

骨髓移植治愈慢性乙型病毒性肝炎 诱发自身免疫性肝炎1例

王保健, 江建宁, 苏明华, 谢榕, 钟少华, 李仕华, 吴晓莉, 莫燕燕, 梁鹏 (广西医科大学第一附属医院 感染性疾病科, 南宁 530021)

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]。而骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)治愈慢性乙型病毒性肝炎诱发AIH国内外罕有报道。本院收治1例BMT治愈慢性乙型病毒性肝炎诱发AIH患者, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者, 男性, 46岁, 因“反复肝功能异常5年余”于2011年8月17日入院。

1.2 现病史 患者2006年11月(BMT 2个月)出现肝功能异常, ALT 267 U/L, AST 63 U/L, GGT 144 U/L, HBV DNA 7.0×10^4 拷贝/ml, 无眼黄、身黄、尿黄, 无纳差、厌油, 无畏寒、发热, 无心悸、气促, 无呕血、黑便, 无口腔、鼻及牙龈出血, 继续给予环孢素A抗排斥治疗, LAM及甘草酸二铵注射液护肝治疗。2006年12月(BMT 3个月), HBV DNA 1.8×10^3 拷贝/ml, ALT 160 U/L, AST 51 U/L, GGT 137 U/L。2007年9月(移植1年后), HBsAg 193.32 ng/ml, 抗-HBs 0 mIU/ml, HBV DNA低于检测下限, ALT 123 U/L, AST 62 U/L, GGT 186 U/L, 血常规: Hb 126 g/L, WBC 4.3×10^9 /L, N 0.82, L 0.32, Ret 0.020, 停用环孢素A, 继续LAM及甘草酸二铵注射液护肝治疗。2008年6月(移植1年9个月)患者出现白癜风。2010年11月(移植4年2个月), 患者HBsAg 0.04 ng/ml, 抗-HBs 9.7 mIU/ml, HBV DNA低于检测下限, ALT 305 U/L, AST 162 U/L, GGT 178 U/L, 外院考虑LAM耐药, 加用ADV联合抗病毒治疗, 辅以复方甘草酸苷片护肝。患者于2011年8月到本科室门诊就诊, HBsAg 0.44 ng/ml, 抗-HBs 129.55 mIU/ml, HBV DNA低于检测下限, ALT 100 U/L, AST 75 U/L, GGT 117 U/L, ALP 175 U/L, 抗核抗体(ANA)阳性(1:1000), AMA阴性, HCV抗体阴性, 根据国际AIH工作组的AIH诊断积分系统评分(15分)^[2], 诊断BMT后诱发AIH可能性大。患者自发病以来精神、睡眠、食欲尚可, 为进一步诊治入院。

1.3 入院后诊疗经过 入院后查体示体温37℃, 脉搏80次/分, 呼吸20次/分, 血压100/80 mm Hg。发育正常, 营养中等,

神志清楚, 精神尚可。皮肤黏膜无黄染, 未见肝掌及蜘蛛痣, 右侧手背有大小6 cm × 6 cm × 8 cm白斑, 全身浅表淋巴结未扪及肿大。胸廓对称, 双肺未闻及干湿啰音。心界不大, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平, 未见腹壁静脉曲张, 无胃肠型及蠕动波, 腹软, 无压痛、反跳痛, 未触及腹部包块, 肝脾肋下未触及, 墨菲征阴性, 移动性浊音阴性, 双肾区无叩痛, 肠鸣音正常。脊柱四肢无活动障碍, 关节无红肿, 双下肢无水肿, 神经系统检查未见异常。完善相关检查后诊断为: BMT后诱发AIH。入院后停ADV及所有护肝药, 给予熊去氧胆酸胶囊, 继续LAM治疗, 病情好转出院。

1.4 既往史 2004年6月体检发现“乙型肝炎病毒携带者”, 乙型肝炎家族史不详; 2005年12月本院确诊: 急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia, AML)-M5b; 2006年6月检查HBV DNA 1.1×10^6 拷贝/ml, ALT 47 U/L, AST 36 U/L, 给予LAM治疗; 2006年9月18日行BMT治疗, BMT前检查: HBV DNA 1.0×10^3 拷贝/ml, HBsAg > 225 ng/ml, 抗-HBs 0 mIU/ml, HBeAb 0 PEI U/ml, HBeAg 19.56 PEI U/ml。ALT 52 U/L, AST 60 U/L, GGT 78 U/L。肾功能正常。供者HBsAg阴性, 抗-HBs阳性, HBeAg阴性, HBeAb阴性, 抗-HBc阳性, HBV DNA低于检测下限(< 1000 拷贝/ml), 肝功能正常。BMT后给予环孢素抗排斥治疗。否认结核病史, 无食物及药物过敏史, 无疫水接触史, 无外伤史, 无输血史, 无家族遗传病史, 预防接种史不详。已婚, 家庭和睦, 否认烟酒嗜好。

1.5 辅助检查 血常规: WBC 7.5×10^9 /L, RBC 4.19×10^{12} /L, HB 152 g/L, PLT 159×10^9 /L, N 2.7, Ret 0.020。肝功能: ALT 124 U/L, AST 70 U/L, GGT 506 U/L。肾功能、凝血四项、电解质正常血清铜蓝蛋白、血清铁蛋白、24小时尿酮均未见异常。甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒标志物均为阴性; HBsAg阴性, HBsAb、HBeAb阳性, HBV DNA阴性。自身抗体: ANA 1:320; 甲状腺功能正常; 结核抗体阴性。腹部超声示肝脏, 脾脏未见异常。胸部正侧位片

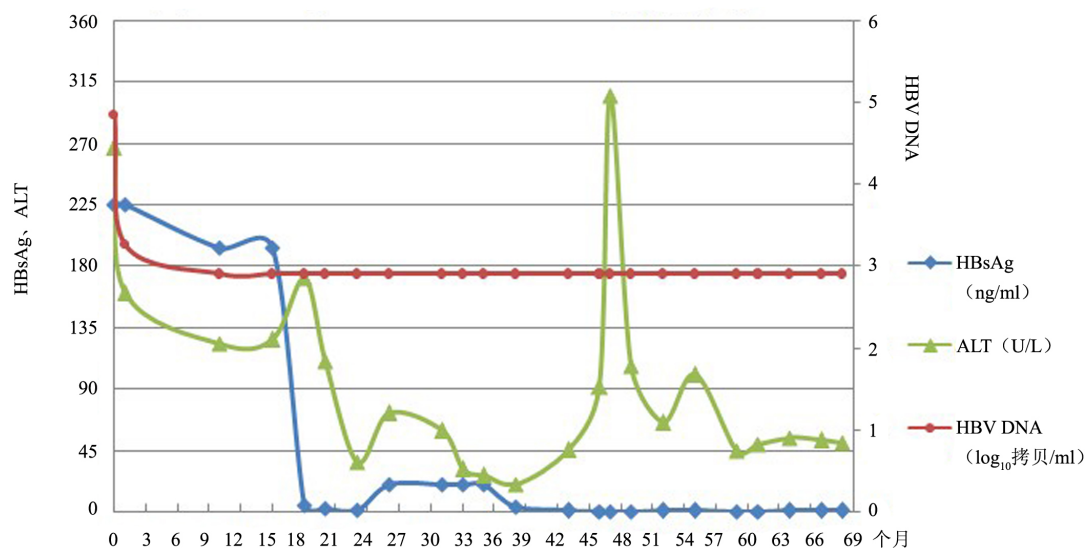


图1 HBsAg、HBV DNA、ALT变化曲线

示未见异常。眼科会诊示K-F环阴性。

出院后继续随访, 2011年12复查示抗-HBs > 960, HBV DNA低于检测下限, ALT 44 U/L, AST 44 U/L, 继续原方案治疗。2012年2月复查HBsAg 0.08 ng/ml, 抗-HBs 906.32 mIU/ml, HBV DNA低于检测下限, ALT 49 U/L, AST 45 U/L, GGT 70 U/L, 停LAM, 单用熊去氧胆酸胶囊治疗。2012年10月复查, HBsAg 0.13, 抗-HBs > 960 mIU/ml, ALT 50 U/L, AST 48 U/L, GGT 53 U/L, ANA阳性(1:100)。末次随访2013年5月: ALT 45 U/L, AST 49 U/L, GGT 45 U/L, 血常规正常。HBsAg、ALT、HBV DNA变化曲线见图1。

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^[3]。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^[4]。

本例患者确诊慢性乙型病毒性肝炎合并AML-M5b, 行BMT两个月后肝功能异常。BMT早期出现肝功能异常可能的原因: ①急性抗宿主疾病(GVHD); ②抗排斥药物损害; ③乙型肝炎活动^[5]。急性GVHD、环孢素A药物损害不能除外; 且LAM治疗半年, HBV DNA仍然阳性, 提示免疫抑制剂削弱抗病毒疗效导致了乙型肝炎活动。停用环孢素A, 尤其移植4年后, HBsAg消失并抗-HBs阳转, 而ALT仍波动并逐渐升高, 此时可以排除塞斯平药物和乙型肝炎活动损害, 而根据国际AIH工作组的AIH诊断积分系统评分(15分), 应考虑是BMT后自身免疫功能紊乱诱发AIH而导致肝功能异常。

值得注意的是, 本例患者移植了乙型肝炎自然免疫清除(抗-HBs和抗-HBc均阳性)的骨髓供体, 移植早期患

者抗病毒治疗应答不佳, 但是随着停用免疫抑制剂和移植时间的延长, HBsAg消失并抗-HBs阳转, 慢性乙型肝炎治愈, 提示: 患者移植后过继供者自身清除乙型肝炎病毒的能力, 将HBV清除。Lau等^[6]报道只有从自然感染康复者(抗-HBs、抗-HBc均阳性)BMT后获得的过继免疫才可发生HBsAg清除, 而从疫苗诱导免疫者(仅抗-HBs阳性)获得过继免疫不能发生HBsAg清除。

本病例提示慢性乙型肝炎合并白血病患者BMT后出现肝功能异常的原因是复杂的, 多因素的, 可能存在移植后GVHD、抗排斥药物损害、乙型肝炎活动和自身免疫功能紊乱等结果, 而自身免疫功能紊乱是临床医生最容易忽视的, 应该根据移植后不同阶段, HBV DNA的消长及移植后使用的药物综合考虑, 以免误诊误治。该患者BMT后, 治愈慢性乙型病毒性肝炎, 提示BMT有可能成为未来治疗乙型肝炎、艾滋病等疾病的一种选择。

参考文献

- [1] Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15: 1035-1041.
- [2] 王绮夏, 邱德凯, 马雄. 2010年美国肝病学会自身免疫性肝炎指南解读[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 23-28.
- [3] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2010, 51: 2193-2213.
- [4] 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.
- [5] 陈欢, 黄晓军, 刘开彦. 肝脏活检在异基因造血干细胞移植中的应用[J]. 中华医学杂志, 2005, 16: 3062-3066.
- [6] Lau GK, Liang R, Lee CK, et al. Clearance of persistent hepatitis B virus infection in Chinese bone marrow transplant recipients whose donors were anti-hepatitis B core- and anti-hepatitis B surface antibody-positive[J]. J Infect Dis, 1998, 178: 1585-1591.

收稿日期: 2013-10-10