

自身免疫性肝炎合并先天性脾缺如1例

程丹颖, 王笑梅, 欧蔚妮, 段英, 赵莹莹, 邢卉春 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种病因未明的慢性进行性炎症性肝病^[1]。先天性脾缺如是指先天性脾脏发育不全或无脾, 非常少见, 常伴有心血管畸形及内脏位置异常。自身免疫性肝炎合并先天性脾缺如临床上非常罕见, 国内外鲜有报道。本院收治1例自身免疫性肝炎合并先天性脾缺如患者, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者, 男, 13岁, 主因“尿黄1月, 乏力、纳差、发热10天, 加重1周”于2012年7月19日入院。

1.2 现病史 患者1个月前无明显诱因出现尿黄, 未予重视。10天前出现乏力、纳差、低热, 伴恶心, 间断咳嗽, 自认为“感冒”, 对症治疗无好转。1周前症状加重, 眼黄, 尿色加深如浓茶样。2天前出现高热, 体温达39.0℃, 伴有嗜睡、反应迟钝、神志恍惚, 为进一步诊治来本院。

1.3 入院后诊疗经过 入院后查体示体温36.8℃, 脉搏100次/分, 呼吸20次/分, 血压120/70 mm Hg。发育一般, 营养稍差。神志清楚, 计算力下降, 肝病面容, 查体合作。皮肤重度黄染, 部分皮肤色素缺失, 无发绀, 肝掌可疑, 双侧巩膜重度黄染, 颈软无抵抗。双肺呼吸音粗, 可闻及湿啰音, 心率100次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平, 左上腹有压痛, 肝、脾、胆囊未触及, 移动性浊音阴性。双下肢无水肿, 踝阵挛阴性, 扑翼样震颤阴性。诊断: 自身免疫性肝炎2型、慢加急性肝衰竭、肺部感染、先天性脾缺如。入院后给予保肝、退黄、抗感染、对症支持治疗。虽经积极治疗, 患者病情仍持续加重, 肝衰竭加重, 总胆红素上升至445.2 μmol/L, 肝性脑病加重, 肺部感染严重, 间断发热, 胸部影像学改善不明显, 并出现消化道出血、肾功能不全、呼吸衰竭及继发真菌感染。患者于2012年8月27日治疗无效死亡, 死亡原因为多脏器功能衰竭。

1.4 既往史 自幼体质较差, 频繁出现呼吸道感染, 平均每月呼吸道感染3~4次, 有白癜风、甲癣、斑秃病史。父母为近亲结婚。

1.5 辅助检查 血常规: WBC $23.9 \times 10^9/L$, NEU 76%, RBC $3.1 \times 10^{12}/L$, HB 102.3 g/L, PLT $500 \times 10^9/L$ 。肝功能: ALT 181.8 U/L, AST 203.4 U/L, TBil 215 μmol/L,

DBil 162.9 μmol/L, ALB 29.7 g/L, 球蛋白(GLO) 41 g/L, ALP 266.4 U/L, CHE 4635 U/L。血钾3.32 mmol/L, 肌酐26 μmol/L, 血氨41 μmol/L; PTA 39%; 降钙素原1.06 ng/ml。甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒标志物均为阴性; HBsAg 阴性, HBsAb、HBeAb、HBcAb阳性, HBV DNA阴性; CRP 36.6 mg/L。自身抗体: 抗肝肾微粒体抗体1:3200; 甲状腺功能正常; 血沉8 mm/h; 结核抗体阴性; CD4⁺ 1828 cells/μl, CD8⁺ 1847 cells/μl, CD4⁺/CD8⁺ 0.99。特种蛋白: 免疫球蛋白IgG 24.8 g/L, 补体C₃ 0.54 g/L, C₄ 0.1 g/L, 抗“O” 27 IU/ml, 铜蓝蛋白0.26 g/L。腹部彩色多普勒超声示肝弥漫性病变, 脾脏未见显示。胸部CT示两侧肺炎, 伴右肺上叶局部支气管扩张, 纵隔多发淋巴结肿大。腹部MRI示肝硬化, 肝内再生结节形成, 脾脏未见显示。心脏彩色多普勒超声未见明显异常; 眼科会诊示K-F环阴性。

2 讨论

AIH是一种慢性进行性肝脏炎症性疾病, 其临床特点为不同程度的血清转氨酶升高、高丙种球蛋白/免疫球蛋白G(IgG)血症、血清自身抗体阳性及组织学存在界面性肝炎、汇管区浆细胞浸润和玫瑰花结样变^[2]。AIH确切病因及发病机制尚不清楚, 可能为病毒、药物等诱发因素在遗传易感性基础上引起机体免疫耐受机制破坏, 产生针对肝脏自身抗原的免疫反应, 从而破坏肝细胞导致肝脏炎症坏死^[3]。AIH大多数情况下表现为慢性肝炎, 少部分急性起病。通常免疫抑制剂治疗有效。未采取治疗的患者可进展至肝硬化、肝衰竭甚至死亡。AIH临床上主要分为两型: 抗核抗体(ANA)和(或)抗平滑肌抗体(SMA)阳性为1型, 抗肝肾微粒体抗体1(抗-LKM1)和抗肝细胞溶质1型抗体(抗-LC1)阳性为2型。2型AIH较罕见, 多见于女性和儿童, 发病年龄2~14岁, 平均年龄10岁^[4], 也可见于成人, 主要分布于西欧以及南美某些国家。目前认为2型AIH与HLA-DR7和HLA-DR3等位基因有关^[5]。2型AIH易并发1型糖尿病、甲状腺炎、皮肤白斑病、1型自身免疫性多腺体综合征等其他自身免疫性疾病。

先天性脾缺如是指先天性脾脏发育不全或无脾, 若伴有心脏大血管畸形兼有腔、肺静脉反流异常以及胸腹腔内脏位置 and 结构异常时称为无脾综合征, 又名Ivemark综合征^[6]。无脾综合征发病原因尚不明确, 目前认为其与遗传和母亲孕

期细菌或病毒感染、放射性物质接触、代谢紊乱、药物、宫内缺氧等因素有关^[7]。脾脏自间叶细胞发育而来,胚胎发育时期,若因某种致畸因素导致胚胎发育障碍、脏器分侧异常,即可影响脾原基到达正常位置及正常发育,产生无脾或多脾综合征。正常脾脏具有吞噬衰老的红细胞、病原体和异物、储存血液、血液滤过及参与免疫应答等功能。脾脏是机体最大的免疫器官,占全身淋巴组织总量的25%,含有大量淋巴细胞和巨噬细胞,是机体细胞免疫和体液免疫的中心。脾缺如患者通常免疫功能低下,极易发生严重的细菌感染,导致严重的败血症和脑膜炎^[7-10],亦是引起死亡的主要原因。先天性脾缺如较少见,国内仅有数例新生儿无脾综合征的报道^[11,12]。无脾综合征预后差,多于出生后不久因心脏衰竭、呼吸衰竭或败血症等并发症死亡^[13,14]。

本例患者自幼生长发育迟缓,免疫功能差、抵抗力低,反复发生呼吸道感染,未引起重视。此次因肝功能异常入院,完善检查后诊断为2型AIH合并先天性脾缺如,无心血管畸形及腹腔内脏器位置异常。肝组织活检对于诊断AIH十分重要,但因该患者肝炎已进展到肝硬化、肝衰竭阶段,高黄疸,凝血功能差,为肝组织活检禁忌证,故未行该项检查。2002年AIH协作研究组(IAIHG)指出,儿童自身抗体(尤其是抗LKM1)只要出现阳性即为异常^[15]。该患者2型AIH的特征性抗体LKM1呈强阳性,依据1999年IAIHG更新的AIH诊断积分系统^[16]评分为13分,故诊断2型AIH基本明确。因患者先天性无脾,肺部感染无法得到有效的控制,促使病情加重,短期内肝脏功能急剧恶化出现肝衰竭及肝性脑病、消化道出血等并发症,常规保肝药物治疗无效,因感染、消化道出血为应用免疫抑制剂禁忌,同时患者无法承受肝移植巨额费用,导致病情加重并最终因多脏器功能衰竭死亡。

AIH在世界范围内均有发生,欧美国家发病率较高,近年来,我国相关文献^[17]报道的病例数呈明显上升趋势。AIH通常隐匿起病,早期易误诊。儿童AIH临床表现多样化,部分病情重、发展快,甚至出现亚急性重症肝炎,值得引起广大临床医生的重视。自身免疫性肝炎合并先天性脾缺如者临床较为罕见,预后较差。

参考文献

- [1] Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15:1035-1041.
- [2] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*,2010,51:2193-2213.
- [3] 王倩怡, 贾继东. 自身免疫性肝炎发病机理及诊断治疗进展[J]. *临床内科杂志*,2011,28:736-739.
- [4] 王晓娟. 自身免疫性肝炎的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*,2004,12:58-59.
- [5] Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450 II D6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2 [J]. *Gastroenterology*,2006,130:868-882.
- [6] Ivemark BI. Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of conotruncus anomalies in childhood: an analysis of the heart malformations in the splenic agenesis syndrome, with fourteen new cases[J]. *Acta Paediatr Suppl*,1955,44:7-110.
- [7] Ahmed SA, Zengeya S, Kini U, et al. Familial isolated congenital asplenia: case report and literature review[J]. *Eur J Paediatr*,2010,169:315-318.
- [8] Vincentelli C, Molina EG, Robinson MJ. Fatal pneumococcal Waterhouse Friderichsen syndrome in a vaccinated adult with congenital asplenia[J]. *Am J Emerg Med*,2009,27:751.
- [9] Thiruppathy K, Privitera A, Jain K, et al. Congenital asplenia and group B streptococcus sepsis in the adult: case report and review of the literature[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*,2008,53:437-439.
- [10] Lam MC, Verity R, Tyrrell GJ, et al. Gram negative bacteremia and asplenia in a well 15 year old girl[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*,2008,19:391-392.
- [11] 李开为, 刘剑新. 新生儿无脾综合征一例[J]. *中华妇幼临床医学杂志*,2006,2:233.
- [12] 曹洪晓, 孙萍, 吴星恒. 无脾综合征二例报告[J]. *江西医学院学报*,2009,49:122-125.
- [13] Reubi JC. In vitro evaluation of VIP/PACAP receptors in healthy and diseased human tissues. Clinical implications[J]. *Ann NY Acad Sci*,2000,921:11-25.
- [14] 中国出生缺陷研究中心. 出生缺陷综合征[M]. 北京: 人民卫生出版社,1988:30-40.
- [15] Czaja AJ, Carpenter HA. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease[J]. *J Clin Gastroenterol*,2005,39:819-825.
- [16] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*,1999,31:929-938.
- [17] 陆怡, 王晓红, 王建设. 儿童自身免疫性肝炎11例临床分析[J]. *中华儿科杂志*,2010,48:758-763.

收稿日期: 2012-12-03