

## 第 001 例——间断黄疸发作原因待查

王凌航 陈志海 李兴旺 兰孟东 刘淑华 丁静秋 成军

### 病例摘要

患者男,16岁,主因间断黄疸发作16年于2006年9月27日入院。患者于出生后3d及3岁时分别出现黄疸一次,无发热、恶心、呕吐,无乏力、纳差,无腹胀、肝区疼痛,无皮肤瘙痒及粪色变浅等症状,在当地医院经过简单治疗后黄疸消失(具体治疗情况不详)。患者于入院前7个月无明显诱因出现尿色深黄、眼黄、皮肤黄染等,无其他不适。当地医院化验:血常规正常,血清总胆红素 TBil 168.9  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素 DBil 为 14.1  $\mu\text{mol/L}$ ,抗-HBs(+),肝脏超声检查未提示异常。予以保肝及口服中药治疗后,多次查肝功仍示胆红素升高,以间接胆红素为主。患者自诉每次劳累后(尤其是体育课后)黄疸加重,但食欲食量不受影响。若暂时休学在家,黄疸即可减轻,每次黄疸加重时患者并无特殊不适。为明确诊断及进一步治疗转来我院。患者自发病以来,精神食欲睡眠均好,体重无明显变化。

流行病学史:患者有乙肝疫苗接种史,无输血及血制品应用史。家族史:患者有一兄今年22岁,无类似黄疸发作病史,父母身体健康,姑表姨兄弟姐妹中无类似患者。

体检及辅助检查:无慢性肝脏疾病体征,眼科检查未发现 Kayser-Fleischer 环,除皮肤巩膜中度黄染外无其他阳性发现。入院后化验检查:血、大便常规正常,尿常规:尿胆原 $\pm$ ,余无异常。肝功:ALT 10 U/L;AST 13 U/L;TBil 143.9  $\mu\text{mol/L}$ ;DBil 6.1  $\mu\text{mol/L}$ ;ALB 42.9 g/L;LDH 183 U/L;ALP 200 U/L;TBA 4.3 mol/L;电解质肾功均无异常;抗-HBs(+);抗-HCV(-);CER 0.22 g/L。自身抗体检测均为阴性。B超检查:肝脏大小正常,肝内回声稍增强,分布欠均质。肝内胆管无扩张,肝外胆管宽0.4 cm,肝内门静脉走向正常,门静脉宽度1.1 cm。胆囊大小正常,壁厚0.2 cm,透声正常。脾脏肋间厚4.2 cm,肋下未探及。

病理检查:患者于9月29日(入院第3天)在B超引导下肝穿刺活检,取肝组织2 cm送病理检查。病理结果回报:肝穿组织可见4个汇管区,小叶内肝细胞弥漫性肿胀变性,局部水肿变性显著,呈植物样细胞改变,肝细胞轻度淤胆,无明显炎症坏死。汇管区内少量炎症细胞浸润,周围肝细胞可见较多糖原核(图1、2)。免疫组织化学检查:HBsAg(-),HBcAg(-),乙型肝炎病毒(HBV)前-S1(-),HCV(-),CMV(-)。

作者单位:100011 北京地坛医院感染病中心

通讯作者:陈志海 Email: chenzhihai0001@yahoo.com.cn

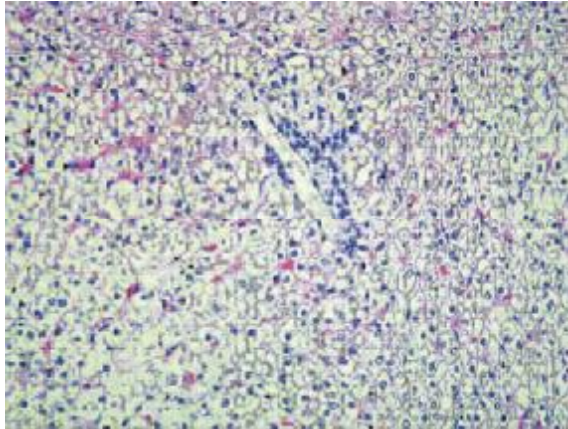


图1 肝细胞变性肿胀,汇管区正常

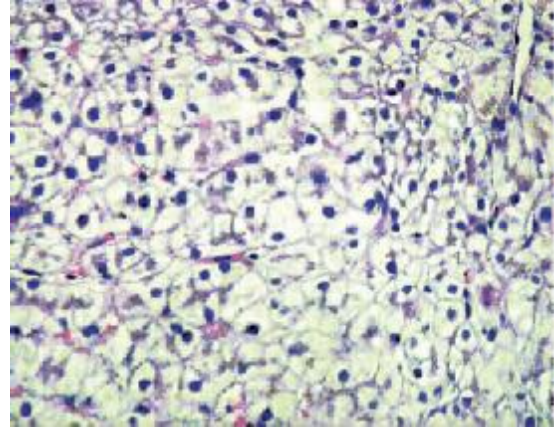


图2 中央静脉周围可见肝细胞内淤胆

### 临床讨论

主治医师:总结本病例特点如下:(1)青年男性,自幼年开始间断黄疸发作,一般情况良好,生长发育与正常同龄少年无差别,无家族遗传疾病史;(2)无服药史、毒物接触史、饮酒史;(3)黄疸以间接胆红素为主,占总胆红素的96%;(4)黄疸有波动性,劳累后加重,休息后可减轻;(5)各项病毒性肝炎的病毒学标志物均为阴性,ALT及AST水平正常,自身抗体全阴性,无贫血,铜蓝蛋白略低,眼科检查未发现 Kayser-Fleischer 环,肝不大,胆系正常,脾稍厚;(6)病理检查:肝小叶内肝细胞肿胀变性,肝细胞轻度淤胆,无明显炎症坏死,汇管区少量炎症,免疫组化嗜肝病毒标志物均阴性。根据以上特点,病毒性肝炎可除外。根据间接胆红素占96%的特点可除外肝细胞性黄疸及梗阻性黄疸。临床上无溶血的证据,结合患者幼年发病及慢性间歇性黄疸的特点考虑先天性黄疸可能性大。

甲医师:同意主治医师的诊断思路,本例诊断首先考虑遗传性胆红素代谢异常性疾病。主要有以下几种可能:(1)Crigler-Najjar 综合征:主要是因为遗传性葡萄糖醛酸转移酶缺乏导致胆红素结合缺陷,出现非溶血性非结合性高胆红素血症。分为两型:I型为常染色体隐性遗传病,是因为葡萄糖醛酸转移酶完全缺陷,导致终生严重的非结合性高胆红素血症。从而血中堆积大量间接胆红素,可进入脑细胞引起核黄疸。I型发病早,婴儿出生后很快出现黄疸,可出现核黄疸,角弓反张,肌肉强直,血中胆红素可高达400~800  $\mu\text{mol/L}$ ,患者多死于婴儿期。本例患者除黄疸外一般情况良好,不考虑 Crigler-Najjar 综合征 I 型。II型系常染色体隐性遗传病,因葡萄糖醛酸转移酶数量或功能不足,临床表现比 I 型轻,血胆红素多在100~400  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[1]</sup>。本例不能除外;(2)以结合胆红素增加为主的先天性黄疸:主要是肝脏胆红素排泄障碍。包括 Dubin-Johnson 综合征<sup>[2]</sup>和 Rotor 综合征<sup>[3]</sup>,均属常染色体隐性遗传病。本例患者以间接胆红素升高占绝对比例,故不考虑这两种疾病;(3)旁路性高胆红素血症也可出现慢性、波动性黄疸。一般认为系红细胞和骨髓内幼红细胞在未达到血液循环前即告破坏所致。一般伴有脾

脏肿大,肝组织活检在肝小叶边缘区的肝细胞内可见较多含铁血黄素颗粒。结合本例特点应可除外;(4) Gilbert 综合征:为常染色体隐性遗传病。系肝细胞对间接胆红素的摄取和运转功能不足,主要是 Y 连接蛋白功能低下,不能将间接胆红素运送到光面内质网进行生物转化而引发黄疸<sup>[4]</sup>。临床上可自幼年起出现长期间歇性轻度黄疸,血胆红素轻症者可在 85.5  $\mu\text{mol/L}$  以下,重症者可在 85.5  $\mu\text{mol/L}$  以上,肝功能其他标志物正常。患者可无症状,黄疸可因感染、劳累、酗酒而加重,可出现乏力、纳差、肝区不适等症状,尿胆原不增多,尿胆红素阴性,肝穿刺一般无异常,可能有不同程度的脂肪变,电镜光面内质网可增大增多,较符合本例的特点;(5)此外还有一种需要鉴别的疾病是进行性家族性肝内胆汁郁积,亦称 Byler 病<sup>[5]</sup>。系肝细胞将直接胆红素和胆汁酸排泄到毛细胆管中的功能障碍,导致血清中直接胆红素增高。肝细胞中有淤胆,毛细胆管中有胆栓形成,汇管区有淋巴细胞浸润,偶见肝细胞点状坏死和纤维化。因以直接胆红素升高为主,故可除外之。

乙医师:同意甲医师的意见。对于家族性高胆红素血症且以非结合胆红素升高为主的结合本例慢性、间歇性黄疸发作而一般情况良好的特点考虑其诊断的鉴别主要在 Crigler-Najjar 综合征 II 型与 Gilbert 综合征之间。首先从发病率上考虑,Crigler-Najjar 综合征属于罕见病例,有报道其发病率少于 1/100 万;而 Gilbert 综合征较常见,据统计在西欧和北美白种人中发病率可达 5% ~ 7%。第 2,从胆红素升高的程度看,前者以中重度黄疸常见,而 Gilbert 综合征大部分为轻度黄疸。第 3,苯巴比妥作为葡萄糖醛酸转移酶的诱导剂可以减轻上述两种情况的高胆红素血症。对于 Gilbert 综合征可以使胆红素浓度恢复正常,但对于 Crigler-Najjar 综合征 II 型胆红素浓度减少的程度一般小于 25%。第 4,饥饿试验对 Gilbert 综合征的敏感性更高。建议病房进一步行相关试验以资鉴别。

主治医师:患者的治疗及随访情况。患者于入院后第 4 天开始服用苯巴比妥 300 mg,3 次/d,入院第 7 天检测血中总胆红素由入院时 143.9  $\mu\text{mol/L}$  降至 39.4  $\mu\text{mol/L}$ ,显著降低。患者出院,嘱其避免饥饿劳累,禁止饮酒,注意休息。后随访半年,患者一般情况均好。后曾在体育课后再发明显黄疸一次(胆红素值不详),再次服用苯巴比妥 300 mg,3 次/d,一周后黄疸即明显减退到肉眼不可见水平。

乙医师总结:从苯巴比妥试验效果观察,本例患者诊断 Gilbert 综合征明确。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)基因启动子区的基序多态,是发生 Gilbert 综合征的分子遗传学基础。本病为良性疾病,除黄疸外,多无其他明显症状。受凉、过劳、饮酒、饥饿、感染、情绪波动等可诱发或加重,个别患者伴有轻度消化道症状。对于 Gilbert 综合征一般无需特殊治疗,当眼睛和皮肤明显发黄影响到美观时,可使用苯巴比妥,效果较好。Gilbert 综合征虽然可持续一生,但患者的寿命一般来说并不低于健康人。

作为内科感染病科医师,门诊接触的病种以病毒性肝炎及其相关的肝硬化、肝细胞癌(HCC)为主,由于病种单一,造成诊断思维方式容易局限。在门诊工作

中,以单纯胆红素升高而无其他症状来诊的患者并不少见,往往为了排除肝炎而接受大量的检查。通过本例病例讨论,拓宽了我们对先天性非溶血性黄疸的认识深度和广度,尤其是 Gilbert 综合征在人群中发病率较高,部分患者可延迟至青少年期才发病,更应值得我们重视。

#### 参 考 文 献

- 1 Seo YS, Keum B, Park S, et al. Gilbert's syndrome phenotypically expressed as Crigler-Najjar syndrome type II. *Scand J Gastroenterol*,2007,42:540-541.
- 2 Mor-Cohen R, Zivelin A, Fromovich-Amit Y, et al. Age estimates of ancestral mutations causing factor VII deficiency and Dubin-Johnson syndrome in Iranian and Moroccan Jews are consistent with ancient Jewish migrations. *Blood Coagul Fibrinolysis*,2007,18:139-144.
- 3 Hrebicek M, Jirasek T, Hartmannova H, et al. Rotor-type hyperbilirubinaemia has no defect in the canalicular bilirubin export pump. *Liver Int*,2007,27:485-491.
- 4 Jirsa M, Petrasek J, Vitek L. Linkage between A(TA)7TAA and -3279T > G mutations in UGT1A1 is not essential for pathogenesis of Gilbert syndrome. *Liver Int*,2006,26:1302-1303.
- 5 Abbas M, Hussain Y, Al-Beloushi K. Byler disease associated with acute cholecystitis. *Surg Endosc*,2002,16:716.

(收稿日期:2006-12-16)

(本文编辑:江宇泳)