



国家儿童医学中心
复旦大学附属儿科医院

溶血性贫血致严重婴儿胆汁淤积症1例

复旦大学附属儿科医院

感染传染科

方薇园 库尔班江·阿布都希库尔



病情简介

- ✓ 患儿，男，58天龄（DOB：2020.01.06），江苏人，2020.03.04入我院
- ✓ 主诉：生后1天皮肤巩膜黄染至今
- ✓ 现病史：□ 生后1天皮肤巩膜黄染，至当地县医院住院（2020.1.7-1.15）

诊断：高胆红素血症，ABO溶血

治疗：抗生素，**蓝光照射**，**输注丙种球蛋白**

效果：间接胆红素下降，**直接胆红素上升，大便颜色浅**，考虑胆汁淤积

- 转至市儿童医院住院2次（2020.01.16-1.28 / 2020.02.04-02.22）

诊断：胆汁淤积症，贫血

治疗：**激素冲击2次**，**熊去氧胆酸**，**苯巴比妥**（2.15-2.23出皮疹停用），补充脂溶性维生素

效果：**直接胆红素、转氨酶持续上升，并解陶土样大便**



既往史、个人史、家族史

- ✓ 既往史及血制品使用史：静脉丙球输注史
- ✓ 喂养史：混合喂养，母乳+普通配方奶
- ✓ 个人史：出生史 G2P1，38周顺产，BW 3500g，无窒息抢救史，母亲孕期无殊

目前58天龄可抬头，抬头不稳

- ✓ 家族史： 父亲，29岁，体健

母亲，26岁，体健，G1人工流产

父母非近亲，否认贫血、胆汁淤积、肝病等病史，否认家族遗传性疾病史



入院查体 (58天龄)

身高59cm, 体重5.5kg, 头围38.5cm, 胸围38cm, 腹围39cm (均在正常儿童正常范围)

生命体征平稳;

无特殊面容, **全身皮肤巩膜中度黄染,**

腹部膨隆, **肝肋下3cm, 剑突下4cm, 脾脏肋下1.5cm, 质地偏韧**

大便颜色偏浅, 大便色卡4-5号



初步诊断: 胆汁淤积症
肝脾大
贫血



国家儿童医学中心
复旦大学附属儿科医院

入院辅助检查

血常规	年龄	RBC	HB	Ret	PLT	WBC	N	HCT	MCV	MCHC	MCH	RDW-SD
2020-3-4	58	2.19	69	4.7	294	9.6	47.9	19.2	87.2	361	31.5	52
参考范围	天龄	4-5.5*10 ¹² /L	110-160 g/L	0.05-0.5%	100-400 *10 ⁹ /L	6-12 *10 ⁹ /L	30-40%	34-48%	73-100fL	320-380 g/L	26-32 pg	37-54 fL

网织红细胞比例升高的中度贫血



GGT不升高的严重胆汁淤积

肝功能	年龄	TB	DB	TBA	ALT	AST	GGT	ALB	ALP	LDH	TC	TG
2020-3-4	58	354.2	299.3	55.9	887	989.1	63	39.2	697	563	2.96	1.64
参考范围	天龄	3.4-17.1umol/L	0-6umol/L	0-10umol/L	8-71U/L	21-80U/L	9-150U/L	35-50g/L	98-532U/L	180-430U/L	0-5.18mmol/L	0-1.7mmol/L

缩写: RBC: 红细胞; HB: 血红蛋白; RET:网织红细胞比例; PLT: 血小板; N: 中性粒细胞比例; HCT: 红细胞比容; MCV: 平均红细胞体积; MCHC: 平均红细胞血红蛋白浓度; MCH: 红细胞平均血红蛋白量; RDW-SD: 红细胞分布宽度

TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; BA: 总胆汁酸; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALB: 白蛋白; TC:胆固醇; TG: 甘油三酯; ALP: 碱性磷酸酶; LDH: 乳酸脱氢酶



国家儿童医学中心
复旦大学附属儿科医院

贫血相关检查——无特殊病因提示

无失血/出血临床和依据

生理贫血期/无缺铁依据 (铁蛋白>2000, 参考范围26-287ng/ml, 血清铁/转铁蛋白/转铁蛋白饱和度-)

溶血性贫血相关检查 (-) (包括Coomb's试验/渗透脆性试验/G6PD活性/血涂形态等)

机械性破坏和其他因素 (-) (包括无血栓性微血管病依据, 心超瓣膜-, 可疑药物-)

骨穿: 红系增生活跃, 中晚幼红细胞为主, 成熟红细胞大小不一, 中央单淡染区增大

治疗: 补充叶酸, HB小于60-70g/L+输注悬红细胞

备注: 溶血性贫血相关检查还包括: 抗碱血红蛋白测定/血红蛋白A2测定/微量血红蛋白电泳/异丙醇试验/高铁血红蛋白还原试验/G6PD荧光斑点试验/变性珠蛋白小体/H包涵体/红细胞渗透脆性试验, 均无阳性提示。未测定的项目: 结合珠蛋白水平等



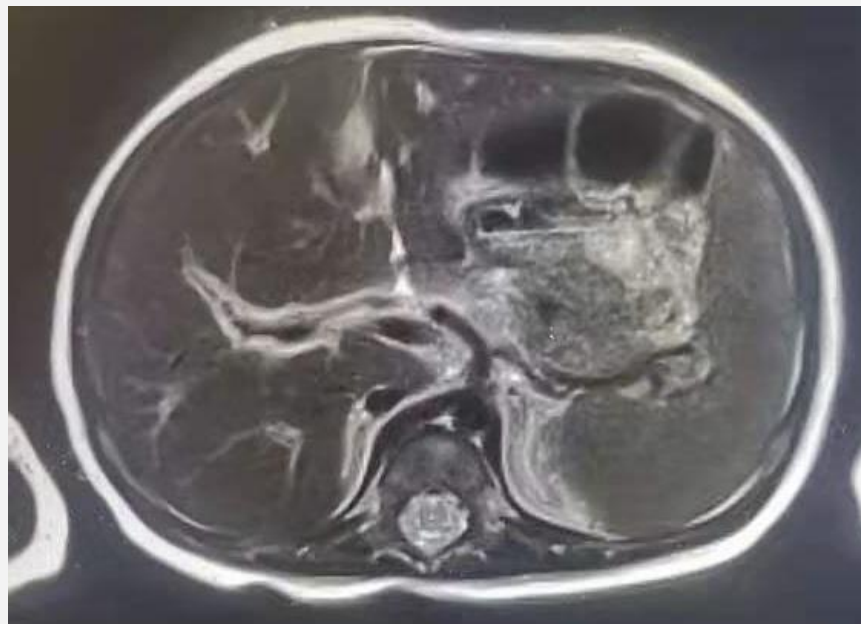
国家儿童医学中心
复旦大学附属儿科医院

胆汁淤积症常见病因相关检查及鉴别诊断—— 常见临床检查仍未能确诊

- 1、生化/影像学**无**胆管梗阻性疾病依据
- 2、**无**感染临床表现和病原学阳性检查依据（**病程后期才出现肺炎**）
- 3、生长发育可，**无**甲状腺激素/皮质醇水平异常依据
- 4、**无**代谢异常依据（糖、脂、氨基酸、有机酸等）
- 5、**无**贮积性疾病（如尼曼匹克,Wolman等）
- 6、**无**免疫性疾病依据（如新生儿狼疮/妊娠期同种免疫性肝病等）
- 7、**无**血液系统浸润性疾病依据（白血病，LCH等）
- 8、遗传性低GGT胆汁淤积疾病—**未能完全排除，但依据尚未充分**
如ATP8B+ABCB11+TJP2+MYO5B+USP53基因变异/ARC综合征/胆汁酸合成障碍等
- 9、**无**血管源性疾病依据/无出凝血障碍性疾病依据
- 10、**无**其他疾病依据(如药物/毒物/静脉营养等)



肝脏磁共振铁序列检查结果



检查方法：肝脏铁沉积成像

检查技术：T2 STAR、T1 FLASH IN OPP

放射学表现：肝脏、脾脏信号减低

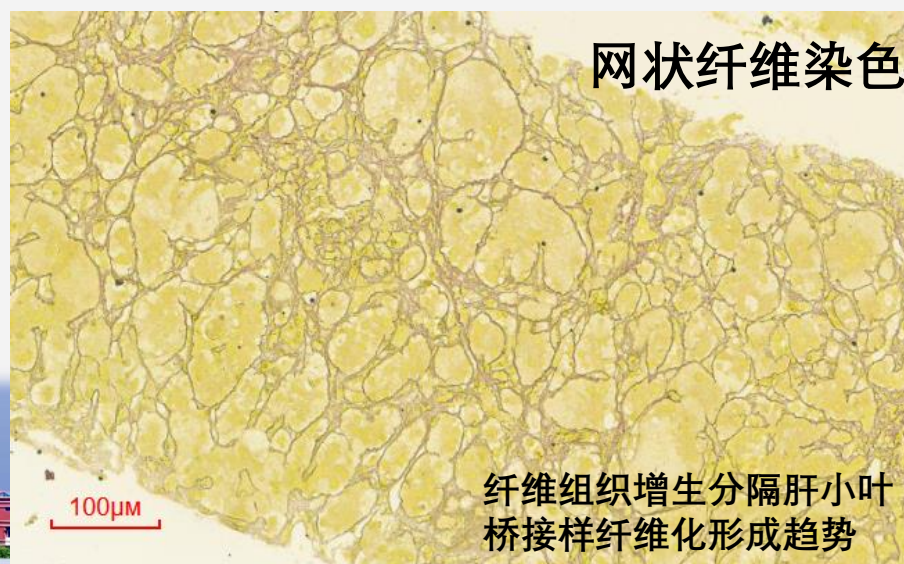
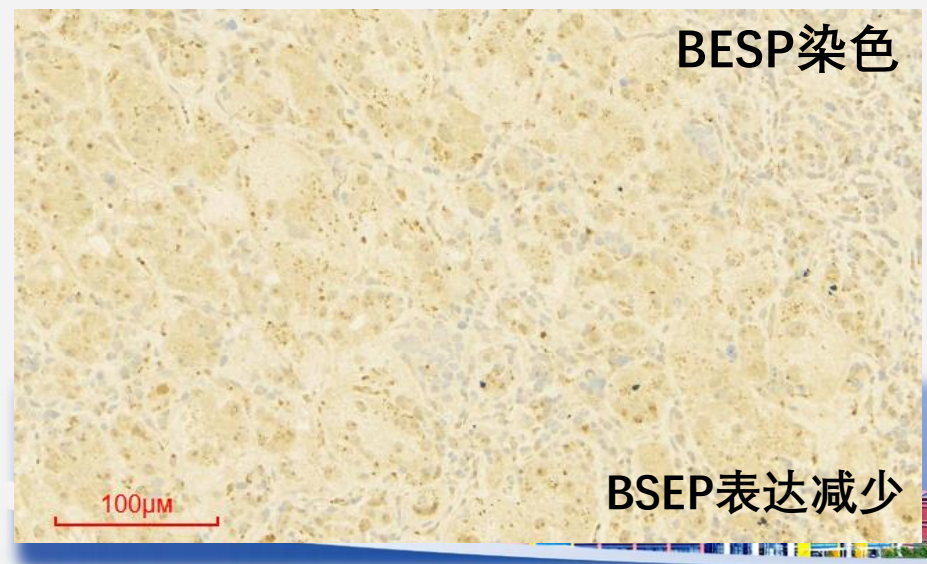
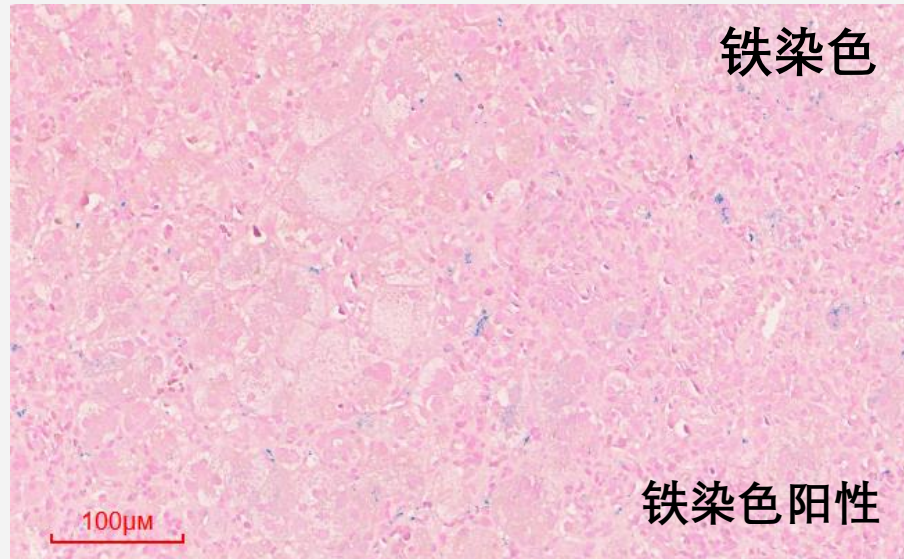
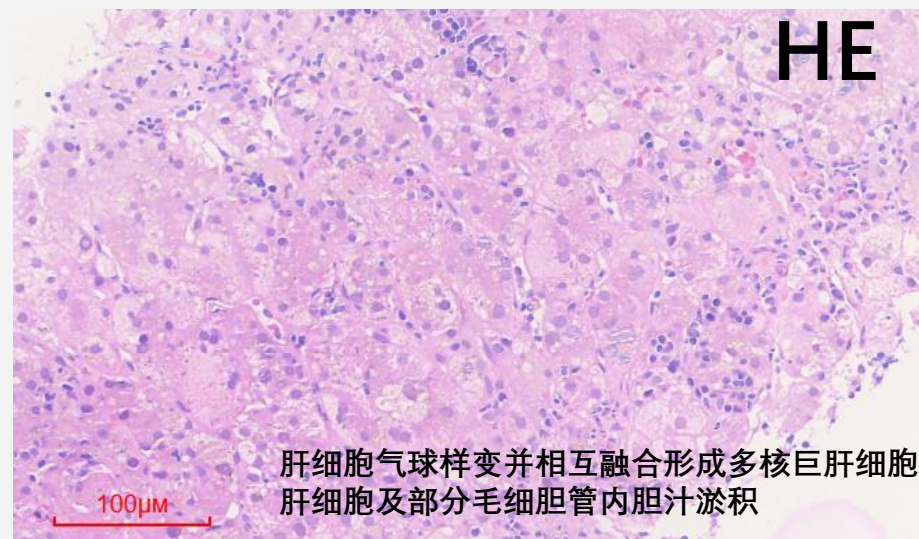
检查结论：**肝脏、脾脏铁沉积**

2020.03.08,入院第4天, 62天龄

同步外周血：铁蛋白水平>2000ng/ml



肝脏穿刺活检结果



肝穿结果

- 巨细胞肝炎组织形态
G3 S2-3
- 点灶状坏死及髓外造血;
- 肝血窦内枯否细胞增生;
- **汇管区纤维组织增生并分隔肝小叶,**
- 中等量淋巴细胞、中性粒细胞及暗酸性粒细胞浸润
- **BSEP表达减少**

治疗经过——病因未明确，胆汁淤积持续增加

日期	年龄(天)	TB	DB	TBA	ALT	AST	GGT	ALB	HB	RET	INR	治疗
2020/3/4 入院	58	354	299	56	887	989	63	39	69	4.7	1.1	入院
2020/3/11	65	548	424	67	829	844	62.7	36	52	21	1.2	丙种球蛋白 输注红细胞
2020/4/18	103	821	552	69.9	1262	1066	46.4	39.8	83	11.1	1.35	血浆置换
2020/4/20	105	485	357	55.4	867	664	36.2	37.5	57	NA	1.6	血浆置换 输注红细胞
2020/4/27	112	556	391	19.4	804	495	39.2	35	72	8.4		丙种球蛋白
2020/5/6	121	633	451	46	469	479	30.8	29.2	62	16.3	1.45	输注红细胞

其他治疗：根据病情有使用熊去氧胆酸、利福平、甲基强的松龙等，**效果均不佳，未见好转**
 有感染依据时，根据病原学结果和经验使用抗生素
 全程补充叶酸和脂溶性维生素，去乳糖富含中链脂肪酸喂养



基因测序结果

SLC4A1: NM_000342

c.2278C>T, p. R760W

de novo, DM(HGMD)

ABCB11: NM_003742,

c.1127C>A, p.A376D,

paternal, HGMD未报道

- ◆ 基因: SLC4A1
- ◆ 编码: 带3蛋白(AE1)-阴离子交换蛋白
- ◆ 功能: 红细胞膜上糖蛋白
多功能转运蛋白
- ◆ 疾病: 球形/卵圆形红细胞增多症
- ◆ 遗传方式: **AD**

- ◆ 基因: ABCB11
- ◆ 编码: 毛细胆管胆汁酸盐输出泵BESP
- ◆ 功能: 转运胆汁酸盐到胆汁
刺激胆汁酸盐依赖性胆汁流
- ◆ 疾病: 进行性家族性胆汁淤积症2型
- ◆ 遗传方式: **AR**



红细胞膜异常溶血性贫血致肝脏受损的可能机制

异常红细胞微血管堵塞致肝脏急性缺血缺氧

慢性贫血导致肝脏慢性缺血缺氧损伤

贫血导致胆管缺血缺氧/胆管受损/纤维化/狭窄

贫血输血导致肝脏再灌注损伤

贫血输血导致嗜肝病毒感染

多次输血导致的铁过载

溶血导致胆石症

肝脏受损表现

无症状/轻微肝功能检查异常

慢性肝病

肝纤维化/肝硬化

肝硬化失代偿

急性肝功能衰竭

慢加急肝衰竭

胆管病变/胆管感染/硬化性胆管炎

胆石症/高胆红素血症

少见肝脏血管性病变等



国家儿童医学中心
复旦大学附属儿科医院

Clin Liver Dis 23 (2019) 177–189

该患儿胆汁淤积的可能原因

- 1、球形/卵圆形红细胞增多症
- 2、铁沉着、铁过载
- 3、ABCB11基因杂合变异-BESP表达减少（肝活检）
- 4、感染-肺炎



最终诊断

球形/卵圆形红细胞增多症

胆汁淤积症（低GGT）

铁沉着病



明确诊断/对因治疗—胆汁淤积完全恢复

日期	年龄(月)	TB	DB	TBA	ALT	AST	GGT	ALB	HB	RET	INR	治疗
2020/5/6	4.0	633	451	46	469	479	30.8	29.2	62	16.3		输注红细胞 EPO皮下注射
2020/6/8	5.13	172	108	15.5	168	198	22	39.3	65			开始 去铁酮 口服
2020/6/15	5.37								83			平素血色素可维持
2020/6/26	5.73	112	72.8	15	91.3	92.8	27.3	42.3	68	7.5		
2020/8/3	7.0	46	21	NA	120	89	18	42.3				
2020/9/30	8.93	43	20	13.8	52	45	18	42.8				肝功能转氨酶 恢复
2020/11/8	10.2	26.9	9.26	14	39	36	18	42.3				胆汁淤积恢复 正常
2021/4/19	15.6	25.9	6.98	NA	37	56	NA	38.9	54	17.4		发热HB仍下降

	2020-03-04	2020-03-19	2020-04-27	去铁酮	2020-06-26
铁蛋白	>2000ng/ml	>2000ng/ml	>2000ng/ml	治疗后	788.3ng/ml





国家儿童医学中心
复旦大学附属儿科医院



感谢各位观看!

复旦大学附属儿科医院
感染传染科

