

第003例——发热及肝功能异常原因待查

王艳斌¹, 谢雯¹, 兰孟东², 郜桂菊¹, 肖江¹ (1.首都医科大学北京地坛医院 内一科, 北京 100015;
2.首都医科大学北京地坛医院 病理科, 北京 100015)

病例摘要

患者, 男, 16岁, 学生, 主诉“间断发热35天, 肝功能异常20天”于2007年5月20日入院。患者入院前35天无明显诱因出现发热, 体温最高达38℃, 伴有乏力、头晕、咽痛、胸闷等表现, 在当地医院按照“上呼吸道感染”治疗, 予吸氧并先后使用“先锋霉素、阿奇霉素、清开灵注射液”等药物静脉点滴治疗5天, 体温正常后出院。出院后4天再次发热, 体温最高达到38.5℃, 伴咽痛、流涎, 肌肉疼痛逐渐加重, 在包头医学院附属医院再次按照上呼吸道感染治疗, 予阿奇霉素及克林霉素静脉点滴, 体温始终波动在38~39℃间, 入本院前20天开始应用地塞米松5 mg/d, 治疗3天后, 改为地塞米松10 mg/d, 治疗5天后, 第1天使用激素后体温降至37.1℃, 但第2天体温再次上升至38℃, 肝功能化验ALT 42 U/L, 转入包头钢铁医院血液科进一步诊治, 化验抗-CMV-IgM (+), 诊断为CMV感染, 成人Still病不排除, 给予复方甘草酸苷、硫普罗宁、阿昔洛韦、更昔洛韦抗病毒治疗, 但体温始终波动于37.1~40℃, 使用氢化可的松退热治疗效果不明显, 为全面诊治转来我院。患者自发病以来精神食欲差, 无皮肤瘙痒、大便灰白等表现, 无明显出血倾向, 睡眠差, 35天来体重下降10 kg。

流行病学史: 无特殊记载, 既往史: 否认食物、药物过敏史, 但此次发病后使用青霉素、先

锋霉素、阿奇霉素时均有皮疹发生, 考虑为过敏, 停止用药后迅速自行消失。

入院体检: 体温40.6℃, 血压110/60 mm Hg, 脉搏90次/min, 神清, 精神弱, 慢性肝病体征(-), 皮肤巩膜轻~中度黄染, 心肺(-), 腹软, 剑下压痛(+), 反跳痛(-), 肝脾未及肿大, 腹水征(-)。

实验室检查: 痰涂片: G⁺球菌较多, 真菌涂片偶见酵母菌孢子。抗-CMV-IgM (+)、EBV-DNA (-)、尿支原体DNA (-)、抗-HBs (+)、抗-HCV (-)、抗-HCV-IgM (-)、抗-HEV-IgM (-)、抗-HIV (-)、布氏杆菌凝集试验(-)、嗜异性凝集试验(-)、结核分枝杆菌核酸TB-DNA (-)、结核分枝杆菌抗体(-)。血常规多次化验均正常。

外周血涂片: 白细胞数量多, 部分粒细胞可见中毒颗粒, 成熟红细胞形态大小基本正常, 血小板成堆散在分布, 量正常。风湿免疫性疾病相关检查: 自身抗体均阴性, C反应蛋白96.3 mg/L、ESR 77 mm/h、RF (-)、ASO (-)。腹部超声: 肝内回声偏粗, 餐后双边胆囊, 脾大, 未及腹水。门静脉系统无异常。嗜酸粒细胞计数正常, 便常规正常, 血电解质、肾功能、血糖正常, 特种蛋白IgG、IgA、IgM 正常, 蛋白电泳: A、α₁、α₂、β、γ基本正常, PTA 46.0%。尿常规: 胆红素(2+), 尿胆原(+), SF>320 (正常参考值: 12~245) ng/ml, CD4⁺ T细胞亚群302 细胞/μl, 肿瘤系列β₂-MG 4000 μg/ml, 心电图、胸片正常。超声心

通讯作者: 谢雯 Email: xicwen6218@sohu.com

动: 心内结构未见明显异常。头颅CT平扫及胸部增强扫描均未及异常。骨髓穿刺: 中性粒细胞反应性增生。■培养(阴性), 骨髓培养(阴性), 血清叶酸8.6(正常参考值: >11.81) nmol/L, 血清VB₁₂ 1495(正常参考值: 133~675) pmol/L, 血清铁蛋白32 400(正常参考值: 23.9~336.2) ng/ml, 总铁结合力56(正常参考值: 45~86) μmol/L, 转铁蛋白饱和度58.9%(20%~55%), 血清铁33(正常参考值: 11~30) μmol/L, 不饱铁结合力23(正常参考值: 30~48) μmol/L。肝功能: ALT 1280 U/L, AST 1520 U/L, TBil 140.4 μmol/L, ALB 32.3 g/L。

临床讨论

副主任医师: 患者病程大于4周, 发热伴肝功能损害逐渐加重, 无明确导致肝损害的病原■素, 故初步诊断为“发热肝功能损害病原■待查”。详细检查常见病毒性肝炎病原体, 进一步排除甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎可能, 同时送EBV、CMV等不常见病毒指标检查, 希望予以排除。追查导致长期发热的疾病, 其中感染性疾病: 伤寒、副伤寒、布鲁菌病、结核、感染性心内膜炎、败血症、HIV等。非感染性疾病: 血液系统疾病、结缔组织病、肿瘤性疾病等。排除了血液系统疾病及前述可能导致发热的感染性疾病及肿瘤后详细分析病程经过发现: 针对患者先发热, 初期抗生素治疗后体温曾一度正常, 后出现肝功能损害, 病程中表现对多种抗生素过敏等现象考虑初期发热可能■细菌■感染所致, 故对抗生素治疗有效, 后期发热可能为药物热。患者住院后使用院外从未应用过的喹诺酮类药物静脉点滴2■及行碘过敏试验后1■时再次出现全身充血性斑丘疹提示患者处于易过敏状态。肝脏病理检查提示药物性肝损害可能性大, 免疫组化化学均阴性支持药物性肝损害。

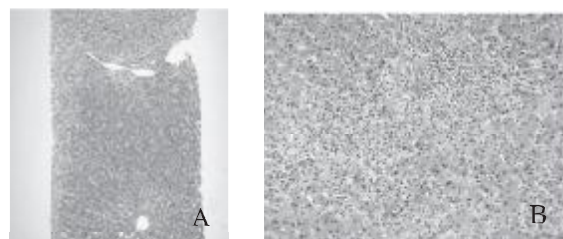
血液科医师分析病情: 患者有发热、肝功能损害、■象改变, 需要与血液科疾病获得性噬血淋巴细胞增多症■鉴别。2004年该病的诊断标准: ①发热; ②脾大; ③■象三系■中有两系级以上减

少, 血红蛋白< 9 g/L、血小板< 10万、中性粒细胞计数< 1000/L; ④甘油三酯≥ 3.0 mmol/L、纤维蛋白原定量< 1.5 g/L; ⑤噬血细胞增多(包括骨髓、脾脏及淋巴结); ⑥NK细胞活性下降或丧失; ⑦铁蛋白≥ 500 ng/L; ⑧可溶性CD25 ≥ 2400 U/ml, 结合该病例支持点有: 患者有较长时间发热、脾脏增大及肝功能损害, 血清铁蛋白定量明显增高, 但■象下降不明显, 凝血功能改变及甘油三酯变化不明显, 噬血细胞增多症患者大多病情严重, 病死率高。其治疗也应用糖皮质激素及细胞毒药物, 该患者经传染科医师使用糖皮质激素积极治疗后很快好转, 也不支持该诊断。

病理科医生: 该患者肝穿组织9个汇管区, 肝小叶内肝细胞轻度肿胀, 肝窦内淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润, 库普弗细胞显著增生, 可见少量凋亡小体及嗜酸性变、微泡性脂变, 少量点灶状坏死, 汇管区扩大, 中度界面性炎症, 可见较多嗜酸性粒细胞及淋巴细胞浸润, 未见纤维化。免疫组化化学: HBsAg(-)、HBcAg(-)、前-S1(-)、CMV(-)、HCV(-)、CAR(-)。

急性药物性肝损害的病理特点大致包括以下几点, 但是在某一患者可能并不全部表现出来, 静脉周围■或肝腺泡3区带坏死; 轻微的小叶性肝炎合并胆管淤胆; 汇管区炎细胞反应不显著; 多量中性粒细胞浸润; 多量嗜酸性粒细胞浸润; 上皮细胞样肉芽肿形成。■图A~F可以看出, 该患者的病理损害符合药物性肝损害表现。

主任医师: 药物性肝损害是医源性疾病主要



图A 全片可见较多凋亡小体, 汇管区扩大, 炎性细胞较多(HE, 100×)

图B 汇管区混合炎性细胞浸润, 小叶内较多凋亡小体形成(HE, 200×)

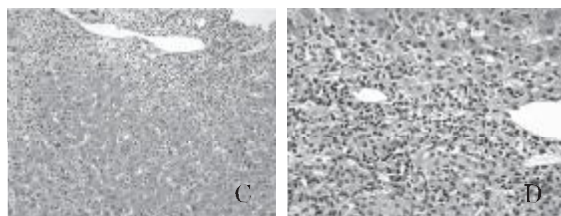


图 C 小叶内坏死灶, 肝细胞嗜酸性变 (HE, 200×)

图 D 混合炎性细胞浸润 (HE, 400×)

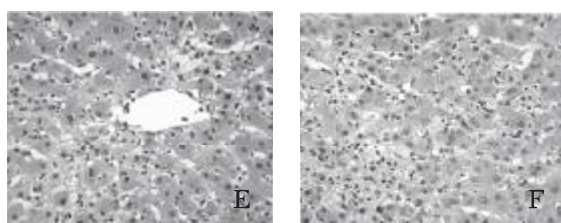


图 E 中央静脉内皮炎症, 汇区带肝细胞内淤胆 (HE, 400×)

图 F 微泡脂变 (HE, 400×)

类型之一, 主要指在治疗过程中应用治疗剂量药物引起的肝脏损害, 药物性肝损害包括直接肝损伤与间接肝损伤。国内有学者报道^[1], 在一般人群中药物性肝损害占所有引起肝损害原因的15%, 而在50岁以上有肝功能损害的人群中药物因素所导致的肝损害比例高达40%, 而且药物性肝损害近年来有逐年上升的趋势。按照引起肝损害发生的比例高低依次为抗结核药21.9%、中草药或中成药20.6%、抗生素类药8.4%、抗甲状腺类药8.2%、抗肿瘤类药6.8%、免疫抑制类药6.4%、其他27.6%^[2]。

药物性肝损害的诊断要点包括: ①用药史: 重要的是使用了何种药物、药物的使用时间、剂量、给药途径等; ②既往史: 尤其是药物过

敏史, 有无其他变态反应性疾病史(过敏体质者); ③临床表现: 肝损害常有的症状有乏力、厌食、恶心、黄疸等, 可有发热、皮疹, 重型肝炎的表现, 其他器官免疫损害的表现或药物毒性反应; ④辅助检查: 肝功能损害的指标: ALT/AST、TBil、g-GT、ALP, 外周血嗜酸性粒细胞计数可升高, 血清中非特异性抗体阴性, 肝活组织检查有支持依据; ⑤排除其他原因所致肝损害, 如病毒性因素及自身免疫性肝损害。已经报道的药物性肝损害评分标准有多种^[3], 结合该患者发病早期有反复大量使用多种抗生素史, 使用过程中曾经出现皮疹, 之后出现肝功能损害, 符合药物性肝炎发病特点, 检验病毒、自身抗体均阴性, 肝脏病理表现支持药物性肝损害特点, 经病理证实后迅速使用琥珀酸氢化可的松治疗, 体温明显下降伴肝功能化验好转, 也支持药物性肝损害诊断。该患者经前述治疗后, 病情迅速好转, 化验肝功能ALT 165 U/L, TBil 53.5 μmol/L, 于2007年6月18日出院, 出院后将强的松龙逐渐减量停用, 现随访1年余, 病情稳定, 肝功能恢复正常, 避免应用同类药物后未再出现类似症状。

参考文献

- [1] 陈成伟. 药物与中毒性肝病[M]. 上海: 上海科技出版社, 2002.4-5.
- [2] 中华医学会消化学会肝病学组《急性药物性肝损伤临床监测的共识意见(草案)》[S].
- [3] 历有名. 药物性肝损害的临床类型及诊治策略[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12:445.

收稿日期: 2008-06-24