

以週邊神經病變為初始表現之原發性類澱粉沈積症：一病例報告

陳麗如 陳儀敏¹ 林炯森² 張國明³ 林恭平⁴

馬偕紀念醫院 復健科¹ 神經內科² 血液腫瘤科³ 病理科⁴
台北榮民總醫院 神經內科

摘要

『原發性類澱粉沈積症』是不明原因的單株免疫球蛋白輕鏈片段衍生之非溶解性蛋白纖維堆積在細胞外基質，導致腎病症候群、肝腫大、心肌病變與心律不整、多發性神經病變、巨舌症、紫斑、及聲音沙啞等。在原發性類澱粉沈積症伴隨週邊神經病變的病人當中，有 21% 是以週邊神經病變為初始表現。本文報告一位慢性腎功能不全患者，主訴雙足麻木疼痛，在腎功能急速惡化而接受血液透析治療之後，感覺異常並未改善且擴展至上肢末梢，同時有下肢無力及步態不穩。之後又陸續出現嚴重的自主神經失調現象、多發性紫斑、及聲音沙啞。肌電圖及週邊神經傳導檢查顯示多發性感覺及運動神經病變，以軸突病變與感覺神經病變為主。免疫固定電泳分析則顯示出有單株丙型蛋白病變， λ 輕鏈型；加上腹壁脂肪及腓腸神經的組織切片證實是類澱粉沈積症，因而確診為『輕鏈型類澱粉沈積症』，開始接受血漿置換術及化學治療。診斷後一年五個月，病人因敗血性休克及鬱血性心衰竭而死亡。雖然原發性類澱粉沈積症在眾多引起多發性神經病變的疾病中，屬於相對少數，但此疾病極具進展性，病人多於診斷後一到二年內死亡。若能早期診斷，提早積極治療，將可改善此類患者的臨床症狀，同時延長病人的生命。

關鍵詞：原發性類澱粉沈積症 (Primary amyloidosis)
多發性神經病變 (Polyneuropathy)
自主神經失調 (Autonomic dysfunction)
腎病症候群 (Nephrotic syndrome)
聲音沙啞 (Hoarseness)

前言

多發性神經病變是許多系統性疾病的常見表徵，『原發性類澱粉沈積症』屬於其中相對少見之病因。在美國，每年有將近 1275 至 3200 個原發性類澱粉沈積症的新病例¹，但台灣於 1988 至 1989 年間統計五大醫院的多發性神經病變之原始病因，520 位病人中有 256 人 (49.23%) 源自於糖尿病，22 人 (4.23%) 為尿毒性神經病變，來自於類澱粉沈積症的病例數則為零²。本病的診斷有賴於醫師對此病症各種症狀的熟悉與警覺心。我們提出一個以週邊神經病變為初始表現的原發性類澱粉沈積症病例，並回顧相關文獻，探討原發性類澱粉沈積症的鑑別診斷，引發多發性神經病變之可能機轉與病程變化，以及現今的治療經驗。

病例報告

一位五十八歲男性患有高血壓及高尿酸血症，伴隨慢性腎功能不全。病人無抽煙及酗酒習慣。2000年1月病人主訴雙足異常麻木、酸痛，經嘗試多種止痛藥（tiaprofenic acid, diclofenac potassium, nabumetone）後，仍無改善。一個月後，病人出現腎功能急速惡化而開始接受每周三次的血液透析治療。但病人雙足依然麻木，且伴有異常刺痛及灼熱感，下肢無力併步態不穩。漸漸地，雙手亦開始感覺麻木及無力，臨床上診斷為多發性神經病變。先後曾投予 carbamazepine、clonazepam、pentoxifylline 及 imipramine 皆無效，安排熱敷與經皮電刺激止痛等復健治療，並補充維他命 B 群，亦無明顯改善。同年3月，病人不需服用降血壓藥而可使血壓維持在正常範圍，但出現全身疲乏、腹脹、便秘、食慾不振、噁心、嘔吐、起身眩暈等現象。之後，又陸續有尿失禁、多發性紫斑及背部痠痛。2000年12月，病人漸覺聲音沙啞。至2001年3月，病人體重共減輕了二十五公斤。

神經理學評估顯示有姿態性低血壓（見表一）。顱神經正常。四肢遠端肌群的肌力下降（見表一）。下肢的振動感覺（vibration sensation）減弱且四肢末稍對針刺刺激（pinprick）及輕觸感覺（light touch）減少，但本體感覺（proprioception）正常。病人的腕及膝之深部肌腱反射（deep tendon reflex）降低，且無跟腱反射。Tandem gait 為正反應。

實驗室檢查結果（列於表二）為紅血球沉降速度上升，血清尿素氮（27 mg/dl）及肌酸酐（6.9 mg/dl）偏高，有蛋白尿（urine protein 2+，約等值於 100 mg/dl）。甲狀腺功能正常，所測之腫瘤指標皆無異常。心電圖正常。胸部 X 光可見心臟些微擴大（cardiac-thoracic ratio = 0.534），心臟超音波檢查發現心室中隔肥厚（14mm，正常參考值 7-11mm），局部心壁活動異常，左心室擴張無力，心射出分率正常（59%，正常參考值 50~70%），但心射出斜率降低（69%，正常參考值 80~150%）。腹部超音波結果無肝脾腫大，但腎臟有縮小之現象。全身其他骨頭的 X 光檢查無病理性骨折或溶骨性破壞之病灶，胸腰椎核磁共振檢查顯示僅椎體輕微退化且無神經壓迫。肌電圖及週邊神經傳導檢查顯示多發性感覺及運動神經病變，以軸突病變為主，尤其是感覺神經影響最嚴重。交感神經誘發電位測試結果在四肢的皮膚皆無反應，表示交感神經的輸出神經異常。

病人亦接受骨髓檢查，結果並無類似多發性骨髓瘤的漿細胞浸潤現象。血清及尿液的免疫球蛋白電泳分析（immune electrophoresis）結果在正常範圍內，但進一步的免疫固定電泳分析（immunofixation electrophoresis）則顯示有單株丙型蛋白病變（monoclonal gammopathy）， λ 輕鏈型；由腹壁脂肪及腓腸神經的組織切片以剛果紅（Congo red）染色，證實為類澱粉沈積症（圖一及圖二），因而確定診斷為『輕鏈型類澱粉沈積症

（light-chain amyloidosis）』。之後欲進一步腎臟切片，但病人拒絕。病人於 2001 年 5 月開始接受化學治療（prednisolone 100 mg/day 及 melphalan 8 mg/m²/day，約一至二個月進行一次，一次療程為四天）及血漿置換術。四肢末

稍感覺異常，在歷經兩次血漿置換術後明顯改善；化學治療期間，病人未再主訴起身眩暈，但仍有噁心嘔吐與便秘等自主神經失調的現象。疾病後期，出現巨舌症，病人的血紅素維持在 9.0~10.0 gm/dL，白血球數目約 4000~5000/ul。2002 年 9 月，病人死於敗血性休克及鬱血性心衰竭。

討論

『類澱粉沈積症』是由於非溶解性的類澱粉蛋白纖維堆積在人體的細胞外基質，造成器官或系統的功能障礙；確定診斷需藉由組織切片與剛果紅 (Congo red) 染色，在偏光鏡下見到呈現典型青蘋果色 (apple-green) 雙折光的類澱粉纖維，再由免疫固定電泳分析及免疫組織化學染色來分型，可分為原發性，次發性，遺傳性，及局部類澱粉沈積症。原發性類澱粉沈積症以輕鏈型類澱粉沈積症最常見，預後也最差¹。次發性類澱粉沈積症主要與長期感染 (如結核病，癩瘋病) 或非感染性之發炎 (如類風濕疾病)，少數與癌症(主要是腎細胞癌及 Hodgkin disease) 有關。此外，長期血液透析五年以上，也可能產生次發性 dialysis related amyloidosis，侵犯骨骼關節系統³⁻⁴。

原發性類澱粉沈積症的病理機轉尚未完全明瞭，它會侵犯全身多個器官，造成腎病症候群

(28%)，肝腫大 (24%)、鬱血性心衰竭(17%)、多發性神經病變 (17%)、姿態性低血壓(11%)、巨舌症 (9%) 等。臨床症狀最常見為全身無力及疲倦，超過二分之一的病人會出現體重明顯降低⁴。另外，有高達 15%的原發性類澱粉沈積症與多發性骨髓瘤相關⁵。在本案例中，病人的體重於短時間內明顯下降，惡性腫瘤為首要考量，結果所測腫瘤指標皆在正常範圍內。此外，病患的臨床表現以神經病變症狀為主，全身多處骨骼 X 光檢查及胸腰椎核磁共振檢查皆無病理性骨折或溶骨性破壞之病灶，骨髓檢查亦無類似多發性骨髓瘤之漿細胞浸潤的現象，故也與多發性骨髓瘤無關。

原發性類澱粉沈積症對腎臟的侵犯主要在腎絲球，臨床上會出現蛋白尿；隨著病程進展，待診斷確立後，近三分之一的病人已發展成腎病症候群，透析治療可以穩定腎病變³。我們的病人原本即有慢性腎功能不全，蛋白尿為 1+ (約等值於 30 mg/dl)；在神經病變症狀出現一個月後，因腎功能急速惡化而開始接受規律的血液透析治療，蛋白尿維持在 2+ (約等值於 100 mg/dl)，無全身水腫，血清白蛋白濃度仍大於 3 mg/dl。爾後經一連串的檢查排除其他疾病，由腹壁脂肪及腓腸神經的組織切片與血清及尿液的免疫固定電泳分析確定為原發性類澱粉沈積症。因病人的腹部超音波結果呈現腎臟縮小，不似原發性類澱粉沈積症的腎病變通常會腎臟擴大⁴。雖欲進一步做腎臟切片，但病人拒絕，故無法得知原發性類澱粉沈積症對該病患腎臟的影響程度。

此病人的多發性神經病變，最初認為是尿毒症所引起，但尿毒性週邊神經病變較不侵犯細小的神經軸突，且僅少於 10%的尿毒症病患有灼熱般的感覺異常⁶，亦極少患者在早期即出現患肢活動不便或無力的現象⁷。同時，尿毒症所引起的自主神經病變，通常症狀輕微，不需特別治療⁸，且這些神經病變症狀在血液透析

治療後，會逐漸改善⁶。由於該患者早期即出現四肢感覺異常及無力，還有日益嚴重的自主神經功能失調，洗腎後神經病變症狀並未緩解，故應與尿毒症無關。另外，由病史及實驗室檢查結果，亦排除了內分泌疾病（如糖尿病、甲狀腺功能低下）、高血壓、Guillian-Barre syndrome、及其他免疫疾病引發之神經病變的可能性。

原發性類澱粉沈積症的神經病變包括週邊神經病變及自主神經病變，先累及無髓鞘及小髓鞘的神經纖維⁹；通常病人在神經病變症狀出現一年後才被診斷為原發性類澱粉沈積症⁷。週邊神經病變表現約佔原發性類澱粉沈積症患者的

15~35%¹⁰，且其中21%以此為初始表徵¹¹⁻¹²，最常見的早期症狀為下肢^{10,12}感覺異常（paresthesia, 81%），肌肉無力（65%），及麻木（58%）¹³。感覺神經檢查會有『解離性知覺喪失』（dissociated sensory loss）的現象，即對針刺和溫度的感覺降低而相對保留本體感覺和振動感⁹。隨著病程的進展，四肢末梢的感覺異常以灼熱感及痠痛感為主，伴隨如刀割般的觸電疼痛，並可見對稱性的肢體遠端無力^{10,12}。肌電圖及週邊神經傳導檢查結果為顯著的對稱性感覺神經軸突病變，伴隨輕微的運動神經軸突病變，以下肢末梢為甚⁹。另一方面，原發性類澱粉沈積症佔所有自主神經病變原因的20%；大多數的疾病（如尿毒症、癌症、或多數的遺傳性神經病變）導致的自主神經病變症狀輕微，但某些疾病，如糖尿病、類澱粉沈積症、Guillian-Barre syndrome、紫質沉著症

（porphyria）及少數的遺傳性神經病變，會造成“嚴重的”自主神經失調，影響腸胃機能及括約肌和血管張力之控制⁸，使病人產生大小便失禁，姿態性低血壓，便秘或腹瀉、腹脹、噁心嘔吐進而體重明顯下降。原發性類澱粉沈積症之神經病變的可能致病機轉有：一、類澱粉蛋白沈積在神經纖維內膜

（endoneurium），導致無髓鞘及小髓鞘的神經纖維因壓迫或缺氧而死亡；二、類澱粉蛋白沈積在神經束（nerve fascicle）內的小血管壁，造成大型髓鞘神經缺血性壞死¹⁴。疾病早期應以第一種機轉為主，因為此病患於神經病變症狀出現十四個月後才進行組織切片，故涵蓋了上述兩種病理機轉。

原發性類澱粉沈積症的預後極差，病人多於診斷後一到二年內，因鬱血性心衰竭惡化而死亡^{3,7,13}。儘管目前對此病症仍無根治的方法，但化學治療可以延長病患平均餘命6~8.5個月以上。在本案例中，病人於診斷之時已有超過兩個主要臟器病變，故以傳統化學治療為主，予以口服 melphalan 及 prednisone。若診斷能提早在主要臟器病變未超過兩個且病人左心室功能還正常之時，嘗試給予高劑量的 melphalan（200 mg/m²）和自體幹細胞移植，目前已有實驗證明可以緩解漿細胞惡性增生與臨床症狀，並使四分之三以上合併肝、腸胃道、及神經病變的患者獲得實質的改善^{1,13}。另外，合併使用 vincristine, adriamycin

（doxorubicin），dexamethasone（VAD）也有部分成功的例子；或先使用 VAD 再配合高劑量的化學治療加上自體幹細胞移植¹³。若病人無法承受化學治療，可以考慮其他經驗療法，如利用 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin（IDOX）與類澱粉蛋白結合，以阻斷新的類澱粉纖維沈積，改善臨床症狀^{4,13}。

原發性類澱粉沈積症爲一極具進展性的疾病，其早期診斷須藉臨床醫師的細心與高度警覺，在病人出現異常週邊神經病變症狀、明顯自主神經失調、蛋白尿、心肌病變、或聲音沙啞等多器官侵犯時，將『原發性類澱粉沈積症』列入鑑別診斷，及早積極治療以延長病人的生命。

參考文獻

- 1.Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
- 2.Lin KP, Kwan SY, Chen SY, et al. Generalized neuropathy in Taiwan: An etiologic survey. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 257-61.
- 3.Buxbaum JN, Jacobson DR. The amyloidoses. In: Seligsohn U, Beutler E, Lichtman MA, et al, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 1305-25.
- 4.Dhodapkar MV, Bellotti V, Merlini G. Amyloidosis. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill-Livingstone, 2000; 1416-32.
- 5.Gillmore JD. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. *Br J Haematol* 1997; 99: 245-56.
- 6.Palmer CA. Neurologic manifestations of renal disease. *Neurol Clin* 2002; 20: 23-34.
- 7.Chalk CH. Acquired peripheral neuropathy. *Neurol Clin* 1997; 15: 501-28.
- 8.McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic neuropathy, II: Specific peripheral neuropathies. *J Neurol Sci* 1996; 138: 1-13.
- 9.Jun Kimura. Polyneuropathies. In: *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: principles and practice*. 3rd ed. New York: Oxford, 2001: 655-6.
- 10.Bosch EP, Smith BE. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins. *Med Clin North Am* 1993; 77: 125-39.
- 11.Duston MA, Skinner M, Anderson J, et al. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 358-60.
- 12.Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1601-7.
- 13.Sezer O, Eucker J, Schmid P, et al. New therapeutic approaches in primary systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2000; 79: 1-6.
- 14.Yamada M, Hatakeyama S, Tsukagoshi H. Peripheral and autonomic nerve lesions in systemic amyloidosis. Three pathological types of amyloid polyneuropathy. *Acta Pathol Jpn* 1984; 34: 1251-66.

Peripheral Neuropathy as An Early Manifestation of Primary Amyloidosis:
A Case Report

Li-Ru Chen, Yi-Min Chen¹, Johnson Lin², Kuo-Ming Chang³, and Kon-Ping Lin⁴

Department of Rehabilitation, ¹ Department of Neurology, ² Division of Hematology,
Department of Internal Medicine, ³ Department of Pathology, Mackay Memorial
Hospital, Taipei ⁴Department of Neurology, Veterans General Hospital, Taipei

Primary amyloidosis is a multisystem disease characterized by diffuse extracellular deposition of abnormal, insoluble fibrillar protein of monoclonal light chain origin. Clinical manifestations vary depending on the organ systems most affected by amyloid fibrils, including nephrotic syndrome, hepatomegaly, congestive heart failure, polyneuropathy, macroglossia, purpura, and hoarseness of voice. Peripheral neuropathy occurs in 15% to 35% of patients with primary amyloidosis and as the first clinical presentation in 21% of such cases. We reported a patient with chronic renal insufficiency who complained of numbness and painful paresthesia in the feet. One month later, hemodialysis was begun because of an acute exacerbation of renal function. However, the paresthesia was worsened and followed by relentlessly burning pain and disabling motor weakness in the distal limbs. Features of significant autonomic dysfunction, multiple purpura maculae, and hoarseness of voice developed subsequently. Electrodiagnostic studies demonstrate a sensorimotor type of polyneuropathy especially of axonal type. Serum and urine immunofixation electrophoresis revealed a monoclonal gammopathy, consistent with lambda light chain disease. The definitive diagnosis of light-chain amyloidosis was established by tissue biopsies of abdominal fat and sural nerve. Despite chemotherapy and plasma exchange, the patient died with septic shock and progressive congestive heart failure in 17 months of diagnosis. Although primary amyloidosis is a relatively uncommon cause of polyneuropathy, its prognosis is extremely poor with mean survival duration of one to two years. All efforts must be made to extend the narrow window of therapeutic opportunity through early diagnosis and rapidly effective therapies. (J Intern Med Taiwan 2004; 15: 35-40)

表一：不同姿勢的血壓及四肢肌力測驗

不同姿勢的血壓	(mmHg)
仰臥	150/80
坐起	90/50
站立	80/50

四肢肌力測驗	右邊/左邊 (medical research council grade)
上臂肌群	5/5
前臂肌群	4/4
手部肌肉	4/3
臀部及大腿肌群	5/5
小腿肌群	4/4
足部肌肉	4/3

表二：實驗室檢查結果

檢查項目	結果	參考值
血清 Hemoglobin	8.9	13.0-18.0 gm/dl
White blood cell	7000	4000-10000 /ul
Platelet	223	140-450× 10 ³ /ul
Erythrocyte sedimentation rate	43	0-15 mm/hour
Blood sugar	74	70-120 mg/dl
Urea nitrogen	27	5-22 mg/dl
Creatinine	6.9	0.6-1.2 mg/dl
Total cholesterol	203	130-230 mg/dl
Albumin	3.1	3.5-5.0 mg/dl
Lactate dehydrogenase	150	90-220 unit/liter
Sodium, Potassium, Chloride, Calcium	Normal	
Phosphate	5.0	2.5-7.5 mg/dl
Thyroid and Parathyroid function	Normal	
Coagulation function	Normal	
Serum tumor markers*		
AFP, CA-199, CEA, PAS, and SCC	Normal level	
尿液分析		
Protein	2+	
Bence-Jones protein	Negative	
脊髓液分析		
Appearance	Clear	
Pandy's test	Negative	
White blood cell	0	

Glucose	62	45-75 mg/dl
Protein	97	10-45 mg/dl
Lactate dehydrogenase	17	8-12 unit/liter

*AFP= α -feto-protein, CEA= carcinoembryonic antigen, PSA= prostate surface antigen, SCC= squamous cell carcinoma

圖一：腹部脂肪墊切片。類澱粉蛋白纖維(箭頭)呈現無定型的粉紅色物質，沈積在小血管壁內。(H&E stain, X 200 倍)。

圖二：腓腸神經切片。類澱粉蛋白纖維(箭頭)經剛果紅染色在偏光下呈現典型的雙折光青蘋果色(apple-green)。(Congo-red stain, under polarized light, X 10 倍)。