

间断腹胀及双下肢水肿九个月原因待查一例

刘龙, 闫杰, 王艳斌, 马佩卿, 郎振为, 谢雯(首都医科大学北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

1 病例摘要

患者, 女, 20岁, 主因“肝功能异常4年, 间断腹胀、双下肢水肿9个月, 加重10天”于2008年3月24日入院。

患者于2004年体检时发现肝功能异常, ALT 108.8 U/L, AST 79.8 U/L, 乙型肝炎病毒标志物阴性。当时患者无不适症状, 未予其他检查治疗。

2007年5月, 患者自感腹胀加重, 逐渐出现纳差, 进食后腹胀较明显, 仍未就诊。其后出现间断发热, 住院后应用利尿剂及抗感染治疗有效后出院。住院期间查血常规: WBC $(3.5\sim 8.1) \times 10^9/L$ 、Hb 116~122 g/L、PLT $(62\sim 69) \times 10^9/L$ 。尿常规正常。抗链球菌溶血素“O” 3531 U/ml; RF、CRP正常, ALT 84 U/L、AST 76 U/L, IgG、IgA、IgM、补体基本正常, 抗可溶性抗原ENA(一)。骨髓涂片: 粒系、红系增生活跃, 巨核细胞增生性血小板减少。PT 14.9秒, PTA 61.9%。铜蓝蛋白0.21 g/L。腹部B超: 肝脏和脾脏肿大, 脾静脉内径12 mm, 腹水, 考虑肝硬化肝后下腔静脉受压略变细。腹部CT: 肝圆钝, 肝裂无增宽, 脾脏增大。胃镜: 浅表性胃炎, 未见静脉曲张。盆腔超声: 子宫偏小, 肠间隙少量积液。在北京儿童医院检测尿遗传代谢未见尿中异常代谢产物。

患者母亲怀孕时体健, 顺产。患者身体发育较同龄人稍迟, 智力发育正常。2004年因全身散在皮疹经北京协和医院诊断为副银屑病, 未予特殊治疗。否认外伤史及药物过敏史。患者17岁初潮, 第一年月经规律: 5~7/30, 之后每2~3个月有月经1次。末次月经2007年中旬左右。患者有一

妹妹, 体健。

入院后实验室检查: WBC $2.7 \times 10^9/L$, Hb 114 g/L, PLT $32 \times 10^9/L$, ALT 56.2 U/L, TBil 41.2 $\mu\text{mol/L}$, ALB 25.1 g/L, GGT 17.9 U/L, LDH 258 U/L, PTA 36%, 各型肝炎病毒抗体均呈阴性, 自身抗体阴性。特种蛋白: IgG 13.6 g/L, IgA 3.49 g/L, IgM 3.07 g/L, C3 0.26 g/L, C4 0.11 g/L。铜蓝蛋白0.15 g/L, 血沉24 mm/h。血清铁25.6 $\mu\text{mol/L}$, 血清总铁结合力37 $\mu\text{mol/L}$, 不饱和铁结合力11.2 $\mu\text{mol/L}$, 铁蛋白134 ng/ml。请本院眼科会诊, 未见K-F环。心电图: 窦性心律, 完全性右束支传导阻滞, 心电图右偏。腹部彩超: 肝硬化, 肝内低回声性质待定, 双边胆囊, 脾脏增大, 肋下8.6 cm, 腹水。门脉高压, 下腔静脉肝段未见明显异常。经治疗腹水消退。腹部CT: 结合病史示肝硬化, 脾脏巨大, 胆囊炎。超声心动图: 各房室大小正常, 各瓣膜形态运动正常。心动过速, 左心功能尚正常。胃镜: 门脉高压性胃病, 胆汁返流性胃炎, 未见食管胃底静脉曲张。已行肝脏活检并进行组织病理学检查, 见图1~图4。

2 临床讨论

住院医师: 汇报病史同上。

病理科医师甲: 本病例肝脏组织经常规HE染色、特殊染色以及免疫组织化学检测, 主要特征有以下几个方面: ①组织学病变: 小叶内病变较轻, 肝细胞肿胀, 轻度脂变, 未见有明确的凋亡小体及淤胆征象, 可见桥接坏死, 中度界面炎, 汇管区中度扩大, 疏松水肿, 以单个核细胞浸润为主, 可见嗜酸性粒细胞, 偶见浆细胞, 部分汇管区可见胆管上皮变性核固缩、胞浆空泡状, 胆管周围可见淋巴细胞浸润或胆管结构消失, CK19显示部分汇管区有胆管反应。Masson和网

状纤维染色显示不全假小叶形成，纤维间隔疏松，无肯定的肝硬化结构；②免疫组织化学：HBsAg（-），HBcAg（-），Pre-S1（-）；HCV-Ag（-）；EBV（-），CMV（-），CAR（-）；CK19（+）；③特殊染色：铁染色（-），铜染色（-）。

主治医师：患者为青年女性，4年来肝功能异常，首先经病原学检查排除常见的病毒性肝炎，还应排除相对少见的Wilson病、血色病及 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症。患者铜蓝蛋白值为正常范围下限，未见K-F环，精神症状及其他肝外症状缺如，肝脏组织病理学检查铜染色阴性，以上均不支持Wilson病诊断。患者铁代谢基本正常，肝脏组织病理学检查未见肝内铁沉积，血色病诊断可以排除。 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症的典型病理改变——汇

管区周围肝细胞胞浆内球形包涵体缺如， $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症的诊断难以成立。患者肝小叶内病变较病毒性肝炎轻，但发现脂肪变且患者无特殊用药史，血常规嗜酸性粒细胞比例正常，不能诊断为药物性肝炎。

副主任医师甲：患者目前存在脾功能亢进及门静脉高压，但病理学检查结果不支持肝硬化诊断，又可以排除肝前性门静脉高压及肝后性门静脉高压，且临床表现不符合病毒性肝炎肝硬化特点，故目前诊断不能除外特发性门脉高压症。

特发性门脉高压症即班替氏综合征（Banti's syndrome），又称慢性充血性脾大症。1883年由Banti提出，是一种原因不明、慢性进行性充血性疾病，临床表现为慢性进行性脾脏肿大、白细胞与血小板减少、贫血为主要表现的疾病，晚期出

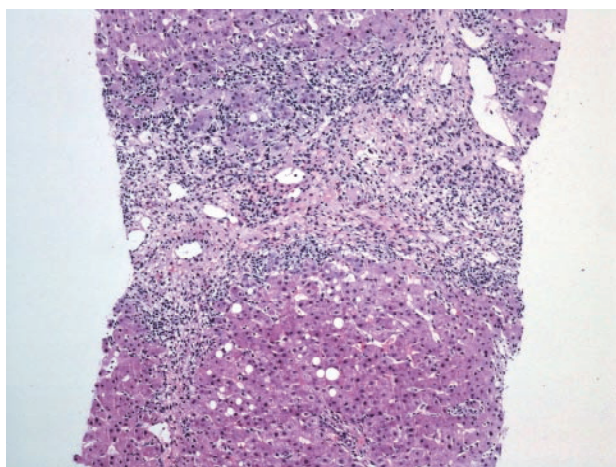


图 1 汇管区扩大水肿（HE染色，400×）

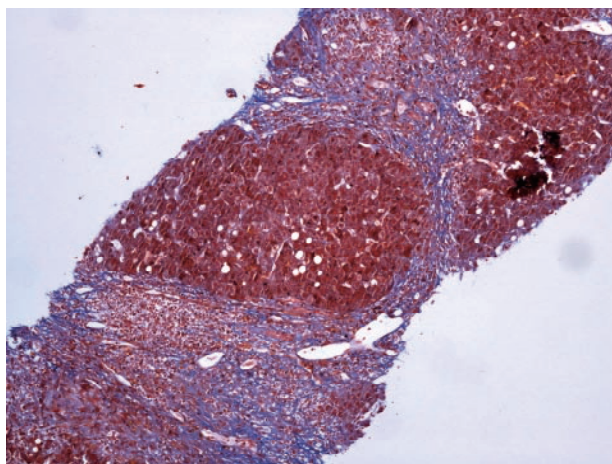


图 2 肝脏纤维化（Masson染色，40×）

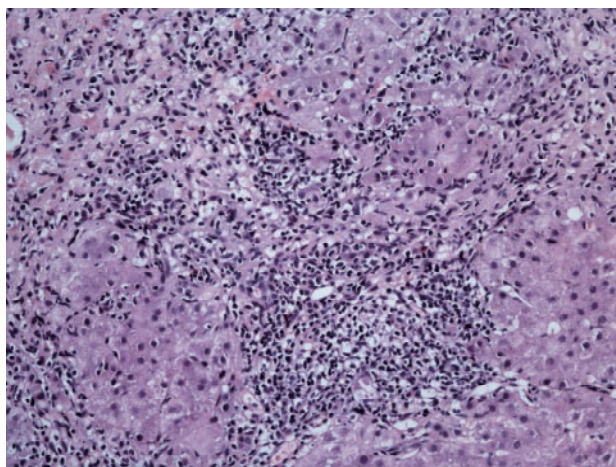


图 3 浆细胞浸润（HE染色，400×）

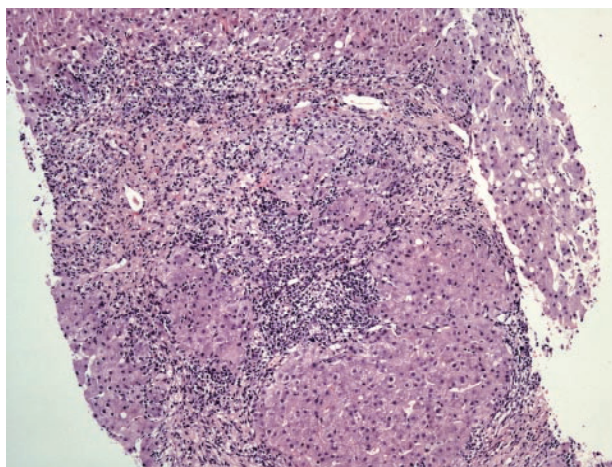


图 4 典型肉芽肿（HE染色，400×）

现腹水、黄疸及肝硬化等征象,血流动力学改变为肝内窦前性门静脉高压。

特发性门脉高压症常与一些自身免疫性疾病共同存在。其病理改变为不同程度的门静脉纤维化及硬化,然而这些病理改变并无特异性,依据分期不同差异较大^[1]。肝组织学检查缺乏特异性。组织学检查不仅在不同时期有差异,在同一肝脏的不同位置也存在差异。Okudaira等^[2]总结了以下几点:①门静脉主干及其肝内大分支有显著的血管周围纤维化改变,血管内膜增厚并伴中层平滑肌过度增生,血管腔偶见狭窄;②中晚期病例可见被膜下区肝实质塌陷,肝小叶内结构常可保存但门脉区及中央区结构紊乱,肝内假小叶少见;③在肝实质明显萎缩处可见肝静脉血管硬化及狭窄,可能为门静脉长期血流异常的结果;④血流动力学改变:脾静脉及门静脉压力显著增加,但无肝内门体分流形成。本病的临床诊断要点^[3]:①不明原因的脾脏增大、贫血、门脉高压,可除外肝硬化、血液疾病、肝胆系统的寄生虫病、肝静脉及门静脉阻塞以及先天性肝纤维化等,即该病的临床诊断必须通过排除以上相关疾病才能考虑;②1种以上血液成分减少;③肝功能检测结果正常或接近正常;④超声、CT或脾脏同位素检查有门静脉及脾静脉扩张,血流量增加,脾肿大,肝脏表面光滑,质地均匀,无萎缩,不提示有肝硬化;⑤内镜或X线证实有上消化道静脉曲张;⑥肝静脉插管检查显示肝静脉开放,WHVP正常或轻度升高,直接门静脉测压大于20 mm Hg;⑦腹腔镜提示肝表面无肝硬化表现,肝组织病理学检查结果显示门脉纤维化但无肝硬化。

临床上并非必须具备以上各条标准才能诊断,但必须确有门脉高压并可排除肝硬化及其他原因引起的非肝硬化性门脉高压才可诊断。本病例胃镜检查未发现静脉曲张,不甚支持诊断,但特发性门脉高压症符合点较多,可能与并发免疫性胆管疾病有关。

副主任医师乙:患者为青年女性,病程中有不明原因发热,临床病程与典型病毒性肝炎明显不符,排除常见病毒性肝炎外,应考虑自身免疫

性相关疾病。

经典自身免疫性肝病主要包括以肝炎为主的自身免疫性肝炎、以胆管损害和胆汁淤积为主的原发性胆汁性肝硬化及原发性硬化性胆管炎,以及这3种疾病中的任意2种重叠综合征。

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种累及肝脏实质的特发性疾病。AIH无可确定病因的形态学特征,但以界面性肝炎(interface hepatitis)并且无其他肝病典型的改变为特征。临床上AIH以波动性黄疸、高 γ 球蛋白血症、循环中存在自身抗体、女性易患等为特点。该病一般对糖皮质激素治疗应答良好。基于血清免疫学表现,AIH分为3型:I型AIH是最常见的疾病类型,与抗核抗体(ANA)和(或)平滑肌抗体(SMA)有关;II型AIH主要发生于儿童,以抗肝/肾微粒体抗体I型(抗LKM-1)为特点;III型AIH以抗可溶性肝抗原/肝胰抗体(抗SLA/LP)为特点。

原发性硬化性胆管炎又称狭窄性胆管炎,病因不明,以肝内外胆管的慢性纤维化狭窄和闭塞为特征。不同于胆管结石、肿瘤或胆管损伤后继发的硬化性胆管炎(或称继发性胆管狭窄)。原发性硬化性胆管炎一般无胆石,亦无胆管手术史,不少病例同时伴有溃疡性结肠炎。少数人还伴有纤维性甲状腺炎及后腹膜纤维化等疾病。发病年龄多为30~50岁,男性多于女性。目前认为细菌和病毒感染、免疫功能异常以及某些先天性遗传因素可能为本病的病因。

原发性胆汁性肝硬化的主要病理表现则是小叶间胆管发生慢性炎症性损伤以及淤胆纤维化等。早期实验室检查表现为胆汁淤积的特征,而且伴有碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转氨酶与血清胆红素和转氨酶不成比例地升高。事实上,血清胆红素水平在原发性胆汁性肝硬化早期往往正常。血清胆固醇和脂蛋白常常升高,血清白蛋白在疾病早期正常,球蛋白常常升高,尤其是血清IgM呈特征性升高,>95%患者可出现抗线粒体抗体阳性。

自身免疫性肝炎患者胆管常无明显损伤,但该患者肝组织病理学检查示除中度界面炎症外,还有

汇管区部分胆管消失且自身抗体系列阴性,非自身免疫性肝炎的典型改变。该患者汇管区周围炎症较重,不能排除原发性胆汁性肝硬化。但患者抗线粒体抗体阴性,综合考虑,自身免疫性胆管炎可能性为大,类似病例在国内外文献上可见报道^[4]。

病理科医师乙:基于已了解的病理改变,本病例肝活检部位组织具有慢性肝炎组织学征像并伴有胆管损伤,结合患者临床资料及血清学自身抗体检测,患者的病理诊断考虑为慢性肝炎、G₃₋₄S₃、自身免疫性胆管炎(抗线粒体抗体阴性的原发性胆汁性肝硬化)。

自身免疫性胆管炎(autoimmune cholangitis)的概念于1997首次引入^[5],指抗线粒体抗体阴性的原发性胆汁性肝硬化(AMA-negative PBC),可能伴有血清学的ANAs阳性。自身免疫性胆管炎具有许多原发性胆汁性肝硬化的特征^[4],如好发于女性,临床有乏力和瘙痒症状,血清学有淤胆相关的酶学特征,组织学上有“胆管花结”病变、胆管消失,病程缓慢进展,最终导致肝纤维化、肝硬化。

自身免疫性胆管炎的鉴别诊断主要应与经典的原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎鉴别。

原发性胆汁性肝硬化的鉴别主要依靠血清学自身抗体检测。原发性硬化性胆管炎的诊断性组织学特征表现为胆管周围同心圆层状纤维化,呈“洋葱皮”状外观。自身免疫性肝炎有显著的界面炎,同时小叶内炎症也较为显著。结合本例组

织学病变特点,胆管损伤及少量嗜酸性粒细胞浸润,鉴别诊断还要考虑药物性肝损伤,但患者无明确用药史,且小叶内炎症较轻以及嗜酸性粒细胞数量较少,因而也不支持药物性肝损伤。

肝病科主任医师:患者肝脏汇管区病变较重,部分汇管区胆管结构消失,免疫组织学检查CK19(+),与原发性胆汁性肝硬化病理特点较相符,结合自身抗体系列阴性,同意目前自身免疫性肝炎及自身免疫性胆管炎重叠综合征的诊断。但本病例尚有部分疑问有待临床持续动态监测:①肝组织病理学检查结果示炎症相对较重但肝功能示炎症水平相对较轻;②患者脾功能亢进,反复出现腹水,推测存在门静脉高压,而胃镜检查示无食管胃底静脉曲张;③病程中发热性质及规律待定。

参考文献

- [1] Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17: 6-16.
- [2] Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology[J]. Semin Liver Dis, 2002, 22: 59-72.
- [3] Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17: 526-534.
- [4] Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease[J]. Hepatology, 2000, 31: 1231-1238.
- [5] Heathcote J. Autoimmune cholangitis[J]. Gut, 1997, 40: 440-442.

(收稿日期: 2009-10-21)