

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.19.027

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230621.1707.002\(2023-06-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230621.1707.002(2023-06-21))

合并肝炎肝硬化的复发难治性霍奇金淋巴瘤 1 例诊治报道*

王静¹, 向茜茜², 陈静¹, 刘慧敏^{1△}, 毛青¹

[1. 陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军感染病研究所/重庆市感染病研究重点实验室, 重庆 400038; 2. 陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院血液科, 重庆 400038]

[关键词] 不明原因肝病; 肝炎肝硬化; 复发难治性淋巴瘤; PD-1 单抗; 多学科会诊

[中图分类号] R733

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2023)19-3033-04

肝功能异常在临床各科室均较常见, 相关诊治是非肝病专科医师面临的挑战。一方面, 各科基础疾病的存在使肝功能异常的原因多而复杂, 增加其分析难度; 另一方面, 肝功能异常对基础疾病的治疗存在无形阻碍, 治疗方案的精准度要求更高。病毒、酒精、药物、脂肪肝、自身免疫、遗传代谢等因素均是引起肝功能异常的常见原因^[1]。针对肝功能异常原因的筛查、病史细节的分析、症状体征的询查及检验检查的完善均较关键。文献报道, 仍有约 5%~10% 不能明确原因^[2]。肝脏病理活检对明确诊断有进一步帮助, 但仍需与病史特征相结合, 才能避免误诊、漏诊。本报告 1 例发生在复发难治性霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)基础上的肝功能异常, 并对肝功能异常原因及其对原发病诊治的影响进行综合分析。本研究患者已签署知情同意书。

1 临床资料

患者男性, 36 岁, 以“发现淋巴结增大 5 年”为主诉。否认既往肝病、自身免疫性疾病、类风湿病等慢性基础疾病, 个人史无特殊。2016 年 5 月开始出现右颈部及腋窝淋巴结肿大, 伴乏力、发热、咳嗽、盗汗, 右侧颈部淋巴结活检术后病理诊断为“经典型 HL-混合细胞型 III 期 B 组”。2016 年 6 月开始行 ABVD 方案(长春新碱 2 mg 第 1、15 天; 吡柔比星 40 mg 第 1、15 天; 博来霉素 15 mg 第 1、15 天; 达卡巴嗪 0.4 g 第 1、15 天)化疗 6 个疗程。2016 年 12 月行增强 CT 提示淋巴结缩小, 疗效评估完全缓解(complete remission, CR)。随后如约定期复查, 发现淋巴结增大、腹胀、肝脾占位。2018 年 5 月行 ICE 方案(依托泊苷 0.16 g; 卡铂 600 mg; 异环磷酰胺 8.0 g)化疗 6 个疗程。2018 年 10 月行 PET/CT 提示右侧腋窝、腹主动脉旁多发淋巴结肿大, PDG 代谢增高倾向于淋巴瘤浸润, 多维尔评分 4 分, 疗效评估 CR。随后如约定期复查, 发现淋巴结再次增大、腹胀、腹痛伴消瘦。2021 年 5 月患

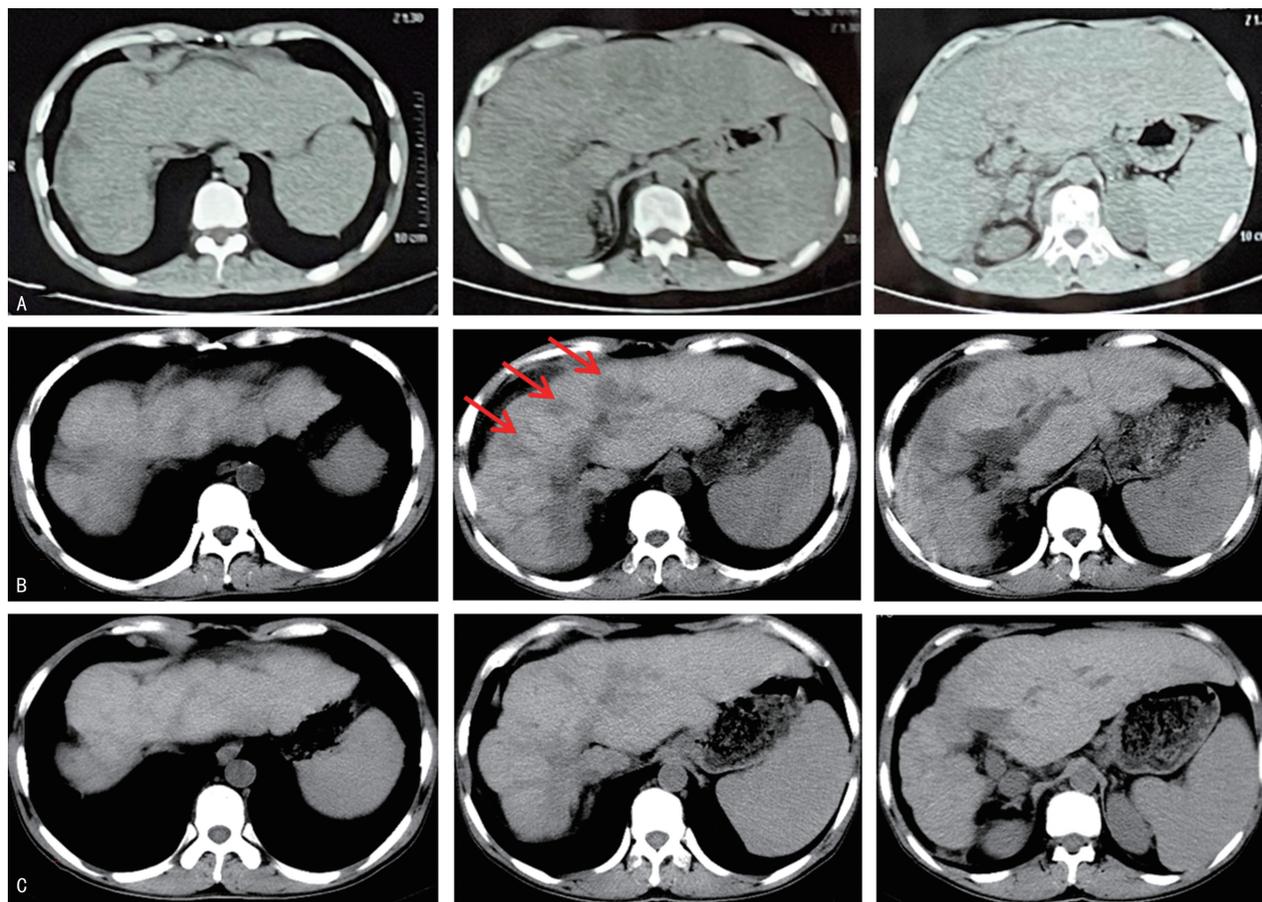
者于陆军军医大学第二附属医院血液科就诊, 行左颈部淋巴结活检提示经典 HL-混合细胞型。PET/CT 提示双侧锁骨上窝、纵隔、右侧腋窝、双肺门、腹腔及腹膜后多发淋巴结肿大, 双肺内高密度影, 肝脏形态比例失调, 肝脏、脾脏多发结节状低密度影, 腰椎椎体骨质密度增高并局部骨质破坏, 上述均 FDG 代谢增高, 考虑淋巴瘤及浸润。诊断为“经典 HL-混合细胞型(复发难治性)分期 IV 期”。期间患者于 2021 年 5 月 9 日陆军军医大学第一附属医院肝病中心就诊, 发现肝功能异常[碱性磷酸酶(ALP)800.8 IU/L、谷氨酰转氨酶(GGT)829.4 IU/L]。2021 年 5 月 17 日、2021 年 6 月 7 日分别于陆军军医大学第二附属医院血液科行两周期程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)单抗(卡瑞利珠单抗)+DHAP 方案(顺铂 120 mg; 阿糖胞苷 5 g; 地塞米松 20 mg, 4 d)化疗。2021 年 6 月 29 日继续单用 PD-1 单抗维持治疗。期间于 2021 年 6 月 2 日、2021 年 7 月 1 日先后两次复查腹部 CT 均提示多个淋巴结较前缩小, 肝硬化, 脾大, 见图 1。2021 年 7 月 12 日行 PET/CT 提示双侧颈部、右侧锁骨上窝、双侧腋窝、纵隔、右侧心膈角区、右侧膈脚后间隙、腹主动脉周围、双侧血管旁、双侧腹股沟区多发淋巴结影, 部分 FDG 摄取轻度增高; 肝脏、脾脏未见异常 FDG 取增高灶; 以上均提示肿瘤活性受抑制, 多维尔评分 2 分; 肝硬化, 脾大, 慢性胆囊炎。疗效评估完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR)。下一步治疗, 血液科拟行“自体干细胞移植”争取“淋巴瘤”治愈。进一步对肝脏情况进行评估, 胃镜提示食管未见静脉曲张。2021 年 7 月 19 日肝穿刺活检术, 肝组织病理活检结果提示活动性肝硬化, 中度炎症, 改良 Scheuer 评分: G3S4; 多灶间质淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润, 个别细胞核增大, 未见典型淋巴瘤组织学改变, 见图 2。诊断“肝炎肝硬化”明确。陆军军医大学第二附属医院血液科邀请该院

* 基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX10203201-006)。 作者简介: 王静(1990-), 住院医师, 硕士, 主要从事肝病方面的研究。

△ 通信作者, E-mail: Liuhuimin_412@sina.cn。

影像科、药剂科,以及陆军军医大学第一附属医院肝病中心进行多学科会诊(multiple disciplinary team, MDT)。围绕肝病的诱因、程度,以及对下一步诊治的影响,展开讨论。考虑:(1)淋巴瘤肝脏浸润、药物性肝损伤可能同时存在,均是导致肝炎肝硬化的原因;(2)积极治疗肿瘤,持续改善肝内胆汁淤积,避免使用肝损大的药物;(3)定期监测肝功能,动态评估病情。

治疗方面,2021 年 8 月 7 日给予 PD-1 单抗+DHAP 方案动员并采集自体造血干细胞;2021 年 10 月自体移植后造血顺利重建,重建后予以 PD-1 单抗维持治疗。在此期间,同时使用“熊去氧胆酸胶囊、谷胱甘肽”保肝,定期监测肝功能(表 1),顺利完成自体外周造血干细胞移植。出院后门诊定期复查,GGT、ALP 下降,安全渡过移植重建,转归良好,恢复可。



A:2021 年 5 月 5 日 CT 图;B:2021 年 6 月 2 日 CT 图;C:2021 年 7 月 1 日 CT 图;箭头示多个淋巴结较前缩小,肝硬化,脾大。

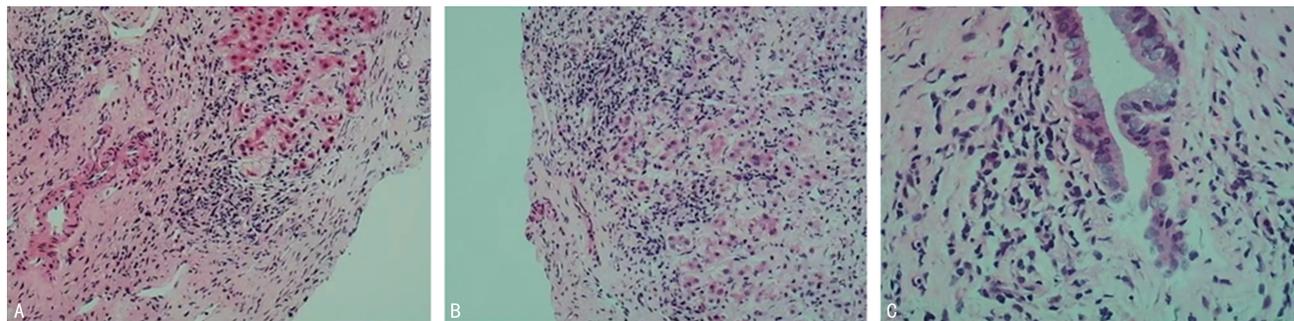
图 1 不同时间点的肝脏 CT 形态图

表 1 肝功能随访情况

时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	GGT(IU/L)	ALP(IU/L)	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	直接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)
2021 年 5 月 9 日	17.9	22.4	829.4	800.8	21.6	8.0
2021 年 5 月 17 日	36.6	45.9	611.4	473.52	11.5	4.2
2021 年 6 月 12 日	36.1	31.1	353.97	289.6	14.4	4.3
2021 年 6 月 17 日	29.1	32.4	782.9	425.8	11.9	2.8
2021 年 6 月 30 日	25.6	23.3	768.8	422.0	11.9	3.2
2021 年 7 月 17 日	37.3	36.8	536.1	230.4	10.4	2.4
2021 年 8 月 12 日	41.5	22.8	349.2	169.4	10.3	3.1
2021 年 9 月 24 日	26.7	18.9	156.4	181.2	13.1	2.0
2021 年 10 月 21 日	109.4	47.8	297.8	125.3	12.8	3.3
2021 年 12 月 7 日	40.1	24.9	151.7	143.5	17.1	4.2

续表 1 肝功能随访情况

时间	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	GGT(IU/L)	ALP(IU/L)	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	直接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)
2022 年 1 月 4 日	43.3	29.8	176.5	144.9	11.2	3.0
2022 年 2 月 14 日	23.0	16.8	143.6	178.0	9.9	2.3
2022 年 3 月 14 日	27.0	18.3	160.4	168.7	13.1	2.8



A:纤维组织增生,多量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞[苏木精-伊红(HE)染色,200 \times];B:灶性淋巴细胞聚集(HE 染色,200 \times);C:胆管上皮黏液细胞化生,周围淋巴细胞浸润(HE 染色,400 \times)。

图 2 肝组织病理活检图

2 讨 论

复习淋巴瘤肝脏浸润影像学特点^[3],非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)形成肝占位的超声及 CT 表现以多发性小病灶最为多见,单发病灶次之,弥漫性病灶最为少见。病理类型以弥漫大 B 细胞淋巴瘤为主,滤泡型淋巴瘤次之。而 HL 的发病率及肝脏占位发生率均明显低于 NHL。NHL 与 HL 肝脏占位的 CT 及彩色多普勒超声表现类似。超声常表现为低回声的圆形、类圆形或椭圆形肿块,亦可表现为高回声、混合回声或等回声。CT 多表现为低密度肿块,大部分肿块体积偏小、形态规则,少数可不规则;肝脏淋巴瘤为乏血供肿瘤,CT 增强多呈轻度强化。超声和 CT 以无创、高效、可重复性好被推荐为恶性血液病肝脏浸润的诊断标准之一^[4]。查看该患者 2021 年 5 月 5 日 CT 片已有肝硬化改变,肝脏有多发结节影,结合增强 CT 考虑肿瘤侵犯,后续 2021 年 6 月 2 日、2021 年 7 月 1 日定期复查的 CT 经化疗后肝脏占位逐渐消失,但肝硬化的表现仍持续存在。

不明原因肝病是指通过常规的临床、实验室及组织学筛查,仍无法解释原因的一类肝脏疾病。据报道,约 5.4% 的肝病患者病因不明,其中 5%~30% 已进展为肝硬化,3%~14% 在等待肝移植^[3]。临床中往往涉及跨学科问题的挑战。(1)需尽快判断引起肝病的诱因,矛盾的集中在区分是原发病累积肝脏受损,还是化疗药物引起的肝损伤。不同的判断导致相反的治疗方向,可能结局迥异。按时间顺序反复梳理病史,分析药物与肝病的因果关系是关键。(2)评估肝病的轻重程度,精选治疗方案,为下一步诊疗打下基础。本例“经典 HL-混合细胞型(复发难治性)”病例在诊治过程中发现肝功能异常、肝硬化,给进一步

诊治带来了困扰。恶性淋巴瘤是起源于淋巴组织和造血系统的恶性肿瘤,全身器官均可受累,累积肝脏较为常见^[5-6]。该患者早期影像学,及治疗后病灶的消失,均支持早期肿瘤对肝脏的浸润。但是,后期肝硬化的表现仍持续存在,单用肿瘤的局部累积不足以解释该患者肝病的情况。肝脏组织病理检查可以直接观察肝脏组织结构,明确病变性质、确定损伤程度,被誉为肝病诊断的“金标准”^[2]。该患者化疗后(2021 年 7 月 19 日)行肝穿刺活检术,病理提示嗜酸性粒细胞浸润,未见典型淋巴瘤组织学改变。故考虑早期肝脏除存在恶性淋巴瘤浸润外,也怀疑存在药物性肝损伤。因此,首先需筛查前期化疗方案中导致药物性肝损伤的可疑药物,特别是近 3 个月的用药^[7];其次需警惕下一步化疗方案及自体骨髓干细胞移植引起肝功能受损的潜在风险。评估目前肝损伤的程度,辅助优选下一步诊疗方案。该患者肝功能 GGT、ALP 增高,提示肝内胆淤积症^[8];转氨酶及胆红素正常,无胃底食管静脉曲张,Child-Pugh 评分 A 级,故考虑肝功能轻/中度受损,肝硬化代偿,适当给予“熊去氧胆酸”治疗,肝脏可以耐受肝毒性较小的化疗方案,定期检测肝功能,必要时调整治疗方案。

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)全球肝病死亡原因的第 5 位,我国普通人群 DILI 年发生率 $\geq 23.80/10$ 万^[4],除传统中药/草药和膳食补充剂,抗结核药、抗肿瘤药、免疫调节剂和抗菌药物等均可能诱发。DILI 可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型和肝血管损伤型 4 个类型^[4]。没有检查能证明具体的药物损伤肝脏,排除其他肝损伤原因对于诊断 DILI 至关重要,Roussel Uclaf 因果关系评估量表作为正式评估药物与肝损伤之间因果关系的首选

方法。治疗上,应及时停用可疑肝损伤药物、根据 DILI 类型选用保肝药物、重症必要时选择肝移植^[9-10]。该患者否认既往肝病病史,为治疗 HL,先后使用了 ABVD、ICE 及 PD-1 方案化疗。根据用药先后顺序与肝病因果关系,ICE 方案中的依托泊苷、卡铂、异环磷酰胺为重点可疑药物。但是,根据国家医学中心数据库治疗方案相关性分析,ICE 方案为 C~D 级,评估为可能或可能性较小。ABVD 方案中的长春新碱、吡柔比星、博来霉素、达卡巴嗪虽不能完全排除嫌疑,但使用时间与肝病发病间隔较长,可能性较小,而后期使用的 PD-1 方案不具备作案时间。结合目前肝损伤程度不重,建议保肝治疗的同时,继续 PD-1 方案+DHAP(减量)化疗+G-CSF 动员。

根据 MTD 讨论结果,在保肝治疗及监测肝功能的同时,完成自体骨髓干细胞移植等一系列淋巴瘤的治疗,为患者争取良好的转归。通过该病例的诊治,分析跨学科肝损伤的原因是多元的,常规检验甚至肝脏病理检查仍不能确定病因时,突显了 MDT 共同攻克难题的重要性。临床医学本是经验性学科,只有不断积累经验,建立立体诊疗思维体系,提高临床医生对复杂病情的综合分析能力,才能提高对疑难疾病的诊治水平。

参考文献

- [1] 李飞,陆伦根. 肝功能异常的评估以及相关肝病的诊断思路[J]. 胃肠病学, 2018, 23(5): 305-308.
- [2] 何志颖,赵新颖. 肝组织病理学检查在不明原因肝病诊治中的应用[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1):10-13.
- [3] 刘松涛,李娟,于卫红,等. 9 例以肝功能异常起

• 短篇及病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.19.028

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1310.034\(2023-05-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1310.034(2023-05-05))

病的恶性淋巴瘤患者临床特征分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(5):650-653.

- [4] MONILL J,PERNAS J,MONTSERRAT E, et al. CT features of abdominal plasma cell neoplasms[J]. Eur Radiol, 2005, 15(8):1705-1712.
- [5] CZAJA A J. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(12):3421-3438.
- [6] PENG Y, QING A C, CAI J, et al. Lymphoma of the liver: clinicopathological features of 19 patients [J]. Exp Mol Pathol, 2016, 100(2):276-280.
- [7] CHALASANI N P, MADDUR H, RUSSO M W, et al. Practice parameters committee of the American college of gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5):878-898.
- [8] 国家感染性疾病临床医学研究中心. 肝内胆汁淤积症诊治专家共识(2021 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2):137-146.
- [9] SHEN T, LIU Y, SHANG J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland and China[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [10] DEVARBHAVI H, AITHAL G, TREEPRASE RTSUK S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific association of study of liver consensus guidelines[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2): 258-282.

(收稿日期:2023-02-07 修回日期:2023-05-30)

(编辑:张芃捷)

I 型神经纤维瘤病相关的新的移码突变病例报道及文献复习

刘睿钦¹, 孟华星², 侯佳琪¹, 张美妮^{2△}

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院神经内科, 太原 030001)

[关键词] I 型神经纤维瘤病; 移码突变; 全外显子测序; 分子模型; 致病性鉴定

[中图分类号] R741

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2023)19-3036-05

神经纤维瘤病是一种罕见的基因突变引起的常染色体显性遗传病,影响神经、肌肉、骨骼、内脏器官、皮肤和其他系统,神经系统肿瘤是该病的特征表现,最常见

的类型是 I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis 1, NF1)和 II 型神经纤维瘤病。NF1 占 85%~90%,其特征是神经纤维瘤、咖啡斑、雀斑和视神经胶质瘤。II 型神经