



2022.9

从一例“肝硬化”诊治的启示

首都医科大学附属北京佑安医院
中西医结合中心
李秀惠



目录

01

病例资料

Case data

02

肝硬化病因与诊断要点

Etiology and diagnosis of liver cirrhosis

03

门脉高压症病因、诊断与治疗要点

Etiology, diagnosis and treatment of portal hypertension

04

本例诊治要点

Diagnosis of congenital dyskeratosis



病例资料

X, 男性, 17岁

主因“活动后气喘伴皮肤黏膜
红紫2年余”，脾切除术后，
腹水，来2022-7佑安医院就诊。





1

现病史

PRESENT HISTORY

2020-1, 16岁, 无何诱因气短, 活动后喘促、夜间加重, 皮肤黏膜颜色变红紫, 唇舌、四肢末端为著, 皮肤花斑。运动耐量降低, 紫绀。

多家医院临床诊断: 肝硬化(门脉高压, 脾功能亢进, 侧枝循环形成), 肝内钙化灶, 食管狭窄, 甲癣

就诊回顾:

心内科: 心电图基本正常。

肝病科: 肝功能正常。病毒指标阴性。2020-7肝穿: 肝组织欠清, 局部有肝硬化趋势。淤血性脾肿大。

消化科: 胃镜: 食管胃底静脉曲张, 食管狭窄, 门脉高压性胃病, 十二指肠球部溃疡。

血液科: B型淋巴瘤?

呼吸科: 肺功能: 基本正常。

协和医院: 肝肺综合征、门脉高压原因待查

儿研所: 2020-7, 因血小板 $3 \times 10^9/L$, 行脾切除, 术后服用华法林, 抗凝、护胃、吸氧等。



但是，一年多来，四处就医，2021-11发热，夜间为甚，后全天高热， $T_{\max}40^{\circ}\text{C}$ ；激素治疗近2月。此后偶有低热（ 37.3°C ），腹水，消瘦，气促，皮肤颜色暗粗糙。2022年休学。

肝硬化，到佑安医院中医治疗！



病史回顾：

5岁做了双眼睛白内障手术。

一直膝关节痛。

16岁腹水，血小板低下，脾切术。

16岁开始，反复发热、腹水。

个人史

原籍出生，否认烟酒史，否认毒物接触史。

流行病史

否认乙肝等

婚育史

未婚

家族史

父母体健，非近亲结婚



检查归纳

»» 骨穿:

- 2020-1骨穿: 骨髓增生极度减低, 造血细胞缺乏;
- 2020-4骨穿+活检: 淋巴瘤细胞浸润骨髓, 流式细胞示B型淋巴瘤。骨髓染色体核型分析未见克隆性异常。未见典型骨髓增殖性肿瘤证据。
- 2021-12骨穿: 骨髓增生活跃, 巨核细胞少见, 淋巴细胞数量未见明显增多。病理: 活组织显像提示增生性或组织像。

»» 胃镜:

2021-1: 食管胃底静脉曲张, 食管狭窄, 门脉高压性胃病, 十二指肠球部溃疡。

»» 皮肤活检:

- 2021-1: 皮肤鳞状上皮过度角化, 其内色素细胞数量增多, 真皮浅层血管扩张, 周围少许慢性炎细胞浸润, 并见色素失禁现象。
- 2021-12: 左颈部淋巴结活检: 符合淋巴结反应性增生。
- (PET未见淋巴瘤, 山东省立医院排除淋巴瘤。)



呼吸相关

- 2021-1: 肺功能: 基本正常; 残气量正常, 残总比正常, 重度弥散功能障碍。
- 2020-4 心脏超声-心脏结构大致正常。
- 2022-2: 滨州医学院附院: 肺CTA: 肺动脉主干略增粗。
- 2022-6: 肺动脉CTA较前无著变
- 2022-7佑安医院: 血气分析 (鼻导管吸氧2L/min) : PH 7.428, pCO₂ 31.6mmHg, pO₂ 67.6mmHg。血气分析 (不吸氧) : PH 7.464, pCO₂ 28.3mmHg, pO₂ 43.9mmHg。
- 2022-7佑安医院: 肺功能中度限制性通气功能障碍, 小气道功能异常。弥散量降低, 肺泡弥散量降低。残气量增高, 残气/肺总量%增高。呼吸阻抗正常。最大通气量 (MVV) 68.7%, 通储百分比76.6%。
- 胸部HRCT: 右肺下叶局部隆起样增厚, 双肺血管纹理明显增粗。
- 2021-11 肺首次通过显像、肺灌注显像: 提示存在右到左分流可能性大。



肝脏相关

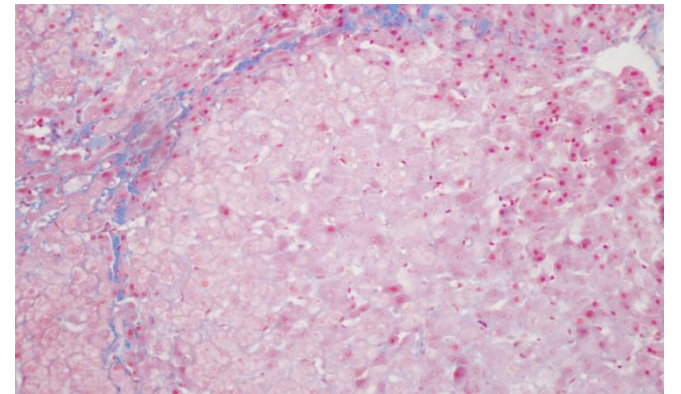
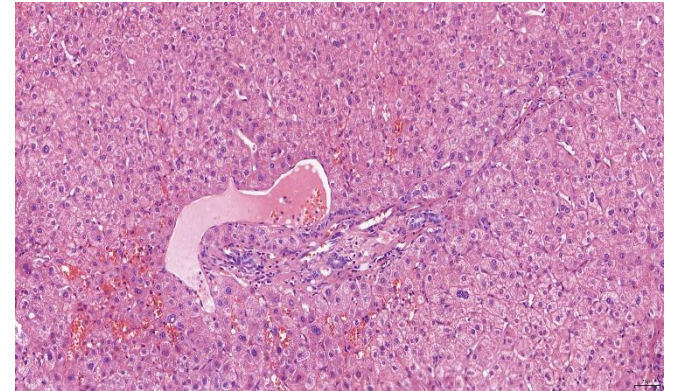
- 门静脉超声（2022-7）：门静脉海绵样变。肠系膜上静脉血栓。肝动脉右支阻力稍增高。肝静脉、双肾动脉血流未见异常。
- 肝胆胰脾超声（2022-7）：脾切术后。门静脉海绵样变。侧支循环形成。弥漫性肝病表现（肝硬化不除外）。肝内胆管稍增宽-请结合临床。胆囊未充盈。腹水微量。
- 腹部增强CT（2022-7）：门静脉高压，门静脉海绵样变，脾切除术后，侧支循环形成。门静脉高压性胆病可能。
- 肝功（2022-6）：AST 41.9U/L，ALT 28.8U/L、TBIL 15umol/L。





肝脏相关

- ❑ 肝穿（2020-4）：穿刺肝组织2条，肝细胞轻度水肿，个别肝细胞核大，可见核内包涵体，汇管区纤维组织增生伴少许慢性炎细胞浸润。
- ❑ 肝穿（2020-7）：肝组织欠清，局部有肝硬化趋势；淤血性脾肿大。
- ❑ 2022.7.23 请我院病理科会诊2020年儿研所肝组织病理片：1、（肝活检）肝内门静脉支口径窄小/闭塞；肝细胞结节性增生；小叶中央区肝窦轻度纤维化。综上所述，符合非硬化性门脉高压症改变，建议结合临床除外继发因素后，考虑特发性门脉高压。2、淤血性脾肿大。





全身影像



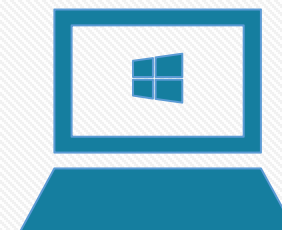
- PET-CT (2020-3) : 左侧上颌窦炎, 双侧颈部棕色脂肪显像, 脾大。未见淋巴瘤。
- 颅脑MRI (2020-7) : 双侧基底节、大脑脚对称性异常信号, 考虑与肝功能异常有关, 双侧上颌窦粘膜稍增厚。



1 住院综合情况

GENERAL CONDITION

2022. 7. 13



查体：营养不良，周身皮肤色素沉着，部分皮肤点状色素脱失。指甲、足趾甲变厚，部分损毁。口腔可见点状白斑。心律齐、心率快，肺（-），肝脏正常，腹部平坦，腹水征（-），NS(-).





入院诊断：

肝硬化原因未明

门脉高压症

肝肺综合征

食管胃底静脉曲张

食管狭窄

脾切除术后

先天性角化不良？

周围神经病变？



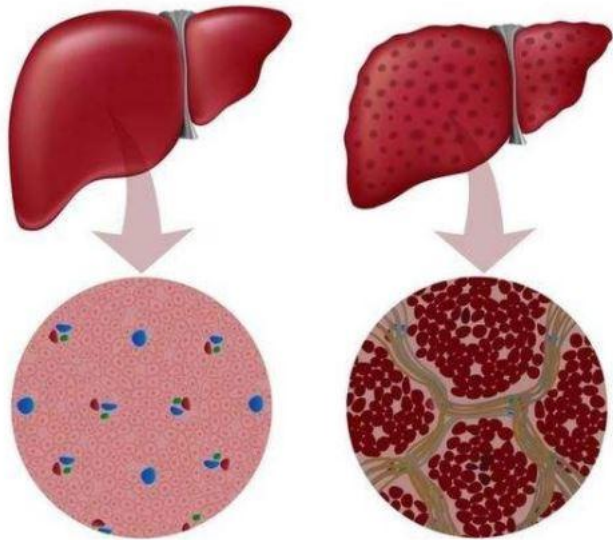


2022-7-15 MDT

门脉高压症、肝硬化病因？

下一步治疗方案？





肝硬化是各种慢性肝病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段。



肝硬化的常见病因

肝炎病毒感染

慢性乙型肝炎、丙型肝炎

酒精性肝病

非酒精性脂肪性肝病

药物或化学毒物

对乙酰氨基酚、抗结核药物(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等)、抗肿瘤化疗药物、部分中草药(雷公藤、何首乌、土三七等)、抗风湿病药物等

毒草、四氯化碳等

寄生虫感染

血吸虫病、华支睾吸虫病等

遗传、代谢性疾病

血色病、肝豆状核变性、肝淀粉样变、 α -抗胰蛋白酶缺乏、糖原累积症、半乳糖血症、高酪氨酸血症、肝性卟啉病

循环障碍

布-加综合征、右心衰竭

自身免疫性肝病

原发性胆汁性肝硬化(原发性胆汁性胆管炎)、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎

隐源性肝硬化



肝硬化诊断要点

- 肝硬化的诊断需综合考虑病因、病史、临床表现、并发症、治疗过程、检验、影像学及组织学等检查。
- 临床可分为代偿期、失代偿期、再代偿期及肝硬化逆转。



肝硬化诊断要点

代偿期肝硬化的诊断（具备下列四条之一）：

- (1)肝组织学符合肝硬化的标准；
- (2)内镜食管胃或消化道异位静脉曲张，除外非肝硬化性门静脉高压；
- (3)B超、LSM或CT等影像学检查提示肝硬化或门静脉高压；
- (4)无组织学、内镜或影像学检查者需符合以下4条中2条：
 - ① $PLT < 100 \times 10^9 / L$ ，无其他原因可解释；
 - ② $ALB < 35 \text{ g} / L$ ，排除营养不良或肾脏疾病等；
 - ③ $1NR > 1.3$ 或PT延长(停用溶栓或抗凝药7 d以上)；
 - ④ AST / PLT 比率指数(APRI) > 2 。

[1].肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019(11):846-865.



肝硬化诊断要点

失代偿期肝硬化的诊断：

- (1)具备肝硬化的诊断依据；
- (2)出现门静脉高压相关并发症：如腹水、食管胃静脉曲张破裂出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征等。



肝硬化诊断要点

肝硬化再代偿和/或逆转：

- 对失代偿肝硬化再代偿的定义仍不明确，存在争论。
- 肝硬化患者出现失代偿后，由于病因有效控制、并发症有效治疗或预防等，可在较长时间内(至少1年)不再出现肝硬化失代偿事件(腹水、消化道出血、肝性脑病等)，但仍可存在代偿期肝硬化的临床与实验室检查特点，被认为“再代偿”。



□ 门脉高压症

门静脉压力持续升高,
门静脉压力梯度
(PPG) > 6mmHg
或肝静脉压力梯度
(HVPG) >
5mmHg且伴有门体
侧支循环形成。

肝硬化

肝源性

肝实质病变

- 酒精性肝病
- 免疫性肝病
- 药物性肝病
- 乙肝肝硬化

肝血管病变

- 肝小静脉闭塞症
- 布加综合征

肝后性

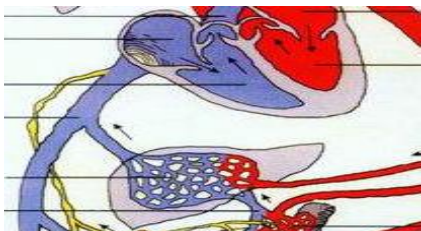
下腔静脉阻塞性疾病

- 布加综合征

心源性肝淤血

- 心脏实质功能不全
- 心包疾病

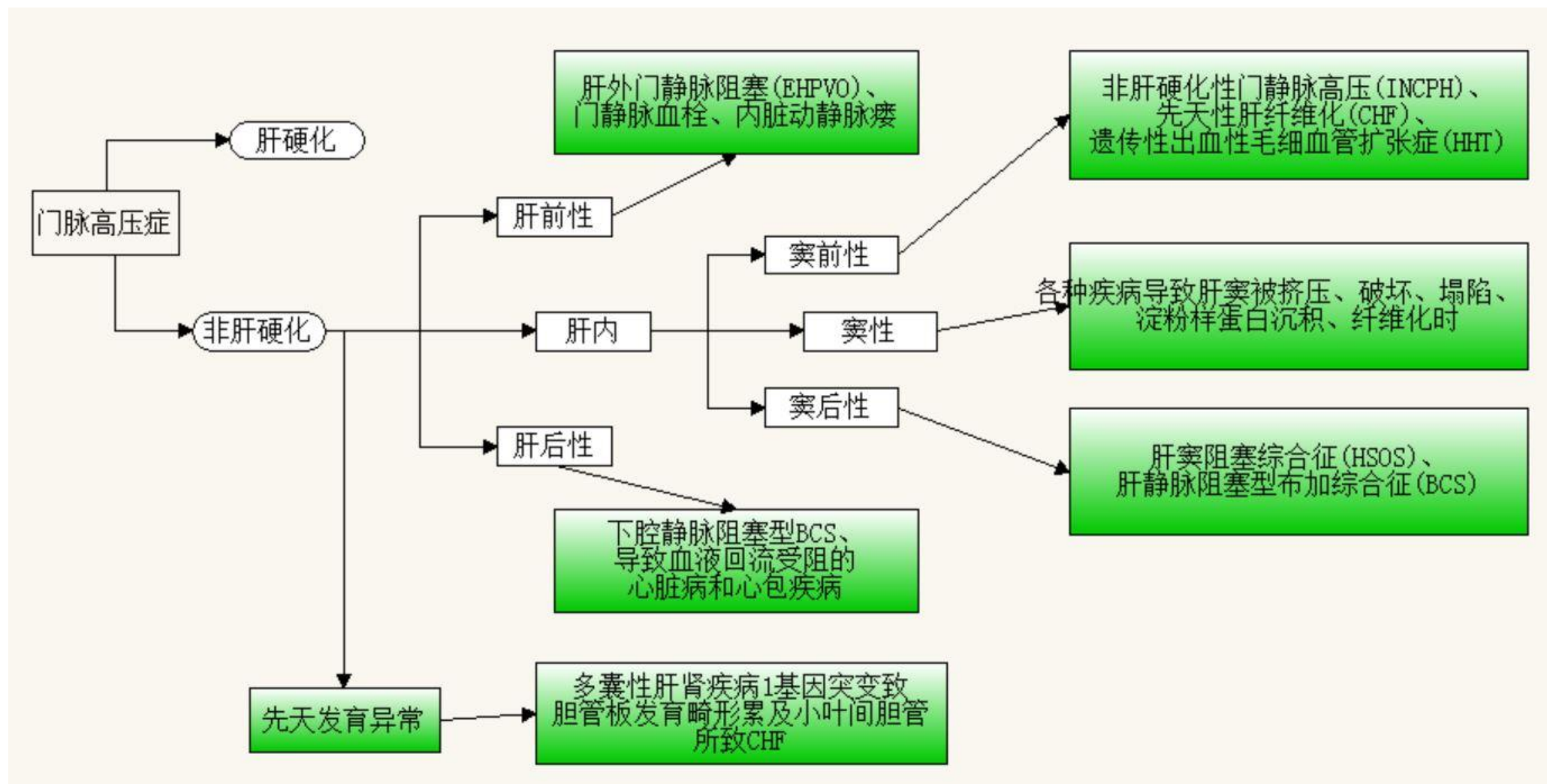
- 心功能不全





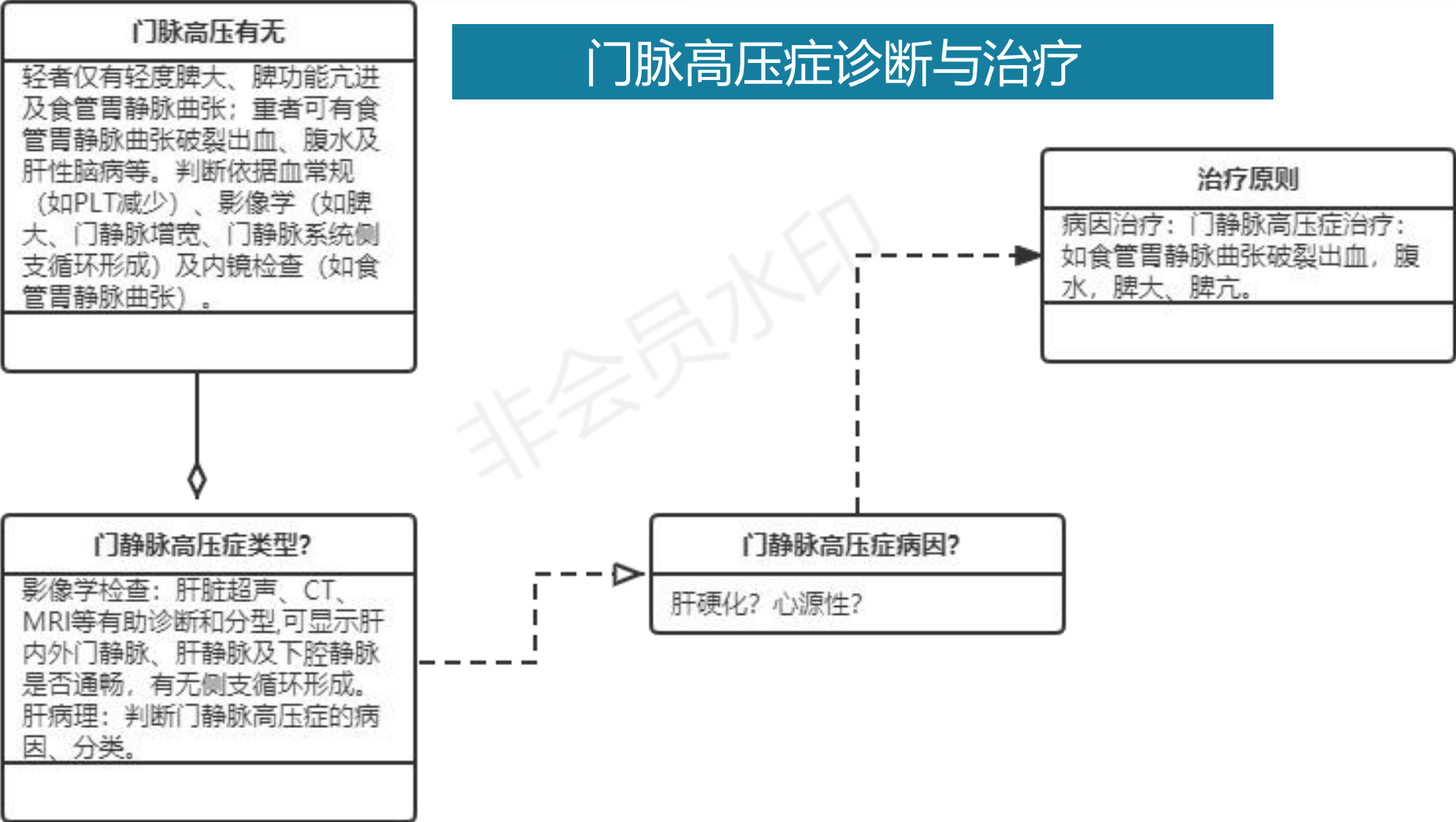
3 门脉高压症

ANALYSIS & DISCUSSION





门脉高压症诊断与治疗

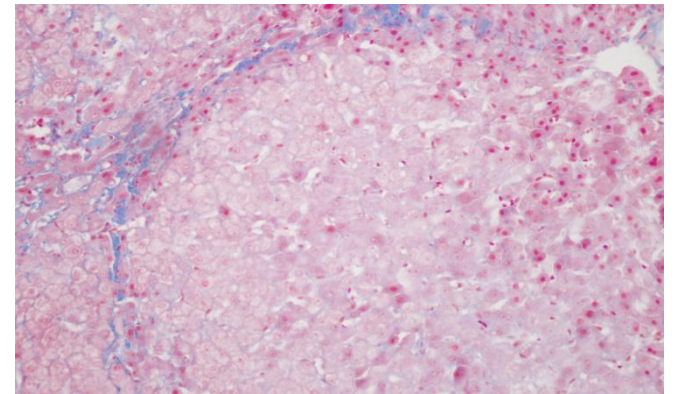
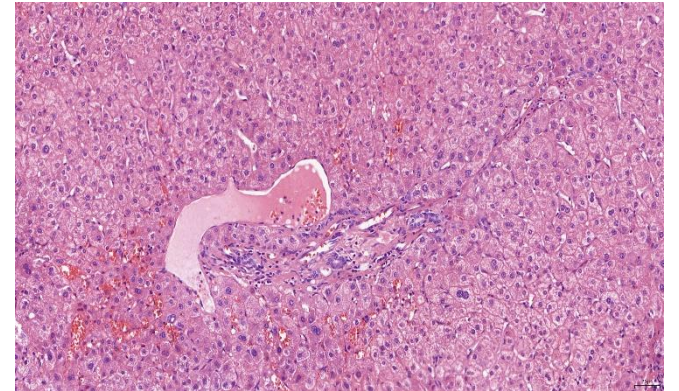


本病例有脾大、脾亢、腹水、食管胃底静脉曲张，食管狭窄，门脉高压性胃病



肝脏相关

- ❑ 肝穿（2020-4）：穿刺肝组织2条，肝细胞轻度水肿，个别肝细胞核大，可见核内包涵体，汇管区纤维组织增生伴少许慢性炎细胞浸润。
- ❑ 肝穿（2020-7）：肝组织欠清，局部有肝硬化趋势；淤血性脾肿大。
- ❑ 2022.7.23 佑安医院病理科会诊2020年儿研所肝组织病理片：
 - 1、（肝活检）肝内门静脉支口径窄小/闭塞；肝细胞结节性增生；小叶中央区肝窦轻度纤维化。综上所述，符合非硬化性门脉高压症改变，建议结合临床除外继发因素后，考虑特发性门脉高压。
 - 2、淤血性脾肿大。





特发性门脉高压症（idiopathic portal hypertension, IPH）诊断标准

- ❑ IPH史上病名：
 - 班替氏综合征（Banti's syndrome）
 - 班替氏病（Banti's disease）
 - 良性肝内门脉高压（benign intrahepatic portal hypertension）
 - 肝门静脉硬化症（hepatoportal sclerosis）
 - 非硬化性门静脉纤维化或非硬化性门脉高压症（non-cirrhotic portal fibrosis, NCPF）

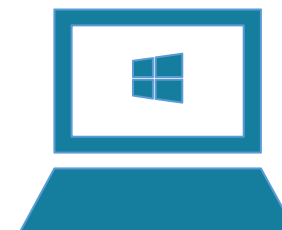
- ❑ EASL指南上的诊断标准：
 - ❑ 1. 门脉高压的临床症状（以下任何一个）：脾大/脾亢、食管静脉曲张、非肿瘤性腹水、肝静脉压力梯度轻度升高、门体侧支循环形成。
 - ❑ 2. 肝组织活检除外硬化。
 - ❑ 3. 除外可能导致肝硬化或非硬化性门脉高压的慢性肝病：慢性乙型/丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝炎/酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、遗传性血色病、肝豆状核变性、原发性胆汁性胆管炎。
 - ❑ 4. 除外可能导致非硬化性门脉高压的疾病：遗传性肝纤维化、结节病、血吸虫病。
 - ❑ 5. 多普勒超声或CT证实门静脉及肝静脉通畅。



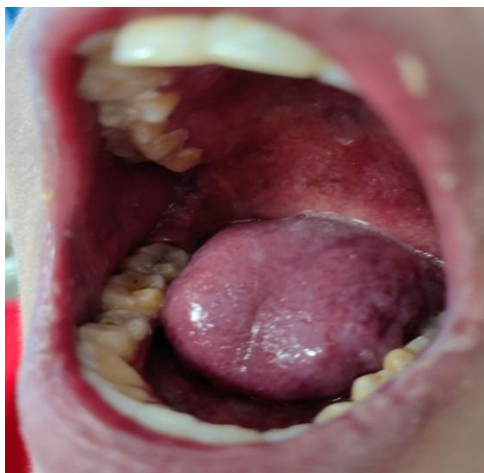
1 本病例临床特征再判读

2022. 7. 13

GENERAL CONDITION



查体：营养不良，周身皮肤色素沉着，部分皮肤点状色素脱失。指甲、足趾甲变厚，部分损毁。口腔可见点状白斑。心律齐、心率快，肺（-），肝脏正常，腹部平坦，腹水征（-），NS(-).





基因检测

2020-7-16协和基因检测：该样本未检测到与案例表型相关的致病性变异。

2022-1-4山东大学齐鲁医院：该样本在常染色体隐性先天性角化不良2型（AR）相关基因NHP2存在两处杂合变异。

SNV及InDel扩展报告内容

该扩展报告内容为ACMG SF v2.0 (Kalia et al., 2017)推荐报导的59个基因，经Enliven®变异位点注释解读系统注释，对遗传模式、人群频率过滤，未发现致病及可能致病性位点，结果仅供临床参考。

59个基因列表

ACTA2	ACTC1	APC	APOB	ATP7B	BMPRIA	BRCA1	BRCA2
CACNA1S	COL3A1	DSC2	DSG2	DSP	FBN1	GLA	KCNH2
KCNQ1	LDLR	LMNA	MEN1	MLH1	MSH2	MSH6	MUTYH
MYBPC3	MYH11	MYH7	MYL2	MYL3	NF2	OTC	PCSK9
PKP2	PMS2	PRKAG2	PTEN	RB1	RET	RYR1	RYR2
SCN5A	SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD	SMAD3	SMAD4	STK11
TGFBR1	TGFBR2	TMEM43	TNNI3	TNNT2	TP53	TPM1	TSC1
TSC2	VHL	WT1					

四、详细检测结果解读

NHP2基因与常染色体隐性先天性角化不良2型(AR)相关，报道为常染色体隐性遗传（AR），理论上必须在两条等位染色体上同时出现致病性变异才有可能致病（纯合或复合杂合变异致病）。

该样本在此基因发现两处杂合变异：c.265G>A（p.E89K），HGMDpro数据库报道情况：变异位点c.265G>A未见报道。c.110C>G（p.P37R），HGMDpro数据库报道情况：变异位点c.110C>G未见报道。家系验证结果显示此双杂合变异分别来自于其父母，为复合杂合变异。

根据ACMG指南，c.265G>A可评级为临床意义未明变异（PM2_Supporting：正常人群变异数据库低频变异）。c.110C>G可评级为临床意义未明变异（PM2_Supporting：正常人群变异数据库未见报道）。请结合临床进一步分析。

疾病介绍：

先天性角化病是端粒维持缺陷引起的多系统疾病，临床表现包括粘膜皮肤异常，骨髓衰竭，对癌症的易感性增加，以及其他可变的临床特征。



先天性角化不良

- 先天性角化不良 (dyskeratosis congenita, DC) 是一种经典的短端粒综合征，以皮肤黏膜异常、进行性骨髓衰竭和高恶性肿瘤风险为特征。
- 发生率约为 1/100 万，男性多见，儿童期及成人期均可发病。
- 典型DC为具有1种及以上典型皮肤黏膜三联征：**皮肤网状色素沉着、指（趾）甲营养不良、口腔黏膜白斑。**





诊断标准:

满足以下标准中 1 条即可诊断为 DC:

- (1) 具有典型的皮肤黏膜三联征;
- (2) 具有典型皮肤黏膜三联征中 1 个表现+骨髓衰竭+2 个 DC 的除皮肤黏膜三联征之外的其他表现;
- (3) 表现为 AA、MDS 或肺纤维化的患者具有特征性基因突变;
- (4) 具有 4 个或以上的 HoyeraalHreidarsson 综合征表现 (生长迟缓、发育延迟、小头畸形、骨髓衰竭、免疫缺陷、小脑发育不全) ;
- (5) 具有 2 个或以上 DC 的表现+短端粒 (<年龄校正后第1百分位) 。

具有早发癌症、造血系统疾病 (一系或者多系血细胞减少、MDS、白血病等)、肺疾病 (肺间质疾病、肺纤维化等)、**肝疾病 (肝硬化、肝细胞结节性增生等)** 家族史可为诊断DC提供参考。

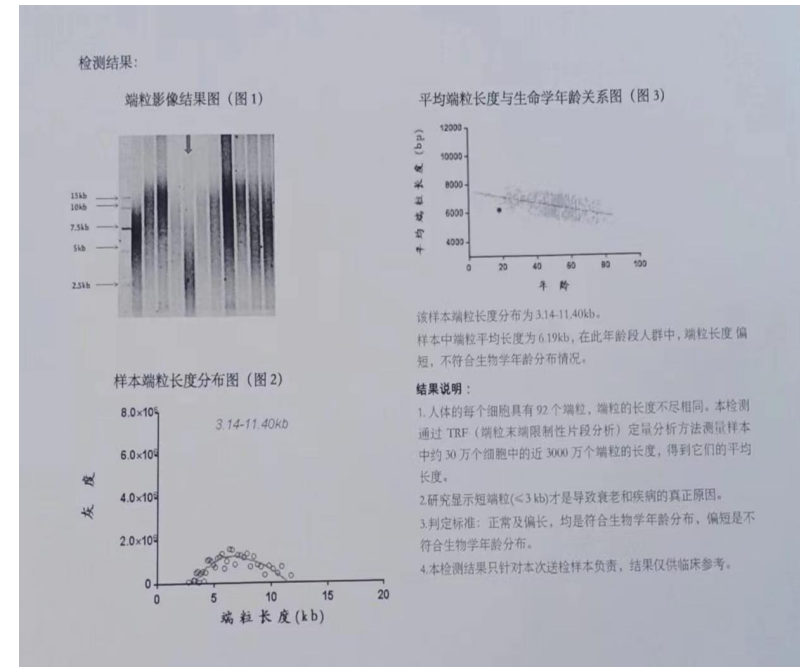


1 进一步检查

PRESENT HISTORY

实验室检查

□ 端粒长度检验 (2022-7-23) :
该样本中端粒平均长度为6.19kb, 在此年龄段中偏短, 不符合生物学年龄分布情况。



确定诊断: 先天性角化不良2型



4 先天性角化不良

ANALYSIS & DISCUSSION

治疗:

雄激素与造血肝细胞移植。

文献报道：DC患者移植后，肺纤维化、肝硬化、非肝硬化性门脉高压、消化道出血、肺动静脉畸形、胃肠道疾病、血管并发症、骨质疏松、恶性肿瘤等并发症发生率更高。

目前患者用药:





最终诊断：

先天性角化不良

特发性非硬化性门脉高压症

食管胃底静脉曲张

食管狭窄

脾切除术后

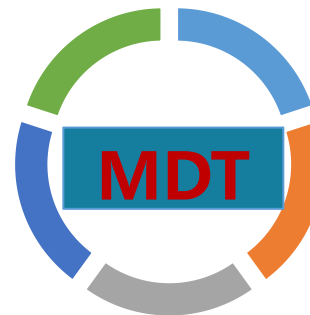
周围神经病变





总结

- 1、多学科会诊可以极大限度的提高疑难病的诊断效率，交叉学科学习对复合型人才培养有积极的作用。
- 2、临床诊断是个复杂的过程，没有特征性的体征、症状出现之前，容易被漏诊。临床工作要围绕病人实际，反复临床、反复检验、反复证实。应注意形成完整的证据链，谨慎看待孤证。
- 3、门脉高压形成的原因复杂多样，先天性角化不良亦可导致特发性非硬化性门脉高压，临床诊断中应注意拓展思路，尤其面对疑难肝病诊疗时，应考虑到DC的诊断，以免误诊漏诊。





请各位专家指导诊疗！

