

以原发性胆汁性肝硬化为主要表现的成人 Wilson 病 1 例

郑瑞丹 孟玥 卢燕辉 徐成润 郎振为

患者,女性,43岁,因“反复双下肢水肿2月,乏力、纳差1周”于2008年8月28日入院。患者于2008年6月底无明显诱因出现双下肢水肿,就诊当地诊所,静脉滴注人血白蛋白治疗好转1周后再次出现双下肢水肿,未行进一步检查及治疗,并于8月21日感乏力、纳差,进食量减至平时的1/3。查体:神志清楚,面色晦暗,全身皮肤无黄染,未见皮疹、无肝掌、蜘蛛痣。浅表淋巴结无肿大;双手静止性颤抖,巩膜轻度黄染;颈软,甲状腺无肿大、心肺检查未见异常;腹部平坦、腹壁静脉无曲张、腹部软,无压痛、反跳痛,腹部移动性浊音阳性,肝、脾肋下无触及,墨菲氏征阴性,肝区、脾区、双肾区无叩击痛,腹部移动性浊音阴性,双下肢凹陷性水肿。实验室检查:血常规 WBC $2.75 \times 10^9/L$ 、NEU $1.43 \times 10^9/L$ 、NEU% 52.1%、RBC $3.7 \times 10^{12}/L$ 、Hb 115 g/L、PLT $58 \times 10^9/L$ 、PT 19.8 s;血沉 15 mm/h;甲状腺指标 T3 1.23 mg/mL、T4 8.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、TSH 0.55 IU/mL、FT3 1.91 pg/mL、FT4 1.20 ng/dL;血生化 Alb 26.5 g/L、Glb 32.8 g/L、TC 4.34 mmol/L、GLU 4.47 mmol/L、UREA 4.92 $\mu\text{mol}/L$ 、CRE 64.4 $\mu\text{mol}/L$ 、UA 146.2 $\mu\text{mol}/L$ 、TBil 25.98 $\mu\text{mol}/L$ 、DBil 10.76 $\mu\text{mol}/L$ 、ALT 23 U/L、AST 63.4 U/L、ALP 110.9 U/L、GGT 185 U/L;HBV DNA 阴性;乙型肝炎病毒标志物:抗 HBs、抗 HBe、抗 HBe 阳性;AFP 16.23 $\mu\text{g}/L$;抗 HCV 阴性;抗 SSB(-)、抗 SSA(-)、ANA(+),AMA-M2 弱阳性,2周后复检 AMA-M2 阴性。腹部彩色多普勒提示:结节性肝硬化;脾脏肿大。临床考虑“原发性胆汁性肝硬化”,予熊去氧胆酸 250 mg,3次/d,及对症护肝治疗,但病情无好转,且出现肢体震颤、步态僵直、言语不利;邀眼科会诊裂隙灯下可见双眼角膜有 K-F 环,查铜蓝蛋白 0.07 g/L、血铜 19.6 $\mu\text{mol}/L$;颅脑 MRI 平扫+MRA:脑干、颈髓,双侧壳核及双侧脑白质异常信号,考虑豆状核病变可能(见图1~4),肝穿病理检查:肝组织结构欠完整,肝板排列欠整齐。小叶内无点灶状坏死。肝细胞肿胀,气球样变性,肝窦及中央静脉扩张淤血,窦内少量淋巴细胞浸润,枯否氏细胞轻度增生肥大,部分汇管区轻度扩大,内见少量炎细胞浸润;部分汇管区明显扩大,多量淋巴细胞浸润,重度界面性炎,小胆管明显增生。Masson 及网状纤维染色:部分汇管区大量纤维组织增生,周围肝细胞散在、小堆状陷落于纤维之中。免疫组化结果:汇管区中小胆管 CK(+),CK8/18(+),CEA(+),Ki-67 增殖指数约 2%;肝细胞 Hep Par 1(+),肝窦内枯否氏细胞 CD68(+);间

质血管 CD34(+)。铜染色:汇管区周围肝细胞铜沉积试验阳性(见图5、6),诊断肝豆状核变性(WD),给予低铜饮食、口服锌盐、青霉胺及保肝、对症治疗,临床痊愈出院,现仍随访中。

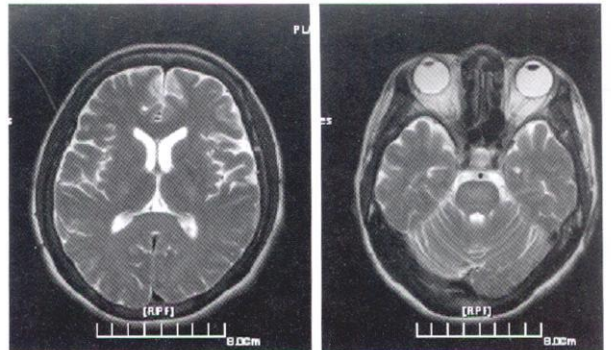


图1

图2

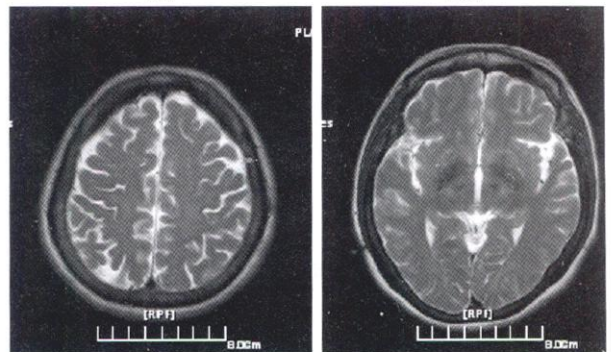


图3

图4

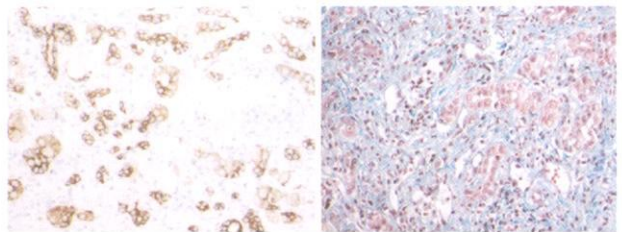


图5 铜染色:汇管区周围肝细胞铜沉积试验阳性

图6 Masson染色:汇管区大量纤维组织增生

讨论 肝豆状核变性是一种以青少年为主的遗传性铜代谢障碍疾病,发病率约为 0.003%,目前认为本病异常基因位于 13 号染色体 q14~q21 上,又称 ATP7B 基因,其产物 ATP7B 酶在肝细胞的主要作用是促使肝脏中的铜与前体铜蓝蛋白结合,使铜从肝细胞内向胆道排出,ATP7B 基因突变致使 ATP7B 酶丧失功能,胆道排铜减少,血清游离铜升高,铜离子在肝、脑(尤其是基底节)、肾、角膜等部位沉积,临床表现为肝硬化、锥体外系症状、肾功能损害、角膜 K-F 环等,临床上由于铜可沉积不同的组织器官,因此,所造成的病理损害部位和程

作者单位:363000 福建漳州 解放军第 175 医院、厦门大学附属东南医院肝病治疗中心(郑瑞丹,卢燕辉,徐成润);厦门大学公共卫生学院 07 级预防医学系(孟玥);北京佑安医院病理科(郎振为)

度存在明显差异,临床上各器官损害的症状可有先后,可产生各种不同的表现,给早期诊断造成困难。本例患者为成年女性、临床突出表现反复出现双下肢水肿伴腹水、脾肿大、A/G 倒置等肝硬化所特有的表现,且 ALP、GGT 升高、ANA 阳性、AMA-M2 弱阳性、又兼有 PBC 的特征,结合腹部彩色多普勒提示:结节性肝硬化;脾脏肿大,致临床误诊为 PBC;分析其误诊的原因,主要是由于 WD 症状缺乏特异性、起病隐匿且进展缓慢、在发病相当长时间内仅出现一个脏器受累的表现,本病例主要表现为肝硬化所特有的症状及体征,结合患者为成年女性,生化指标 ALP、GGT 升高、ANA 阳性、AMA-M2 弱阳性,腹部彩色多普勒提示:结节性肝硬化;脾脏肿大,临床酷似 PBC;临床医生过度注重肝脏病变并满足于表面症状的诊断而导致误诊;临床上对成年女性肝硬化患者进行鉴别诊断时,尤其伴有锥体外系症状,要警惕 WD 的可能,及早行特殊检查,以免误诊。WD 是目前少数几种治疗效果良好的遗传性疾病之

一,早期诊断与治疗,多数患者预后良好;成年 WD 患者,由于铜离子在体内大量蓄积,引起多脏器损害,尤其是出现锥体外系症状伴有肝硬化,往往造成不可逆损害,临床给予青霉胺、补锌、低铜饮食及对症治疗,仅能获得部分症状改善。因此应提高对成人 WD 的警惕性,当患者有以下临床表现时应考虑 WD 的可能:(1)不明原因的肝硬化伴脾肿大、锥体外系等症状、特别是多个系统损害的症状同时或先后发生时;(2)家族中有该病或类似症状者;(3)颅脑 CT 扫描可见双侧豆状核区异常低密度影;(4)腹部 B 超有肝脏回声光点明显增多增粗增强伴脾大者;(5)肝硬化合并神经精神症状不能以肝性脑病等解释者;对上述患者均应进行角膜裂隙灯检查、血清铜蓝蛋白、尿铜检测,有条件可行肝组织病理检测,以有利于早期诊断、早期治疗、进一步提高生活质量、改善患者预后。

(收稿日期:2011-04-26)

(本文编辑:赖荣陶)

慢性乙型肝炎合并 Dieulafoy 1 例

肖玉珍 邵鸣

患者,男性,12岁,山西籍人。因“查出乙型肝炎8年,近半月来间断呕血两次”于2009年4月14日急诊入院。患者于2001年体检时查出发现乙型肝炎,2004年7月7号在我院查肝生化指标正常,乙型肝炎血清标志物示 HBsAg、抗 HBe、抗 HBc 阳性。HBV DNA $< 1.0 \times 10^3$ 拷贝/mL; B 超示肝实质光点密集。2009年4月1日患者在学校无明显诱因突然吐血约 20 mL,未在意。14日上午8时患者再次无明显诱因突然吐血约 400 mL,故急来我院就诊。既往无其他病史。无药物过敏史。无输血及手术史。家族史:其母亲为慢性乙型肝炎(CHB)患者。出生并居住于本地,无疫水接触史。

查体: T 36.8 °C, P 50 次/min, R 17 次/min, Bp 90/50 mmHg, 体质量 40 kg。神志清楚,精神差,发育正常,营养一般,查体合作。巩膜及全身皮肤无黄染,未见出血点、皮疹、肝掌、蜘蛛痣。浅表淋巴结未触及肿大,咽无充血,扁桃体无肿大。胸廓对称,肺(-),心率 50 次/min,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平坦、柔软,未见腹壁静脉曲张,无压痛、反跳痛及腹肌紧张。肝脾肋下未触及,肝上界位于右锁骨中线第五肋间,肝区叩击痛(-),移动性浊音(-)。双下肢无水肿。生理反射存在,病理反射未引出。

辅助检查: TBil 12.20 μ mol/L, ALT 9.0 U/L, AST 22.0 U/L, ALP 330.0 U/L, GGT 12.0 U/L, CHE 5 637.0 U/L, TP 72.7 g/L, Alb 45.5 g/L, Glo 27.2 g/L, A/G 1.67; HBsAg (+), 抗 HBe (+), 抗 HBc (+), 抗 HBe IgM (-); HBV DNA

$< 1.0 \times 10^3$ 拷贝/mL。抗 HAV-IgM (-), 抗 HCV、抗 HDV、抗 HEV(-)。血常规: WBC 6.4×10^9 /L, RBC 5.13×10^{12} /L, Hb 131 g/L, PLT 257×10^9 /L, 血型 O 型。腹部彩超示少量腹水。急诊胃镜见胃体中部小弯侧有一 0.5 mm × 0.5 mm 浅溃疡,中央有一血管外露,正在向外喷血,经局部喷撒去甲肾上腺素盐水后,出血停止。初步诊断:1.病毒性肝炎(乙型)慢性;2. Dieulafoy 病。后经住院观察 1 周,病情稳定出院。

讨论 Dieulafoy 病(国内称杜氏病)是一种胃粘膜下横径动脉畸形引起的出血,畸形的动脉直径通常为 1~3 mm, 80% 以上的 Dieulafoy 病发生于食管胃连接处的 6 cm 之内的胃部,通常是在小弯侧,可能由于这个区域的血液供应直接来源于胃左动脉,因而会出现这样粗管径的黏膜下动脉畸形。而胃的其他部位的血液供应来源于黏膜下血管丛的分支,这些分支的管径较小,故发生较粗管径动脉畸形的可能性较小。Dieulafoy 病是一种较罕见的引起消化道大出血的病因。本病男性较多,突然大呕血为首发症状,也有以黑便为主,反复发生不明原因的上消化道出血。

目前,Dieulafoy 病的诊断是主要根据胃镜下的检查来明确诊断的,治疗主要是内镜下进行,如效果不佳,必须急诊外科手术,术中仔细探查,必须切开胃腔标明出血部位,往往可以见到 1 mm 左右的浅表溃疡或黏膜缺失。手术方式宜选胃楔形切除或半胃切除,也有主张出血部位缝扎。

(收稿日期:2010-12-02)

(本文编辑:赖荣陶)