

以肝衰竭为首要表现的恶性血液系统疾病 ——附 7 例报道

赖曼 王苏丹 沈琳 刘海霞

【摘要】 目的 观察以肝衰竭为首要表现的恶性血液系统疾病的临床特点及预后。方法 回顾性分析首都医科大学附属北京佑安医院 2017 年 1 月 1 日至 2022 年 1 月 1 日收治的 7 例恶性血液系统疾病患者的临床资料。结果 7 例患者均为女性,年龄 7~65 岁,均有肝衰竭的典型症状及体征,发热 7 例,皮疹 4 例,淋巴肿大 4 例,脾大 6 例。7 例患者在病程中均有血细胞进行性下降。影像学表现为淋巴肿大、脾大、骨质侵犯等。骨髓细胞学检查提示噬血细胞综合征、淋巴瘤等恶性疾病。结论 血液系统恶性肿瘤患者可以肝衰竭为首要表现,这类患者缺乏血液系统恶性疾病的典型临床表现,误诊率高,应尽早完善骨髓细胞学检查。

【关键词】 血液系统恶性肿瘤;肝衰竭;噬血细胞综合征;淋巴瘤,恶性组织细胞病

DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.01.024

Malignant hematological diseases with liver failure as the primary manifestation; a report of 7 cases LAI Man, WANG Su-dan, SHEN Lin, LIU Hai-xia. *Intensive Care Unit, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; Department of Image, Clinical Laboratory, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China*

Corresponding author: LIU Hai-xia, Email: lhx52@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of malignant hematological diseases with liver failure as the initial manifestation. **Methods** The clinical data including clinical symptoms, laboratory markers, imaging features of 7 malignant hematological cases with acute or subacute liver failure as the initial manifestation diagnosed at our hospital from January 1, 2017 to January 1, 2022 were analyzed retrospectively. **Results** All the 7 patients were female, with an average age of 7-65 years. They all had typical symptoms and signs of liver failure. Seven cases had fever in the course of the disease, 4 patients had rash, 4 patients had lymphadenopathy, and 6 patients had splenomegaly. During the course of the disease, leukopenia, anemia or thrombocytopenia occurred in 7 cases. Imaging findings were lymphadenopathy, splenomegaly, bone invasion and so on. Bone marrow cytology indicated hemophagocytic syndrome, lymphoma cell. **Conclusion** Liver failure might be the initial manifestation of patients with hematological malignancies. There is a high misdiagnosis rate in these patients because of the nontypical clinical representations. Cytological examination of bone marrow should be performed as soon as possible in suspicious patients.

【Key words】 Hematological malignancy; Liver failure; Hemophagocytic syndrome; Lymphoma; Malignant histiocytosis

肝衰竭常见病因有 HBV、HCV 感染、酒精中毒、自身免疫性肝病或中毒性肝损伤等^[1]。由血液系统恶性疾病引起的肝衰竭罕见,往往缺乏血液系统恶性疾病的典型临床表现,极易造成漏诊及误诊。本研究对 7 例以急性或亚急性肝衰竭起病的恶性血液系统疾病患者进行了回顾性分析,现报道如下。

资料与方法

2017 年 1 月至 2021 年 1 月首都医科大学附属北京佑安医院收治的急性或亚急性肝衰竭患者 672 例,其中最终诊断为恶性血液系统疾病患者 7 例。诊断标准:急性肝衰竭为发病 2 周内出现 II 度以上肝性脑病,并伴有以下表现者:①极度乏力,伴有明显的厌

作者单位:100069 首都医科大学附属北京佑安医院重症医学科(赖曼,刘海霞),影像科(王苏丹),检验科(沈琳)

通信作者:刘海霞,Email: lhx52@126.com

食、腹胀、恶心、呕吐等严重的消化道症状；②短期内黄疸进行性加深，血清总胆红素(TBil)≥10×正常值上限(ULN)或每日上升≥17.1 μmol/L；③有出血倾向，凝血酶原活动度(PTA)≤40%或国际标准化比值(INR)≥1.5，且排除其他原因；④肝脏进行性缩小^[1]。亚急性肝衰竭：起病较急，在2~26周出现以下表现者：①极度乏力，伴有明显的厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重的消化道症状；②短期内黄疸进行性加深，TBil≥10×ULN或每日上升≥17.1 μmol/L；③有出血倾向，PTA≤40%或INR≥1.5，且排除其他原因^[1]。所有患者均接受骨髓穿刺，提示恶性血液系统疾病。

结 果

一、一般资料

7例血液系统恶性疾病患者均为女性，年龄为7~65岁。其中急性肝衰竭1例，亚急性肝衰竭6例。

二、临床表现和体征

7例患者均有皮肤、巩膜黄染和肝性脑病的临床表现。所有患者在病程中均有发热，体温波动在37.5~40℃，发热时间不定，持续时间不定。多为近1个月内反复出现发热，病例4反复发热1年。有4例患者在病程中出现四肢或全身不同程度的皮疹，均为红色斑丘疹。入院时1例患者浅表淋巴结肿大，3例为影像学检查提示肝门部或腹膜后淋巴结肿大。6例患者影像学检查发现脾肿大。

三、实验室检查

入院实验室检查可见有1例患者出现白细胞减低，3例白细胞升高，3例患者贫血，2例血小板减低，但住院过程中，5例患者出现了不同程度的三系减低现象。所有患者均存在重度的肝脏损伤，ALT、AST、TBil、DBil及血氨均明显升高，INR明显升高。见表1。

四、骨髓细胞学检查

所有患者均完善了骨髓穿刺，提示为恶性血液系统疾病可能。骨髓细胞学检查结果：病例1、2、5骨髓涂片可见噬血细胞，病例3可见疑似恶性组织细胞，

占8.5%，体积大小不等，外形规则或不规则圆形，病例4巨核细胞分化不良，血小板减少，可见噬血细胞，病例6骨髓涂片可见一类似淋巴瘤细胞，细胞比例32.5%，病例7异性B淋巴细胞弥漫浸润骨髓，免疫组化：CD20(+)，Ki67(阳性指数约70%)，CD1a(-)，S100(少部分细胞+)，Mum-1(+)，考虑诊断为B细胞淋巴瘤。见图1~3。

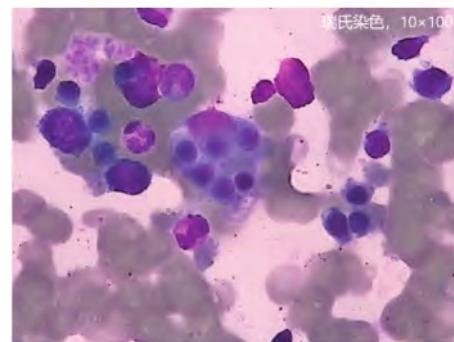


图1 骨髓涂片可见噬血细胞

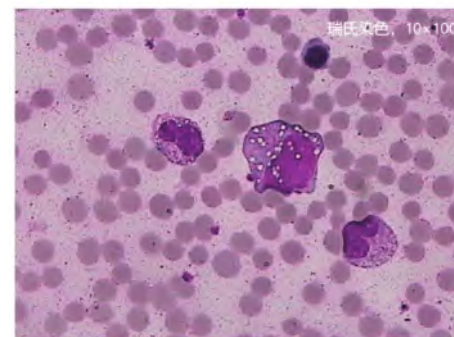


图2 骨髓涂片可见恶性组织细胞

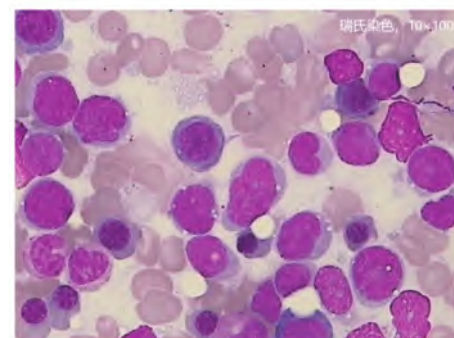


图3 骨髓涂片可见淋巴瘤细胞

表1 7例LF患者实验室检查结果

编号	年龄 (岁)	WBC (×10 ⁹ /L)	RBC (×10 ¹² /L)	HGB (g/L)	PLT (×10 ⁹ /L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μmol/L)	INR	Alb (g/L)	NH ₃ (μg/mL)	铁蛋白 (ng/mL)
1	40	6.74	3.66	84	116	1003	504	202	2.92	26.5	64	>2000
2	9	2.70	4.53	126	133	2054	1516	170	1.18	34.3	85	238
3	7	19.96	4.64	131	414	840	1270	370	8.67	28.6	675	458
4	36	3.58	2.01	57	30	43	164	398	未凝集	26.1	61	>2000
5	24	13.72	4.24	128	143	1350	1272	224	1.90	30.2	79	>2000
6	65	18.56	3.73	125	61	35	88	184	2.17	28.2	152	189
7	25	4.55	3.34	102	200	840	265	251	1.32	30.3	93	469

五、影像学检查

腹部影像学表现见表 2、图 4, 6 例患者存在脾大, 3 例患者存在淋巴结肿大, 1 例患者出现骨质受侵。

表 2 影像学检查结果

编号	影像学检查结果
1	腹部 CT: 肝脏炎性表现, 伴胆囊壁水肿, 腹水, 脾大 腹部 B 超: 脂肪肝, 弥漫性肝脏表现, 脾大, 腹水, 胸水
2	腹部 B 超: 脾大, 肝门部多发低回声结节, 考虑为肿大淋巴结, 胆囊壁水肿, 腹水 少量
3	腹部 B 超: 肝大, 脾大, 腹水 中量
4	腹部 MR: 脂肪肝, 肝实质动脉期异常强化灶, 考虑异常供血可能性大, 胆囊炎, 脾大, 腹水
5	腹部 B 超: 弥漫性肝病表现(符合急性改变), 脾大, 胆囊充盈不佳, 胆囊壁水肿, 盆腔积液
6	腹部 CT: 肝脾肿大, 腹腔多发淋巴结肿大
7	胸腹部 CT 提示: 1. 肝脏灌注异常; 2. 椎体及骨盆多发低密度灶; 3. 胸骨体、肋骨前缘及胸椎椎体多发低密度灶; 4. 脾大, 脾梗死

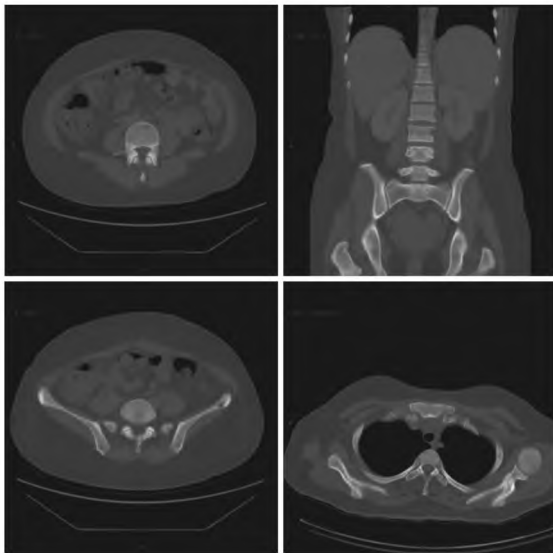


图 4 患者胸腹 CT 表现 胸骨、肋骨、椎体、骨盆多发低密度灶

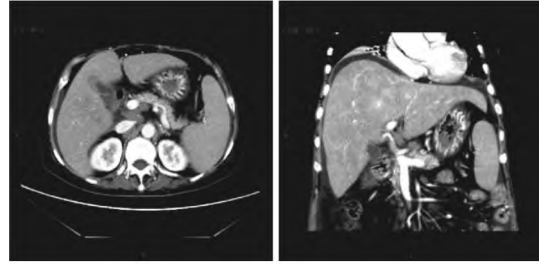


图 5 患者肝脏肿大, 腹腔淋巴结肿大

六、诊断、治疗及预后

7 例患者初始诊断无一为血液系统相关疾病, 待完善相关检查, 并请血液科医师会诊, 考虑最终诊断均为血液系统相关恶性疾病, 其中 4 例患者为噬血细胞综合征, 2 例患者为淋巴瘤, 病例 3 考虑为恶性组织细胞病可能性大, 因病情进展迅速, 未能完善相关检查。患者住院时间 3~30 d, 确诊时间 3~28 d。所有患者均接受保肝等常规治疗, 5 例患者在诊疗过程中使用了激素, 1 例患者使用了丙种球蛋白, 1 例患者行血浆置换治疗。7 例患者中 4 例患者经治疗后病情好转, 转至血液专科治疗。见表 3。

讨 论

血液系统恶性疾病也可以影响肝脏功能, 轻者表现为肝功能异常, 重者可表现为肝衰竭, 诱发肝衰竭的血液系统恶性疾病发病率低, 诊断困难, 误诊率高, 往往延误患者的治疗^[2]。

Rich 等^[3] 回顾性分析了 1910 例急性肝衰竭患者, 其中病因为恶性肿瘤者 27 例(1.4%), 27 例患者中 11 例患者为血液系统恶性肿瘤。

本研究 7 例患者均有不同程度的发热, 往往因发热就诊, 并给予抗生素、退热药物、中药等治疗, 因此出现肝功能损伤后, 多考虑为药物性肝损伤。且患者发热迁延, 对抗生素治疗不敏感, 有部分患者肝功能

表 3 最终诊断、治疗及预后

编号	初步诊断	最后诊断	住院时间(d)	诊断明确时间(d)	治疗	结局
1	成人 Still 病, 药物性肝损伤	噬血细胞综合征	14	9	激素、护肝治疗	好转
2	荨麻疹, 药物性肝损伤?	噬血细胞综合征	30	28	激素、保肝治疗	死亡
3	荨麻疹、血管炎	恶性血液细胞疾病, 恶性组织细胞病可能性大	3	3	激素、保肝治疗	死亡
4	发热、肝脾肿大原因待查	噬血细胞综合征	5	5	保肝、丙种球蛋白	死亡
5	发热、肝功能异常原因待查	噬血细胞综合征	16	7	激素、血浆置换、保肝治疗	好转
6	药物性肝损伤	B 细胞淋巴瘤	4	4	保肝治疗	好转
7	肝功能异常原因待查	B 细胞淋巴瘤	19	14	激素、保肝治疗	好转

好转后仍存在持续发热。除发热外,4例患者伴有皮疹,4例伴淋巴结肿大,6例患者伴脾大,这些症状具有一定的提示作用。而随着病情进展,患者可出现白细胞减少、贫血、血小板减少等表现,甚至进行性三系减低。铁蛋白是一种急性期蛋白,血清水平升高与多种临床疾病相关,包括糖尿病、慢性肾病、炎症和恶性肿瘤,患有肝病的患者经常出现上述多种因素,因此并不具有特异性^[4]。但对于噬血细胞综合征,血清铁蛋白是诊断的关键指标,且与疾病活动程度有关,铁蛋白 $>10\ 000\ \mu\text{g/L}$ 对诊断 HLH 的特异度和敏感度分别为 96%和 90%,噬血细胞综合征期间的最高血清铁蛋白水平和治疗后 $<50\%$ 的下降与较高的病死率相关^[5-9]。此外连续铁蛋白测量有助于监测对治疗的反应,治疗成功后观察到基线下降,复发时出现反弹^[10]。

影像学检查可发现大部分患者存在脾大,但并不具备特异性,但多发淋巴结肿大及骨髓侵犯,则提示血液系统恶性疾病可能性大。

骨髓细胞学为明确诊断的重要手段,7例患者中4例患者为噬血细胞综合征,2例患者为淋巴瘤,1例患者高度怀疑恶性组织细胞病。噬血细胞综合征涉及多器官和多系统,其特征是细胞毒性 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞的无节制激活,导致高细胞因子血症和免疫介导的多器官系统损伤^[11]。表现为发热、脾肿大、神经功能障碍、凝血功能障碍、肝功能障碍、血细胞减少、高三酰甘油血症、高铁蛋白血症、噬血细胞增多和 NK 细胞活性降低^[12]。约 85%的噬血细胞综合征患者存在肝功能损伤,肝衰竭患者少见,肝功能损伤程度与预后密切相关^[13]。噬血细胞综合征患者肝功能损伤的详细机制尚不清楚,有人认为活化的噬血细胞组织细胞的浸润或细胞因子的过度产生可能会对一个或多个器官造成损伤,尤其是肝脏损伤^[12]。但也有人认为噬血细胞综合征发生在肝衰竭病程的中晚期,所以可能由于肝衰竭病程中的严重感染或免疫失衡所诱发^[12]。噬血细胞综合征患者可出现低纤维蛋白血症、血小板减少,且可能导致严重的出血表现,包括皮肤瘀点、瘀斑、紫癜、胃肠道出血和弥散性血管内凝血都与肝衰竭临床表现相似,难以鉴别^[14]。恶性组织细胞病可表现为肝、脾、淋巴结、骨髓等器官或组织中出现广泛的恶性组织细胞灶性增生,常伴有血细胞被吞噬的现象^[15]。淋巴瘤诱发肝衰竭患者少见,对近 10 年文献进行检索分析,约 70%的病例为非霍奇金 B 细胞淋巴瘤,患者多以黄疸、肝性

脑病、肝脏肿大、发热为首发症状,经肝脏活检、淋巴结活检确诊,预后极差,及时化疗或肝移植可改善预后^[16-20]。淋巴瘤导致肝衰竭发生机制也并不明确,可能由于肿瘤细胞大量浸润肝窦导致缺血性损伤和细胞坏死,也可能由于肝实质被恶性细胞替代^[3]。此外,对于原因不明的肝炎患者,应考虑罕见的原发性肝淋巴瘤,患者病情迅速恶化,并在出现后 2 周内死亡^[21]。

本研究纳入的患者往往因发热、皮疹、皮肤黄染等症状就诊,且病情迁延,在确诊前已应用抗生素、退热药物、中药等治疗,往往误诊为药物性肝损伤等疾病,缺乏典型症状,诊断十分困难,延误病情。血液系统恶性肿瘤患者往往使用激素治疗,而对并发肝衰竭的患者,激素能否起到顿挫病情的作用尚不可知,但对于此类患者及早进行化疗或者肝移植可能可以起到挽救患者生命的作用。因此对于原因不明的肝衰竭患者需要警惕恶性血液系统疾病,特别是三系进行性减少、铁蛋白明显升高、淋巴结肿大、持续发热且抗生素治疗效果欠佳等表现的患者,应尽早完善骨髓细胞学检查明确病因,争取早期明确诊断,早期治疗。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭及人工肝学组,中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版). 临床肝胆病杂志, 2019, 35(01):38-44.
- [2] Singh MM, Pockros PJ. Hematologic and oncologic diseases and the liver. Clin Liver Dis, 2011, 15(1):69-87.
- [3] Rich NE, Sanders C, Hughes RS, et al. Malignant infiltration of the liver presenting as acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(5):1025-1028.
- [4] Meier JA, Bokemeyer A, Cordes F, et al. Serum levels of ferritin and transferrin serve as prognostic factors for mortality and survival in patients with end-stage liver disease: a propensity score-matched cohort study. United European Gastroenterol J, 2020, 8(3):332-339.
- [5] Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(11):3160-3169.
- [6] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(6):1227-1235.

(下转第 49 页)

- with hepatitis E virus-related acute liver failure: a multicenter study in China. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(6):828-837.
- [5] Wang DW, Yin YM, Yao YM, et al. Advances in the management of acute liver failure. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(41):7069-7077.
- [6] Wu Z, Han M, Chen T, et al. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int*, 2010, 30(6):782-794.
- [7] 陈真真, 李海英, 江倩男, 等. 3 种评分系统对急性肝衰竭患儿预后的评估价值. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(18): 1398-1402.
- [8] Kantola T, Ilmakunnas M, Koivusalo AM, et al. Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure, 10 years of MARS experience from Finland. *Scand J Surg*, 2011, 100(1):8-13.
- [9] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版). *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1):38-44.
- [10] Ichai P, Samuel D. Epidemiology of liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(10):610-617.
- [11] Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*, 2002, 137(12): 947-954.
- [12] Canbay A, Tacke F, Hadem J, et al. Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int*, 2011, 108(42): 714-720.
- [13] Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P, et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol*, 2010, 53(4):639-647.
- [14] Harbrecht BG. Predicting outcome in patients with acute liver failure: what works best? *Crit Care Med*, 2012, 40(5):1666-1667.
- [15] Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, et al. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2019, 70(3): 982-994.
- [16] Ravi S, Bade KS, Hasanin M, et al. Ammonia level at admission predicts in-hospital mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2017, 5(3):232-236.
- [17] Patwardhan VR, Jiang ZG, Risech-Neiman Y, et al. Serum ammonia is associated with transplant-free survival in hospitalized patients with acutely decompensated cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(4):345-350.

(收稿日期:2022-02-13)

(本文编辑:钱燕)

(上接第 36 页)

- [7] Emmenegger U, Frey U, Reimers A, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol*, 2001, 68(1):4-10.
- [8] Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(1):154-155.
- [9] Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, et al. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*, 2005, 135(21-22): 299-314.
- [10] Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(1):5-17.
- [11] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13:27-49.
- [12] Larroche C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: diagnosis and treatment. *Joint bone spine*, 2012, 79(4): 356-361.
- [13] Tang WP, Zhong N, Chen ZW, et al. Clinical characteristics of liver dysfunction in patients with hemophagocytic syndrome. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019, 27(4): 1297-1304.
- [14] Valade S, Azoulay E, Galicier L, et al. Coagulation disorders and bleedings in critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(40): e1692.
- [15] 王昭. 恶性组织细胞病的再认识. *中华血液学杂志*, 2017, 38(09):806-808.
- [16] Kheyri Z, Ali Asgari A, Zare Mehrjerdi A, et al. Fulminant hepatic failure due to primary hepatic lymphoma: a case report. *Middle East J Dig Dis*, 2013, 5(3):168-170.
- [17] Romacho López L, León Díaz FJ, Sánchez Pérez B, et al. Acute liver failure caused by primary non-hodgkin's lymphoma of the liver. *Transplant Proc*, 2016, 48(9):3000-3002.
- [18] Shah I, Vyas N, Reynolds JA. Natural killer-like T-cell lymphoma: a rare cause of acute liver failure. *ACG Case Rep J*, 2019, 6(7):e00145.
- [19] Hafner A, Eaton DB. Acute liver failure with severe lactic acidosis secondary to infiltrative diffuse large B-cell lymphoma: an imaging-negative presentation. *Cureus*, 2020, 12(8): e10110.
- [20] Shibata J, Kurahashi S, Naito T, et al. Diffuse large B cell lymphoma primarily presenting as acute liver failure in a surviving patient. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2019, 9(2):135-139.
- [21] El Nouwar R, El Murr T. Primary hepatic diffuse large B-cell lymphoma mimicking acute fulminant hepatitis: a case report and review of the literature. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2018, 5(6):000878.

(收稿日期:2022-06-30)

(本文编辑:钱燕)