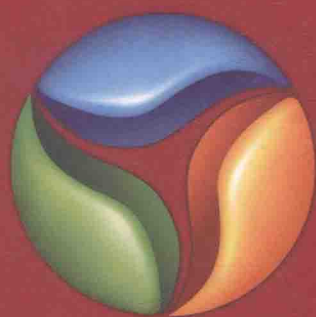
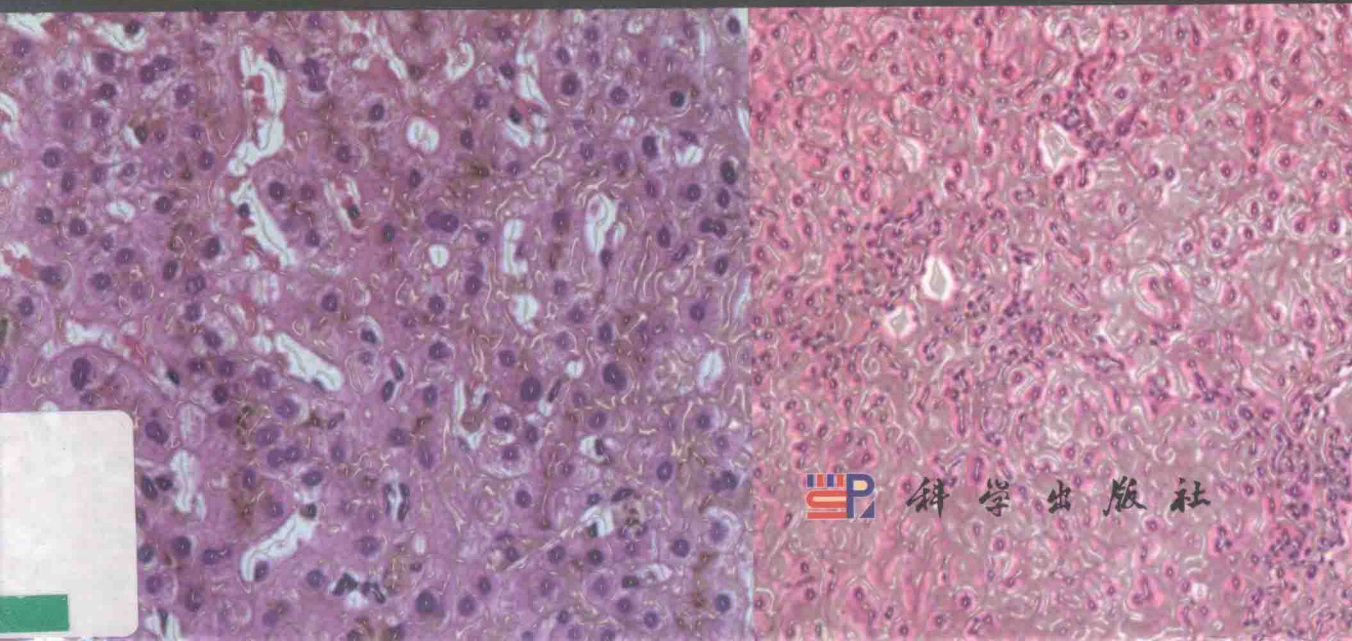


肝脏疾病 疑难与经典病例



第四辑

任 红 / 主编



科学出版社

肝脏疾病疑难与经典病例

第四辑

任 红 主编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书共包含 44 例肝脏病病例,以肝脏的常见病、多发病为重点,兼顾少见病及疑难病。内容上以完整临床病例描述为主线,以病例的临床特点及症状、体征为切入点,结合实验室和影像学检查;注重病案与学科新进展结合,并特邀数十位全国知名的肝脏病学专家主审和点评,从多角度分析和解决肝脏病相关临床问题。书中每个病例均体现了诊治过程中的临床思维和治疗原则,讨论病例的相关知识点及诊治过程中的经验和教训。

本书可供肝病科医师、研究生,以及其他相关科室医师参考。

图书在版编目(CIP)数据

肝脏疾病疑难与经典病例.第四辑/任红主编. —北京:科学出版社, 2018.11

ISBN 978-7-03-059298-9

I. ①肝… II. ①任… III. ①肝疾病-病案-分析 IV. ①R575

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第244341号

责任编辑:沈红芬/责任校对:张小霞

责任印制:肖 兴/封面设计:黄华斌

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

三河市春园印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年11月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2018年11月第一次印刷 印张:13 3/4

字数:320 000

定价:98.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

编 委 会

主 编 任 红

副主编 陈成伟 窦晓光 牛俊奇 张大志

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

蔡大川 陈 军 程明亮 韩 玮 韩 英

胡 鹏 江家骥 李友炳 蔺淑梅 刘克洲

鲁晓擘 路青华 南月敏 尚 佳 万谟彬

王 磊 王明芳 王晓忠 谢 青 张绪清

张跃新 左维泽

前 言

疑难与经典病例报道和研究是临床医师进行疾病诊断与鉴别诊断、培养思维能力的重要方式，深受临床医师的喜欢。

《中华肝脏病杂志》秉承求实创新、追求卓越的办刊理念，以为临床服务为宗旨，从2013年起连续6年主办全国肝病疑难与经典病例征集与分享活动，且在2018年，病例巡展活动全新升级，特设置了肝脏疑难病例的MDT专场，促进肝病多个学科交叉协作，获得全国肝病临床医生的积极响应和支持。我们从2017年7月~2018年5月征集到的全国近千家医院肝病医师提供的1600多份病例中，组织专家挑选出44份病例编撰而成《肝脏疾病疑难与经典病例 第四辑》，以供全国肝病专业医师参阅，也可供其他相关专业医师及医学生阅读。本书以肝脏的常见病、多发病为重点，兼顾少见病及疑难病。内容上以完整临床病例描述为主线，以病例的临床特点及症状、体征为切入点，结合实验室和影像学检查；注重病案与学科新进展结合，并特邀数十位全国知名的肝脏病学专家主审和点评，从多角度分析和解决肝脏病相关临床问题。力求用具体病例体现诊治过程中的临床思维和治疗原则，讨论病例的相关知识点及诊治过程中的体会、经验及教训。期盼能为临床医师及医学生进行疾病诊断与鉴别诊断、临床思维能力培养提供有益的实践训练。

由于篇幅限制和兼顾病种，对同道们热情提供的不少病例只能忍痛割爱。在此，对所有提供病例的全国同道表示衷心感谢，并热情邀请和恳求你们继续提供支持与帮助，共同培育《肝脏疾病疑难与经典病例》丛书的发展。在此，我要感谢参与病例点评的各位专家，你们的点评，已成为每例经典病例的点睛之笔。感谢牛俊奇教授为本辑图书提供了来自吉林大学第一医院的多篇临床病例！感谢正大天晴药业集团股份有限公司对本丛书出版所做出的无私奉献！

尽管我们有编写成一套精品经典病例丛书的愿望并尽了最大的努力，但由于疾病临床表现纷繁芜杂，临床工作永无止境，加之我们的水平和能力有限，书中疏忽、缺点甚至错误难免。因此，真诚祈盼同道和读者不吝赐教，提出宝贵意见和建议，以便《肝脏疾病疑难与经典病例》丛书日益完善。



2018年10月

目 录

病例 1	IgG4 相关硬化性胆管炎重叠自身免疫性肝炎 1 例	1
病例 2	乙型肝炎合并肝豆状核变性长期误诊 1 例	7
病例 3	宫颈癌合并隐匿性 HBV 感染患者 HBV 再激活 1 例	12
病例 4	慢性乙型肝炎合并肝糖原累积病 1 例	16
病例 5	AIH、PBC、干燥综合征三者重叠合并原发性皮肤淀粉样变性 1 例	20
病例 6	DAA 治愈 Peg-IFN 联合 RBV 抗病毒过程中并发重度 AIHA 的 CHC 1 例	25
病例 7	阿德福韦酯致范科尼综合征合并低磷性骨软化症 1 例	28
病例 8	肝脏巨大血管平滑肌脂肪瘤 1 例报告并文献复习	32
病例 9	土三七致肝小静脉闭塞症 2 例	37
病例 10	以精神障碍为首发症状的肝豆状核变性 1 例	42
病例 11	以双相障碍为首发症状的肝豆状核变性 1 例	45
病例 12	原发性肝淀粉样变 1 例	49
病例 13	自身免疫性胰腺炎 1 例	53
病例 14	红细胞生成性原卟啉症致肝内胆汁淤积 1 例	60
病例 15	不明原因肝大伴肝脏瞬时弹性异常增高 1 例	65
病例 16	发热、左肝肿块 1 例	69
病例 17	反复不明原因腹水伴发热 1 例	74
病例 18	腹水查因 1 例	79
病例 19	“一波三折”的多浆膜腔积液 1 例	85
病例 20	Zieve 综合征 1 例	93
病例 21	梅毒性肝炎引发黄疸 1 例	99
病例 22	肝脏华支睾吸虫合并胆道真菌感染 1 例	103
病例 23	黄疸查因 1 例	108
病例 24	疑似肝门胆管癌伴颈部恶性肿瘤的 IgG4 相关性硬化性胆管炎和 Küttner 瘤 1 例	115
病例 25	肝脏原发胃肠道间质瘤 1 例	120
病例 26	肝脏转移性神经内分泌肿瘤 1 例	127
病例 27	发热伴肝脾多发占位 1 例	134
病例 28	发热伴肝脏占位性病变疑难病例 1 例	140
病例 29	非酒精性脂肪性肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血 1 例	147

病例 30	肝硬化合并韦尼克脑病 1 例	151
病例 31	肝硬化合并西瓜胃诊治 1 例	154
病例 32	肝硬化致孤立性十二指肠静脉曲张破裂出血 1 例	159
病例 33	血管萎缩性皮肤异色病合并肝硬化 1 例	163
病例 34	乙肝肝硬化患者使用阿德福韦酯出现肾功能异常 1 例	167
病例 35	替诺福韦酯致低磷性软骨病 1 例	170
病例 36	酒精性肝病合并肝豆状核变性 1 例	173
病例 37	以肝硬化腹水为首表现的肝豆状核变性 1 例	177
病例 38	原发性胆汁性肝硬化合并肝豆状核变性 1 例	181
病例 39	不明原因肝损伤伴噬血细胞综合征 1 例	185
病例 40	多亚甲基多苯基异氰酸酯导致的化学性肝损伤 1 例	192
病例 41	红细胞生成性原卟啉病导致的重度肝损伤 1 例	195
病例 42	药物性肝损伤合并药源性免疫性血小板减少症 1 例	201
病例 43	优思明致急性肝损伤 1 例	204
病例 44	肺结核继发结核性肝脓肿 1 例	207
缩略词表		211

病例 1 IgG4 相关硬化性胆管炎重叠 自身免疫性肝炎 1 例

关键词：IgG4 相关性硬化性胆管炎；IgG4 相关性自身免疫性肝炎

一、病例介绍

患者男性，52 岁，因“皮肤、巩膜黄染 7 天”入院。病程中无右上腹痛和体重减轻。既往史：类风湿关节炎病史 2 年，否认肝炎病史，否认吸烟、酗酒史及特殊药物服用史。辅助检查：TBil 344.5 μ mol/L，ALP 300.5U/L，AST 658.7U/L，ALT 646.3U/L。甲、乙、丙、戊型肝炎病毒抗体均阴性。EB 病毒、巨细胞病毒测定结果阴性。ANA 系列：抗平滑肌抗体（抗-SMA）、抗肝肾微粒体抗体（抗-LKM-1）、抗肝细胞胞质 1 型抗体（抗-LC1）、抗肝-胰抗体/抗可溶性肝抗原抗体（抗-SLA/抗-LP）均阴性。类风湿因子 202IU/ml（正常值 < 15IU/ml），CA19-9 671.92U/ml（正常值 < 37U/ml）。MRCP 扫描：肝内胆管扩张及肝门区胆管显著狭窄（图 1-1A）。腹部 CT 平扫：肝内胆管扩张，胆总管上段梗

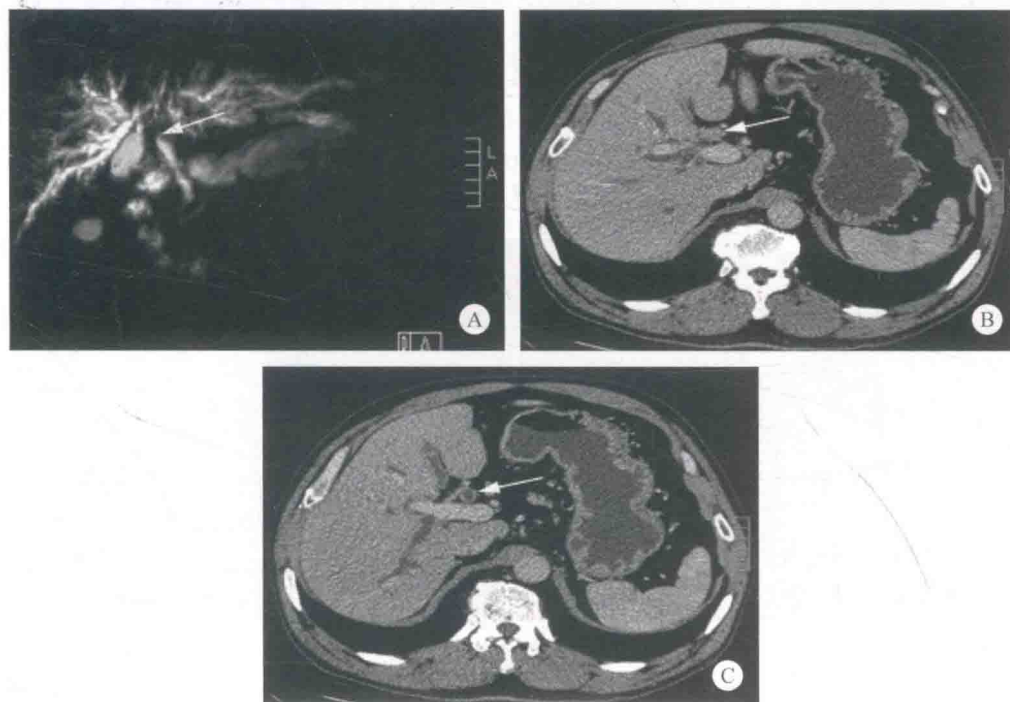


图 1-1 MRCP 及腹部 CT 检查

A. MRCP 检测显示肝内胆管扩张及肝门区胆管显著狭窄；B. 腹部 CT 平扫显示肝内胆管扩张，胆总管上段梗阻；
C. 肝内胆管扩张，邻近胆总管壁增厚

阻（图 1-1B、C），邻近胆总管壁增厚（见图 1-1C），提示肝门胆管癌（HCCA）可能。临床考虑为肝门占位性病变（肝门胆管癌可能性大）。入院第 13 天，患者于肝胆胰外科行左肝叶、胆囊、胆总管切除术及右肝管空肠吻合术。送检胆管组织 HE 染色显示静脉炎、席纹样纤维化（图 1-2A）、大量淋巴浆细胞浸润和静脉炎（图 1-2B）。免疫组化染色显示大量 IgG4⁺ 浆细胞（> 50 个 /HP）（图 1-2C）和 IgG⁺ 浆细胞浸润（图 1-2D），IgG4⁺/IgG⁺ 浆细胞 > 40%。送检左肝组织，HE 染色显示静脉炎和大量浆细胞浸润、界面炎（图 1-3A、B），符合自身免疫性肝炎（AIH）组织学改变。免疫组化染色显示大量 IgG4⁺ 浆细胞浸润（> 50 个 /HP）（图 1-3C）和 IgG⁺ 浆细胞浸润（图 1-3D），二者比值 > 40%。术后第 15 天，血清学结果显示 IgG4 13.40g/L（正常值 0.03 ~ 2.01g/L）、IgG 27.2g/L。根据国际 AIH 小组关于 AIH 评分标准，该患者评分达 17 分，可明确诊断为 IgG4 相关性硬化性胆管炎（IgG4-SC）和 IgG4 相关性自身免疫性肝炎（IgG4-AIH），遂给予泼尼松 40mg/d 口服，4 周。患者皮肤、巩膜黄染和皮肤瘙痒症状消失。肝功能和 CA19-9 降至正常范围。复查腹部 CT 显示右肝管十二指肠吻合术后，肝内胆管正常（图 1-4）。此后患者长期口服维持量的泼尼松（10mg/d）。随访 6 个月期间患者病情无复发，无糖皮质激素不良反应。

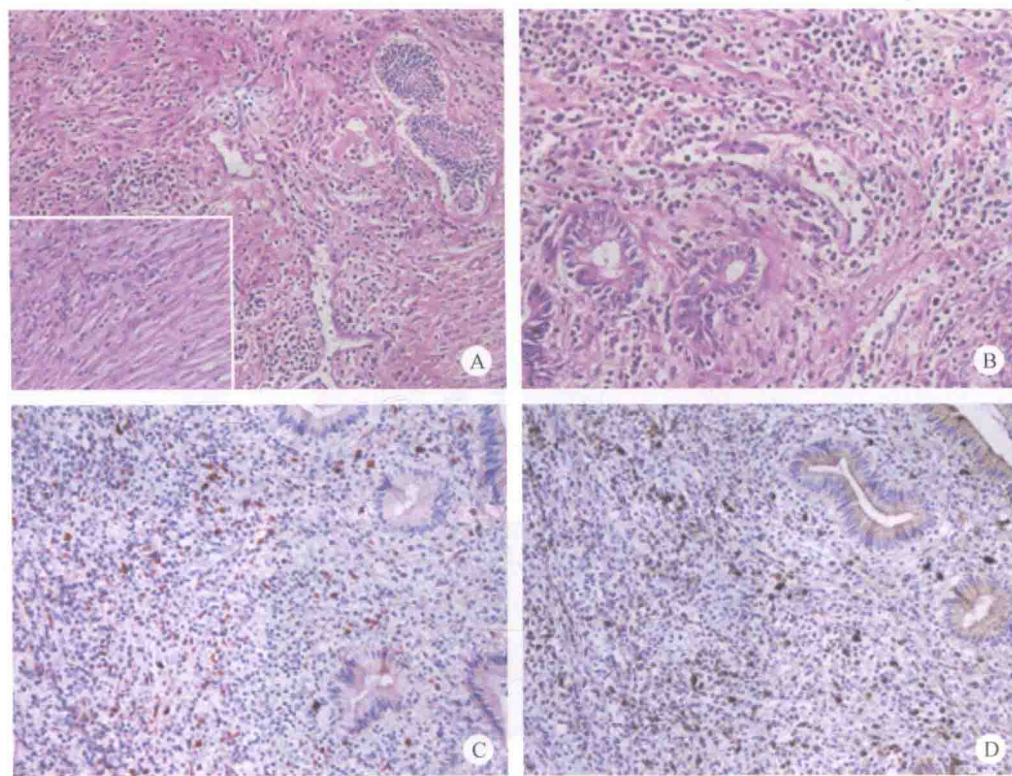


图 1-2 胆管组织 HE 染色

A. 静脉炎、席纹样纤维化；B. 大量浆细胞浸润和静脉炎；C. 免疫组化染色显示大量 IgG4⁺ 浆细胞（> 50 个 /HP）；
D. IgG⁺ 浆细胞浸润

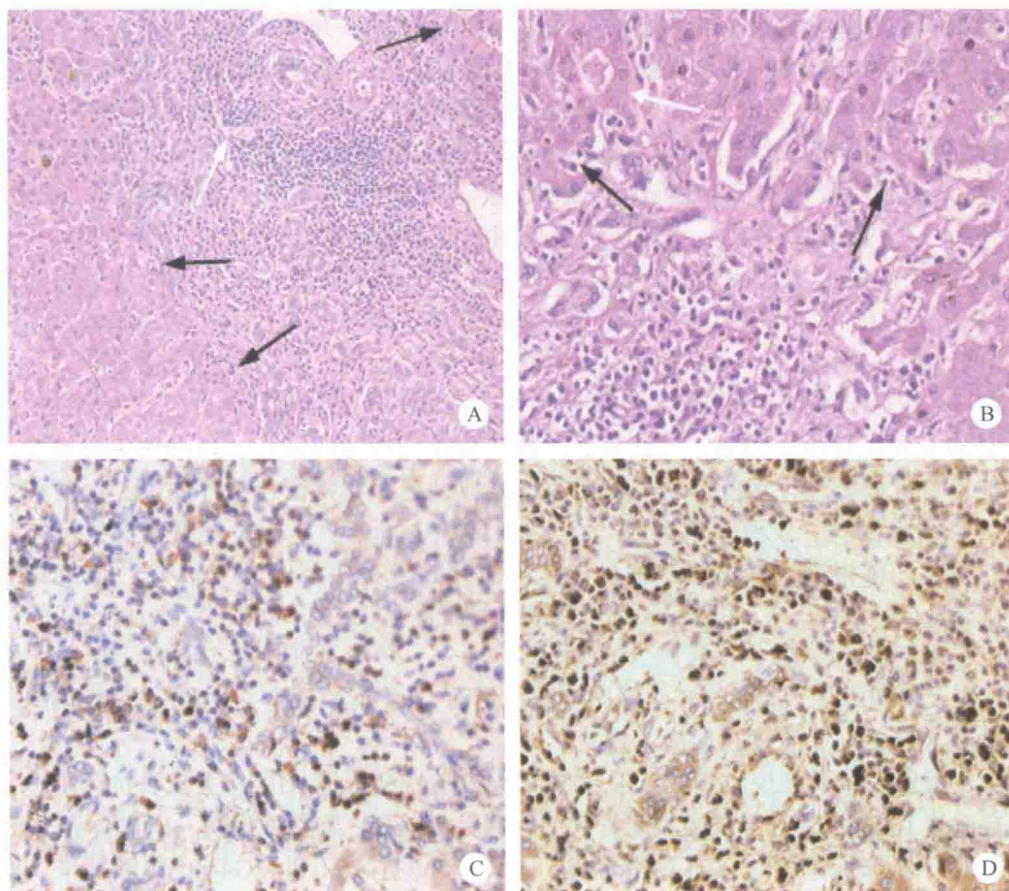


图 1-3 肝组织 HE 染色

A ~ B. 静脉炎和大量浆细胞浸润、界面炎；C. 免疫组化染色显示大量 IgG4⁺ 浆细胞浸润（> 50 个 /HP）；
D. IgG⁺ 浆细胞浸润



图 1-4 术后腹部 CT 检查

二、临床诊治思维过程

IgG4-SC 是近些年才被逐渐认识的多器官受累的炎症-纤维化疾病，常伴有血清 IgG4 水平升高和以胆管壁大量 IgG4⁺ 浆细胞浸润、闭塞性静脉炎、席纹样纤维化为特征

的病理组织学改变,对糖皮质激素治疗反应好^[1]。该病多见于中老年男性,男女发病率约5:1,临床症状以梗阻性黄疸及上腹部不适为主^[2]。根据胆管狭窄的分布模式,可将IgG4-SC分为4型^[3]:1型,仅有肝外胆总管胰腺段狭窄;2型,肝内胆管和(或)肝外胆管弥漫性多部位狭窄;3型,肝门区胆管和胆总管胰腺段狭窄;4型,仅有肝门区胆管狭窄。3型和4型IgG4-SC在临床表现和影像学改变方面与HCCA非常相似,当CA19-9明显升高时,两者难以鉴别。正常胆管上皮细胞可表达少量CA19-9并分泌到胆汁中,血清CA19-9正常值<37U/ml。胆管梗阻、胆管上皮损伤或胆管内压力升高均可引起血清CA19-9升高。在IgG4-SC和胆管癌的鉴别诊断中,CA19-9水平没有明确的临界值,但当胆道梗阻解除后血清CA19-9水平保持不变或仍>90U/ml时,提示恶性胆道疾病^[4]。

AIH是以肝脏慢性炎症和免疫学异常为主要特征的一种器官特异性自身免疫性疾病,其病因和发病机制尚不明确,女性易患,常伴有血清转氨酶升高、高丙球蛋白血症、血清多种自身抗体阳性,免疫抑制治疗有效。其典型组织学特征包括界面炎、汇管和汇管周围区浆细胞浸润、玫瑰花结形成^[5]。1990年,Czaja等^[6]首次提出了自身抗体阴性AIH的概念。据报道,在中国这种自身抗体阴性的AIH占AIH的10.2%^[7]。IgG4-AIH是以血清IgG4水平升高、IgG4⁺浆细胞浸润为特征的AIH^[8]。2007年Umemura等^[9]首次报道了1例IgG4-AIH,该病例AIH积分为18分,符合AIH诊断,同时伴有血清IgG4升高,以及肝组织内大量IgG4⁺浆细胞浸润。然而,IgG4-AIH是IgG4相关性疾病的肝脏表现还是AIH的一个亚型目前尚不清楚。

本文报道的患者表现出经典AIH的典型组织学特征,但AIH相关自身抗体阴性,同时伴有血清IgG4水平升高及受累胆管和门管区大量IgG4⁺浆细胞浸润,IAIHG评分达17分,既符合自身抗体阴性AIH诊断标准,又符合IgG4-AIH和IgG4-SC诊断标准。有研究表明:由于IgG4和Fc受体及补体的亲和力很低,几乎不形成免疫复合物,所以其启动免疫反应的能力有限^[10]。自身抗体阴性IgG4-AIH的存在可能有如下的解释:①存在尚未被发现的或未被检测到的AIH自身抗体;②常规自身抗体表达受抑制或表达延迟而未被检测到^[11],具体发病机制仍需进一步研究。

三、诊疗体会

本例患者以黄疸为首发症状,入院后影像学检查提示肝门胆管占位性病变,继发肝内扩张,结合CA19-9显著升高,考虑HCCA可能性大,遂行外科手术治疗。然而结合术后胆管、肝脏病理及相关免疫血清学检查结果完全符合IgG-SC、IgG-AIH诊断标准,后期经口服糖皮质激素治疗,患者临床反应良好。

作者认为,临床上遇到肝门胆管阻塞性疾病,特别是中老年男性患者要警惕IgG4-SC。要常规检验血清IgG4水平,同时要结合患者影像学、其他血清免疫学指标、其他器官受累表现和对激素治疗的反应,进行综合评估。即使行外科手术,术中也应进行快速病理检查,减少IgG4-SC的漏诊。类固醇激素是治疗IgG4相关性疾病的措施,首选泼尼松龙,治疗剂量为30~40mg/d,强化治疗4周,以后按每周递减10%的速度,维持剂量为5~10mg/d。大部分患者对激素治疗效果良好,通常激素治疗1周可使黄疸及肝功能明显改善,治疗4周胆管狭窄消失或减轻。但也有些患者激素治疗后胆管仍狭窄,

部分虽经激素治疗有效但停药或减量过程中复发,所以在类固醇激素治疗过程中应监测血清 IgG4 水平及相关化验指标。对于激素治疗无效或效果不明显的患者,使用其他免疫抑制剂,可明显改善 IgG4-SC 的炎性活动度。

四、专家点评

目前关于 IgG4 相关疾病与 AIH 联系的报道较为罕见。我们知道,在 AIH 诊断标准中包括血清 IgG 水平升高,而 Umemura 等发现有些 AIH 病例中还存在血清 IgG4 水平升高,或肝脏组织中 IgG4⁺ 浆细胞浸润,由此提出“IgG4 相关 AIH”的概念。IgG4 相关 AIH 的临床病理表现与 AIH 相似,但同时具有较高血清 IgG4 水平及肝脏组织中大量 IgG4⁺ 浆细胞浸润。当 AIH 患者血清中 IgG4 > 135mg/dl 并且肝活检每个高倍镜视野 IgG4⁺ 浆细胞 > 10 个时,可诊断为 IgG4 相关 AIH,但也有学者认为每个高倍镜视野 IgG4⁺ 浆细胞 > 5 个即可诊断。Amarapurkar 等的小样本研究发现,IgG4 相关 AIH 组的患者年龄明显小于 AIH 组,血清中 ALT 及 AST 水平也高于 AIH 组,但两者组织学严重程度无明显差别,且相比经典的 AIH,IgG4 相关 AIH 对激素治疗反应同样较好。此外,IgG4 相关 AIH 患者也可合并其他 IgG4 相关疾病,已报道的如自身免疫性胰腺炎、IgG4 相关肺部结节及胸膜病变,包括本例报道的 IgG4 相关性胆管炎也属于此类情况。通过这些例子我们认为,在 IgG4 相关疾病中,肝脏也是可能受累的器官,其病理改变除了 IgG4 相关性胆管炎的肝内外胆管受累之外,还可以有界面炎、汇管和汇管周围区浆细胞浸润等表现。总的来说,IgG4 相关的 AIH 目前报道较少。那么,伴有 IgG4 升高的 AIH 是属于 AIH 的一个类型或是 IgG4 相关疾病的肝脏表现,其疾病间的联系和确切的临床意义等,还有待于进一步的观察研究。

作者:张娟 孙丽 高润平(吉林大学第一医院肝胆胰内科)

点评者:韩英(空军军医大学附属西京医院)

参考文献

- [1] Smit WL, Culver EL, Chapman RW. New thoughts on immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. Clin Liver Dis, 2016, 20 (1): 47-65.
- [2] Matsusaki S, Kikuyama M, Kawakami H, et al. Clinical features and CT findings in the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. The Japanese Journal of Gastroenterology, 2013, 110 (4): 615-621.
- [3] Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol, 2013, 19 (43): 7661-770.
- [4] Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. Am J Surg, 2009, 198 (3): 333-339.
- [5] Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. J Clin Transl Hepatol, 2015, 3 (1): 42-52.
- [6] Czaja AJ, Hay JE, Rakela J. Clinical features and prognostic implications of severe corticosteroid-

treated cryptogenic chronic active hepatitis. Mayo Clin Proc, 1990, 65 (1) : 23-30.

- [7] Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, et al. Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience. J Dig Dis, 2013, 14 (4) : 175-180.
- [8] Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. Clinical significance of immunoglobulin IgG4-associated autoimmune hepatitis. J Gastroenterol, 2011, 46 (Suppl 1) : 48-55.
- [9] Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. IgG4-associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. Gut, 2007, 56 (10) : 1471-1472.
- [10] Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity. Int Immunol, 2014, 26 (11) : 585-595.
- [11] Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci, 2012, 57 (3) : 610-624.

病例2 乙型肝炎合并肝豆状核变性长期误诊1例

关键词：乙型肝炎；肝豆状核变性；铜蓝蛋白；K-F环；肝铜

一、病例介绍

患者男性，35岁，因发现HBsAg阳性16年，铜蓝蛋白降低1个月，怀疑乙型肝炎合并肝豆状核变性（Wilson's disease, WD），于2017年8月22日来笔者所在医院就诊。

患者16年前体检发现HBsAg阳性，HBeAg阴性，抗-HBe和抗-HBc阳性，HBV DNA阴性，血常规、肝功能、腹部肝脏B超均正常，无明显症状及体征，未进行任何治疗。此后多次体检结果大致相同。近2年来体检偶尔发现转氨酶轻度升高，但从未超过80U/L。2015年底例行体检，HBV标志物无变化，肝功能仍正常，肝脏B超提示弥漫性病变，用高灵敏方法检查HBV DNA为阳性，但载量极低，未予治疗。2016年7月因“直肠息肉”住院，肝脏B超及MRI检查提示肝硬化改变，给予恩替卡韦（ETV）治疗。2017年7月到当地医院复查，血常规及肝功能检查正常，HBsAg含量极低，HBV DNA阴性，肝脏B超及MRI检查提示肝硬化改变更明显。主管医生考虑要排除其他肝病，遂进行相关检查，发现铜蓝蛋白30mg/L，角膜色素环（K-F环）可疑，怀疑乙型肝炎合并肝豆状核变性，建议患者到笔者所在医院诊治。

自发现HBV感染以来，无肝炎发作，无乏力、食欲缺乏、腹部不适等症状。精神、食欲、睡眠、大小便正常。否认高血压、糖尿病、静脉吸毒、饮酒抽烟、长期用药（ETV除外）、血吸虫病疫水接触、药物食物过敏史。母亲体健，HBsAg阴性。父亲体健，HBsAg阳性，肝功能正常。为独生子，已婚未育。

体格检查：T 36.5℃，P 65次/分，R 18次/分，BP 120/65mm Hg，神志清楚，正常面容，全身皮肤巩膜无黄染，皮下无出血点及瘀斑，无蜘蛛痣，肝掌阴性。腹平软，腹壁静脉未见曲张，腹部无压痛、反跳痛，无包块。肝脾肋下未触及，墨菲征、麦氏征阴性，无移动性浊音，无肝肾区叩击痛，肠鸣音正常，双下肢无水肿。血常规检查：RBC $5.7 \times 10^{12}/L$ ，Hb 147g/L，WBC $10.1 \times 10^9/L$ ，NEU% 57.3%，PLT $340 \times 10^9/L$ 。血液生化检查：ALT 56U/L，AST 34U/L，Alb 42.0g/L，Glob 33.0g/L，TBil 22.1μmol/L，DBil 7.0μmol/L，ALP 60U/L，GGT 90U/L，肾功能、血脂、血糖、糖化血红蛋白、铁蛋白、血清铁、甲胎蛋白正常，PT 14.2s，各种自身抗体检查阴性。HBsAg、抗-HBe、抗-HBc均阳性，抗-HBs、HBeAg均阴性，HBV DNA < 10IU/ml。抗-HCV阴性。腹部肝脏B超提示肝硬化，脾厚42cm。肝豆状核变性相关检查：铜蓝蛋白42.5mg/L、K-F环阳性（图2-1）、尿铜155μg/24h、驱铜试验阳性（青霉胺1g，分4次口服，服药当天的尿铜≥1500μg/24h为阳性，患者为1571μg/24h）、肝铜906μg/g干重（正常人<50μg/g干重，肝豆状核变性≥250μg/g干重）。肝脏病理检查：肝组织结构欠完整，肝板排列不整齐，肝小叶内见个别点状坏死。

肝细胞普遍肿胀，部分气球样变性，90%以上肝细胞内见大小脂滴及微脂滴。汇管区见大量淋巴细胞，中重度界面炎，见桥状坏死，未见融合性坏死，汇管区可见胆小管增生。汇管区纤维化，形成大量芒状纤维，未见结节。病理诊断：结合临床，符合肝豆状核变性病理改变，相当于慢性肝炎中度，G2+/S2+（图 2-2）。肝豆状核变性基因突变检测：发现 2 个致病突变，即 C2804C > G（杂合）/C2810delT（杂合）。出院诊断：乙型肝炎合并肝豆状核变性，慢性中度。治疗：葡萄糖酸锌 15 片（锌 150mg），分 3 次空腹服用，继续服用恩替卡韦。出院后回访，未发生药物不良反应，血常规及肝功能正常，继续以上治疗。



图 2-1 患者角膜后弹力层典型色素沉着

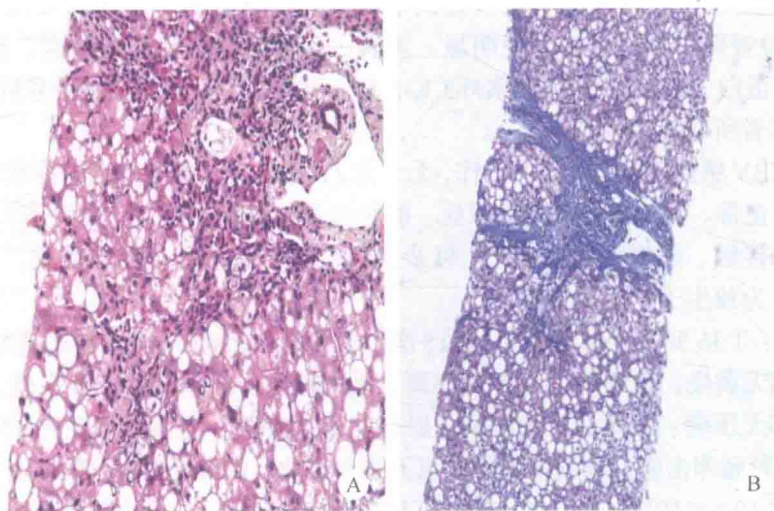


图 2-2 患者肝组织病理学检查结果

A. HE 染色显示肝组织炎症、90% 的肝细胞脂肪变；B. Masson 染色显示汇管区纤维化，未见结节

二、临床诊治思维过程

患者无明显症状、体征，血常规、肝功能正常，但影像学检查提示肝纤维化、肝硬化，肝脏病理检查证实慢性中度炎症，慢性肝炎诊断成立。根据病史及入院实验室检查结果，需要考虑和鉴别的疾病有：

（1）乙型肝炎：乙型肝炎是最常见的肝病^[1]。据 2006 年调查，我国表面抗

原阳性率平均为 7.2%。患者有乙型肝炎家族史,发现表面抗原阳性 16 年,应首先考虑本病的可能性。但患者 HBV DNA 始终阴性,抗病毒治疗 1 年多,影像学检查提示病情进行性发展,HBV 感染难以解释这一现象,还应考虑合并其他疾病的可能性。

(2) 丙型肝炎:是世界上仅次于乙型肝炎的常见肝病。患者无输血史、无吸毒史,抗-HCV 阴性,故排除丙型肝炎。

(3) 血吸虫病:为地方性寄生虫病,接触疫水是发病的必需条件。患者无血吸虫病疫水接触史,排除本病。

(4) 酒精性和非酒精性脂肪肝:患者无饮酒史,故排除酒精性肝炎。非酒精性脂肪肝是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤,是我国愈来愈常见的慢性肝病。超声、CT、瞬时弹性成像技术(FibroScan)对诊断均有一定帮助,肝脏病理检查最具诊断意义。患者肝脏病理检查结果显示 90% 以上肝细胞内见大小脂滴及微脂滴,符合本病特征。但是,非酒精性脂肪肝是排除性诊断,本例尚不能排除其他肝病。肝铜对于鉴别非酒精性脂肪肝与其他原因的脂肪肝具有重要意义:非酒精性脂肪肝肝铜低于正常^[2,3]。本例肝铜明显升高(高于正常 18 倍),可排除本病。

(5) 药物性肝损伤:是指在药物治疗过程中,肝脏由于药物的毒性作用或对药物的过敏反应所致的疾病。该患者除服恩替卡韦外,并无长期或反复服用其他药物史,恩替卡韦尚无引起药物性肝损伤的报道,所以药物性肝损伤可除外。

(6) 自身免疫性肝炎:是一种非常复杂、临床表现变化极大的肝病,任何性别、任何年龄均可发病,自身抗体阴性本身不能排除本病。但是,自身免疫性肝炎也是排除性诊断,本例明显存在其他肝病,故不考虑本病。

(7) 肝豆状核变性:为常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,属于少见病,合并乙型肝炎则更为少见。与自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝等不同,本病为证据性诊断而非排除性诊断,乙型肝炎的存在并不能排除肝豆状核变性。患者铜蓝蛋白显著降低、K-F 环阳性、尿铜和驱铜试验阳性、肝铜显著升高、发现 2 个致病突变,即所有的诊断指标均阳性,总积分达 11 分(肝型肝豆状核变性最高 12 分),可确诊肝豆状核变性。所以本例为非常特殊的、少见的乙型肝炎合并肝豆状核变性。

三、诊疗体会

本例既不同于平常的乙型肝炎和肝豆状核变性,也不同于以往报道的乙型肝炎合并肝豆状核变性,是一个具有重要临床意义和理论意义的特殊病例。

(1) 肝豆状核变性发病年龄偏大:文献报道,肝豆状核变性发病年龄多数在 5~35 岁^[4,5],本例患者虽然合并乙型肝炎,仍直到 35 岁才确诊。近年由于认识和诊断技术的进步,许多表现不典型的患者得到确诊。目前一般认为,肝豆状核变性发病年龄与过去已有很大的不同。据我们的资料,发病最小年龄 9 个月,最大年龄 65 岁,所以在考虑肝豆状核变性诊断时可不受年龄限制,低龄和高龄不是排除肝豆状核变性的依据。

(2) 肝豆状核变性病情较轻:一般认为 HBV 感染可加重肝豆状核变性的肝损伤。过去报道的乙型肝炎合并肝豆状核变性者病情都很重,多为肝硬化、肝衰竭^[6-9]。本例患者已 35 岁,发现 HBsAg 阳性 16 年,但从未发病,无肝病症状和体征,血常规和肝功

能始终正常,肝脏病理为中度病变。这提示乙型肝炎合并肝豆状核变性的病情变化范围也很宽,病情轻微并不能排除肝豆状核变性的可能。

(3) 影像学变化出现最早:铜代谢检查是诊断本病必需的依据。但是铜代谢检查不是常规检查,所以不可能靠铜代谢检查早期发现患者。患者 30 多年来无明显症状、体征,自发现 HBsAg 阳性 16 年来,血常规和肝功能完全正常,所以症状、体征、血常规、肝功能也不是早期发现本病的可靠指标。值得注意的是,本例患者肝脏影像学的变化出现得最早。肝脏是铜蓄积最早、最严重的器官。铜的蓄积可能引起肝脏影像学的改变,这可能是本例影像学变化最早出现的原因。对此,今后还要做进一步观察。

(4) HBV 感染者如何避免肝豆状核变性误诊:肝豆状核变性为少见病,根据美国 2008 年和欧洲 2012 年肝豆状核变性指南,不明原因肝病患者应筛查肝豆状核变性^[4, 5]。本例为 HBV 感染者,无症状、体征,肝功能正常,不属于肝豆状核变性筛查的范围。按现有肝豆状核变性指南,HBV 感染者难以避免肝豆状核变性的误诊。所以,本例肝豆状核变性的确诊是当地医生对肝豆状核变性具有很高的认识和警惕的结果。本例的确诊表明,HBV 感染合并肝豆状核变性是完全可能的。欧美肝豆状核变性指南主要是根据欧美地区的资料制订的,而且这些指南已公布多年,需要修改、完善。我国 HBV 感染率远高于欧美地区。最近的研究表明,我国肝豆状核变性的发病率也高于欧美。肝豆状核变性常呈进行性发展,如不及时治疗,最终可致残甚至致死。但本病又是少数几种可用药物治疗的遗传病之一,早期诊断和治疗可以显著提高治愈率^[10, 11]。而初筛肝豆状核变性的成本很低。因此,在我国慢性乙型肝炎患者应筛查肝豆状核变性,特别是病情进展而 HBV DNA 阴性者,这是 HBV 感染者避免肝豆状核变性误诊的唯一办法。

四、专家点评

这是一例少见的乙型肝炎合并肝豆状核变性的病例,肝豆状核变性的诊断依据十分充分,有关肝豆状核变性临床、实验室检查、病理及遗传学等相关证据收集十分全面,反映了作者本人及单位遗传性肝病的临床诊治水平。我国乙型肝炎发病率较高,HBV 感染者出现肝功能异常理所当然被认为是 HBV 感染本身所致,而较少考虑还可能合并其他因素,如药物、HCV 感染、遗传代谢因素等。本例患者肝豆状核变性的误诊可能与下列因素有关:①同时存在慢性 HBV 感染,忽视了对肝损害原因的深入检查;②肝损害表现隐匿,如肝功能仅偶尔轻度异常,早期腹部彩超等检查未发现肝脏异常,未能给临床医生进一步检查提供必要的理由;③血铜蓝蛋白水平降低不严重,可能是其疾病进展缓慢的重要原因,导致其较晚被发现。该病例的诊治经验提示,针对低水平病毒复制的慢性 HBV 感染者,如肝功能仍持续异常或存在暂时不能解释的肝病进展,就应筛查有无其他致肝损害的因素,包括血清铜蓝蛋白的检测。

作者:杨旭(中南大学湘雅二医院感染科 中南大学肝病研究所)

点评者:张绪清(重庆医科大学附属第三医院)