

环磷酰胺引起系统性红斑狼疮患者急性淤胆性肝炎1例报告及文献复习

曹晓宇¹, 叶素素¹, 赵新颜², 赵久良^{1*}, 侯勇¹, 曾小峰¹

(1. 中国医学科学院北京协和医院 风湿免疫科, 北京 100730; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院 肝病中心, 北京 100050)

【摘要】 1例26岁女性患者因系统性红斑狼疮、肺动脉高压入院, 给予激素、环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)(0.4 g, 每周1次静脉滴注)、羟氯喹, 以及呋塞米、螺内酯利尿, 地高辛强心, 西地那非靶向扩肺血管治疗。2个月后(CTX累积剂量3.2 g), 患者出现丙氨酸氨基转移酶大于800 U/L, 停用CTX 1个月后好转。再次行CTX治疗, 当CTX累积量达8.0 g时, 患者出现皮肤巩膜黄染等症状, 经实验室检查及肝穿刺活检, 结果证实为CTX引起的急性淤胆性肝炎, 停用CTX 32 d后好转。本文对CTX致该患者的2种形式肝损伤原因进行了分析, 并结合文献对CTX引起淤胆性肝炎的病例进行了总结。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 环磷酰胺; 急性淤胆性肝炎

【中图分类号】 R969.3; R979.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)01-0087-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.01.021

Acute cholestatic hepatitis caused by cyclophosphamide in a patient with systemic lupus erythematosus : a case report and literature review

CAO Xiao-yu¹, YE Su-su¹, ZHAO Xin-yan², ZHAO Jiu-liang^{1*}, HOU Yong¹, ZENG Xiao-feng¹

(1. Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Center of Liver Diseases, Beijing Friendship Hospital, Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及全身多系统的自身免疫性疾病^[1]。环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)是治疗重症SLE的常用药物, 主要作用于细胞周期S期, 干扰DNA合成发挥细胞毒作用^[2]。CTX的常见不良反应有性腺抑制、胃肠道反应、脱发、出血性膀胱炎。而CTX引起的急性淤胆性肝炎少有报道^[3], 本文报道1例CTX引起的SLE患者药物性黄疸, 并经肝穿刺活检的病理结果证实为CTX引起的急性淤胆性肝炎。

1 病例介绍

患者, 26岁, 女, 因“反复皮疹、关节痛1年余, 胸闷憋气9个月, 黄疸半个月”于2018年4月18日收入北京协和医院(以下简称我院)风湿免疫科病房。患者2017年1月开始无明显诱因反复出现四肢荨麻疹样皮疹, 伴

外周多关节游走性肿痛。2017年7月开始出现活动后胸闷、憋气。9月19日患者出现发热, T_{max} 38.5°C, 血常规检查: 白细胞 18.13×10^9 g/L, 血红蛋白 88 g/L, 血小板正常。抗核抗体谱: 抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)斑点型 1:1280(+), 抗双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA) 113 IU/mL, 补体C4 0.048 g/L。右心漂浮导管结果: 肺动脉压力 48/21(31) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 肺动脉楔压 4 mmHg, 肺血管阻力 4.2 WU (1 WU = 80 dyn·s⁻¹·cm⁻³)。诊断为SLE 肺动脉高压。

2017年10月9日开始治疗。SLE治疗: 予甲泼尼龙片 48 mg/d 口服, CTX 0.4 g 每周1次静脉输液, 羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ) 0.2 g 每日2次; 肺动脉高压治疗: 予呋塞米、螺内酯利尿, 地高辛强心, 西地那非 25 mg 每日3次靶向治疗。患者不适症状消失, 监测血红蛋白正常, 活动耐量改善。出院后激素规律减

作者简介: 曹晓宇, 女, 博士研究生在读; 研究方向: 风湿免疫性疾病; E-mail: 601542999@qq.com

*通信作者: 赵久良, 男, 主治医师; 研究方向: 抗磷脂综合征, 结缔组织病相关肺动脉高压; E-mail: zjlpumc@163.com

量,继续其他药物治疗,规律CTX 0.4 g每周1次静脉输液,症状稳定。2017年12月当地医院复查肝功能:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)>800 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase,GGT)、总胆红素(total bilirubin,Tbil)、直接胆红素(direct bilirubin,Dbil)正常,停用CTX 1个月,并予保肝治疗,肝功能恢复正常。患者因经济问题无法应用其他免疫抑制剂,再次尝试继续CTX静脉输液治疗,逐渐增加剂量至0.4 g每周1次。2018年3月初常规复查肝功能,Tbil 22.6(3.42~20.5) μ mol/L,Dbil 7.6(0~6.84) μ mol/L,ALT、AST、ALP、GGT均在正常范围。患者逐渐出现皮肤、巩膜黄染,尿液颜色加深,大便颜色变浅,厌油腻食物。2018年4月4日监测肝功能:ALT 1191 U/L,AST 542 U/L,Tbil 130.3 μ mol/L,Dbil 105.7 μ mol/L,GGT 199 U/L,ALP 162 U/L;筛查乙型肝炎病毒表面抗原、自身免疫性肝炎抗体谱(-)。腹部CT平扫:肝弥漫性病变。考虑药物性肝损害不排除。立即停用CTX(CTX累积8.0 g)、HCQ,2018年4月16日开始给予甲泼尼龙40 mg/d静脉滴注,为进一步诊治随后收入我院风湿免疫科病房。

入院查体:生命体征平稳,全身皮肤黏膜重度黄染,可见肝掌。巩膜重度黄染。双肺呼吸音清,心律齐,肺动脉瓣听诊区第二心音亢进,腹部查体无殊。双下肢水肿,扑翼样震颤阴性。入院检查:血常规正常,尿便常规(-),补体、抗dsDNA正常。监测Tbil 365.2 μ mol/L,Dbil 279 μ mol/L,AST 336 U/L,ALT 817 U/L,GGT 708 U/L,ALP 172 U/L,白蛋白34 g/L,葡萄糖8.0 mmol/L。肾功能正常,血氨63.5 μ mol/L;凝血:纤维蛋白原1.49 g/L,凝血酶原时间15.8 s,活化部分凝血活酶时间36.8 s,凝血酶时间20 s。炎症指标正常。乙型肝炎病毒表面抗原、自身免疫性肝炎抗体谱(-);Epstein-Barr病毒IgM/壳抗原、巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)-DNA、CMV-IgM、CMV抗原血症(-)。原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cirrhosis,PBC)相关自身抗体谱:ANA斑点型1:160(+),余(-)。磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangio pancreatography,MRCP):未见胆道梗阻表现。超声:肝实质回声

稍增强。肠系膜上静脉、脾静脉、门静脉超声未见异常。2018年4月26日行CT引导下肝穿活检,病理临床诊断:急性淤胆性肝炎,首先考虑药物性肝损伤。

综上,考虑为CTX引起的急性淤胆性肝炎。继续停用CTX、HCQ,给予甲泼尼龙40 mg/d静脉滴注。丁二磺酸腺苷蛋氨酸1000 mg/d静脉滴注,熊去氧胆酸胶囊250 mg,每日3次口服行保肝、利胆治疗;乳果糖口服溶液20 g/d口服减少肠道毒素吸收,预防肝性脑病。SLE肺动脉高压治疗方面,因原发病及心功能稳定,停用地高辛、西地那非,继续口服螺内酯片20 mg/d,呋塞米片20 mg/d利尿。患者皮肤、巩膜黄染逐渐减轻,尿色变浅,2018年4月25日将静脉滴注甲泼尼龙改为甲泼尼龙片24 mg/d口服,7 d减量至22 mg/d。2018年5月6日复查肝功能好转,血氨下降,凝血指标恢复正常。

2 讨论

2.1 系统性红斑狼疮患者黄疸原因

患者系青年女性,临床表现有关节炎及溶血性贫血,实验室检查示ANA、抗dsDNA阳性,补体减低,SLE诊断明确。黄疸原因分为溶血性黄疸、肝细胞性黄疸、胆汁淤积性黄疸、先天性非溶血性黄疸。该患者血清Tbil及Dbil均增高,且Dbil/Tbil>60%,以Dbil升高为主,考虑胆汁淤积性黄疸。胆汁淤积性黄疸分为肝内性和肝外性。肝外性常见原因为胆道梗阻,入院完善腹部超声及MRCP均无梗阻征象,考虑可除外。肝内性胆汁淤积的病因有①药物和毒素:药物和毒素引起肝细胞损伤,可出现胆汁淤积。该患者应用CTX期间出现肝细胞酶升高以及胆红素明显升高,因此需要考虑为该药物所致可能性。但文献报道CTX肝损伤最常见的形式以肝细胞酶升高为主,较少出现胆汁淤积性肝损伤,故需进一步排除其他可能引起肝内性胆汁淤积的原因,并通过病理结果证实。②病毒性肝炎:筛查嗜肝病毒均阴性,考虑可除外。③PBC:入院完善PBC相关自身抗体均阴性,不支持。④原发性硬化性胆管炎:MRCP未见典型“串珠”样改变,可除外。⑤其他:如肝内泥沙样结石、癌栓,无相应证据,可除外。

综上,除外其他引起肝损伤的原因后,结合患者CTX两次用药史,及与肝酶升高时间的一致性,考虑

为 CTX 肝损伤。肝穿刺活检病理结果进一步证实了以上判断。

2.2 环磷酰胺引起肝损伤的表现

CTX 肝损伤的形式多样: 肝细胞溶解, 转氨酶升高; 肝窦阻塞综合征; 淤胆性肝炎。冰岛的一项前瞻性人群调查研究^[4]发现, CTX 肝损伤发生率为 0.23%。查阅 Livertox 数据库, 在接受 CTX 治疗的癌症患者中, 高达 43% 的患者出现血清转氨酶轻度、一过性升高。通常无症状, 呈短暂性, 不需要改变 CTX 剂量, 但也有 CTX 引起爆发性肝衰竭的报道^[5]。当使用高剂量 CTX, 作为拟行造血干细胞移植的血液系统肿瘤患者预处理方案时, 可引起肝窦阻塞综合征^[6], 临床可表现为肝肿大、右上腹痛、黄疸和腹水。检索中英文文献, CTX 引起淤胆性肝炎的病例报道较少, 包括本例在内, 共有 9 例^[3,7-13]。CTX 累积剂量在 0.5~40.5 g 范围内, 均可引起淤胆性肝炎。停用 CTX 后 27~119 d 肝酶可恢复正常。包括本例在内, 共有 4 例行肝穿刺活检。病理结果可见胆汁淤积, 肝细胞坏死及气球样变。

3 结论

本病例患者先后出现了 CTX 的 2 种肝损伤形式: 最初表现为肝细胞溶解, 以转氨酶升高为主; 其后在 CTX 累积量达 8.0 g 时, 再次出现肝损伤, 经肝穿刺活检证实为急性淤胆性肝炎。CTX 肝损伤的治疗方面应立即停用 CTX, 并慎用其他肝损伤药物。同时加强保肝治疗, 予充分补充热量、注意摄食富含维生素的食物对症支持。加强水化, 以促进 CTX 排出。本病例提示, 在临床遇到以 Dbil 升高为主的黄疸, 并伴胆管酶升高时, 需警惕 CTX 药物不良反应的可能性。

综上所述, 作为风湿免疫科最常用药物之一, CTX 在临床应用过程中容易出现肝功能损害的不良反应, 主要以肝细胞酶损伤为主, 少部分患者可出现胆汁淤积性黄疸, 临床应用过程中需密切观察肝功能

变化, 警惕发生永久性损害。

【参考文献】

- [1] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1151-1159.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南中华医学会风湿病学分会 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5): 342-346.
- [3] 赵方, 章丽娜, 王钰莹. 环磷酰胺治疗难治性皮肌炎致急性肝损伤 1 例及文献复习 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(8): 23-25.
- [4] Bjornsson E S, Bergmann O M, Bjornsson H K, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425.
- [5] Aubrey D A. Massive hepatic necrosis after cyclophosphamide [J]. *Br Med J*, 1970, 3(5722): 588.
- [6] Andion M, Molina B, Gonzalez-Vicent M, et al. High-dose busulfan and cyclophosphamide as a conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in childhood non-Hodgkin lymphoma patients: a long-term follow-up study [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(3): e89-e91.
- [7] Cleland B D, Pokorny C S. Cyclophosphamide related hepatotoxicity [J]. *Aust N Z J Med*, 1993, 23(4): 408.
- [8] Milford D V, Butler N, Clarke R, et al. Reversible hepatic dysfunction in association with cyclophosphamide therapy [J]. *Eur J Pediatr*, 1995, 154(5): 411-412.
- [9] Moroni G, Maccario M, Fargion S, et al. Severe and prolonged jaundice in a lupus nephritis patient treated with cyclophosphamide [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(4): 793-796.
- [10] Mok C C, Wong W M, Shek T W, et al. Cumulative hepatotoxicity induced by continuous low-dose cyclophosphamide therapy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(3): 845-846.
- [11] Muratori L, Ferrari R, Muratori P, et al. Acute icteric hepatitis induced by a short course of low-dose cyclophosphamide in a patient with lupus nephritis [J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(12): 2364-2365.
- [12] Akay H, Akay T, Secilmis S, et al. Hepatotoxicity after low-dose cyclophosphamide therapy [J]. *South Med J*, 2006, 99(12): 1399-1400.
- [13] Martinez-Gabarron M, Enriquez R, Sirvent A E, et al. Hepatotoxicity following cyclophosphamide treatment in a patient with MPO-ANCA vasculitis [J]. *Nefrologia*, 2011, 31(4): 496-498.

收稿日期: 2018-10-27 本文编辑: 周园