

高胆红素血症一例病因溯源

徐 静 范晔 王寿明 盛云峰 董源 于乐成

东部战区总医院 / 南京大学医学院金陵医院

感染科·肝病治疗中心

2021.08

Part 1

病例介绍

一般情况：男，22岁，未婚，待业，江苏姜堰人。2021-4-20入院。

主 诉：身目黄染21年余。

现 病 史：

- ✧ 患者**出生时**即发现全身黄染，当时未予任何处理。生长发育良好。
- ✧ **10月龄时**肝生化：**TBIL 130.3 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 9.6 $\mu\text{mol/L}$, AST 91 U/L, ALT 44 U/L**，自述当时排除溶血，未予以治疗。
- ✧ 此后定期复查肝生化：TBIL 在36 ~ 170 $\mu\text{mol/L}$ 之间波动。

- ✧ 2020年5月初开始服用“**苯巴比妥 30mg TID**”
- ✧ 2周后复查肝功，总胆红素下降至40UMOL/L左右
- ✧ 6月初开始出现右臂皮肤散在出血点，碰撞后皮肤出血、青色瘀斑，无牙龈出血、鼻出血、便血、尿血等。起初未引起重视，后出现自发性左侧颈部大片点状出血。

🏠 2020年6月25日至扬州市第一人民医院住院就诊

- 血常规：WBC $2.93 \times 10^9/L$ ，HGB 139g/L，**PLT $10 \times 10^9/L$** 。
- 骨髓穿刺：【红细胞】形态、体积大小较为一致；
【血小板】散在偏低，偶见大血小板；
【白细胞】部分粒细胞胞浆见颗粒增粗、空泡等毒性变化，偶见异淋。
- 输注PLT、其他止血治疗，出血倾向改善。2020-6-28血常规：
WBC $3.85 \times 10^9/L$ ，HGB 144 g/L，**PLT $73 \times 10^9/L$** 。

既往史：数年前右下肢骨折，行外固定后痊愈。无过敏史。

个人史：出生并长期居住于江苏姜堰，无饮酒史，无吸烟史。

家族史：独生子，父母外表体健。否认家族疾病遗传史。

入院查体： T 36.2℃， R 18次/分， P 76次/分， BP 112/70mmHg

神清，面容正常。

皮肤黄染，无皮疹、出血点。

巩膜黄染。浅表淋巴结未触及肿大。颈静脉无怒张。

双肺呼吸音清，心率76次/分，律齐，各瓣膜区未闻及杂音。

腹平坦，未见腹壁静脉显露，**肝脾肋下未触及**，莫非氏征阴性，肝肾区无叩痛，移动性浊音阴性。双下肢不肿。

生理反射存在，**病理反射未引出**。

入院后检查

2021.4.20 肝生化

项目	结果	参考值
TBIL	120.4	0-20.5umol/L
IBIL	109.2	≤6.8 umol/L
ALT	16	10-49U/L
AST	16	0-45U/L
ALP	57	45-129U/L
GGT	18	0-73U/L
ALB	45	35-55G/L

2021-4-20 血常规

	WBC	5.5	$3.5-9.5 \times 10^9/L$
	N%	76.3%	40-75%
	N	4.21	$1.8-6.3 \times 10^9/L$
	RBC	4.60	$3.8-5.8 \times 10^{12}/L$
	Hb	150	130-175g/L
	红细胞压积	0.409	0.35-0.5
	PLT	82	$125-350 \times 10^9/L$

- 五型肝炎病毒相关抗体：阴性
- 自身免疫性肝病相关检查：阴性
- CMV-DNA、EBV-DNA：小于500 CP/ML
- 肾功能及电解质、凝血常规均正常
- 粪常规正常，隐血：阴性
- 尿常规：尿蛋白+，尿胆红素及尿胆原阴性
- 腹部彩超：肝区回声增粗、胆囊壁毛糙；腹腔积液（下腹部探及3.8cm的液性暗区）

从出生后至当前的历次肝生化、血常规、影像学检查汇总

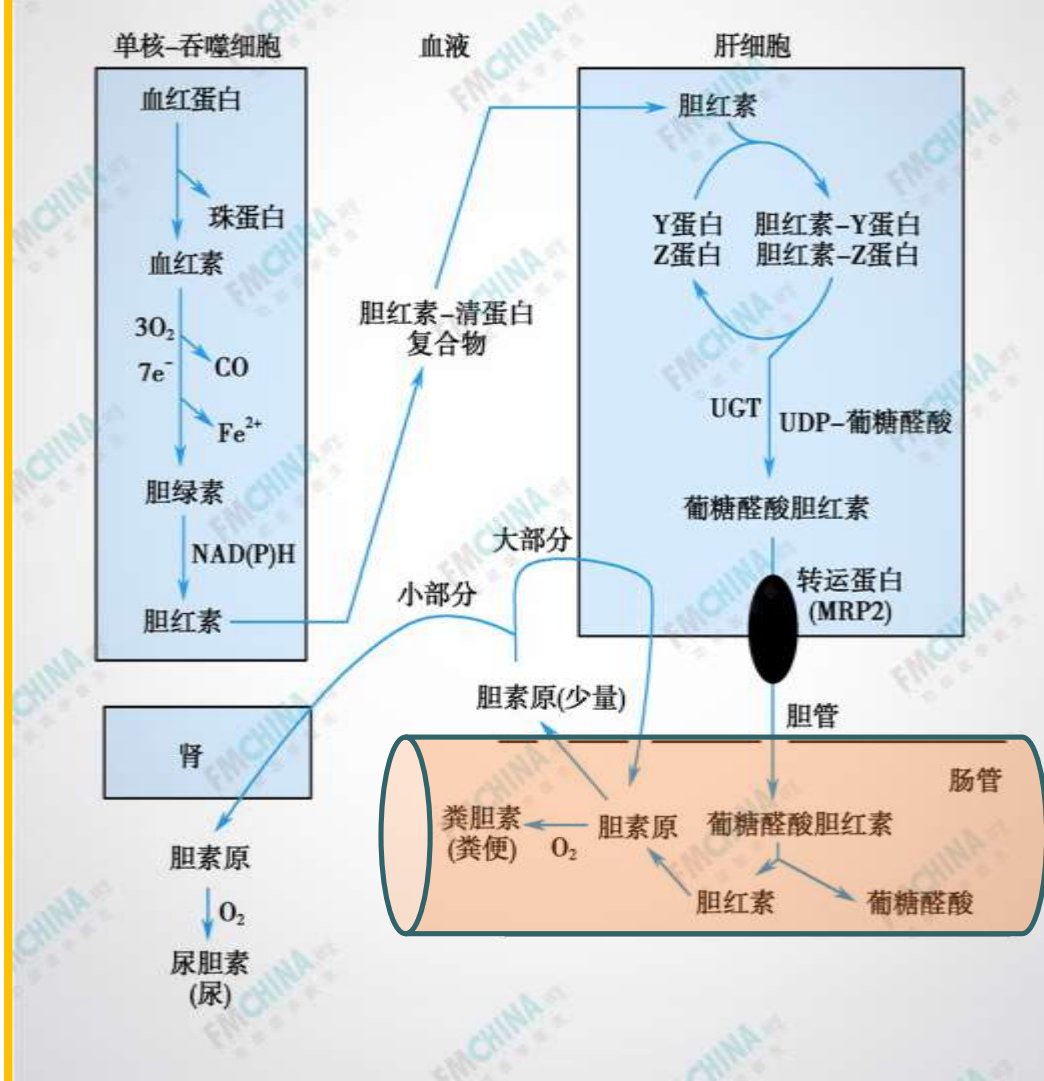
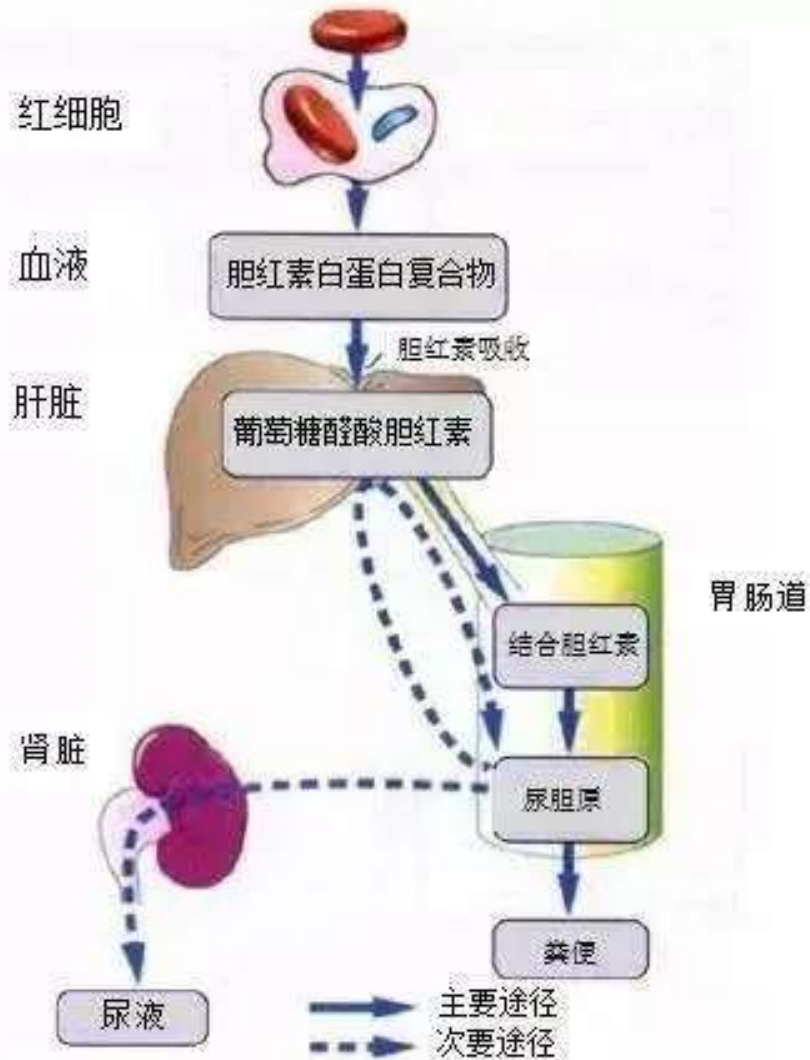
时间	TBIL μmol/L	IBIL μmol/l	DBIL μmol/l	ALT U/L	AST U/L	WBC ×10 ⁹ /L	HB G/L	RBC ×10 ¹² /L	PLT ×10 ¹² /L	影像检查
10月龄	130.3	120.7	9.6	44	91	-	-	-	-	-
2岁	50	42.4	7.6	16	38	9.8	121	4.4	170	肝胆未见异常
4岁	36	31	5.0	14	26	9.4	119	3.88	98	-
10岁	81.42	78.18	3.24	26.2	23.6	-	-	-	-	-
11岁	73.1	69.4	3.7	12.6	20.8	-	-	-	-	肝胆未见异常
12岁	50.7	48.2	2.5	24	18	-	-	-	-	-
20岁1月	171.2	-	-	21	18	8.32	170	5.31	106	-
20岁3月	113.5	106.9	6.6	20	19	-	-	-	-	-
21岁 2020.6.24	40.5	38.1	12.4	31	25.3	2.78	150	4.7	8	CT：腹盆腔少量积液
22岁 2021.4.20	120.4	109.2	11.2	16	16	5.5	150	4.6	82	彩超：腹腔积液（3.8cm）
22岁 2021.6.15	98.7	89	9.7	16	17	5.7	169	5.1	130	彩超：肠间隙少量积液

Part 2

诊治思辨

- 年轻男性
- 出生起出现**高胆红素血症**
- 以**未结合胆红素**升高为主
- 服用**苯巴比妥**后胆红素下降，
但出现出血，**血小板减少**，伴白细胞减少，停药后白细胞恢复正常，血小板逐渐上升
- 无肝脾肿大，无淋巴结肿大
- 血红蛋白、红细胞计数正常
- 无血红蛋白尿
- **近2年影像检查提示腹盆腔少量积**





诊断思路：

- 溶血性黄疸：先天性？获得性？
- 遗传性高胆红素血症：先天性胆红素的转运、摄取、结合、排泄过程某个环节障碍

✧✧ 先天性溶血性黄疸

- 遗传性球形红细胞增多症：脾大、黄疸、贫血
- 蚕豆病（红细胞缺乏6-磷酸葡萄糖脱氢酶和谷光苷肽合成酶）
- 镰状细胞性贫血（珠蛋白肽质的异常）
- 地中海性贫血（珠蛋白链合成障碍）

✧✧ 获得性溶血性黄疸

- 血型不符合输血
- 阵发性睡眠性血红蛋白尿
- 药物、毒素、免疫性、人工心脏瓣膜

- 红细胞脆性试验 正常
- 外周血涂片检查未见红细胞形态异常
- Ham试验 阴性
- 直接、间接抗人球蛋白试验 阴性
- 网织红细胞计数 正常
- 父母及患者本人血型均为A型



排除
先天性和
获得性溶
血性黄疸

遗传性高胆红素血症

hereditary hyperbilirubinemias

家族性高胆红素血症

- 遗传性结合型高胆红素血症：

Dubin-Johnson综合征

Rotor综合征

良性复发性肝内胆汁淤积综合征（BRIC，良性家族性肝内胆汁淤积征）

进行性家族性肝内胆汁淤积综合征（PFIC）

- **Dubin-Johnson综合征:**

常染色体隐性遗传

ABCC2基因突为主

以结合胆红素升高为主，尿胆红素阳性

口服造影剂胆囊不显影，肝活检有黑色变素

- **Rotor综合征:**

常染色体隐性遗传

SLCO1B1 (OATP1B1)、SLCO1B3 (OATP1B3) 基因突变

以结合胆红素升高为主，发病年龄较小，肝活检正常

结论: 可排除Rotor综合征、Dubin-Johnson综合征

- **遗传性非结合性高胆红素血症：**

Gilbert综合征

Crigler-Najjar综合征

Lucey-Driscoll综合征

Israel综合征（旁路性高胆红素血症）

重点排查！

非结合型高胆红素血症临床分类

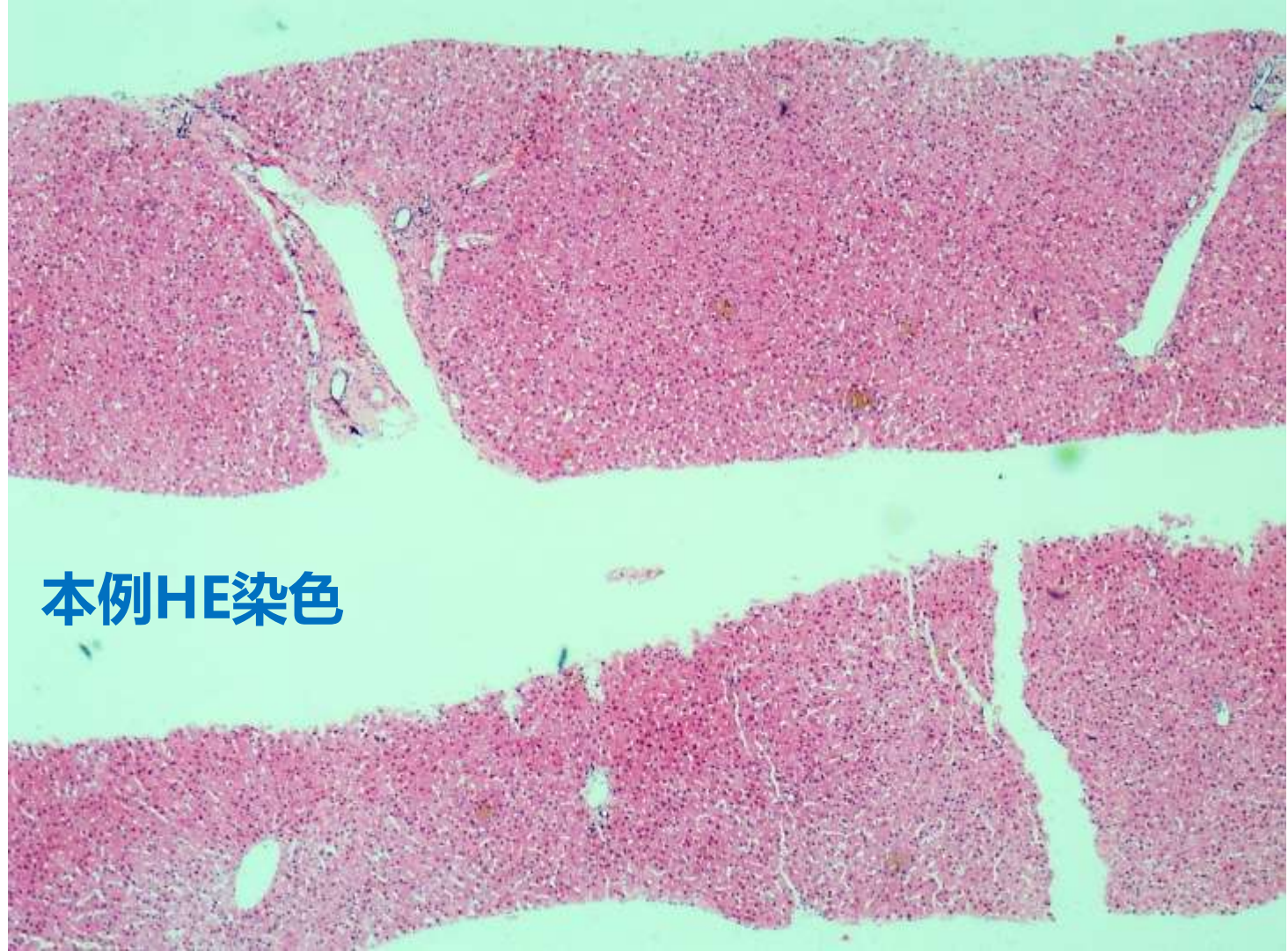
决定因素	Gilbert综合征	CNS- I 型	CNS- II 型	Lucey-Driscoll综合征
机制	UGT1A1基因突变	UGT1A1基因突变	UGT1A1基因突变	孕激素对UGT1A1的抑制有关
UTG1A1酶的活性	30%	无活性或者低于1%	10%	1%甚至更低
胆红素的特点	反复波动， 17.1-102.6UMOL/L，UCB为主	反复波动， 342-855UMOL/L，UCB为主	反复波动， 102.6-342UMOL/L，UCB为主	新生儿出生后数小时便可观察到黄疸 一过性的UCB升高为主 或者极重度黄疸
诱导剂	苯巴比妥	无	苯巴比妥	无
预后	较好	不治疗，死亡	较好	如果能存活，1个月后胆红素水平大多可恢复正常。



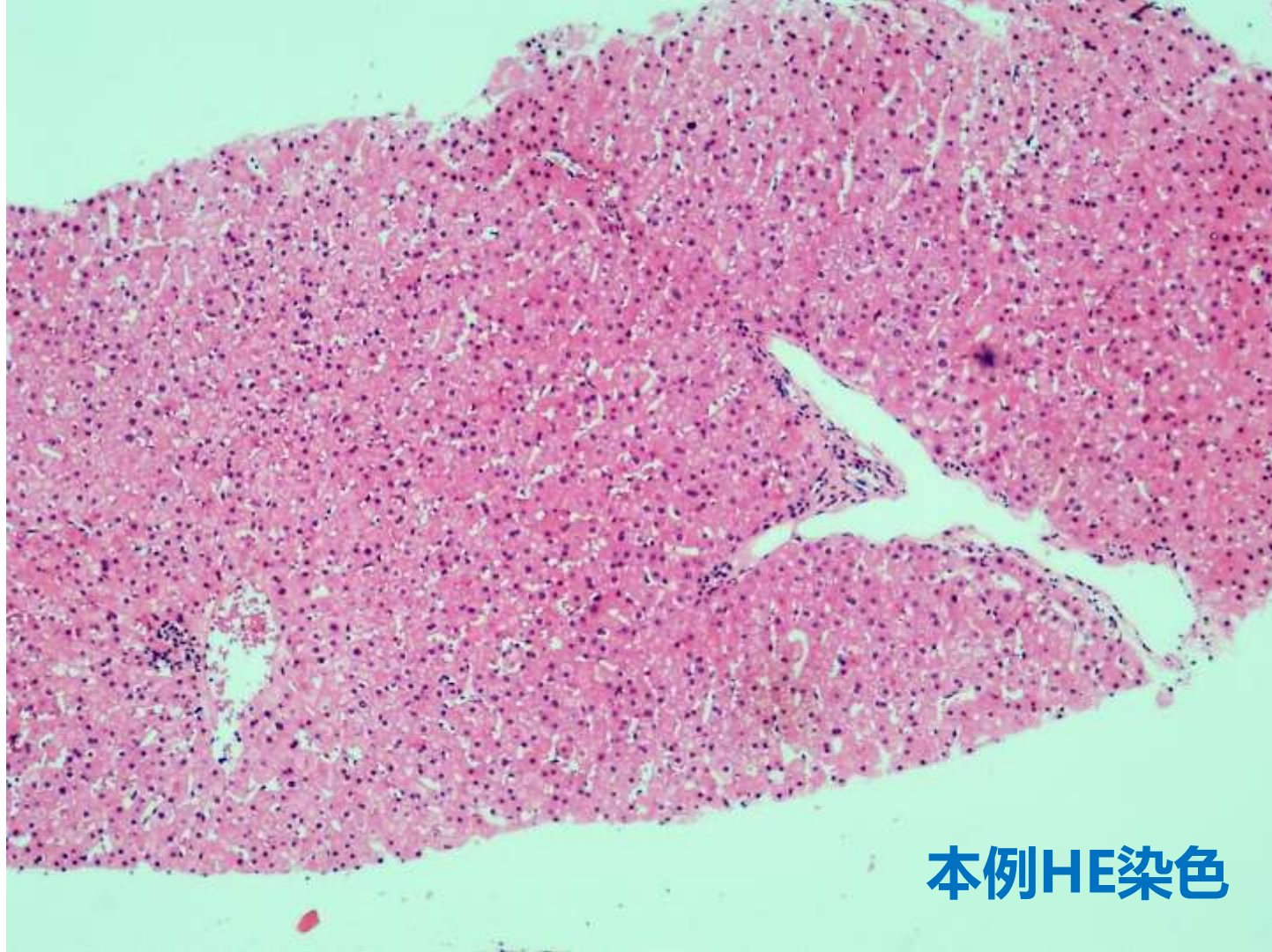
Gilbert综合征 vs Crigler-Najjar综合征

- **肝脏穿刺病理学检查难以对两者加以区分**
- **DNA测序是对两者进行鉴别诊断的金标准**

- GS和CNS的中央静脉
周围区域肝细胞浆内可见较细的棕褐色素颗粒沉积，CNS还可见较粗糙的颗粒
- GS可见肝细胞轻度水样变性（68.7%），小叶及窦腔内少量炎细胞浸润（58.3%），小胆管轻度增生（49.6%）
- CNS可见肝细胞轻度水样变性（48.5%），小胆管轻度增生（36.3%）
- 两者皆无纤维组织增生及界面炎改变

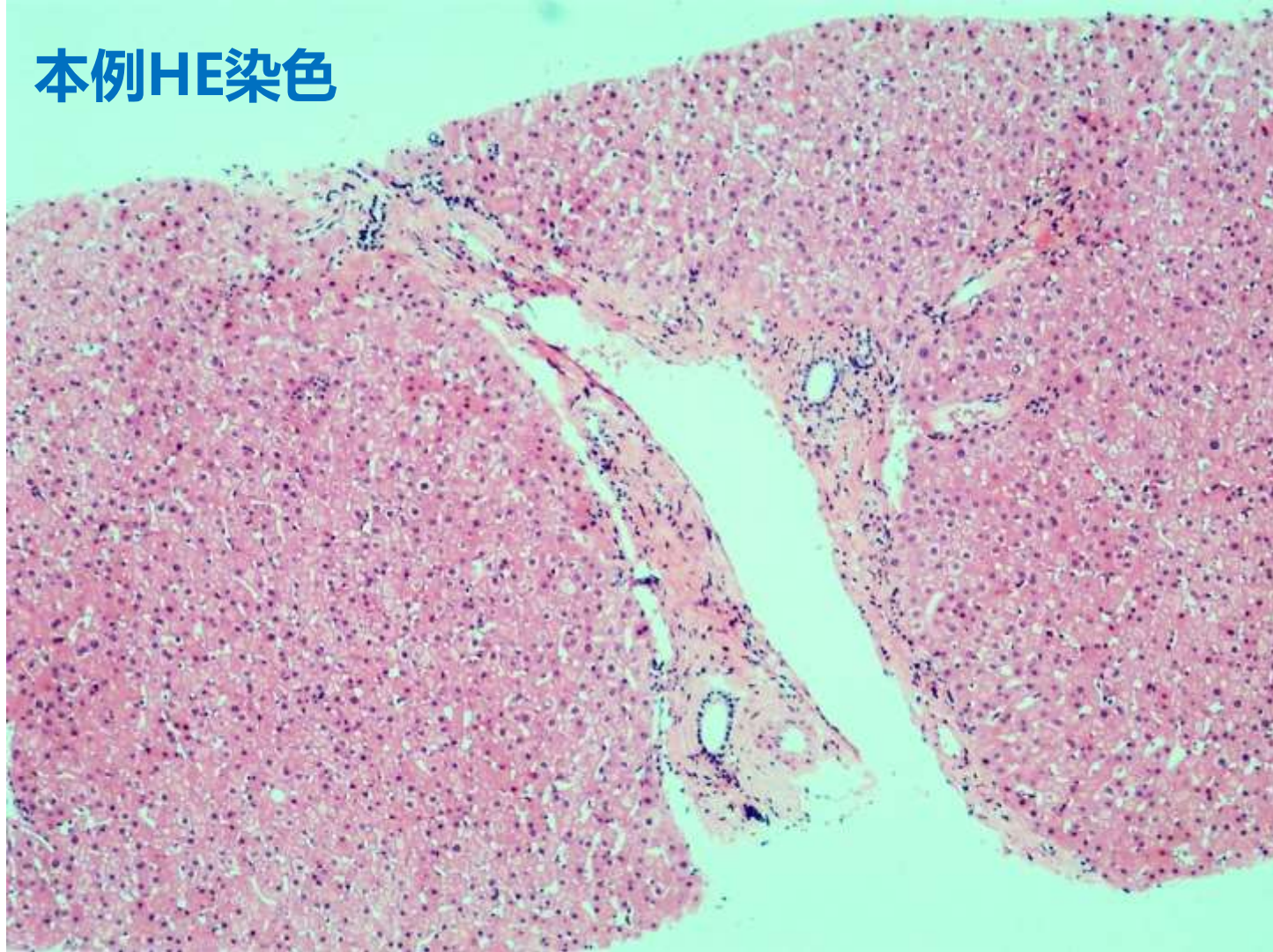


本例HE染色

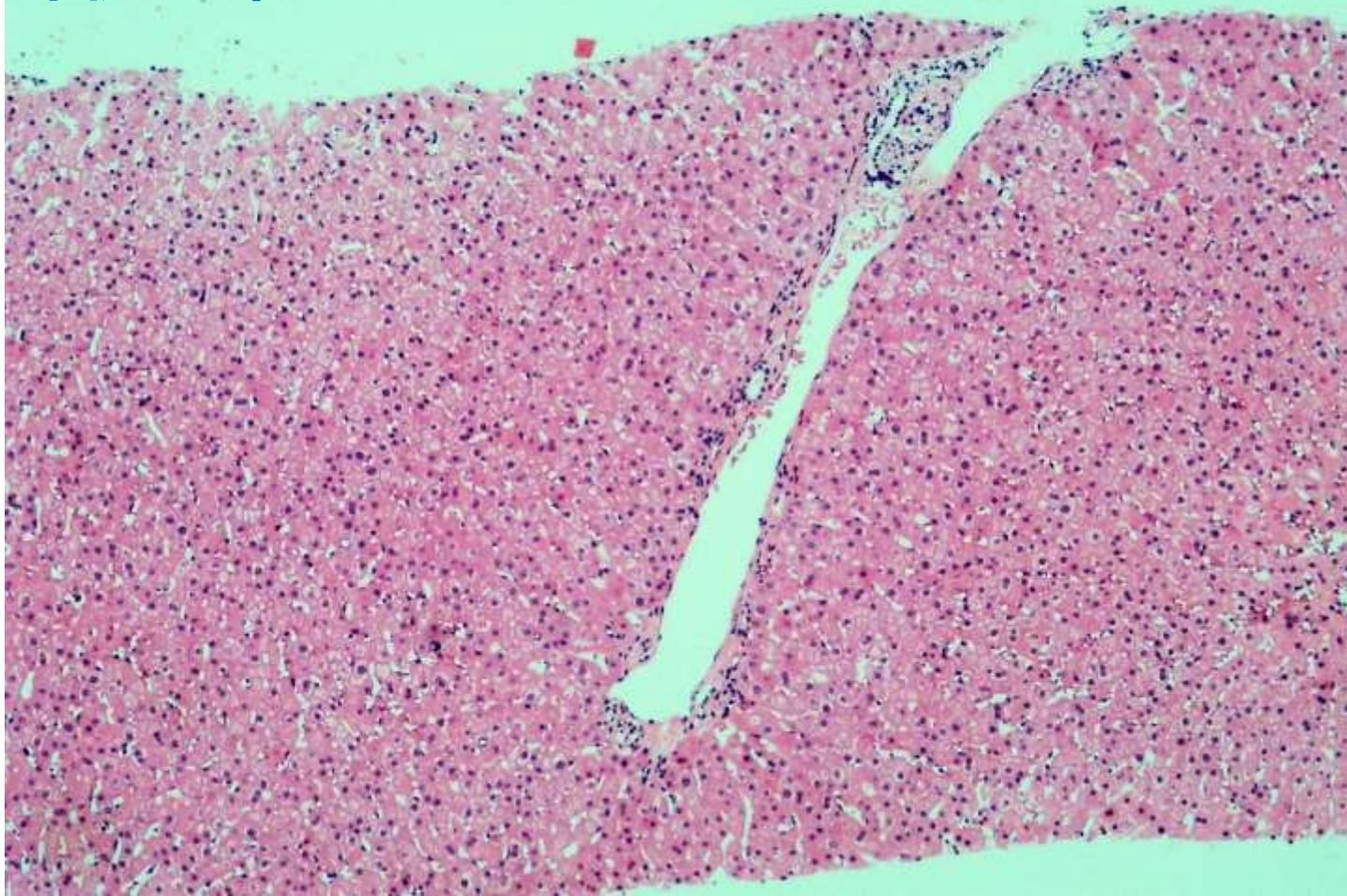


本例HE染色

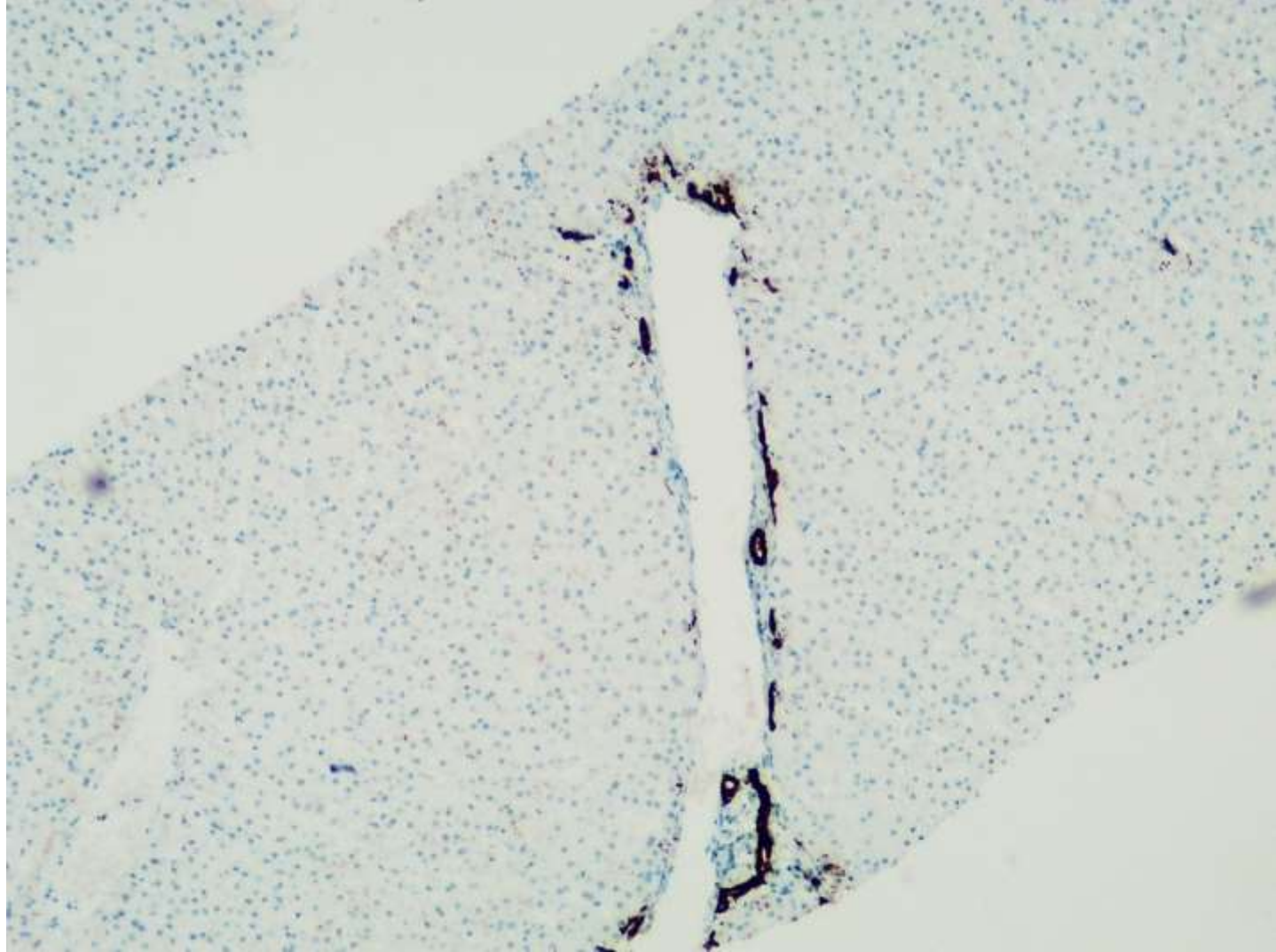
本例HE染色



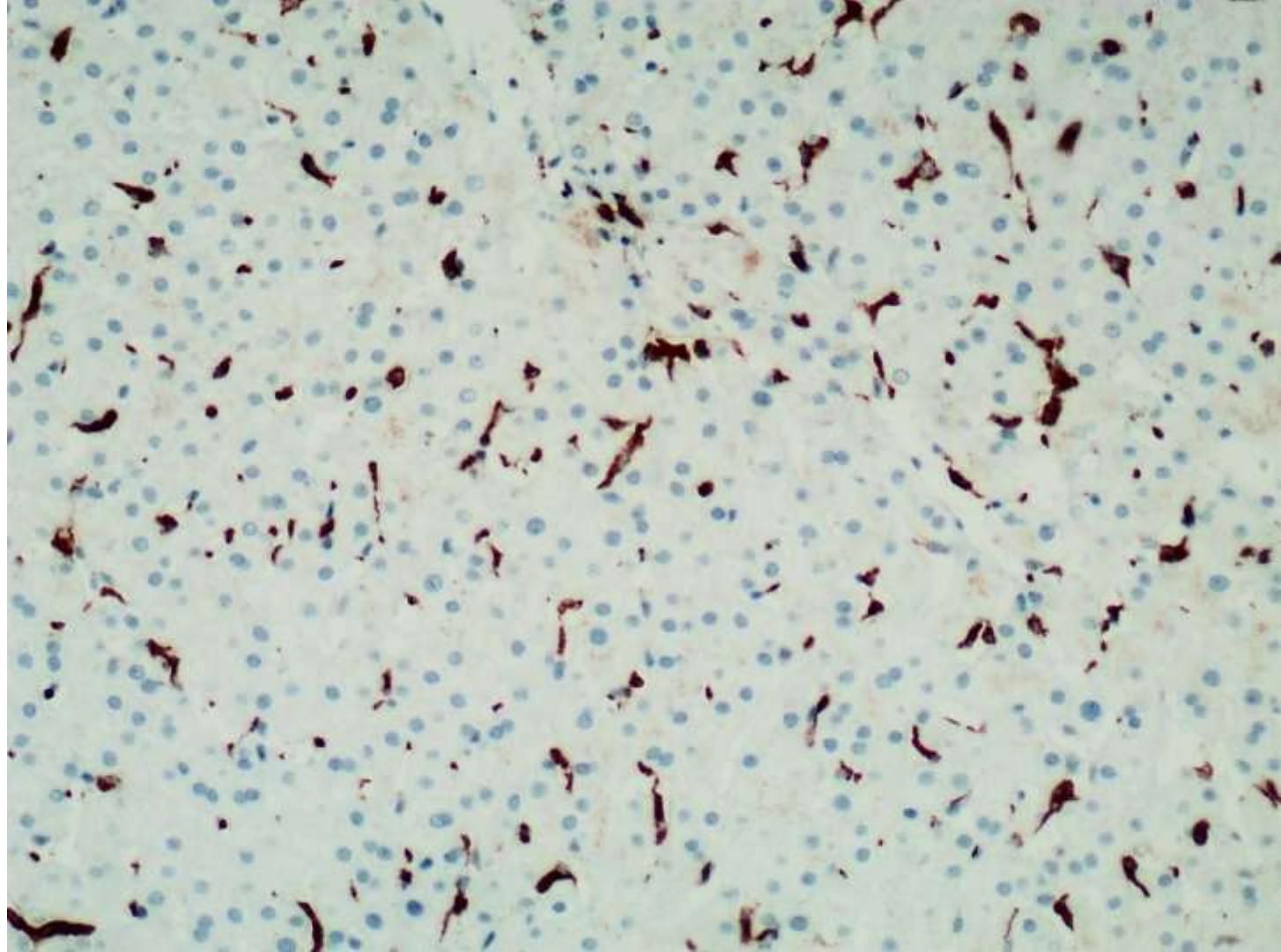
本例HE染色



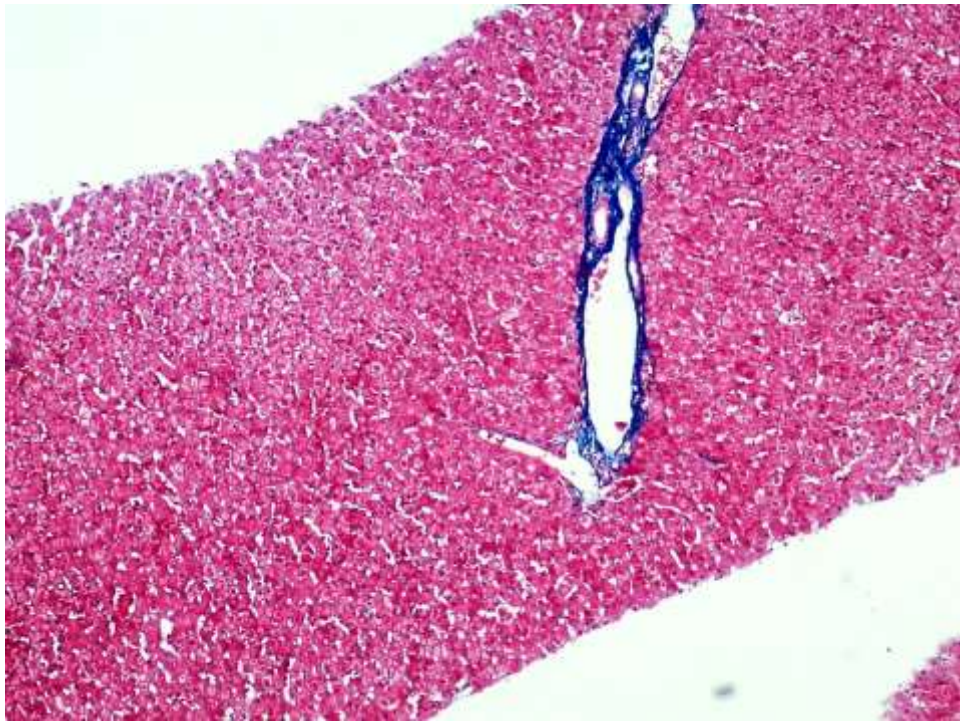
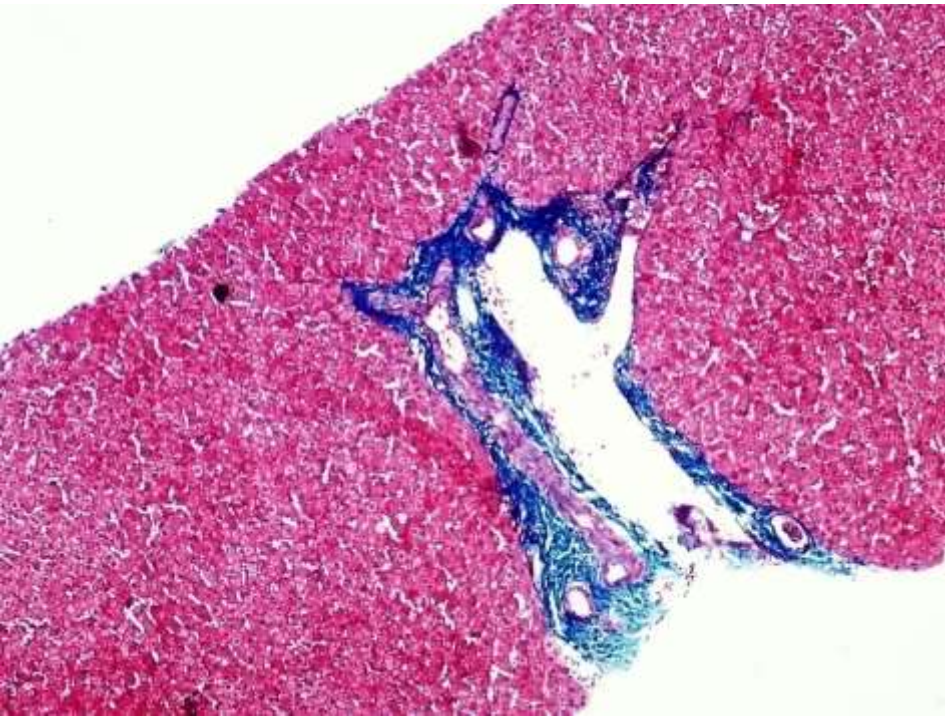
CK7



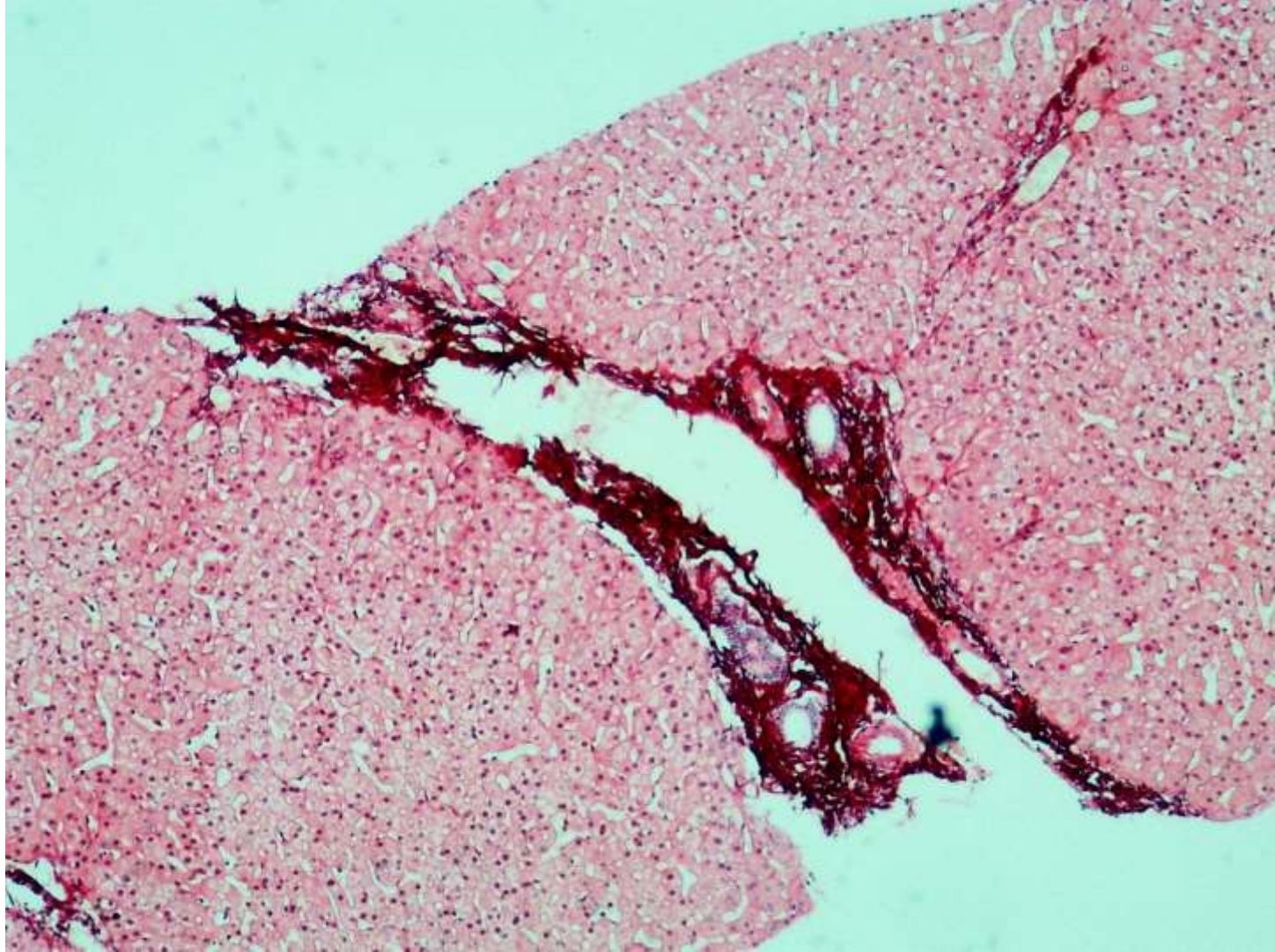
CD68



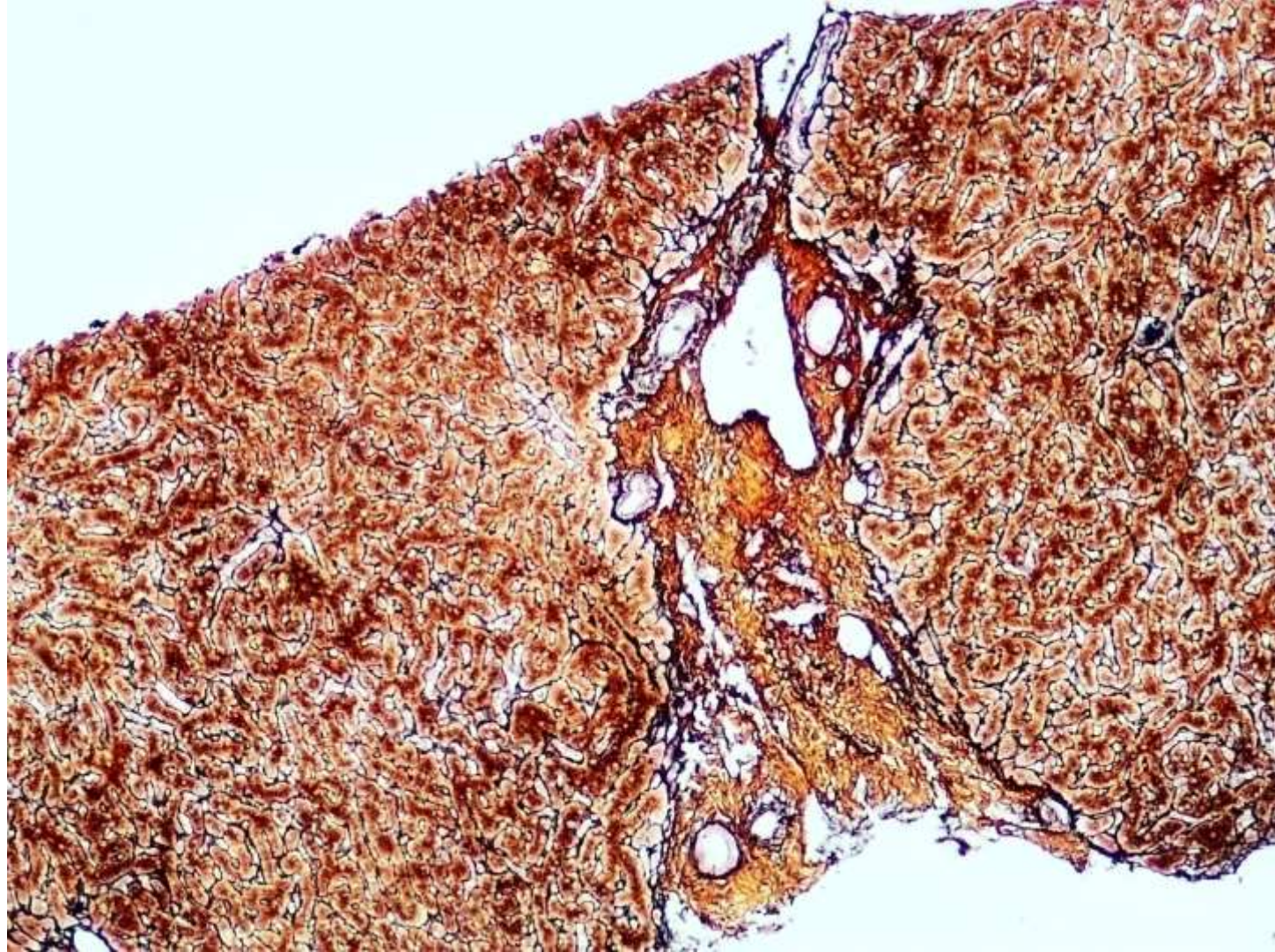
Masson



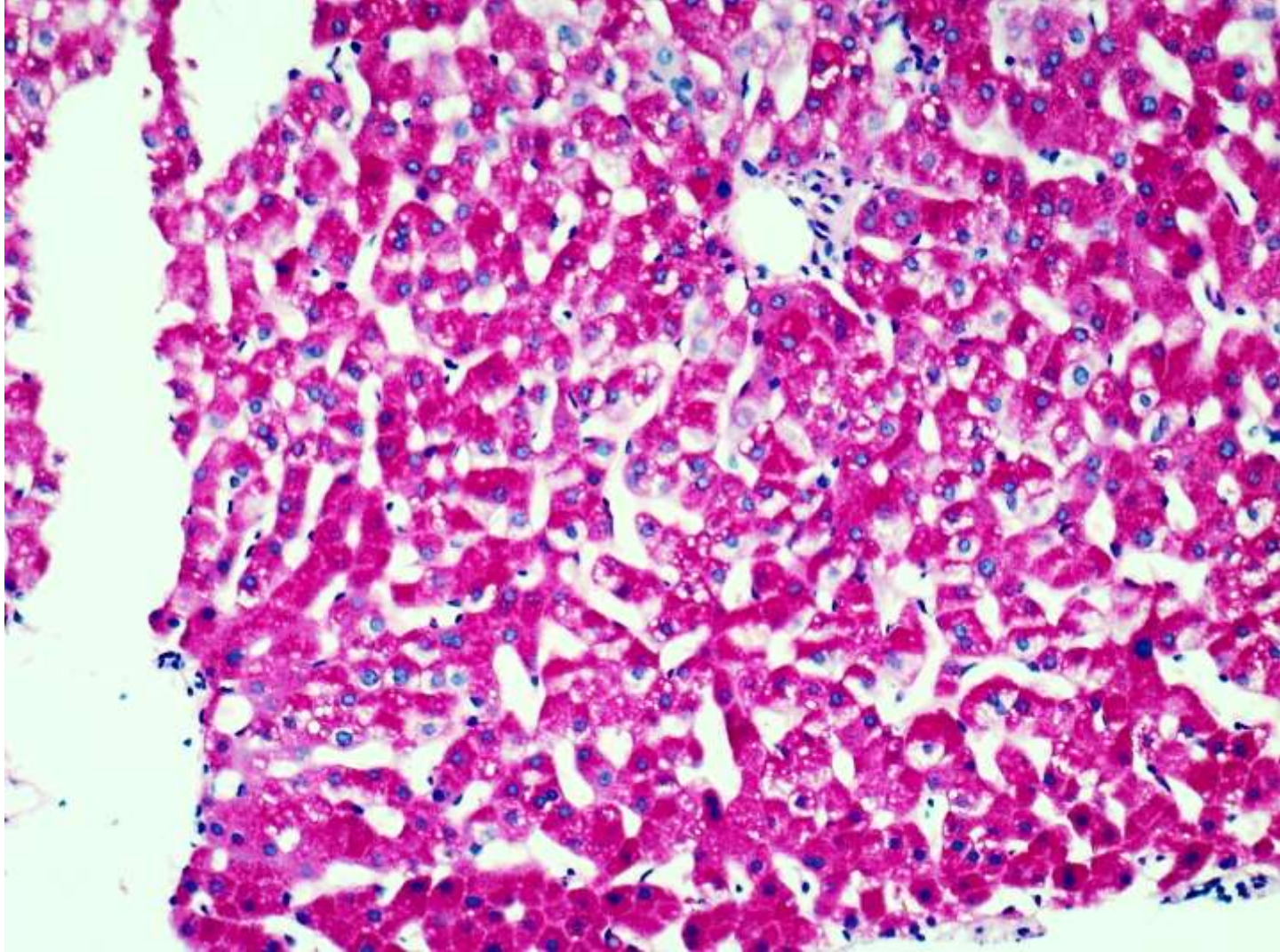
天狼猩红



网染



PAS

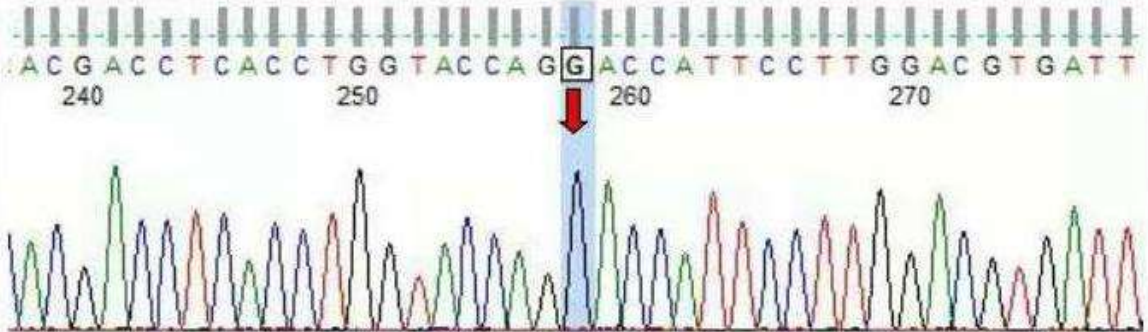
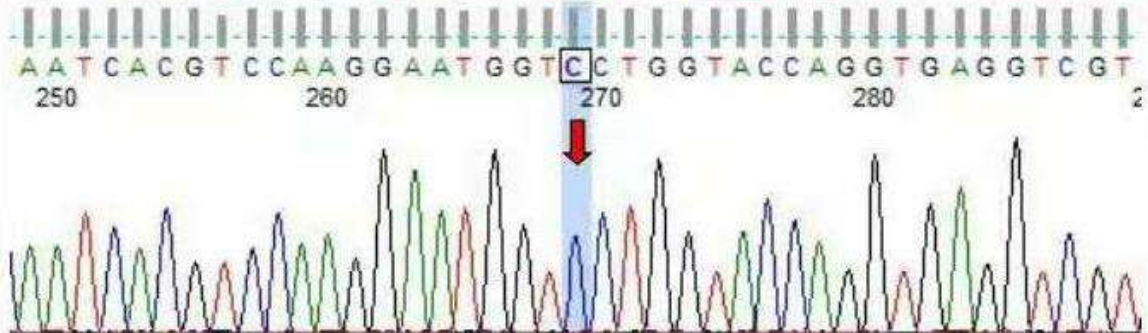


本例肝脏病理组织学描述:

- 中央静脉周围肝细胞内见少许脂褐素样颗粒，提示先天性非溶血性黄疸可能，需鉴别GS、CNS
- 约20%的汇管区形态不规则，管周纤维化，门静脉分支增宽，尚需除外非硬化性门静脉高压的可能

UGT1A1基因检测结果

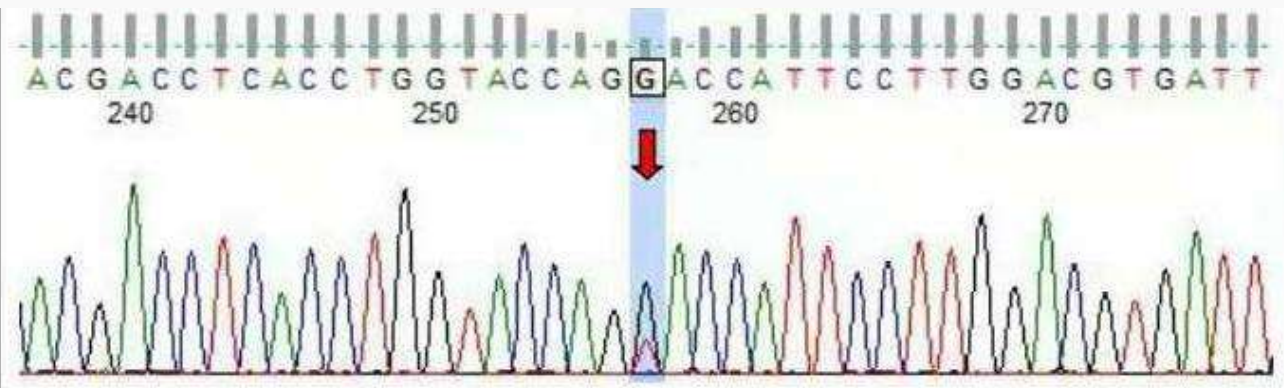
峰图结果

基因	UGT1A1	染色体位置	chr2:234681059	变异信息	c.1456T>G (p.Tyr486Asp)
NP23S3086 先证者 正向测序 纯合					
NP23S3086 先证者 反向测序 纯合					

UGT1A1基因检测结果

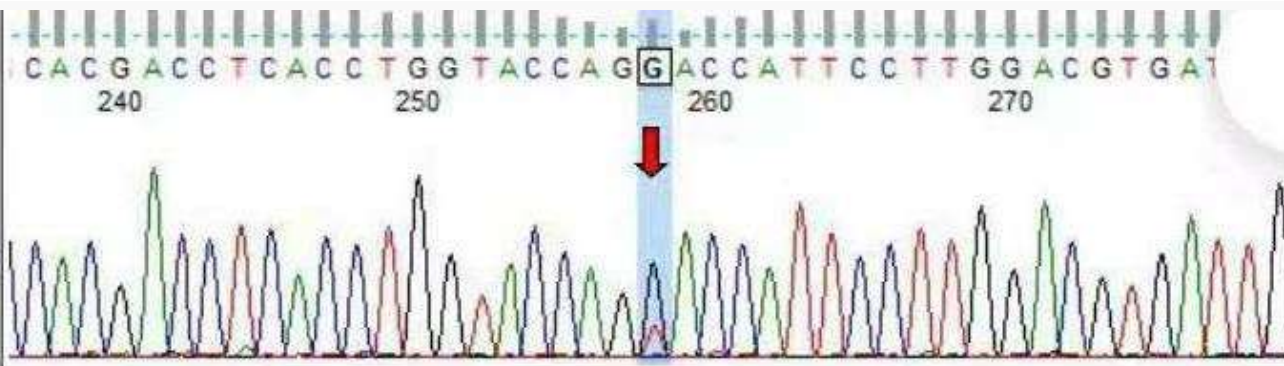
NP23S3085

母亲 正向测序
杂合



NP23S3084

父亲 正向测序
杂合



UGT1 A1基因检测结果及家系分析

基因分析	染色体位置	位置	cDNA水平	蛋白水平	状态	父母
UGT1A1	chr2:234681059	Exon5	c.1456 T>G	p.Tyr486 Asp	纯合	均为杂合

分析:

患者致病基因Tyr486Asp的**纯合子**

父母亲均为致病基因的**杂合携带**

符合常染色体**隐性**遗传

Part 3

临床思考

- 患者彩超检查提示腹腔少量积液，其无肝硬化、门静脉高压表现，无低白蛋白血症，无心衰，无肾功能异常，无下肢、皮肤的水肿。

问：如何解释少量腹腔积液的形成？

- 该患者肝脏病理检查见汇管区形态不规则，管周纤维化，门静脉分支增宽；CNS肝脏病理无界面炎及纤维化增生表现

问：该患者有无可能合并其他的原因导致门静脉病变？

- 该患者后续是否应当以药物治疗？如何选择药物？

谢谢！