

酒精性肝硬化继发性血色病1例

刘亚平, 刘晓, 刘楠, 段雪飞 (首都医科大学附属北京地坛医院 综合科, 北京 100015)

摘要: 本文报道1例以“酒精性肝硬化”就诊的继发性血色病病例, 肝组织活检、磁共振及血色病相关基因检测资料完整, 通过对该病例临床诊治过程的分析, 希望提高临床医师对该病的认识, 做到早诊断、早治疗。

关键词: 血色病; 铁超载; 肝硬化, 酒精性

Secondary hemochromatosis in alcoholic liver cirrhosis: a case report

LIU Ya-ping, LIU Xiao, LIU Nan, DUAN Xue-fei (Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: A case of secondary hemochromatosis treated as “alcoholic liver cirrhosis” was reported in this paper. The data of liver biopsies, magnetic resonance imaging examination and hemochromatosis related genes detection were complete. Through the analysis of the clinical diagnosis and treatment of this case, it was hoped that clinicians could improve their understandings of the disease and make early diagnosis and treatment.

Key words: Hemochromatosis; Iron overload; Liver cirrhosis, alcoholic

血色病(hemochromatosis)是铁代谢异常而过多的铁沉积于肝脏、心脏、肾脏、胰腺、性腺、关节、骨髓及皮肤等器官而发生的全身性疾病, 以肝硬化、糖尿病及青铜色皮肤色素沉着为典型临床表现。过去此病有许多名称, 如“色素性肝硬化”、“古铜色糖尿病”等, 直到1889年von Recklinghausen对此类病例仔细观察后发现, 患者体内大部分器官有来源于红细胞血红蛋白中的铁色素沉着, 故将其称之为“血色病”, 一直沿用至今。随着对血色病基础与临床研究的逐渐深入, 现在认为其是一种铁代谢紊乱所致的铁超载性疾病^[1,2]。按病因可分为原发性血色病和继发性血色病两类。由于血色病是一种进展性疾病, 且疾病早期临床表现无特异性, 加之临床上很多医师对血色病认识不足, 易出现误诊或漏诊。本文报道1例以“酒精性肝硬化”就诊的继发性血色病病例, 其肝组织活检、影像学检查及血色病相关基因检测资料完整, 通过对该病例临床诊治过程进行分析, 希望提高临床医师对该病的认识, 做到早诊断、早治疗, 以免延误病情。

1 病例资料

1.1 主述 患者男性, 53岁, 发现肝功能异常20余年, 间断上腹胀2年余。

1.2 现病史 患者20余年前体检时发现肝功能异常, 无乏力、纳差、腹胀等不适, 此后间断复查肝功能均异常, ALT最高达600 U/L, 近2年余间断出现上腹胀。2016年1月20日于四川大学华西医院复查ALT 195 U/L, AST 103 U/L, 腹部超声提示肝实质损伤伴结节, 疑诊酒精性肝硬化, 于1月22日第1次收治入院。

1.3 既往史 患者间断大量饮酒20年余, 每隔数月饮酒(高度白酒)1次, 每次> 100 g, 未戒酒。否认“病毒性肝炎”、“结核”、“疫区疫水接触”病史。

1.4 体格检查 患者发育正常, 营养良好, 神志清楚, 肝病面容, 全身皮肤黏膜无黄染, 肝掌阳性, 无蜘蛛痣, 腹平坦, 未见腹壁静脉曲张, 腹软, 腹部无压痛及反跳痛, 肝区无叩击痛, Murphy征阴性, 移动性浊音阴性。心肺及神经查体未见明显异常。

1.5 辅助检查 患者ALT、AST、 γ -GGT、ALP均显著升高(见表1), TBil 8.9 μ mol/L、ALB 38.4 g/L、TBA 24.8 μ mol/L; 自身免疫抗体: ANA(核均质型)1:100; 铁蛋白1434.40 ng/ml, 肾功能、凝血功能、甲状腺功能及肿瘤标志物未见异常。嗜肝

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.016

基金项目: 国家“十三五”传染病防治科技重大专项(2018ZX10715-005); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2014-3-093)

通讯作者: 段雪飞 Email: duanxuefei@vip.sina.com

病毒及EBV、CMV标记物均阴性。腹部MRI示：①肝硬化、脾肿大；②肝实质信号异常，考虑炎症后改变，弥漫再生结节形成；③脂肪肝；④肝内小囊肿。电子胃镜：①轻度食管静脉曲张；②慢性非萎缩性胃炎伴糜烂。肝脏弹性值(liver stiffness measurement, LSM) 14.0 kPa, 受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP) 323 dB。

1.6 入院后诊疗经过 患者肝功能异常20余年，有间断大量饮酒史，综合患者症状、体征及辅助检查，初步诊断为“酒精性肝硬化，活动性，代偿期”。但因铁蛋白> 1000 ng/ml，且自述既往行金属元素检查有异常，考虑患者可能存在铁代谢相关疾病，进一步检查发现血清铁及转铁蛋白饱和度均显著升高(表2)，建议完善肝组织活检及相关基因学检查，但患者因经济原因暂拒绝。予严格戒酒，常规保肝、抗纤维化等治疗，复查肝功能好转出院，门诊定期复查，结果见表1。2017年1月(严格戒酒1年)患者因腹胀再次入院，体格检查基本同前，但复查肝功指标再次升高(表1)，LSM 21.1 kPa, CAP 290 dB。腹部超声及增强MRI与前比较未见明显变化。考虑患者戒酒、护肝治疗效果不理想，肝脏仍有明显炎症活动，LSM升高，不排除铁沉积等其他肝损伤因素，复查铁代谢指标仍异常升高(表2)，再次建议完善肝组织活检明确有无肝脏铁沉积。患者于2017年1月24日行超声引导下肝组织活检，病理结果示肝细胞胞浆疏松化，嗜酸性变、气球样变，部分肝细胞内可见色素颗粒沉积，铁染色阳性，小叶内较弥漫分布重度肝细胞大泡及小泡性脂肪变性，约占60%，肝小叶内散在少量点状坏死，局部可见陈旧性桥接坏死，中央静脉轻度炎，肝窦内窦细胞反应活跃；汇管区轻-中度扩大，较多淋巴细胞浸

润，轻中度界面炎，间质纤维化纤维组织增生，纤维间隔形成，小叶结构紊乱，汇管区周边部胆管反应性增生。特殊染色结果：D-PAS(-)，Masson(+), PAS(-)，网织染色(+)，铜染色-罗丹宁(-)，铁染色(+)。病理结果提示：脂肪性肝炎F3G2S3，并可见肝细胞、肝窦细胞及纤维间隔内均有铁颗粒沉积(图1)。进一步完善原发性血色病(hereditary hemochromatosis, HH)相关基因检测，结果显示：未见HFE、HJV、SLC40A1、TFR2及HAMP基因突变。综合患者病史、检验及检查结果，明确诊断：①继发性血色病；②酒精性肝硬化，代偿期。治疗上，嘱患者继续严格戒酒，限制含铁饮食摄入，继续常规保肝治疗。2017年4月患者于首都医科大学附属北京地坛医院门诊复查肝功能，各指标接近正常值(表1)，铁代谢指标较前明显好转(表2)。

2 讨论

血色病是因铁代谢异常导致过多的铁沉积于肝脏、心脏、肾脏、胰腺、性腺、关节、骨髓及皮肤等器官的铁沉积综合征，以肝硬化、糖尿病及青铜色皮肤色素沉着为典型临床表现。按病因可分为原发性血色病和继发性血色病。

原发性血色病(hereditary hemochromatosis, HH)是一种常染色体隐性遗传病，是由先天性铁代谢障碍所致。大多数HH是因为位于第6号染色体短臂(6p21.3)的HFE基因突变引起第282位半胱氨酸被酪氨酸取代(C282Y)，即C282Y纯合突变。HH在北欧人群中的发病率高达1/200，约1/10的白色人种是HFE突变基因携带者^[3,4]。在我国，HH属于少见病，有流行病学调查提示C282Y突变在中国的发生率较低，也由此推测HH在中国罕见可能与

表1 患者肝功能及LSM检查

日期	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ -GGT (U/L)	ALP (U/L)	LSM (kPa)
2016-01-25	177.4	80.7	450.5	164.1	14
2016-04-04	45.7	64.8	358.4	155.5	-
2017-01-22	153.0	70.2	310.7	164.2	21.1
2017-04-10	31.7	43.7	177.4	129.1	21.8

注：“-”为未进行该项检查

表2 患者铁代谢指标变化

日期	血清铁蛋白 (ng/ml)	转铁蛋白 (mg/dl)	血清铁 (μ mol/L)	总铁结合力 (μ mol/L)	转铁蛋白饱和度 (%)
2016.01.25	1434.40	173	36.46	39.27	92.0
2017.01.22	1269.30	187	26.26	42.45	61.9
2017.04.10	743.20	165	20.8	37.46	55.5

C282Y突变在中国的低发生率有关^[5]。

继发性血色病多是由其他疾病和(或)治疗措施所致的体内铁沉积综合征^[6-8]。常见原因包括:①铁相关贫血,如慢性溶血性贫血、再生障碍性贫血、MDS、重型地中海贫血、铁粒幼红细胞性贫血及丙酮酸激酶缺乏症(蚕豆病)等血液系统疾病^[9,10];②肠外原因引起的铁负荷过多,如长期大量输注红细胞、注射右旋糖酐铁及长期血液透析等^[11-13];③慢性肝病,如乙型肝炎、丙型肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病及药物性肝损伤等^[14-16]。

根据美国肝病学会血色病诊治指南要点^[6,7],诊断血色病应按照以下步骤:对被诊断为HH患者的1级成年亲属及有症状或无症状的怀疑血色病的患者均应进行转铁饱和度及血清铁蛋白测定,如转铁饱和度<45%且血清铁蛋白正常,则无需进一步检查评估;如转铁饱和度≥45%和(或)血清铁蛋白水平升高,则应进行原发性血色病HFE相关基因检测;若C282Y杂合子、C282Y/H63D杂合子或非C282Y突变的患者,需排除其他肝脏疾病及血液系统病变,必要时进行肝组织活检;对于C282Y纯合子突变的患者,如患者血清铁蛋白<1000 ng/ml,且肝功能正常,可进行放血治疗;如患者血清铁蛋白>1000 ng/ml或肝酶升高,则进行肝组织活检,评估肝铁浓度及组织病理学,进而评估肝病分期及预后^[4]。指南中也推荐对铁代谢异常的患者,即使无症状也需评估是否存在血色病的可能,对于所有具有肝病证据的患者也要评估是否存在血色病可能。

该病例特点如下:①该患者有长期大量饮酒史,严格戒酒1年以上肝功能仍间断反复异常;②甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒及戊型肝炎病毒等病毒学标志物检测均阴性,既往无反复输血史,无血液系统疾病等;③入院多次检测铁蛋白>1000 ng/ml,转铁蛋白饱和度>45%;④肝组织活检结果提示肝细胞、肝窦细胞及纤维间隔内均有铁颗粒沉积;⑤原发性血色病基因检测未见HFE、HJV、SLC40A1、TFR2、HAMP基因突变;⑥予限制含铁饮食摄入、保肝、降酶及抗纤维化等治疗后,患者复查结果肝功能指标接近正常,铁代谢指标较前均有所下降。综上考虑继发性血色病诊断成立。在成年人体内,肝细胞是储存铁的主要器官,小肠吸收的铁离子和巨噬细胞释放的铁离子是机体铁离子的主要来源。铁调素作为人体铁代谢系统的主要调节分子,可抑制小肠上皮细胞和巨噬细胞中铁离子释放到血浆中^[17]。酒精性肝病继发

血色病的机制可能是铁调素的表达受到酒精代谢的抑制,从而促进了小肠对铁离子的吸收。同时,酒精的摄入也能够促进肠上皮细胞和肝细胞摄取铁,长期过量摄入酒精,肝实质细胞会出现剂量依赖性铁过载,直至严重的酒精性肝脏铁沉积^[18,19]。

临床上大多数继发性血色病是以铁蛋白明显升高及影像学表现异常引起临床医生的关注。血色病的MRI及CT表现都具有特征性征象^[20]:腹部CT显示肝脏密度弥漫性增高,表现为“白肝征”,腹部增强MRI则表现为T1WI、T2WI肝脏及脾脏信号均减低,尤其以T2WI呈低信号为特异性表现^[21],即“黑肝征”,提示铁质沉积。MRI目前普遍用于肝脏铁的定量,包括评估铁超载的分布、检测、分级和监测治疗反应^[22,23],因此在临床上MRI较CT的更具有优越性。该病例中两次腹部增强MRI可见肝实质在T1WI呈稍高信号,T2WI上呈稍低信号灶,但影像科均未报告铁沉积,肝组织活检结果回报后请放射科医生再次阅片,才发现该患者腹部增强MRI符合肝脏铁沉积表现,这也提示在血色病的影像学诊断中,临床医生申请单中应标注铁蛋白水平,并及时与放射科医生沟通交流。

肝脏铁超载的病理组织学检查主要可用于以下方面:①评估诊断明确的原发性铁超载疾病中的肝功能损伤,尤其是肝纤维化;②指导不能明确诊断的原发性或继发性铁超载疾病进行病因诊断,并确定肝脏病变的分期及预后;③在临床研究中,对肝脏进行完整且可靠的评估,包括铁超载的鉴别、铁在细胞内和小叶内的分布以及铁沉积数量的半定量评估等^[4,8]。此外,传统观念认为,原发性血色病主要是肝实质细胞铁沉积,继发性血色病则为间质细胞铁沉积,赵新颜等^[24]研究表明原发性与继发性血色病病例特点可能存在重叠,且相较于继发性血色病,原发性血色病的肝脏受累程度更显著。对于临床上存在继发因素的铁过载,如大量饮酒,在戒酒后无需采用放血疗法,铁过载指标也可自行缓解。该例患者在严格戒酒后未采取放血疗法,铁代谢指标逐渐好转也正印证了这一观点,可见,在临床诊断治疗中,也可将此作为原发性与继发性血色病重要的鉴别点。

HH相关基因检测的目的是确定诊断及指导治疗。根据美国肝病学会血色病诊治指南,在临床上有铁超载证据但基因检测为非C282Y纯合突变的患者,除外其他肝脏及血液疾病后,应考虑其他血色病相关基因(TFR2、FPN、HJV、HAMP)的检测^[1,7]。对于存在继发性因素的铁过载,当铁

蛋白 > 1000 ng/ml, 转铁蛋白饱和度 > 45%, 也应行HH相关基因检测以除外原发性血色病的可能。但吕婷霞等^[25]提取2013年1月至2015年12月就诊于首都医科大学附属北京友谊医院的9例HH患者的基因组DNA, 对4种类型HH基因(HFE、HJV、HAMP、TFR2)及SLC40A1所有外显子进行PCR扩增和Sanger测序, 基因突变结果提示我国可能是以非HFE型HH为主, 推测可能存在与目前已知基因不同的HH相关基因, 需进一步研究证实。我国是否可参考国外血色病诊断指南对存在铁超载证据的人群进行HFE基因检测仍存在一定争议, 因此需积极开展HH相关基因检测, 了解我国HH基因突变情况, 但考虑经济及检测技术等原因, 基因检测的推广仍存在一定困难。

由此可见, 继发性血色病在慢性肝病患者中可能并不罕见, 慢性肝病如酒精性肝病治疗效果不理想时, 要考虑该病的可能性, 及时行相关检查。铁蛋白检查非常重要, 可推荐为慢性肝病患者的常规检查, 一旦发现异常升高, 则应进一步检查铁代谢指标。同时, 影像学检查、肝组织病理检查及遗传基因检查是重要的确诊及预后评估依据。

参考文献

- [1] 管宇, 安鹏, 张竹珍, 等. 血色病的临床与基础研究进展[J]. 生命科学, 2012, 24(8): 775-784.
- [2] 宁会彬, 何佳, 李俊利, 等. 1例携带HFE基因剪切突变的遗传性血色病患者家系调查[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(1): 155-159.
- [3] Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, et al. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations[J]. J Med Genet, 1997, 34(4): 275-278.
- [4] 孙磊, 刘红刚. 原发性血色病临床病理诊断研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(4): 17-21.
- [5] 冯燕, 程思根, 罗志刚. 原发性血色病在中国的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(7): 1190-1193.
- [6] 朱敏, 李东颖, 杜白雪, 等. 血色病合并贫血、重度黄疸1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(4): 742-743.
- [7] 金晶兰, 赵旭, 李光明, 等. 美国肝病学会血色病诊治指南要点[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(5): 403-405.
- [8] Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, et al. Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders[J]. J Gen Intern Med. 2018; 33(12): 2230-2236.
- [9] 王蓉, 王佩, 杨玲, 等. 继发性地中海贫血的血色病1例[J]. 临床消化病杂志, 2012, 24(3): 192.
- [10] 吴祖强, 唐光才, 刘芳. 继发性肝血色病1例[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2013, 11(6): 716.
- [11] 乌恩白乙拉, 陈福玉, 白福贵. 继发性血色病1例报告[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(95): 198-199.
- [12] 牟文倩, 李春艳, 陈延平. 继发性血色病1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1789-1790.
- [13] Cheng L, Tang X, Fu P, et al. Secondary haemochromatosis in a haemodialysis patient[J]. Singapore Med J, 2015, 56(7): e124-e126.
- [14] 玛尔比亚·麦提斯地克, 陈晓欢, 成扬, 等. 血色病性肝硬化1例[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(6): 472-473.
- [15] Lanktree MB, Sadikovic B, Crowther MA. A 42-year-old man with elevated ferritin[J]. CMAJ, 2015, 187(11): 820-821.
- [16] 高丽丽, 吴勤, 周光德, 等. 继发性肝血色病1例[J]. 传染病信息, 2012, 25(6): 380-381.
- [17] 亢必勃, 秦源, 张久聪. 铁调素调控与铁代谢相关疾病研究进展[J]. 生物技术通讯, 2018, 29(3): 442-445.
- [18] 韩梅丽, 于浩, 江宇泳. 病毒性肝炎患者的血清铁代谢指标分析[J]. 天津医药, 2014, 42(9): 896-899.
- [19] Czaja AJ. Review article: iron disturbances in chronic liver diseases other than haemochromatosis - pathogenic, prognostic, and therapeutic implications[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(6): 681-701.
- [20] 万小坤, 李杰, 梅列军. 血色病影像学表现及病理学特征[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(4): 584-587.
- [21] 雷军强, 王晓慧, 陈勇, 等. 肝血色病的MRI和CT表现[J]. 中国医学影像学杂志, 2009, 17(3): 218-220.
- [22] Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver iron quantification with MR imaging: a primer for radiologists[J]. Radiographics, 2018, 38(2): 392-412.
- [23] Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12(8): 767-778.
- [24] 赵新颜, 何志颖, 刘立伟, 等. 45例原发性与继发性血色病临床病理特点对比研究[J]. 传染病信息, 2019, (2): 127-131.
- [25] 吕婷霞, 张伟, 李潇瑾, 等. 我国人群遗传性血色病基因突变特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1571-1574.

收稿日期: 2019-06-07

刘亚平, 刘晓, 刘楠, 等. 酒精性肝硬化继发性血色病1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(3): 85-88.