

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.020

罕见病例

先天性肝纤维化伴 Caroli 病 1 例并文献复习

马晓萱, 王荣琦

基金项目: 河北省自然科学基金 (H2021206140)

作者单位: 050051 石家庄, 河北医科大学第三医院中西医结合肝病科

通信作者: 王荣琦, E-mail: wangrongqi@163.com



【摘要】 报道 1 例先天性肝纤维化伴 Caroli 病患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 先天性肝纤维化; Caroli 病; 门静脉高压; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R575 【文献标识码】 B

Congenital liver fibrosis with Caroli's disease: A case report and literature review Ma Xiaoxuan, Wang Rongqi. Department of Hepatology, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The Third Hospital of Hebei Medical University, Hebei, Shijiazhuang 050051, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hebei Province (H2021206140)

Corresponding author: Wang Rongqi, E-mail: wangrongqi@163.com

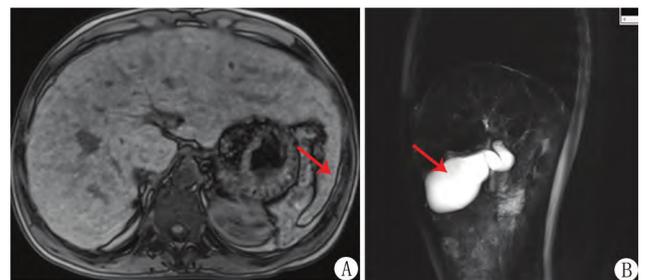
【Abstract】 Report one case of congenital hepatic fibrosis with Caroli patients clinical data, and carry on the literature review.

【Key words】 Congenital hepatic fibrosis; Caroli's disease; Portal hypertension; Diagnosis; Treatment

患者, 男, 29 岁, 因“间断呕血 10 年余, 病情加重伴巩膜黄染 6 个月”于 2023 年 3 月 3 日入院。患者 10 余年前无明显诱因呕血, 伴有黑便, 就诊于外院, 诊断为“肝硬化伴食管胃底静脉曲张破裂出血”, 行内镜下食管静脉曲张套扎术及脾切除术, 术后未出现呕血及黑便。6 个月前无明显诱因再次呕血, 量约 50 ml, 伴恶心、巩膜黄染, 无黑便。查血 ALT 95.6 U/L, AST 150.6 U/L, TBil 213.6 μmol/L, DBil 182.7 μmol/L, γ-谷氨酰转氨酶 (GGT) 222 U/L, 碱性磷酸酶 (ALP) 510 U/L, 血氨 55 μmol/L。胃镜示: 食管胃底静脉曲张套扎术后, 门脉高压性胃病; 腹部 CT: 肝硬化, 伴少量腹水, 肝门、肠系膜及腹膜后多发增大淋巴结。诊断为“自身免疫性肝病?”, 给予降门脉压、保肝、降血氨等治疗, 效果欠佳, 15 d 前复查 ALT 116.1 U/L, AST 198.4 U/L, TBil 140.6 μmol/L, DBil 84.2 μmol/L, 为求进一步诊治入院。既往出生时因脑缺氧形成智力低下。个人史、家族史无特殊。

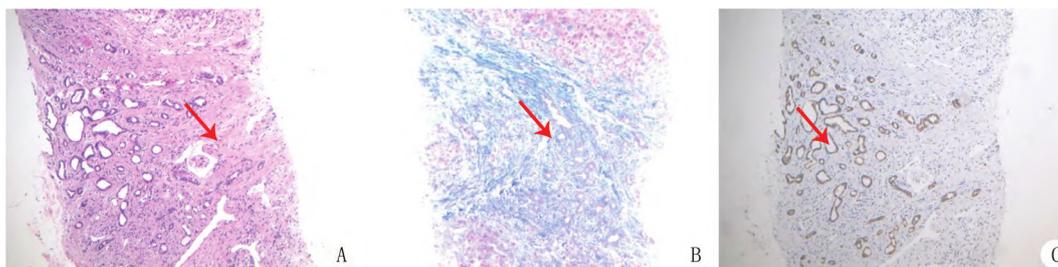
入院查体: 慢性肝病面容, 皮肤巩膜中度黄染, 未见肝掌蜘蛛痣, 脾缺如, 余查体未见异常。实验室检查: WBC 11.50×10⁹/L, RBC 2.60×10¹²/L, Hb 79 g/L; Alb 27.79 g/L, ALT 77 U/L, AST 148 U/L, TBil 162.85 μmol/L, DBil 128.63 μmol/L, GGT 114 U/L, ALP 239 U/L; INR 1.42, 异常凝血酶原 5 892.44 mAU/ml; 血氨 51.6 μmol/L; IgG 40.8 g/L, IgA 5.36 g/L; 肝脏自身抗体、病毒学检测、铁蛋白、铜蓝蛋白、肿瘤标志物、甲状腺功能均未见异常。门脉彩色超声无异常; 腹部超声: 肝内外胆管增宽, 不除外胆管梗阻。上腹部 MR: 肝硬化、少许腹水、腹膜后多发淋巴结可能; MRCP: 胆囊体积增大, 见图 1。3 月 15 日查 IgG4 3.62

g/L。3 月 16 日行肝脏穿刺病理检查示 HBsAg (-), HBcAg (-), Cu 染色 (+), Fe 染色 (-)。镜下可见小叶内炎性细胞浸润, 窦周细胞增生稍活跃, 窦周纤维化轻度, 汇管区明显扩大, 中等量混合性炎细胞浸润, 可见中性粒细胞、浆细胞, 小叶间胆管增生伴扩大, 部分可见胆栓形成, 纤维组织增生明显, 包绕肝细胞形成结节样结构, 小叶界板轻度损伤, 见图 2。诊断为先天性肝纤维化伴 Caroli 病。住院期间, 予以保肝、退黄、抗纤维化等治疗, 患者胆红素较前无降低, 进一步行激素冲击治疗效果欠佳, 后自动出院。截至 2023 年 10 月, 患者未再出现上消化道出血, 但因“黄疸”于 6 月、10 月再次入院, 住院期间胆红素及转氨酶持续高于正常水平, 且 10 月住院期间出现“胆酶分离”现象, 发生肝衰竭, 肝细胞损伤加重, 肝脏功能严重失代偿, 建议患者行肝移植术。但因患者麻醉后出现极度烦躁, 无法行胃镜检查及肝移植手术治疗, 遂给予保肝、利胆等内科综合治疗。2023 年 11 月, 患者因肝性脑病死亡。



注: A. 肝硬化, 肝左叶代偿性增大; B. 胆囊体积增大。

图 1 患者上腹部 MR 影像学表现



注:A.肝小叶炎性细胞浸润(HE染色);B.肝纤维化(Masson染色);C.肝汇管区扩张(CK19免疫组化染色)

图2 患者肝穿刺组织病理学检查(×100)

讨论 先天性肝纤维化(congenital hepatic fibrosis, CHF)是一种以门管区结缔组织增生、小胆管增生为特征的纤维囊性肝病,通常伴有 Caroli 病、肝脏胆管扩张错构瘤、常染色体隐性遗传性多囊肾病等。CHF 由 Kerr 等^[1]在 1961 年首次命名,为常染色体隐性遗传病,发病率为 1/20 000~1/10 000^[2]。先天性肝内胆管扩张症首先由法国学者 Caroli 于 1958 年报道并描述^[3],因此,又被命名为 Caroli 病。其发病率约为 1/100 万^[4]。CHF 伴 Caroli 病好发于女性、青少年,均与 PKHD1 基因突变有关。PKHD1 基因突变使胆管细胞的 FPC 蛋白功能缺陷,在 FPC 缺陷的胆管细胞中,Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)介导趋化因子配体 10 的产生, β -连环蛋白参与 pSTAT3 核易位,白介素-1 β 参与 STAT3 磷酸化^[5],导致胆管板发育畸形,从而继发胆道狭窄和门脉周围纤维化,最终出现门脉高压等一系列并发症。

CHF 早期起病隐匿,中晚期表现多种多样,但缺乏特异性。根据不同的临床表现,可将其分为 4 种类型:门静脉高压型、胆管炎型、混合型 and 隐匿型,其中门静脉高压型最为常见。CHF 伴 Caroli 病所致的门静脉高压症主要为非肝硬化门静脉高压症(NCPH)。与肝硬化门静脉高压症相比,NCPH 具有正常的合成功能,因此不易形成腹水,而主要表现为食管胃底静脉曲张破裂出血及脾肿大。Caroli 病在临床上分为 I 型和 II 型,I 型为单纯型,表现为肝内大胆管节段性扩张,但不伴 CHF;II 型为复杂型,为肝内胆管扩张合并 CHF^[4]。其临床表现与胆囊炎、胆石症大致相同。

通常 NCPH 患者的血转氨酶和胆红素均正常,若继发脾功能亢进可出现血小板减少和中性粒细胞减少等表现。目前用于诊断 CHF 伴 Caroli 病的影像学检查主要包括肝脏超声、CT、MR 及胆管造影,若观察到肝内胆管扩张、胆管囊状结构、门静脉高压等表现,则有助于诊断该病。肝穿刺活检组织病理为 CHF 诊断的金标准,CHF 病理学表现为肝汇管区—实质界面处可见许多不规则扩张的小胆管,肝小叶结构完整,肝板放射状排列,中央静脉居中^[6],多发囊性扩张的胆管可见于 Caroli 病。

目前,尚无特效药物可以终止或逆转 CHF 伴 Caroli 病的疾病进程。但传统的抗肝纤维化药有助于延缓疾病进展,常见的有安络化纤丸、扶正化痰胶囊、益气活血方等。另外,CC 趋化因子受体 2/5 拮抗剂、法尼醇 X 受体激动剂、细胞凋亡信号调节激酶抑制剂等抗肝纤维化药正处于临床试验阶段^[7]。除抗肝纤维化之外,还需对症治疗,尤其是针对并发症的治疗,如门静脉高压症、胆管炎和肝内胆管癌等。降门静脉压力药物主要

包括减少门静脉血流类药物(如非选择性 β 受体阻滞剂、生长抑素及其类似物、血管升压素)和降低肝内阻力类药物(如肾素—血管紧张素系统拮抗剂、硝酸酯类)两大类。NCPH 若出现门脉高压食管胃静脉曲张出血,则应行急诊内镜下治疗;若出现脾大继发脾功能亢进,严重者可进行脾切除术。胆管炎主要继发于肝内胆管结石,而肝内胆管结石是 Caroli 病常见的并发症。若患者出现急性胆管炎,应早期应用抗感染治疗,同时可加用利胆药物减轻胆汁淤积,如丁二磺酸腺苷蛋氨酸。若为慢性胆管炎且不存在胆道梗阻,中等剂量的熊去氧胆酸可改善 CHF 伴 Caroli 病患者的生化指标^[8]。肝移植是治疗 CHF 伴 Caroli 病最有效的手段。当内科保守治疗、经颈静脉门体分流及脾切除联合断流术治疗效果不佳时,应尽早行肝移植术。

总之,CHF 伴 Caroli 病是一种罕见的以门静脉高压及其并发症为主要表现的常染色体隐性遗传病,多经肝穿刺活检病理或基因检测确诊,临床上极易发生误诊或漏诊。临床医生应提升临床思维,对于不明病因的门静脉高压及肝纤维化应考虑到此病,该病目前尚无根治方法,应积极对症治疗,若内科综合治疗效果不佳,应尽早行肝移植。

参考文献

- [1] Kerr DN, Harrison CV, Sherlock S, et al. Congenital hepatic fibrosis [J]. The Quarterly Journal of Medicine, 1961, 30: 91-117.
- [2] Alsomali MI, Yearsley MM, Levin DM, et al. Diagnosis of congenital hepatic fibrosis in adulthood [J]. Am J Clin Pathol, 2020, 153(1): 119-125. DOI: 10.1093/ajcp/aqz140.
- [3] 李菲菲,傅兆庆,任万华.先天性肝纤维化伴 Caroli 病一例[J].中华肝脏病杂志,2019,27(6):463-465. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.06.015.
- [4] 李莉,姚晶晶,杨江辉,等.5 例 Caroli 病临床病理学特征分析[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2523-2527.
- [5] Kaffe E, Fiorotto R, Pellegrino F, et al. β -Catenin and interleukin-1 β -dependent chemokine (C-X-C motif) ligand 10 production drives progression of disease in a mouse model of congenital hepatic fibrosis [J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1903-1919. DOI: 10.1002/hep.29652.
- [6] 赵新颜,王宝恩,贾继东.36 例先天性肝纤维化的临床病理特点[J].中华消化杂志,2005,25(12):748-749.
- [7] 牛伟萍,何红伟,王菊仙,等.处于临床试验阶段的抗肝纤维化药物研究进展[J].中国新药杂志,2023,32(5):492-500.
- [8] 孙雪林,胡欣,张亚同.熊去氧胆酸的临床应用进展[J].中国药物警戒,2022,19(10):1149-1153.

(收稿日期:2024-07-21)