

## · 病例报告 ·

## 乙型肝炎肝硬化合并原发性骨髓纤维化一例

李晨 苏海滨 胡瑾华 刘晓燕 关崇丹

解放军总医院第五医学中心肝病医学部肝病科, 北京 100039

通信作者: 苏海滨, Email: suhaibin302@163.com

【关键词】原发性骨髓纤维化; 脾大; 肝硬化; 门静脉高压

基金项目: 国家感染性疾病临床医学研究中心临床研究项目 (NCRC-ID-202106)

DOI: 10.3760/ema.j.cn331340-20220415-00077

患者, 男, 46 岁。主因“发现 HBsAg 阳性 5 年, 乏力 5 月”, 于 2021 年 3 月在解放军总医院第五医学中心就诊。患者在 2016 年体检时, 发现 HBsAg 阳性, 无不适, 未进一步诊疗。2019 年甘肃省定西市某医院诊断为乙型肝炎肝硬化, 给予恩替卡韦抗病毒治疗。2020 年 10 月出现乏力、纳差、腹胀, 查体脾左肋下 2 cm 可触及, 给予对症处理后症状无明显缓解。2021 年 2 月在当地住院治疗, 超声检查结果为肝硬化、脾大、少量腹水, 胃镜检查结果为食管胃底静脉曲张(轻度), 诊断为乙型肝炎肝硬化失代偿期, 并建议行切脾治疗。患者为进一步就诊来我院治疗。自 2020 年 3 月至本次入院体重下降 7.5 kg。既往史、个人婚育史、家族史、流行病学史均无异常。

患者入院后查体: 面色晦暗, 皮肤、巩膜轻度黄染, 肝掌阳性, 无蜘蛛痣。全身浅表淋巴结无肿大。心肺未见异常, 肝颈静脉回流征阴性。腹部平软, 无腹壁静脉曲张, 无压痛、反跳痛。肝界正常, 肝肋下及剑突下未及。脾左肋下可至脐, 且过腹中线, 甲乙线 24 cm, 甲丙线 28 cm, 丁戊线 10 cm, 边缘钝, 质地韧, 无触叩痛。移动性浊音阳性, 双下肢无水肿。化验结果显示, HBsAg、抗-HBe、抗-HBc 阳性, HBV DNA < 20 IU/mL。生化结果显示, ALB 35 g/L, TBil 29.7  $\mu$ mol/L, 直接胆红素 (DBil) 11.9  $\mu$ mol/L, ALT 12 U/L, AST 19 U/L, ALP 98 U/L, GGT 73 U/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 385 U/L, 肌酐 (Cre) 72  $\mu$ mol/L, 凝血酶原时间 (PT) 13.8 s、国际标准化比值 (INR) 1.21。血常规: WBC  $2.43 \times 10^9$ /L, PLT  $36 \times 10^9$ /L, 血红蛋白 (HGB) 95 g/L, 红细胞压积 (Hct) 34.2%、平均红细胞体积 (MCV) 95 fL、平均红细胞血红蛋白量 (MCH) 28.2 pg、红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC) 314 g/L、网织红细胞百分比 4.22%、网织红细胞绝对值  $0.155 \times 10^{12}$ /L、网织血小板 1.9%。红细胞形态学检查显示, 红细胞形态不一、大小不等, 偶见口型、盔型等形态。红细胞脆

性试验及直接抗人球试验均阴性。肝脏弹性: 19.9 Kpa。腹部超声检查显示, 肝硬化、巨脾(厚 94 mm、长径 263 mm)、门静脉高压、侧支循环开放。腹部磁共振成像 (MRI) 结果显示, 肝硬化, 巨脾, 少量腹水; 胃底静脉曲张, 脾静脉曲张 (图 1)。

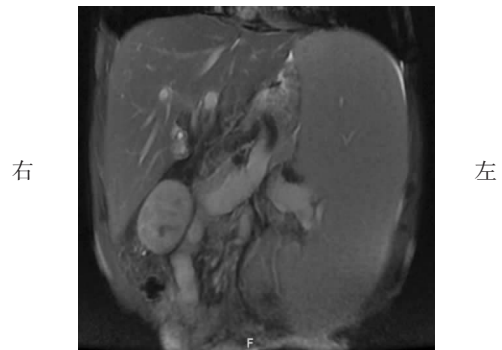


图 1 患者腹部磁共振成像图(可见脾脏明显增大)

患者 HBV DNA 阴性, 脾脏近 4 个月增大明显、直至巨脾, 与肝炎肝硬化门静脉高压征的病情演变不相匹配, 而且有口型、盔型等异形红细胞形态。因此考虑合并血液系统疾病可能性较大, 进一步完善相关检查。外周血涂片: 可见幼红细胞、幼粒细胞; 易见泪滴样红细胞 (图 2)。骨髓穿刺时有干抽现象。骨髓细胞学检查显示, 原始细胞易见, 三系见不同程度病态, 成熟红细胞可见泪滴形。骨髓病理学检查显示, 重度纤维化伴水肿, 部分细胞挤压变形, 造血组织疏松分布于纤维组织间。免疫组化: CD34 阴性, CD3、CD20、CD235、CD61、CD31、CD10、MPO 均阳性。网状纤维染色 (++++)。基因检测结果为 JAK2 基因 V617F 位点突变。最终患者明确诊断为: (1) 原发性骨髓纤维化 (PMF); (2) 乙型肝炎肝硬化失代偿期。给予恩替卡韦抗病毒治疗, 红细胞生成素提升血红蛋白, JAK 抑制剂芦可替尼改善骨髓纤维化。治疗 6 周后, 患者不适症

状均好转,查体脾脏较入院时略有缩小,血红蛋白稳定在 110 g/L 以上,PLT 上升至  $56.00 \times 10^9/L$ ,患者随访至 2022 年 4 月仍存活。

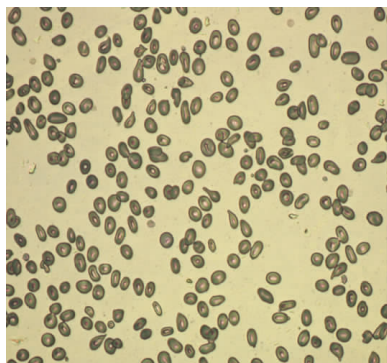


图 2 患者外周血涂片(可见泪滴样红细胞)

## 讨 论

PMF 是由异常造血干细胞克隆性增殖导致的一种骨髓增殖性肿瘤,发病率为(0.4~0.6)/10 万,50~70 岁为高发人群,JAK2、MPL 和 CALR 等基因位点突变是本病最主要的发病机制。该病 3 年总生存率约为 59%,中位生存期约为 5.7 年<sup>[1-3]</sup>。依据 WHO-2016 年诊断标准,骨髓病理提示存在网状纤维、基因学提示存在相关位点突变,是诊断本病的核心<sup>[4]</sup>。相对西方患者,我国 PMF 患者发病年龄偏小、全身症状少、脾肿大比例少、WBC 数值高、PLT 水平低、贫血及 JAK2 突变更为常见<sup>[5]</sup>。本例患者不仅符合 WHO-2016 诊断标准,也体现了我国患者的临床特征,是一例较为典型且诊断确切的病例。PMF 治疗主要针对贫血、脾大、髓外造血等进行对症处理,JAK 抑制剂芦可替尼可改善患者症状、延长生存时间。

PMF 可出现脾大、门静脉高压、白细胞及血小板减少、乏力、体重下降等表现,与肝炎肝硬化患者的症状体征较为相似<sup>[6]</sup>,当 PMF 合并肝硬化时,极易导致 PMF 的漏诊及误诊。对于本例患者,我们以短时间形成巨脾这一与肝炎肝硬化不相符合的临床特点为主要切入点,最终剥茧抽丝得到确诊。该患者 HBV DNA 阴性、无感染表现、无疟疾及血吸虫病史、无类似家族史,可排除急慢性感染、遗传性疾病。患者心肺无异常、门-腔静脉系统无梗阻、自身抗体阴性、无肌痛关节痛、未见脾占位,可排除淤血性、自免性、脾肿瘤及囊肿。结合患者外周血涂片异常幼粒幼红血象、贫血、LDH 增高,因此锁定血液系统疾病,并考虑 PMF 可能性较大,进而完善骨髓细胞学及活检、基因检测,最终明确诊断。

PMF 本身也是引起门静脉高压和肝硬化的病因之一。5%~10% 的患者会发生肝硬化,如果患者本身存在肝硬化基础,也会使原有的脾功能亢进进一步加重<sup>[7]</sup>。本例患者脾脏迅速增大、WBC 水平低于诊断标准,均考虑与此原因相关。此

外,此类患者是否需要接受脾脏切除仍然存在争议。目前切脾适应症主要为:有症状的门脉高压;药物难治的显著脾肿大伴有疼痛或合并严重恶病质;依赖输血的贫血。但手术存在一定风险,围手术期死亡率为 5%~10%,术后出现出血、血栓形成、膈下脓肿、PLT 及 WBC 过高等并发症的发生率约为 50%<sup>[8]</sup>。有研究显示,高龄、PLT $<50 \times 10^9/L$ 、WBC $>25 \times 10^9/L$ 、重度纤维化、存在原始细胞均是 PMF 患者切脾的危险因素<sup>[9]</sup>。本例患者 PLT 低下、重度纤维化,并存在原始细胞,使用芦可替尼后脾脏有所缩小,因此并不适合进行切脾治疗。

通过本病例,我们得到以下启示:(1)对于肝硬化患者,发现脾脏迅速增大,需要积极寻找病因;(2)根据脾脏增大程度和临床特点,开展有针对性的检查;(3)对于具有巨脾、LDH 增高、体重下降、外周血泪滴样红细胞的患者,需警惕 PMF;(4)PMF 可导致门静脉高压,甚至加重原有肝硬化;(5)对于 PMF 合并巨脾的患者,盲目切脾可能会造成不必要的损伤。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 李晨、苏海滨:撰写论文;胡瑾华:论文指导;刘晓燕、关崇丹:整理病历资料

## 参 考 文 献

- [1] Leiva O, Ng SK, Chitalia S, et al. The role of the extracellular matrix in primary myelofibrosis[J]. *Blood Cancer J*, 2017,7(2):e525. DOI: 10.1038/bcj.2017.6.
- [2] Takenaka K, Shimoda K, Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis[J]. *Korean J Intern Med*, 2018,33(4):679-690. DOI: 10.3904/kjim.2018.033.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019,40(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.001.
- [4] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016,127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [5] Xu Z, Gale RP, Zhang Y, et al. Unique features of primary myelofibrosis in Chinese[J]. *Blood*, 2012,119(11):2469-2473. DOI: 10.1182/blood-2011-11-389866.
- [6] 王宣,何婷婷,张宁,等. 12 例原发性骨髓纤维化合并肝硬化患者的临床特征分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020,36(11):2524-2526. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.11.025.
- [7] Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(33):8520-8530. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.9316.
- [8] Malato A, Rossi E, Tiribelli M, et al. Splenectomy in myelofibrosis: indications, efficacy, and complications[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(9): 588-595.

(收稿日期:2022-04-15)