>,多部位活检可提高阳性率。

### 参考文献

- [1] Carlos A, et al. Dysproteinemias: Multiple Myeloma, Amyloidosis, and Related Disorders, In: Robert W, et al, Diseases of the Kidney, 5th ed, Boston, Little, Brown and Company, 1992. 2209
- [2] Sharon G, et al. Amyloidosis, In: Barry M. The kidney 5th ed, Philadelphia, W. B. SAUNDERS company, 1996. 1536
- [3] 李学旺. 消化系淀粉样变. 见: 潘国宗, 曹世植, 主编. 现代胃肠病学. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 1994. 2100-2107
- [4] Cohen A. Survival of patients with primary (AL) amyloidosis. Am J Med. 1987, 82(6): 1182