



首都医科大学附属北京佑安医院
Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University

遗传代谢性肝脏疾病

---病理与临床

首都医科大学附属北京佑安医院病理科

刘 晖



目录

CONTENT

01

定义、分类及诊断方法

02

病理诊断思路

03

病变特点及其临床

04

小结



01

PART 01

第一部分

定义、分类及诊断方法





定义

由于相关基因突变 → 肝脏代谢必需的酶、转运蛋白、结构蛋白或细胞器缺失或功能障碍 → 代谢性肝病，不仅累及肝脏，亦常影响其它器官

分类

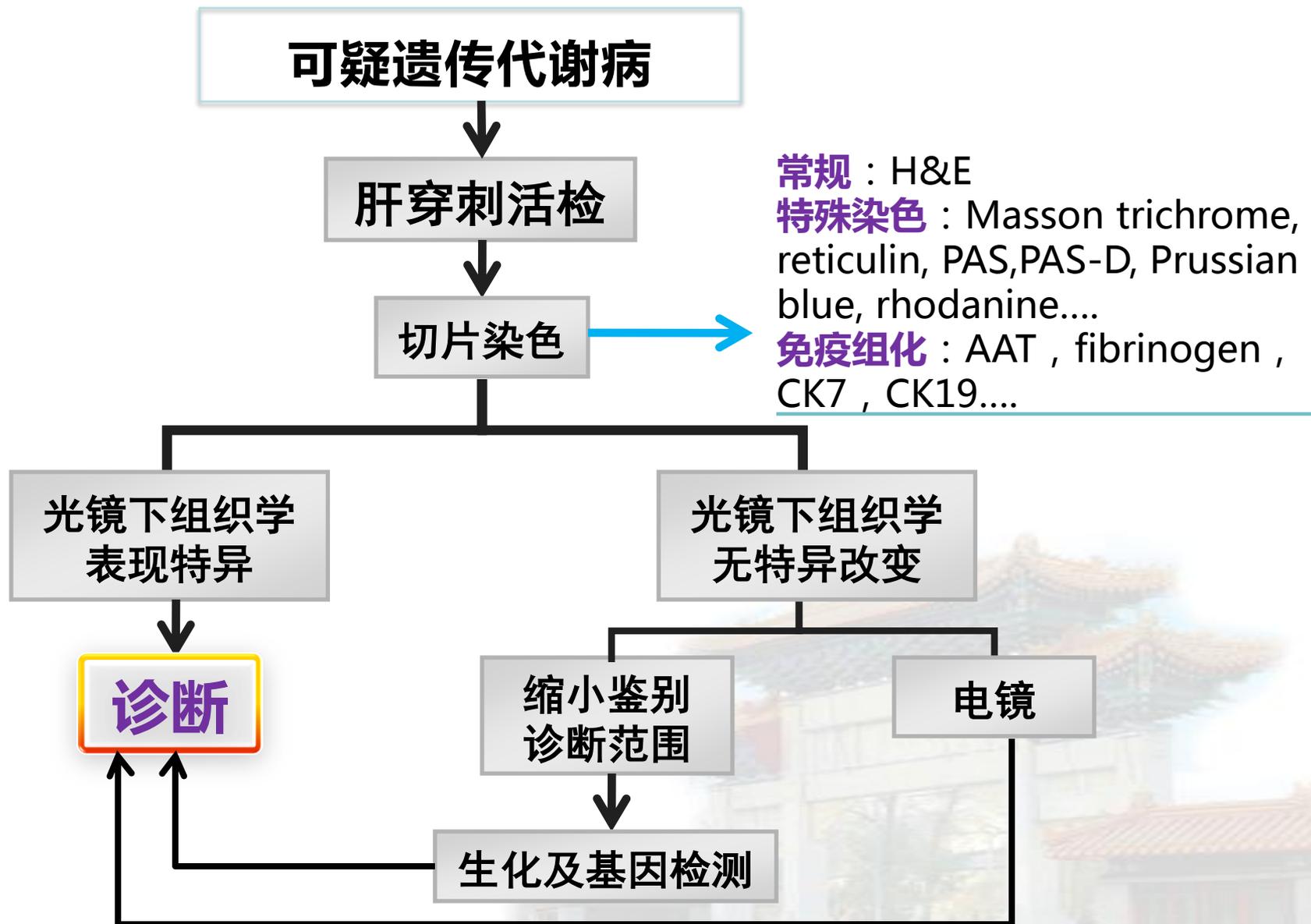


- ✓ 遗传性胆汁酸合成及胆红素代谢性疾病
- ✓ 糖类代谢异常及相关疾病
- ✓ 糖蛋白及糖脂代谢异常
- ✓ 氨基酸代谢异常
- ✓ 脂蛋白及脂质代谢异常
- ✓ 铜、铁代谢障碍
 - 卟啉代谢异常
 - 内质网贮积症
 - 过氧化物酶体疾病、线粒体相关疾病、原发性免疫缺陷病
- ◆ 胆管发育不良



可疑遗传代谢病的临床表现

- ✓持续的新生儿胆汁淤积
- ✓无症状的肝肿大
- ✓蛋白不耐受或厌食
- ✓多器官增大，无门脉高压表现，提示网状内皮系统受累
- ✓多器官功能障碍，提示能量代谢性疾病（包括心脏、骨骼肌、脑、胃肠道）
- ✓由合并的“轻微”的病毒感染所致的不能解释的低血糖发作
- ✓禁食期间，无法生成酮体，因而不能耐受能量缺乏
- ✓不明原因的代谢性酸中毒，伴乳酸脱氢酶水平升高、乳酸与丙酮酸比值升高，或二者同时
- ✓异常的有机酸血症
- ✓瘙痒明显
- ✓黄色瘤





02

PART 02

第二部分

病理诊断思路





1

光镜下观察组织学特点，
确定病变主要特征

2

了解患者性别、年龄、相关的
实验室检查及影像学

3

鉴别诊断及诊断



I. 小叶结构

正常

紊乱

II. 小叶内病变

肝细胞

淤胆

Kupffer细胞

血管系统

III. 汇管区病变

炎症

胆管细胆管

纤维化

血管系统

IV. 异常结构和物质

肉芽肿、色素、沉积物、包涵体

肝脏组
织学评价



可以单独出现，多数合并出现



03

PART 03

第三部分

病变特点及其临床





肝组织正常的遗传代谢病

- ✓ Gilbert综合征
- ✓ Crigler-Najjar 2型
- ✓ Roter综合征
- ✓ 苯丙酮尿症
- ✓ 胱氨酸血症
- ✓ 尿素循环障碍*
- ✓ 氨基酸代谢障碍*

***依赖于肝穿时
疾病所处的阶段**



以淤胆为表现的遗传代谢病

引起肝细胞坏死 或肝细胞广泛巨 细胞转化的病变	酪氨酸血症, α 1-抗胰蛋白酶贮积症, 围产期铁贮积, 半乳糖血症, 线粒体 病
胆汁酸合成障碍	3-羟基类固醇缺乏 5- β 还原酶缺乏
胆汁酸转运障碍	PFIC1/2
进行性胆管病	Alagille 综合征, Zellweger 综合征, α 1-抗胰蛋白酶缺乏症, 囊性纤维化, PFIC3



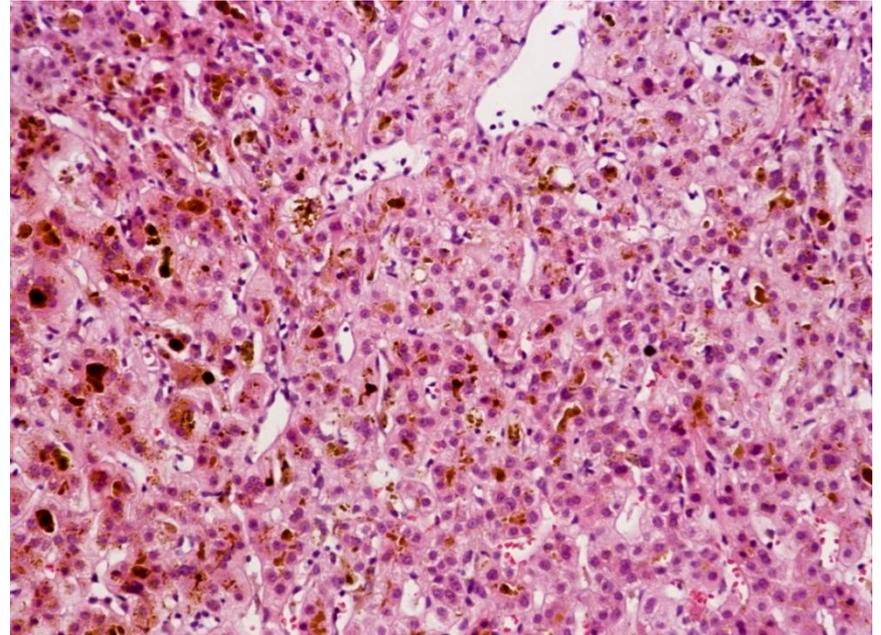
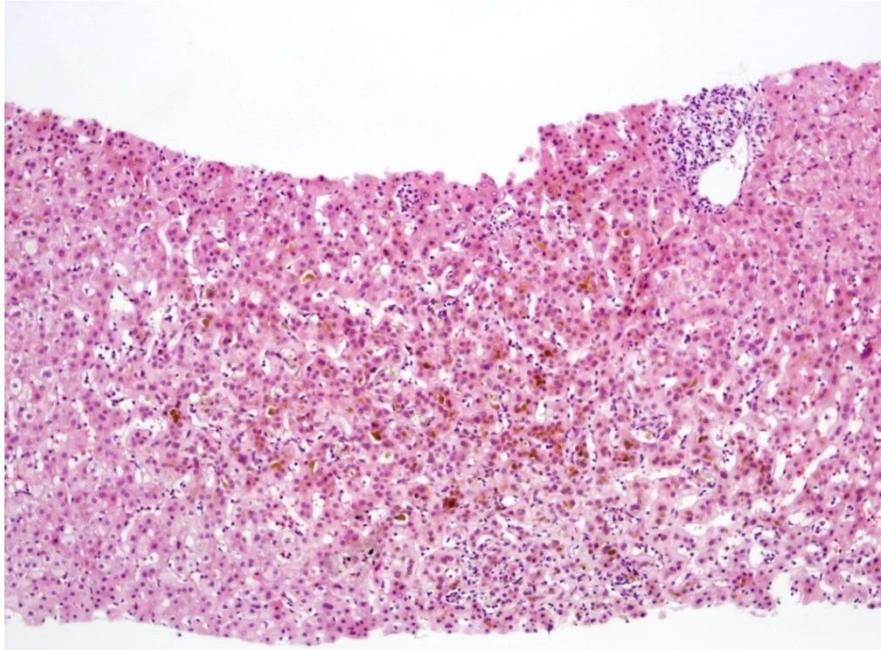
女，33岁，因黄疸于2010年及2017年两次入我院治疗。

日期	ALT	AST	TBIL	DBIL	GGT	ALP
2010-04-14	46.9	55.3	162.8	108.6	16.2	289.9
2010-04-23	36.7	51.3	247.1	124.2	17.7	233.7
2010-12-09	24.8	37.8	14.3	4.2	18	239.5
2011-12-01	22.5	23.6	21	5.9	15.1	176.5
2012-01-19	19.2	22.7	24	4.4	13	120.3
2015-01-09	28.6	21.3	20.7	5.6	14.7	126.2
2017-09-14	26	34	150.2	109.8	14.5	191.7
2017-10-18	37.8	59.2	100.6	84.5	30.4	195.3
2017-11-21	38.7	42.4	29.6	23	20.2	166.4
2018-05-02	46.8	40.2	27.3	12.7	15.5	154.7



淤胆类

女，33岁，因黄疸于2010年及2017年两次入我院治疗。



第一次肝穿

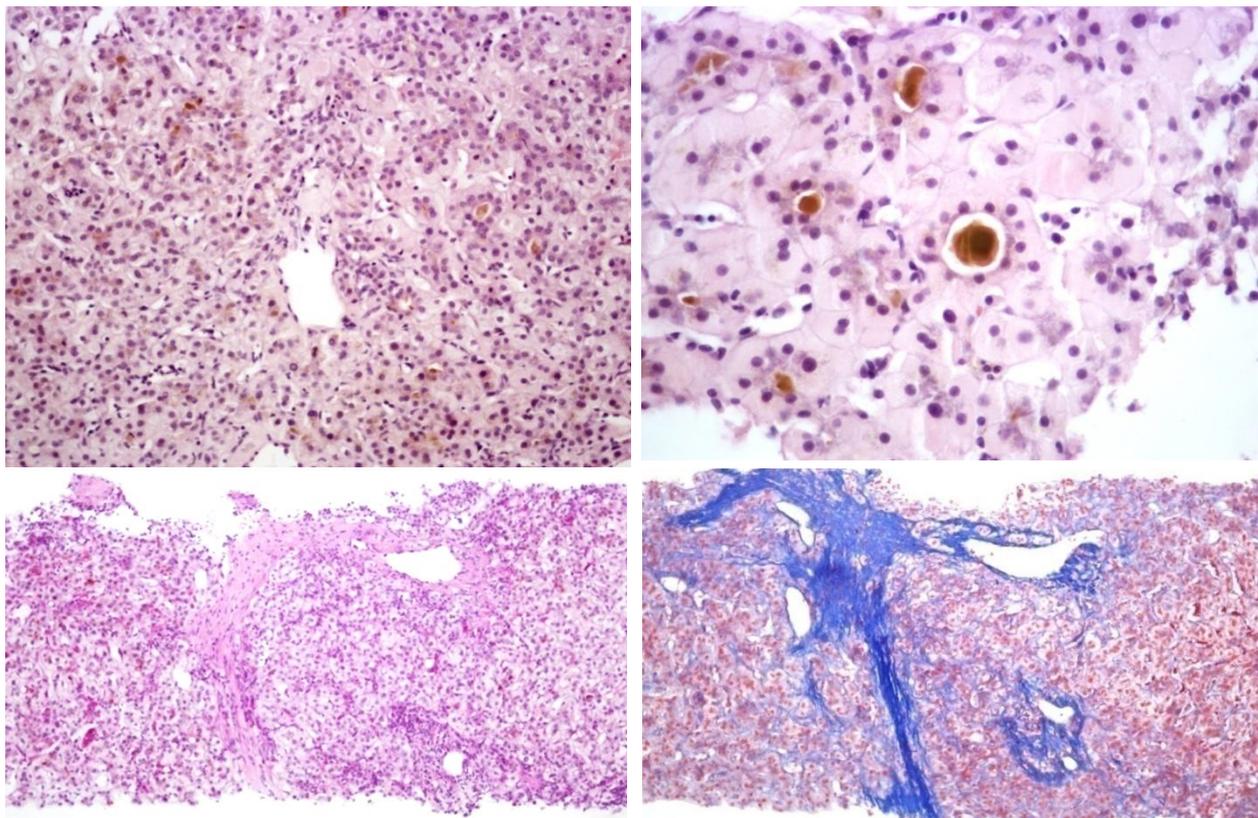
- 小叶结构存在，汇管区正常；
- 腺泡3带-2带淤胆，汇管区无扩大；
- 高倍镜下显示毛细胆管胆栓。

~~BRIC1型~~

单纯性淤胆，GGT正常

ATP8B1基因未检出突变





第二次肝穿

- 小叶中心毛细胆扩张明显，含浓缩胆汁；
- 肝纤维化。

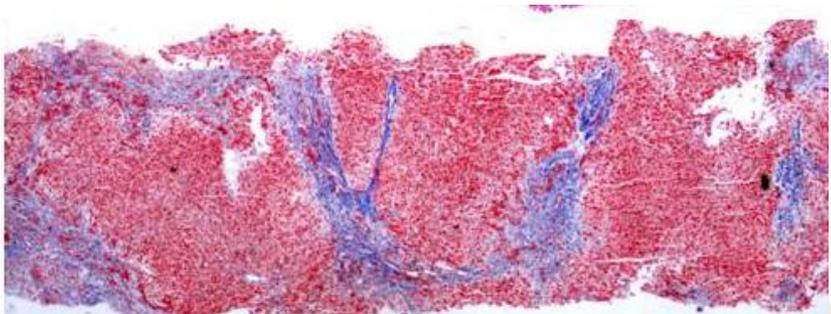
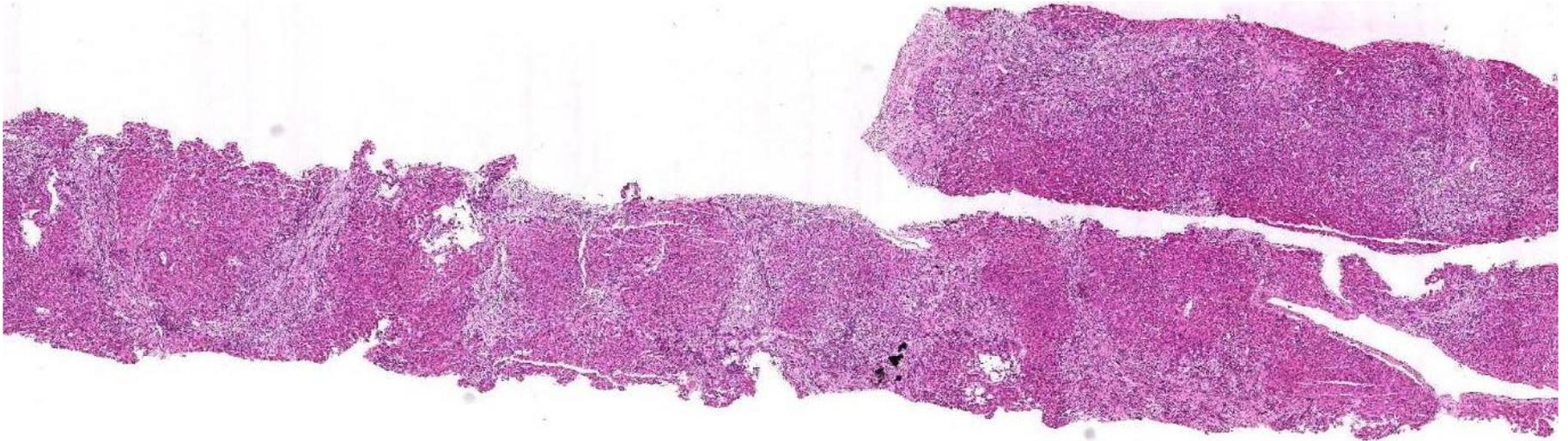
基因检测：ABCB11

exon14(c.1638G>T)、Exon17(c.1907A>G) 杂合突变—BRIC 2型



淤胆类

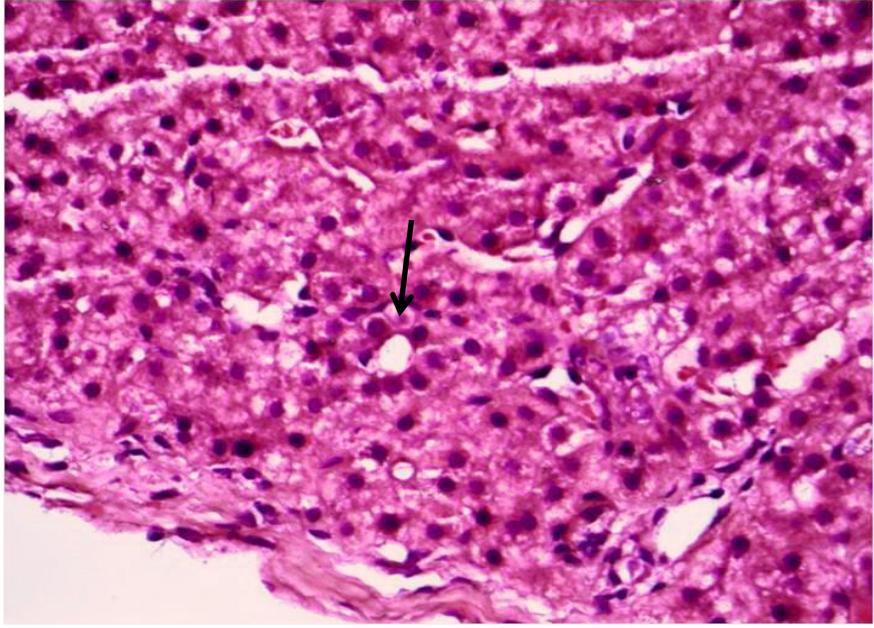
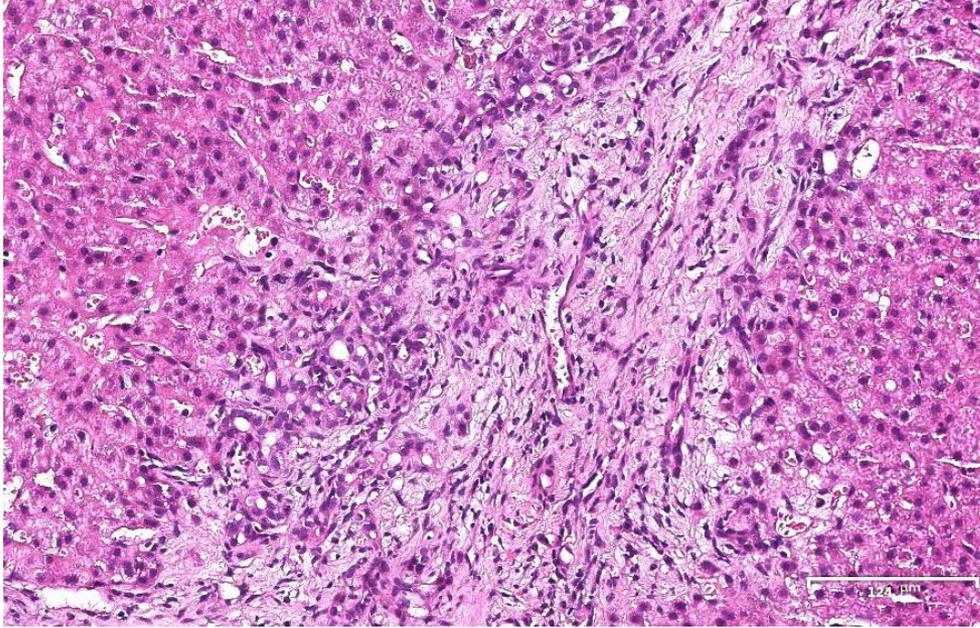
女，13岁，间断腹痛7月，发现肝功异常2月入院。
腹部CT：肝硬化，脾大，侧枝循环形成



HE 40x, Masson trichrome:
宽窄不一的纤维间隔分隔肝
实质致小叶结构紊乱

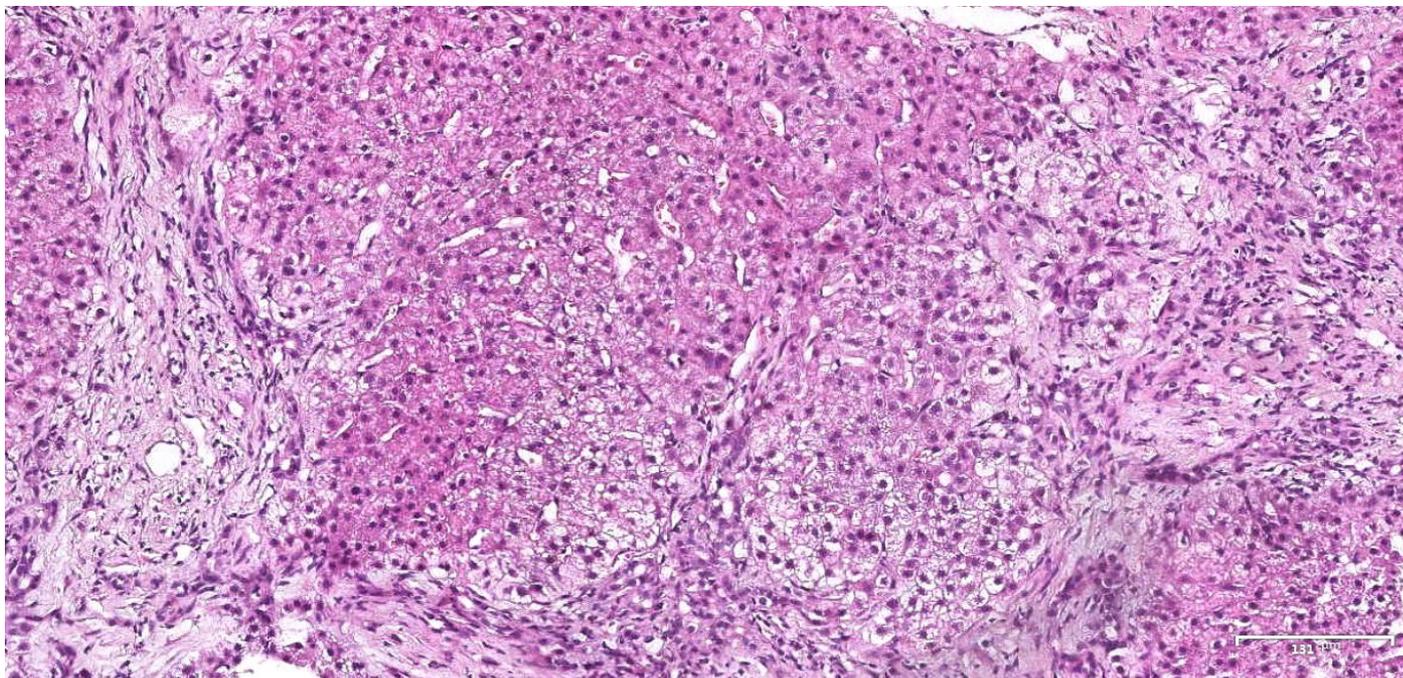


淤胆类



HE: 小叶间胆管减少、萎缩、消失，细胆管反应增生，小叶内见淤胆性菊形团





HE: 汇管区及纤维间隔内炎症轻，周边细胆管反应性增生，间隔周围肝细胞肿胀淡染（提示胆盐淤积）

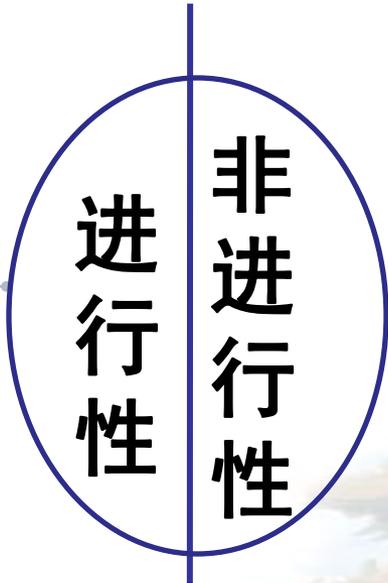
基因检测：

ABCB4， exon6杂合突变—PFIC 3型



淤胆类

家族性肝内胆汁淤积



18q21-22
ATP8B1/FIC1

PFIC
1

2q24
ABCB11/BSEP

PFIC
2

7q21
ABCB4/MDR3

PFIC
3

9q21.11
TJP2/ZO-2

PFIC
4

12q23.1
NR1H4/FXR

PFIC
5

18q21.1
MyosinVB/MYO5B

PFIC
x

BRIC

良性复发性
ATP8B1, ABCB11,
MyosinVB

ICP

妊娠期
ATP8B1, ABCB11,
ABCB4, TJP2, NR1H4

DIC

药物性
ABCB11, ABCB4

LPAC

**低磷脂相关
性胆石症**
ABCB4



淤胆类

	PFIC1	PFIC2	PFIC3	PFIC4	PFIC5	PFIC ^X
临床	发病早；重度黄疸/瘙痒；生长发育迟缓；腹泻，胰腺炎，耳聋；肝移植	发病早；重度黄疸/瘙痒；肝移植；移植后可能复发	儿童/青年期发病；可能为药物诱发；肝大、生长发育迟缓，HCC风险；肝移植	以重度淤胆发病，发病早；儿童期肝衰竭；移植后不复发；HCC风险	新生儿发病，迅速进展为终末期肝病；非VitK依赖性凝血病	2岁前发病；±MVID，黄疸/瘙痒；肝肿大
GGT	低/-	低/-	高	-/轻度升高	-	-
AFP	-	高	-	高	高	-
组织学	轻度淤胆，轻度小叶纤维化及炎症伴巨细胞	毛细胆管淤胆，小叶/汇管区纤维化及炎症伴巨细胞	MDR3 (-)，汇管区炎症，汇管区纤维化，淤胆，细胆管反应	小叶中心淤胆，Claudin错位	淤胆，BSEP (-)	肝细胞-毛细胆管淤胆，小叶内排列紊乱，巨细胞，汇管区纤维化



淤胆类

	BRIC	ICP	DIC	LPAC
临床	间歇性重度淤胆（间隔数周至数年）；听力丧失，胰腺炎，腹泻	妊娠期瞬时的淤胆+瘙痒；产后恢复；潜在的严重的胎儿并发症	慢性肝损伤；急性肝炎；暴发性肝炎；用药史（drug、中草药、自然疗法物）；1-12个月内发病	40岁以下胆石症；肝内微结石；胆囊切除后胆道症状复发；以前有过ICP；胆结石家族史
GGT	低或正常	正常或轻度升高	不定	高
ALP	高	正常或轻度升高	高	正常或高
AST/ALT	正常或轻度升高	正常或轻度升高	中或重度升高	正常或轻度升高
组织学	小叶中心淤胆，结构正常	无	毛细胆管淤胆，MDR3 (-)，BSEP (-)	无，诊断依赖影像



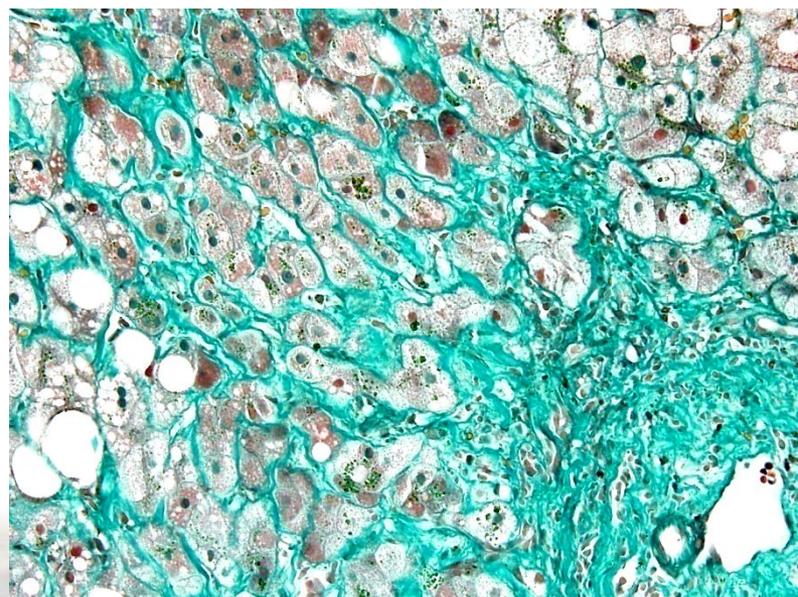
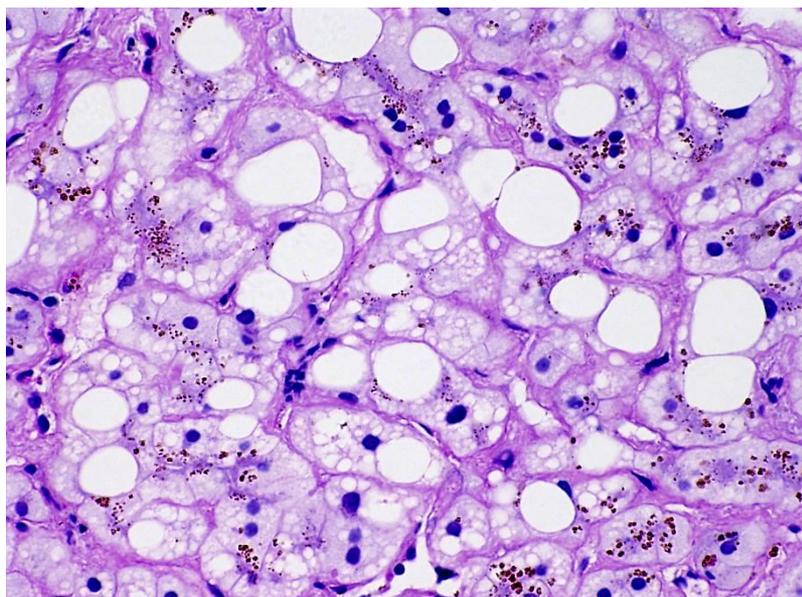
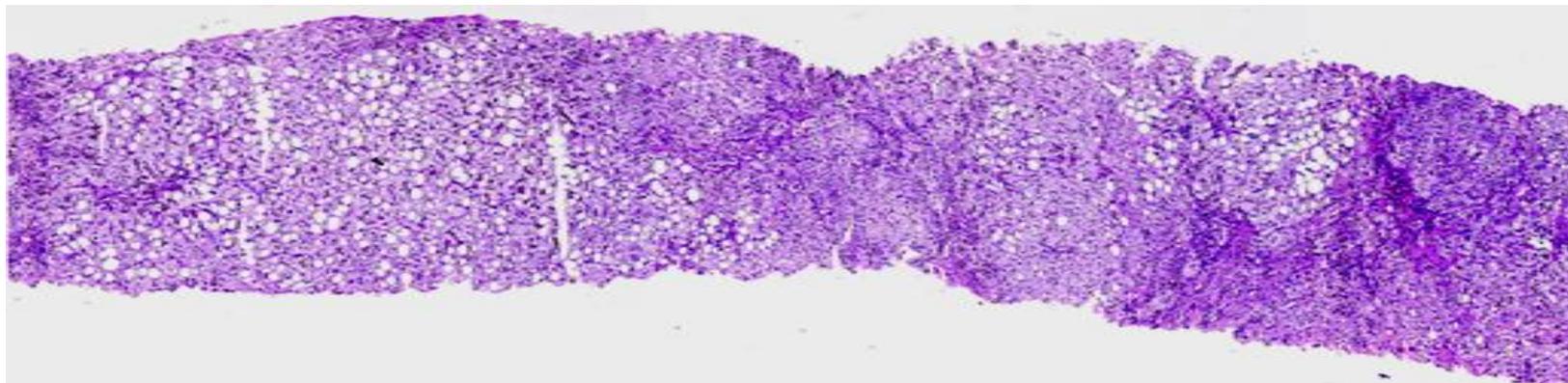
以脂变为表现的遗传代谢病

- 囊性纤维化
- 糖原累积症 (1,3)
- 半乳糖血症
- 果糖醛缩酶缺乏 (果糖不耐受)
- 肉碱酰基转移酶缺乏
- 尿素循环障碍
- Citrin缺乏症 (2型瓜氨酸血症)
- 脂肪酸氧化缺陷
- 线粒体病
- 氨基酸代谢病
- Wilson 病



脂变类

男，44岁。自幼喜食：肉类、豆类、花生等高蛋白食物，厌食：淀粉类、水果、甜食等；神经精神症状，间断发作，多次住院，高氨血症





男，44岁。自幼喜食：肉类、豆类、花生等高蛋白食物，厌食：淀粉类、水果、甜食等；神经精神症状，间断发作，多次住院，高氨血症

氨基酸检测结果

瓜氨酸 230.927 (7-18.7)

谷氨酸 139.028 (38-98)

鸟氨酸 150.293 (17-49.6)

丝氨酸 101.062 (26-67)

Citrin缺陷病

基因检测结果

SLC25A13 突变

常染色体隐性遗传SLC25A13基因突变导致位于线粒体内膜的载体蛋白citrin功能不足,分二型：成年发病瓜氨酸血症II型，新生儿肝内胆汁淤积症



Citrin缺陷病

Citrin: 载体
天冬氨酸 (Asp)
谷氨酸 (Glu)

1. 将天冬氨酸从线粒体转运至细胞质内，提供尿素、蛋白和核酸合成的材料

2. 向线粒体内转运谷氨酸参与苹果酸-天冬氨酸穿梭，提供NADH参与糖代谢

SLC25A13 突变

尿素循环受阻

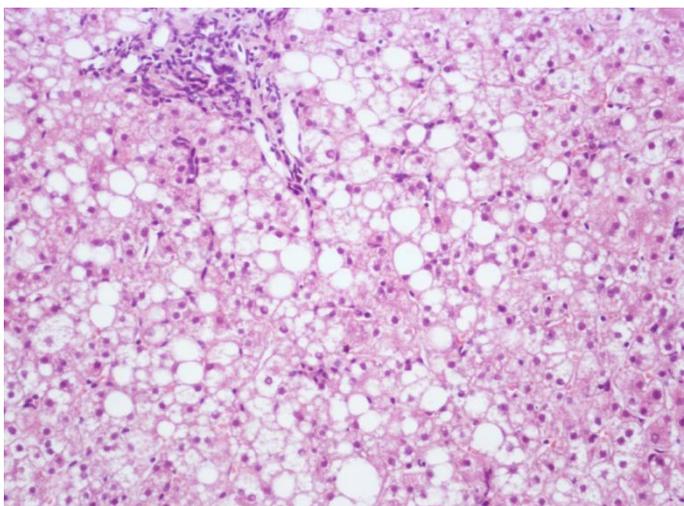
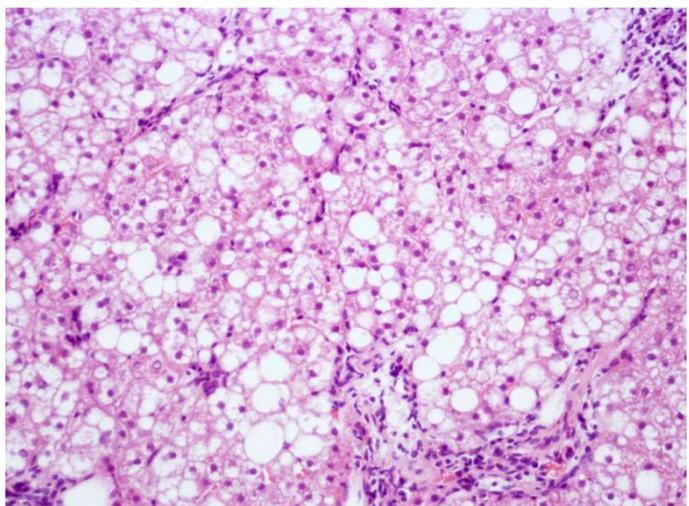
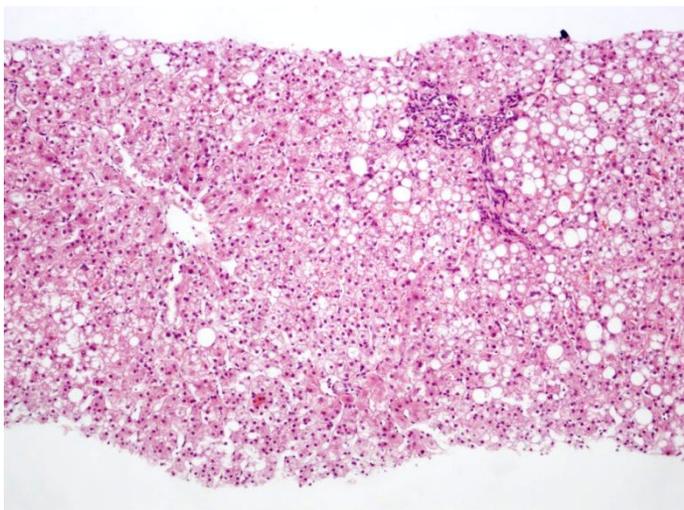
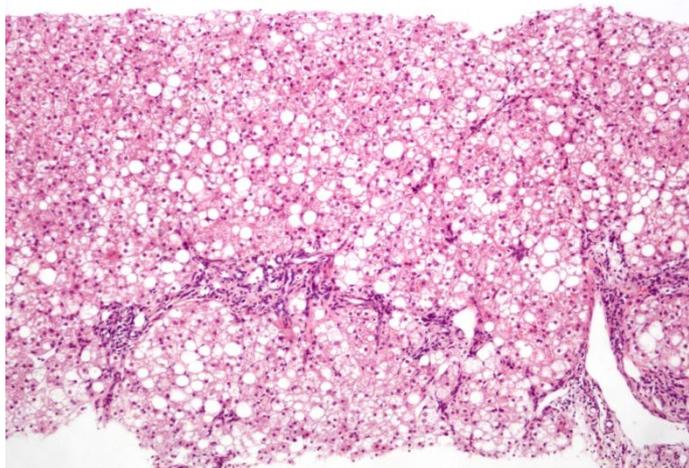
高氨血症
瓜氨酸堆积
蛋白合成减少

苹果酸穿梭受阻

糖代谢紊乱
ATP生成减少
脂代谢异常



女，9岁，肝功异常13个月，加重1个月。



HE:

- ✓肝细胞大泡性脂变及少量小泡性脂变
- ✓1带脂变显著，3带少
- ✓汇管区周围纤维化



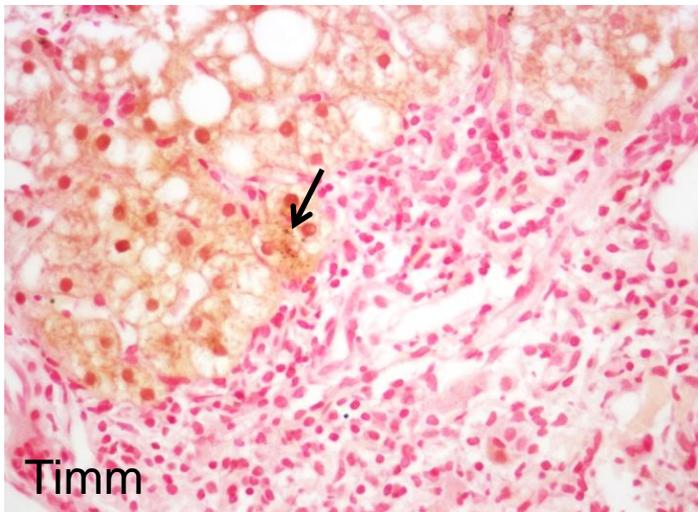
儿童
NASH



脂变类

女，9岁，肝功异常13个月，加重1个月。

铜蓝蛋白0.028g/L



	EX ON	位点	结果
患者	8	CGG-CTG, Arg778Leu; CGG-CAG, Arg778Gln	G/T 杂合
	12	AGA-AAA, Arg952Lys	G/A 杂合
	15	GTC-ATC, Val1106Ile	G/A 杂合
	16	GTC-GCC, Val 1140 Ala	T/C 杂合
	18	3903+6C > T, Splice	C/T 杂合
父亲	8	CGG-CTG, Arg778Leu; CGG-CAG, Arg778Gln	G/T 杂合
母亲	12	AGA-AAA, Arg952Lys	G/A 杂合
	15	GTC-ATC, Val1106Ile	G/A 杂合
	16	GTC-GCC, Val 1140 Ala	T/C 杂合
	18	3903+6C > T, Splice	C/T 杂合

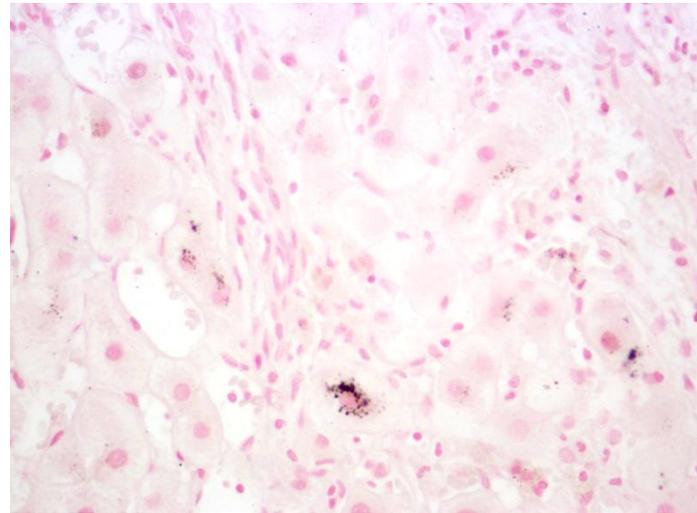
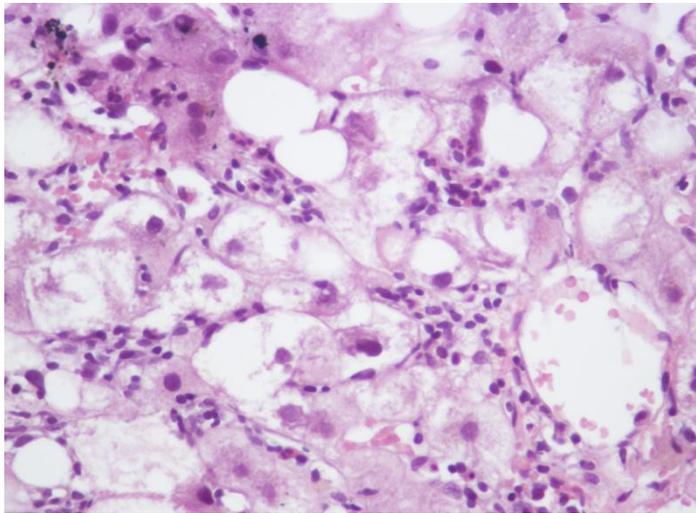
病理诊断：
(肝穿) Wilson病



Wilson病的组织学

多样，无特异性组织学特点

- ✓ 脂变，脂肪性肝炎，脂肪性纤维化；
- ✓ 显著的糖原核肝细胞；
- ✓ 慢性肝炎—IMDLs罕见的改变，Wilson病可见；
- ✓ 暴发性肝炎（急性肝衰竭，大块坏死）。



女，23岁，脂肪性肝炎表现



贮积类遗传代谢病

溶酶体
贮积症



Gaucher's Disease
Niemann Pick's Disease
Cholesterol Ester
Storage Disease

内质网
贮积症



α 1-抗胰蛋白酶缺乏症
低纤维蛋白原血症
抗凝血酶III缺乏症

胞浆内
包涵体



糖原累积症4型
Lafora病

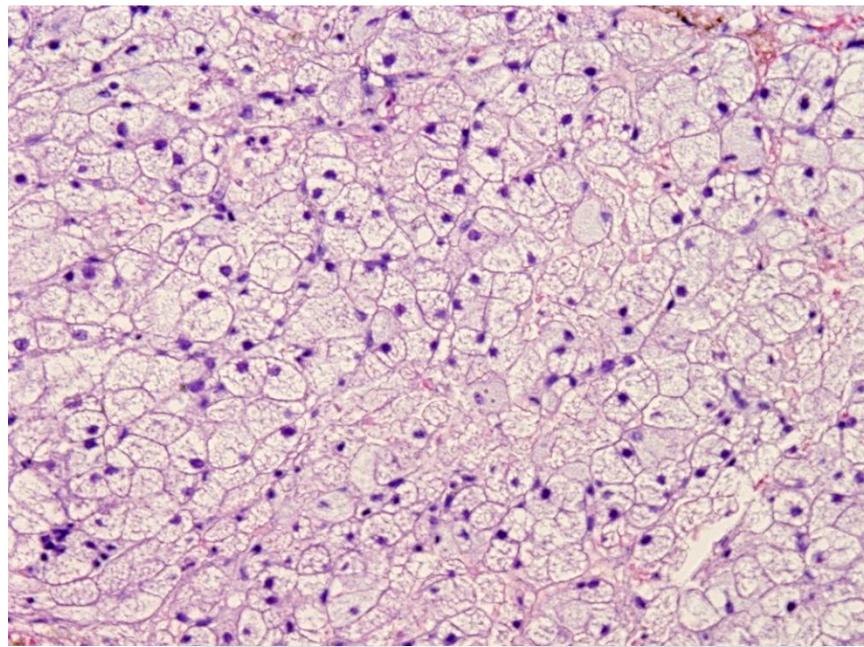
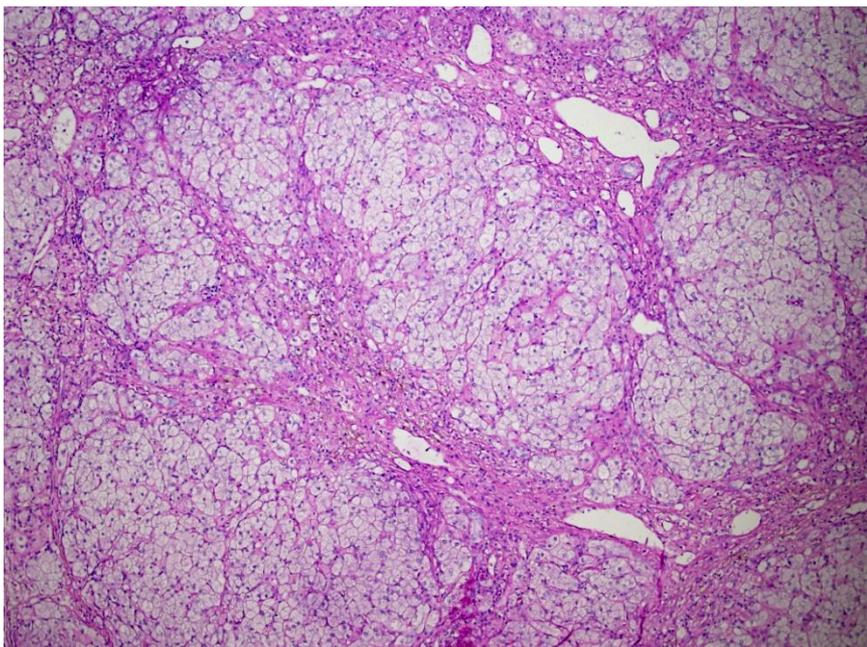
胞浆肥
大淡染



糖原累积症1/3型
粘多糖累积症



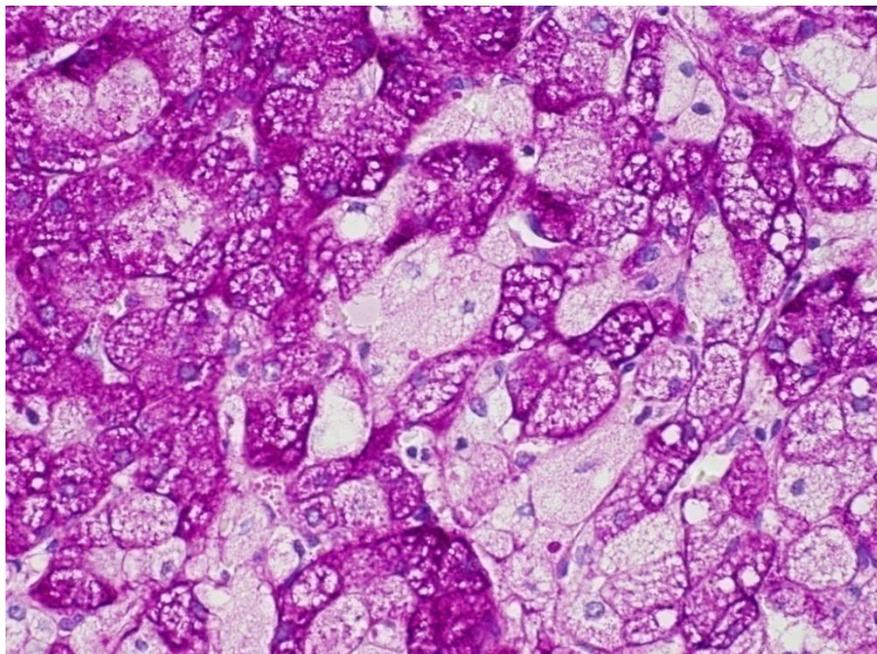
女，2岁。进行性腹部膨胀，影像示脾大、腹水、门脉高压、肠系膜淋巴结病



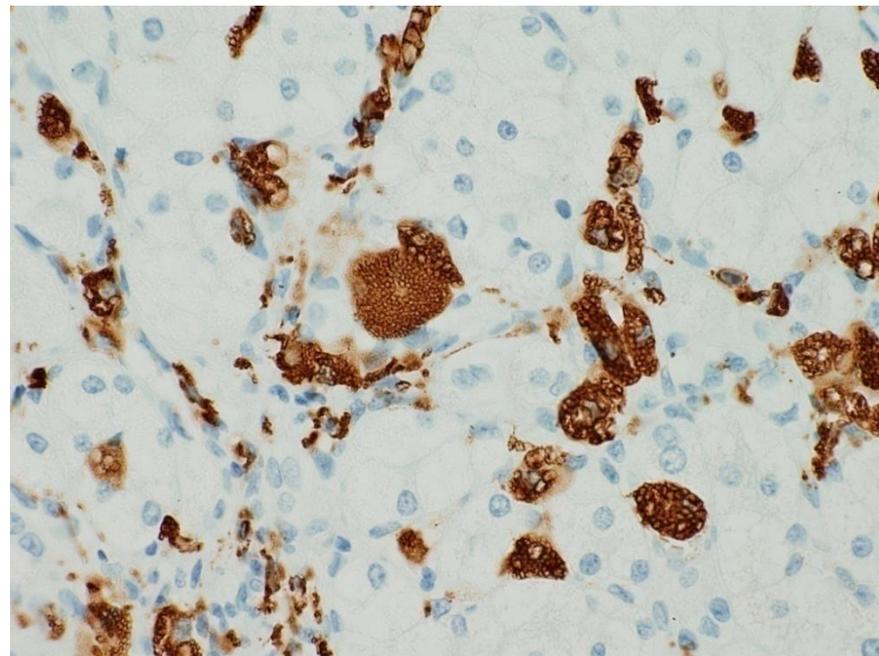
D-PAS: 肝组织纤维化，不规则结节形成
HE: 细胞肿胀、淡染、拥挤，似糖原累积症



女，2岁。进行性腹部膨胀，影像示脾大、腹水、门脉高压、肠系膜淋巴结病



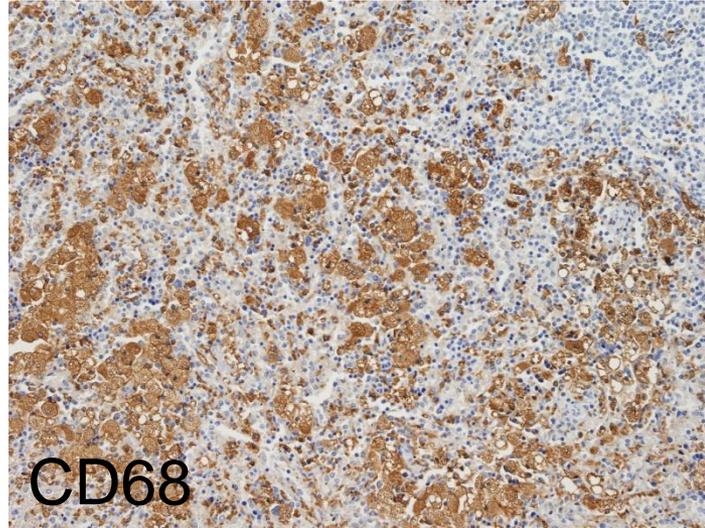
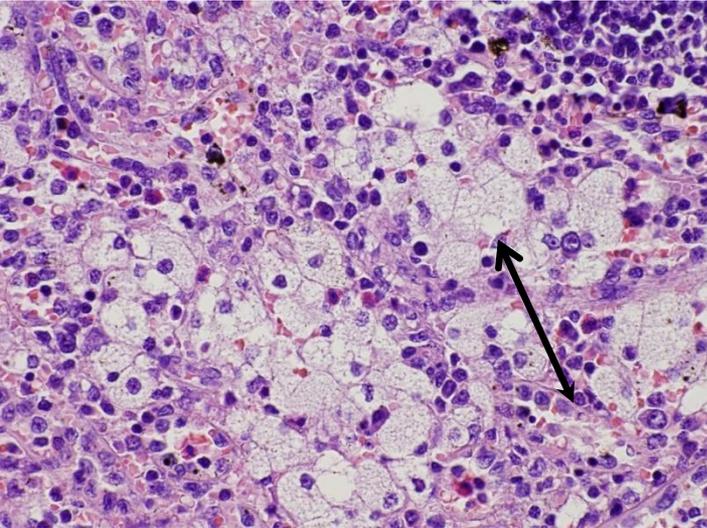
PAS: 淡染的细胞阴性



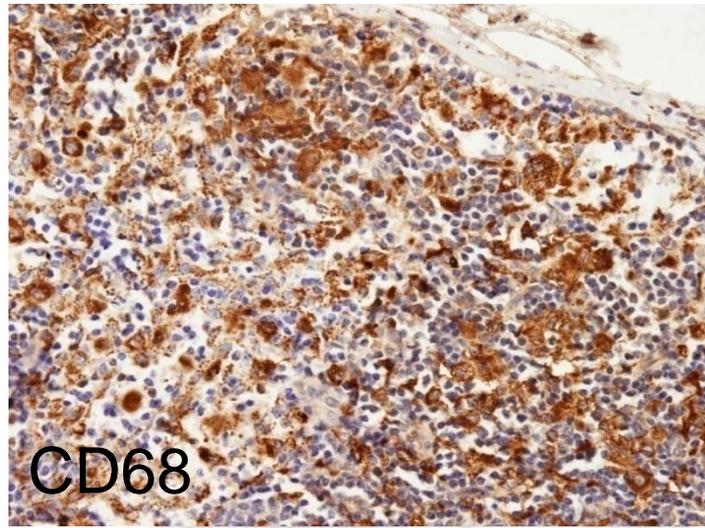
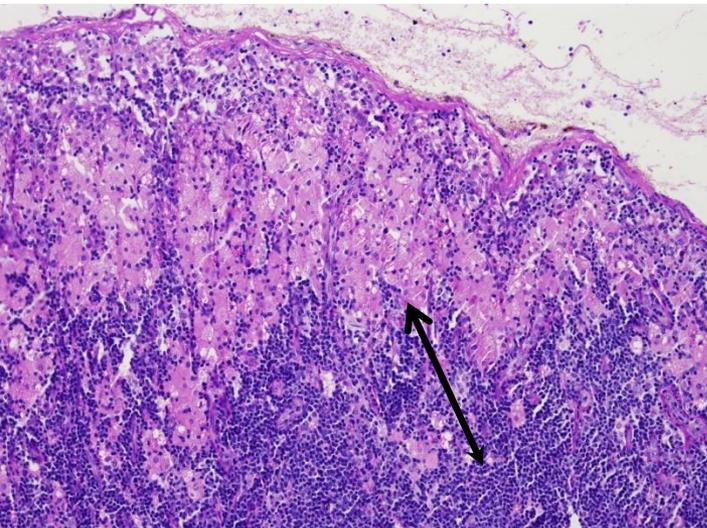
CD68: 淡染细胞阳性



女，2岁。进行性腹部膨胀，影像示脾大、腹水、门脉高压、肠系膜淋巴结病



脾脏病变



淋巴结病变

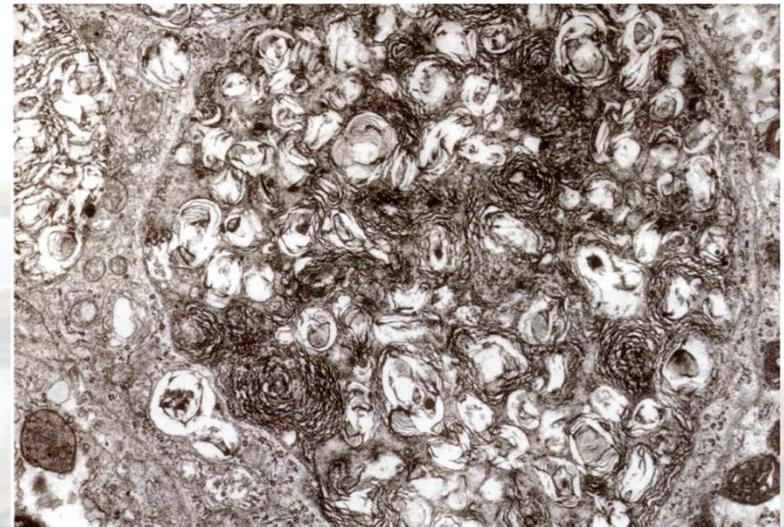


女，2岁。进行性腹部膨胀，影像示脾大、腹水、门脉高压、肠系膜淋巴结病

病理诊断

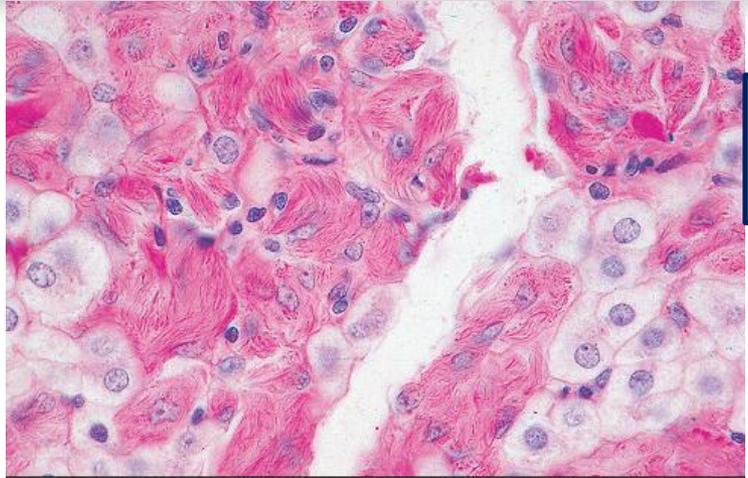
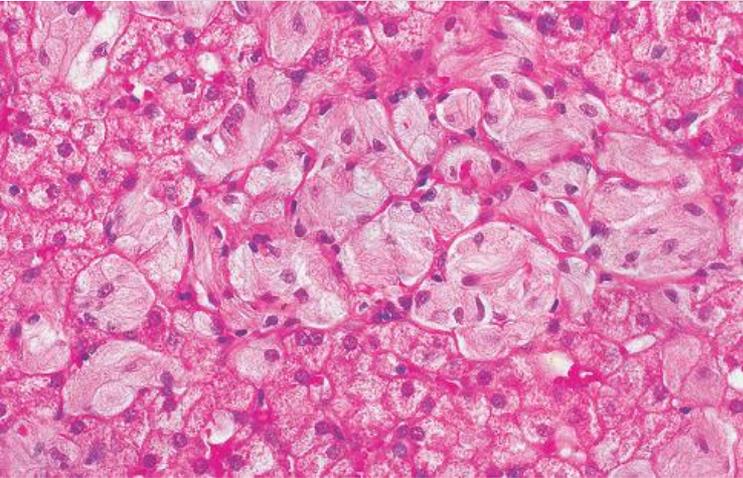
(肝、脾、淋巴结活检) Niemann-Pick's Disease
又称神经鞘磷脂沉积病

- ✓ 常染色体隐性遗传
- ✓ 神经鞘磷脂酶
(sphingomyelinase) 缺乏
- ✓ 病理：巨噬细胞(Niemann Pick细胞)浆内见大量空泡，其中含有板层状脂质包含物

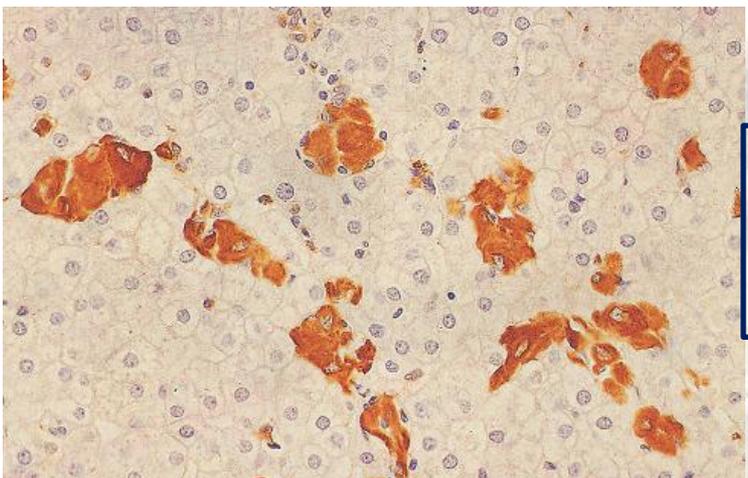
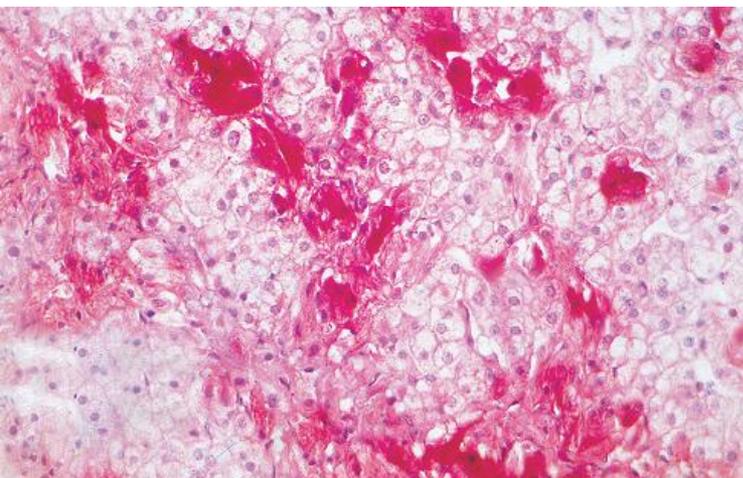




Gaucher Disease, 又称葡萄糖脑苷酶缺陷病



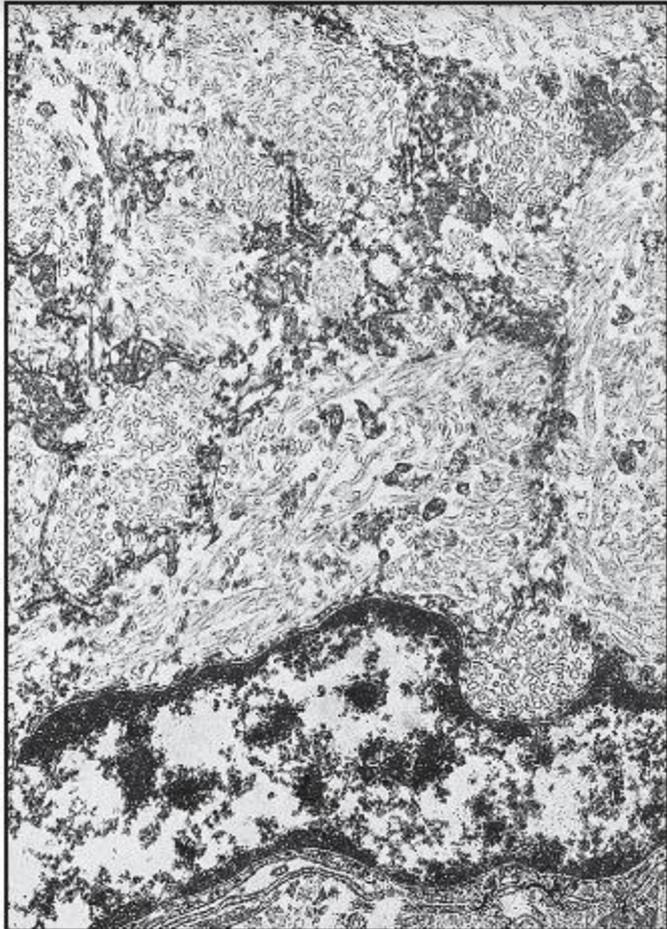
HE: 条纹状胞浆
DPAS: 阳性



具有酸性磷酸酶活性
CD68: 阳性



Gaucher Disease, 又称葡糖脑苷酶缺陷病

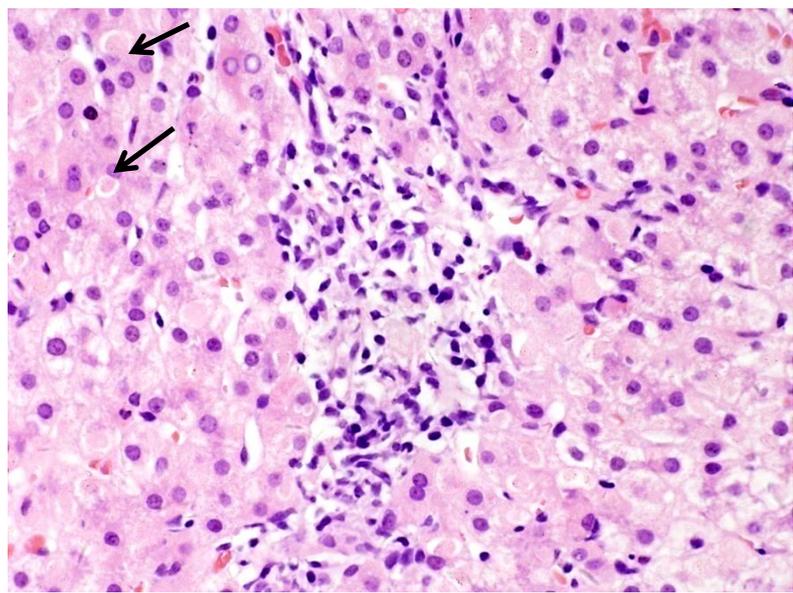


- ✓常染色体隐性遗传
- ✓葡糖脑苷酶（ glucocerebrosidase ）
缺乏
- ✓病理：形成Gaucher细胞：巨噬细胞不能
将吞噬的细胞的膜（葡糖脑苷脂）完全降
解（主要是红细胞膜），在胞浆内沉着呈
条纹状
- ✓临床：肝脾大，骨痛、骨折、贫血
- ✓分三型 1. 无中枢神经累及
2. 急性神经型、婴儿型
3. 慢性神经型

Figure 3.124 Electron micrograph showing cytoplasm of a Gaucher cell that is packed with tubules cut tangentially or in cross section (x8475).



贮积类-内质网贮积

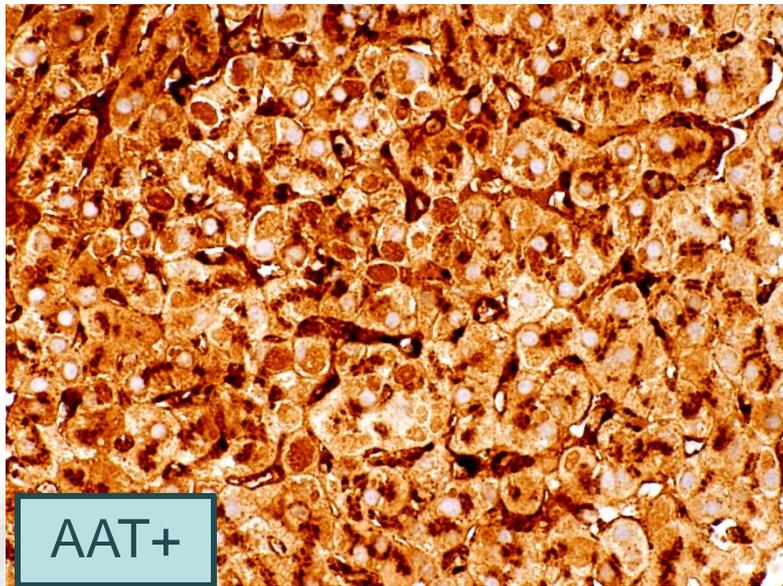
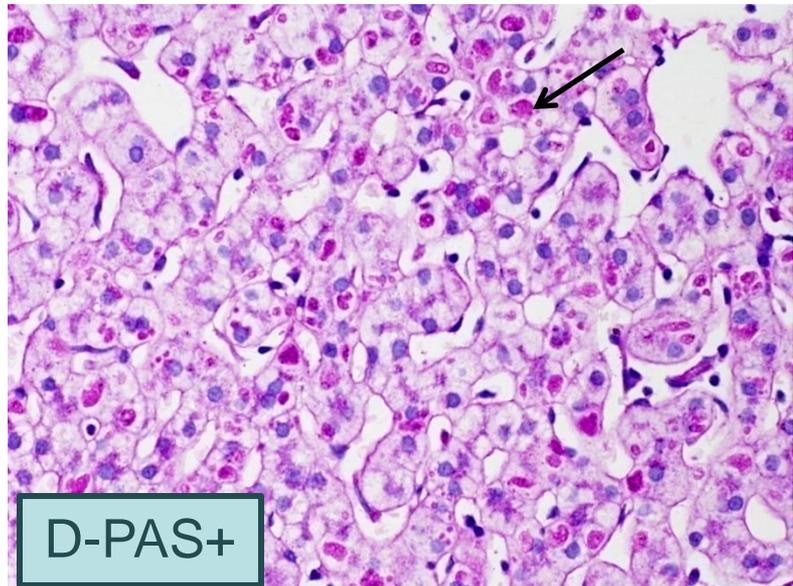


HE: 胞浆内粉染小球

PAS、D-PAS

免疫组化: AAT

A1-抗胰蛋白酶缺乏症





沉积类遗传代谢病

胆红素代谢障碍



Dubin-Johnson综合征

金属代谢障碍



肝豆状核变性（铜）
原发性血色病（铁）

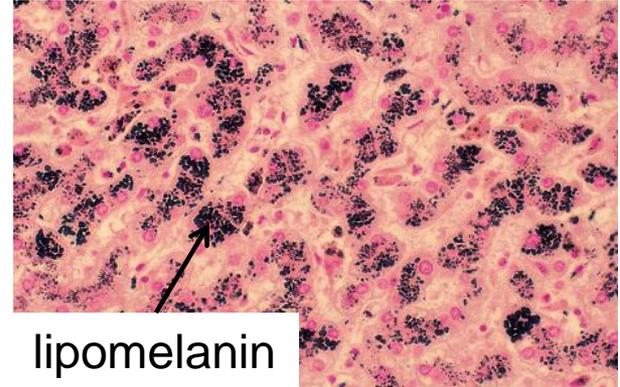
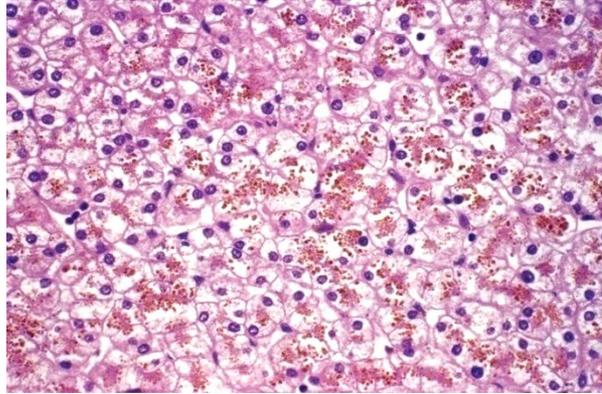
卟啉代谢障碍



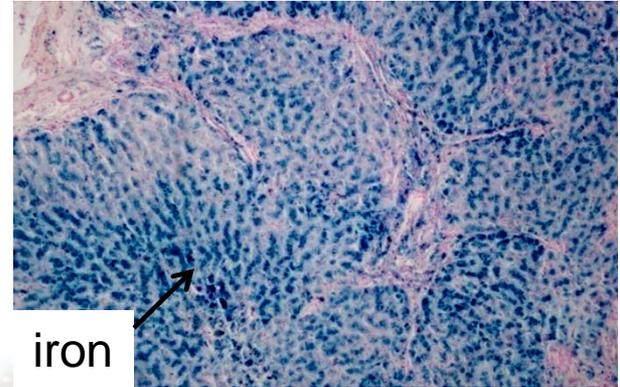
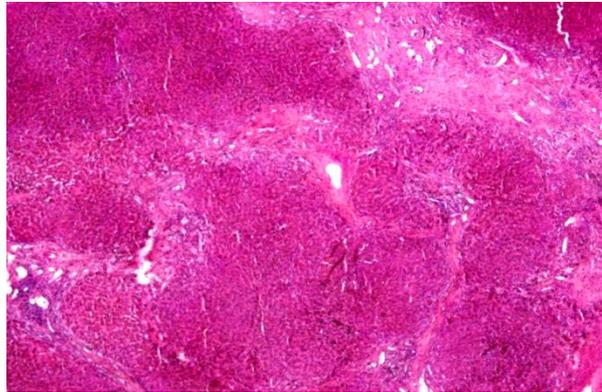
红细胞生成性原卟啉病



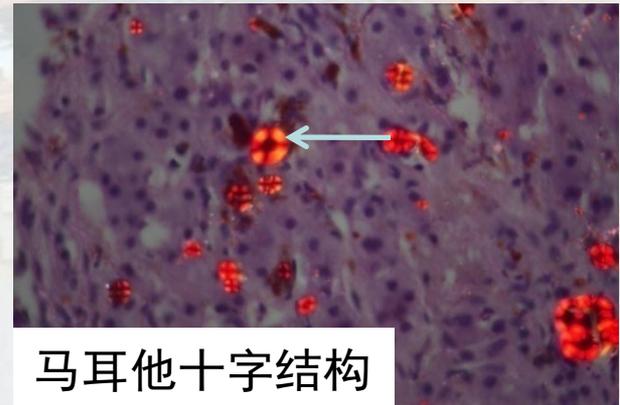
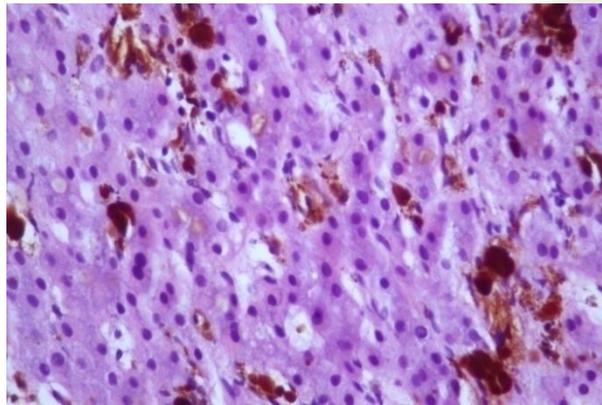
Dubin-Johnson 综合征



遗传性血色病



红细胞生成性原 卟啉病





04

PART 04

第四部分

小结





★ 正常组织学

★ 淤胆类

★ 脂变类

★ 贮积类

★ 沉积类

按形态学改变分类



- 遗传代谢性肝病大部具有一定的组织学特点
肝穿活检有助于明确诊断，或提供重要信息
- 遗传代谢性肝病较多见，临床分类进展快，病理需要及时查新，了解临床及基础研究进展，开展新技术，不断提高诊断水平。



首都医科大学附属北京佑安医院
Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University

THANK YOU
THANK YOU

