

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2009079

论著·临床研究

婴儿肝内胆汁淤积症患儿的临床特征及基因分析

王美娟 钟雪梅 马昕 宁慧娟 朱丹 宫幼喆 金萌

(首都儿科研究所附属儿童医院消化内科, 北京 100020)

[摘要] **目的** 分析婴儿肝内胆汁淤积症患儿的临床资料及基因变异特点。**方法** 收集2017年6月至2019年6月于首都儿科研究所附属儿童医院消化内科就诊的疑似遗传代谢性婴儿肝内胆汁淤积症患儿的临床资料, 采用目标基因捕获结合高通量测序技术进行基因检测, 并进行Sanger验证。**结果** 共纳入40例患儿, 13例(32%)患儿发现致病基因, 包括3例*SLC25A13*基因突变导致的希特林蛋白缺乏症, 3例*JAG1*基因突变导致的Alagille综合征, 3例*ABCB11*基因突变导致的进行性家族性肝内胆汁淤积症2型, 1例*HSD3B7*基因突变导致的先天性胆汁酸合成障碍1型, 1例*AKR1D1*基因突变导致的先天性胆汁酸合成障碍2型, 1例*NPC1*基因突变导致的尼曼匹克病, 1例*CFTR*基因突变导致的囊性纤维化。**结论** 婴儿肝内胆汁淤积症病因繁多, 高通量测序技术对临床疑似遗传代谢病的肝内胆汁淤积症患儿的诊断有重要价值。

[中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 91-97]

[关键词] 婴儿肝内胆汁淤积症; 基因; 高通量测序技术; 儿童

Clinical characteristics and gene variants of patients with infantile intrahepatic cholestasis

WANG Mei-Juan, ZHONG Xue-Mei, MA Xin, NING Hui-Juan, ZHU Dan, GONG You-Zhe, JIN Meng. Department of Gastroenterology, Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Zhong X-M, Email: zhongxuemei5566@163.com)

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics and genetic findings of patients with infantile intrahepatic cholestasis. **Methods** The clinical data were collected in children who were admitted to the Department of Gastroenterology in Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics from June 2017 to June 2019 and were suspected of inherited metabolic diseases. Next generation sequencing based on target gene panel was used for gene analysis in these children. Sanger sequencing technology was used to verify the genes of the members in this family. **Results** Forty patients were enrolled. Pathogenic gene variants were identified in 13 patients (32%), including *SLC25A13* gene variation in 3 patients who were diagnosed with citrin deficiency, *JAG1* gene variation in 3 patients who were diagnosed with Alagille syndrome, *ABCB11* gene variation in 3 patients who were diagnosed with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2, *HSD3B7* gene variation in 1 patient who was diagnosed with congenital bile acid synthesis defect type 1, *AKR1D1* gene variation in 1 patient who was diagnosed with congenital bile acid synthesis defect type 1, *NPC1* gene variation in 1 patient who was diagnosed with Niemann-Pick disease, and *CFTR* gene variation in 1 patient who was diagnosed with cystic fibrosis. **Conclusions** The etiology of infantile intrahepatic cholestasis is complex. Next generation sequencing is helpful in the diagnosis of infantile intrahepatic cholestasis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23(1): 91-97]

Key words: Infantile intrahepatic cholestasis; Gene; Next generation sequencing; Child

婴儿胆汁淤积症是婴儿期最常见的肝胆疾病, 复杂, 如诊治不及时, 会严重影响患儿生长发育, 国外文献报道发病率约 1/5 000~1/2 500^[1], 其病因甚至导致死亡。而部分肝内胆汁淤积症临床表现

[收稿日期] 2020-09-12; [接受日期] 2020-11-11

[基金项目] 北京市医院管理中心 2018 年度消化内科学科协同发展中心重点项目遗传代谢性肝病临床诊疗研究体系平台建设 (XXZ0505)。

[作者简介] 王美娟, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 钟雪梅, 女, 主任医师。Email: zhongxuemei5566@163.com。

不典型, 常规检查无特异性, 临床诊断困难。近年来随着基因检测技术的发展和临床应用, 越来越多不明原因的婴儿胆汁淤积症得以明确诊断, 国外研究表明基因检测对婴儿肝内胆汁淤积症的诊断有重要价值^[2-4], 国内尚缺少相关的研究报道。本研究总结疑似遗传代谢性婴儿肝内胆汁淤积症患儿的临床资料, 并用目标基因捕获结合高通量测序技术对患儿进行基因检测, 分析基因检测结果阳性患儿的临床表现及基因型特点, 明确基因检测在婴儿肝内胆汁淤积症诊断及遗传咨询中的作用, 提高临床医师对本病的认识, 为本病的早期诊断提供经验。现总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

分析2017年6月至2019年6月于首都儿科研究所附属儿童医院消化内科就诊的疑似遗传代谢性婴儿肝内胆汁淤积症患儿的临床资料。纳入标准: (1) 根据北美儿科学会推荐, 当总胆红素(TBIL) < 85 $\mu\text{mol/L}$ 时, 结合胆红素(DBIL) > 17 $\mu\text{mol/L}$; 当TBIL > 85 $\mu\text{mol/L}$ 时, DBIL所占比例 > 20%^[5]。(2) 起病年龄小于1岁。(3) 入组患儿均行代谢性肝病相关基因检测。(4) 排除存在胆道闭锁等肝外胆管病变的患儿。

本研究已获得患儿父母知情同意, 并通过本院医学伦理委员会批准(SHERLL2020014)。

1.2 临床资料收集

临床资料采集主要包括(1) 患儿性别、起病年龄、就诊年龄、出生史、静脉营养史, 大便颜色情况等; (2) 实验室检查结果: 血生化、病原学检查等; (3) 腹部超声等。

1.3 基因检测

经患儿监护人同意后, 抽取患儿及其父母外周血, 提取基因组DNA, 制备全基因组文库并进行质控。应用GenCap液相捕获目标基因技术, 捕获代谢性肝病相关基因的编码外显子区域, 对捕获到的区域进行双端测序。对测序深度、均一性、探针特异性等数据进行统计分析。用GATK软件对各个样本的比对数据进行多态性位点的检测, 对单核苷酸多态性、插入突变、缺失突变等

数据进行分析, 参考美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)序列变异解读标准和指南对变异位点进行致病性综合评估^[6]。根据需要测序的DNA片段合成引物, 用聚合酶链反应(PCR)法进行扩增, 以Sanger法进行验证。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据处理。计数资料以例和百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

共纳入40例患儿, 其中男24例(60%), 女16例(40%); 中位起病年龄为0.1(0.1, 1.0)个月, 中位就诊年龄为2(2, 3)个月; 足月儿27例(68%), 早产儿13例(32%)。40例(100%)患儿均有黄疸; 7例(18%)出现白陶土色便; 7例(18%)巨细胞病毒(CMV)DNA阳性; 13例(32%)发现致病基因。基因阳性组与基因阴性组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆汁酸(TBA)、TBIL及DBIL差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

2.2 13例基因阳性患儿的临床特点和基因分析

13例患儿中, 男6例, 女7例, 均有皮肤黄染; 病例4新生儿期因早产、低体重应用静脉营养史大于2周; 病例6存在心脏畸形; 病例13新生儿期有肠梗阻, 且大便为白陶土样; 2例患儿CMV-DNA阳性。13例患儿中, 包括3例SLC25A13基因突变导致的希特林蛋白缺乏症, 3例JAG1基因突变导致的Alagille综合征, 3例ABCB11基因突变导致的进行性家族性肝内胆汁淤积症2型, 1例HSD3B7基因突变导致的先天性胆汁酸合成障碍1型, 1例AKR1D1基因突变导致的先天性胆汁酸合成障碍2型, 1例NPC1基因突变导致的尼曼匹克病, 1例CFTR基因突变导致的囊性纤维化。见表2。

表 1 基因阳性组与基因阴性组临床资料比较

组别	例数	起病年龄 [M(Q ₁ , Q ₃), 月]	就诊年龄 [M(Q ₁ , Q ₃), 月]	性别 (男/女, 例)	早产儿 [例(%)]	CMV-DNA 阳性 [例(%)]	ALT [M(Q ₁ , Q ₃), U/L]
基因阴性组	27	0.1(0.1, 1.0)	2(2, 2)	18/9	11(41)	5(19)	188.4(78.8, 422.7)
基因阳性组	13	0.1(0.1, 1.0)	3(2, 5)	6/7	2(15)	2(15)	91.4(61.1, 652.9)
χ^2/U 值		140.50	80.50	1.54	2.57	0.06	145.00
<i>P</i> 值		0.299	0.002	0.215	0.109	0.807	0.384

组别	例数	AST [M(Q ₁ , Q ₃), U/L]	GGT [M(Q ₁ , Q ₃), U/L]	TBA [M(Q ₁ , Q ₃), μ mol/L]	TBIL [M(Q ₁ , Q ₃), μ mol/L]	DBIL [M(Q ₁ , Q ₃), μ mol/L]
基因阴性组	27	252.0(111.5, 406.0)	89.0(63.7, 149.0)	83.6(63.0, 134.0)	145.9(105.3, 193.0)	87.5(61.9, 123.9)
基因阳性组	13	150.0(87.2, 610.6)	94.0(44.0, 197.5)	171.0(42.9, 241.0)	140.1(107.5, 204.3)	73.7(57.7, 113.6)
χ^2/U 值		175.00	171.50	139.00	169.00	165.50
<i>P</i> 值		0.986	0.915	0.302	0.859	0.781

注: [ALT] 丙氨酸氨基转移酶, 参考值 0~40 U/L; [AST] 天冬氨酸氨基转移酶, 参考值 0~40 U/L; [GGT] γ -谷氨酰转肽酶, 参考值 0~40 U/L; [TBA] 总胆汁酸, 参考值 0~10 μ mol/L; [TBIL] 总胆红素, 参考值 3.4~20 μ mol/L; [DBIL] 直接胆红素, 参考值 <3.4 μ mol/L。

表 2 13 例基因阳性患儿的临床特点及基因结果

病例	性别	新生儿期情况	大便颜色	血 CMV-DNA	致病基因	突变位点	突变类型	遗传来源	纯合/杂合	ACMG 指南致病性分析	遗传方式	疾病
1	男	败血症、肺炎、足月小样儿	浅黄	阴性	<i>SLC25A13</i>	c.852_855del (p.R284fs) c.615+5G>A (splicing)	移码突变 剪接突变	父源 母源	复合杂合	致病性变异	AR	希特林蛋白缺乏症
2	女	-	黄色	阴性	<i>SLC25A13</i>	c.736delG (p.D246Mfs*3) IVS16ins3kb	移码突变 插入突变	父源 母源	复合杂合	致病性变异	AR	希特林蛋白缺乏症
3	女	-	黄色	阴性	<i>SLC25A13</i>	c.1095delT (p.F365Lfs*43) c.1064G>A (p.R355Q)	移码突变 错义突变	母源 父源	复合杂合	致病性变异	AR	希特林蛋白缺乏症
4	女	早产、低体重、静脉营养	浅黄	阴性	<i>JAG1</i>	c.3521C>T (p.P1174L)	错义突变	母源	杂合	可能致病性变异	AD	Alagille 综合征
5	男	早产、缺血缺氧性脑病	黄色	阴性	<i>JAG1</i>	c.2906T>C (p.M969T)	错义突变	母源	杂合	可能致病性变异	AD	Alagille 综合征
6	男	肺动脉狭窄合并房间隔缺损、动脉导管未闭	浅黄	阴性	<i>JAG1</i>	c.439+1G>A (splicing)	剪接突变	自发突变	杂合	致病性变异	AD	Alagille 综合征
7	女	-	浅黄	阴性	<i>ABCB11</i>	c.3334G>T (p.W1112F) c.908+1G>A (splicing)	错义突变 剪接突变	母源 父源	复合杂合	致病性变异	AR	进行性家族性肝内胆汁淤积症 2 型
8	女	-	浅黄	阴性	<i>ABCB11</i>	c.2594C>T (p.A865V) c.667C>T (p.R223C)	错义突变 错义突变	父母 父源	纯合 杂合	可能致病性变异	AR	进行性家族性肝内胆汁淤积症 2 型
9	女	-	浅黄	阴性	<i>ABCB11</i>	c.2594C>T (p.A865V) c.239T>C (p.L80P)	错义突变 错义突变	母源 父源	复合杂合	可能致病性变异	AR	进行性家族性肝内胆汁淤积症 2 型

续表 2

病例	性别	新生儿情况	大便颜色	血 CMV-DNA	致病基因	突变位点	突变类型	遗传来源	纯合 / 杂合	ACMG 指南致病性分析	遗传方式	疾病
10	男	-	浅黄	阳性	<i>HSD3B7</i>	c.557C>T (p.T186M) c.968C>G (p.T323R)	错义突变 错义突变	母源 父源	复合杂合	可能致病性变异	AR	先天性胆汁酸合成障碍 1 型
11	男	-	浅黄	阴性	<i>AKR1D1</i>	c.158A>G (p.D53G) c.658A>C (p.S220R)	错义突变 错义突变	母源 父源	复合杂合	可能致病性变异	AR	先天性胆汁酸合成障碍 2 型
12	男	胎粪吸入 (Ⅲ度)	黄色	阴性	<i>NPCI</i>	c.2328delT (p.T777Pfs*4) c.2230_2231del (p.V744Sfs*27)	移码突变 移码突变	父源 母源	复合杂合	致病性变异	AR	尼曼匹克病
13	女	肠梗阻、肺炎	白陶土	阳性	<i>CFTR</i>	c.317_324del (p.I106fs) c.1456G>T (p.G486X)	移码突变 无义突变	母源 父源	复合杂合	致病性变异	AR	囊性纤维化

注：- 示无异常。[AD] 常染色体显性遗传；[AR] 常染色体隐性遗传；[CMV] 巨细胞病毒；[ACMG] 美国医学遗传学与基因组学学会。

病例 1 检测出 *SLC25A13* 基因存在复合杂合突变。c.852_855del(p.R284fs)，为移码突变，该变异为零效变异，可能导致基因功能丧失，符合 PVS1；在千人数据库 (<http://www.internationalgenome.org/home>)、ExAC 数据库 (<http://exac.broadinstitute.org>)、ESP6500 数据库 (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>) 正常对照人群中该变异频率极低，符合 PM2；HGMD 数据库 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) 已有该位点的致病性报道，符合 PS1。c.615+5G>A(splicing)，为剪接突变，正常对照人群中该变异频率极低，符合 PM2；在 HGMD 数据库中已有该位点的致病性报道，符合 PS1。经家系验证分析，上述变异分别来自患儿父亲及母亲。故该复合杂合变异判定为致病性变异。见表 2。

病例 2 检测出 *SLC25A13* 基因存在复合杂合突变。c.736delG(p.D246Mfs*3)，为移码突变，该变异为零效变异，可能导致基因功能丧失，符合 PVS1；正常对照人群中该变异频率极低，符合 PM2。IVS16ins3kb，为插入突变，在 HGMD 数据库中该变异为已知的致病性变异，符合 PS1。经家系验证分析，上述变异分别来自患儿父亲及母亲。故该复合杂合变异判定为致病性变异。见表 2。

病例 3 检测出 *SLC25A13* 基因存在复合杂合突变，c.1095delT(p.F365Lfs*43)，为移码突变；该变异为零效变异，可能导致基因功能丧失，符

合 PVS1；正常对照人群中该变异频率极低，符合 PM2；HGMD 数据库已有该位点的致病性报道，符合 PS1。c.1064G>A(p.R355Q)，为错义突变，HGMD 数据库已有该位点的致病性报道，符合 PS1；多种生物信息学蛋白功能预测软件均为有害，符合 PP3。经家系验证分析，上述变异分别来自患儿母亲及父亲。故该复合杂合变异判定为致病性变异。见表 2。

病例 4 检测出 *JAG1* 基因存在 c.3521C>T(p.P1174L) 杂合错义突变，在正常对照人群中该变异频率极低，符合 PM2；多种生物信息学蛋白功能预测软件均为有害，符合 PP3。经家系验证分析，患儿母亲该位点存在杂合变异，患儿父亲该位点无变异。该变异临床意义未明，结合患儿临床，考虑该变异可能致病。见表 2。

病例 5 检测出 *JAG1* 基因存在 c.2906T>C(p.M969T) 杂合错义突变，在正常对照人群中该变异频率极低，符合 PM2；HGMD 数据库已有该位点的致病性报道，符合 PS1。经家系验证分析，患儿母亲该位点存在杂合变异，患儿父亲该位点无变异。该变异判定为可能致病性变异。见表 2。

病例 6 检测出 *JAG1* 基因存在 c.439+1G>A(splicing) 杂合剪接突变，在正常对照人群中未见该变异，符合 PM2；HGMD 数据库已有该位点的致病性报道，符合 PS1。经家系验证分析，患儿父母

该位点均无变异,为自发突变。故判定该变异为致病性变异。见表2。

病例7检测出 *ABCB11* 基因有复合杂合突变。c.3334G>T(p.W1112F),为错义突变,该变异位点位于 AAA+ATPase_domain|ABC_transporter-like|P-loop_containing_nucleoside_triphosphate_hydrolase 功能域,符合 PM1;正常对照人群中未见该变异,符合 PM2;多种生物信息学蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3。c.908+1G>A(splicing),为剪接突变,该变异为零效变异,可能导致基因功能丧失,符合 PVS1;在正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;HGMD 数据库已有该位点相关报道,符合 PS1。经家系验证分析,上述变异分别来自患儿母亲及父亲。故该复合杂合变异判定为致病性变异。见表2。

病例8检测出 *ABCB11* 基因存在2个突变。(1)c.2594C>T(p.A865V),为纯合错义突变,正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;多种生物信息学蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3;经家系验证分析,患儿父母均存在该位点杂合变异;故判定该变异为可能致病性变异。(2)c.667C>T(p.R223C),为杂合错义突变,正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;多种生物信息学蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3;经家系验证分析,患儿父亲该位点存在杂合变异,患儿母亲该位点无变异;故判定该变异为临床意义未明。综合分析该基因变异为可能致病性变异。见表2。

病例9检测出 *ABCB11* 基因存在复合杂合突变。c.2594C>T(p.A865V),为错义突变,正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;多种生物信息学蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3。c.239T>C(p.L80P),为错义突变。正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;多种生物信息学蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3。经家系验证分析,上述变异分别来自患儿母亲及父亲。故判定该复合杂合变异为可能致病性变异。见表2。

病例10检测出 *HSD3B7* 基因存在复合杂合突变。c.557C>T(p.T186M),为错义突变,在正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;多种生物信息学蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3。c.968C>G(p.T323R),为错义突变,正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;多种生物信息学

蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3。经家系验证分析,上述变异分别来自患儿母亲及父亲。判定该复合杂合变异为可能致病性变异。见表2。

病例11检测出 *AKR1D1* 基因存在复合杂合突变。c.158A>G(p.D53G),为错义突变,在正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;多种生物信息学蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3;HGMD 数据库已有该位点相关报道,符合 PS1。c.658A>C(p.S220R),为错义突变,在正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;多种生物信息学蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3。经家系验证分析,上述变异分别来自患儿母亲及父亲。故判定该复合杂合变异为可能致病性变异。见表2。

病例12检测出 *NPC1* 基因存在复合杂合突变。c.2328delT(p.T777Pfs*4),为移码突变,正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;多种生物信息学蛋白功能预测软件为有害,符合 PP3。c.2230_2231del(p.V744Sfs*27),为移码突变,正常对照人群中该变异频率极低,符合 PM2;HGMD 数据库已有该位点相关报道,符合 PS1。经家系验证分析,上述变异分别来自患儿父亲及母亲。故判定该复合杂合变异为致病性变异。见表2。

病例13检测出 *CFTR* 基因存在复合杂合突变。c.317_324del(p.I106fs),为移码突变,该变异为零效变异,可能导致基因功能丧失,符合 PVS1;正常对照人群中未见该变异,符合 PM2;HGMD 数据库已有该位点的致病性报道,符合 PS1。c.1456G>T(p.G486X),为无义突变,该变异为零效变异,可能导致基因功能丧失,符合 PVS1;正常对照人群中未见该变异,符合 PM2;HGMD 数据库已有该位点的致病性报道,符合 PS1。经家系验证分析,上述变异分别来自患儿母亲及父亲;故判定该复合杂合变异为致病性变异。见表2。

3 讨论

婴儿肝内胆汁淤积症病因复杂,早期诊断、早期治疗可改善患儿预后。近年来,高通量测序技术因其速度快、通量高等特点广泛应用于临床,在分子生物学研究及疾病诊断方面发挥巨大作用。Togawa 等^[2]应用二代测序技术对肝内胆汁淤积症婴儿进行基因检测,28% 患儿明确基因诊断。本

研究共纳入40例疑似遗传代谢性婴儿肝内胆汁淤积症患者,经二代基因测序发现13例(32%)患儿存在致病基因。13例基因阳性患儿中1例生后外周静脉营养应用史大于2周,2例CMV-DNA阳性,因此临床上对存在长期应用静脉营养史、CMV感染患儿不能忽略遗传代谢性肝病。

本研究中,3例患儿明确为*SLC25A13*基因突变导致的希特林蛋白缺乏症。希特林蛋白缺乏症是由*SLC25A13*基因突变引起的常染色体隐性遗传病,该基因突变可导致位于肝细胞线粒体内膜的Citritin蛋白即天冬氨酸/谷氨酸载体2型蛋白功能缺陷,从而导致各种代谢紊乱^[7]。本病临床主要表现为肝内胆汁淤积性黄疸、肝功能异常、低血糖、凝血功能异常、高甲胎蛋白血症、多种氨基酸异常等^[8]。本病在东亚国家发病率较高,不同种族之间*SLC25A13*基因突变存在明显的遗传异质性^[9-10]。迄今为止,已报道106种*SLC25A13*基因突变位点,多为点突变、插入突变、缺失突变^[11]。中国患儿常见的突变为851del4和1638ins23突变。本研究中3例希特林蛋白缺乏症患者均为复合杂合突变,发现了6种基因突变类型,其中c.736delG在HGMD数据库中未见报道。

本研究中3例患儿考虑为*JAG1*基因突变导致的Alagille综合征。该病为常染色体显性遗传病,与*JAG1*及*NOTCH2*基因变异有关^[12],可有胆汁淤积、心脏杂音、角膜后胚胎环、蝶状椎骨、特征性面容等多系统受累的表现,典型肝脏病理表现为小叶间胆管缺乏。经典诊断标准需满足3种以上主要临床表现,而研究报道^[13]存在*JAG1*基因突变的患儿可仅有1~2个器官损害,因此基因检测技术对本病的诊断有重要意义。本研究中3例患儿存在*JAG1*基因突变,1例患儿突变类型为c.439+1G>A剪接突变,该突变为自发突变,且患儿存在心脏畸形;另2例患儿未见典型心脏畸形等表现,考虑与本病不全外显特征有关^[14-15]。

本研究中3例患儿存在*ABCB11*基因突变,考虑为进行性家族性肝内胆汁淤积症2型。进行性家族性肝内胆汁淤积症为婴儿期或儿童期起病的常染色体隐性遗传性疾病,根据致病基因不同分为6型。临床特征为持续性肝内胆汁淤积伴瘙痒,可伴有生长发育障碍,除进行性家族性肝内胆汁淤积症3型(*ABCB4*基因缺陷)GGT升高外,其

余类型GGT不高^[16]。文献报道高ALT和高甲胎蛋白、胆结石及肝细胞癌、早期进展为肝衰竭等预示进行性家族性肝内胆汁淤积症2型可能性大^[17]。本研究中2例患儿GGT无明显升高,ALT均10倍以上升高伴甲胎蛋白升高。

以低GGT为特征的另一种遗传代谢性胆汁淤积性肝病为先天性胆汁酸合成障碍,其发生与胆汁酸代谢过程中酶基因缺陷有关,多为常染色体隐性遗传,临床罕见。本研究中2例分别为*HSD3B7*基因突变导致的3 β -羟基-C27-类固醇脱氢酶缺陷及*AKR1D1*基因突变导致的 Δ 4-3-氧固醇-5 β -还原酶缺陷,临床分别确诊为先天性胆汁酸合成障碍1型及2型。2例均为复合杂合突变,突变类型均为错义突变。2例患儿均为婴儿早期出现黄疸,生化检查示GGT正常,胆汁酸水平无明显升高。因初级胆汁酸不仅可抑制毒性代谢产物生成,还可促进肝脏清除内源性胆汁酸及毒物排出,对胆汁酸合成障碍患儿建议给予初级胆汁酸治疗^[18]。

本研究发现1例*NPC1*基因突变导致的尼曼匹克病C型患儿,本病为临床罕见的常染色体隐性遗传性神经内脏脂质沉积病。本例患儿新生儿期出现严重黄疸,体格检查发现脾脏明显增大,骨髓涂片可见泡沫细胞,基因检测发现患儿存在*NPC1*基因复合杂合突变,均为移码突变,其中c.2328delT突变为新发现的突变类型。另本研究发现1例*CFTR*基因突变导致的囊性纤维化患儿,本病为常染色体隐性遗传,亚洲人罕见,临床表现多样,可表现为胰腺分泌功能障碍及纤维化、肝硬化、新生儿胎粪性肠梗阻、复发性呼吸道感染等^[19]。以婴儿胆汁淤积为主要表现的囊性纤维化临床罕见,有报道其与胆道闭锁难以鉴别^[20]。本患儿生后发生肠梗阻,生后1月余出现黄疸,大便为白陶土样,影像学提示胆囊充盈及收缩功能欠佳,临床表现与胆道闭锁相似,因此对有肠梗阻病史胆汁淤积患儿需警惕囊性纤维化可能。

本研究通过基因型与临床表型的相关性研究进一步形成较为明确的遗传性胆汁淤积患儿的基因Panel,为后续的临床工作明确方向,减少患儿家庭的经济负担。婴儿肝内胆汁淤积症病因繁多,临床表现多样,需积极寻找引起婴儿胆汁淤积症的真正病因,避免漏诊。

【参考文献】

- [1] Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014, 38(3): 263-267.
- [2] Togawa T, Sugiura T, Ito K, et al. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing[J]. J Pediatr, 2016, 171: 171-177.e4.
- [3] Nicastro E, Di Giorgio A, Marchetti D, et al. Diagnostic yield of an algorithm for neonatal and infantile cholestasis integrating next-generation sequencing[J]. J Pediatr, 2019, 211: 54-62.e4.
- [4] Lipiński P, Ciara E, Jurkiewicz D, et al. Targeted next-generation sequencing in diagnostic approach to monogenic cholestatic liver disorders-single-center experience[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 414.
- [5] Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 39(2): 115-128.
- [6] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [7] Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, et al. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: strategy to prevent CTLN2[J]. Mol Genet Metab, 2019, 127(3): 175-183.
- [8] Lipiński P, Jurkiewicz D, Ciara E, et al. Neonatal cholestasis due to citrin deficiency: diagnostic pitfalls[J]. Acta Biochim Pol, 2020, 67(2): 225-228.
- [9] Dimmock D, Maranda B, Dionisi-Vici C, et al. Citrin deficiency, a perplexing global disorder[J]. Mol Genet Metab, 2009, 96(1): 44-49.
- [10] Abuduxikuer K, Chen R, Wang ZL, et al. Risk factors associated with mortality in neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and clinical implications[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 18.
- [11] Zhang ZH, Lin WX, Zheng QQ, et al. Molecular diagnosis of citrin deficiency in an infant with intrahepatic cholestasis: identification of a 21.7kb gross deletion that completely silences the transcriptional and translational expression of the affected *SLC25A13* allele[J]. Oncotarget, 2017, 8(50): 87182-87193.
- [12] Kamath BM, Baker A, Houwen R, et al. Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of alagille syndrome[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 67(2): 148-156.
- [13] Guegan K, Stals K, Day M, et al. *JAG1* mutations are found in approximately one third of patients presenting with only one or two clinical features of Alagille syndrome[J]. Clin Genet, 2012, 82(1): 33-40.
- [14] 郭丽, 赵书涛, 程映, 等. Alagille 综合征患儿 11 例临床和遗传学分析 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(5): 353-358.
- [15] Gilbert MA, Bauer RC, Rajagopalan R, et al. Alagille syndrome mutation update: comprehensive overview of *JAG1* and *NOTCH2* mutation frequencies and insight into missense variant classification[J]. Hum Mutat, 2019, 40(12): 2197-2220.
- [16] 王建设, 李丽婷. 家族性肝内胆汁淤积症的研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(19): 1451-1454.
- [17] Shah I, Chilkar S. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 in an Indian child[J]. J Pediatr Genet, 2017, 6(2): 126-127.
- [18] Wang HH, Wen FQ, Dai DL, et al. Infant cholestasis patient with a novel missense mutation in the *AKR1D1* gene successfully treated by early adequate supplementation with chenodeoxycholic acid: a case report and review of the literature[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(35): 4086-4092.
- [19] Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(3): 146-151.
- [20] Eminoglu TF, Polat E, Gökçe S, et al. Cystic fibrosis presenting with neonatal cholestasis simulating biliary atresia in a patient with a novel mutation[J]. Indian J Pediatr, 2013, 80(6): 502-504.

(本文编辑: 王颖)