

· 病例报道 ·

氯法齐明致小肠损伤一例

汪胡根¹ 洪汝涛¹ 李杨¹ 尹玉² 王万勤³ 许建明¹¹安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022; ²安徽医科大学第一附属医院病理科,合肥 230022; ³安徽医科大学第一附属医院放射科,合肥 230022

通信作者:许建明, Email: xujm1017@163.com

【摘要】 氯法齐明导致的小肠损伤临床罕见,其主要症状包括腹痛、营养不良和黑便。当长期服用氯法齐明患者出现腹痛腹泻、体重减轻时,若不及时停药,可能出现致死性的并发症,应引起临床重视。本文报道 1 例经小肠镜检查并病理明确的氯法齐明导致的小肠损伤,供临床参考。

【关键词】 氯法齐明; 药物副作用; 肠道损伤

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200415-00471

Clofazimine-induced small intestine injury: a case report

Wang Hugen¹, Hong Rutao¹, Li Yang¹, Yin Yu², Wang Wanqin³, Xu Jianming¹

¹Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; ²Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; ³Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Xu Jianming, Email: xujm1017@163.com

患者男,33岁,因“下腹痛2个月”入院。患者自2个月前开始出现下腹部疼痛,绞痛性质,以右下腹为主,伴脐周疼痛,大部分时间可耐受,有阵发性加重,尤以晚上明显,同时伴有纳差、嗝气,偶有黏液便,无咳嗽咳痰及发热、盗汗,体重下降5 kg。入院前外院胃镜和结肠镜均未见明显异常征象,未行活检病理检查。患者有肺结核史,抗结核治疗痰检转阴,停药2年后于2018年痰检再次出现阳性,痰培养提示甲哌力复霉素(商品名:利福平)耐药。予以帕司烟肼+氯法齐明+环丝氨酸+莫西沙星抗结核治疗至今。体格检查发现患者面部皮肤发红,背部和双下肢胫前呈黑色鱼鳞状改变(图1);全身浅表淋巴结未触及肿大;腹部柔软,无压痛及反跳痛,未触及包块,移动性浊音阴性。结核感染T细胞斑点试验阳性。铁5.60 μmol/L,转铁蛋白饱和度10.77%,总铁结合力44.22 μmol/L。大便常规+隐血、大便培养、肿瘤标志物、自身免疫抗体等各项实验室检查均未见异常。入院后胸部摄片示两肺中上野陈旧性结核;腹部立位平片未见明显异常。小肠造影CT检查示空回肠多发管壁增厚,黏膜层见均匀强化,肠系膜根部见多发中小淋巴结(图2)。经肛小肠镜检查见回肠黏膜呈红棕色及褐色改变,小肠绒毛呈颗粒状(图3);所见结肠黏膜无明显异常改变。回肠活检病理报告:黏膜慢性炎伴糜烂。

经多学科病例讨论,临床诊断氯法齐明导致肠道损伤。再次对回肠病理标本深切检查发现黏膜固有层内见较多组

织细胞、少量嗜酸性粒细胞,部分组织细胞内查见结晶体样物(图4)。予以停用氯法齐明3个月后患者腹痛症状完全缓解。

讨论 氯法齐明是主要用于治疗瘤型麻风病的药物,亦可与其他抗结核药合用治疗多重耐药肺结核,属于三级抗结核药物。皮肤黏膜着色及皮肤呈鱼鳞样改变为其主要不良反应,药物可以通过体液排出,停药后可好转或恢复正常,一般不影响患者的正常用药^[1]。氯法齐明导致的小肠损伤临床罕见,国内未见相关病例报道。已有的国外报道,其主要症状包括腹痛、营养不良和黑便^[2]。当长期服用氯法齐明患者出现腹痛腹泻、体重减轻时,若不及时停药,可能出现致死性的并发症,应引起临床重视。

氯法齐明高度亲脂性,容易沉积于脂肪组织和网状内皮系统细胞中。临床病理研究发现,长期大量应用可发生氯法齐明在肠黏膜或固有层出现晶体沉积,其特征是在组织细胞增生中见到含无色或褐色针状或分枝结晶体,在病理切片中呈现双折射的红褐色结晶^[3-4]。尸体解剖发现,氯法齐明可在肠黏膜、肝脏、脾脏和淋巴结中沉积为晶状聚集物^[5]。Levine和Saltzman^[6]通过鼻胃管给大鼠注射氯法齐明,随后对胃肠道进行显微镜检查,发现结肠黏膜正常,但小肠黏膜色素过多,且远端小肠受影响更明显。本例患者胃镜及结肠镜检查未发现异常,而经肛小肠镜发现远端回肠明显色素沉着及绒毛形态改变,临床怀疑是氯法

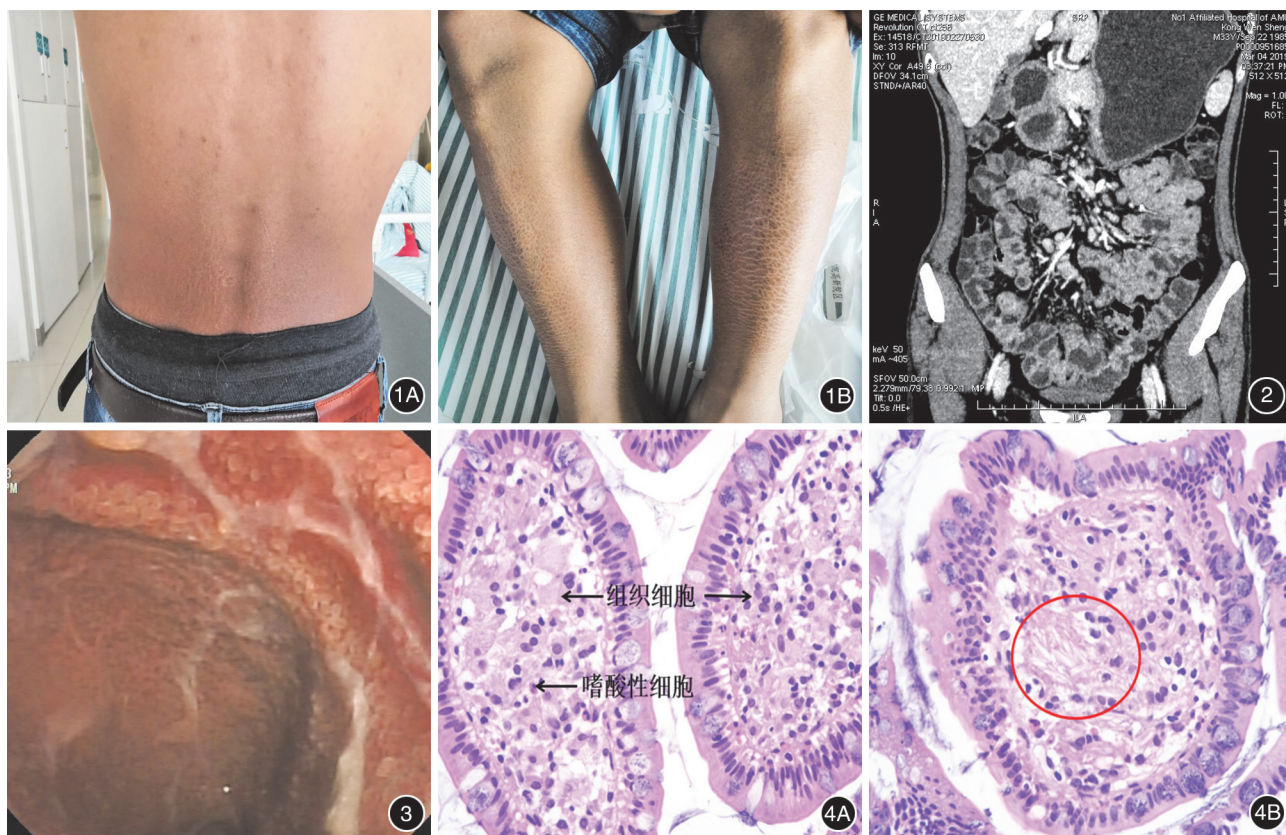


图1 氯法齐明导致肠损伤患者皮肤呈鱼鳞样改变 1A:后背部;1B:双下肢 图2 小肠造影 CT 检查见空回肠多发管壁厚,黏膜层见均匀强化,肠系膜根部见多发中小淋巴结 图3 经肛小肠镜见回肠黏膜呈红棕色及褐色,小肠绒毛呈颗粒状改变 图4 氯法齐明致小肠损伤者的回肠活检病理 HE $\times 400$ 4A:黏膜固有层内见较多组织细胞、少量嗜酸性粒细胞;4B:部分组织细胞内见结晶体样物

齐明导致的肠损伤,但初次病理报告“黏膜慢性炎伴糜烂”,与临床不符。经与病理医生沟通,对回肠活检标本蜡块深切后再次病理检查,发现黏膜固有层内出现组织细胞增生及结晶体沉积,最终为证实氯法齐明导致小肠损伤提供了组织学证据。

本例患者服用氯法齐明 8 个月后出现腹痛和皮肤黏膜着色,下肢及后背部皮肤见典型的鱼鳞病样改变,且小肠镜检查发现小肠呈红褐色改变。在排除结核、克罗恩病、肠道血管炎和淋巴瘤等相似疾病后,结合活检病理结果,诊断氯法齐明导致的小肠损伤,与治疗其他药物导致的脏器损伤一样,立即停用可疑药物,患者腹痛逐渐缓解,也证实患者腹痛与药物相关。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Freerksen E, Seydel JK. Critical comments on the treatment of leprosy and other mycobacterial infections with clofazimine[J]. *Arzneimittelforschung*, 1992, 42(10): 1243-1245.
- [2] Szeto W, Garcia-Buitrago MT, Abbo L, et al. Clofazimine enteropathy;

a rare and underrecognized complication of mycobacterial therapy [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2016, 3(3): ofw004. DOI: 10.1093/ofid/ofw004.

- [3] Sukpanichnant S, Hargrove NS, Kachintorn U, et al. Clofazimine-induced crystal-storing histiocytosis producing chronic abdominal pain in a leprosy patient [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(1): 129-135. DOI: 10.1097/00000478-200001000-00016.
- [4] De Petris G, De Marco L, López JL. Drug-induced gastrointestinal injury (DIGI). Updates, reflections and key points [J]. *Pathologica*, 2017, 109(2): 97-109.
- [5] Baik J, Rosania GR. Molecular imaging of intracellular drug-membrane aggregate formation [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(5): 1742-1749. DOI: 10.1021/mp200101b.
- [6] Levine S, Saltzman A. Clofazimine enteropathy: possible relation to Peyer's patches [J]. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1986, 54(3): 392-398.

(收稿日期:2020-04-15)

(本文编辑:周昊)