

乙型肝炎合并汞中毒及干燥综合征 误诊为阿德福韦酯肾损害1例

顾生旺 (解放军第82医院 感染内科, 江苏 淮安 223001)

慢性乙型肝炎同时合并干燥综合征、汞中毒、低叶酸血症的病例罕见, 极易误诊为乙型肝炎相关性肾病或阿德福韦酯肾损害, 本院收治1例该病患者, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者, 男性, 47岁, 因“口眼干10余年, 尿中泡沫多1年半, 肌痛11个月”于2014年1月19日以“白尿原因待查、低磷血症原因待查、干燥综合征、慢性汞中毒、慢性乙型肝炎、陈旧性肺结核、低叶酸血症”收入北京协和医院。

1.2 现病史 患者口眼干10余年, 尿中泡沫多1年半, 肌肉疼痛、行走不稳进行性加重6个月, 2013年9月在扬州市中医院查腰椎MRI示轻度退变, L₄~L₅椎间盘轻度膨隆, L₂椎体前上缘脂肪沉积。2013年11月6日在徐州医学院附属医院查MRI示颈椎退变, 小脑扁桃体位置稍低, 胸椎未见明显异常; 肌电图示四肢肌运动单位减少, 有高频电位, 少量失神经电位, 舌肌胸锁乳突肌正常, 上下肢神经MCV, SCV均正常, F波上下肢神经测定潜伏期延长, 引出率低, 考虑脊髓前角细胞病变, 营养神经药口服效果欠佳。2013年11月21日于北京大学人民医院免疫风湿科查血压110/75 mm Hg, 血沉(ESR) 27 mm/h, 血肌酐114 μmol/L, 抗-ENA抗体SSA(3+), 抗-ENA抗体SSB(2+)。2013年12月6日在北京宣武医院住院治疗, 发现叶酸偏低(2.87 ng/ml), (解放军307医院检查)血汞4.5 ng/ml(参考值< 2.5 ng/ml), 尿汞4 ng/ml, 经维生素B₁₂、甲钴胺、叶酸片、二巯基丙磺钠注射液0.25 g/次, 肌肉注射, 连用3日。2013年12月20日第二次在宣武医院住院治疗, 驱汞及营养神经治疗后肌痛缓解, 复查血汞0.8 ng/ml(正常), 尿汞0 ng/ml。因患者尿蛋白高, 血磷低, 血沉快, 于2014年1月19日收入协和医院。

1.3 入院后诊疗经过 入院后查体一般状况良好, 未见肝掌及蜘蛛痣, 巩膜无黄染, 心、肺听诊正常, 腹软, 肝、脾肋下未触及, 肾区无叩痛, 血常规均正常, 24小时尿蛋白(UPr) 2.27 g/24h, 尿β₂微球蛋白119 mg/L[参考范围(0~0.227) mg/L], 尿转铁蛋白14 mg/L[参考范围(0~2.2) mg/L], 尿α₁微球蛋白232 mg/L[参考范围(0~12) mg/L]; ESR 28 mm/h, ALT 25 U/L, ALB 50 g/L, Cr

95 μmol/L, P 0.61 mmol/L, 血K⁺ 3.4 mmol/L; 抗核抗体谱: ANA S1 320, SSA(3+), SS-B(2+), Ro-52(3+); 超声示肝、胆、脾、胰、双肾及甲状腺未见异常; 胸部X线片正常, 心电图正常; 超声心动图示心脏结构与功能未见明显异常; 下肢CT及MRI示均正常。2014年1月20日行肾组织活检术, 病理示肾小球损伤较轻, 主要为肾小管间质病变。2014年1月22日血K⁺ 3.0 mmol/L, Cr 111 μmol/L, P 0.54 mmol/L, 停用阿德福韦酯, 改服恩替卡韦0.5 mg/天、泼尼松60 mg/天, 骨化三醇胶丸0.25 μg/天, 氯沙坦钾、枸橼酸钾、卡波姆滴眼液、玻璃酸钠滴眼液治疗后病情好转, 出院诊断: 干燥综合征、肾小管间质病变、继发性Fanconi综合征、陈旧性肺结核、慢性汞中毒(驱汞治疗后)。出院后继服恩替卡韦、泼尼松、骨化三醇胶丸、碳酸钙片、氯沙坦钾片。

1.4 既往史 患者有乙型肝炎肝纤维化肺结核15年, 2002年9月至2012年9月先后3次在本院治疗。患者自2008年一直服用ADV治疗, 血肌酐78.4 μmol/L、118.9 μmol/L、101.6 μmol/L, 肝功能、HBV DNA、肝胆脾超声均正常, 经常染发, 2013年7月中旬搬迁新居, 否认高血压、糖尿病史, 否认输血史, 否认药物食物过敏史, 无手术外伤史。

1.5 辅助检查 最后一次入院前, 于2013年12月9日在解放军307医院毒检室检测血汞4.5 ng/ml(参考值< 2.5 ng/ml), 尿汞4 ng/ml; 协和医院检测DNA-IF抗双链DNA抗体(IgG型)阴性, dsDNA IgG抗双链DNA抗体(IgG型)阴性, 抗核抗体(IgG型)阳性S 1: 160(参考范围< 1: 40)。2013年12月20日宣武医院检测血WBC 3.17 × 10⁹/L; 尿蛋白(+), 尿糖(2+), 尿潜血(+), 血叶酸 2.87 ng/ml, 纤维蛋白降解产物(FDP) 4.29 g/L(偏高); 糖化血红蛋白、抗-中性粒细胞浆抗体(IgG型)阴性, 抗-蛋白酶3抗体(IgG型)阴性, 抗-髓性过氧化物酶抗体(IgG型)阴性, 布氏杆菌虎红试验阴性。2014年1月19日入院后检测血WBC 5.75 × 10⁹/L, Hb 129 g/L, PLT 294 × 10⁹/L, 尿RBC 25/μl, 上皮细胞24.2/μl, 管型1.5/μl, 尿蛋白0.3g/L, 尿糖14 mmol/L, 24小时UPr 2.27 g/24h, 尿氨基酸阳性, 便常规正常, ESR 28 mm/h; 肝功能示TBil 13.2 μmol/L, ALT 30 U/L, AST 30 U/L, ALB 48 g/L, ALP 305 U/L, GGT 17 U/L, β₂微球蛋白3.65 mg/L, 肌酐120 μmol/L, P 0.61 mmol/L, HBsAg > 250 IU/ml, HBeAg 1.16 S/CO, HBcAb 11.59 S/CO, HBV DNA

< 20 IU/ml, 血清透明质酸142.1 ng/ml, 可溶性核抗体(ENA)抗体, 抗-SSA抗体(双扩散法)阳性(1:4), 血糖链抗原242、鳞癌抗原、总前列腺特异性抗原、游离前列腺特异性抗原、甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原19-9、糖链抗原72-4、糖链抗原15-3、细胞角蛋白19片段均正常;胃泌素释放肽前体56.7 pg/ml[参考范围(0~50) pg/ml]。2014年2月5日, 血肌酐136 $\mu\text{mol/L}$ [参考范围(59~104) $\mu\text{mol/L}$], 24小时UPr 1.55 g/24h, ESR 11 mm/h。2014年2月7日, 24小时UPr 1.25g/24h, 血肌酐119 $\mu\text{mol/L}$ 。2014年3月8日, 24小时UPr 1.07 g/24h, 血肌酐105 $\mu\text{mol/L}$ 。2014年3月25日, 本院门诊检测尿蛋白(+), 尿小圆上皮细胞5.8/ μl , 无病理管型与结晶;血WBC $9.93 \times 10^9/\text{L}$, Hb 144 g/L, PLT $171 \times 10^9/\text{L}$, HBsAg 1670 IU/ml, HBeAg 1.0 CI, HBcAb 2.0 CI, HBV DNA < 500 IU/ml。

2 讨论

本患者慢性乙型肝炎长期应用ADV进行抗病毒治疗, 定期检查存在一过性肌酐轻度升高, 出现肌痛、尿蛋白阳性, 首先考虑并极易误诊为阿德福韦酯肾损害, 先后5家三级甲等医院诊治并行肾穿检查与驱汞及激素治疗, 确诊为“慢性汞中毒、干燥综合征、肾小管间质病变, 继发性Fanconi综合征、低叶酸血症”, 提醒临床医师应高度重视环境污染致病的重要性, 早诊断发现, 早治疗, 减少误诊误治。

汞有很强的肾毒性, 化妆品、染发剂、受污染的深海鱼类、无机汞盐或有机汞很容易被正常皮肤吸收, 长期接触小剂量汞可致慢性汞中毒, 表现为蛋白尿, 以肾小球损伤为主, 可同时伴肾小管功能损害, 发生慢性肾衰竭。经二巯基丙磺酸钠或二巯基丁二酸钠0.5 g, 3次/周为1疗程, 共3~7个疗程治疗, 尿蛋白随血、尿汞下降而明显下降, 至完全缓解, 尿蛋白在第3~5周低于检测下限, 若汞中毒肾外表现不突出, 早期不易被发现, 对可疑接触史, 表现为蛋白尿或肾病综合征者, 应注意排除汞中毒相关性肾小球病^[1-4]。汞中毒还可引起肌痛为主的神经系统损害^[5,8]与红斑性肢痛^[9]。原发性干燥综合征是累及外分泌腺为主的慢性炎症性自身免疫性疾病, 临床上除口干、眼干外, 还有全身多系统损害症状如糖尿病^[10], 1/3的患者有肾脏病变, 肾小管受累者多见, 实验室检查血沉快, 血细胞减少, 抗核抗体谱抗-SSA抗体或抗-SSB抗体阳性, 下唇腺活检可见灶性淋巴细胞浸润, 腮腺造影各导管不规则、狭窄或扩张。1/4的患者有贫血、白细胞、血小板减少症^[11];肺部表现^[12]可有肺间质纤维化, 肺不张, 胸膜肥厚, 肺纹理增多, 肺部渗出性病变。目前原发性干燥综合征尚无满意的治疗方法, 病程长, 大多呈良性经过, 对无并发症的轻型病例无需治疗。当患者有严重的脏器损害时, 如弥漫性肺损害、肾损害等, 可选用肾上腺皮质激素治疗。成人型Fanconi综合征起病缓慢, 多于20岁以后发病, 有多种肾小管功能障碍如全氨基酸尿、糖尿、磷酸盐尿、高血氯性酸中毒、低钾血症等表现。由于酸中毒和维生素D代谢障碍, 绝大多数患者的骨软化症状明显。继发性或获得性Fanconi

综合征主要见于马兜铃酸肾病、口服ADV或TDF、自身免疫性疾病相关性如干燥综合征、慢性重金属(铅、镉、汞等)中毒, 除碳酸氢尿、低碳酸氢血症(酸中毒)外, 同时伴有肾性糖尿(肾糖阈降低、尿糖排除增多、血糖往往正常)、磷酸盐尿(尿磷酸盐增多伴低磷血症)、尿酸尿(尿酸增多伴低尿酸血症)、氨基酸尿等是Fanconi综合征的主要诊断依据^[13]。

乙型肝炎相关肾病^[14,15]以IgA肾病为主, 其次是膜性肾病、微小病变、系膜增生性肾炎、膜增生性肾炎、局灶节段性肾小球硬化。本患者长期抗乙型肝炎病毒治疗, 发生乙型肝炎相关性肾病的可能少, 及时停服ADV, 改用ETV抗HBV并经驱汞治疗二疗程后尿蛋白明显改善, 但恢复较慢, 可能与同时合并干燥综合征有关, 激素仍在治疗中。尽管病情表现不重, 但临床表现复杂, 低白细胞、低钾、低磷、高肌酐、尿糖阳性、肌痛, 提示肝病科或感染内科医生只有不断加强业务学习, 不断拓宽知识面, 不断提高鉴别诊断能力, 加强多学科会诊讨论, 才能解决临床疑难病的诊治。

参考文献

- [1] 苏涛, 刘晓玲, 张宜苗, 等. 汞中毒相关肾小球疾病的临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 5: 333-336.
- [2] 王艳艳, 谌贻璞, 王国勤, 等. 七例化妆品汞中毒相关肾小球微小病变报告[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 11: 803-807.
- [3] 段迎春, 李晓光, 李丽娟. 汞中毒引发肾病综合征1例的护理体会[J]. 中外健康文摘, 2013, 3: 255-256.
- [4] 曹景鑫, 宋玉果. 1例化妆品致汞中毒性肾病综合征临床分析[J]. 中国职业医学, 2013, 1: 36-41.
- [5] 熊锡山, 王汉斌. 汞中毒的神经系统损害[J]. 中国医刊, 2012, 2: 20-24.
- [6] 张丽芳, 吴铁英, 王霞云. 口腔科职业暴露与防护[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 9: 2226.
- [7] 唐毅, 陆慧, 王向波, 等. 以周围神经损害为主要表现的汞中毒患者9例分析[J]. 疑难病杂志, 2014, 2: 139-142.
- [8] 张学平, 张怀印, 蔡静, 等. 升麻鳖甲汤治疗急性汞中毒1例[J]. 中国中医学杂志, 2013, 12: 2152.
- [9] 郑莹, 易桂林, 谢俊卿. 汞中毒致红斑肢痛症一例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 5: 393.
- [10] 卢红平, 覃焕玲. 原发性干燥综合征并糖尿病 1 例并文献复习[J]. 医药前沿, 2012, 23: 352.
- [11] 封芳, 苏秀琴. 干燥综合征合并血液系统损害的护理[J]. 内蒙古中医药, 2012, 3: 142.
- [12] 刘晋荣. 原发性干燥综合征的肺部表现[J]. 中国保健营养杂志(中旬刊), 2013, 2: 2-3.
- [13] 刘石平, 周宇, 李建伟, 等. 继发性Fanconi综合征1例并文献复习[J]. 中华骨质疏松与骨矿盐疾病杂志, 2010, 1: 54-58.
- [14] 孙莉静, 郭志勇, 许静, 等. 成人乙型肝炎病毒相关性肾炎患者肝病理损害的研究[J]. 上海医学, 2009, 9: 800-803.
- [15] 何平, 冯国和. 乙型肝炎病毒相关性肾炎中病毒直接损伤肾组织作用机制研究现状[J]. 中华传染病杂志, 2012, 2: 123-125.

收稿日期: 2014-04-11