

第001例——脾大并腹水及肝功能异常待查

刘龙, 马沛卿, 闫杰, 欧蔚妮(北京地坛医院 内三科, 北京 100011)

1 病例摘要

患者女, 20岁, 主诉发现肝功能异常4年, 间断腹胀、双下肢水肿9个月, 加重10天于2008年3月24日入院。患者于2004年体检时发现肝功能异常, ALT 108.8 U/L、AST 79.8 U/L, 无乙型肝炎病毒感染。当时患者无不适, 未予检查治疗。2006年10月, 患者自觉腹胀增加, 有腹部坠胀感, 无恶心、呕吐, 未检查及处理, 症状无明显加重。至2007年5月, 患者感腹胀逐渐加重, 逐渐出现纳差, 进食后腹胀较明显, 仍未就诊, 但间断出现皮疹及水肿。于当地医院就诊查血常规: WBC $(3.5 \sim 8.1) \times 10^9/L$ 、Hb 116 ~ 122 g/L、PLT $(62 \sim 69) \times 10^9/L$; 尿常规未见尿蛋白、红细胞、尿潜血。抗-链“O” 3531 U/ml; 类风湿因子(RF)、C反应蛋白(CRP)正常, ALT 84 U/L、AST 76 U/L, IgG、IgA、IgM及补体基本正常。ENA(-), 骨髓涂片: 粒系、红系增生活跃, 巨核细胞增生性血小板减少。7月12日于北京大学第一医院肝功能检查: ALT 84 U/L、AST 76 U/L、TBil 23 $\mu\text{mol/L}$, 应用利尿剂治疗后双下肢水肿很快消退。之后患者服用中药治疗, 共半月余, 双下肢皮疹颜色逐渐变浅形成色素沉着。服中药期间出现腹泻, 停用中药后腹泻缓解。2007年8月就诊于解放军第302医院, 血常规WBC $(1.8 \sim 4.2) \times 10^9/L$ 、Hb 96 ~ 113 g/L、PLT $(35 \sim 40) \times 10^9/L$, 肝功能: ALT 387 U/L、AST 391 U/L、TBil 44 $\mu\text{mol/L}$, PT 14.9秒, PTA 61.9%。铜蓝蛋白0.21 g/L, 稍低。腹部影像学检查发现肝脾肿大, 腹水。胃镜: 浅表性胃炎, 未见静脉曲张。经保肝治疗后患者肝功能有所恢复, 复查血常规: WBC $(2.56 \sim 3.57) \times 10^9/L$ 、Hb 116 ~

122 g/L、PLT $(62 \sim 69) \times 10^9/L$ 。EBV及CMV抗体阴性。蛋白电泳: α_1 为5.4%, 轻度升高。骨髓涂片: 增生活跃, 结合临床考虑为脾功能亢进。骨髓活检: 骨髓组织中造血组织与脂肪组织比例大致正常, 造血组织中粒系与红系比例大致正常, 巨核细胞易见。盆腔超声: 子宫偏小, 肠间隙少量积液。北京儿童医院尿遗传代谢检查未见尿中异常代谢产物。治疗期间出现不明原因发热, 于2007年10月19日出院。后又因腹水加重于2007年12月6日至12月28日在北京大学第一医院住院治疗。

患者母亲怀孕时体健, 顺产。身体发育较同龄人稍迟, 智力发育正常。2004年全身散在皮疹于北京协和医院诊断为副银屑病, 未予特殊治疗。否认外伤史, 否认药物过敏史。患者17岁月经初潮, 第一年月经规律: 5 ~ 7/30, 之后每2 ~ 3月月经一次。末次月经在2007年年中左右。患者有一妹妹, 体健。

入院体格检查: 体温36.8℃, 皮肤巩膜无黄染, 浅表淋巴结无肿大; 心肺查体无异常; 腹部查体: 肝肋下及边, 脾肋下平脐, 肝脾叩击痛阴性, 移动性浊音阴性。

辅助检查: ①血常规: WBC $2.7 \times 10^9/L$ 、Hb 114 g/L、PLT $32 \times 10^9/L$; ②肝功能: ALT 56.2 U/L, TBil 41.2 $\mu\text{mol/L}$, ALB 25.1 g/L, GGT 17.9 U/L, LDH 258 U/L, PTA 36%; ③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抗体均阴性, 自身抗体阴性; ④特种蛋白: IgG 13.6 g/L, IgA 3.49 g/L, IgM 3.07 g/L, C3 0.26 g/L, C4 0.11 g/L, 铜蓝蛋白0.15 g/L, 血沉24 mm/小时; ⑤血清铁: 25.6 $\mu\text{mol/L}$, 血清总铁结合力37 $\mu\text{mol/L}$, 不饱和铁结合力11.2 $\mu\text{mol/L}$, 铁蛋白134 ng/ml; ⑥请本院眼科会诊未见K-F环; ⑦心

通讯作者: 闫杰 Email: jieyan@bnn.cn

电图:窦性心律,完全性右束支传导阻滞,心电图轴右偏;⑧腹部彩超:肝硬化,肝内低回声性质待定,双侧胆囊,脾大,肋下8.6 cm,腹水。门脉高压,下腔静脉肝段未见明显异常。经治疗腹水消退,腹部CT:结合病史存在肝硬化、脾巨大、胆囊炎;⑨超声心动图:各房室大小正常,各瓣膜形态运动正常。心动过速,左心功能尚正常;⑩胃镜:门脉高压性胃病,胆汁反流性胃炎。未见食道胃底静脉曲张。已行肝穿刺病理检查。

入院诊断:脾功能亢进,腹水原因待查?

入院后经常规保肝利尿对症治疗后肝功能改善,临床症状减轻。

2 临床讨论

刘蔚妮副主任医师(肝炎二科):患者肝功能转氨酶水平并非很高,5种肝炎病毒抗体检查均阴性,不考虑病毒性肝炎。患者年龄较轻,女性,病程中曾出现不明原因发热,自身免疫性肝病可能性较大。此外,遗传代谢性疾病尚应除外,包括:(1)肝豆状核变性(Wilson病):该病人血清铜蓝蛋白值无明显下降,眼科检查未见K-F环,精神症状及其他肝外症状缺如,肝脏穿刺病理铜染色阴性,以上均不支持Wilson病诊断;

(2) α 1-抗胰蛋白酶缺乏症,具体诊断标准如下:①临床特征:新生儿黄疸时间延长;②新生儿肝炎综合征;③学步期儿童转氨酶水平轻度升高;④儿童或青春期门脉高压;⑤儿童或青春期严重肝功能不全;⑥成人慢性肝炎;⑦原因不明的成年期肝硬化;⑧成人肝细胞癌。诊断特征:①血清 α 1-AT水平下降;② α 1-AT等电聚焦电泳泳动异常;③过碘酸-希夫染色阳性,肝细胞内有抗淀粉酶小体。典型病理改变:汇管区周围肝细胞浆内出现球形包涵体。该患者无上述特征性表现,故 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症的诊断难以成立。

(3)血色病:患者铁代谢基本正常,肝穿病理未见肝内铁沉积,故可以排除血色病;(4)肝脏淀粉样变性:该病肝脏病理刚果红染色可见淀粉样物质,该患者肝穿病理不存在以上改变,亦不支持肝脏淀粉样变性诊断;(5)先天性肝纤维化:诊断条件为幼年出现门静脉高压,上消化道出

血常见,肝脏特征性病理改变为大量胶原纤维沉积。该患者门静脉高压出现较晚,亦未出现上消化道出血,肝穿病理也不支持该病。

马沛卿主治医师(病理科):本例肝穿经常规HE染色、特殊染色以及免疫组织化学检测,主要特征有以下几个方面:①组织学病变:小叶内病变较轻,肝细胞肿胀,轻度脂肪变性,未见有明确的凋亡小体及淤胆征象,可见桥接坏死,中重度界面炎,汇管区中度扩大,疏松水肿,以单个核细胞浸润为主(图1),可见嗜酸性粒细胞,偶见浆细胞,部分汇管区可见胆管上皮变性、核固缩、胞浆空泡状,胆管周围可见淋巴细胞浸润或胆管结构消失,CK19显示部分汇管区有胆管反应。Masson和网状纤维染色显示不全假小叶形成,纤维间隔疏松,无肯定的肝硬化结构(图2);②免疫组织化学:HBsAg(-)、HBcAg(-)、前-S1(-)、HCV-Ag(-)、EBV(-)、CMV(-)、CAR(-)、CK19(+);③特殊染色:铁染色(-),铜染色(-)。本例肝穿组织具有慢性肝炎组织学特征并伴有胆管损伤,结合患者的临床资料及血清学自身抗体检测,考虑为慢性肝炎(G_{3,4}S₃),自身免疫性胆管炎。

自身免疫性胆管炎(autoimmune cholangitis)的概念于1997首次引入,指抗线粒体阴性的原发性胆汁性肝硬化(AMA-negative PBC),可伴有血清学的抗核抗体(ANAs)阳性。自身免疫性胆管炎具有许多原发性胆汁性肝硬化的特征,如好发于女性,临床有乏力和瘙痒症状,血清学有淤胆相关的酶学特征,组织学上有“胆管花结”病变、胆管消失,病程缓慢进展,最终导致肝纤维化和肝硬化^[1]。

其鉴别诊断主要考虑经典的原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎。与原发性胆汁性肝硬化的鉴别主要依靠血清学自身抗体检测;原发性硬化性胆管炎的诊断性组织学特征表现为胆管周围同心层状纤维化,呈“洋葱皮”状外观;自身免疫性肝炎有显著的界面炎,同时小叶内炎症也较为显著。结合本例组

织学病变特点,胆管损伤及少量嗜酸性粒细胞浸润,鉴别诊断还要考虑药物性肝损伤,但患者无明确用药史且小叶内炎症较轻及嗜酸性粒细胞的数量较少,因而也不支持药物性肝损伤。

刘书华主任医师(肝炎一科):患者目前存在脾功能亢进表现,但为原发性脾功能亢进或继发性脾功能亢进尚待进一步确定。目前,该患者诊断为自身免疫性疾病证据较多:①患者为年轻女性;②病程中出现皮疹;③类风湿因子水平升高;④病程中出现一过性眼病。患者临床表现支持自身免疫性肝炎但自身抗体均阴性却不支持,考虑有可能属于自身抗体阴性的自身免疫性肝炎或由于自身抗体呈波浪状变化所致。

曹淑芬主任医师(感染中心):根据患者有腹水和脾功能亢进等临床表现,排除其他肝损伤如病毒性肝炎的可能性后,考虑自身免疫性肝病所致的肝硬化可能性较大。肝穿刺病理结果也支持自身免疫性胆管炎,国内外文献也曾报道类似病例^[2]。针对脾功能亢进在治疗上可考虑外科脾脏切除。

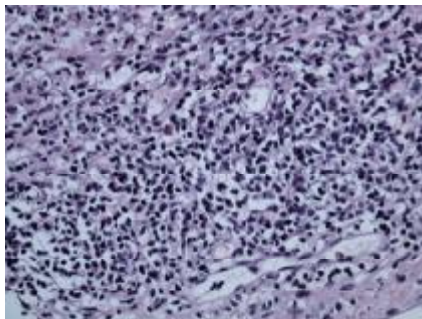
卢书伟主任医师(肝炎二科):患者目前存在脾功能亢进及门静脉高压表现,可以除外肝前性门静脉高压与肝后性门静脉高压,且临床表现不符合病毒性肝炎后肝硬化特点,故可以考虑诊断特发性门脉高压症,该诊断为排除性诊断。特发性门脉高压症即班替氏综合征(Banti's syndrome),又称慢性充血性脾大症,1883年由Banti描述,是一种原因不明、慢性进行性充血性疾病。临床上以慢性进行性脾脏肿大、白细胞与血小板减少、贫血为主要表现。晚期出现腹水、黄疸及肝硬化等征象,血流动力学改变为肝内窦前性门脉高压。特发性门脉高压症往往与一些自身免疫性疾病共同存在。病理改变为不同程度的门静脉纤维化及硬化,但这些病理改变并无特异性,不仅在不同时期有差异,即使在同一肝脏的不同位置也有所不同。Okudaira等对特发性门脉高压症进行了总结:①门静脉主干及其肝内大分支有显著的血管周围纤维化改变,且血管内膜增厚并伴中层平滑肌过度增生,血管腔偶见狭窄,也

有部分门静脉管腔正常甚至扩张。尸检病例的门静脉主干内常可见到血栓形成,胆管周围可见同心板层状纤维化以及大量胶原纤维及弹性纤维增生。门静脉末梢支有2种纤维化形式:一种特征改变即门脉末梢支管壁纤维化伴显著管腔狭窄;另一种是形成钉状纤维突起向肝实质延伸甚至连接到另一门脉末梢支和中央静脉,门脉主干及大分支相关末梢支内极少见到血栓形成。肝内门脉末梢支大小及数量都有所减少,门脉分支常消失或被破坏,取而代之的是弹性纤维样变;②中晚期常可见被膜下肝实质塌陷。肝小叶内结构常可保存,但门脉区及中央区结构紊乱,肝内假小叶少见;③肝实质明显萎缩处可见肝静脉血管硬化及狭窄,这可能是门静脉长期血流异常的结果;④血流动力学改变,脾静脉及门静脉压力显著增加。发热、腹水与白蛋白水平下降均为该病进展至肝硬化后出现的并发症^[3]。治疗上除利尿及白蛋白支持治疗外,可考虑外科手术以治疗脾功能亢进。

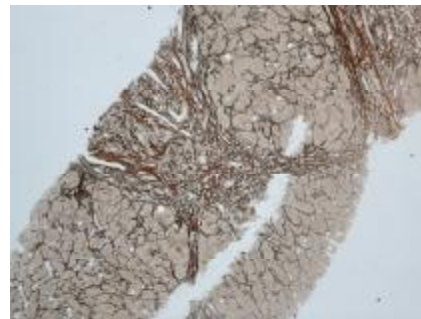
谢尧主任医师(肝炎一科):该患者自身免疫性肝病的可能性较大。但仍有几个问题尚待解决:①自身免疫性肝病在疾病的静止期与活动期有无区别?②在诊断上是否可以认为,将其他特异性疾病排除后即可诊断为自身免疫性肝病;③自身抗体阴性与肝脏穿刺病理不尽相符合的原因何在?有可能存在T细胞功能亢进(功能紊乱)引起的自身免疫性肝病。

丁静秋主任医师(感染中心):该患者肝脏病理提示以单核细胞浸润为主,存在中度界面炎症,肝细胞损伤相对较轻。但临床上肝脏合成白蛋白的功能已受损,白蛋白水平低下,二者不完全相符。此外,患者巨脾有无寄生虫病所致的可能?寄生虫病所致肝硬化与肝炎后肝硬化病理检查应有所区别。

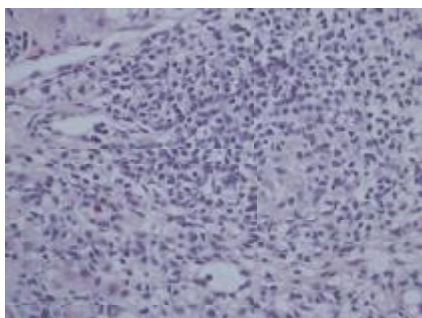
郎振为主任医师(病理科):患者肝脏病理有4个特点支持原发性胆汁性肝硬化:①汇管区有以单个核细胞为主的淋巴细胞聚集;②存在破坏性肉芽肿性胆管炎(图3);③胆管消失,小胆管增生,出现胆汁性碎屑样坏死(图4);④未见到凋亡小体。该患者抗线粒体抗体阴性,与经



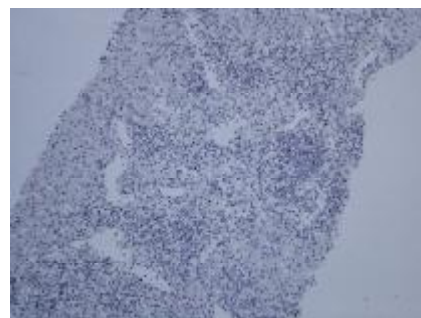
■ 1 肝脏组织中单个核细胞浸润 (HE染色, 400×)



■ 2 肝脏纤维化程度 (网织染色, 40×)



■ 3 肝脏组织中典型的肉芽肿 (HE染色, 400×)



■ 4 肝脏组织中胆管缺失 (CK19免疫组织化学染色, 40×)

典PBC诊断不符,但有文献报道10%的原发性胆汁性肝硬化可以抗线粒体抗体阴性,即所谓抗线粒体阴性的原发性胆汁性肝硬化(AMA-negative PBC),也被称为自身免疫性胆管炎(autoimmune cholangitis)。自身免疫性胆管炎是否仅仅是PBC的阶段性表现,抗线粒体抗体在疾病进程中是否还会转为阳性,目前尚未见报道。

焦以庆副主任医师(ICU):患者病程中出现3项临床表现:①门脉高压;②发热;③皮疹。目前较支持自身免疫性疾病,支持点:①患者为青年女性;②病理发现胆管炎症及界面炎;③患者病程中出现发热及皮疹表现。肝硬化诊断似仍存在疑问,如肝穿刺病理不支持,但临床又出现脾功能亢进及门脉高压。可否进行如下解释:肝脏病变以汇管区为主,早期该区域病变可导致门静脉高压表现,故该病理与肝细胞损伤导致的肝炎后肝硬化不同。

郎振为主任医师(病理科):患者肝脏病

理无完整的假小叶,也未见假小叶中的组织学改变,故不支持肝硬化的诊断。

谢雯主任医师(肝炎二科):患者妹妹腹部超声检查提示脾脏肿大,建议肝脏穿刺病理检查,可能会对该患者的诊断提供新线索。本病例目前考虑自身免疫性胆管炎可能性较大,但尚存较多疑问,比如患者出现腹水、脾巨大,推测存在门静脉高压,而胃镜检查无食道胃底静脉曲张,肝脏病理亦不支持肝硬化诊断,这与常见的门静脉高压表现不一致,需动态观察病情演变。

参考文献

- [1] Heathcote J. Autoimmune cholangitis [J]. Gut, 1997;40:440-442.
- [2] Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease [J]. Hepatology, 2000;31:1231-1238.
- [3] Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002;17:526-534.

收稿日期: 2008-04-18