

肝细胞癌患者肌损害1例

邵幼林, 史罗明, 张锁才, 周根法, 马春明, 吴剑明, 郭风彩

邵幼林, 史罗明, 张锁才, 周根法, 马春明, 吴剑明, 郭风彩, 常州市第三人民医院免疫性肝病科 江苏省常州市 213001
邵幼林, 主治医师, 主要从事自身免疫性肝病与病毒性肝炎临床与基础研究。

作者贡献分布: 邵幼林与张锁才负责诊治, 组织会诊; 史罗明、周根法、马春明、吴剑明及郭风彩参与讨论; 收集资料、写作由邵幼林完成。

通讯作者: 张锁才, 主任医师, 213001, 江苏省常州市兰陵北路300号, 常州市第三人民医院免疫性肝病科. viatube@aliyun.com 电话: 0519-83018518

收稿日期: 2014-06-28 修回日期: 2014-08-19

接受日期: 2014-09-21 在线出版日期: 2014-11-18

Muscle damage in a patient with hepatocellular carcinoma

You-Lin Shao, Luo-Ming Shi, Suo-Cai Zhang, Gen-Fa Zhou, Chun-Ming Ma, Jian-Ming Wu, Feng-Cai Guo

You-Lin Shao, Luo-Ming Shi, Suo-Cai Zhang, Gen-Fa Zhou, Chun-Ming Ma, Jian-Ming Wu, Feng-Cai Guo, Department of Autoimmune Hepatology, the Changzhou Third People's Hospital, Changzhou 213001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Suo-Cai Zhang, Chief Physician, Department of Autoimmune Hepatology, the Changzhou Third People's Hospital, 300 Lanling North Road, Changzhou 213001, Jiangsu Province, China. viatube@aliyun.com
Received: 2014-06-28 Revised: 2014-08-19

Accepted: 2014-09-21 Published online: 2014-11-18

Abstract

A 59-year-old woman was admitted to hospital due to resection of hepatocellular carcinoma (HCC) for 3 mo, decreased muscle strength for 2 mo, and fever for 6 d. Based on the liver function tests, color Doppler ultrasound, and AFP, HCC was diagnosed. She had progressive limb muscle weakness, which ultimately affected the swallowing muscle and respiratory muscle. Her LDH was 1093 U/L and her CK was 8159 U/L. Muscle damage (probably necrotizing myopathy) caused by paraneoplastic syndrome was finally considered.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Paraneoplastic syndrome; Necrotizing myopathy

Shao YL, Shi LM, Zhang SC, Zhou GF, Ma CM, Wu JM, Guo FC. Muscle damage in a patient with hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5041-5043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5041.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5041>

摘要

女, 59岁, 因肝细胞癌术后3 mo, 肌力下降2 mo, 发热6 d入院。入院查肝功能、彩超、甲胎蛋白符合肝细胞癌表现, 患者四肢肌无力进行性加重、近端肌更明显、下肢肌更明显, 并最终累及吞咽肌和呼吸肌, 结合乳酸脱氢酶1093 U/L, 肌酸激酶8159 U/L, 考虑原有疾病基础上存在副肿瘤综合征: 肌损害(倾向于坏死性肌病)。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞肝癌; 副肿瘤综合征; 坏死性肌病

核心提示: 不伴发其他重要器官原发损害的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者一般均因常见的肝脏、肿瘤并发症死亡, 患者进展至恶液质阶段大多都归于原发病的进展, 然而本文患者最终死于因坏死性肌病(necrotizing myopathy, NM)引起的呼吸肌衰竭和吞咽肌衰竭导致恶液质, 而非HCC本身。因此包括NM在内的肌损害作为副肿瘤综合征(paraneoplastic syndromes)应引起我们的重视。

邵幼林, 史罗明, 张锁才, 周根法, 马春明, 吴剑明, 郭风彩. 肝细胞癌患者肌损害1例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(32): 5041-5043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5041.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5041>

0 引言

副肿瘤综合征(paraneoplastic syndromes, PNS)是由于机体对肿瘤的产物异常的免疫反应(包括交叉免疫、自身免疫和免疫复合物沉着等)或其他不明原因引起, 可表现为内分泌、神经肌肉、皮肤黏膜、血液系统的损害。患者出现肌损害, 特别是坏死性肌病(necrotizing myopathy, NM)极其罕见, 我们现报道肝癌患者伴肌损害1例。

■背景资料

目前国内报道坏死性肌病(necrotizing myopathy, NM)极少, 随着他汀类药物使用者、肿瘤患者均呈上升趋势, 该类患者有可能增多, NM常通过检测抗-SRP或抗-HMGCR鉴别, 然而国内开展该类检查的机构很少, 因此临床过程中或存在遇到该类肌病而被忽略的情况。

■同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

■研发前沿

NM是2004年新确立的疾病分类学分类,其组织学上同时存在坏死-再生,为之前分类为无炎症浸润、并对免疫抑制治疗有效的多发性肌炎。

1 病例报告

女,59岁,退休纺织工。因肝细胞癌术后3 mo,肌力下降2 mo,发热6 d入院。患者18年前患“白癜风”,无高血压、高血脂病史,无静脉吸毒史,有乙型肝炎家族史。患者20多年前查乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性,肝功能正常。2012-09-26因发热,在常州市某综合医院就诊,诊断“乙型肝炎肝硬化、原发性肝癌”并行肿瘤切除治疗,病理呈肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),当时体力、肌力、食欲未见明显变化,无恶心呕吐、无腹痛腹泻、无肢体活动障碍、无呼吸困难、无吞咽困难。术后患者服用“恩替卡韦、槐耳颗粒”等治疗,服药半月后患者出现咳嗽、咳白痰,停用“槐耳颗粒”后上述症状有所好转。2012-11初患者出现四肢无力,双下肢明显,逐渐不能行走,生活不能自理,吞咽较干食物困难。在上海某国内知名医院就诊,正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)提示:肝癌术后、肝内复发、右侧内乳区、纵膈内及左侧肺门淋巴结转移,因肝功能异常未对肿瘤治疗,服用“维生素B1、地巴唑”治疗,患者肌无力稍有好转。6 d前患者午后发热,最高38.5℃,有畏寒寒战、自行出汗后体温减至正常,为进一步诊治来常州市第三人民医院就诊。入院时患者体温36.0℃,脉搏96次/min,呼吸20次/min,血压142/74 mmHg,恶液质,皮肤黏膜无黄染,皮肤大片白斑,肝掌及蜘蛛痣阳性,未见其他皮损,未见出血点。颈软,巩膜无黄染,双肺呼吸音清,未及干湿性啰音,心率96次/min,律齐,未闻及病理性杂音。腹软,有手术瘢痕,无压痛及反跳痛,肝未及肿大,脾肋下3 cm,肠鸣音4次/min,四肢软弱(犹如骨折2 mo后其相应的肌肉变化)、近端肌更明显、下肢肌更明显,双上肢肌力5级、双下肢肌力4级、瞳孔等大等圆,对光反射灵敏、扑翼样震颤阴性。入院后彩超提示:肝占位(右肝S6、S7段似见手术区,大小约21.5 mm×17.1 mm,其旁见实质不均质回声,约36.6 mm×40.2 mm),门静脉栓子形成(门静脉右支内见实质光团,约20.3 mm×13.9 mm),肝硬化。心电图及胸部X线片未见明显异常。血常规:白细胞 $2.56 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比69.4%、血红蛋白98.7 g/L、血小板 $121 \times 10^9/L$ 。血生化:谷丙转氨酶97 U/L、谷草转氨酶276 U/L、总胆红素7.2 $\mu\text{mol/L}$ 、白蛋白31.6 g/L,乳酸脱氢酶

1093 U/L,血清生化:钾4.02 mmol/L、钠135.7 mmol/L、氯99.2 mmol/L,尿素氮2.2 mmol/L、肌酐32.2 $\mu\text{mol/L}$,肌酸激酶8159 U/L,肌酸激酶同工酶319 U/L, α -羟丁酸1368 U/L,肌钙蛋白0.02 ng/mL,甲胎蛋白1334.37 ng/mL。乙型肝炎两对半:HBsAg阳性,抗-HBe阳性,抗-HBc阳性,HBV DNA $<1.0 \times 10^3$ copies/mL。

诊断:(1)HCC术后复发伴转移;(2)病毒性肝炎,乙型,活动性肝硬化(失代偿期);(3)肌损害(倾向于NM);(4)白癜风。入院后给予卧床、口腔护理、一般支持、护肝、抗氧自由基等治疗。住院期间患者四肢肌无力加重(分别降至3级和0级)并出现颈肌无力(不能抬头)、吞咽困难加重(饮水呛咳),并出现不伴咳嗽咳痰(后期白色黏痰难咳出,考虑为难以吞咽的口腔分泌物)的呼吸困难。期间同风湿科、神经科讨论,考虑患者肌损害为PNS,根据临床表现倾向于NM,但需通过病理学检查与多发性肌炎、散发性包涵体肌炎等炎性肌病相鉴别。因患者已经是HCC晚期,家属未同意进行肌肉活检。患者最终死于呼吸肌衰竭和恶液质,而非HCC本身。尽管该高度疑似的NM未得到最终确诊,但包括NM在内的肌损害作为副瘤综合征应引起我们的重视。

2 讨论

PNS不是由原发肿瘤或转移灶所在部位直接引起的机体反应,其病理生理机制尚不完全清楚。他可能是由于机体对肿瘤的产物异常的免疫反应(包括交叉免疫、自身免疫和免疫复合物沉着等)或其他不明原因引起,PNS可分为4类:内分泌、神经肌肉、皮肤黏膜、血液。HCC是中国最常见的恶性肿瘤之一。其临床过程中,患者可以表现出各种各样的PNS,包括高胆固醇血症(11.4%-12.1%),低血糖(2.8%-5.3%),高血钙症(1.8%-4.1%),红细胞增多症(2.5%-3.1%),血小板增多症(2.7%)^[1]。

NM是一组亚急性或隐匿性起病的、由多种原因引起的、有别于皮炎、多发性肌炎等的特殊肌病。其常由服用他汀类药物、病毒感染、肿瘤或自身免疫改变而诱发,最终引起免疫介导的肌纤维损害^[2]。自从1969年第一次报道癌症患者患NM^[3]以来,作为副瘤综合征的NM已多次报道^[4,5]。Bronner等^[6]对8例NM患者进行为期3年的随访,其中3例患者与癌症有关,除患癌症之外,他们其他临床和组织学特征与NM相符。但HCC相关NM未见报道。该乙型肝炎肝硬化后

■相关报道

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是中国最常见的恶性肿瘤之一,其临床过程中,患者可以表现出各种各样的副瘤综合征(paraneoplastic syndromes, PNS),包括高胆固醇血症(11.4%-12.1%)、低血糖(2.8%-5.3%)、高血钙症(1.8%-4.1%)、红细胞增多症(2.5%-3.1%)、血小板增多症(2.7%),但肌损害罕见报道。

的HCC患者存现明显的肌损害, 临床表现与NM完全相符。

NM由多种原因引起, 其病理特征为同时存在肌坏死和再生, 但无或很少存在炎症细胞浸润。可通过检测抗信号识别颗粒抗体(抗-SRP)^[7]或抗三羟基三甲基辅酶A还原酶抗体(抗-HMGCR)^[8]鉴别。然而, 并非所有NM患者存在自身抗体, 这些患者而可能为PNS或病毒感染^[9]。进展缓慢的NM可误诊为肌营养不良症, 而使患者错过了有效的治疗。目前国内肿瘤患者均呈上升趋势, 临床过程中遇到肌肉损害时, 不应该只局限于肿瘤等原发病, 而应考虑到副瘤综合征可能, 而应积极的采取活检, 为有效的治疗提供依据。已报道的文献中, 患者至少接受糖皮质激素治疗, 大多用1 mg/(kg·d)甲基强的松龙。所有报道强调采用类固醇减量疗法(steroid-sparing therapy), 这将延缓肌病复发, 并在无反应或持续肌肉损害的情况下调整激素剂量, 存在严重的肌肉受累或吞咽困难患者使用血浆置换或静脉丙种球蛋白治疗, 而顽固的患者使用利妥昔单抗可改善病情^[10]。

3 参考文献

- 1 Hwang SJ, Luo JC, Li CP, Chu CW, Wu JC, Lai CR, Chiang JH, Chau GY, Lui WY, Lee CC, Chang FY, Lee SD. Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2472-2477 [PMID: 15300887]
- 2 Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de Visser M, Hughes RA. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 337-345 [PMID: 15099594 DOI: 10.1016/j.nmd.2004.02.006]
- 3 Smith B. Skeletal muscle necrosis associated with carcinoma. *J Pathol* 1969; 97: 207-210 [DOI: 10.1002/path.1710970204]
- 4 Acciavatti A, Avolio T, Rappuoli S, Foderi L, Soldati V, Franchi M, Volpi N, Nuti R. Paraneoplastic necrotizing myopathy associated with adenocarcinoma of the lung - a rare entity with atypical onset: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 7: 112 [PMID: 23618006 DOI: 10.1186/1752-1947-7-112]
- 5 Silvestre J, Santos L, Batalha V, Del Rio A, Lima C, Carvalho A, Martins A, Miranda H, Cabral F, Felix A, Aleixo A. Paraneoplastic necrotizing myopathy in a woman with breast cancer: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 95 [PMID: 19946512 DOI: 10.1186/1752-1947-3-95]
- 6 Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, van der Meulen MF, Linssen WH, Wokke JH, de Visser M. Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. *J Neurol* 2003; 250: 480-485 [PMID: 12700915 DOI: 10.1007/s00415-003-1027-y]
- 7 Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 209-215 [PMID: 14730618 DOI: 10.1002/art.11484]
- 8 Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 713-721 [PMID: 21360500 DOI: 10.1002/art.30156]
- 9 Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998; 50: 764-767 [PMID: 9521271]
- 10 Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1328-1334 [PMID: 20506493 DOI: 10.1002/acr.20219]

■创新盘点

少数恶性肿瘤晚期的患者出现了恶液质、肌无力, 不应一味的归为肿瘤进展, 有时从PNS的角度出发查阅文献、思考对策, 或能发现有益的治疗方法。

■同行评价

本文临床资料较完善, 对指导临床治疗肝癌肌损害有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利

