



抽丝剥茧 真相大白

—— 一肺部感染并肝硬化原因待查病例

南京市第二医院
傅熙玲

现病史

患者，女，13岁，学生。因“反复咳嗽咳痰伴肝硬变半年”入院。

患者半年前无明显诱因下出现咳嗽咳黄痰，自行服用感冒药（种类及用法不详）治疗后，症状无明显缓解，遂于当地中医院予中药（种类及用法不详）治疗3周，仍然无明显缓解。1月前于当地市人民医院查：超声及上腹部CT示肝硬化、胆囊结石、脾大，肺部CT示两肺散在条索状影及结节灶，左上肺见少许树芽征，考虑肺结核，查结核杆菌 IgG阳性，痰结核菌、抗核抗体及结核感染T细胞试验均阴性，诊断为：“肺结核、肝硬化”，入院后给与利福平联合异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇抗结核治疗，患者自觉咳嗽咳痰症状未见明确缓解，且肝硬化原因不明，患者于02-14来我院就诊。

病程中患者无腹胀不适，无低热盗汗，无腹痛，腹泻，二便正常，无明显体重下降。

既往史

既往疾病史和治疗史：

于13年前患者于南京儿童医院诊断为“巴特综合征”，后好转；有鼻息肉史，行摘除术。传染病史：否认既往肝炎、结核、血吸虫病史。食物过敏史：无。药物过敏史：无。手术外伤史：无。输血史：无。

家族史：

患者祖母四个兄弟有“肝硬化”病史，但具体不详。

入院时体格检查

查体：

神志清，精神可，皮肤粘膜无瘀点瘀斑，巩膜无黄染，肝掌、蜘蛛痣阴性，浅表淋巴结未及肿大。双肺可闻及湿啰音，心率齐，心律齐。腹软，无压痛及反跳痛，肝脾肋下未及，Murphy's征（-），肝区无叩痛，移动性浊音阴性，双下肢不肿，NS阴性。

入院时诊断

1. 肝硬化（原因待查）
2. 肺结核待排
3. 胆囊结石

实验室检查

- 血液分析（2-14）： WBC $8.28 \times 10^9/L$ ； N 42.1%； E 16.00%； E $1.32 \times 10^9/L$ ； RBC $4.80 \times 10^{12}/L$ ； HB 130 g/L； PLT $340 \times 10^9/L$ 。
- G试验 254.60pg/ml， GM实验（-）。
- 肝功能： ALT 5.0IU/L； AST 16.4IU/L； GGT 25.9U/L； AKP 250.5IU/L； TB 6.2 μ mol/L； ALB 38.1g/L； GLO 23.7g/L； CHE 6665U/L； 肾功能及电解质： BUN 3.74 mmol/L； Cr 52 μ mol/L； UA 568 μ mol/L； K 3.86mmol/L； Na 143.5mmol/L； CL 107.4mmol/L；
- 凝血功能： PTA 86.7%；
- 乙肝二对半、肝炎全套、免疫球蛋白 补体、自身免疫抗体、铜兰蛋白测定： 未见明显异常 。

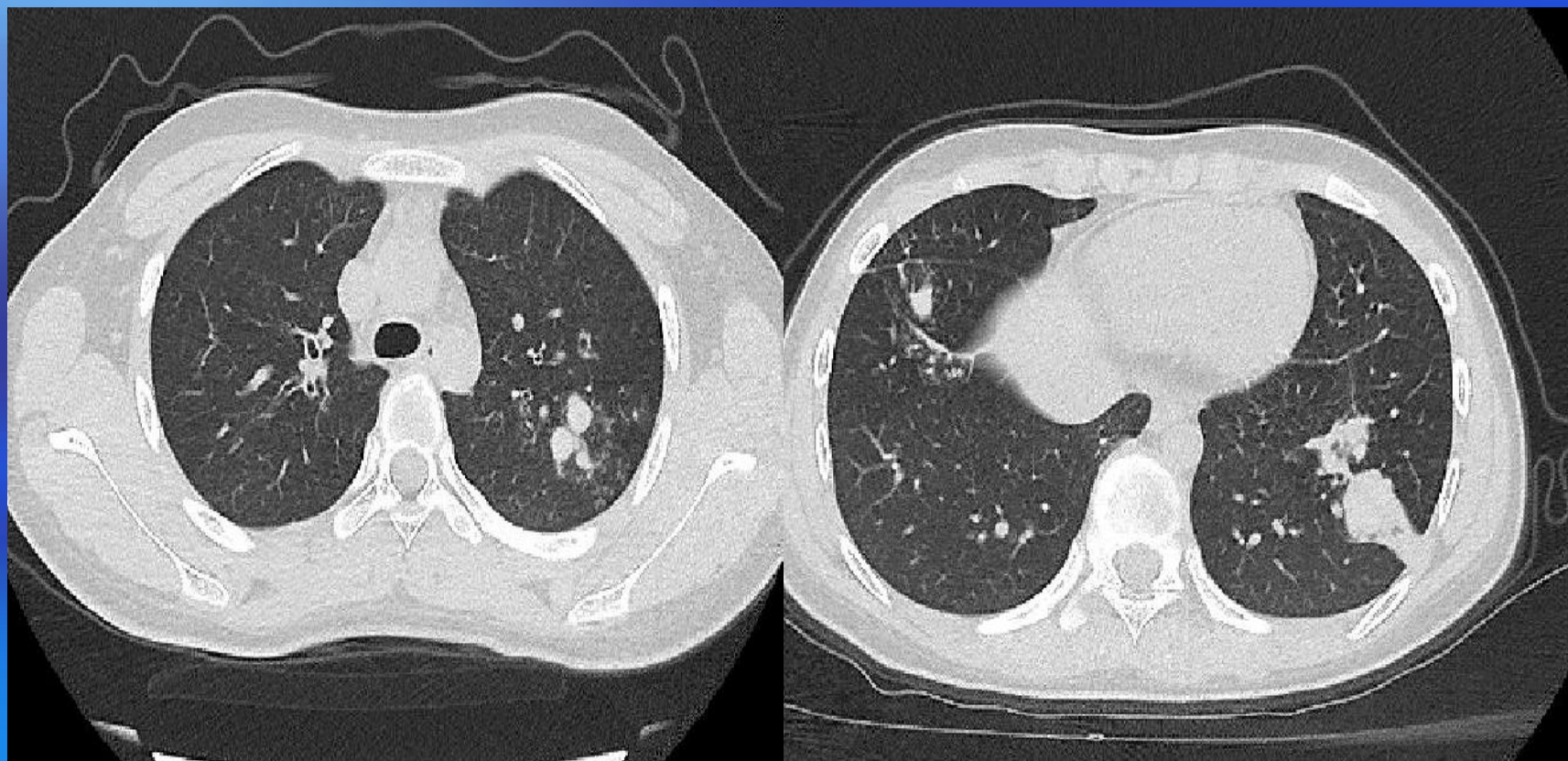
结核相关检查及支气管镜

- 痰找抗酸杆菌、结核菌培养、结核感染T细胞试验、结核杆菌DNA/RNA培养均阴性。
- 2-21行纤维气管镜检查示左肺上叶尖后段见较多粘稠分泌物，查肺泡灌洗液抗酸杆菌阴性。

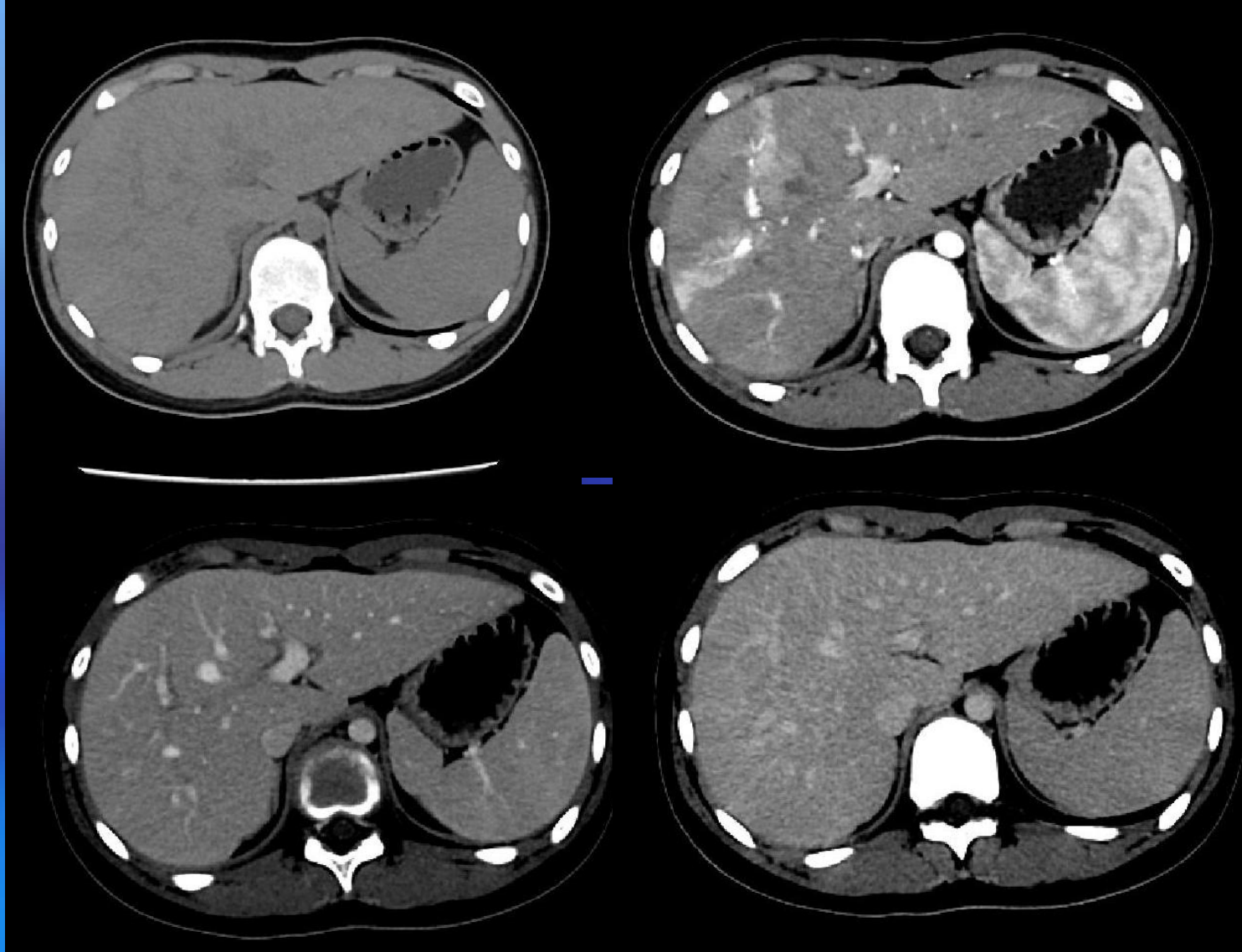
影像学检查

- 肝胆胰脾彩超：慢性肝损害、胆囊结石、脾轻度肿大。
- 胸部CT平扫（2-18）：两肺散在片状高密度影。
- 上腹部CT(平扫+增强)：门静脉早显，增强动脉期肝内条片状强化稍高密度灶，考虑血管畸形或异常灌注；胆囊炎，胆囊结石。
- 头颅MRI示副鼻窦炎。

胸部CT平扫（2-18）：两肺散在片状高密度影



上腹部增强CT



肝脏病理

■ 2-20肝穿刺活检:

肝小叶结构中-重度紊乱，小叶内肝细胞中度浊肿及多个点灶状坏死，部分融合成不规则片状，汇管区轻-中度扩张，轻-中度慢性炎细胞浸润及胶原纤维增生，可见汇管区-小叶间隔间及汇管区-汇管区间融合性坏死并轻度硬化，胆管数量较正常稍减少，可见局部轻度胆管炎。病变提示活动性早期结节性肝硬化改变（G2-3 S3）。

诊疗经过

- 肺部感染：入院后相关结果回报前继续予利福喷丁联合异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星抗结核及抗感染治疗。患者咳嗽、咳痰症状无缓解，肺部湿啰音较明显。抗结核治疗一月后复查，肺部CT（2-27）：两肺散在感染，较前进展。
- 肝硬化：保肝治疗及明确病因方面检查。

诊断困难 疗效欠佳

- 结核依据不足，患者抗结核及抗感染后症状无缓解。
- 肝硬化原因不明。

会诊

结核科意见：

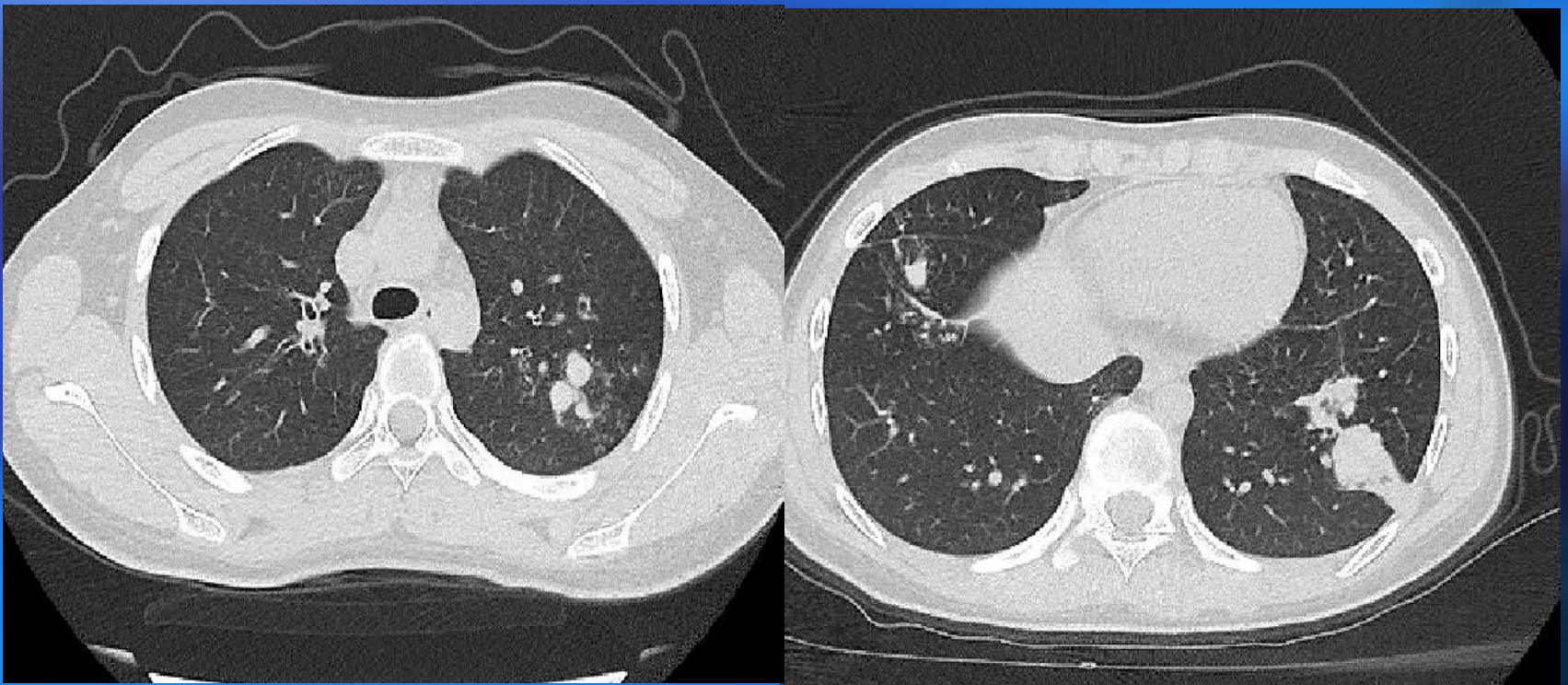
结合相关检查及支气管镜检查目前不支持肺结核, 03-02停用抗结核药物。

呼吸科意见：

患者血常规示嗜酸粒细胞比例及绝对值高，CT见支气管扩张，有“指套征”，考虑变应性支气管肺曲霉病，嗜酸性粒细胞相关性肺炎可能，进一步完善血清总IgE及曲霉菌抗体检查，建议激素治疗：03-04行甲强龙30mg×7天→20mg×7天。

激素治疗仍无明显改善

- 治疗一周患者咳嗽咳痰症状未见好转，03-11复查肺部CT示两肺感染，较前病灶范围略大。



激素治疗仍无明显改善

- 03-11复查血液分析白细胞 $12.05 \times 10^9/L$ ；中性粒细胞百分比 58.0%；嗜酸性粒细胞百分比 6.40%；嗜酸性粒细胞绝对 $0.77 \times 10^9/L$ ；血红蛋白 136g/L；血小板 $308 \times 10^9/L$ ；
- G试验 254.60pg/ml；
- 降钙素原 0.034ng/ml；
- 血清总IgE 466.92KU/L（正常值0-100），曲霉菌抗体阴性。

诊断经过

- 03-13再次行气管镜检查：右肺中叶及左肺上叶支气管见较多痰栓，予以抽吸及冲洗，完善肺泡灌洗液感染病原基因检测。
- 基因检测结果：烟曲霉
- 目前考虑变应性支气管肺曲霉病（ABPA）。

诊断思路

- 患者ABPA的发病基础是什么？

- 支气管哮喘？ 患者症状不明显

- 囊性纤维化

以下几点支持囊性纤维化

- 1.患者有典型的咳嗽咳大量粘液痰等症状，影像学有支气管扩张，见指套征，相关检查支持ABPA；
- 2.患者既往有鼻息肉摘除术，目前有副鼻窦炎；
- 3.患者不明原因肝硬化，病理提示胆管中有嗜酸性物质；
- 4.患者家族中多位不明原因肝硬化者，提示遗传性可能大；
- 5.患者既往因电解质紊乱诊断为“巴特综合征”是否为伪巴特综合征。

基因检测

- 全外显子基因测序：患者存在**CFTR**基因c.580-1G>T、c.1000C>T 复合杂合突变。
- 家系分析提示患者父亲及母亲均为**CFTR**基因突变杂合子，他们子女中有半数可带有隐性基因，而25%可发病。

标本条码	0619870349	医院	南京市第二医院		
病人姓名	■	科室	肝病二科	实验号	NP21F0730
性别	女	床号	16	送检标本	全血 (EDTA抗凝)
年龄	13岁	住院门诊号	10010293/1001990740	标本情况	无肉眼可见异常
民族		申请医生	■	采样时间	
联系电话				接收时间	2019-03-11 20:13:31

项目名称：遗传病全外显子组家系检测(Trio)

临床提示：主诉：反复咳嗽咳痰伴肝硬化半年。患者半年前无明显诱因下出现咳嗽咳痰，自行服用感冒药（种类及用法不详）治疗后未见明显缓解，2018.11就诊中医院予中药（种类及用法不详）治疗3周后，患者症状仍未见明显缓解。2019.1就诊查：肝胆胰脾彩超、上腹部CT：肝硬化、胆囊多发结石、脾大。肺部CT：肺结核。乙肝两对半、肝功能、痰找结核、抗核抗体、PTS：未见明显异常，诊断为：“肺结核、肝硬化”，予抗结核治疗患者自觉咳嗽咳痰症状未见明显缓解，11肝硬化原因不明，门诊拟“肝硬化待查、胆囊结石、肺结核”收治入院。13年前患有“巴特综合征”。

检测结果： 检测到两个杂合变异，需结合临床。

基因(染色体位置 参考序列)	位置	cDNA水平	蛋白水平	状态	变异分类	父亲	母亲
CFTR(7q31 NM_000492.3)	Intron5	c.580-1G>T	p.?	杂合	致病性	杂合携带	未检测到
CFTR(7q31 NM_000492.3)	Exon8	c.1000C>T	p.(Arg334Trp)	杂合	致病性	未检测到	杂合携带

标本条码	0619870350	医 院	南京市第二医院	
病人姓名	父亲	科 室	肝病二科	实验
性 别		房/床号	16	送检
年 龄		住院/门诊号	10010293/1001990740	标本
民 族		申请医生		采样
联系电话				接收

项目名称： Trio家系样本检测

临床提示：

检测结果： 检测到一个杂合变异，需结合临床。

基因(染色体位置 参考序列)	位置	cDNA水平	蛋白水平	状态	变异分类
CFTR(7q31 NM_000492.3)	Intron5	c. 580-1G>T	p. ?	杂合	致病性

标本条码	0619870351	医 院	南京市第二医院	
病人姓名	母亲	科 室	肝病二科	实验
性 别		房/床号	16	送检
年 龄		住院/门诊号	10010293/1001990740	标本
民 族		申请医生		采样
联系电话				接收

项目名称： Trio家系样本检测

临床提示：

检测结果： 检测到一个杂合变异，需结合临床。

基因(染色体位置 参考序列)	位置	cDNA水平	蛋白水平	状态	变异分类
CFTR(7q31 NM_000492.3)	Exon8	c. 1000C>T	p. (Arg334Trp)	杂合	致病性

确定诊断

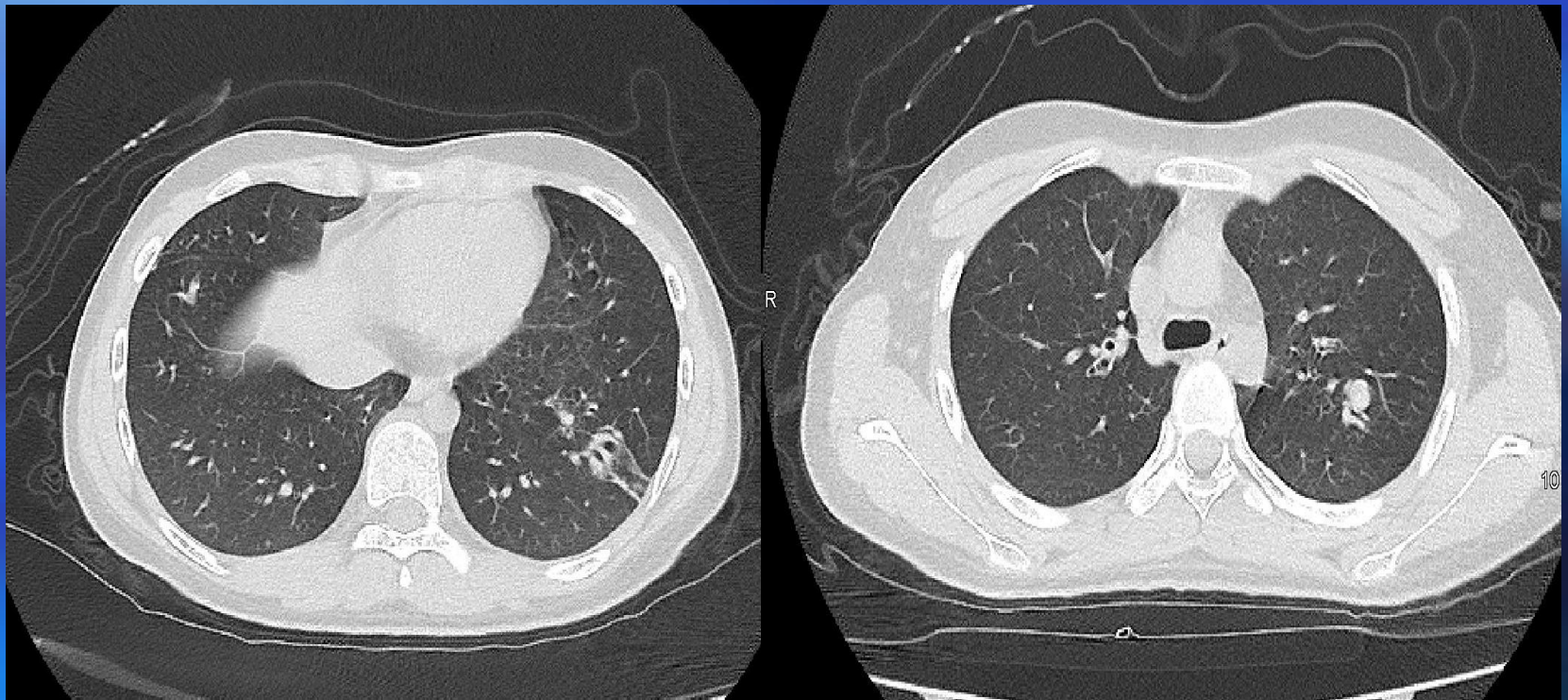
- 至此诊断明确，真相大白：患者存在 **CF** **TR** 突变+多个系统囊性纤维化相关临床表现（肺部变应性支气管肺曲霉病及肝硬化），最终诊断为**囊性纤维化**。

确诊后治疗

- 肺部炎症：甲强龙30mg qd联合伏立康唑200mg q12h ivgtt×3W。
- 效果：患者咳嗽咳痰症状消失，肺部湿啰音消失，肺部CT病灶明显减少，G试验138.00pg/ml（较前明显下降）。

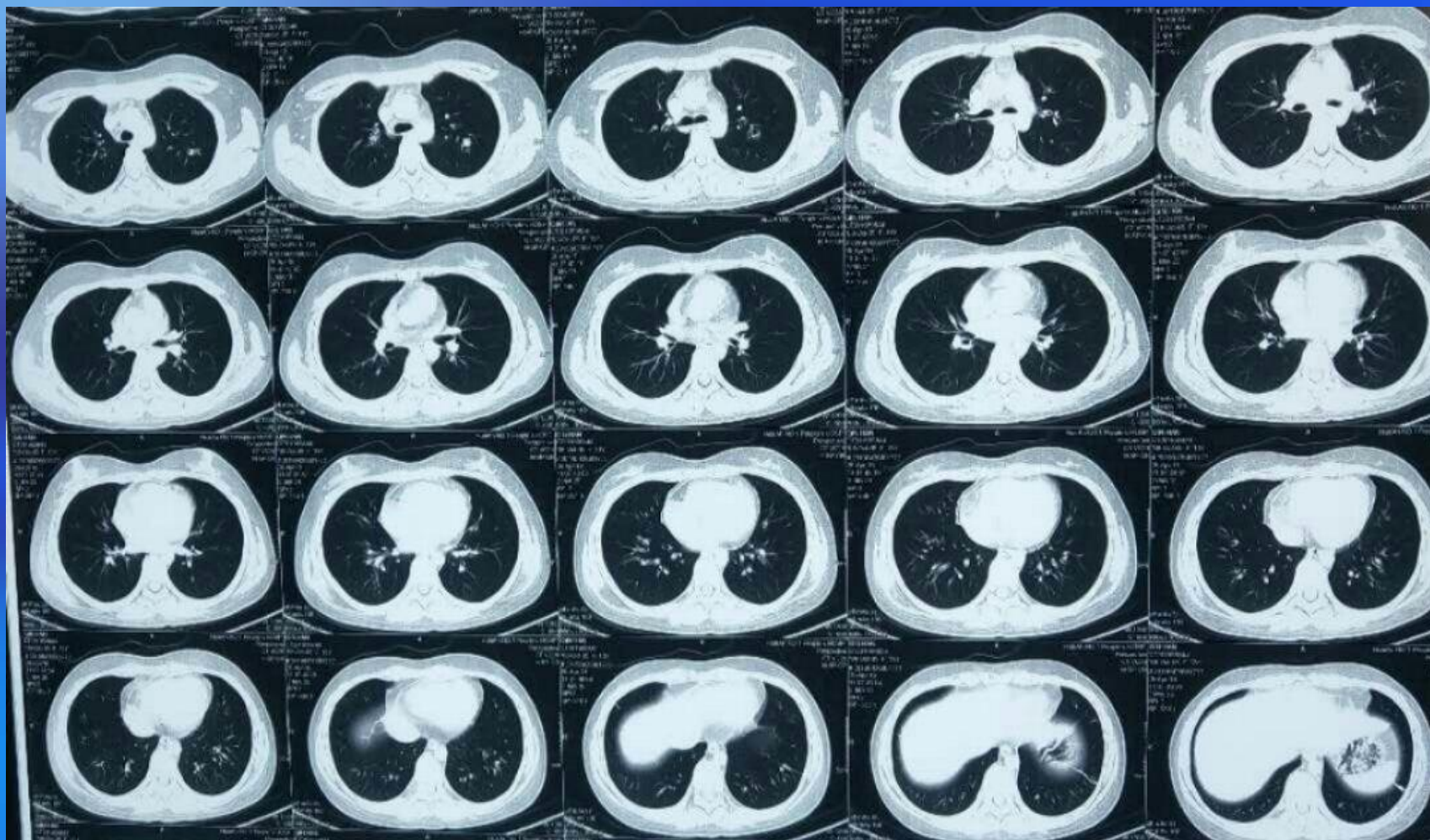
治疗效果

- 03-25病灶较前明显吸收好转



治疗效果

- 04-26病灶较前明显吸收好转



囊性纤维化(cystic fibrosis,CF)

- 由囊性纤维化跨膜传导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*)基因突变致常染色体隐性遗传疾病。
- 白人中*CFTR*基因突变携带占3%，亚洲人发病率估计1/350000。

- CF临床表现为外分泌腺功能紊乱，累及肺脏、胰腺、肝脏、汗腺及生殖系统等多脏器，表现为慢性肺部病变、胰酶缺乏、肝胆疾病、大量出汗及电解质紊乱等。
- 肺部病变：呼吸道粘膜下腺增生，分泌粘稠液，患者咳嗽、咳粘痰，痰咳不净感。并且易并发多种病原菌感染，包括曲霉菌。
- 上呼吸道病变可出现鼻息肉及复发性鼻窦炎。

CF与ABPA相关性

- 囊性纤维化（CF）患者中，变应性支气管肺曲霉病（ABPA）发生率为 1% -15% [1-3]
- ABPA 患者 *CFTR* 基因突变率较对照人群或哮喘患者高 [4] 。

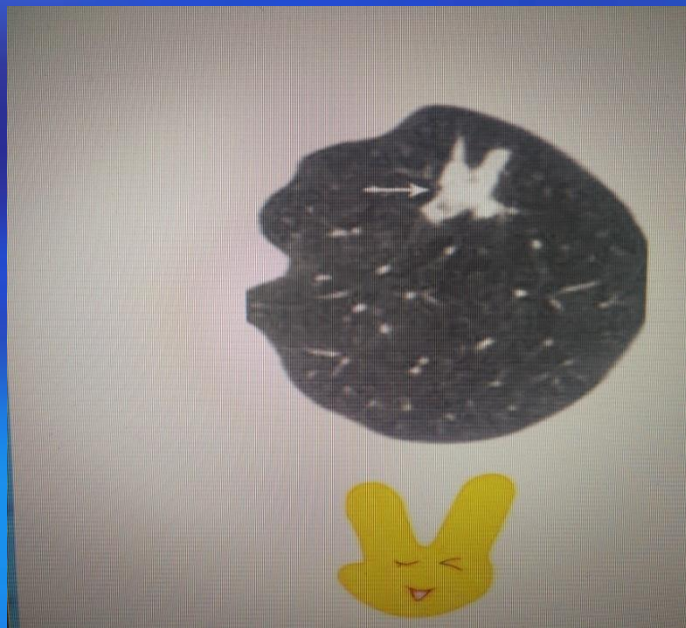
- [1] Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev*, 2006, 7: 67-72.
- [2] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43: 850-873.
- [3] Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, et al. Link between *CFTR* mutations and ABPA: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses*, 2012, 55: 357-365.
- [4] Hogan C, Denning DW. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(6): 682-692.

变应性支气管肺曲霉病（ABPA）

- 好发于哮喘（发生率5.5%-38.5%）及囊性纤维病、 特异性体质（过敏史、鼻炎）
- 机制：曲霉菌高敏反应，气道内真菌定植，持续抗原； I 型及III型超敏反应：IgE和IgG免疫复合物和炎症细胞沉积于支气管粘膜，产生坏死及嗜酸粒细胞浸润及支气管扩张。

■ ABPA的肺部CT表现:

支气管扩张型：中心支气管扩张（内侧2/3），支气管壁增厚“指套状”影：扩张支气管伴粘液栓，密度增高；



CF与肝胆疾病的关系

- 囊性纤维化（CF）可以累及胆管致胆道堵塞，导致30%患者出现无症状肝纤维化，其中2-3%进展为不可逆的多结节性胆汁性肝硬化。
- **囊性纤维化肝病（CFLD）**:法国一项研究随访了1985年后出生、患有胰腺功能不全的3328名CF患者，做预后及危险因素评估，CFLD的发病率每年增加约1%，25岁时达32.2%，重症CFLD只有在5岁以后才增加，30岁时达10%。 [5]
- CFLD危险因素：男性、F508del纯合子、胎粪肠梗阻病史。

CFLD病理表现

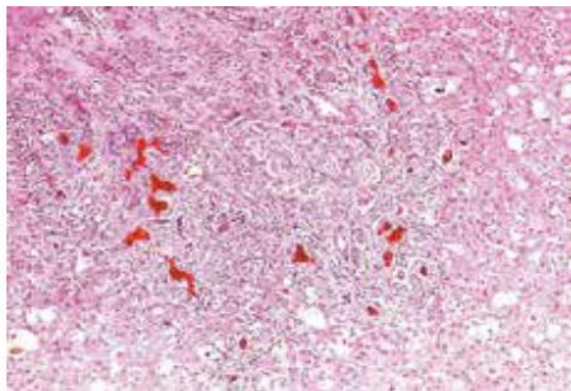


图4.64 囊性纤维化

局灶性胆汁性肝纤维化伴汇管区扩大，细胆管增生、管腔扩张其内充满浓缩胆汁及粉红色无定形物质。囊性纤维化累及肝脏的发生率尚不确定。临床上仅有4%~6%的病患肝脏显著受累表现为门脉高压症。然而，无症状患者中肝功能异常和肝肿大被偶然发现的几率分别达50%和30%。

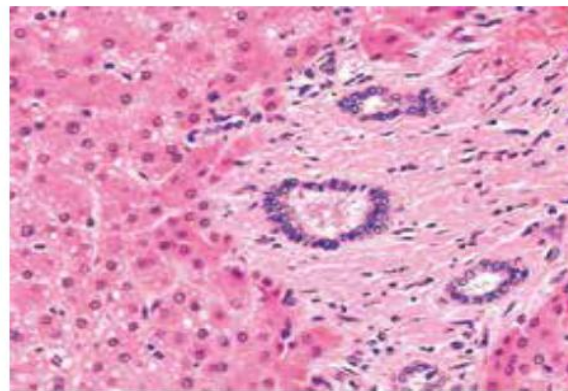


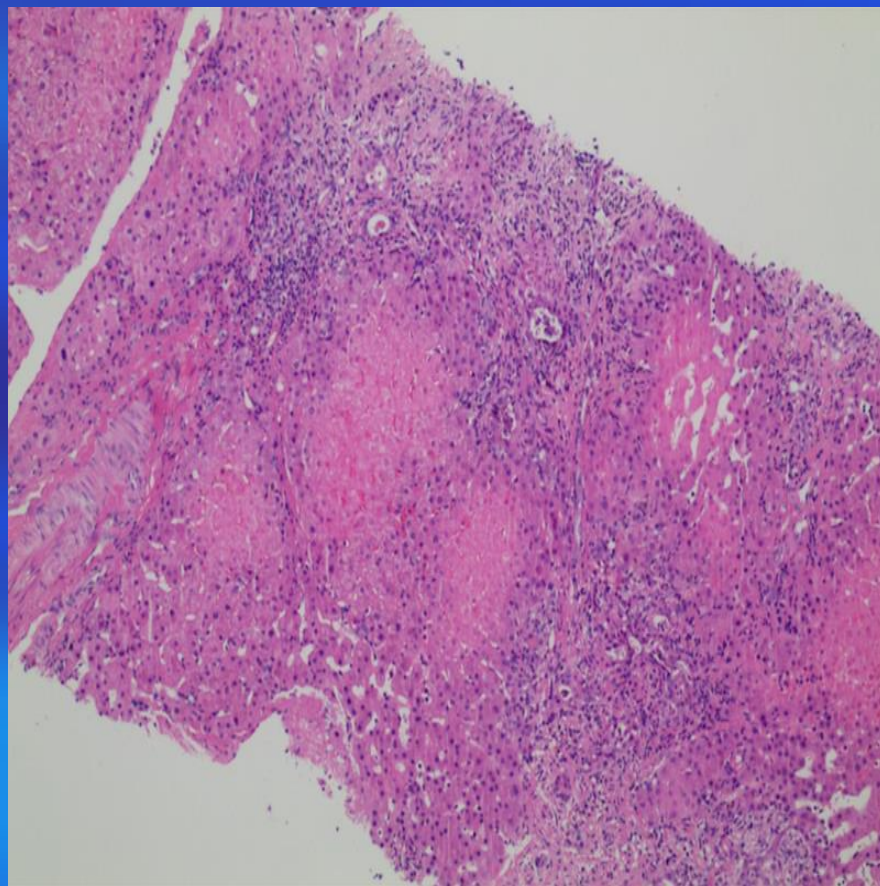
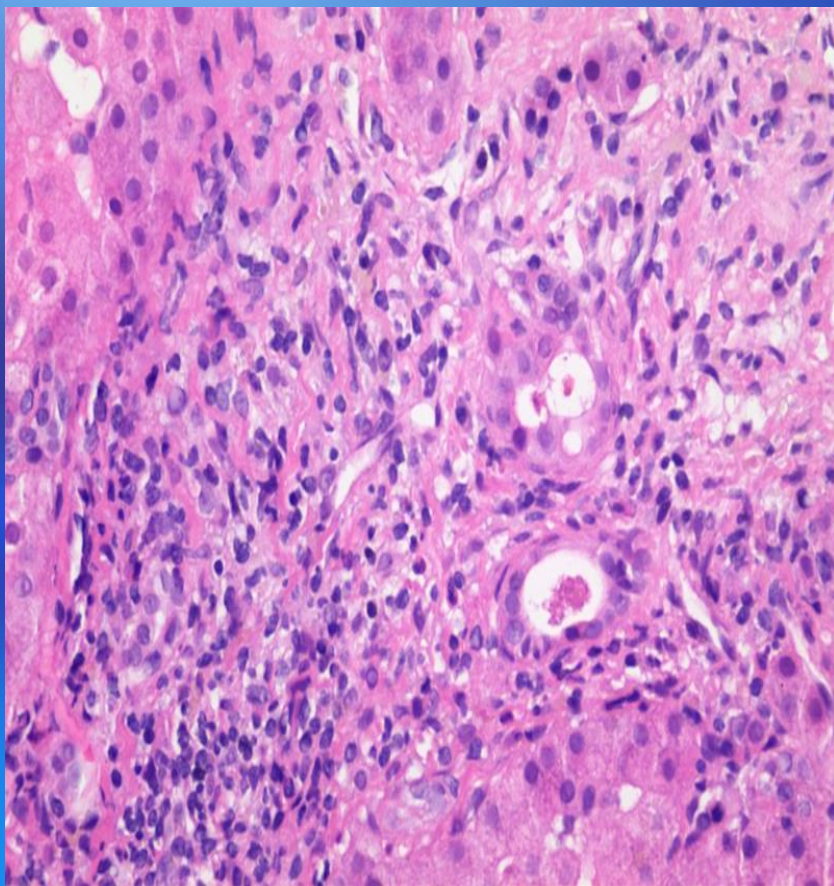
图4.65 囊性纤维化

胆管管腔内出现无定形粉红色分泌物。囊性纤维化的肝脏病理特征包括脂肪变性、局灶性胆汁性纤维化和多小叶性胆汁性肝硬化。20%~60%的病例可见脂肪变性。大泡性脂变常分布于汇管区周围肝细胞，与患者营养状况无关。局灶性胆汁性纤维化发生率10%~72%，是囊肿性纤维化最具特征的病理改变。其特点是汇管区扩大并伴有不同程度的汇管区及其周围纤维化、细胆管反应和慢性炎症。细胆管不规则扩张，内含胆栓及橙色和粉红色为主的无定形物质，通常呈PAS染色阳性，淀粉酶消化后仍阳性（淀粉酶抵抗）。细胆管破裂，管腔内容物溢出导致急性炎症。

引自：《肝脏病理学图解》AME出版
社 杨永峰主译 2018年

CFLD病理表现

胆管中见嗜酸性物质



CF治疗

- 靶向CFTR缺陷的治疗
- Ivacaftor是经美国食品药品监督管理局批准用于治疗CF的药物，目前临床上一批靶向CFTR突变基因治疗新药正在研发中，给CF患者带来了新的希望。



谢谢！