

血清AMA-M₂阴性原发性胆汁性肝硬化1例

蒋德强¹, 路遥², 申戈², 吴淑玲², 常敏², 吴云忠², 张璐², 李明慧², 谢尧² (1. 河北省廊坊市第三人民医院, 河北廊坊 065000; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种好发于中老年女性,由自身免疫机制介导的,以肝内小胆管进行性非化脓性炎症为特征的慢性进行性胆汁淤积性疾病,并进一步发展为肝纤维化、肝硬化,最终导致肝功能衰竭。血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性是PBC的一个重要免疫特征,而AMA-M₂是PBC的特异性抗体,阳性率高,可达95%,但仍有部分患者该抗体阴性,极易漏诊^[1]。PBC目前尚无治愈的方法,而早期临床表现不典型,在缺乏组织学证据时,很难得到及时诊疗,因此早诊断早治疗至关重要。本文将1例不典型PBC病例介绍如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者李XX,女,63岁,主因“反复眼黄、尿黄2年”于2012年2月1日收入院。

1.2 现病史 患者2年前无明显诱因出现尿黄,于首都医科大学附属北京同仁医院就诊,查肝功能:ALT 150 U/L,AST 128 U/L,TBil 30.9 μmol/L,DBil 6.9 μmol/L,未予特殊诊治。仍有时尿黄,肝区不适,偶有牙龈出血及鼻出血。1年前余前于北京同仁医院复查肝功能:ALT 232 U/L,AST 206 U/L,TBil 40.3 μmol/L,DBil 12.3 μmol/L。患者为进一步诊疗入院。体格检查:神志清楚,全身皮肤黏膜颜色轻度黄染,双肺呼吸音清,心率80次/分,心律齐,腹部平坦,肝区叩痛阴性。移动性浊音阴性,双下肢无水肿,扑翼样震颤阴性。入院诊断:黄疸待查。

1.3 入院后诊疗经过 患者于2012年2月入院后化验血常规WBC $3.83 \times 10^9/L$,NEUT% 46.77%,HGB 130.8 g/L,PLT $144.6 \times 10^9/L$ 。尿白细胞0~2/HP。肝功能ALT 156.6 U/L,AST 90.5 U/L,TBil 40.7 μmol/L,DBil 16.2 μmol/L,ALB 35.4 g/L,GLO 33.1 g/L,GGT 79.3 U/L,TBA 19.5 μmol/L。肿瘤系列:AFP 30.3 ng/ml。特种蛋白IgG 16.2 g/L,IgA 4.86 g/L,C4 0.12 g/L,ASO 137 IU/ml。2012年2月23日查ESR(红细胞沉降率测定)为10 mm/h;ANA(抗核抗体)1:320(胞浆颗粒型),抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体、抗胃壁细胞抗体、抗心肌细胞抗体、抗肝肾微粒体抗体、

抗线粒体M₂亚型抗体、抗着丝点抗体均阴性;ENA谱:抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗nRNP/Sm抗体、抗组蛋白抗体、抗着丝点B蛋白抗体、抗Jo-1抗体、抗Sm抗体、抗Scl-70抗体、抗Ro-52抗体、抗PM-Scl抗体、抗增殖性细胞核抗原抗体、抗核小体抗体、抗核糖体P蛋白抗体、抗线粒体M₂亚型抗体、抗双链DNA抗体均阴性。腹部超声示:肝实质回声偏粗,胆囊窝结节,胆囊憩室可能,胆囊壁毛糙,胆囊结石;门脉血流未见异常。腹部增强CT示:肝内多发小囊肿;脾稍大;胆囊结石、胆囊炎。乙型肝炎病毒标志物,抗-HCV,甲型、丁型、戊型肝炎病毒抗体、EBV抗体、CMV抗体、肾功能、电解质、血糖、PTA、血沉、胸片未见异常。患者肝功能异常原因考虑自身免疫性肝炎,且不愿行肝组织活检,于是予保肝、降酶等治疗。长达1年的时间,保肝治疗期间ALT,AST,TBil,DBil下降,ALP,GGT呈上升趋势,停用保肝药物后病情出现反复,经加用熊去氧胆酸后复常。2013年8月诊断:原发性胆汁性肝硬化重叠综合征,予熊去氧胆酸等保肝、降酶、抗感染治疗好转出院,出院后继续服用熊去氧胆酸等保肝药。转氨酶、胆红素、碱性磷酸酶、转肽酶等在诊治过程中的变化如表1。

1.4 既往史 既往高血压病史8年余、3年前超声诊断脂肪肝。半年前出现皮疹,予抗过敏治疗后消退。曾患过敏性结膜炎。

1.5 辅助检查 2013年8月31日在首都医科大学附属北京地坛医院门诊化验:血常规WBC $4.03 \times 10^9/L$,NEUT% 77.41%,PLT $163.00 \times 10^9/L$,HGB 145.00 g/L。肝功能ALT 8.3 U/L,AST 27.0 U/L,TBil 32.0 μmol/L,DBil 16.6 μmol/L,GLO 41.0 g/L,ALB 43.4 g/L,GGT 229.1 U/L,ALP 129.5 U/L,TBA 27.4 μmol/L。

2 讨论

本病例特点:①患者为中老年女性;②转氨酶升高ALT > 4ULN,但未超过5ULN;胆管酶明显升高:ALP升高,GGT > 5ULN;③影像学检查:胆道未见阻塞。④自身免疫抗体ANA阳性,胞浆颗粒型1:320,核膜型1:100;免疫球蛋白IgG升高;AMA阴性。结合年龄、病史及临床表现、胆汁淤积明显,排除其他诊断,PBC诊断成立。

表1 治疗过程中监测患者生化学变化情况

	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μmol/L)	DBil (μmol/L)	ALB (g/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	TBA (μmol/L)
2012/2/23	156.6	90.5	40.7	16.2	33.1	92.8	79.3	19.5
2012/2/29	41.0	34.0	30.3	10.6	31.8	80.6	63.0	15.4
2012/3/5	55.7	64.4	22.7	9.1	29.8	72.2	49.9	17.0
2012/3/9	31.6	27.4	26.5	11.0	32.3	82.0	56.8	15.1
2012/3/25	34.7	34.0	24.5	9.9	35.7	96.6	60.2	6.2
2013/8/2	161.0	116.1	32.4	12.7	29.9	102.9	57.4	12.5
2013/8/7	61.1	83.3	30.6	14.8	31.2	110.1	80.5	19.3
2013/8/14	21.0	60.6	28.6	15.2	30.5	128.8	152.2	11.9
2013/8/21	11.5	35.6	23.2	12.6	32.4	141.8	228.3	36.8
2013/8/31	8.3	27.0	32.0	16.6	41.0	129.5	229.1	27.4
2013/9/9	8.0	15.6	14.5	7.5	30.7	88.1	106.0	25.2
2013/9/18	12.1	24.0	20.2	8.1	41.4	108.1	81.5	31.8
2013/10/23	13.8	18.8	15.8	5.8	40.1	107.0	26.0	24.5
2013/11/27	13.6	20.5	14.6	5.0	38.3	108.2	20.0	20.4
2014/2/12	14.7	21.3	16.7	5.4	36.5	99.1	16.0	13.7
2014/5/28	12.1	17.7	15.0	5.2	32.8	109.1	15.4	21.8

⑤熊去氧胆酸治疗有效;⑥本病例既有肝细胞损害又有胆管损害。

PBC的诊断一般基于下列标准:①胆汁淤积的生化学证据ALP升高;②AMA阳性;③如果活检发现非化脓性胆管炎及小或中等胆管破坏的组织病理学证据^[1-10]。符合以上3个条件中的两条即可诊断。而对于AMA阴性PBC则需有组织学证据支持。

PBC与自身免疫性肝炎不同:PBC主要病变在肝内的小胆管,因此以淤胆表现为主;而自身免疫性肝炎病变主要是肝细胞,其转氨酶升高比较显著。

分析本例误诊原因主要为:①本例患者转氨酶升高,ANA阳性,AMA阴性,既有肝细胞损害又有胆管损害,临床表现不典型,是单纯诊为自身免疫性肝炎的原因;②对于AMA阳性的诊断:国外标准是AMA通常呈现为1:40即为阳性,而在我国则是1:100^[4]高滴度才为阳性,这也是我国患者常呈现AMA假阴性的一个原因;③在高发人群,GGT、ALP、TBA、TBil升高,即使AMA、AMA-M₂阴性不能排除PBC^[5];④另外本病例可能存在AMA-M₂阴性-阴性变动现象^[1,11-13],故需多次检测;⑤PBC与自身免疫性肝炎,都可以出现抗核抗体的情况,要仔细鉴别;⑥本例由于患者拒绝肝组织活检而缺少组织病理学证据也是一个重要原因。

综上所述,当患者为中老年女性,出现淤胆表现,胆管影像学检查未发现肝内外胆管阻塞者,需除外PBC可能。如再有以下情况:家族中有PBC患者;GGT、ALP、TBA升高;自身抗体一项或多项升高^[14,15],即使AMA-M₂亚型阴性,应诊断AMA阴性PBC,并尽力说服患者做肝脏组织学检查明确诊断,并按PBC予以治疗,以免延误诊治。

参考文献

[1] 李祥金,杨晋辉.原发性胆汁性肝硬化AMA-M₂阴性患者的临床及

病理特点[J].世界华人消化杂志,2009,17:1676-1679.

- [2] Parés A, Rodés J. Natural history of primary biliary cirrhosis[J]. Clin Liver Dis,2003,7:779-794.
- [3] Imam MH, Lindor KD. The natural history of primary biliary cirrhosis[J]. Semin Liver Dis,2014,34:329-333.
- [4] 杨春,陈文,王忠琼,等.性别差异对汉族人群自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征临床特征的影响[J].广东医学,2014,35:1036-1038.
- [5] 邱春婷,王艳荣,卢建华,等.原发性胆汁性肝硬化患者临床与病理学特征分析[J].山东医药,2014,54:56-58.
- [6] 谭延国,闫惠平,高祖华.原发性胆汁性肝硬化中B细胞免疫的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2014,30:400-404.
- [7] Kang YZ, Sun XY, Liu YH, et al. Autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis concurrent with biliary stricture after liver transplantation[J]. World J Gastroenterol,2015,21:2236-2241.
- [8] Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes[J]. Clin Liver Dis,2015,19:81-97.
- [9] Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders[J]. Semin Liver Dis,2014,34:352-360.
- [10] Baier JL, Mattner J. Mechanisms of autoimmune liver disease[J]. Discov Med,2014,18:255-263.
- [11] 胆汁淤积性肝病诊断治疗委员会.胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7:134-144.
- [12] 罗莉丽,周璐,王邦茂.抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化患者的临床、生化和病理学特点[J].山东医药,2014,54:5-8.
- [13] 韩丽利,路遥,张艳丽,等.自身抗体及生化学指标对自身免疫性肝病筛查及诊断的意义[J/CD].中华临床医学杂志(电子版),2012,6:49-53.
- [14] 唐海鸿,陈英杰,童光东,等.熊去氧胆酸联合通胆汤对原发性胆汁性肝硬化的治疗作用[J].世界华人消化杂志,2008,16:1617-1624.
- [15] Zhang H, Yang J, Zhu R, et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and budesonide for PBC-AIH overlap syndrome: a meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther,2015,9:567-574.

收稿日期:2015-01-01