

## Alagille 综合征 1 例

文芳 宋元宗

(暨南大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510630)

[中图分类号] R596 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2010)12-1005-03

患儿,女,4.5月,因皮肤黄染4月入院。患儿系第1胎第1产,足月经阴道分娩出生,出生体重3000g。自出生半月始发现皮肤、巩膜黄染,在家自服中药半月无好转。于1月龄开始至多家医院就诊,体查发现肝脏肿大,血生化示肝功能异常,诊断为“婴儿肝炎综合征”;并曾于2.7月龄时检出出血巨细胞病毒(CMV)-IgM(+)及EB病毒(EBV)-IgM(+),给予更昔洛韦每次25mg,静脉滴注,每天2次,连用14d;期间一直予熊去氧胆酸、谷胱甘肽、联苯双酯、水飞蓟素等护肝退黄对症治疗,均无明显好转。遂转至我院就诊。

入院查体:体重6.5kg,身高60.5cm,头围39cm。全身皮肤及巩膜暗黄。头颅、五官无明显畸形。双肺呼吸音清,心音有力。腹部膨隆,肝肋下6cm,质硬,脾肋下4cm,质中。四肢肌张力可,双侧克、布、巴氏征均阴性。辅助检查:肝功能明显异常(表1)。凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及纤维蛋白原正常。巨细胞病毒、EB病毒、梅毒、结核、艾滋病以及甲、乙、丙、戊肝炎等血清学检查均阴性。抗线粒体抗体及抗线粒体亚型抗体阴性,血氨44 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (参考值0~75 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ),乳酸1.69mmol/L(参考值0.5~2.22mmol/L),铁蛋白208.81ng/mL(参考值6.9~282.5ng/mL),铜蓝蛋白471mg/L(参考值150~500mg/L)。甲状腺功能正常。眼科裂隙灯及眼底检查未见异常。消化系统B超:肝脾大,门静脉血流速度增快,胆总管细小,肝内胆管可见,肝中静脉、左静脉、右静脉和下腔静脉血流通畅,胰未见异常。上腹部MRI:肝脾大,肝内胆管未见梗阻征象。核素肝胆动态显像:胆汁排泄功能大致正常。血串联质谱(MS-MS)分析不支持典型氨基酸、有机酸及脂肪酸代谢病。尿气相/质谱(GC/MS)分析发现半乳糖、半乳糖醇、半乳糖酸明显增高,但半乳糖酶学检查无半乳糖-1-磷酸-尿苷转移酶

(GALT)、尿苷二磷酸-半乳糖-4-表异构酶(GALE)及半乳糖激酶(GALK)缺陷。*SLC25A13*基因分析未发现851del4, IVS6 + 5G > A, 1638ins23 和 IVS16ins3kb等15种热点突变。

根据上述发现,诊断考虑:(1)婴儿肝炎综合征;(2)高半乳糖血症。予无乳糖、强化中链脂肪酸“佳膳”奶粉喂养,丁烷二磺酸腺苷蛋氨酸(思美泰)每天50mg静脉滴注、还原型谷胱甘肽(双益健)每天200mg静脉滴注、多烯磷脂酰胆碱胶囊(易善复)每次114mg口服,每天2次等护肝治疗。住院18d后患儿黄染稍减退,查体肝肋下4.5cm,脾肋下3cm,肝功能好转(表1)。但血透明质酸>800mg/mL(参考值2.00~110.00mg/mL),IV型胶原蛋白145.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ (参考值0~85.00 $\mu\text{g}/\text{L}$ ),III型前胶原蛋白135.14 $\mu\text{g}/\text{L}$ (参考值0~130.00 $\mu\text{g}/\text{L}$ ),层粘连蛋白(-),提示肝纤维化。出院后继续给予“佳膳”奶粉喂养,并口服易善复、熊去氧胆酸、小施尔康等护肝利胆支持治疗。

门诊随访肝功能指标好转不理想(表1),生长发育落后,且肝脾进行性增大,并出现腹水和腹壁静脉曲张等门脉高压表现。7.7月龄发现阔额,眼深陷,鞍型鼻,尖下巴,面中部平坦等面部特征(图1)。脊柱全长正位片示:颈椎第6、7及胸椎第1、2椎体正中连续性中断(脊柱裂),胸椎第3~9椎体呈蝴蝶形,中部见透亮间隙(蝴蝶椎)(图2)。双肾B超:左肾前后径29mm,右肾前后径29mm,双肾大小形态正常,肾轮廓光整,实质回声增强,结构尚清,收集系统未见分离,不排除肾功能损害。诊断:(1)Alagille综合征;(2)生长发育迟滞;(3)肝硬化。随后患儿肝功能不全及门脉高压表现进行性加重,家长放弃肝移植治疗。13月龄时患儿肝硬化病情恶化并发消化道出血,抢救无效死亡。

[收稿日期]2010-05-15;[修回日期]2010-06-10

[基金项目]广东省医学科研基金(A2008358 & A2009366);国家自然科学基金资助项目(81070279)。

[作者简介]文芳,女,硕士研究生,医师。

表1 Alagille 综合征患儿肝功能指标的动态变化

肝功能指标(参考值)	月龄													
	1.5	1.9	2.1	2.5	2.7	4.0	4.2	4.5	4.8	5.1	5.9	6.6	7.7	10.3
GGT (8~50 U/L)	—	538	—	1 133	—	1 744	754	930	997	476	519	507	352	243
ALP (20~220 U/L)	260	28	—	714	—	875	1 125	1 575	1 030	706	902	898	1 226	1 194
ALT (5~40 U/L)	229	46	—	43	102	102	329	414	51	23	18	17	108	85
AST (5~40 U/L)	221	160	212	217	204	254	579	665	218	154	147	150	195	195
TBA (0~10 μmol/L)	102.4	53.4	49.5	94.9	76.3	131.4	—	257.3	177.7	113.3	131.0	182.9	183.4	226.8
TP (60.0~83.0 g/L)	54.3	55.3	54.2	55.3	51.7	62.4	54.2	71.5	57.7	57.0	64.7	66.4	69.3	76.0
Alb (35.0~55.0 g/L)	35.0	34.4	34.9	36.0	35.4	38.6	25.9	36.5	31.4	28.3	29.2	28.5	28.2	29.6
Glb (20.0~30.0 g/L)	19.3	20.9	19.3	19.3	16.3	23.8	28.3	35.0	26.3	28.7	35.5	37.9	41.1	46.6
Tbil (2~19 μmol/L)	145.6	129.0	121.9	198.6	165.7	160.0	210.3	259.9	188.9	155.3	175.9	234.5	267.4	240.5
Dbil (0~6 μmol/L)	71.1	67.9	40.8	109.7	89.9	55.4	127.3	181.9	140.0	118.4	141.6	182.3	209.9	181.5

注：“—”表示未检测



图1 患儿7.7月龄面相 A: 正面相,前额宽阔,眼深陷,鞍形鼻,尖下巴;B: 侧面相,前额突出,面中部平坦,耳位低。

脉发育不良或综合征性小叶间胆管缺乏,以组织学小叶间胆管减少或缺乏为最重要的病理特征,是一种累及多系统的显性遗传性疾病,由人类 *Jagged1* 基因突变所致。该基因编码 NOTCH 信号通路的一个配体,该信号通路对心脏、肝脏、骨骼、眼睛和面部等组织器官的生长发育起着很重要的调节作用<sup>[1-3]</sup>。本病于1969年由 Alagille 等首次报道,国外报道该病的发病率约为 1/70 000<sup>[4]</sup>。国内文献中还没有关于本病可靠的流行病学数据,本病患者数量也相当有限,而且均局限于个别大型综合性医院<sup>[4-5]</sup>。

Alagille 综合征有 5 大主要特点:①慢性胆汁淤积,以阻塞性黄疸为主要特征;②心血管异常,以肺动脉主干及外周肺动脉狭窄常见;③眼异常,以角膜后胚胎环多见;④骨骼异常,以蝴蝶椎常见,即蝴蝶状椎弓根缺损;⑤外貌异常,特征性的面容呈前额宽阔突出,眼球深陷,尖下巴,鞍形鼻合并前端肥大,形成面部三角形<sup>[6]</sup>。次要特点有:生长迟缓、精神发育迟滞、大动作发育迟缓、青春期延迟、音调高<sup>[4,6]</sup>。还可有肾脏异常表现如孤立肾、异位肾、分叉型肾盂、小型肾、单侧肾、双侧多囊肾及肾发育异常等<sup>[7-8]</sup>。Alagille 综合征经典的诊断标准为肝组织活检见肝内小叶间胆管数量减少或缺如,并至少具有上述 5 个主要临床表现中的 3 个<sup>[9]</sup>。不过近年有研究发现,其小叶间胆管消失是在生后逐渐发生的,在婴儿早期可无此表现<sup>[4-5]</sup>,少数病人在疾病早期甚至可有小胆管的增生。因此一般认为具备包括慢性胆汁淤积在内的 3 个主要临床表现即可诊断本病,肝组织活检并非诊断所必需<sup>[6, 9-10]</sup>。如果已知有 *Jagged1* 基因突变或家族阳性史时, 2 个主要临床表现通常即可确诊<sup>[11]</sup>。但需注意 Alagille 综合征、肝外胆道闭锁及法洛四联征等病均可见 *Jagged1* 基因突变,故不能仅靠 DNA 分析确诊<sup>[10]</sup>。

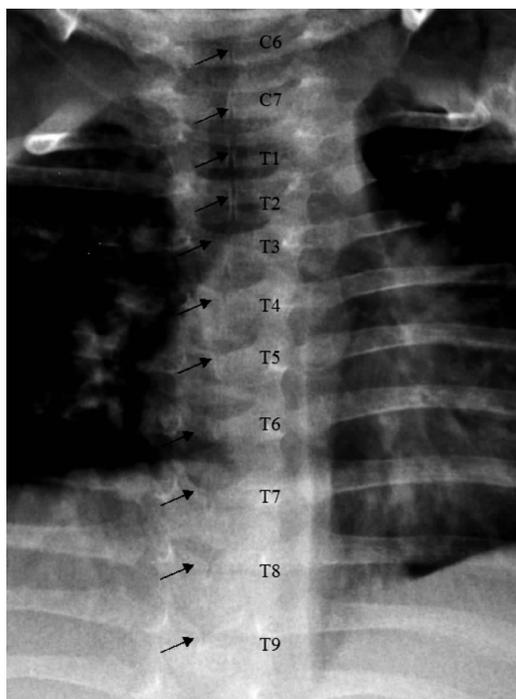


图2 患儿7.7月龄脊柱正位片 C6、C7、T1、T2 箭头所指示脊柱裂:见椎体正中连续性中断;T3~T9 箭头所指示蝴蝶椎:椎体呈蝴蝶形,中部见透亮间隙。

讨论:Alagille 综合征(OMIM#118450)又称肝动

该病临床表现不典型者诊断有一定难度,需与胆道梗阻/闭锁、某些感染性及遗传代谢性胆汁淤积性疾病相鉴别。本例患儿虽然胆汁淤积的表现明显而迁延,但初期病因不明,只能以婴儿肝炎综合征对症支持治疗。入院后检查排除胆道闭锁、梅毒、结核感染和CMV和EBV感染性肝炎,随后还排除了半乳糖血症、酪氨酸血症及Citritin缺乏所致的新生儿肝内胆汁淤积综合征(NICCD)。最终在随访中注意到患儿逐渐出现的特征性面容,结合其他临床表现,Alagille综合征诊断成立。

目前Alagille综合征尚缺乏根治手段,治疗以对症支持为主。几乎所有早期死亡者均由于心脏病变,而晚期死亡者多由肝脏病变或颅内出血所致。约21%~31%的病人最终需要肝移植。Alagille综合征肝移植1年和5年存活率与其他疾病相似<sup>[12]</sup>,但也有报道其早期死亡(移植后30d内)明显高于胆道闭锁,移植后1年和5年存活率也低于胆道闭锁者<sup>[13]</sup>。本病理论上可应用*Jagged1*基因分析技术作产前诊断,但因其为不全外显,且临床表现多种多样,即使同一个家庭或者同一类型突变,轻症者其生活质量及寿命可完全不受影响,而重症者则可伴有严重并发症甚而危及生命。这种表现型的高度可变,可能由基因修饰或环境因素所致<sup>[10]</sup>。因此,通过*Jagged1*基因分析产前诊断本病的实际意义有限。

#### [参 考 文 献]

- [1] Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(12): 891-895.
- [2] Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, Morrissette JJ, Sanchez P, Piccoli DA, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate[J]. *Hum Mutat*, 2006, 27(5): 436-443.
- [3] Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur[J]. *J Pediatr*, 1975, 86(1): 63-71.
- [4] Huang XL, Chen J, Ma M, Wang PX. A 9-year-old Chinese boy with Alagille syndrome[J]. *Chin Med J*, 2007, 120(10): 941-942.
- [5] 王建设, 王晓红, 王中林, 朱启镛, 胡锡琪. Alagille综合征五例临床和病理特点[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 459(4): 308-309.
- [6] Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases[J]. *J Pediatr*, 1987, 110(2): 195-200.
- [7] Tolia V, Dubois RS, Watts FB Jr, Perrin E. Renal abnormalities in paucity of interlobular bile ducts[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1987, 6(6): 971-976.
- [8] Bérard E, Sarles J, Triolo V, Gagnadoux MF, Wernert F, Hadchouel M, et al. Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 1998, 12(2): 121-124.
- [9] McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, Piccoli DA, Emerick KM, Spinner NB, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome[J]. *Circulation*, 2002, 106(20): 2567-2574.
- [10] Witt H, Neumann LM, Grollmuss O, Luck W, Becker M. Prenatal diagnosis of Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38(1): 105-106.
- [11] Piccoli DA. Alagille syndrome[M]// Suchy FJ, Sokal RJ, Balistreri WF. *Liver Disease in Children*. 2nd ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2001: 327-342.
- [12] Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic N. Alagille syndrome and liver transplantation[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(1): 11-15.
- [13] Aron R, Annunziato R, Miloh T, Suchy F, Sakworawich A, Hiroshi S, et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome[J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(5): 622-628.

(本文编辑:王庆红)