检验医师病例分析

甲状腺功能异常的无症状原发性胆汁性肝硬化分析 1 例

曲业敏　王喜仁　孙梅

作者单位：264200　威海市，大连医科大学附属威海市立医院中心实验室
通讯作者：曲业敏，Email：280928818@qq.com
DOI：10.3969/j.issn.1674-7151.2017.02.020

【摘要】 原发性胆汁性肝硬化（PBC）是自身免疫损伤介导的成人慢性胆汁淤积性肝病，病程呈进行性，不同的患者病情进展有很大差异。它是以肝内进行性非化脓性小胆管破坏伴门静脉炎症及肝脏纤维化为特点，以中年女性最为常见，男女比例 1∶9。PBC 发病机制尚不明确，目前认为可能与环境、遗传、感染等因素相互作用有关。文献报道 PBC 患者可同时合并自身免疫性肝炎及其他自身免疫性疾病，如干燥综合征、甲状腺炎等。本文通过分析该患者的诊疗经过，希望能够提高医患对 PBC 认识程度。
【关键词】 原发性胆汁性肝硬化；　抗线粒体抗体；　自身免疫

An analysis of an asymptomatic primary biliary cirrhosis cases with thyroid dysfunction

Qu Yemin, Wang Xiren, Sun Mei. Central Lab, Weihai Municipal Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Weihai 264200, China
Corresponding author: Qu Yemin, Email: 280928818@qq.com

【Abstract】 Primary biliary cirrhosis (primary biliary cirrhosis, PBC) is mediated by autoimmune damage for adults with chronic cholestatic liver disease, the course of the disease is progressive, and the progression of the disease varies considerably among the different patients. It is characterized by progressive destruction of non purulent small bile duct accompanied with portal vein inflammation and hepatic fibrosis, and the middle-aged women are the most common, with a male to female ratio of 1 : 9. Currently the pathogenesis of PBC is not clear, which may be related to environmental, genetic, infection and other factors. PBC has been reported to be associated with autoimmune hepatitis and other autoimmune diseases, such as Sjogren's syndrome and thyroiditis. By analyzing the diagnosis and treatment of the patient, the understanding of PBC was expected to improve.
【Key words】 Primary biliary cirrhosis;　Anti mitochondrial antibody;　Autoimmunity

报告 1 例甲状腺功能异常的无症状原发性胆汁性肝硬化患者诊治体会如下。

1　病程情况

1.1　现病史　患者女性 51 岁，主因反复肝功能异常 9 月余入院。入院时患者精神可，无发热、恶心、腹胀，无乏力、食欲差等症状，无鼻衄、牙龈出血；近期体重无明显减轻，饮食及睡眠好，二便正常。

1.2　既往史　患者平素体质好，否认既往有高血压、糖尿病、心脏病史，否认重大外伤、手术、输血史，否认中毒及药物过敏史，预防接种史不详。

1.3　体检　体温 36.3 ℃，呼吸频率 19 次/min，脉搏 75 次/min，血压 135/81 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）。皮肤无瘙痒，未见肝掌、蜘蛛痣，眼睑无水肿，巩膜无黄染；颈软，颈静脉无怒张，甲状腺不大，心肺听诊未见异常；腹软，无压痛、反跳痛，肝脾肋缘下未触及，肝区轻度叩击痛，双下肢无水肿。

2　影像学检查

2015 年 11 月 2 日彩色超声结果示：肝内稍强回声结节，考虑血管瘤可能，其他待排除；胆囊、胰腺、脾、双肾未见明显异常。

3　实验室检查

2015 年 11 月 2 日查血常规：白细胞计数（WBC）4.1×10^9/L，中性粒细胞比例（NEUT）0.535，淋巴细胞比例（LYM）0.361，单核细胞比例（MONO）

万方数据

0.079,嗜酸粒细胞比例(EO)0.019,嗜碱粒细胞比例(BASO)0.006,红细胞计数(RBC)4.47×10^9/L,血红蛋白(HGB)133 g/L,血小板计数(PLT)235×10^9/L;红细胞沉降率(ESR)25 mm/h;肝功能:γ-谷氨酸转移酶(GGT)75 U/L,其余正常;肾功能正常;凝血功能正常;甲状腺功能:甲状腺球蛋白抗体(TGAb)220.60 kRU/L,其余正常;甲胎蛋白、癌胚抗原等多项肿瘤标志物均正常;乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴性。

2015 年 11 月 3 日病理报告:肝细胞无明显肿胀,肝小叶内可见少量点灶性坏死,汇管区可见大量淋巴细胞浆和细胞浸润,未见小叶间胆管破坏,轻至中度界面性炎,可见一处 P-P 桥接坏死;肝细胞质及核内 HBsAg、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)均阴性。结论为慢性肝炎,轻度 B(G2S2)。

2015 年 11 月 4 日查抗丙型肝炎(丙肝)抗体阴性,抗甲型肝炎(甲肝)抗体阴性,抗戊型肝炎(戊肝)抗体阴性。

2015 年 11 月 10 日查肝功能:GGT 70 U/L。

2015 年 11 月 17 日北京协和医院自身抗体检测结果:抗核抗体阴性,抗可溶性肝抗原抗体阴性,抗平滑肌抗体阴性,抗线粒体抗体(AMA)1∶160 阳性,抗肝肾微粒体抗体阴性,AMA M2 亚型(AMA-M2)736 kRU/L。

2016年1月18日查肝功正常,GGT降为18 U/L。

4 诊疗经过

患者因体检发现肝功能异常 9 月余入院,入院后完善相关实验室检查及影像学检查,入院当天进行了肝穿刺活检。彩色超声检查:肝内稍强回声结节,考虑血管瘤可能,其他待排除。给予静脉滴注(静滴)复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽进行保肝、降酶治疗。实验室相关检查结果排除慢性病毒性肝炎可能,病理报告提示慢性肝炎。请风湿免疫科会诊,考虑患者为中年女性,无长期服药史、饮酒史,高度怀疑自身免疫性肝病,建议外送标本查自身免疫性肝病相关抗体。入院 8 d 后,复查肝功能 GGT 为 70 U/L,无明显改善。患者一般情况好,无任何明显不适,睡眠好,二便正常,建议出院,不适随诊。患者出院后,到北京协和医院进行了自身免疫性肝病相关抗体检查,结果显示 AMA 1∶160 阳性,AMA-M2 736 kRU/L。AMA 为原发性胆汁性肝硬化(PBC)的高度特异性抗体,因此患者明确诊断为 PBC。此后,患者遵医嘱口服熊去氧胆酸 250 mg 每日 3 次。2 个月后复查肝功能,GGT 降为 18 U/L。

5 病例分析

5.1 主管医师分析 酒精性肝病、病毒性肝炎、药物性肝损害等多种原因都会导致肝功能异常,首先通过问诊了解到该患者慢性起病,无长期服药、饮酒史,所以考虑为病毒性肝炎(未分型)。实验室检查结果:HBsAg 阴性,抗丙肝抗体、抗甲肝抗体、抗戊肝抗体均阴性,排除慢性病毒性肝炎。病理结果显示肝小叶内可见少量点灶性坏死,汇管区可见大量淋巴细胞质和细胞浸润,轻至中度界面性炎症,与 PBC 诊治共识(2015 年版)相符。

PBC 以女性多见,且发病高峰年龄为 40~60 岁,因此自身免疫性肝病成为该患者一个鉴别诊断重点。最终北京协和医院的自身抗体检查结果证实了医生的判断,该患者为 PBC 早期。之前给予静滴复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽进行保肝、降酶治疗,GGT 无明显改善;确诊后对症给予熊去氧胆酸 250 mg 每日 3 次治疗,2 个月后肝功能恢复正常。

5.2 风湿科会诊医师分析 PBC 是自身免疫损伤介导的成人慢性胆汁淤积性肝病,其病程呈进行性发展。由于对 PBC 的认识不断提高以及自身抗体检测技术的持续推广,PBC 的诊断率呈逐年上升的趋势。PBC 发病后无明显症状,极易被患者忽视,主要包括无症状肝功能正常及无症状肝功能异常的患者,最终多因体检或其他疾病进行筛查时发现肝功能异常。

TGAb 是自身免疫性甲状腺疾病患者血清中常见的一种自身抗体[1],而甲状腺疾病是 PBC 常合并其他自身免疫性疾病之一[2],本例患者入院时检查 TGAb 220.60 kRU/L。

PBC 与甲状腺疾病关系密切,两者在病理生理情况下相互影响,引起免疫调节障碍。因此对于原因不明的无症状肝功能异常患者,如果合并甲状腺功能异常,提示临床医生患者存在自身免疫性肝病的可能,应引起足够重视。

目前,熊去氧胆酸是临床治疗 PBC 唯一认证的一线药物,本例患者应用熊去氧胆酸治疗后临床效果良好,肝功能恢复正常。

5.3 检验医师分析 PBC 是以肝内细小胆管非化脓性进行性破坏并伴门脉炎症性改变为主要特征,

万方数据

由于长期持续性肝内胆汁淤积、最终导致肝纤维化和肝硬化的慢性进展性自身免疫性疾病。PBC 早期临床症状不典型,症状隐匿,极易误诊为脂肪性肝炎和病毒性肝炎而延误治疗;晚期病情迅速进展为胆汁性肝硬化而失去了最佳治疗时机。目前,PBC 的首诊误诊率仍相当高,临床医生对该病的认识不足是导致该病长期被误诊的主要原因之一。近年来随着临床医生对该病认识的不断提高以及自身抗体检测技术的推广,我国 PBC 的诊断率也有逐渐上升的趋势[3]。

AMA 阳性是 PBC 血清学的主要特点,并且可在生化指标、组织学变化和临床症状出现前数年出现,是早期诊断 PBC 的重要指标之一[4-5]。AMA 有 9 种亚型(M1~9), AMA-M2、AMA-M4、AMA-M8 和 AMA-M9 与 PBC 有关,其中 AMA-M2 相关性最强。胡朝军等[6]的研究结果显示, AMA 在 PBC 患者的阳性率为 92.5%, AMA-M2 的阳性率为 86.7%,与国外研究结果基本一致。该患者反复肝功能异常 9 月余,大量的检查结果都只能用于排除诊断。最终自身抗体的结果使患者得到明确诊断和及时治疗。

除 AMA 外,抗 GP210 抗体和抗 SP100 抗体被认为是 PBC 特异性抗体,联合检测这些自身抗体可以提高 PBC 的检出率以及诊断的准确性。目前大部分研究支持抗 GP210 抗体阳性是 PBC 不良预后的一个预测指标,而且抗 GP210 抗体滴度随应用熊去氧胆酸的治疗有所变化,故可定期复查抗 GP210 抗体,若其滴度下降或由阳性转为阴性,提示患者预后较好,若持续阳性,则提示进展为肝衰竭的风险较大,预后不佳[7]。因此,建议该患者在有条件的情况下增加检查抗 GP210 抗体和抗 SP100 抗体,以利于医生对病情全面评估并制定最佳治疗方案。

6 小结

由于 PBC 发病初期往往无临床症状,出现症状又并无特异性,常被患者及医生忽视,确诊时常常已经进展到疾病晚期的肝硬化、肝衰竭期,错过了最佳治疗时机,病情难以逆转、预后差。而无症状的 PBC 患者在普通人群中并不少见,因此运用高效的筛查手段是早期诊断的关键,并且对于 AMA-M2 阳性、肝功能正常且无临床症状的疑似患者更应加强疾病随访,密切关注病情的变化和进展[8]。现在更多的 PBC 患者早期即被诊断,内科治疗效果佳,较少进行肝移植。研究表明,肝移植术前肿瘤特征、甲胎蛋白(AFP)、血清天冬氨酸转氨酶(AST)及碱性磷酸酶(ALP)水平是乙型肝炎相关性肝癌移植术后远期生存风险的预测因素[9];朱铭力等[10]研究也表明,术前高血压及术后急性肾损伤(AKI)、感染、急性生理学与慢性健康状况系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分≥10 分是术后 1 年患者死亡的独立危险因素。由于存在远期生存风险,欧洲和北美因 PBC 而行肝移植的手术量也在下降,因此早期正确诊断、及时规范治疗是延缓和控制 PBC 进展、延长生存期的关键。

参考文献

1 傅金瑞. anti-TGAb 和 anti-TPOAb 抗体亲和力检测在 HT 患者甲状腺功能判断中的临床意义[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(3): 164-168.

2 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S, et al. Control of regulatory T cell developent by the transcription factor FoxP3[J]. Science, 2003, 299(5609): 1057-1066.

3 顾而立,姚光弼. 中国人原发性胆汁性肝硬化的临床特点:52 年文献的系统分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(11): 861-866.

4 Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis [J]. Lancet, 1996, 348(9039): 1399-1402.

5 张小兆,杨铁骊,张小方,等. 抗纤方对肝硬化纤维化影响的拓展研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 266-269.

6 胡朝军,杨国香,李晞,等. 原发性胆汁性肝硬化患者血清自身免疫性肝病相关自身抗体谱的检测及临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(2): 115-120.

7 刘红虹,福军亮,付宝云,等. 原发性胆汁性肝硬化的发病机制及影响预后的危险因素研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(2): 153-155.

8 何宇晴,刘强,叶震璇,等. 抗 M2 型线粒体抗体筛查 11 024 例结果分析[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(11): 1-3.

9 张庆,陈虹,陈新国,等. 乙型肝炎相关性肝癌肝移植术后远期生存风险因素的分析[J]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(4): 215-221.

10 朱铭力,郦忆,钱家麒,等. 肝移植术后患者预后不良的独立危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2009, 21(2): 69-73.

(收稿日期:2016-12-10)

(本文编辑:孙茜)

万方数据