

• 病例报告 •

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.04.23

Crigler-Najjar 综合征合并 Gilbert 综合征 1 例报道并文献复习

马继征, 姬航宇, 吴红梅, 陶夏平, 刘绍能

(中国中医科学院广安门医院 消化科, 北京 100053)

关键词:高胆红素血症; Crigler-Najjar 综合征; Gilbert 综合征

中图分类号:R575

文献标志码:D

文章编号:1671-038X(2017)04-0317-03

Crigler-Najjar 综合征 (Crigler-Najjar syndrome, CNS) 和 Gilbert 综合征 (Gilbert syndrome, GS) 均为常染色体隐性遗传病^[1], 尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶同工酶 (UGT1A1) 基因突变, 葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 蛋白表达异常, 致肝细胞中该酶含量减少或缺乏, 非结合胆红素代谢障碍是二者共同的发病基础。该病临床上甚为罕见, 发病率为百万分之一^[2-3], 随着基因检测技术的发展, 近年 CNS 的报道有增多趋势^[4-5]。现就本院 1 例经基因检测证实的 II 型 CNS 合并 GS 的病例进行报告。

1 病例介绍

患者, 女, 64 岁, 汉族, 农民, 因“身黄、目黄 60 年余, 加重 20 d”于 2016 年 3 月 21 日由门诊以“黄疸查因”收入院。患者自述 60 余年前无明显诱因出现身黄、目黄, 未行规范诊治。20 d 前无明显诱因身黄、目黄加重, 伴食欲不振、乏力、嗜睡、食欲差、大便 3 d 未解、小便淡黄。查体: T: 36.6℃, P: 93 次/min, R: 17 次/min, BP: 153/97 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 营养欠佳, 形体消瘦, 精神萎靡, 嗜睡, 慢性病容, 查体欠合作。全身皮肤及巩膜黄染, 心肺正常, 腹软无压痛, 肝脾未触及肿大, 肝区无叩击痛, 肠鸣音正常存在, 四肢肌张力略高, 生理性神经反射正常存在, 病理性神经反射未引出。既往无其他特殊病史, 父母及姊妹无黄疸患者, 有一孙女患有黄疸。入院查全血细胞分析: 血小板计数 $381.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白 139.0 g/L, 红细胞 $4.44 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $7.00 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 71.7%。尿常规: 无异常。血氨 25 $\mu\text{mol/L}$ 。生化检查: 低密度脂蛋白胆固醇 3.86 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇 2.24 mmol/L, 总胆固醇 6.00 mmol/L, 甘油三酯 1.07 mmol/L, 磷 1.54 mmol/L, 总胆汁酸 4.1 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红

素 (IDBIL) 298.3 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 (DBIL) 16.8 $\mu\text{mol/L}$, 谷草转氨酶 22 U/L, 谷丙转氨酶 26 U/L, γ -谷氨酰转氨酶 21 U/L, 碱性磷酸酶 81 U/L, 白蛋白 44.80 g/L, 肌酐 37.0 $\mu\text{mol/L}$, 钾 4.00 mmol/L, 淀粉酶 55 U/L。甲状腺功能、动态红细胞沉降率、肿瘤标志物常规、梅毒筛查实验、人免疫缺陷病毒 (HIV) 抗原抗体、肝炎病毒系列、EB 病毒抗体检测、柯萨奇病毒抗体 IgM 等检查无异常。腹部超声检查: 胆囊内密集点状回声沉积物, 泥沙样结石不排除; MRCP 检查: 胆管未见梗阻、扩张。头颅 MRI: 脑白质变性, 脑萎缩。入院后按胆囊结石、肝功能异常给予中西药物保肝、利胆治疗, 效果不显。考虑到患者以 IDBIL 增高为主, 高度怀疑 CNS, 予抽血送检基因分析, 通过精准测序技术检测 UGT1A1 基因序列, 见表 1。结果患者 UGT1A1 测序检测阳性, 见表 2。Gly71Arg, A/G 杂合异常, 见图 1, 提示 GS。Tyr486Asp, G/T 杂合异常, 见图 2、3, 提示 II 型 CNS。结合患者临床及检测结果, 诊断为 II 型 CNS 合并 GS, 即予 UGT 激活剂苯巴比妥治疗, 每次 30 mg, 每日 3 次, 口服。患者黄疸程度逐渐减轻, 四肢肌张力恢复正常, 复查胆红素: IDBIL 226.7 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 15.0 $\mu\text{mol/L}$ 。患者因家中有事要求出院, 嘱患者出院后继续服用苯巴比妥及中药。出院后 3 个月进行电话随访, 家属诉患者在当地服用苯巴比妥及中药治疗, 近期复测 IDBIL 80 $\mu\text{mol/L}$ 。

表 1 精准测序技术检测的 UGT1A1 基因序列

结果编号	序列起止
1	233,760,273~233,761,152
2	233,763,800~233,763,998
3	233,767,034~233,768,366
4	233,772,262~233,772,413

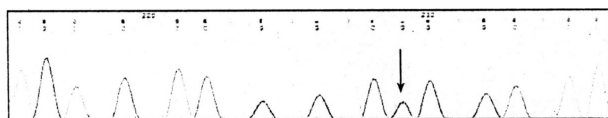
收稿日期: 2016-08-23

作者简介: 马继征, 主治医师, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病

通讯作者: 刘绍能, E-mail: liushaoneng@sohu.com

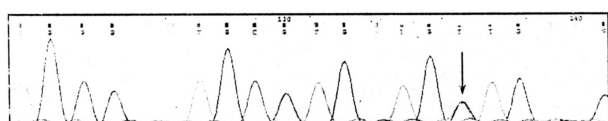
表2 UGT1A1 基因发生变化的基因位点

结果编号	基因代码	国际位点编号	基因型	致病原因	影响方式
1	UGT1A1	rs4148323	AG	G>A, Gly71 Arg	数量杂合
2	UGT1A1	rs6742078	GT	G>T(intron)	数量杂合
3	UGT1A1	Rs34993780	GT	T>G, Tyr486 Asp	数量杂合



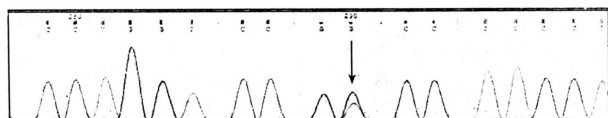
箭头所指为 G>A, Gly71Arg, 杂合突变。

图1 序列变化1



箭头所指为 G>T, 杂合突变。

图2 序列变化2



箭头所指为 T>G, Tyr486Asp, 杂合突变。

图3 序列变化3

2 讨论

CNS因Crigler和Najjar于1952年首次报道而得名,其分子基础是UGT1A1基因的5个外显子发生突变^[6],突变后的纯合子表现为I型或II型综合征。GS的分子基础是UGT1A1基因的启动子结构TA盒中插入2分子的(TA)发生UGT1A*28变异。该基因启动子还可以发生(TA)5/6、5/7、7/8等变异的等位基因,而以UGT1A*28变异为主要遗传因素^[7]。I型CNS、II型CNS、GS三者基因水平上的变异有一定的共性,只是最终表达产物的水平高低不同而导致病情严重程度不同。因此有学者认为它们是同一疾病而有不同的表现程度,最终确诊应以临床表现、胆红素水平及肝UGT水平的测定为依据。基因突变导致UGT1A1表达下降,引起肝脏胆红素完全或部分葡萄糖醛酸化缺失。其中完全缺失为I型CNS,该型患者血清IDBIL可高达342.0~769.5 μmol/L,一般出生后第3~4天出现黄疸,绝大部分于出生后18个月内死于胆红素脑病(核黄疸);部分葡萄糖醛酸化缺失为II型CNS,血清IDBIL水平为200~300 μmol/L,苯巴比妥诱导治疗有效,一般无神经系统后遗症,生长发育尚

可;GS为UGT活性降低所致,是三者中最轻的临床表型,血清间接胆红素水平为17.1~85.5 μmol/L,一般情况下为轻度、波动性黄疸,生长发育好。本例患者儿童时期起病至今,本次起病前从未行特殊诊治,根据IDBIL水平及苯巴比妥治疗有效,符合II型CNS诊断。该患者同时检测到Gly71 Arg, A/G杂合异常,说明合并有GS。II型CNS与GS同时存在的情况在临床上并不多见,但有个案报道^[8]。GS对工作和生活一般无影响,寿命与正常一样,预后良好,无需特殊治疗。

本病为遗传性疾病,有家族聚集特点。陈光榆等^[9]对1例血清IDBIL显著升高的CNS-II型患者的家系进行了调查,发现该家系中另外11名成员中有5例出现UGT1A1基因突变,但血清IDBIL无异常。本例患者的父母、姊妹以及2个儿子均无黄疸表现,有一孙女有轻度黄疸,除患者本人外,其他家属均未进行基因检测,未能对其家系中其他成员的UGT1A1基因进行分析。期望在以后对该患者的随访中,能进一步完善其家族基因谱的分析,有助于明确患者的遗传特征。

II型CNS因其有较高的胆红素血症,临床需要治疗,苯巴比妥作为UGT的激活剂是目前治疗本病的有效药物^[10-11],也有研究发现,早期应用苯巴比妥可有效预防并发症^[6]。值得注意的是,患者应该避免应用青霉素、磺胺类、水杨酸类、速尿类等药物,因为UGT1A1不仅影响胆红素代谢,也影响对苯二酚和酚类化合物的代谢,UGT1A1突变者清除这类药物的能力可能受损,易导致药物的毒性损害^[12]。II型CNS很少发生胆红素脑病,但如果没有及时发现此病或缺乏强化治疗,仍然存在高胆红素血症对大脑损害的致命风险,在遭受感染、禁食、创伤后发生并发症的风险更高^[6,13]。该患者自幼年即有不同程度的黄疸,但未引起重视,诊治不规范,以致延至60年后才确诊,实属罕见。就诊时患者已出现四肢肌张力增高、嗜睡、查体欠合作等神经系统病变的相关症状和体征,头颅MRI有脑白质变性、脑萎缩改变。提示有长期高胆红素血症对脑损伤的存在。因此,对于IDBIL升高为主的黄疸患者,应考虑有CNS、GS可能,并进行基因突变检测分析,以便明确

诊断,及时治疗。

参考文献

- [1] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 2 版. 上海:科学技术出版社, 2011:502—511.
- [2] Lijima S, Ohzeki T, Maruo Y. Hereditary spherocytosis coexisting with UDP-glucuronosyltransferase deficiency highly suggestive of Crigler-Najjar syndrome type II [J]. *Yousei Med J*, 2011, 52(2):369—372.
- [3] Ranjan P, Kohl S, Saxena R, et al. Mutation analysis in Crigler-Najjar syndrome type II—case report and literature review [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2011, 1(3):204—206.
- [4] 潘丽丽, 石岩石, 阴怀清, 等. Crigler-Najjar 综合征 II 型 UGT1A1 基因突变一例报道暨文献复习 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2013, 28(3):180—183.
- [5] Zheng B X, Hu G R, Yu J, et al. Crigler-Najjar syndrome type II in a Chinese boy resulting from three mutations in the bilirubin uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase(UGT1A1)gene and a family genetic analysis[J]. *BMC Pediatr*, 2014, 14(15):267.
- [6] Nair K M, Loshe P, Nampoothiri S. Crigler-Najjar syndrome type II ;novel UGT1A1 mutation[J]. *Indian J Hum Genet*, 2012, 18(2):233—234.
- [7] Bulmer A C, Verkade H J, Wagner K H. Bilirubin and beyond:a review of lipid status in Gilbert, syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection [J]. *Progress Lipid Res*, 2013, 52(2):193—205.
- [8] 赵川, 陈虹, 李莉. Gilbert 综合征合并 II 型 Crigler-Najjar 综合征 1 例 [J]. *疑难病杂志*, 2013, 13(6):643.
- [9] 陈光榆, 吴建新, 黄健, 等. Crigler-Najjar 综合征 II 型患者及其家系 UGT1A1 基因突变的分析 [J]. *中国临床医学*, 2007, 14(1):13—16.
- [10] Holstein A, Plaschke A, Lohse P, et al. Successful photo-and phenobarbital therapy during pregnancy in a woman with Crigler-Najjar syndrome type II [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(9):1124—1126.
- [11] Sakakibara Y, Katoh M, Kondo Y, et al. Effects of Phenobarbital on Expression of UDP-Glucuronosyltransferase 1a6 and 1a7 in Rat Brain [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(3):370—377.
- [12] Kraemer D, Klinker H. Crigler-Najjar syndrome type II in a caucasian patient resulting from two mutations in the bilirubin uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase(UGT1A1) gene [J]. *J Hepatol*, 2002, 36(5):706—707.
- [13] Liu W L, Li F, He Z X, et al. Analysis of bilirubin UDPglucuronosyltransferase gene mutations in an unusual Crigler-Najjar syndrome patient [J]. *Mol Med Report*, 2012, 6(3):667—669.

《中国中西医结合消化杂志》编辑部严正声明

近日,本刊编辑部频繁接到作者举报,有机构冒充本刊采编部的名义进行论文代写及快速发表业务。严重侵犯本刊的合法权益,损害本刊的名誉。本刊特严正声明如下:

1. 本刊严格遵守和执行新闻出版的有关法律、法规和管理规定,从未在全国任何地方设立过分支机构、分部和代办点;从未委托任何人或组织进行组稿、征稿、代发论文及快速发表活动。

2. 中国标准连续出版物号 CN 42-1612/R,国际标准连续出版物号 ISSN 1671-038X 为本刊出版物和编辑部设在湖北武汉的特定登记号,凡在湖北武汉以外出现的 CN 42-1612/R 刊号的出版物和编辑出版机构都是非法冒充的。

3. 本刊唯一联系地址:湖北省武汉市解放大道 1277 号 协和医院杂志社,邮编:430022;官方网站:www.whuhzss.com;联系电话:027-85726342-8011;E-mail: zxyjhxhzz@qq.com。

4. 敬请广大作者、读者务必认准本刊刊号和编辑部地址及电话,谨防上当受骗。

《中国中西医结合消化杂志》编辑部