

以急性肝衰竭为首发症状的系统性红斑狼疮1例

王一川, 吴剑华, 李彦霖, 樊万虎, 石磊, 刘希, 刘小静 (西安交通大学第一附属医院 感染科, 西安 710016)

摘要: 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)作为自身免疫性疾病,可对全身各器官造成不同程度的损伤,但出现严重肝损伤较为少见。本文现报道1例以急性肝衰竭为首发症状的SLE病例,通过分析患者血清自身抗体、肝组织病理和其他临床表现,结合2019年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)和美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)发布的SLE分类标准明确诊断。

关键词: 急性肝衰竭; 系统性红斑狼疮; 病例报告

A case report of systemic lupus erythematosus with acute liver failure as the first symptom

Wang Yichuan, Wu Jianhua, Li Yanlin, Fan Wanhua, Shi Lei, Liu Xi, Liu Xiaojing (Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710016, China)

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE), as an autoimmune disease, can cause different degrees of damage to various organs of the body. However, severe liver damage is relatively rare. This paper reported a case of SLE with acute liver failure as the first symptom. The diagnosis was made through the analysis of serum autoantibody detection, liver biopsy results and other clinical manifestations, combined with the latest classification standard of systemic lupus erythematosus published by European League Against Rheumatism (EULAR) and American College of Rheumatology (ACR) in 2019.

Key words: Acute liver failure; Systemic lupus erythematosus; Case report

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以致病性自身抗体的产生和免疫复合物的形成为特征,可对机体组织器官造成损伤的自身免疫性疾病。我国的一次大样本调查(超过30000人)显示SLE的患病率为70/100000人,妇女中则高达113/100000人^[1]。现已证实SLE的发病与遗传、性别和年龄等密切相关^[2],其临床表现多样,以皮肤损害、口鼻黏膜溃疡、对称性多关节疼痛及发热疲乏等症状常见。本文现报道1例以急性肝衰竭为首发症状的SLE病例,在疾病诊断方面具有一定借鉴价值。

1 病例资料

1.1 主诉 患者女性,23岁,因“乏困7 d,加重伴眼

黄、皮肤黄3 d”于2019年3月8日收入院。

1.2 现病史 患者入院7 d前无明显诱因出现乏困,伴全身发冷,休息后乏困无明显缓解,未予重视。3 d前出现眼黄、皮肤黄,伴厌油腻食物,进食高脂肪食物后恶心,无呕吐,无腹痛腹泻,无寒战高热,无腰背部疼痛,休息后未缓解。于外院查腹部超声示胆囊壁水肿,脾大,其余检查结果未见。给予保肝退黄药物处理(具体不详),症状未缓解。为进一步诊治现收住入院。自发病以来,每日大便1次,稀糊状,小便量少,色黄。

1.3 既往史 否认高血压、糖尿病、冠心病等病史,否认病毒性肝炎患者接触史,否认特殊用药史及毒物接触史,否认吸烟、饮酒史,否认外伤史。

1.4 体格检查 患者生命体征平稳,神志清,精神差,食欲欠佳,发育正常,营养良好,肝病面容,全身皮

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.04.011

基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目(2017JM8083)

通讯作者: 刘小静 Email: xiaojing406@163.com

肤重度黄染,巩膜黄染,无肝掌,前胸可见散在蜘蛛痣及痤疮样皮疹,未凸起于皮面,无融合,压之不褪色。颈静脉无怒张,肝颈静脉回流征阴性。心、肺查体未见明显异常。腹平坦,柔软,无压痛、反跳痛,未见腹壁静脉,肝脏浊音界(上界)位于右锁骨中线第4肋间,腋中线第6肋间;肝肋下未触及,Murphy征阴性,脾肋下可触及。其余查体无明显异常。

1.5 辅助检查 外院(3月8日)查肝功能:丙氨酸氨基转移酶838 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶1098 U/L,总胆红素333.1 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素315.6 $\mu\text{mol/L}$,白蛋白32.9 g/L,碱性磷酸酶179 U/L, γ -谷氨酰转氨酶87 U/L,胆固醇3.64 mmol/L;乙型肝炎病毒表面抗原、乙型肝炎病毒表面抗体及丙型肝炎病毒抗体均阴性;腹部超声示胆囊壁增厚水肿,考虑继发

性改变;脾脏大;子宫直肠陷窝少量积液。肝、胰未见明显异常。

1.6 入院后诊疗经过 入院后完善相关检查:肝功能及凝血指标见图1及图2,嗜肝病毒及非嗜肝病毒阴性,免疫性指标见表1,头颅、胸部及上腹部CT:①脑实质未见明显异常;②双肺间质性改变,左肺下叶少许纤维条索,双侧胸膜增厚,纵隔未见明显肿大淋巴结;③慢性肝损害征象,胆囊炎,脾大;双肾点状高密度影,腹水。

3月10日患者出现发热,意识不清,对答不切题。查体发现全身皮肤黏膜及巩膜黄染同前,球结膜I°水肿,肝界缩小约占1.5~2个肋单元,扑翼样震颤及踝阵挛阳性,考虑合并肝性脑病,动态监测肝功能出现“酶胆分离”、凝血PTA < 40%,诊

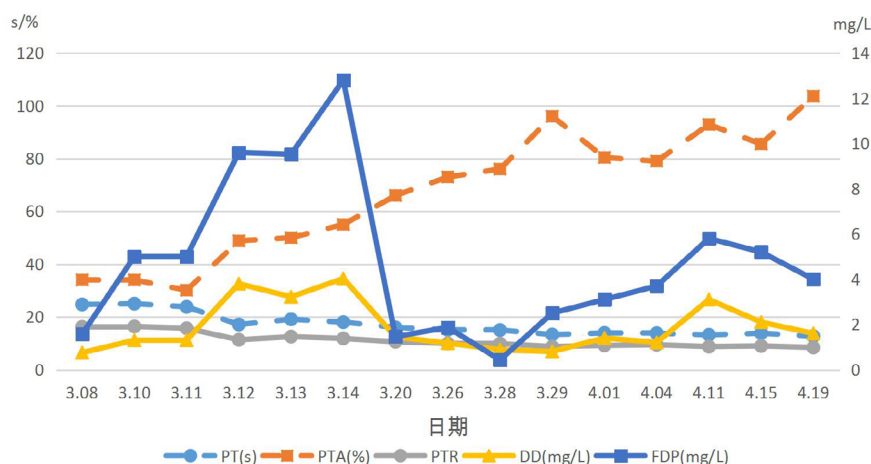


图1 患者凝血指标变化图

注:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)参考值范围9.8~12.1s;凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)参考值范围84%~128%;凝血酶原时间比值(prothrombin time ratio, PTR)参考值范围0.94~1.24;D二聚体(D-Dimer, DD)参考值范围0~0.55 mg/L,纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation products, FDP)参考值范围0~5 mg/L

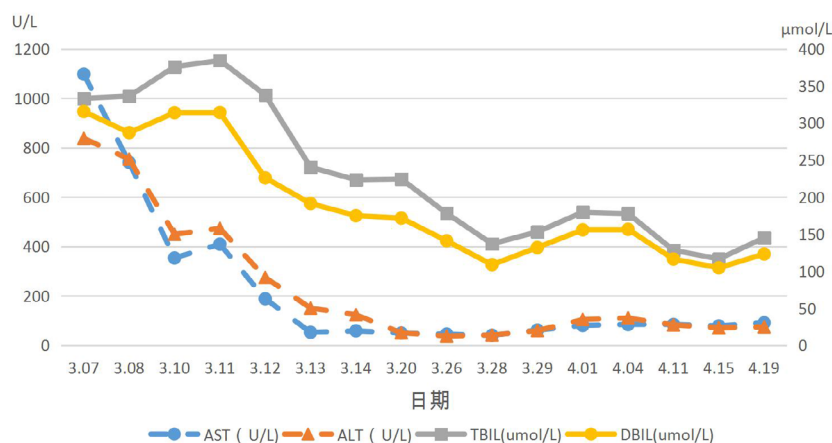


图2 患者肝功能变化图

注:丙氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)参考值范围13~35 U/L;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)参考值范围7~40 U/L;总胆红素(total bilirubin, TBil)参考值范围3.4~17.1 $\mu\text{mol/L}$;直接胆红素(direct bilirubin, DBil)参考值范围0~3.4 $\mu\text{mol/L}$

断急性肝衰竭,给予脱水降颅压、血浆置换及连续肾脏替代治疗、保肝退黄、预防消化道出血、抗细菌及真菌感染等并发症综合治疗后2周患者神志转清,体温正常,复查肝功能及凝血功能好转。

期间患者前胸后背可见新发散在分布红斑丘疹脓疱疹,皮肤科会诊后考虑脂溢性皮炎可能,给予夫西地酸和过氧苯甲酰治疗后皮疹逐渐消退。

4月6日患者再次出现发热,发热时全身关节疼痛明显,追问既往曾诊断“疑似关节炎”。结合患者自身抗体测定结果(表1),风湿免疫科会诊后考虑SLE,肝衰竭原因不排除与SLE相关,给予地塞米松(5 mg)后体温逐渐下降至正常。为进一步明确肝损伤原因,患者病情稳定后于4月16日行肝组织活检。肝穿刺病理(图3)回报:肝细胞水肿,部分肝组织内胆淤积,可见点状及灶状坏死,界限有破坏,界限不清,汇管区纤维组织增生及淋巴细胞浸润,提示药物或自身免疫性肝损伤引起慢性肝炎。后明确诊断为:系统性红斑狼疮;急性肝衰竭;免疫性肝损伤。调整治疗方案为:强的松(30 mg每日口服),加用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)、钙剂、维生素D及

熊去氧胆酸。患者于风湿免疫科长期随访。

1.7 病例小结 患者系青年女性,以困乏、皮肤黄染为首发症状就诊,既往史、个人史、家族史、流行病学史均无特殊,入院后出现肝性脑病相关症状,明确诊断为急性肝衰竭,予以对症治疗后较前好转。住院期间患者曾出现体温波动,抗感染治疗后体温下降后再次波动,后期伴随关节疼痛,期间曾有一过性皮疹出现,结合病史查体及免疫性指标,最终肝穿刺病理得以明确诊断。

2 讨论

SLE是一种累及全身多系统脏器的自身免疫性疾病,合并肝损伤者约占19.9%,因SLE引起的肝损伤约占12.1%,但由于合并门静脉高压,乙型肝炎病毒感染等因素可能延误诊治^[3]。种族和社会经济差异影响SLE的发病率和进展。这些差异的可能原因包括遗传风险和自身抗体反应性差异、社会经济地位的差异以及获得或坚持治疗的机会。男性和女性SLE患者的发病时间、临床表现、共病和病程也存在差异。而随着诊断标准的不断完善,SLE的发病率也在变化^[4]。

最新的SLE诊断标准为2019年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)和美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)发布的系统性红斑狼疮分类标准^[5]。新的诊断标准中将抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)阳性作为SLE的纳入标准,强调“先入围再分类诊断”^[6]。本例患者的ANA滴度1:80,多次测定均为阳性,甚至一度出现1:160强阳性。在附加标准中,患者发热对地塞米松最为敏感,考虑为SLE相关发热。胸部CT的纤维性渗出提示胸膜炎。结合《皮肤型红斑狼疮诊疗指南(2019版)》^[7],考虑患者皮疹为亚急性皮肤狼疮。免疫学检查提示抗心磷脂抗体(anti cardiolipin

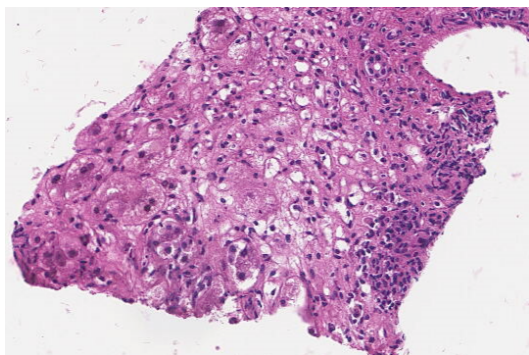


图3 患者肝组织病理(苏木精-伊红染色法, ×10)

表1 患者自身抗体谱与自身免疫性肝病抗体

日期	自身抗体及自身免疫性肝病抗体	免疫学指标
3月11日	抗dsDNA、ARPA、SSA/RO60KD、SSA/RO52KD、SSB、Sp100、Ro-52及ACA阳性, ANA(1:160)阳性, ANA(1:320)弱阳性, ANA(1:640)弱阳性, cANCA和pANCA阴性	IgA 4.29 g/L、IgG 44.60 g/L、LAM轻链7.24 g/L、KAP轻链8.73 g/L、补体C3 < 0.07 g/L、补体C4 < 0.30 g/L
4月11日	抗dsDNA、ARPA阴性SSA/RO60KD、SSA/RO52KD、SSB、Sp100、抗Ro-52阳性、ACA-IgM、ACA-IgG阴性、ANA(1:320)、ANA(1:640)阴性、cANCA、pANCA、阴性	IgA 5.08 g/L、IgG 19.70 g/L、LAM轻链2.83 g/L、KAP轻链4.98 g/L、补体C3 1.28 g/L、补体C4 0.23 g/L

注:抗双链DNA抗体(anti-double-stranded DNA antibody, 抗dsDNA);抗核糖体P蛋白抗体(anti-ribosomal P protein antibody, ARPA);抗SSA抗体/抗RO抗体(anti-sjogrensyndrome A antibody);抗SSB抗体(anti-sjogrensyndrome B antibody);抗核抗体(antinuclear antibody, ANA);抗心磷脂抗体(anti cardiolipin antibody, ACA);胞浆型抗中性粒细胞抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, cANCA);核周型抗中性粒细胞抗体(perinuclear Antineutrophil cytoplasmic antibody, pANCA);免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)参考值范围0.7~3.8 g/L;免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)参考值范围7~16 g/L;KAP轻链参考值范围1.7~3.7 g/L;LAM轻链参考值范围0.9~2.1 g/L;补体C3参考值范围0.8~1.85 g/L;补体C4参考值范围0.1~0.4 g/L。

antibody, ACA) 阳性, 低C3、C4, 抗dsDNA抗体阳性, 患者总分23分, 符合上述指南中SLE的诊断标准。

与SLE不同, 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)造成的损伤是肝脏特异的, 而它们可能同时或贯序发生于同一患者的病程中。目前关于SLE与AIH的关系仍存在争议。在并发症方面, 两者都能造成慢性肝损伤, 从而导致慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)。本例患者肝组织活检提示慢性肝炎, 患者急性肝衰竭也是慢性肝损伤急性发作的表现。Anand等^[8]于2012年至2017年前瞻性招募和随访了2825例AIH-ACLF患者, 其认为以ACLF为表现的AIH在亚洲患者中并不少见, 近一半患者相关血清学检查阴性, 需较早进行肝组织活检来确定诊断。

药物超敏反应综合征(drug induced hypersensitivity syndrome, DIHS)是一种以急性广泛皮损、伴发热淋巴结肿大、多脏器受累、嗜酸性粒细胞、单核细胞增多等血液异常为特点的严重全身药物反应, 患者通常在用药后2~6周(平均3周)发病, 主要死于重型肝炎。药物性肝衰竭大多由中成药引起。肝衰竭类型中以肝细胞型最常见, 胆汁淤积型次之^[9]。本例患者发热和皮疹与药物使用并无关系, 且无长期用药史, 结合2015年欧洲肝病学会临床指南提出的自身免疫性疾病和药物性肝损伤的诊治流程, 排除DIHS^[10]。

作为自身免疫性疾病, SLE的并发症因人而异。目前发病和确诊较多的为狼疮性肾炎, 而SLE引起的眼部破坏也逐渐受到重视^[11]。本例患者的主要并发症为急性肝衰竭。一项来自华西医院的Meta分析提示血清抗C3抗体水平下降、IgG球蛋白水平升高、SLEDAI评分较高及神经系统受累可能是SLE患者发生肝损伤的危险因素^[12,13]。该患者血清抗C3抗体水平下降、IgG球蛋白水平升高, 与文献分析一致。

治疗方面, 强的松单用或联合硫唑嘌呤仍是自身免疫性肝损伤的一线治疗方案, 而有文献提示联合用药的预后优于单药^[14], 布地奈德可能是治疗轻度AIH而无晚期纤维化的首选方案^[15]。吗替麦考酚酯是研究最广泛和首选的二线方案, 但有效率、致畸性和耐受性仍是需要关注的问题^[16]。关于ACLF的免疫机制和AIH的病理生理过程的研究已越来越多, 为AIH的药物治疗提供理论基础和新的治疗靶点^[17-19]。对于AIH标准治疗不耐受或不敏感患者的治疗方案也有待研究^[13]。一项针对确诊SLE患者用

药的临床研究发现使用雷帕霉素和N-乙酰半胱氨酸治疗可有效预防肝损伤的发生^[20]。Anand等^[8]认为早期应用类固醇治疗或肝移植可减少住院时间并改善预后。若需要肝移植, 尽管术后早期会发生急性期移植物排斥反应, 但在移植完成后立即使用2~3种免疫抑制剂再加上后期的肝功能检测和药物的长期合理使用, 不会影响患者长期预后^[21]。2019年的一项回顾性队列分析表明, 环磷酰胺对于病程短、存在重要脏器(如心、肺、肾和中枢神经系统)受累的患有低补体血症的女性SLE患者的疗效与未使用组间差异有统计学意义^[22]。并发症的早期预防和护理可有助于疾病恢复, 降低病死率^[23]。若患者病情再次复发, 应加大药物剂量, 更换或联合新药治疗。如药物不能在预期时间内发挥作用, 则应尽快调整治疗方案以减少慢性损伤的累积, 积极采取预防肝衰竭并发症的措施。本例患者为年轻女性, 因SLE产妇发生妊娠期高血压的概率是非SLE产妇的3倍, 远期随访相关的问题还应包括产前多学科的相关咨询评估以防治妊娠期高血压等疾病^[24-26]。其他注意事项应包括摄入足够的维生素D、控制体重、锻炼、不吸烟和减少动脉粥样硬化危险因素的措施^[27], 定期进行各项实验室检查和影像学检验^[28]等。防止肝硬化和高血压对预后至关重要。总之, SLE患者既需防止其他并发症的出现, 又需有效与温和的治疗方案来避免长期用药的不良反应。

SLE导致的肝衰竭是一种少见的临床表现。而本例SLE患者以肝衰竭为首发症状, 更为罕见。患者肝衰竭进展迅速, 病情凶险, 而典型皮肤红斑和关节痛症状缺乏, 给明确诊断带来了干扰。女性患者作为SLE的高发人群, 诊疗时应特别注意其自身抗体的阳性结果, 并结合病情动态观察, 以减少狼疮相关性肝炎的误诊和漏诊。在诊断治疗过程中应积极进行临床多学科会诊, 早日帮助患者恢复正常免疫功能。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南中华医学学会风湿病学分会[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5): 342-346.
- [2] REES F, DOHERTY M, GRAINGE M J, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(11): 1945-1961.
- [3] 刘涛, 雷仿玉, 陈小燕. 长期误诊为肝炎肝硬化的系统性红斑狼疮[J]. 临床误诊误治, 2001, 14(6): 478.
- [4] GERGIANAKI I, BORTOLUZZI A, BERTSIAS G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(2): 188-205.

- [5] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*,2019,71(9):1400-1412.
- [6] 杨航, 刘毅. 2019年EULAR/ACR系统性红斑狼疮分类标准解读——先“入围”再“分类”, 诊断治疗更精准[J]. *西部医学*,2019,31(11):1643-1645.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会红斑狼疮研究中心. 皮肤型红斑狼疮诊疗指南(2019版)[J]. *中华皮肤科杂志*,2019,52(3):149-155.
- [8] ANAND L, CHOUDHURY A, BIHARI C, et al. Flare of autoimmune hepatitis causing acute on chronic liver failure: diagnosis and response to corticosteroid therapy[J]. *Hepatology*,2019,70(2):587-596.
- [9] 雷创杰, 吴柳萍. 药物性肝衰竭患者的临床分型及生物化学指标的差异[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2018,10(1):70-73.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*,2015,63(4):971-1004.
- [11] PAPAGIANNULI E, RHODES B, WALLACE G R, et al. Systemic lupus erythematosus: An update for ophthalmologists[J]. *Surv Ophthalmol*,2016,61(1):65-82.
- [12] 吴雨曦, 朱帅, 刘毅. 系统性红斑狼疮合并肝损害危险因素Meta分析[J]. *西部医学*,2018,30(10):1509-1512.
- [13] 邓珊, 刘瑜, 邢一达, 等. 系统性红斑狼疮患者血清IgE水平及其与疾病活动性的关系[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*,2019,13(1):31-35.
- [14] SANDUSADEE N, SUKEEPAISARNJAROEN W, SUTTICHAIMONGKOL T. Prognostic factors for remission, relapse, and treatment complications in type 1 autoimmune hepatitis[J]. *Heliyon*,2020,6(4):e3767.
- [15] DOYCHEVA I, WATT K D, GULAMHUSEIN A F. Autoimmune hepatitis: Current and future therapeutic options[J]. *Liver Int*,2019,39(6):1002-1013.
- [16] ROBERTS S K, LIM R, STRASSER S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune hepatitis and suboptimal outcomes after standard therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2018,16(2):268-277.
- [17] 钟玉钗, 陈占玲, 莫伟平, 等. 血清白介素-33与系统性红斑狼疮肝损伤的相关性[J]. *肝脏*,2019,24(6):631-634.
- [18] ASSIS D N. Immunopathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*,2020,15(3):129-132.
- [19] 蔡萌强, 刘素彤, 刘君颖, 等. microRNA在自身免疫性肝病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*,2021,37(1):212-215.
- [20] LIU Y, YU J, OAKS Z, et al. Liver injury correlates with biomarkers of autoimmunity and disease activity and represents an organ system involvement in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol*,2015,160(2):319-327.
- [21] ZAZZETTI F, BUSCHIAZZO A, VILLAMIL F, et al. Liver transplantation in systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature[J]. *Lupus*,2011,20(1):90-94.
- [22] 陈宇璇, 冯学兵, 靳子义, 等. 环磷酰胺对系统性红斑狼疮预后的影响[J]. *中华风湿病学杂志*,2019,23(8):507-512,插1.
- [23] 张洁, 贺莉莉, 李静. 73例肝衰竭患者并发症预防与护理[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2015,7(1):66-69.
- [24] WIND M, HENDRIKS M, SUETERS M, et al. A pre-pregnancy counselling pathway for women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: the effect on maternal and fetal pregnancy complications and the course of disease—a retrospective cohort study[J]. *RMD Open*,2020,7(Suppl 1):A69.
- [25] CHEN D, LAO M, CAI X, et al. Hypertensive disorders of pregnancy associated with adverse pregnant outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter retrospective study[J]. *Clin Rheumatol*,2019,38(12):3501-3509.
- [26] SIMARD J F, ROSSIDES M, ARKEMA E V, et al. Maternal hypertensive disorders in SLE pregnancy and future cardiovascular outcomes[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*,2021,73(4):574-579.
- [27] BASTA F, FASOLA F, TRIANTAFYLLOS K, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) therapy: the old and the new[J]. *Rheumatol Ther*,2020,7(3):433-446.
- [28] CHEN Z, ZHOU J, LI J, et al. Systemic lupus erythematosus gastrointestinal involvement: a computed tomography-based assessment[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):6400.

收稿日期: 2020-07-15

王一川, 吴剑华, 李彦霖, 等. 以急性肝衰竭为首发症状的系统性红斑狼疮1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021,13(4):68-72.