



首都医科大学附属北京佑安医院

Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University

当肝癌遇上高胆红素血症

肝病中心一科

侯维

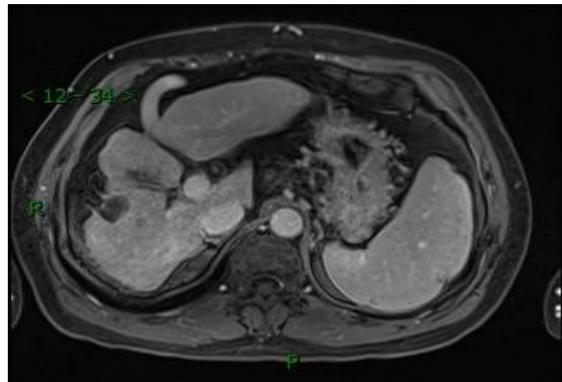
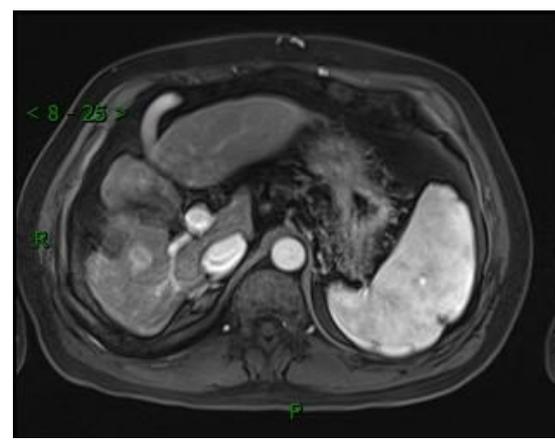
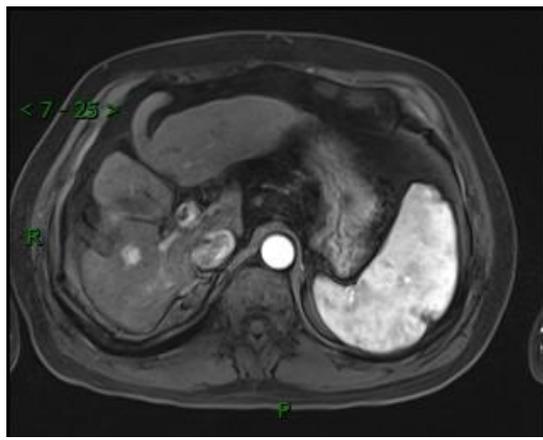
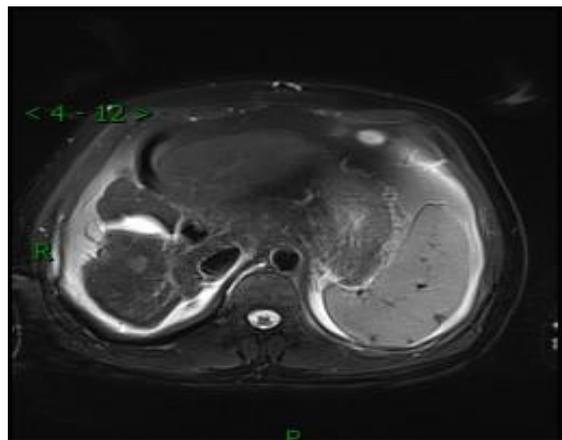


病例一 男，59岁

- 男，59岁
- 乙肝20年，恩替卡韦治疗，HBVDNA 未检测到
- 发现黄疸10余年，**30-60 μ mol/L**
- 肝癌10年，先后多次介入、射频，肿瘤控制好
- 此次发现肝癌新发
 - 2022年3月18日CT：肝右叶小肝癌可能性大，肝硬化、脾大、侧支循环建立，胆囊炎、胆囊结石



病例一 男，59岁



介入会诊：

Child-Pugh 8分，胆红素高（TBil $66\mu\text{mol/L}$ ），
建议保肝治疗后再择期介入治疗

不能TACE?



病例一 男, 59岁

- HBsAg 1.94IU/ml, anti-HBe(+), anti-HBc(+), HBVDNA 未检测到
- 肝功: ALT 23 U/L, AST 17 U/L, TBIL 66 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 15.5 $\mu\text{mol/L}$, γ -GT 19 U/L, ALP 113 U/L, TBA 47.1 $\mu\text{mol/L}$, ALB 42.6g/L
- WBC $3.07 \times 10^9/\text{L}$, HB 153g/L, plt $59 \times 10^9/\text{L}$, Ret $94.8 \times 10^9/\text{L}$, Ret% 1.87%, coomb 试验阴性, 外周血红细胞形态正常
- PTA 84%
- AFP 6.64 ng/ml

特点:

乙肝病毒控制良好, D/T25.9%, 间接胆红素升高为主, 排除了溶血, 肝脏合成指标良好



病例一 男, 59岁

◆ 单基因遗传病 (Gilbert/CNS-UGT1A1)



佑安-径准联合实验室
UGT1A1 基因检测报告



径准检验
PreciPath MDx

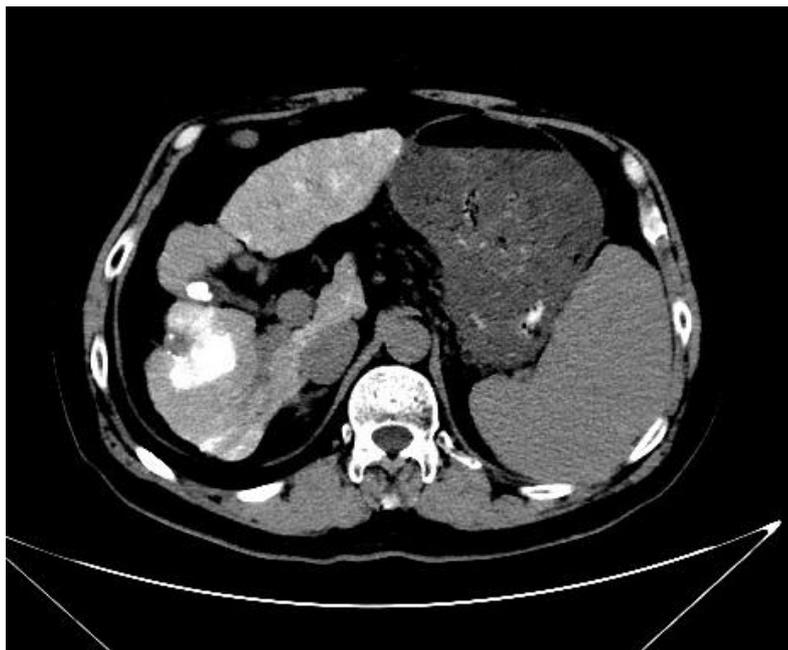
基因名称 /转录本	核苷酸变化 /氨基酸变化	区域	检测结果
<i>UGT1A1</i> (AR) NM_000463.3	A(TA)6TAA>A(TA)7TAA ^[1]	Promoter	纯合变异
<i>UGT1A1</i> (AR) NM_000463.3	c.-3275T>G ^[2]	gtPBREM	纯合变异



明确诊断为 Gilbert 综合症，非肝硬化引起胆红素升高



病例一 男，59岁



顺利完成介入+射频治疗，挽救了患者生命!



病例二 男，69岁

男，69岁，**皮肤巩膜黄染60年**，乙肝42年，确诊肝癌2月，为进一步治疗入我院



CT：肝右叶结节型肝癌可能性大，胆囊壁钙化，少量腹水

2月来，多家医院因胆红素高 (TBil 188 μ mol/L) ，不建议手术或介入治疗!



病例二 男, 69岁

- HBsAg 7.39IU/ml, anti-HBe(+), anti-HBc(+), HBVDNA 未检测到
- 肝功能: ALT 10 U/L, AST 29 U/L, TBIL 188.8 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 160.2 $\mu\text{mol/L}$, γ -GT 30 U/L, ALP 44 U/L, TBA 37.6 $\mu\text{mol/L}$, ALB 43.6g/L, WBC $6.89 \times 10^9/\text{L}$, Plt $136 \times 10^9/\text{L}$
- PTA 70%, IgG 19.1 g/L, IgM 1.0g/L, GP210,SP100(-) , AMA-M2 (-)
- AFP 499ng/ml

特点:

乙肝病毒控制良好, D/T 85%, 结合胆红素升高为主, 肝脏合成指标良好

除外了胆道梗阻



病例二 男, 69岁

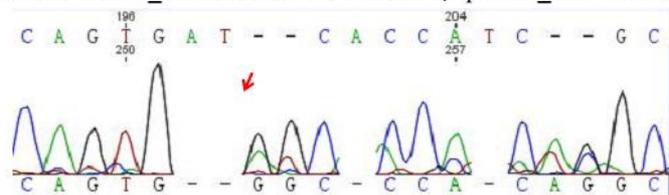
全外显子组检测结果 (临床表型高度相关且致病性证据充分的基因变异)

变异基因	核酸/氨基酸变化	RS/HGMD-ID	Hom/Het/Hemi*	ACMG 分类等级**
ABCC2 NM_000392.5 chr10:99850753	exon31 c.4465_4473delinsGGCC CACAG p.1489_1491delinsGPQ	.	Het	Likely pathogenic (PM1+PM2+PP3)
ABCC2 NM_000392.5 chr10:101578637	exon18 c.2362_2363del p.L788Vfs*13	rs772673105	Het	Likely pathogenic (PVS1+PM1+PM2)

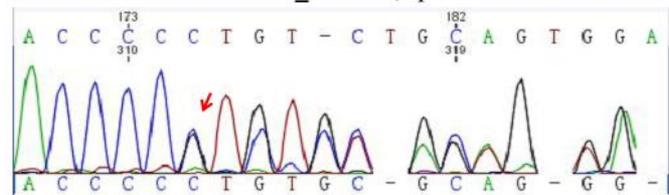
*Hom: 纯合突变; Het: 杂合突变; Hemi: 半合子; **见附表 5

**确诊黄疸为:
Dubin-Johnson 综合征**

ABCC2: c.4465_4473delinsGGCCACAG, p.1489_1491delinsGPQ

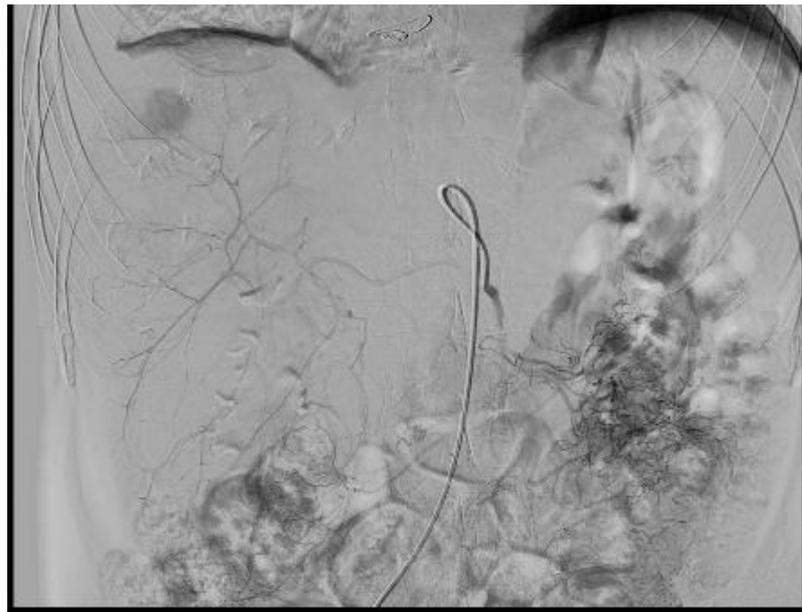


ABCC2: c.2362_2363del, p.L788Vfs*13





病例二 男, 69岁



入院后完成了介入、射频治疗, 目前肝功稳定、状态良好



认识先天性高胆红素血症

- 先天性高胆红素血症是一类遗传性胆红素代谢障碍性疾病，主要包括 Gilbert综合征（Gilbert syndrome, GS）、Crigler-Najjar综合征（Crigler-Najjar syndrome, CNS）、Dubin-Johnson综合征和Rotor综合征4种。
- 该病在临床上总体并不少见，其中GS的发病率甚至高达5%~10%，但由于此类疾病临床表现多样且不典型，既往基因测序等检测方法在国内多数医院并不开展，故导致诊断上有一定困难，通常会被误诊为肝细胞性黄疸、溶血性黄疸或其他肝病，给患者及其家属带来经济和精神上的负担。



Gilbert综合征

- Gilbert综合征是一种良性疾病
- 主要是由于胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1 (UGT1A1) 基因突变, 引起肝细胞内葡萄糖醛酸转移酶活性下降至正常水平的30%左右, 催化IBil转化为DBil的能力不足, 从而表现为非溶血性、以IBil升高为特征的高胆红素血症



Gilbert综合征

- GS最常见的UGT1A1基因突变，包括启动子区域TATA盒的TA插入突变[A (TA) 7TAA] (UGT1A1*28)，以及1号外显子的错义突变c.211G>A (p.G71R) (UGT1A1*6)
- 其中UGT1A1*28在高加索、非洲人群中较为常见，而UGT1A1*6在亚洲人群中比较多见
- 其他较为常见的突变还有位于苯巴比妥反应元件的c.-3156G>A 和c.-3279T>G，1号外显子的错义突变c.686C>A (p.P229Q)，以及分别位于4号、5号外显子的错义突变c.1091C>T (p.P364L)、c.1456T>G (p.Y486D)



Gilbert综合征

- GS患者除胆红素升高外，无特殊临床表现，且肝功能正常，一般不需要特殊治疗
- 由于胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶也是一种重要的II相代谢酶，参与多种药物代谢，GS被视为产生药物毒性的潜在危险因素，因此在使用其他药物时，应考虑到UGT1A1酶活性降低对药物代谢的潜在影响



Dubin-Johnson 综合征

- Dubin-Johnson 综合征是由于毛细胆管上的有机阴离子转运蛋白 (cMOAT) 基因 (ABCC2/MRP2超家族) 缺陷，导致肝细胞中结合胆红素及其他内源性和外源性的非胆汁酸有机阴离子向毛细胆管排泄障碍，结合胆红素返流入血，引起血清结合胆红素升高。



Dubin-Johnson 综合征

- 该病大多在青春期之后发病，世界范围内发病率约为1/30万，临床上少见且容易误诊
- 患者大多数表现为轻度黄疸和尿色变深，部分可有右上腹隐痛、乏力、恶心或呕吐，可能为焦虑等精神因素所致
- Dubin-Johnson 综合征患者尿液中粪卟啉水平正常，其中80%为 I 型粪卟啉，而正常人群中75%为 III 型粪卟啉
- 腹腔镜检查显示肝脏轻度肿大，外观呈黑色或墨绿色肝穿刺活组织检查时，肝组织常呈墨褐色或墨绿色线条样，一般单凭肝脏这种特殊的外观即可诊断本病
- 镜下显示肝组织结构正常，肝细胞内有棕褐色颗粒沉着，多位于肝小叶中央区的溶酶体内。



Dubin-Johnson 综合征

- 目前已报道 Dubin - Johnson 综合征相关的 MRP2 基因突变多达55种，突变类型繁杂，且位点各异
- 较为常见的错义突变R393W、 R768W等均会导致该基因功能缺陷
- Dubin-Johnson综合征预后良好，一般不需要任何治疗，但应早期诊断，避免一切可能加重肝细胞损伤的不良因素，如口服避孕药、妊娠等
- 此外ABCC2基因与药物代谢及药物毒性密切相关，确诊该病的患者在使用抗生素、抗肿瘤药物、降脂药物时应谨慎



思考

- 当肝癌遇上高胆红素血症，究竟是肝功能受损，还是另有原因？
 - 病史
 - 胆红素升高的特点：DBIL升高为主？IBIL升高为主？
 - 是否合并溶血
 - 肝脏合成功能：ALB、PTA
- 综合分析判断，透过现象看本质！

谢谢大家!

