

## 甲巯咪唑致间接胆红素升高 1 例

申金付 李 娟 郭景章

[关键词] 甲巯咪唑; 间接胆红素

[中国图书资料分类法分类号] R 977.14

[文献标识码] B

患者,男,27岁,因“怕热、多汗6个月”于2010年3月28日收住我科。患者入院15天前在门诊诊断 Graves 病,并给予甲巯咪唑 10 mg 每日3次治疗,服药前无皮肤瘙痒,肝功能正常,3天后出现皮肤瘙痒,见风团疹,渐加重,后因皮肤瘙痒难忍再到门诊查间接胆红素升高,收住院。体格检查:神志清,全身皮肤黏膜无黄染,有风团疹,浅表淋巴结未及肿大,眼睑无水肿,突出,可闭合,颈软,气管居中,甲状腺2度肿大,质软,无压痛,表面尚光滑,未及肿块,双肺呼吸音清,未闻及干湿性罗音,心率92次/分,律齐,心音亢进,腹平软,肝脾肋下未及,胫前非凹陷性水肿。既往健康,否认过敏体质病史。2010年3月13日查游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ ) 33.58 pmol/L,游离甲状腺素( $FT_4$ ) 88.06 pmol/L,促甲状腺素(TSH) 0.01  $\mu$ IU/ml,甲状腺受体抗体 26.7 U/L;丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)、直接胆红素(DBIL)正常;血常规正常。2010年3月28日查 $FT_3$  19.17 pmol/L, $FT_4$  38.42 pmol/L,TSH 0.03  $\mu$ IU/ml;ALT、AST、ALP正常;TBIL 72.1  $\mu$ mol/L,IBIL 58.3  $\mu$ mol/L,DBIL 13.8  $\mu$ mol/L,胆汁酸 20.8;血常规:嗜酸性粒细胞 7.7%。2010年3月30日查血脂、尿常规均正常,网织红细胞正常,Coomb 和 Ham 试验阴性,抗核抗体、核抗体(ENA)、血沉(ESR)正常,病毒性肝炎指标阴性。入院后停用甲巯咪唑,加用泼尼松 30 mg 每日1次;第3天皮疹消失;第15天ALT、AST、ALP正常,TBIL 32.2  $\mu$ mol/L,IBIL 26.1  $\mu$ mol/L,DBIL 6.1  $\mu$ mol/L,胆汁酸 11.6  $\mu$ mol/L;第17天行 $^{131}I$ 治疗,泼尼松逐渐减量并停用;第30天肝功能、血常规全部正常。

讨论 甲状腺功能亢进(甲亢)和抗甲状腺药物均可引起肝功能损害,主要是肝酶和(或)胆红素

升高。临床上 DBIL 升高相对多,IBIL 升高者报道甚少。高胆红素血症是指胆红素的生成、运输和肝脏对胆红素的摄取、运载、酯化、排泄及肝外的胆红素排泄之间失衡,造成血清胆红素升高。分为 DBIL、IBIL 升高。前者主要是排泄障碍,后者主要生成过多、摄取与运输障碍、酯化障碍等<sup>[1]</sup>。(1) DBIL 升高为主:甲亢本身可引起 DBIL 升高,多伴有 ALT 升高,常为严重甲亢患者,尤其伴有心力衰竭、感染、危象或原有肝脏疾病,发生机制尚不明确,但多认为<sup>[2]</sup>高代谢肝脏相对缺氧加上心力衰竭、感染等肝静脉淤血致肝小叶中央坏死,主要造成胆红素排泄障碍等。甲巯咪唑可引起胆红素升高为主,丙基硫氧嘧啶常以肝酶升高为主<sup>[3]</sup>,前者发生机制尚不确定,主要认为与机体的异质性反应有关<sup>[4]</sup>,免疫介导的肝细胞损伤或变态反应可能起到重要作用。(2) IBIL 升高为主:甲亢症状可不重,可随着甲亢临床表现而出现 IBIL 升高<sup>[5]</sup>,可能为甲状腺素与胆红素相竞争而被肝细胞摄取或配体相结合,从而使肝细胞对胆红素的摄取和运载功能受抑制而发生。国外也有学者<sup>[6]</sup>认为患者存在胆红素代谢的缺陷可能。

该患者服药前肝功能正常,服药后 IBIL 升高,已排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、心功能不全、溶血反应等疾病,参照 2007 年我国急性药物性肝损伤诊断标准<sup>[7]</sup>,故考虑为甲巯咪唑引起 IBIL 升高。陈成伟<sup>[8]</sup>认为,药物性肝损害发病机制复杂多样,临床表现差异性很大,在无特异性诊断标志情况下,诊断多依靠临床医生正确的逻辑思维和推理。结合对该患者诊治过程及胆红素的代谢机制,甲巯咪唑致胆红素升高的原因可能有:(1)影响胆红素葡萄糖醛酰基转移酶(BGT)活性,BGT 主要在 IBIL 酯化过程起到重要作用,即肝细胞对胆红素的酯化障碍;(2)与胆红素竞争被肝细胞摄取,即肝细胞对胆红素的摄取障碍。是单方面或两者兼有或其他,由于病例少及研究条件有限,尚不确定,有待进一步探讨。

## [参 考 文 献]

- [1] 王迪浚,金惠铭.人体病理生理学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:810-812.

[收稿日期] 2010-09-16

[作者单位] 安徽省阜阳市人民医院 内分泌科 236004

[作者简介] 申金付(1976-),男,主治医师。

- [2] 朱莉, 闵晓俊, 陈如泉. 甲亢合并肝损害流行病学特征及病理机制认识[J]. 湖北中医学院学报, 2008, 10(1): 27-28.
- [3] 施秉银. 甲状腺功能亢进症伴抗甲状腺药物所致肝损伤的识别与处理[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(9): 654-656.
- [4] Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity [J]. N Engl J Med, 1995, 333: 1118-1127.
- [5] 陈家伦. 甲状腺功能亢进症[M]// 邱安堃. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 1979: 225-246.
- [6] Grebnberger NJ, Milligan FD, De Groot LJ, et al. Jaundice and thyrotoxicosis in the absence of congestive heart failure [J]. Am J Med, 1964, 36: 840-846.
- [7] 中华医学会消化分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤临床监测的共识意见(草案) [J]. 中华消化杂志, 2007, 11(11): 765-767.
- [8] 陈成伟. 药物性肝损害诊断标准的评价[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(2): 121-124.

(本文编辑 刘畅)

[文章编号] 1000-2200(2011)09-1034-02

· 个案报道 ·

## 色素失禁症 2 例

葛 鑫 张汝芝

[关键词] 色素失禁症; 显性遗传; 基因检测; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 758.54 [文献标识码] B

色素失禁症 (incontinentia pigmenti, IP) 又名 Bloch-Sulzberger 病、Bloch-Siemens 综合征<sup>[1]</sup>。本病为 X 连锁显性遗传, 女性异常基因位于两个 X 染色体之一上, 属杂合子, 病变轻。而男性病例异常基因位于单个 X 染色体上, 属于纯合子, 病变重, 多在子宫内死亡, 因而 IP 95% 以上为女性病例<sup>[2-3]</sup>。IP 的诊断依据临床表现<sup>[4]</sup>和 IKBKG 分子基因检测, 后者是已知和 IP 相关的唯一基因, 先证者中 80% 是 IKBKG 10 上外显子 4 缺失<sup>[5]</sup>。2010 年上半年我科收治 IP 患儿 2 例, 现作报道。

### 1 临床资料

例 1, 女, 2 个月。以全身水疱、色素沉着 2 个月就诊。患儿出生后 3 天于胸、背、腹部、四肢开始出现水疱, 米粒至黄豆大小, 四肢、躯干有较多红斑, 在当地医院给予抗感染药物应用, 间断性外用莫匹罗星软膏、金霉素眼膏 1 周余, 症状未见好转。为进一步诊治遂来我科就诊既往史: 患儿出生时无发热、惊厥、黄疸等, 患儿系第一胎足月顺产, 家族无类似皮肤病史。父母健康, 非近亲结婚, 母亲否认孕期有疾病及用药史。体检: 发育正常, 营养中等, 躯干部可见红斑风团, 躯干、四肢散在米粒至黄豆大小水疱, 部分已结痂, 全身散在分布网状、条状及涡轮状的黑褐色色素沉着斑, 四肢有少数疣状增生 (见图 1)。

黏膜、毛发、甲板未见异常。

例 2, 女, 8 个月, 系第一胎, 第一产, 胎龄 38 周, 经产道分娩。患儿出生后第 3 天, 躯干及四肢出现大量红色丘疹及小脓疱, 米粒至黄豆大小, 基底红, 脓疱壁厚不易破裂。在当地治疗 (具体不详), 疗效不佳, 后皮疹逐渐自行消退, 遗留色素沉着。其母孕期健康, 父母非近亲婚配, 家族中无类似疾病。因色素沉着数月来我院就诊。体检: 发育正常, 营养佳, 呼吸平稳, 浅表淋巴结无肿大, 毛发稀疏、细软, 牙齿未萌出, 心腹未见明显异常, 拥抱反射存在, 指趾甲正常。皮肤科情况: 全身可见成片分布的漩涡状褐色色素沉着, 部分有如撒胡椒面状, 不高出皮肤表面, 以胸部、腹部、背部、大腿尤为显著 (见图 2)。

### 2 讨论

IP 是累及皮肤、毛发、牙齿、甲、眼睛和中枢神经系统的疾病, 特征性的皮损经历 4 个阶段<sup>[6]</sup>: (1) 起疱 (从出生到大约 4 个月); (2) 疣状疹 (数月) 表现为化过度和疣, 常在婴儿早期出现; (3) 漩涡状斑点状色素沉着 (从大约 6 个月到成年期), 损害不是炎症后的色素变化; (4) 线状色素减退、斑秃、缺齿、牙齿形状异常、甲营养不良。部分患者不出现第 (1) 和 (4) 阶段的皮损或症状。

不同阶段的皮损, 病理表现亦不相同。光学显微镜最具特征性的发现来自疾病第 (3) 阶段的色素沉着皮损, 真皮中存在游离的色素颗粒, 因此该病称为色素失禁。然而, 真皮中存在游离的色素颗粒并不是 IP 所特有。IP 患者大约 80% 有皮肤外症状<sup>[7]</sup>:

[收稿日期] 2010-07-01

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 皮肤科 233004

[作者简介] 葛 鑫 (1982-), 男, 住院医师。