

以急性发热为首发症状的肝细胞癌 4例临床分析

王加双^{1,2}, 刘园园¹, 雷飞飞¹, 雷旭¹, 谭华炳¹ (1. 湖北医药学院附属人民医院 肝病研究所, 湖北 十堰 442000; 2. 房县军店镇中心卫生院 外科, 湖北 房县442100)

摘要: 为探讨以急性发热为首发症状的肝细胞癌(HCC)的临床特点, 本文对4例以急性发热为首发症状的HCC患者进行分析, 发现以发热为首发症状的HCC误诊率高, 发热原因与癌性发热和感染有关, 通过甲胎蛋白、血清异常凝血酶原、降钙素原、肝脏影像学以及病理学检查综合判断是确定病因的重要手段, 以急性发热为首发症状的HCC的治疗应遵循肝癌治疗原则。

关键词: 肝细胞癌; 发热, 急性; 降钙素原; 诊治分析

Clinical analysis on 4 cases of hepatocellular carcinoma with acute febrile as initial symptoms

WANG Jia-shuang^{1,2}, LIU Yuan-yuan¹, LEI Fei-fei, LEI Xu¹, TAN Hua-bing¹ (1. Lab. of Liver Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medical, Shiyan City 442000, Hubei Province, China; 2. Department of General Surgery, Health Center of Jundian Township, Fang County 442100, Hubei Province, China)

Abstract: To explore the clinical features of hepatocellular carcinoma (HCC) with acute febrile as initial symptoms by analyzing 4 cases of febrile hepatocellular carcinoma. The results showed that febrile hepatocellular carcinoma has a high misdiagnosis rate. The causes of fever is related to cancerous fever and infection. AFP, PIVKA, PCT, imaging and pathology examination of liver were the important ways to determine the causes of fever. The therapeutic principle of febrile hepatic carcinoma is the same as hepatocellular carcinoma.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Febris, acute; PCT; Diagnosis and treatment

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)临床症状缺乏特异性, 易发生误诊误治。临床症状明显的HCC患者大多已是中晚期^[1]。HCC临床症状缺乏特异性, 以急性发热甚至高热为首发或唯一表现的HCC(简称为发热型HCC)偶有发生, 易误诊误治^[2,3], 引起医患纠纷。近年来, 本院诊治了4例以急性发热为首发症状的HCC患者, 现报道如下。

1 病例资料

1.1 病例1

1.1.1 主诉 患者男性, 53岁, 因“发热半个月”于2016年5月19日入院。

1.1.2 现病史 患者于半个月前出现不明原因发热, 发热中度至高度, 发热前无寒战、畏寒。不伴腹痛、腹胀、尿黄、食欲减退。体格检查: 体温39.0℃, 急

性发热面容, 巩膜无黄染, 未见肝掌及蜘蛛痣, 双肺(一), 心律齐, 各瓣膜区未闻及杂音, 腹平软, 全腹无压痛及反跳痛, 剑突下可扪及肝左叶增大, 双下肢无水肿。

1.1.3 入院后诊疗经过 诊断为肝癌, 肺部感染。予抗感染、护肝、降酶等治疗, 治疗效果不佳, 体温渐升。5月25日体温39.3℃, 换用美罗培南(0.9 g 静脉滴注, 每日3次)抗感染治疗, 至5月29日每天最高体温仍在39℃以上, 遂停用。根据病情换用头孢哌酮钠舒巴坦钠(舒普深, 1.5 g, 每日2次)联合莫西沙星(0.4 g, 每日1次)抗感染治疗。因静脉滴注舒普深后出现皮疹, 遂停用。换用哌拉西林他唑巴坦联合莫西沙星(0.4 g, 每日1次)抗感染治疗, 5月31日及6月1日患者未出现发热。6月2日再次发热, 体温39℃, 换用美罗培南(0.9 g, 静脉滴注, 每日3次)治疗1周, 体温维持在38.5℃左右, PCT渐升至2.425 ng/ml。考虑“癌性发热”, 停用抗菌药物, 在抗病毒、抗癌中药基础上给予解

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.02.018

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2011CDB130); 2014年十堰市人民医院/湖北医药学院附属人民医院院级科研项目计划(201404); 湖北医药学院2014年教学科研立项项目(2014058)

通讯作者: 谭华炳 Email: renmthb@163.com

热药物口服, 体温维持在37℃左右。

1.1.4 既往史 患者既往无肝病病史。

1.1.5 辅助检查: 白细胞 (white blood cell, WBC) $9.15 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 (neutrophils, N) 78.8%, 血小板 (blood platelet cell, BPC) $239 \times 10^9/L$, γ -谷氨酰转肽酶 (γ -Glutamyl transpeptidase, γ -GT) 166.0 U/L, 白蛋白 32.9 g/L, 前白蛋白 95.0 mg/L, AST 128.0 U/L, ALT 139.0 U/L, 超敏C反应蛋白 (high-sensitivity C reactive protein, hCRP) 155.10 mg/L, 降钙素原 (procalcitonin, PCT) 0.896 ng/ml, 红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 40 mm/h; 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 552.000 ng/ml, 血清异常凝血酶原 (protein induced by vitamin K absence, PIVKA-II) 2040 mAU/ml; HBsAg (+), HBeAb (+), HBcAb (+); HBV DNA 2.16×10^5 IU/ml。彩色超声示: 肝内多发实性占位可能, 门脉瘤栓形成。胸部和腹部CT及增强CT示: 尘肺, 左肺上叶支气管扩张样改变; 肝左叶肿瘤性病变; 增强扫描示肝左叶肝癌并门脉左支瘤栓形成。5月25日检查: WBC $10.29 \times 10^9/L$, N 83.2%, BPC $261 \times 10^9/L$; PCT 0.911 ng/ml, hCRP 93.30 mg/L, ESR 50 mm/h; AST 133.0 U/L, ALT 138.0 U/L, γ -GT 269.0 U/L。6月2日检查: WBC $8.93 \times 10^9/L$, N 80.1%; hCRP 60.50 mg/L, ESR 52 mm/h, PCT 1.015 ng/ml。

1.2 病例2

1.2.1 主诉 患者男性, 47岁, 因“发热6天”于2016年7月18日入院。

1.2.2 现病史 6天前出现不明原因中度发热, 热前无寒战和畏寒表现。2014年因腹痛诊断为“不全性肠梗阻”于本院治愈。体格检查: 体温38.5℃, 咽充血, 左侧扁桃体I度肿大, 巩膜无黄染, 双肺(-), 心律齐, 各瓣膜区未闻及杂音, 左上腹可见脾切除术疤痕, 肝肋下未及, 肝区扣痛(+), 腹水症(-)。

1.2.3 入院后诊疗经过 诊断为肝癌, 感染性发热, HBV耐药。予抗感染、抗病毒(恩替卡韦0.5 mg联合阿德福韦酯10 mg, 每日1次)、护肝、降酶等治疗。患者体温渐降, 后根据患者意愿进行TACE治疗。

1.2.4 既往史 HBeAg阴性、HBV携带20年。2011年因上消化道出血确诊为失代偿期肝硬化, 行脾脏切除术, 术后服用阿德福韦酯抗病毒治疗; 3年后出现阿德福韦酯耐药, 换用恩替卡韦治疗, 1年后HBV DNA ≤ 100 IU/ml, 持续抗病毒治疗。

1.2.5 辅助检查 WBC $15.27 \times 10^9/L$, N 85.1%, BPC $298 \times 10^9/L$; γ -GT 76.0 U/L, 白蛋白 36.7 g/L, AST 48.0 U/L, ALT 68.0 U/L; hCRP 54.60 ng/L, PCT 0.912 ng/ml, ESR 63 mm/h; AFP 6.54 ng/ml, PIVKA-II 400 mAU/ml; HBsAg (+), HBeAb (+), HBcAb (+); HBV DNA 5.62×10^2 IU/ml。胸部、腹部CT及增强CT示: 双肺无异常, 巨块型肝癌并肝内多发性转移。

1.3 病例3

1.3.1 主诉 患者男性, 54岁, 因“发热、右季肋区疼痛2周”于2015年11月入院。

1.3.2 现病史 发热中度至高度, 热前无不适; 右侧季肋区持续性胀痛。既往无腹泻病史, 有HBV携带病史。体格检查: 体温39.0℃, 发热貌, 巩膜无黄染, 双肺(-), 心脏无异常, 肝肋下2 cm, 肝区扣痛(+)

1.3.3 入院后诊疗经过 诊断为肝脓肿, HBV感染, 肝癌待排。肝组织活检确诊为肝癌。根据临床表现结合患者意愿, 实施病灶切除术。

1.3.4 既往史 患者既往有肝病病史。

1.3.5 辅助检查 WBC $11.56 \times 10^9/L$, N 85.1%, ESR 45 mm/h, hCRP 69.60 mg/L, PCT 1.156 ng/ml; 白蛋白 36.7 g/L, AST 96.0 U/L, ALT 116.0 U/L; AFP 11.68 ng/ml, PIVKA-II 698 mAU/ml; HBsAg (+), HBeAg (+), HBcAb (+); HBV DNA 1.88×10^8 IU/ml。肝脏CT: 肝脓肿部分液化。

1.4 病例4

1.4.1 主诉 患者, 女, 53岁, 因“发热、咳痰1周”于2015年12月入院。

1.4.2 现病史 发热中度至高度, 发热前有畏寒表现; 咳痰为浓痰, 量多; 以“急性支气管炎”予以抗炎治疗, 体温下降至轻度至中度, 但咳痰仍明显。体温38.1℃, 消瘦体型, 咽部无充血, 右中肺可闻及湿啰音, 心脏无异常, 肝肋下1 cm, 肝叩痛(-), 腹水症(-)。

1.4.3 入院后诊疗经过 诊断为HCC肝内转移、肺转移, 阻塞性肺炎。给予内科综合治疗, 体温降至正常。

1.4.4 既往史 既往有慢性乙型肝炎病史, 规范使用抗病毒药物。

1.4.5 辅助检查 WBC $10.98 \times 10^9/L$, N 89.1%, ESR 54 mm/h, hCRP 88.90 mg/L, PCT 2.058 ng/ml; 肺部CT: 右肺转移性癌并阻塞性肺炎, 右侧膈肌上抬提示肝脏病变。肝脏CT: 巨块型HCC肝内转移, 肝硬化。PIVKA-II 2016 mAU/ml; AFP 120 ng/ml;

HBsAg (+), HBeAb (+), HBcAb (+); HBV DNA (-)。

2 讨论

2.1 以发热为首发症状HCC的原因 HCC即使无症状,通过辅助检查确诊并不困难,但由于HCC临床表现不典型,以发热甚至高热为首发或唯一表现的HCC较少见,临床认识不足,易误诊。本组4例患者中有2例因急性发热收住呼吸内科,在进行呼吸系统CT检查时发现肝脏病变。1例患者以发热为唯一表现,但体格检查时发现肝脏增大,通过辅助检查确诊。1例以发热伴右季肋区疼痛的患者肝脏影像学提示“肝脓肿”,通过肝脏病理学确诊为HCC;有文献认为肝脓肿与HCC易发生误诊^[3]。HCC发热机制与以下因素有关:①肿瘤坏死物质的吸收使胆道受肿瘤压迫或侵犯而发生胆管炎;②肿瘤已坏死,继发感染可形成肝脓肿;③体液因子参与;④肝外感染^[2]。本组4例患者中有2例发现肝外感染原因,经治疗发热得到了控制,2例患者确定为HCC导致的发热,通过手术和解热镇痛药物处理发热得到控制。

2.2 以发热为首发症状HCC的诊断 HCC因临床表现不典型,国内外均将AFP作为HCC筛查的主要指标之一。AFP对HCC的早期诊断和治疗监测有一定作用,但其敏感性和特异性均不十分理想,约40% HCC患者AFP并未升高^[4-7],故选择与AFP具有互补作用的HCC筛查指标十分重要。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》将AFP和PIVKA-II作为HCC的筛查指标^[8]。PIVKA-II作为HCC的筛查指标和病情观察指标已得到证实^[9-14]。在HCC鉴别诊断中,PIVKA-II的特异性较AFP高^[15]。本组病例中2例患者AFP正常,而PIVKA-II异常,提示可能发生HCC,最后通过影像学和病理学确诊,说明AFP和PIVKA-II在HCC筛查上具有互补作用。肝脏组织学诊断仍是HCC诊断的金标准^[16],但肝脏彩色多普勒超声、肝脏CT(及增强)在HCC诊断中也发挥重要作用^[17],特别是在以发热为首发症状的HCC诊断中更是如此。

2.3 PCT在“癌性发热”病例中升高的原因 PCT是降钙素的前体^[18],常用于诊断除病毒感染外的感染性疾病,本课题组曾将其推广应用用于诊断恙虫病^[19],证实其在感染性疾病诊断中具有重要意义。全身炎症反应,尤其是细菌感染时,机体的先天性免疫系统识别“病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)”,引起全身炎症反应,导致PCT升高。但人体线粒体和细菌的基因相

似度极高,当细胞坏死后线粒体破裂,释放出一些与PAMPs相似的“模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)”,也会导致PCT升高^[20]。在以发热为首发症状的HCC中,由于癌组织坏死,释放PRRs,也会导致PCT升高。因此,在以发热为首发症状的晚期HCC中PCT的变化需进行辨证分析。

2.4 以急性发热为首发症状HCC的治疗 无论是何种临床表现,HCC一旦确诊就要根据肝脏基础病变、HCC分期、患者知情同意情况选择行肝脏移植、手术切除、经导管化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)或内科综合治疗等方法。以发热为主要表现的HCC应与肝脓肿相鉴别,一旦确诊应首选手术切除^[11],本组1例以肝脓肿为主要表现的HCC确诊后实施了手术切除。2例患者实施了TACE、1例患者实施内科综合治疗。

2.5 HBV感染与发热性HCC的关系 中国慢性乙型肝炎患者高HBV载量与肝炎进展为HCC密切相关^[21]。抗病毒治疗可降低HCC的发病率,但抗病毒治疗过程中发生HCC并不少见^[17]。本组2例患者在抗病毒治疗过程中发生HCC,1例在抗病毒药物耐药基础上发生HCC。提示HBV感染者无论治疗与否,均应警惕以发热为首发症状HCC的可能。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健. 传染病学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:429-433.
- [2] 孔俊,冷同敏,龚建平. 发热型原发性肝癌[J]. 中国现代普通外科进展杂志,2016,19(5):411-414.
- [3] 任俊,余开焕,陈辰,等. 以发热为首发表现的肝癌误诊为肝脓肿3例报告[J]. 中国普通外科杂志,2011,20(7):787-788.
- [4] YU Y, XIAO CW, CHEN K, et al. Different optical properties between human hepatocellular carcinoma tissues and nontumorous hepatic tissues in vitro[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci,2011,31(4):515-519.
- [5] Subwongcharoen S, Leelawat K, Treepongkaruna SA, et al. Serum AFP and AFP-L3 in clinically distinguished hepatocellular carcinoma from patients with liver masses[J]. J Med Assoc Thai,2011,94(Suppl 2):S46-S51.
- [6] JIA X, LIU J, GAO Y, et al. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis[J]. Arch Med Res,2014,45(7):580-588.
- [7] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/ml[J]. Cancer Sci,2011,102(5):1025-1031.
- [8] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病学杂志(电子版),2015,9(5):570-589.
- [9] 辛文瀚,罗萍. PIVKA-II用于肝癌诊疗的研究进展[J]. 检验医学与临床杂志,2016,13(7):991-993.
- [10] Malaguarnera G, Giordano M, aladina I, et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci,2010,55(3):2744-2755.
- [11] Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and

- PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP[J]. World J Gastroenterol,2013,19(3):339-346.
- [12] Manuel RP, Vinh LT, Lorenzo A, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. Ann Surg Oncol,2013,20(1):325-339.
- [13] Truong BX, Yano Y, VAN VT, et al. Clinical utility of protein induced by vitamin K absence in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Biomed Rep,2013,1(1):122-128.
- [14] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. J Gastroenterol,2010,45(12):1272-1282.
- [15] Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des- γ -carboxyprothrombin[J]. Liver Int,2011,31(1):22-35.
- [16] 钱林学, 刘玉江, 丁惠国. 小肝癌的影像学诊断进展[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(5):479-486.
- [17] 赵世印, 雷旭, 李芳, 等. HBV感染抗病毒治疗中发生肝细胞癌24例临床分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(1):8-11.
- [18] Mebanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis[J]. Mater Sociomed,2013,25(4):277-281.
- [19] 赵琴, 李儒贵, 杨靖, 等. 恙虫病临床表现联合实验室检测积分诊断体系的建立[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(2):188-192.
- [20] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis,2007,7(6):210-217.
- [21] ZHOU JY, ZHANG L, LI L. High hepatitis B virus load is associated with hepatocellular carcinomas development in Chinese chronic hepatitis B patients: a case control study[J]. Virol J,2012,9:16.

收稿日期: 2016-09-09

王加双, 刘园园, 雷飞飞, 等. 以急性发热为首发症状的肝细胞癌4例临床分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(2):81-84.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

声 明

为适应我国信息化建设, 扩大本刊及作者知识信息交流渠道, 本刊已被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》、《美国化学文摘数据库(Chemical Abstracts Service)》、《中国学术期刊网络出版总库》、《中国核心期刊遴选数据库》(万方数据——数字化期刊群)及CNKI中国知网数据库收录, 其作者论文著作权使用费及相关稿酬一次性给付(已在收取发表费时折减和换算为杂志赠阅)。凡作者向本刊提交文章发表之行为即视为同意本刊上述声明。

本刊编辑部