



河北医科大学第三医院
THE THIRD HOSPITAL OF HEBEI MEDICAL UNIVERSITY

Dubin-Johnson 综合征（DJS）病例分享

赵素贤

河北医科大学第三医院

病历简介

患者：ZXX

性别：男

年龄：64 岁

职业：农民

主诉：发现胆红素升高4月余，乏力伴食欲减退1年

现病史

- **4年余**前当地医院行“十二指肠球部穿孔修补术”，术前检查发现总胆红素升高达77.3 μ mol/L，直接胆红素30.8 μ mol/L，GGT、ALP、AST、ALT、白蛋白、凝血+D二聚体等正常。甲乙丙型肝炎病毒、梅毒、HIV、自身抗体谱、肿瘤标记物等均阴性。术后复查发现总胆红素升高达175 μ mol/L，直接胆红素81.9 μ mol/L，经保肝治疗后胆红素恢复到术前水平。术后恢复顺利，4年余来精神、体力、食欲无特殊变化，无其他不适，仍有皮肤巩膜黄染未予重视，未特殊诊治
- **1年前**无明显诱因出现体力下降，食欲减退，仍未予重视。

现病史

- 3周前食欲明显下降，伴胸闷、心悸、餐后上腹胀等不适，
- 2周前出现夜间低热，体温37.5℃左右，无畏寒、寒战，无咳嗽、咳痰，无头晕、头痛，无腹痛、腹泻、便秘，无恶心、呕吐，无反酸、烧心，无厌食油腻、吞咽困难。就诊于当地医院，查肝胆彩超示：肝增大；淤血肝；胆囊炎性改变；多包腔积液。下腔静脉CT成像：1.下腔静脉增宽；2.肝脏及脾脏增大，副脾；3.门静脉周围间隙稍增宽；4.肝左叶及双肾小囊肿。MRCP未见明显异常。

现病史

- 下腔静脉CT成像：1.下腔静脉增宽；2.肝脏及脾脏增大，副脾；3.门静脉周围间隙稍增宽；4.肝左叶及双肾小囊肿。MRCP未见明显异常
- 胸部CT平扫：心包积液；双侧胸腔积液，左侧明显；纵膈淋巴结增大
- 肝胆脾胰腺CT平扫：肝顶部外缘可疑斑片状液性密度影，考虑少量腹水；胆囊颈部高密度影，考虑结石；心包积液伴双侧胸腔积液；脾及胰腺CT平扫未见异常
- 肝胆脾MRI平扫+MRCP：1.肝局部包膜下积液，2.考虑胆囊结石，3.心包积液

现病史

- 肝功能：白蛋白34.3g/L，ALT 17U/L，AST 20U/L，**TBIL 109.69 μ mol/L，DBIL 93.17 μ mol/L**，GGT 69U/L，ALP 124U/L
- 凝血+D二聚体：PT 14.4s，PTA 67.3%，D二聚体2.22mg/L。BNP：188pg/mL。
- 结核感染T细胞监测：**阳性**。
- 血常规+PCT：白细胞 5.8×10^9 /L,血红蛋白106g/L，血小板 383×10^9 /L，PCT<0.4ng/mL。CRP：**22.72U/L**；ESR 88mm/h。
- 病毒学标志物：甲乙丙丁戊、HIV抗体、梅毒抗体均阴性。
- 肿瘤标记物：CA125 60.1U/mL，余均无异常。
- 甲功三项：均正常。
- 免疫五项：均正常。EB病毒DNA、巨细胞病毒DNA：均<400拷贝。
- 肝脏自身抗体谱：全阴性
- 今为进一步诊治于我院就诊，门诊以“黄疸原因待查”收入院

既往史、个人史及家族史

- 既往史：“十二指肠球部穿孔修补术”4年余，“左腹股沟斜疝术后”4年余，无高血压、糖尿病、冠心病，否认食物药物过敏史；无输血史；预防接种史不详
- 个人史：生于原籍，久居本地，未到过疫区及牧区，无特殊嗜好，否认毒物及放射线接触史。
无性病冶游史
- 家族史：父亲患“结核病”已故，母亲已故病因不详，家族中无同类病患者，无肝炎等传染病史，无糖尿病等遗传病史

体格检查

T: 37.5°C P: 100次/分 R: 25次/分 BP: 113/89mmHg

神清语利，**皮肤巩膜中度黄染**，未见肝掌及蜘蛛痣，浅表淋巴结未触及肿大，两肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音，心律齐，心音有力，未闻及杂音，腹上腹部较膨隆，上腹部正中见一处纵行手术瘢痕，长约10cm，愈合可。左下腹沿腹股沟见一处斜行手术瘢痕，长约4cm，愈合可。未见腹壁静脉曲张，全腹无压痛、反跳痛、肌紧张，**肝肋下15cm可及，剑突下10cm可触及，质中等偏硬**，无触痛，脾未触及，无移动性浊音，双下肢无水肿

辅助检查

- 肝肾功能: ALB 34.42g/L, ALT 9U/L, AST 13U/L, **TBIL 119.96 μ mol/L, DBIL 105.80 μ mol/L**,
CHE 4.502KU/L, Na⁺ 135.09mmol/L, CRP 23.91mg/L, K⁺ 4.88mmol/L
- 血凝: PT 14.10S, PTA 74.70%, D-Di 3.40mg/L
- 血常规: RBC 3.34x10¹²/L, HGB 105.00g/L, PLT 307.00x10⁹/L, NEUT% 69.10%, WBC 4.98x10⁹/L
- 血沉: ESR 79.00(mm/h)
- 铁两项: Fe 6.25umol/L, TIBC 41.5umol/L
- 十二项细胞因子: IL-5 5.59pg/ml, IL-6 39.71pg/ml, IFN- γ 33.84pg/ml
- 免疫八项: TRF 1.76g/L, PAB 0.154g/L, CRP 34.0mg/L
- 肝纤四项: C IV 49.31ng/ml, PIIIP N-P 139ng/ml

辅助检查

- 肝脏自身抗体、ENA多肽：ANA S1:100
- 胸部CT平扫：1.左肺下叶炎症。2.纵隔淋巴结增大。3.冠脉钙化。4.心包积液，冠脉钙化。5.双侧胸腔积液
- 肝胆胰脾肾+门脉系统彩超：肝脏符合“淤血肝”表现，脾稍大
- 下腔静脉彩超：下腔静脉增宽
- 甲状腺彩超：甲状腺左叶结节（TI-RADS2类）

初步诊断

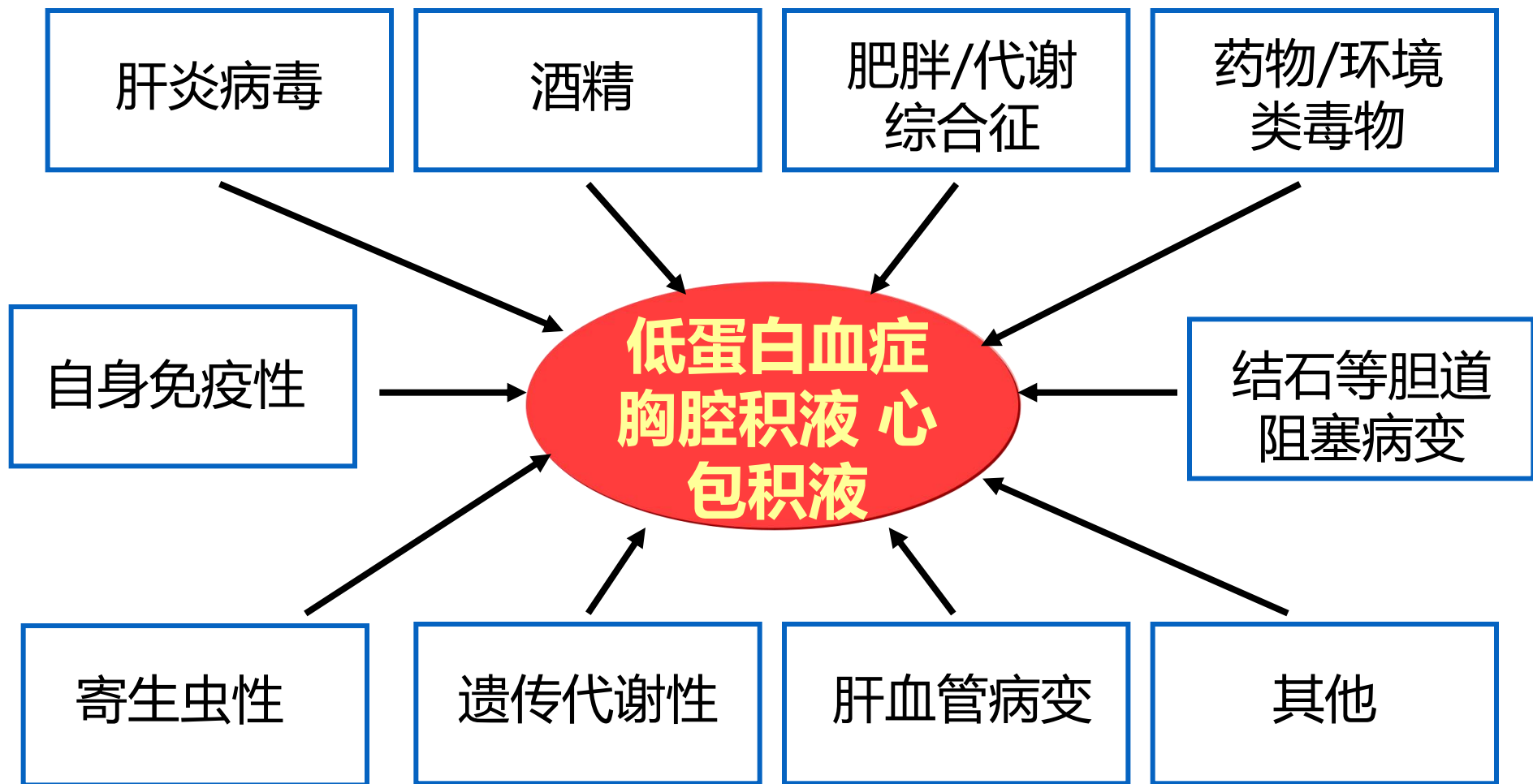
1. 慢性淤血性肝损害
2. 黄疸(黄疸原因待查)
3. 低蛋白血症
4. 心包积液
5. 胸腔积液
6. 十二指肠术后(十二指肠球部穿孔修补术后)
7. 腹股沟斜疝(左侧腹股沟斜疝术后)

诊疗计划

- ◆ II级护理
- ◆ 改善循环，多烯磷脂酰胆碱、熊去氧胆酸保肝等
综合治疗
- ◆ 完善血常规、凝血、生化、铜蓝蛋白、铁两项、
结核干扰素释放试验、免疫八项等化验检查，完
善心脏彩超、肝胆胰脾肾彩超、甲状腺彩超、下
腔静脉彩超等检查

肝脏明显体积增大的原因

- 肝炎 脂肪肝
- 原发性及转移性肿瘤，如淋巴瘤
- 酒精性肝病。（脂肪肝、酒精性肝炎、肝硬化）
- 肝脏淤血：严重的充血性心力衰竭
- 肝脏浸润性病变。如肝淀粉样变性、骨髓纤维化
- 慢性髓性白血病



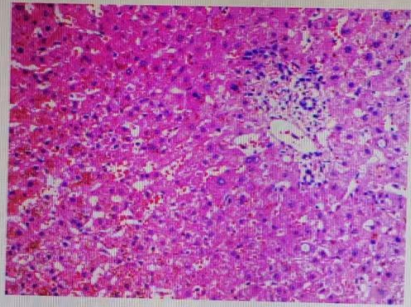
肝穿组织结果



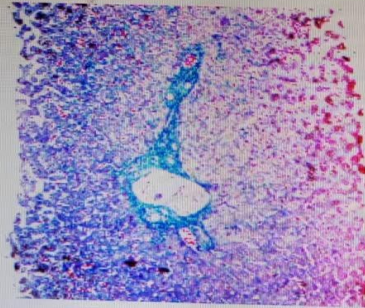
河北医科大学第三医院

肝组织活检病理检查报告单

姓名: [redacted] 性别: 男 年龄: 64 病理号: L2021025
送检单位: 本院 科别: 中西肝 住院号: 床号: 8
送检日期: 2021-03-24 送检医师: 赵素贤
送检材料: 肝脏 临床诊断: 黄疸待查



HE 200X



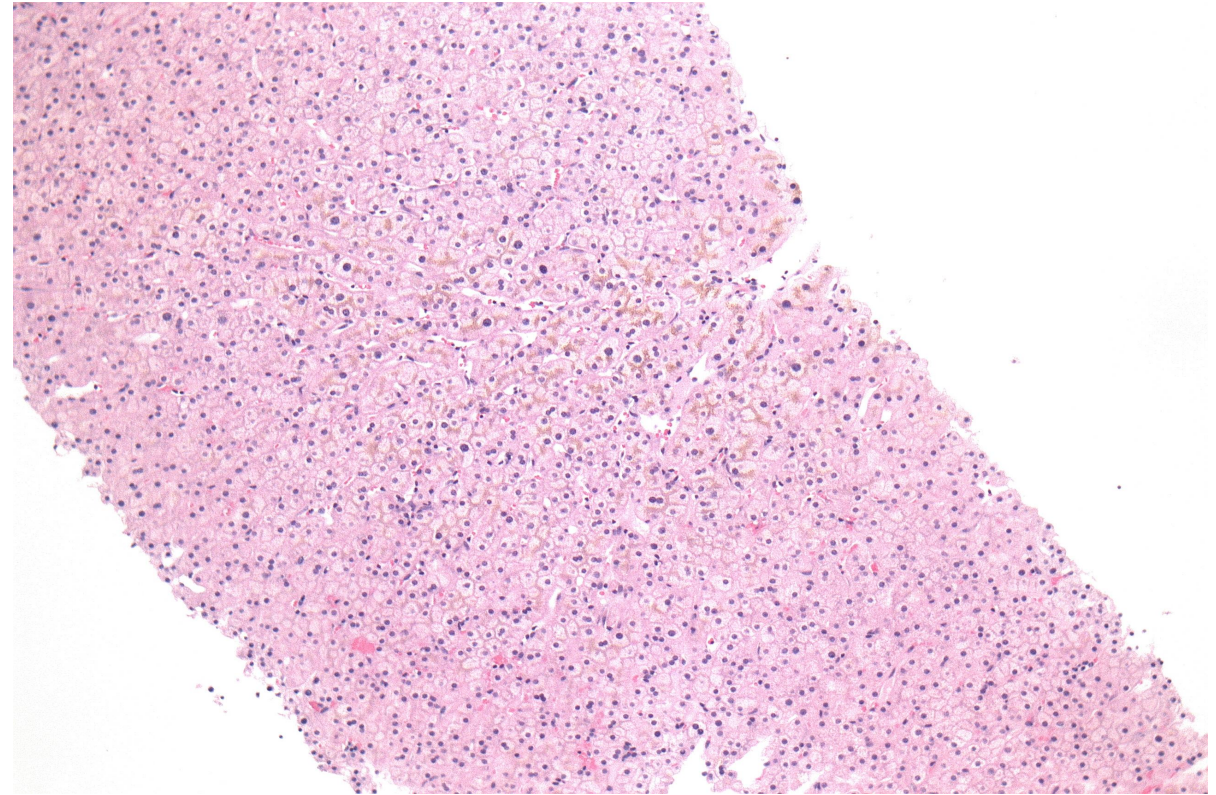
Masson 100X

免疫组织化学染色 HBsAg (-); HBeAg (-)

光镜所见: 肝小叶结构可辨, 肝板排列整齐, 肝细胞浆内可见粗大色素颗粒沉积, 以小叶中央静脉周围为著, 部分中央静脉周围肝窦轻度扩张, 窦腔可见红细胞, 肝细胞核大小不一, 可见大核、双核肝细胞, 窦周细胞增生不活跃, 窦周纤维化不明显; 汇管区不大, 炎细胞浸润及纤维组织增生不明显, 一处纤维组织增生向小叶内伸展, 小叶界板大致完整。
Cu染色 (-); Fe染色 (-)

病理诊断:

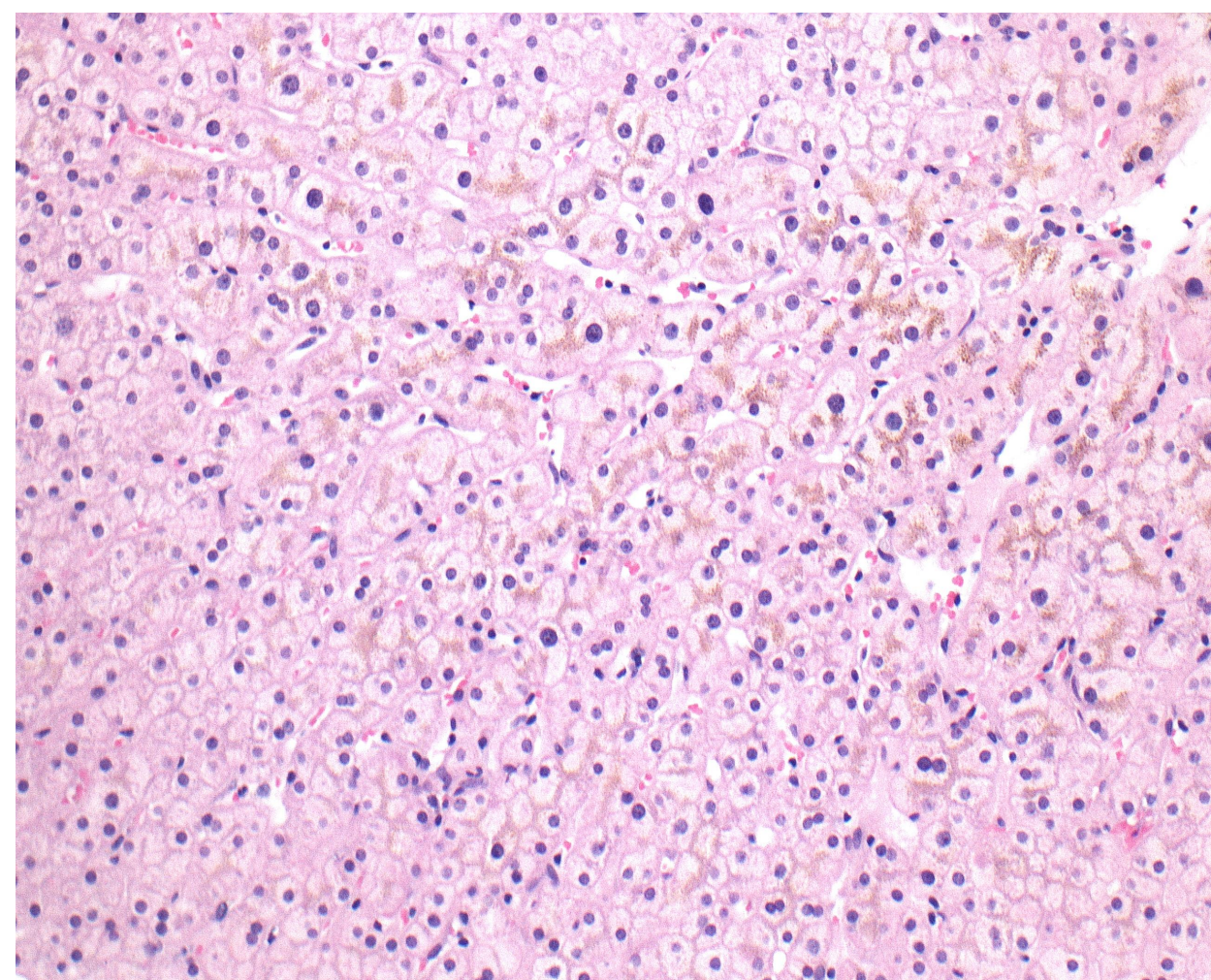
- 1、结合临床考虑Dubin-Johnson综合征, 建议进一步做相关基因检测
- 2、肝内轻度淤血, 建议进一步做肝脏血管系统检查



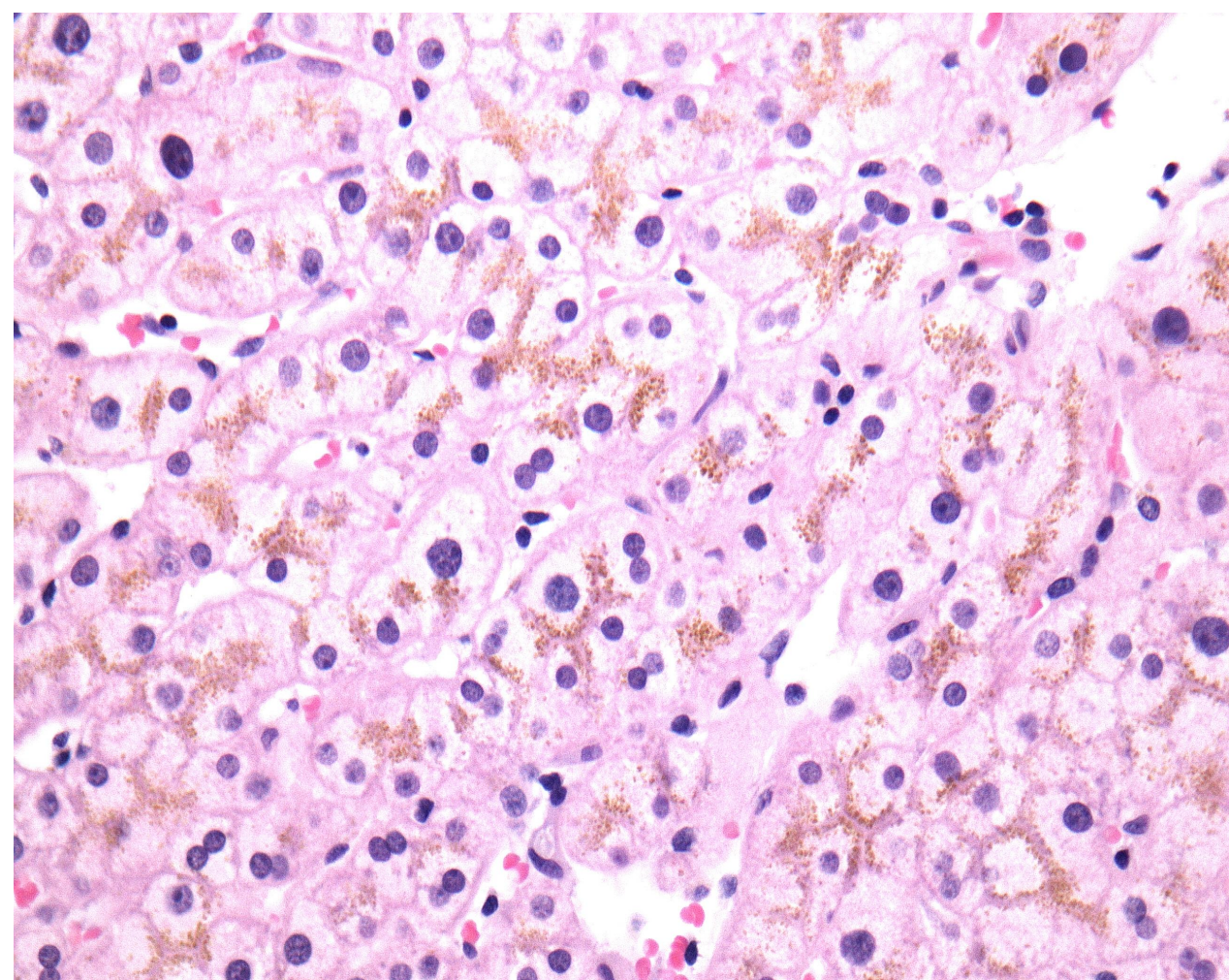
HE染色 100X

2021-3-28 肝穿病理结果回报: 肝细胞胞浆内可见粗大色素颗粒, 以小叶中央静脉为著, 结合临床资料诊断为**Dubin-Johnson综合征**, 进一步行基因检测了解病情, 继续目前诊疗方案

肝穿组织结果

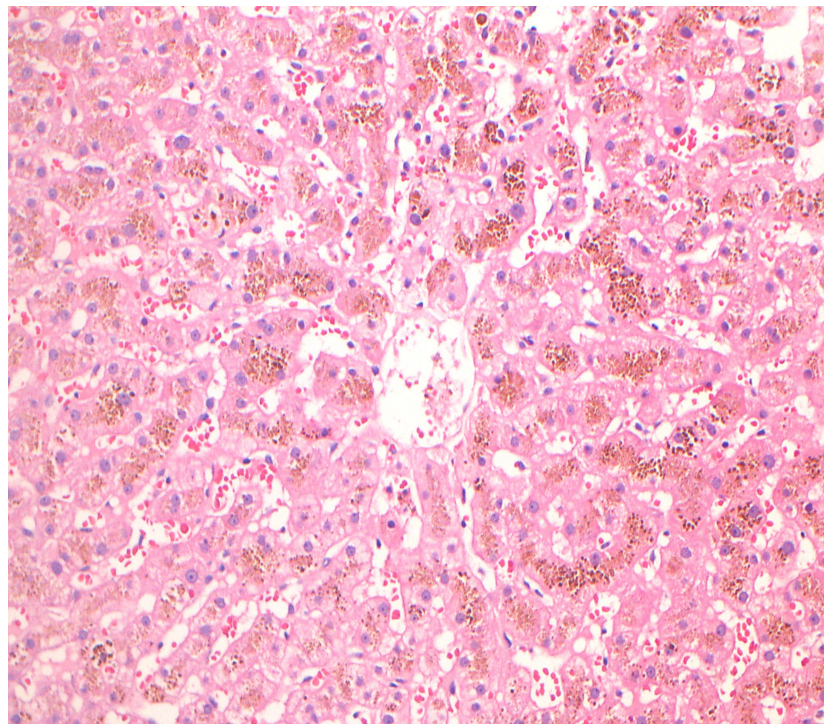


HE染色 200X

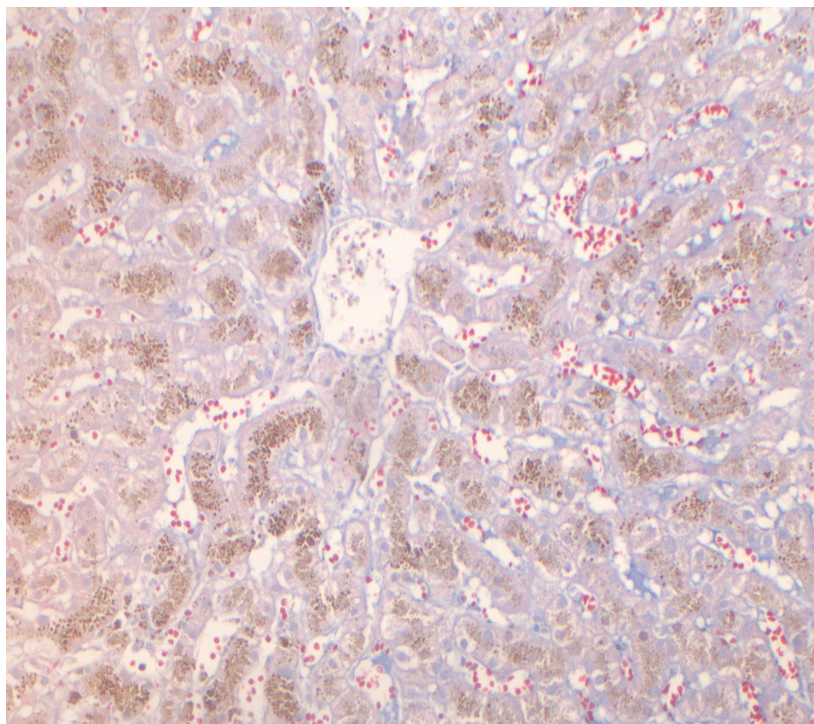


HE染色 400X

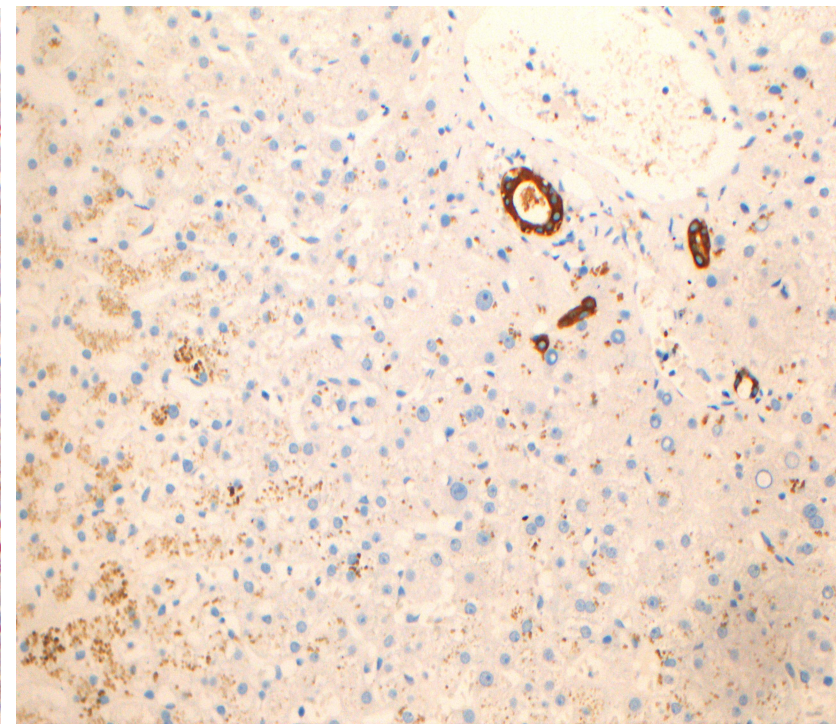
肝穿组织结果



HE染色 200X



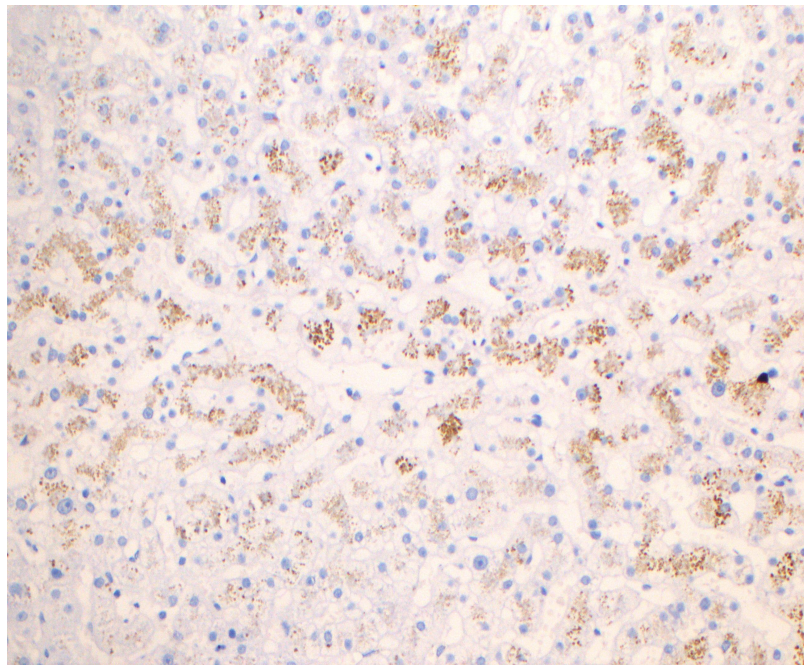
Masson染色 200X



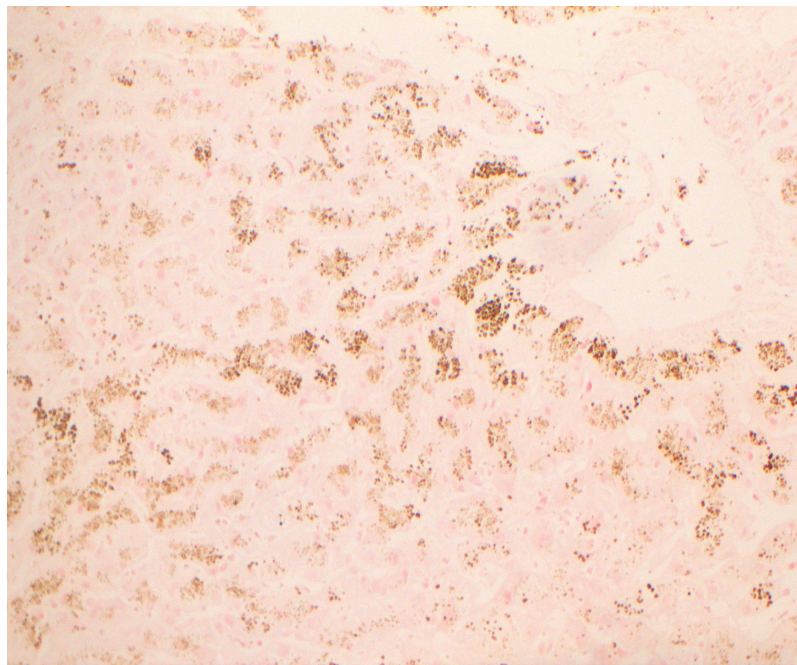
CK-19 200X

2021-3-28 肝穿病理结果回报：Dubin-Johnson综合征，进一步行基因检测了解病情，继续目前诊疗方案

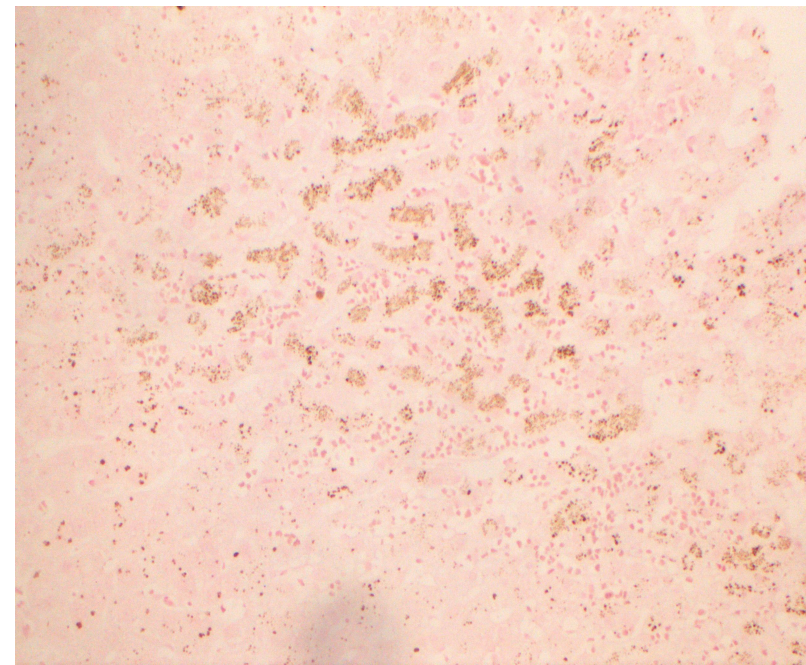
肝穿组织结果



D-PAS染色 200X



Fe染色 200X



Cu染色 200X

2021-3-28 肝穿病理结果回报：Dubin-Johnson综合征，进一步行基因检测了解病情，继续目前诊疗方案

胆汁淤积基因检测

基因	染色体位置	转录本外显子	核苷酸氨基酸	纯合/杂合	正常人频率	预测	ACMG 致病性分析	疾病/表型(遗传方式)	变异来源
ABCC2	chr10:101563892 ^[1]	NM_000392;exon10	c.1326G>A (p.W442X)	het	-	-	Pathogenic	Dubin-Johnson 综合征(AR)	父母未收样
ABCC2	chr10:101577194 ^[2]	NM_000392;exon17	c.2224G>A (p.D742N)	het	0.0003	D	Likely pathogenic	Dubin-Johnson 综合征(AR)	父母未收样
ABCC2	chr10:101563869 ^[3]	NM_000392;exon10	c.1303A>C (p.T435P)	het	-	LD	Likely pathogenic	Dubin-Johnson 综合征(AR)	父母未收样

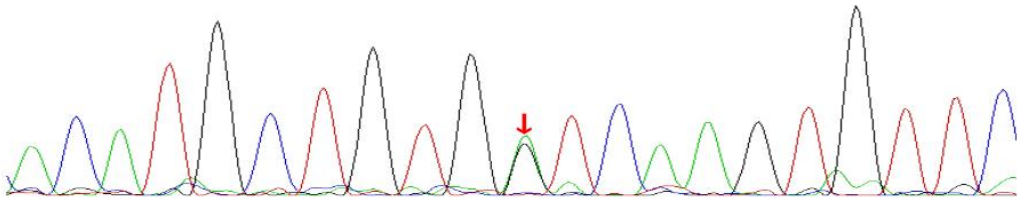
注：预测：蛋白功能预测软件 REVEL，D：预测为有害；LD：预测为潜在有害；B：预测为良性；-：未知

分析样本	分析结果	ABCC2	chr10:101563892	c.1326G>A	p.W442X
------	------	-------	-----------------	-----------	---------

F06_S040069_20C200527_ABCC2-chr10-101563892_F755-A6_F.ab1
A C A T a c T a T a A T C A A a T a T T C

患者

杂合变异



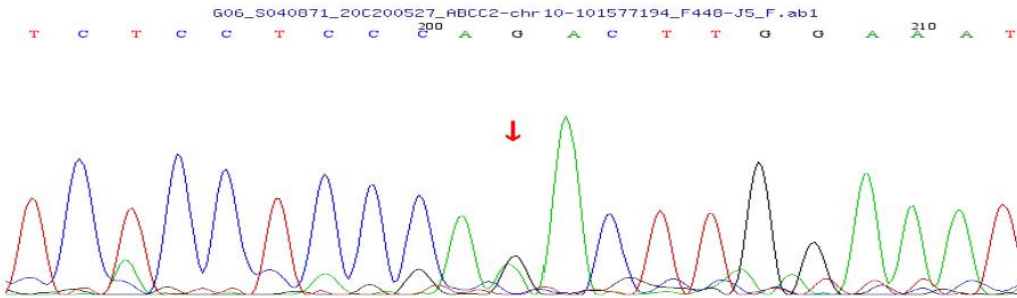
该样本分析到 ABCC2 基因有 3 个杂合突变：

- ✓ 在 1326 号核苷酸由鸟嘌呤 G 变为腺嘌呤 A (c.1326G>A) 的杂合突变，导致氨基酸发生无义突变(p.W442X)

胆汁淤积基因检测

分析样本	分析结果	ABCC2	chr10:101577194	c.2224G>A	p.D742N
------	------	-------	-----------------	-----------	---------

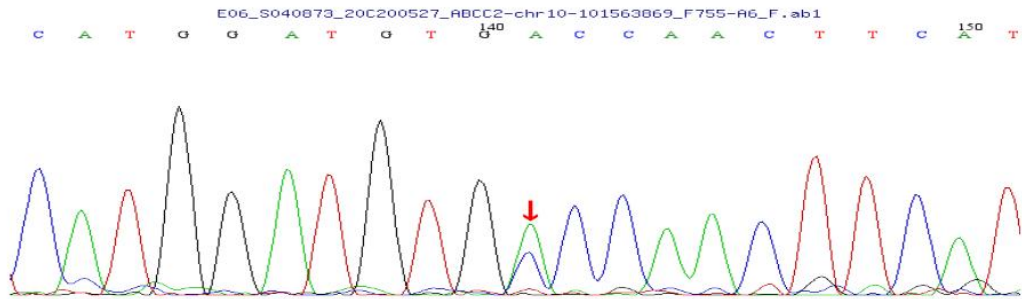
患者
杂合变异



✓ 在 2224 号核苷酸由鸟嘌呤 G 变为腺嘌呤 A (c.2224G>A) 的杂合突变，导致第 742 号氨基酸由天冬氨酸变为天冬酰胺 (p.D742N)

分析样本	分析结果	ABCC2	chr10:101563869	c.1303A>C	p.T435P
------	------	-------	-----------------	-----------	---------

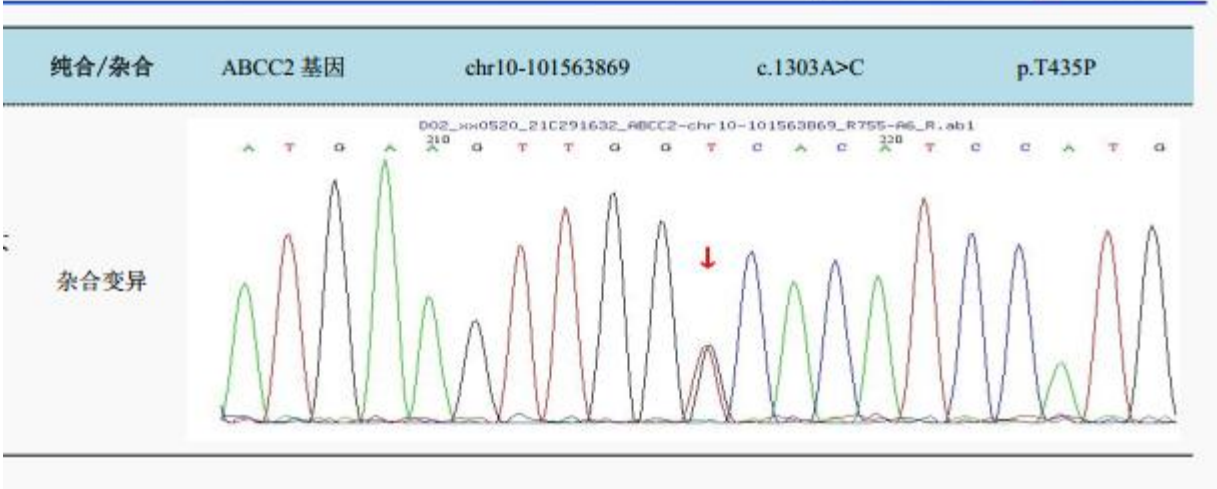
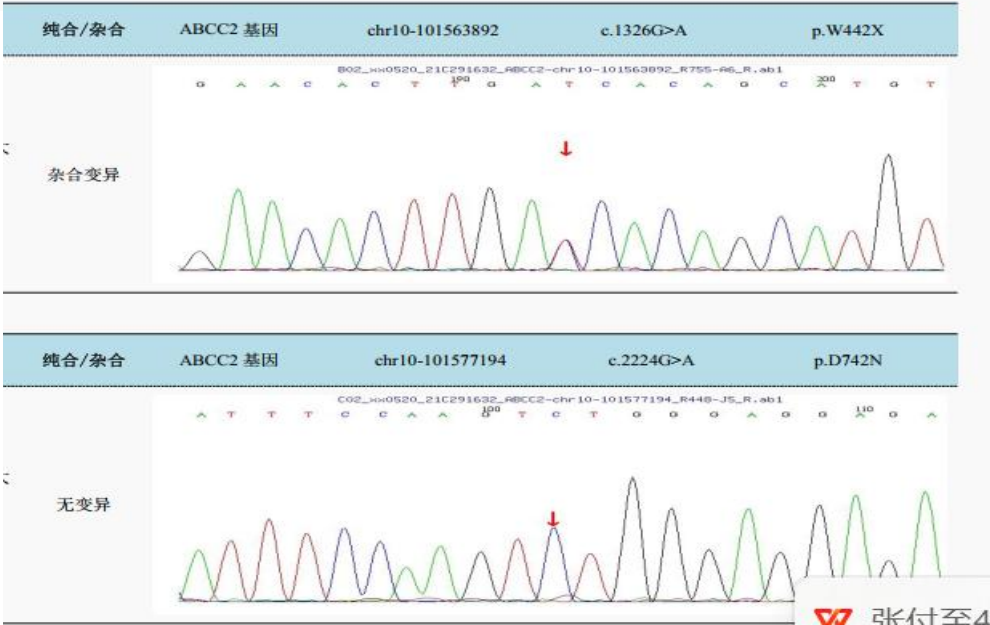
患者
杂合变异



✓ 在 1303 号核苷酸由腺嘌呤 A 变为胞嘧啶 C (c.1303A>C) 的杂合突变，导致第 435 号氨基酸由苏氨酸变为脯氨酸 (p.T435P)

ABCC2基因家系验证（患者女儿）

检测基因	检测位置	检测方法	核苷酸变化	受检人	临床表现	检测结果
ABCC2	chr10-101563892	Sanger 测序	c.1326G>A	[redacted] 大女儿	-	杂合变异
ABCC2	chr10-101577194	Sanger 测序	c.2224G>A		-	无变异
ABCC2	chr10-101563869	Sanger 测序	c.1303A>C		-	杂合变异



Dubin-Johnson 综合征 (DJS)

- DJS患病率较低，全球发病率为全球每**10万人不足1例**，但在西班牙系犹太人中，该疾病的发病率为**1/3000**。
- DJS是一种因有机阴离子转运蛋白（ABCC2）基因突变所致的常染色体隐性遗传病，基因定位在染色体10q24,该基因编码**多药耐药相关蛋白2**（Multidrug resistance related protein 2, MRP2），MRP2依靠ATP水解产生活性，主动耗能将**非胆汁酸有机阴离子**（结合胆红素、谷胱甘肽和硫酸盐等）通过**胆汁转运至毛细胆管进行排泄**。
- 肝细胞的小管膜上表达 MRP2，DJS 患者因 ABCC2 基因突变导致MRP2蛋白活性缺失或合成障碍，肝细胞中DBil及其他有机阴离子向毛细胆管排泄障碍，从而引起血中 DBil 升高，但是胆红素的摄取和结合正常。

Dubin-Johnson 综合征 (DJS) 的临床表现和辅助检查

- DJS多发生在年轻人，其临床特征为慢性、间歇性/持续性高胆红素血症。患者一般在青春期或者成年早期出现轻至中度、无瘙痒的复发性黄疸。而在女性人群中，这种疾病通常没有明显的临床表现，只有在开始服用避孕药或者怀孕时，血液中胆红素浓度过高或者出现黄疸时而被发现。
- 病情严重时可出现腹痛和疲劳，罕见病例可能出现肝脾肿大。
- 生化检查：血清中主要以结合胆红素升高为主，通常在2-5mg/dl之间，血液中氨基酸转移酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆汁酸浓度、白蛋白水平和凝血酶原时间在正常范围之内。因DJS患者血液中胆汁酸浓度正常，故患者不会出现瘙痒症状。

Dubin-Johnson 综合征 (DJS) 辅助检查及治疗

- 胆囊CT造影：口服双倍剂量的对比剂后，胆囊造影无法显示胆道系统，需在静脉给予胆影酸4-6小时后可能显影。
- 肝脏组织活检：肝脏外观呈绿黑色（黑色肝），肝活检标本呈均质炭黑色，显微镜下观察可见肝细胞内弥漫类黑色素颗粒（颗粒被包含在溶酶体中，主要为肾上腺素代谢产物的聚合物）。
- 尿液检查：DJS患者的尿液检查粪卟啉总量正常，但约有80%为I型粪卟啉，而正常人群尿液的粪卟啉大多数为III型粪卟啉。
- 基因检测：检出致病/疑似致病变异纯合子或复合杂合子。
- DJS患者一般情况良好，无需特殊治疗，部分伴有胆汁淤积症的患者，可应用苯巴比妥、熊去氧胆酸等对症治疗

鉴别诊断

- **Rotor综合征**：常染色体隐性遗传病，几乎均见于20岁以下，临床特征与Dubin-Johnson综合征非常相似，但肝活检组织中无色素沉着
- **Gilbert综合征**：主要由于肝细胞摄取胆红素及胆红素向微粒体转运障碍，或肝细胞内葡萄糖醛酸转移酶活性不足使间接胆红素增加，*UGT1A1*基因检测可资鉴别
- **Crigler-Najjar综合征**：由于肝细胞缺乏葡萄糖醛酸转移酶，不能形成结合胆红素，血液中主要以非结合胆红素升高为主，可并发核黄疸，预后较差。

病情分析

- 患者4年前于当地医院行“十二指肠球部穿孔修补术”，术前检查发现总胆红素升高达77.3 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素30.8 $\mu\text{mol/L}$ ，其余肝功能检查指标正常，术后复查发现总胆红素升高达175 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素81.9 $\mu\text{mol/L}$ ，经保肝治疗后胆红素恢复到术前水平。
- 2周前因胸闷、心悸、餐后上腹部、夜间发热等不适于当地医院就诊，影像学检查示肝脏和脾脏增大、淤血肝。为进一步明确病因于我院就诊，肝穿病理结果回报患者肝细胞浆内可见大色素颗粒沉积，结合临床考虑Dubin-Johnson 综合征。

病情分析

- ◆ 患者心包积液胸腔积液，心电图未见心肌梗死表现，症状仅表现为乏力、食欲减退，活动后无气促、胸闷、咳嗽等不适。
- ◆ 因心力衰竭证据不足，排除急、慢性心力衰竭。心脏彩超见少量心包积液不宜穿刺定性，结合患者结核干扰素释放实验阳性，不能除外心包结核感染狭窄性心包炎。
- ◆ 结核感染是狭窄性心包炎常见的原因，可以造成体循环淤血、下腔静脉增宽、淤血肝等临床表现。对于患者暂时给予白蛋白纠正低蛋白血症，定时观察患者积液的变化，如纠正低蛋白血症后仍有积液，再考虑抗结核治疗。



河北医科大学第三医院
THE THIRD HOSPITAL OF HEBEI MEDICAL UNIVERSITY

Thank you for your attention

