

原发性胆汁性肝硬化并布加综合征3例并文献复习

苏 兰, 杨晋辉, 杨黎宏, 唐映梅

苏 兰, 杨晋辉, 杨黎宏, 唐映梅, 昆明医科大学第二附属医院肝病中心 云南省昆明市 650101

苏 兰, 主要从事基础及临床自身免疫性肝病的研究.

作者贡献分布: 病例收集由苏 兰、杨黎宏及唐映梅完成; 论文撰写由苏 兰完成; 杨晋辉负责指导和修改论文.

通讯作者: 杨晋辉, 主任医师, 硕士生导师, 650101, 昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝病中心. 827613177@qq.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2014-07-22 修回日期: 2014-08-22

接受日期: 2014-09-03 在线出版日期: 2014-10-18

Primary biliary cirrhosis with Budd-Chiari syndrome: Report of 3 cases and literature review

Lin Su, Jin-Hui Yang, Li-Hong Yang, Ying-Mei Tang

Lin Su, Jin-Hui Yang, Li-Hong Yang, Ying-Mei Tang, Center for Liver Disease, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Chief Physician, Center for Liver Disease, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Wuhan District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 827613177@qq.com
Received: 2014-07-22 Revised: 2014-08-22

Accepted: 2014-09-03 Published online: 2014-10-18

Abstract

The exact pathogenesis of primary biliary cirrhosis is currently unknown. The complications of primary biliary cirrhosis are not rare, but most of them are other autoimmune diseases. Primary biliary cirrhosis with Budd-Chiari syndrome (BCS) is rarely reported. Here we report three cases of primary biliary cirrhosis with BCS. In addition, we performed a literature review to discuss the pathogenesis, diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis and BCS.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Budd-Chiari syndrome; Complication

Su L, Yang JH, Yang LH, Tang YM. Primary biliary

cirrhosis with Budd-Chiari syndrome: Report of 3 cases and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(29): 4543-4546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4543.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i29.4543>

摘要

目前原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)的确切发病机制不明, 其并发症多见, 临床上报道的病例多为合并其他自身免疫性疾病, 目前尚无合并布加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)的报道, 本文报道了3例PBC合并BCS的病例, 并复习了PBC和BCS的发病机制、诊断、治疗的相关文献.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 布加综合征; 并发症

核心提示: 目前原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)合并布加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)尚未见相关报道, 本文报道了3例此类病例, 在总结经验后提出了PBC与BCS是否有相关性、是通过何种机制将这两种疾病联系在一起的疑问, 关于这些问题, 目前尚未见相关资料有系统报道.

苏 兰, 杨晋辉, 杨黎宏, 唐映梅. 原发性胆汁性肝硬化并布加综合征3例并文献复习. 世界华人消化杂志 2014; 22(29): 4543-4546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4543.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i29.4543>

0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性肝内胆汁淤积性肝病, 病因不清, 可能与自身免疫异常有关, 其病理特点主要是肝内胆管性炎症破坏. 布加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)是指由肝静脉和/或下腔静脉狭窄或阻塞所引起的以肝后性门静脉高压和/或下腔静脉高压为特点的临床综合征^[1], 但要除外由心脏疾病引起的肝静脉血流阻力增高及肝窦阻塞性病变^[2,3]. PBC与BCS最终均可导致

背景资料

目前原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)的确切发病机制不明, 其并发症多见, 临床上报道的病例多为合并干燥综合征、系统性硬化、系统性红斑狼疮、甲状腺功能障碍、多发性肌炎等多种自身免疫性疾病, 目前尚无合并布加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)的报道.

同行评议者

吴君, 主任医师, 贵阳医学院附属医院感染科

研究前沿
目前PBC合并BCS的病例罕见,二者之间相关性未知,迫切需要临床医生发现并收集、总结此类病例,这对病因研究及疾病的诊治将提供很好的依据。

门脉高压,但二者病理基础不同,PBC为胆管性疾病,BCS为血管性疾病。国内外有大量文献^[4-7]报道了PBC合并干燥综合征、系统性硬化、系统性红斑狼疮、甲状腺功能障碍、多发性肌炎等多种疾病,但关于PBC合并BCS目前尚未见报道,本文报道3例PBC合并BCS患者,并根据报道的病例进行相关讨论。

1 病例报告

病例1:女,42岁,因反复乏力、纳差厌油2年至昆明医科大学第二附属医院就诊,曾于2012-07因纳差、乏力至昆明医科大学第二附属医院就诊,行肝组织活检后诊断为PBC, I - II期(图1),后服用熊去氧胆酸胶囊,并逐步减量为每天750 mg。此次为复查入院,入院后肝功能示:碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP): 187 U/L, 谷氨酰基转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT): 115 U/L。自身免疫性肝病、PBC分型检测:抗线粒体M2(+),其余实验室检查未见明显异常。门静脉、肝静脉计算机断层扫描(computed tomography, CT)扫描三重建、血管三维成像示:(1)肝硬化、脾大、门脉高压;(2)肝中、右静脉未显影,BCS可能。下腔静脉造影、肝静脉造影后诊断肝静脉型BCS(图2)。患者未行介入等相关治疗后出院。追溯患者既往就诊记录,曾于2012-07就诊于昆明医科大学第二附属医院,行相关检查后当时未发现BCS。

病例2:女,35岁,因反复腹胀12年至昆明医科大学第二附属医院就诊,曾于2006年于外院行肝穿后诊断PBC,并长期服用熊去氧胆酸胶囊,既往就诊相关检查资料未提供,但3次出院诊断均未诊断BCS。此次入院后实验室检查肝功能示:ALP: 53 U/L, GGT: 19 U/L。自身免疫性肝病、PBC分型检测所有抗体均为阴性,其余实验室检查未见明显异常。B超示肝损伤,门静脉及脾门静脉内经增宽,脾大,中等量腹水,符合肝硬化声像;肝右静脉、下腔静脉右肝静脉汇入上段内低回声。门静脉、肝静脉扫描三重建、血管三维成像CT示:(1)下腔静脉上段及第二肝门区肝左、中、右静脉汇入下腔静脉处狭窄,考虑BCS;(2)肝硬化、门脉高压、脾大、腹水;(3)肝内胆管稍扩张。行下腔静脉造影、肝静脉造影后诊断肝静脉型BCS(图3),并行肝静脉球囊扩张术后好转出院。

病例3:女,39岁,因皮肤巩膜黄染1年,发现

肝功能异常8 mo至昆明医科大学第二附属医院就诊,行肝组织活检示PBC II-III期(图4)。B超提示肝静脉先天发育异常,肝中静脉与肝右静脉远端扩张,流速缓慢。门静脉、肝静脉CT扫描三重建、血管三维成像示:(1)肝脏增大;(2)肝左、中、右静脉扩张,下腔静脉肝段未见显影,奇静脉扩张,BCS可能。实验室检查肝功能示:ALP: 162 U/L, GGT: 265 U/L。自身免疫性肝病、PBC分型检测所有抗体均为阴性,其余实验室检查未见明显异常。因患者自身原因,未行肝静脉、下腔静脉造影。

2 讨论

根据2009年美国肝脏病研究学会(American Association for Study of Liver Diseases, AASLD)PBC诊疗指南^[8]和欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)胆汁淤积性肝病临床实践指南^[9],若患者血清ALP升高,影像学检查除外胆道梗阻,血清特异性抗线粒体抗体(antimitochondrial antibodies, AMAs)阳性(滴度 $\geq 1:40$),即可诊断PBC,对于AMAs阴性患者,确诊仍需要肝组织活检,肝组织活检同时可确定病理学分期。也有学者^[10]指出满足以下3条指标中的2条即可诊断:持续的血清ALP升高、血清AMAs阳性、肝组织学示PBC。根据上述诊断标准,此3例患者均可确诊为PBC。PBC属于自身免疫性疾病,目前具体发病机制仍不明,可能与遗传因素、免疫因素、内分泌因素、胆管上皮细胞的衰老、凋亡、环境因素等多种因素相关。

PBC好发于中年女性,发病时其临床表现不一,部分PBC患者确诊时并无临床症状,在有症状的患者中,多以疲劳、皮肤瘙痒、黄疸、右上腹不适等为常见症状。在PBC的合并疾病中,多为免疫性疾病,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、自身免疫性甲状腺疾病、类风湿性疾病等,而合并非免疫性疾病的报道较少,合并BCS的报道尚无。根据2009年EASL指南建议^[9],对于PBC患者(包括无症状的者),应该给予长期服用熊去氧胆酸(ursodesoxycholic acid, UDCA)13-15 mg/(kg·d),而对于终末期患者,肝移植仍是唯一有效的方法。

目前BCS的病因及发病机制仍不清,国外的报道中^[11],血液的高凝状态被认为是主要的致病因素,先天因素、环境因素、饮食习惯、

相关报道
PBC合并BCS的病例目前尚未见报道,希望临床医生重视对PBC患者的随访观察。

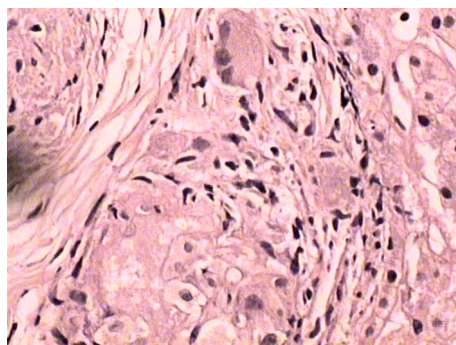


图 1 病例1肝穿刺标本HE染色($\times 200$). 门管区可见多数非胆固醇坏死性肉芽肿形成, 导致门管区扩大纤维化.



图 3 病例2下腔静脉、肝静脉造影. 下腔静脉流速缓慢, 大量侧支循环建立. 下腔静脉肝段近心端闭塞.



图 2 病例1下腔静脉、肝静脉造影. 下腔静脉肝段狭窄, 未见侧支循环. 肝右、中、左静脉未见, 副肝静脉及数条侧支显示, 肝内多条侧支循环建立.

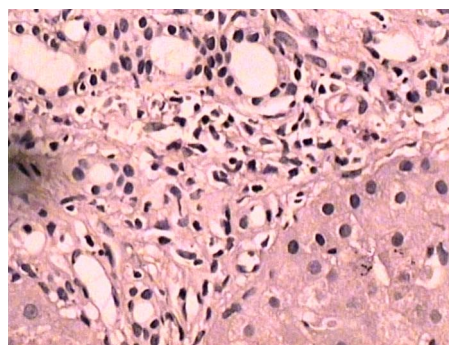


图 4 病例3肝穿刺标本HE染色($\times 200$). 局部小叶结构紊乱, 较多淋巴细胞浸润, 部分门管区小胆管消失, 部分汇管区异常胆管增生.

应用要点
提醒临床医生重视对PBC患者的随访及观察, 关注疾病发展过程中出现的并发症, 总结经验, 为明确疾病发病机制及进一步诊治提供依据.

病毒感染、创伤、手术、分娩、口服避孕药、骨髓增殖异常性疾病、系统性红斑狼疮等病因都可能与之有关^[12,13]. 关于BCS的分型方法有多种, 目前国内较为简便及常用的方法将其分为3种类型^[14]: I型即下腔静脉型: 指肝段下腔静脉阻塞或闭塞; II型为肝静脉型: 指单纯肝内静脉阻塞或闭塞; III型即混合型: 指肝静脉和下腔静脉同时受累. BCS临床症状主要为肝静脉伴或不伴下腔静脉回流受阻所致, 主要包括食欲不振、乏力、恶心、呕吐、腹痛、腹胀等消化道症状及腹水、肝脾肿大、下肢水肿、浅表静脉曲张、消化系血等门脉高压症状^[15]. 目前BCS的确诊主要靠肝静脉和下腔静脉造影, 其治疗主要包括内科保守治疗及介入治疗. 内科治疗包括抗凝、病因及症状性门脉高压的治疗, 介入治疗包括球囊扩张及经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS), 若上述方法均治疗失败, 可考虑行肝移植^[16]. 对于既有PBC又有BCS的患者, 治疗上就需要兼顾这两种疾病.

在上述报道的3例患者中, 追溯既往就诊记

录可知, 有2例患者在初步诊断为PBC时并未发现合并BCS, 二者均为在诊断PBC数年多次随访就诊后发现BCS, 这不禁让我们产生一些疑问: PBC本身是否在BCS的发病中有一些影响? 长期口服熊去氧胆酸是否是BCS发病的诱因? PBC及BCS的发病机制是否有关联? 肝硬化是否会压迫肝静脉及下腔静脉肝段从而导致BCS? 在查阅了大量相关文献后, 对于上述问题未见相关报道, 这与目前此类患者尚罕见、无PBC和BCS相关性研究有关, 这就需要我们临床医生善于发现并收集、总结此类疾病, 这对病因研究及疾病的诊治将提供很好的依据.

3 参考文献

- 1 Ludwig J, Hashimoto E, McGill DB, van Heerden JA. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 51-55 [PMID: 2296212 DOI: 10.1016/S0025-6196(12)62109-0]
- 2 Wang ZG, Zhang FJ, Yi MQ, Qiang LX. Evolution of management for Budd-Chiari syndrome: a team's view from 2564 patients. *ANZ J Surg* 2005; 75: 55-63 [PMID: 15740519]
- 3 Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha

同行评价
选择病例较特殊,
其分析有较好的
临床指导意义。

- G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003; 38: 364-371 [PMID: 12586305 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00434-8]
- 4 Kurihara Y, Shishido T, Oku K, Takamatsu M, Ishiguro H, Suzuki A, Sekita T, Shinagawa T, Ishihara T, Nakashima R, Fujii T, Okano Y. Polymyositis associated with autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune thrombocytopenic purpura. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 325-329 [PMID: 21240621 DOI: 10.1007/s10165-010-0397-0]
- 5 Matsumoto K, Tanaka H, Yamana S, Kaneko A, Tsuji T, Ryo K, Sekiguchi K, Kawakami F, Kawai H, Hirata K. Successful steroid therapy for heart failure due to myocarditis associated with primary biliary cirrhosis. *Can J Cardiol* 2012; 28: 515.e3-515.e6 [PMID: 22366508 DOI: 10.1016/j.cjca.2011.12.010]
- 6 高丽霞, 张奉春, 王立, 张烜, 刘斌. 不同方案治疗原发性胆汁性肝硬化合并干燥综合征的临床研究. *中华内科杂志* 2012; 51: 851-854
- 7 刘鹏, 周越望, 李跃旗, 赫兢, 马道美. 原发性胆汁性肝硬化合并多发性肌炎1例报告. *军事医学* 2014; 38: 240-241
- 8 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
- 9 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]
- 10 Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 441-444 [PMID: 24424173 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.041]
- 11 MacNicholas R, Olliff S, Elias E, Tripathi D. An update on the diagnosis and management of Budd-Chiari syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 731-744 [PMID: 23237258 DOI: 10.1586/egh.12.56]
- 12 Qi X, Wu F, Ren W, He C, Yin Z, Niu J, Bai M, Yang Z, Wu K, Fan D, Han G. Thrombotic risk factors in Chinese Budd-Chiari syndrome patients. An observational study with a systematic review of the literature. *Thromb Haemost* 2013; 109: 878-884 [PMID: 23447059 DOI: 10.1160/TH12-10-0784]
- 13 Hefaiiedh R, Cheikh M, Marsaoui L, Ennaifer R, Romdhane H, Ben Nejma H, Bel Hadj N, Arfa N, Khalfallah MT. The Budd-Chiari syndrome. *Tunis Med* 2013; 91: 376-381 [PMID: 23868034]
- 14 王蕾, 李建初, 齐振红, 刘赫. 布-加综合征的彩色多普勒超声征象析. *中华医学超声杂志(电子版)* 2011; 8: 77-79
- 15 谢月萍, 杜凡. 布-加综合征的诊断治疗59例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 282-285
- 16 Ferral H, Behrens G, Lopera J. Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 737-745 [PMID: 22997363 DOI: 10.2214/AJR.12.9098]

编辑 郭鹏 电编 都珍珠



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)