

肝血色病并肝癌1例

左丽丽, 胥莹, 杨婧, 吴华美, 杨晋辉

左丽丽, 胥莹, 杨婧, 吴华美, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省肝病中心 云南省昆明市 650101
左丽丽, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由左丽丽完成; 胥莹、杨婧、吴华美及杨晋辉审核。

通讯作者: 杨晋辉, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路112号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科, 云南省肝病中心。zll_2011321@163.com

电话: 0871-65351281-2288

收稿日期: 2013-07-11 修回日期: 2013-08-20

接受日期: 2013-08-29 在线出版日期: 2013-10-18

Hemochromatosis complicated by hepatic carcinoma: A case report

Li-Li Zuo, Ying Xu, Jing Yang, Hua-Mei Wu, Jin-Hui Yang

Li-Li Zuo, Ying Xu, Jing-Yang, Hua-Mei Wu, Jin-Hui Yang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Center for Liver Diseases, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Center for Liver Diseases, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 112 Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. zll_2011321@163.com

Received: 2013-07-11 Revised: 2013-08-20

Accepted: 2013-08-29 Published online: 2013-10-18

Abstract

A 75-year-old male patient was admitted to hospital due to poor appetite, fatigue and recurrent fever for one month. Physical examination revealed that he had hepatomegaly and elevated serum iron and ferritin levels. He was diagnosed with hemochromatosis by liver biopsy and hepatic carcinoma by hepatic angiography. Hemochromatosis is a rare condition that has no specific clinical manifestations, is difficult to diagnose at the early stage, and has a poor prognosis. Clinicians should raise awareness of the disease in order to improve the quality of diagnosis and treatment.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hemochromatosis; Hepatomegaly;

Hepatic cirrhosis; Hepatic carcinoma

Zuo LL, Xu Y, Yang J, Wu HM, Yang JH. Hemochromatosis complicated by hepatic carcinoma: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(29): 3179-3182 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3179.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i29.3179>

摘要

患者,男,75岁,因纳差、乏力、反复发热1 mo入院,入院检查示肝肿大、血清铁升高及铁蛋白升高,经肝穿活检确诊为血色病及肝动脉造影确诊为肝癌。由于本病罕见,临床表现无特异性,早期诊断困难,晚期预后差。因此临床医师应提高对本病的认识,以提高诊疗质量。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 血色病; 肝肿大; 肝硬化; 肝癌

核心提示: 本文报道了1例肝血色病合并肝癌的病例,同时复习了国内外相关文献,总结了此少见代谢性疾病的病因、临床资料、临床表现、诊断以及治疗方法,以期在今后的临床工作中提高对本病的认识,力求对高危人群及血色病患者做到早发现、早诊断、早治疗。

左丽丽, 胥莹, 杨婧, 吴华美, 杨晋辉. 肝血色病并肝癌1例. 世界华人消化杂志 2013; 21(29): 3179-3182 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3179.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i29.3179>

0 引言

血色病(hemochromatosis, HC)是一种铁代谢障碍性疾病,过量的铁沉积于肝脏、胰腺、心脏及其他实质器官,并对这些器官的结构和功能造成损害的疾病状态。其中肝是最常见的受累部位,当过多的铁沉积于肝脏,即为肝血色病,又称为肝铁过度沉积症。肝硬化和肝癌是本病的主要致死原因。本病罕见,起病隐匿,临床表现缺乏特异性,早期诊断困难,晚期预后差。现将我们遇到的1例血色病并发肝癌病例及相关文献复习报道如下。

■背景资料

原发性血色病(primary haemochromatosis, PHC)又称遗传性血色病(hereditary haemochromatosis, HH),属常染色体隐性遗传性疾病,是由6号染色体短臂上的血色病遗传基因(hemochromatosis gene, *HFE* gene)突变引起肠道铁的过度吸收所致。其基本发病机制为铁质长期过度沉积于肝脏、心脏、胰腺及其他实质组织和器官,并对这些组织器官的结构和功能造成损害的疾病状态。血色病是北欧白人中常见的遗传性疾病,其人群中发病率可达1/200,而在我国非常罕见。

■同行评议者

倪润洲,教授,南通大学附属医院消化内科

■ 相关报道

Elmberg等研究表明血色病时由于铁超载继发肝癌危险性显著提高。

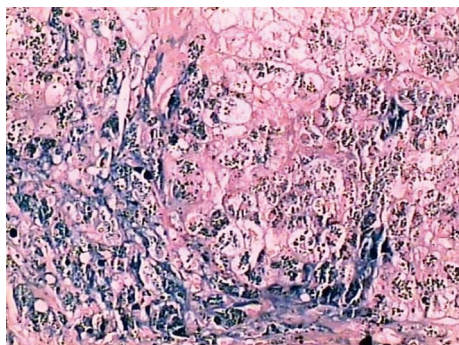


图1 肝组织普鲁士兰染色(×200). 肝细胞内、胆管上皮细胞内和部分纤维间隔内可见大量色素沉积, 普鲁士兰染色(+), 铜染色(-), 未见明显Mallory小体。

1 病例报告

患者,男,75岁,主因纳差、乏力、反复发热1 mo入院。患者1 mo前无明显诱因出现纳差、乏力,反复发热,体温波动在37.3℃-38.0℃之间,伴有腹胀、出汗、咳嗽、咳痰,为黄脓痰,无咯血、痰中带血、盗汗、心悸、胸闷、胸痛、头晕,无恶心、呕吐、呃逆、腹痛等症状,遂至昭通市人民医院就诊,诊断为大叶性肺炎,同时发现肝占位性质待查,行相关治疗(具体不详)后稍好转出院。随后低热1 wk后好转,为明确肝占位性质收住昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科。病程中患者精神、饮食差,大小便正常,体质量下降约3 kg。既往有高血压病史10余年,服用吲达帕胺控制血压,血压控制不详;糖尿病史7年,服用诺和龙、阿卡波糖控制血糖;有痛风、风湿性关节炎病史,有痔疮手术史;否认冠心病史;否认肝炎、结核等传染病史;否认输血史;否认药物过敏史;否认贫血及任何铁剂服用史;预防接种史不详。有50年吸烟史,已戒5年,偶饮酒,无大量饮酒史。否认家族遗传性疾病,父母非近亲结婚。

查体:体温36.3℃,呼吸18次/min,脉搏78次/min,血压116/64 mmHg。神清,慢性病容,全身皮肤呈青灰色,尤以面部明显,巩膜无黄染,全身浅表淋巴结未触及肿大。心肺查体未见明显异常,腹平坦,软,无压痛,肝于剑下5 cm可触及,质硬,缘钝,表面尚光滑,无触痛,脾肋下未触及,移动性浊音阴性,双下肢不肿。

辅助检查:血常规示白细胞(WBC)7.71×10⁹/L,红细胞(RBC)3.48×10¹²/L,血红蛋白(Hb)86 g/L,血小板(PLT)176×10⁹/L;血生化示白蛋白40.7 g/L,丙氨酸氨基转移酶25 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶37 U/L,碱性磷酸酶109 U/L,

谷氨酰基转移酶42 U/L,胆碱酯酶3563 U/L,总胆红素14.7 μmol/L,肌酐尿素均正常,甘油三酯2.86 mmol/L,血糖6.94 mmol/L,血钾2.5 mmol/L;血清铁38.3 μmol/L。凝血功能基本正常;大小便常规基本正常;甲、乙、丙、戊型肝炎、艾滋病、梅毒病毒血清标志物均阴性;自免肝相关抗体均为阴性;铜蓝蛋白0.408 g/L;甲胎蛋白(AFP)1.5 IU/mL,癌胚抗原(CEA)11.09 ng/mL,糖类抗原19-9(CA199)89.59 U/mL,糖类抗原50(CA50)33.69 U/mL,铁蛋白(Ft)1000.0 ng/mL;胸片示:(1)双肺间质性改变;(2)主动脉硬化,主动脉型心;(3)双侧胸膜局部增厚、粘连。心电图示:(1)窦性心律;(2)部分导联T波改变;(3)u波出现。彩色B超示:(1)肝脏稍大,肝后叶可疑实性病灶(建议进一步检查);(2)胆囊泥沙样结石,胆囊息肉样病变;(3)双肾囊肿。胸腹部CT示:(1)左肺上叶纤维条索状影,双侧胸膜增厚粘连;(2)肝右叶低密度影,性质?(3)胆囊结石;(4)肝脏密度弥漫性增高,CT值约92 HU,多考虑代谢性病变,建议进一步检查,必要时穿刺活检;(5)肝大,各叶比例失调,考虑肝硬化;(6)脾稍大,边缘及内部点条状钙化,脾脏内类圆形低密度影,考虑囊肿;(7)双肾小囊肿。磁共振示:(1)肝脏信号降低,考虑血色素沉着症;(2)肝右后叶一病变,考虑血管瘤,脾脏小囊肿,多发含铁血黄素沉积;(3)胆囊炎,胆囊内沉积物或小结石;(4)扫描野见双肾小囊肿,约胸11椎体一血管瘤。肝穿病理结果回示:肝小叶结构紊乱,为多数纤维组织分隔、形成肝硬化。肝细胞广泛水肿,气球样变,伴有小泡性脂肪变性,肝细胞内、胆管上皮细胞内和部分纤维间隔内可见大量色素沉积,普鲁士兰染色(+)(图1),铜染色(-),未见明显Mallory小体。纤维隔内少量炎症细胞浸润,CK19和CK17显示胆管明显增生,HbsAg(-)。考虑:结节性肝硬化,血色素沉着症。患者血色病诊断明确,但由于肝穿刺时避开了肝后叶可疑实性病灶部位的活检,肝右后叶占位性质仍不明确,为进一步明确肝占位性质,建议患者行肝动脉造影。经与患者家属仔细沟通后,其表示:愿意行肝动脉造影,若为肝癌,并愿意行肝动脉化疗栓塞术,并签订术前同意书。在造影过程中发现肝右后动脉迂曲、增粗,见杂乱的肿瘤血管,于实质期见一团块状肿瘤染色,远端另一小类圆形肿瘤染色(考虑转移灶)。最后考虑肝右后叶肝癌并肝内转移,予行第1次肝动脉化疗栓塞术。

结合患者病史、症状、体征及辅助检查,同时按照血色病的欧美诊断治疗规范^[1]以及排外继发性血色病,目前诊断为:(1)原发性血色病;(2)原发性肝癌并肝内转移;(3)肝硬化肝功能代偿期;(4)高血压病3级极高危;(5)2型糖尿病。因患者家属拒绝行外科手术治疗,同时考虑患者年龄大合并中度贫血,便未行放血治疗。入院后予以营养心肌、纠正电解质紊乱、控制血压、控制血糖等对症支持治疗后症状好转,予以出院。3 mo后返院复查并行第2次肝动脉化疗栓塞术。6 mo后感腹胀、纳差、乏力,双下肢水肿再次返院复查发现AFP 496 IU/mL, WBC $4.07 \times 10^9/L$, RBC $2.56 \times 10^{12}/L$, Hb 71 g/L, PLT $55 \times 10^9/L$ 。心脏彩超示:(1)左室舒张功能减退;(2)主动脉柔顺性降低;(3)少-中等量心包积液。入院予以行第3次肝动脉化疗栓塞术及抗肿瘤、保肝、利尿等对症支持治疗后症状好转出院。

2 讨论

血色病是一组罕见的因铁代谢紊乱引起体内铁负荷过重所致的疾病,根据病因可分为原发性血色病(primary haemochromatosis, PHC)和继发性血色病(secondary haemochromatosis, SHC),PHC又称遗传性血色病(heritage haemochromatosis, HH),属常染色体隐性遗传性疾病,是由6号染色体短臂上的血色病遗传基因(hemochromatosis gene, *HFE* gene)突变引起肠道铁的过度吸收所致;SHC多继发于血液病(如地中海贫血)、多次大量输血、过量应用铁剂、铁利用障碍所致贫血、慢性肝病等。HC起病隐匿、进展缓慢,男性多见,早期可无症状,随着病情的进展体内过多的铁沉着在脏器组织,引起不同程度的基质细胞破坏、纤维组织增生及脏器功能障碍,临床可表现^[2]为:(1)非特异性全身症状:乏力、疲劳、嗜睡、淡漠、体重减轻;(2)特异性器官损害症状:腹痛(肝肿大、肝硬化)、关节痛(关节炎)、糖尿病(胰腺)、闭经(肝硬化)、性功能减退(脑垂体、肝硬化)、心力衰竭、心律失常、皮肤色素沉着等症状。实验室检查可发现血清铁、铁蛋白、转铁蛋白饱和度明显增高。CT和磁共振间接提示血色病,以往肝活检是诊断HC的金标准,随着基因检测的出现,肝活检的作用由诊断转向对已确诊患者进行预后评价^[2]。Elmberg等^[3]研究表明血色病时由于铁超载继发肝癌的危险性显著提高。所以本例患者出现皮肤色素沉着、肝脾肿大、肝硬化、糖尿病、并伴发原发性肝癌,可认为均直接或间接

地与血色病有关。同时结合肝活检病理检查^[4,5]本例倾向考虑为PHC,虽然暂时未发现明确家族史,建议其家人健康体检时注意行铁代谢等相关检查,当然也可到有条件的医院行基因筛查,力求早发现、早诊断、早治疗^[6]。

HC是北欧白人中常见的遗传性疾病,其人群中发病率可达1/200^[7],而在我国非常罕见,从1957年首次报道至今约200例,而血色病并发肝癌仅有10余例个案报道。由于血色病在临床上并不多见,临床上常由于对其缺乏认识而导致无法早期确诊甚至误诊误治。早期诊断、早期治疗可防止肝硬化等并发症的发生,减少肝癌的发生,而晚期预后不良。结合本例我们有如下体会:(1)临床发现肝肿大、血清铁及铁蛋白升高的患者,要考虑血色病可能。同时对血清铁代谢异常的人群或者血色病患者的一级亲属应注意筛查,以早期发现该病;(2)血色病患者肝功能可正常,如本例患者还合并肝癌,肝功能在前3 mo完全正常,6 mo时仅出现胆碱酯酶稍下降,说明该病起病隐匿,不易引起临床医师的注意。而6 mo内患者出现心包积液,心功能不全,心内科会诊考虑与原发病有关,同时AFP明显升高、Hb和PLT明显降低,说明该病晚期进展快,预后不良;(3)CT和MRI等影像学检查可提示血色病,如本例腹部CT提示肝大、肝脏密度弥漫性增高,CT值约92 HU,这与田春梅等^[8]研究报道的血色病的CT值是一致的;MRI示肝实质于T1WI、T2WI信号普遍减低,考虑血色素沉着症。MRI在诊断本病的作用可能大于CT;(4)由于实验室检查缺乏特异性指标,我院尚不能进行HC的基因检测,肝穿刺活检病理检查成为确诊的主要依据。本例患者入住我科后MRI检查后提示血色病,进一步的肝穿刺肝组织病理证实了该诊断。当然在诊断本病时,应注意与其他可引起肝脏肿大的疾病如肝脓肿、脂肪肝、酒精性肝硬化、肝豆状核变性、肝淀粉样变等相鉴别;(5)血色病的治疗常用两种方法:静脉放血和螯合剂治疗。而反复放血排出体内的铁是此病最有效、最经济的治疗方法^[9]。范振平等^[10]对1991/2010国内血色病荟萃分析得出祛铁、放血疗法对于早期患者疗效好。当然晚期患者,有条件者可行肝移植治疗。此病如能在肝硬化发生前进行放血治疗,其健康和寿命可与正常人一样^[11]。因此,对高危人群及血色病患者进行早期诊断和及时处理非常必要。故提供此病例,以期引起重视,以望提高诊疗质量。

■创新盘点

本文中所描述的病例通过肝穿活检确诊为血色病及肝动脉造影确诊为肝癌,同时结合国内外相关文献进行分析、讨论,概括了本病的病因、临床表现、诊断及治疗。

■同行评价

本文报道了1例肝血色病并发肝癌的病例,结合文献讨论了血色病的诊断和治疗,对临床医生提高对血色病的认识有一定作用。

3 参考文献

- 1 李丽,贾继东,王宝恩. 血色病的欧美诊断治疗规范. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 1-3
- 2 Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328-343 [PMID: 21452290 DOI: 10.1002/hep.24330]
- 3 Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, Lindgren S, Lööf L, Stål P, Wallerstedt S, Almer S, Sandberg-Gertzén H, Askling J. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003; 125: 1733-1741 [PMID: 14724826]
- 4 卢韶华,谭云山,宿杰·阿克苏,王岫南. 原发性血色病伴肝癌临床病理观察. 诊断病理学杂志 2006; 13: 31-33, i0006
- 5 梁丽,赵景民,周光德,熊璐,李文淑,王海滨,郭晓东,

赵雨来,刘树红,韦立新. 血色素沉积症20例临床病理分析. 解放军医学杂志 2011; 36: 75-79

- 6 孙晓敏,任大宾,徐萍,杨小娟,赖跃兴,何桂钧,万红宇. 原发性肝血色病并急性胆源性胰腺炎1例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 521-523
- 7 Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33: 485-504 [PMID: 11020008]
- 8 田春梅,张林,许昌,杨青霖,王山山,冯艳. 血色病CT表现. 中外医学研究 2011; 9: 51-52
- 9 Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2383-2397 [PMID: 15175440]
- 10 范振平,石红霞,张文瑾,史雪敏,蔡少平,吉英杰,高峰,何卫平. 1991-2010年国内国内血色病荟萃分析. 临床荟萃 2011; 26: 2132-2136
- 11 Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-1119 [PMID: 8613000]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*ln*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *p*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。