

## 新生儿肝衰竭 1 例

陆效笑<sup>1</sup> 陆怡<sup>2</sup> 杨琳<sup>3</sup> 马阳阳<sup>4</sup> 王欢欢<sup>1</sup>

(1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科/国家卫生健康委员会新生儿疾病重点实验室, 上海 201102; 2. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院肝病科, 上海 201102; 3. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科, 上海 201102; 4. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院病理科, 上海 201102)

**[摘要]** 患儿男, 足月儿, 28 日龄, 因发现皮肤黄染 20 d、腹胀 15 d 入院。患儿生后 1 周起病, 以皮肤黄染、肝脾大、大量腹水、肝功能异常进行性加重至肝衰竭、严重凝血功能障碍、血小板减少为主要表现。给予抗感染、限液利尿、保肝利胆、间断放腹水、换血, 以及静脉注射免疫球蛋白、白蛋白、血浆等多种血制品治疗, 病情无好转, 入院第 24 天家属决定放弃治疗行临终关怀。患儿肝组织和父母血家系全外显子组测序未找到可以解释患儿肝衰竭的致病变异, 最终尸体解剖肝组织病理提示先天性肝纤维化 (congenital hepatic fibrosis, CHF)。鉴于 CHF 导致新生儿肝衰竭罕见, 今后仍需对 CHF 病例的转归及其致病基因进一步研究。该文对新生儿肝衰竭的鉴别诊断进行重点描述, 并介绍其多学科诊疗思路。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (2): 213-218, V]

**[关键词]** 肝衰竭; 先天性肝纤维化; 胆汁淤积; 腹水; 新生儿

### A case of neonatal liver failure

LU Xiao-Xiao, LU Yi, YANG Lin, MA Yang-Yang, WANG Huan-Huan. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University/National Children's Medical Center/National Health Commission Key Laboratory of Neonatal Diseases, Shanghai 201102, China (Wang H-H, Email: huanhuan\_wang@fudan.edu.cn)

**Abstract:** The patient was a male infant, born full-term, admitted to the hospital at 28 days of age due to jaundice for 20 days and abdominal distension for 15 days. The patient developed symptoms of jaundice, hepatosplenomegaly, massive ascites, and progressively worsening liver function leading to liver failure, severe coagulation disorders, and thrombocytopenia one week after birth. Various treatments were administered, including anti-infection therapy, fluid restriction, use of diuretics, use of hepatoprotective and choleretic agents, intermittent paracentesis, blood exchange, and intravenous immunoglobulin, albumin, and plasma transfusions. However, the patient's condition did not improve, and on the 24th day of hospitalization, the family decided to discontinue treatment and provide palliative care. Sequencing of the patient's liver tissue and parental blood samples using whole-exome sequencing did not identify any pathogenic variants that could explain the liver failure. However, postmortem liver tissue pathology suggested congenital hepatic fibrosis (CHF). Given the rarity of CHF causing neonatal liver failure, further studies on the prognosis and pathogenic genes of CHF cases are needed in the future. This article provides a comprehensive description of the differential diagnosis of neonatal liver failure and introduces a multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach to neonatal liver failure.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(2): 213-218, V]

**Key words:** Liver failure; Congenital hepatic fibrosis; Cholestasis; Ascites; Neonate

### 1 前言

新生儿肝衰竭 (neonatal liver failure, NLF) 是发生在新生儿期的肝功能完全或大部分丧失、危

及生命的一种少见疾病, 病死率达 55%~70%, 主要病因包括妊娠期同族免疫性肝病 (gestational alloimmune liver disease, GALD)、病毒感染、血液病、代谢性疾病和缺血性损伤等, 但多数病例仍

[收稿日期] 2023-10-25; [接受日期] 2023-12-28

[作者简介] 陆效笑, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 王欢欢, 女, 副主任医师。Email: huanhuan\_wang@fudan.edu.cn。

原因不明<sup>[1]</sup>。先天性肝纤维化 (congenital hepatic fibrosis, CHF) 是导致 NLF 的罕见病因之一, 于 1961 年由 Kerr 等首先命名, 是一种罕见的、与胆管板畸形相关的肝内胆管遗传发育障碍疾病<sup>[2]</sup>。CHF 发病无性别和地域差异, 多呈散发性, 可有家族史但少见, 发病率为 1/4 万~1/2 万。任何年龄段均可发病, 多于儿童期、青年期确诊<sup>[3-4]</sup>。根据临床表现, CHF 可分为门静脉高压型、胆管炎型、门静脉高压与胆管炎混合型和隐匿型 4 种类型。儿童 CHF 中门静脉高压型和混合型较常见, 胆管炎型和隐匿型罕见, 门静脉高压型以肝硬化、肝脾大等门静脉高压表现明显, 混合型以肝损伤更为明显<sup>[5-6]</sup>。肝活检是诊断 CHF 的金标准。CHF 导致 NLF 极少报道, 早期诊断、尽早肝移植治疗, 有助于改善患儿预后<sup>[7]</sup>。

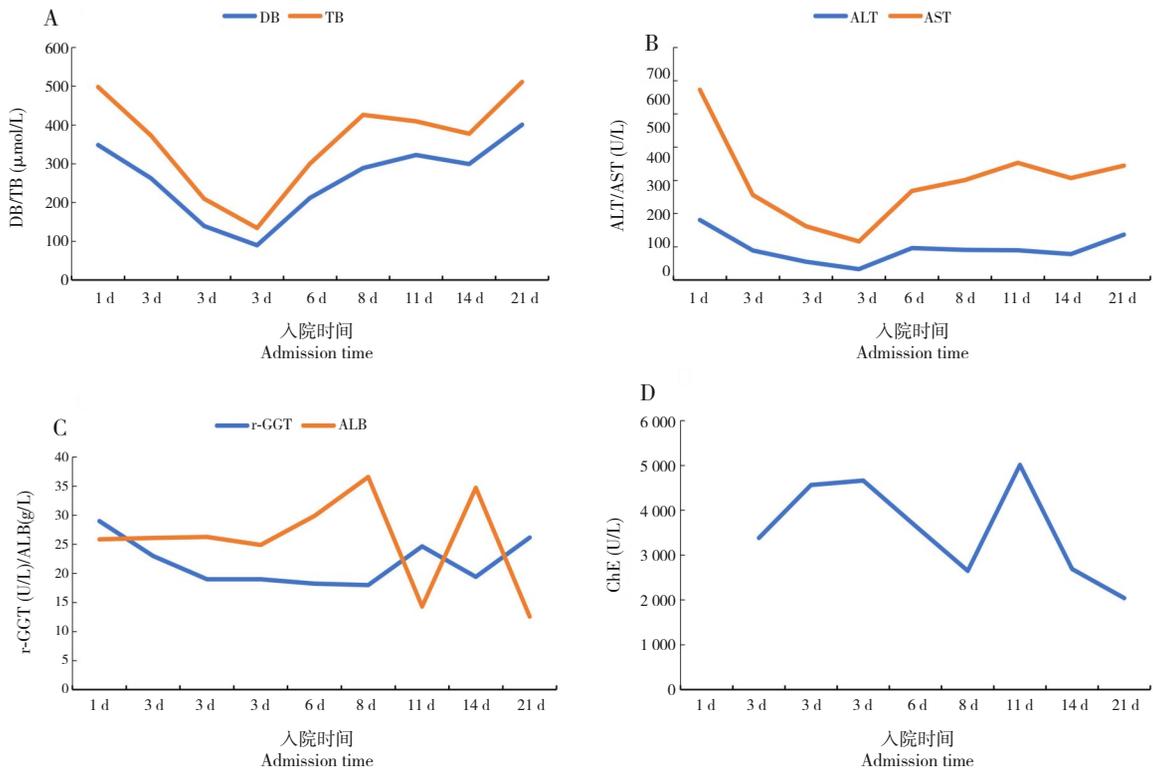
## 2 病例介绍

现病史: 患儿男, 28 d, 因发现皮肤黄染 20 d 伴腹胀 15 d 收入复旦大学附属儿科医院新生儿重症监护病房。患儿因“胎膜早破 26 h、胎儿宫内窘迫”剖宫产娩出, 羊水清, 胎盘、脐带正常, 系第 1 胎第 1 产, 孕 38<sup>+</sup>周, 出生体重 3 000 g, Apgar 评分 1 min、5 min、10 min 均为 10 分。生后 2 周因“发现皮肤黄染 6 d 伴腹胀”入住出生医院 1 周。入院后实验室检查示 C 反应蛋白升高, 血小板明显降低, 总胆红素明显升高 (直接胆红素升高为主), 谷丙转氨酶和谷草转氨酶明显升高, 凝血功能明显异常。腹水常规、生化、培养及抗酸染色检查未见明显异常。腹部 B 超提示肝大、胆囊壁水肿、腹水; 腹部增强 CT 示双侧支气管肺炎、双侧胸腔少量积液、肝稍大、大量腹水, 下腔静脉显示与腹主动脉横径基本一致, 肝左静脉显示欠清。血培养和尿培养均阴性。血串联质谱未见明显异常。予鼻导管吸氧, 禁食补液, 先后予哌拉西林他唑巴坦、万古霉素、美罗培南、氟康唑、米卡芬净抗感染, 静脉注射免疫球蛋白 (intravenous

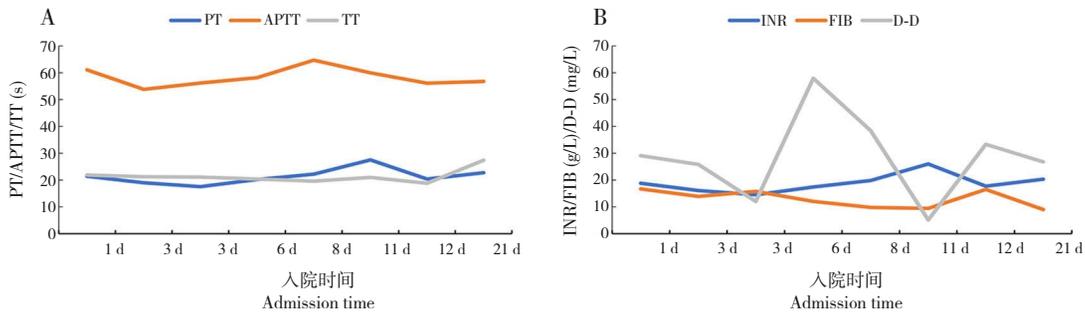
immunoglobulin, IVIG) 免疫支持, 保肝、输注血制品等支持治疗, 患儿病情无好转, 家长为进一步诊治就诊我院。母亲自然受孕, 规律产检。父母既往身体健康, 非近亲结婚, 否认家族性相关疾病史, 父母肝肾功能及肝肾 B 超未见明显异常。

入院体格检查: 体温 36.8℃, 心率 144 次/min, 呼吸 48 次/min, 血压 74/40 mmHg, 腹围 42 cm, 体重 4.5 kg。足月儿貌, 神志清, 精神反应尚可。全身皮肤重度黄染, 四肢穿刺部位皮肤淤青, 全身散在皮下出血点, 未见明显皮疹。前囟平软, 巩膜黄染, 口周无发绀。颈软无抵抗。鼻导管吸氧中, 呼吸平稳, 三凹征阴性, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音。心律齐, 心音有力, 未闻及病理性杂音。腹部膨隆, 可见腹壁静脉曲张, 移动性浊音阳性, 肝脾触诊不满意, 肠鸣音减弱。阴茎水肿, 阴囊肿胀, 透光试验阳性。四肢肌力、肌张力正常。原始反射可引出。毛细血管充盈时间 2 s。

肝脏本身相关检查: 肝功能检查示胆红素及转氨酶明显升高, 呈现胆酶分离现象。凝血功能异常。肝功能和凝血功能检查结果分别见图 1、图 2。血栓弹力图显示纤维蛋白原低, 低血小板或功能不良。凝血因子全套示凝血因子活性偏低。腹部 B 超示肝大 (肋下长 40 mm, 剑突下长 40 mm, 回声中等偏低、增密)、肝弥漫性改变 (建议除外代谢性疾病)。肝脏剪切波流速明显增高 [剪切波中位数为 3.97 m/s (>2.4 m/s 即提示门静脉高压)] 门静脉呈负向波伴流速减慢 (门静脉高压可能)、肝静脉细。大量腹水 (肝前探及无回声区平段 8.5 mm, 腹腔内探及无回声区平段 67.8 mm), 内液混, 内见条状物。肝脏 MRI 平扫示肝脏左叶饱满。肝脏 T<sub>2</sub>WI 信号减低。右后叶下段见类圆形 T<sub>2</sub>WI 高信号影, 大小约 6 mm × 8 mm。肝内门静脉周围见条片状 T<sub>1</sub>WI 低、T<sub>2</sub>WI 高信号。肝脏 MRI 平扫检查结论: 肝脏信号异常, 肝内门静脉周围水肿, 腹腔大量积液。



**图 1 患儿入院后肝功能变化趋势** A: TB 和 DB 变化趋势, 入院第 3 天行换血治疗后下降, 但迅速回升。B: ALT 和 AST 变化趋势, 入院第 3 天换血后下降明显, 但迅速回升。C: r-GGT 未见明显升高; ALB 降低, 输注白蛋白后升高, 但迅速下降; 换血对 r-GGT 及 ALB 影响不大。D: ChE 降低。[TB] 总胆红素 (参考值: 3.4~17.1  $\mu\text{mol/L}$ ); [DB] 直接胆红素 (参考值: 0~6.0  $\mu\text{mol/L}$ ); [ALT] 谷丙转氨酶 (参考值: 8~71 U/L); [AST] 谷草转氨酶 (参考值: 21~80 U/L); [ALB] 白蛋白 (参考值: 35~50 g/L); [r-GGT] 谷氨酰转肽酶 (参考值: 9~150 U/L); [ChE] 胆碱酯酶 (参考值: 5 300~11 300 U/L)。



**图 2 患儿入院后凝血功能变化趋势** A: PT、APTT、TT 均有延长, 但入院第 3 天换血治疗对其影响甚微。B: INR 升高, FIB 下降, D-D 升高, 入院第 3 天换血治疗使 INR、FIB、D-D 均有所下降。[PT] 凝血酶原时间 (参考值: 11.0~14.5 s); [APTT] 活化部分凝血活酶时间 (参考值: 26.0~40.0 s); [TT] 凝血酶时间 (参考值: 14~21 s); [INR] 国际标准化比值 (参考值: 0.8~1.2); [FIB] 纤维蛋白原 (参考值: 2.0~4.0 g/L); [D-D]: D-二聚体 (参考值: 0~0.5 mg/L)。

感染相关检查: 血常规示白细胞  $20.8 \times 10^9/\text{L}$  (参考值:  $10 \times 10^9/\text{L} \sim 24 \times 10^9/\text{L}$ ), 血小板  $23 \times 10^9/\text{L}$  (参考值:  $100 \times 10^9/\text{L} \sim 400 \times 10^9/\text{L}$ ), 血红蛋白 108 g/L (参考值: 150~230 g/L), C 反应蛋白 19 mg/L (参考值: <8 mg/L), 降钙素原 3.07 ng/mL (参考值: <0.1 ng/mL)。血 TORCH 抗体系列 [巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 抗体、风疹病毒抗体、弓形虫抗体、单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 抗体、细小病毒 B-19 抗体] 及

CMV DNA、HSV-1 DNA、HSV-2 DNA 检测均阴性。血培养、血宏基因组二代测序 (DNA+RNA)、G 试验、内毒素、尿培养、尿粪真菌荧光、大便肠道病毒、肝炎病毒 (乙肝、丙肝)、梅毒及艾滋病筛查均阴性。腹水常规示外观黄色清亮, 细胞总数  $300 \times 10^6/\text{L}$ , 白细胞总数  $12 \times 10^6/\text{L}$ , 单个核细胞百分比 0.9; 腹水生化检查示蛋白 15.5 g/L, 葡萄糖 2.6 mmol/L, 氯 106 mmol/L, 白蛋白 14.3 g/L, 腹水培养阴性。脑脊液常规、生化、培养均正常。

肿瘤相关检查：甲胎蛋白 $>121\ 000\ \text{ng/mL}$ （参考值： $<16\ 400\ \text{ng/mL}$ ），铁蛋白 $>2\ 000\ \text{ng/mL}$ （参考值： $26.08\sim 287.6\ \text{ng/mL}$ ），神经元特异性烯醇化酶及癌胚抗原、绒毛膜促性腺激素 $\beta$ 、24 h 尿香草基杏仁酸均阴性；腹水肿瘤细胞检测阴性。

免疫相关检查：新生儿 Coombs' 试验、CD 系列、免疫球蛋白、自身抗体均未见异常。肝脏铁沉积成像示肝脏未见明显铁沉积征象。唇腺活检病理未见铁沉积。胰腺组织免疫组化未检测到补体 C5b-9 复合物表达。

遗传代谢相关检查：血串联质谱检测示酪氨酸偏高，考虑代谢异常或继发改变可能，酪氨酸血症不能除外，复查后示正常。尿有机酸未见异常。葡萄糖 6-磷酸脱氢酶、血氨、铜蓝蛋白未见异常。双眼底结构未见明显异常，未见明显 K-F 环及后胚胎环。外院进行的家系全外显子组测序（whole-exome sequencing, WES），以及我院进行的父母血及患儿肝组织 WES 均未发现可以解释患儿 NLF 的基因变异。

其他检查：腹水淀粉酶正常；腹水乳糜试验阴性。肾功能检查示尿素氮  $6.91\ \text{mmol/L}$ （参考值： $0.8\sim 5.3\ \text{mmol/L}$ ），肌酐  $32\ \mu\text{mol/L}$ （参考值： $13\sim 33\ \mu\text{mol/L}$ ）。电解质及血气分析大致正常。甲状腺功能检查示三碘甲腺原氨酸  $0.9\ \text{nmol/L}$ （参考值： $1.08\sim 3.38\ \text{nmol/L}$ ），甲状腺素  $68.51\ \text{nmol/L}$ （参考值： $57.92\sim 198.2\ \text{nmol/L}$ ），游离三碘甲腺原氨酸

$1.85\ \text{pmol/L}$ （参考值： $2.73\sim 8.6\ \text{pmol/L}$ ），游离甲状腺素  $5.79\ \text{pmol/L}$ （参考值： $6.44\sim 29.6\ \text{pmol/L}$ ），促甲状腺刺激激素  $0.51\ \text{mIU/L}$ （参考值： $0.25\sim 7.31\ \text{mIU/L}$ ）。腹部 B 超示脾大（肋间厚  $19\ \text{mm}$ ，肋下长  $30\ \text{mm}$ ）。空腹胆囊充盈欠佳，伴胆囊壁水肿增厚。双侧阴囊内少量积液，伴双侧阴囊壁水肿增厚。双肾、双侧睾丸、双侧附睾区、双侧输尿管、双侧髋关节、头颅超声未见明显异常。视频脑电图提示轻度异常。心脏彩超提示卵圆孔未闭（ $3.1\ \text{mm}$ ）。尸体解剖肝组织病理：肝纤维化伴胆汁淤积，胆小管增生及少量淋巴细胞浸润，提示 CHF。

### 3 多学科诊疗

#### 3.1 新生儿重症监护病房初诊

该患儿起病早，生后 1 周起病，以皮肤黄染、腹胀为首发症状，肝功能进行性加重，全身皮肤巩膜黄染，四肢穿刺部位皮肤淤青，全身散在皮下出血点，腹膨隆，可见腹壁静脉曲张。B 超提示肝脾大、肝硬化、门静脉高压、大量腹水，血生化检查提示严重肝功能异常，胆汁淤积、凝血功能障碍，考虑 NLF。NLF 的鉴别诊断思路见图 3。患儿起病早，病情进展快，病因不明，根据目前临床表现、体格检查、实验室及影像学结果初步考虑先天遗传代谢性疾病或 GALD 可能性大，需继续完善其他相关检查以明确病因。

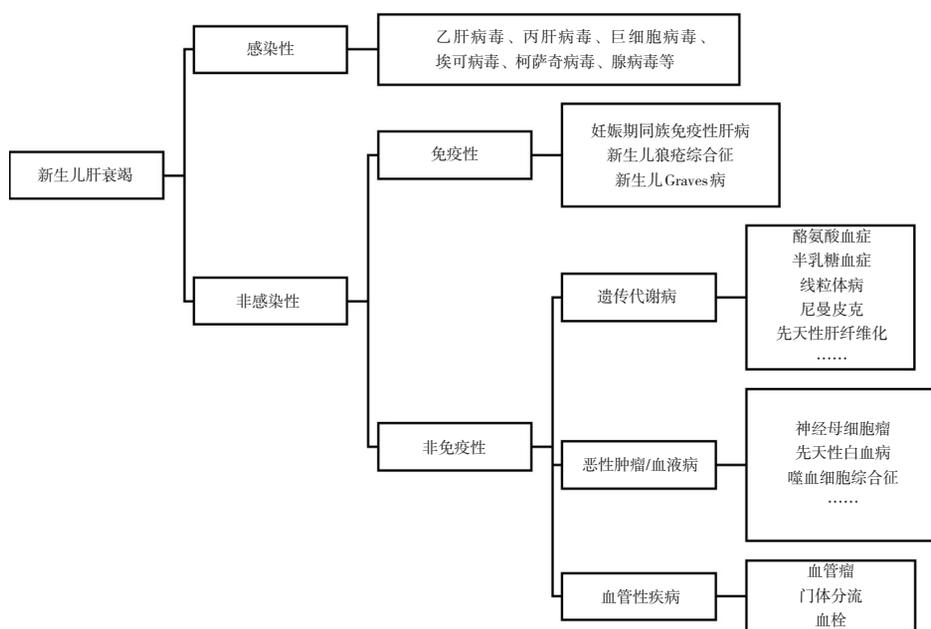


图 3 新生儿肝衰竭鉴别诊断思路

### 3.2 肝病科会诊

该患儿NLF诊断明确。新生儿期NLF主要以GALD、病毒感染、遗传代谢病为主。GALD宫内即可起病，特征性表现为肝外非网状内皮系统铁沉积，产前常有胎儿水肿、宫内生长受限、羊水过少等病史<sup>[8]</sup>。高水平的补体C5b-9复合物免疫染色为该病的特征性表现<sup>[9]</sup>。但该患儿产前病史无异常，肝脏MRI未见铁沉积，IVIG及换血治疗后无明显好转，建议行唇腺活检及肝活检辅助诊断。患儿符合肝活检适应证，但其血小板极低，凝血功能障碍，无肝活检条件。导致NLF的常见病毒包括HSV、CMV、肠道病毒、腺病毒以及细小病毒等，多由母亲在出生时或出生后传染给新生儿，常在生后1~2周出现症状<sup>[10]</sup>。但该患儿母亲孕期无病毒感染病史，入院后TORCH抗体及DNA检查均阴性，血宏基因组二代测序、大便肠道病毒、肝炎病毒、梅毒及艾滋病筛查均阴性，因此，不支持感染所致的NLF。此外，患儿肝脏B超及MRI平扫未提示血栓，不考虑血栓性疾病导致门静脉高压，也不支持肝血管畸形、肝脏占位所致的NLF。可进一步追问母亲自身免疫性疾病史，完善肿瘤标志物、自身抗体等检查，以除外遗传代谢病、肿瘤性疾病和自身免疫性疾病。患儿肝衰竭失代偿，预后差，年龄小肝移植风险大，且病因不明，肝移植效果不明确。

### 3.3 内分泌遗传代谢科会诊

该患儿起病早，以肝脏受累为主，其他系统受累不明显。新生儿期半乳糖血症、酪氨酸血症I型是引起NLF的较为常见遗传性代谢疾病<sup>[11-12]</sup>。半乳糖血症是半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶缺乏导致，主要是以半乳糖-1-磷酸的形式在各个器官中累积而造成损害，尤其在肝、肾和眼睛中，通常在生后1周内起病，可出现黄疸、呕吐、体重减轻、喂养困难、嗜睡、腹泻、败血症、白内障、肝大、肝衰竭和肾小管功能障碍。检测红细胞半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶活性降低和半乳糖-1-磷酸盐水平增加可诊断<sup>[11]</sup>。该患儿存在黄疸、肝大、肝衰竭，但无呕吐、体重减轻、喂养困难、白内障、肾功能不全等表现，故不考虑该病。酪氨酸血症是一种由酪氨酸氨基酸代谢酶缺乏引起的常染色体隐性遗传病，酪氨酸血症I型（肝肾型）是因缺乏富马酰乙酰乙酸羟化酶，导致肝、肾和大脑受到损害。患儿常表现为躁动、恶心、呕吐、黄疸、生长迟缓、肝大、电解质紊乱、代谢性酸中毒、肾小管功能不全、NLF。疑似该病的新生儿尿液中

琥珀酰丙酮升高；可通过检测淋巴细胞、红细胞或肝组织中富马酰乙酰乙酸羟化酶活性或遗传学诊断<sup>[12]</sup>。患儿无烦躁、电解质紊乱、代谢性酸中毒、肾小管功能不全等表现，但血串联质谱检测示酪氨酸偏高，考虑代谢异常或继发改变可能，酪氨酸血症不能除外，尿有机酸未见异常，予以尝试低酪氨酸奶粉喂养，患儿无好转，且复查血串联质谱正常，故酪氨酸血症暂不支持。外院家系WES未检测到可以解释患儿NLF的致病变异，不支持常见遗传代谢疾病所致的NLF。患儿存在甲状腺功能减退，考虑与NLF有关，建议加用左甲状腺素钠片25 μg，每天1次，晨起口服。

### 3.4 分子诊断中心会诊

遗传学检测是明确NLF病因的重要手段之一。外周血基因检测是通过裂解红细胞，富集白细胞，取白细胞的细胞核成分扩增得到受检者的遗传信息进行测序和分析。成熟红细胞中没有细胞核成分，没有DNA，不对基因检测产生影响。白细胞的细胞核当中含有较多的DNA，所以当输入血液制品的成分中有白细胞则可能对检测产生影响。绝大多数的供血者细胞在受血者体内能生存数周，因此近期输血或移植可能影响基因检测结果，最好采集组织代替外周血进行基因检测<sup>[13]</sup>。该患儿外院WES结果未发现可以解释NLF的基因异常。考虑患儿基因检测系反复输注血制品后完成，可能会影响其结果，必要时进行相关组织样本遗传学检测，以协助明确病因。

### 3.5 新生儿外科会诊

患儿存在NLF，肝胰脏未见铁沉积，不能完全排除GALD，建议行唇腺活检。对于大量腹水，予放置腹腔引流管间断抽液减轻腹腔压力，送检腹水明确性质。

### 3.6 影像科会诊

该患儿外院及我院MRI均提示肝脏右后叶约6 mm × 8 mm左右小占位可能，无进展，且目前评估肿瘤标志物及腹水肿瘤细胞检测阴性，考虑肿瘤可能性小。患儿生后1周起病，进展快，肝胰脏无铁沉积，但铁沉积阴性不能排除GALD，同意行唇腺活检辅助诊断。患儿外院腹部CT示肝左静脉显示欠清，我院腹部B超示肝静脉细，必要时可行肝脏血管造影了解肝静脉情况，明确是否存在血栓，但此项操作为有创操作，患儿存在凝血功能障碍，血小板极低，大量腹水，有造影剂外漏风险，需与家属详细沟通风险，建议随访肝门静脉B超，完善肝脏三维重建。

### 3.7 血液科会诊

患儿起病早，病情进展快，血液系统以血小板减少，凝血功能异常为主要表现，结合其黄疸、肝脾大、腹水等临床表现及肝功能进行性恶化，无白细胞异常增高，无皮肤损害及淋巴结肿大等，考虑其血小板减少与凝血功能异常，可能为 NLF 继发血小板及凝血因子消耗所致，暂不支持血液系统肿瘤，必要时可行骨髓穿刺协助诊断，但该患儿目前凝血功能极差，无骨髓穿刺条件。

### 3.8 病理科会诊

肝活检是明确 NLF 病因的金标准。CHF 特征性病理特点为：(1) 肝小叶汇管区周围弥漫纤维化，中央静脉仍位于肝小叶的中央，肝小叶微循环保持不变；(2) 汇管区纤维间隔内可见小胆管增生，内含有许多形态各异的胆管，即胆管板畸形，这是先天性肝纤维化特有的形态；(3) 肝细胞板排列大致正常，炎症表现不明显或很轻，一般无肝细胞结节性再生<sup>[14]</sup>。患儿尸体解剖报告示肝纤维化伴胆汁淤积，胆小管增生及少量淋巴细胞浸润(图4~5)，提示 CHF。儿童 CHF 中门静脉高压型和混合型较常见，门静脉高压型以肝硬化、肝脾大等门静脉高压表现明显，混合型以肝损伤更为明显<sup>[5-6]</sup>。



图4 尸体解剖时肝脏 肝脏呈墨绿色(白色箭头)。

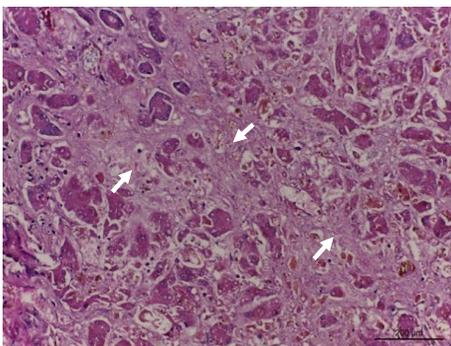


图5 肝脏病理切片 苏木精-伊红染色下(20倍镜)可见较多纤维组织分隔肝细胞(白色箭头)。

### 3.9 新生儿重症监护病房诊断思路总结

该患儿以不明原因 NLF 入院，入院立即予抗感染，间断腹腔抽液，换血疗法，补充 IVIG、白蛋白、血浆、血小板、红细胞等对症支持治疗。患儿入院后血培养、血宏基因组二代测序、TORCH 抗体及 DNA、G 试验、内毒素、尿培养、尿粪真菌荧光、大便肠道病毒、肝炎病毒、梅毒、艾滋病、腹水培养等检查均阴性，不支持感染性疾病诊断。IVIG 及换血治疗后患儿无明显好转，肝脏 MRI 及唇腺活检均未见铁沉积，胰腺组织免疫组化未检测到补体 C5b-9 复合物表达，不支持 GALD 诊断。腹水肿瘤细胞、肿瘤标志物、自身抗体检测均未见明显异常，不支持恶性肿瘤、免疫性疾病(GALD 除外)诊断。大脏器 B 超及门脉血管超声未见明显结构异常，不支持血管性疾病诊断。血串联质谱提示酪氨酸偏高，考虑酪氨酸血症不能除外，予酪氨酸血症奶粉喂养病情无改善，复查血串联质谱正常，尿串联质谱未见明显异常，外周血 WES 及肝组织 WES 均未发现可以解释患儿 NLF 的基因变异，不支持遗传代谢病诊断。患儿年龄小，肝移植风险大，病因不明者肝移植效果不明确，预后差，家属经慎重考虑后放弃治疗出院行临终关怀。患儿最终尸体解剖肝组织病理检查提示 CHF。

## 4 病例住院经过及转归

患儿存在 NLF、大量腹水等，入院即予氨苄西林舒巴坦钠联合头孢吡肟抗感染，限液利尿，监测膀胱内压及腹围，放置腹腔引流管间断放腹水，第 2 天输注 IVIG 1 g/kg、白蛋白 1 g/kg、血浆 10 mL/kg、血小板 20 mL/kg 等对症治疗，第 3 天子全血 500 mL 换血疗法，换血后胆红素下降明显但迅速回升，血小板无上升，入院第 6 天组织科内初步讨论，入院第 12 天组织多学科会诊(肝病科、内分泌遗传代谢科、分子诊断中心、病理科、血液科、影像科、新生儿外科等)，经积极对症治疗，患儿临床无明显好转，病因仍不明，年龄小肝移植风险大且效果不明确，入院第 24 天家属经慎重考虑后放弃治疗出院行临终关怀。出院后第 8 天(日龄 58 d)患儿死亡。

## 5 小结

NLF 病因极其复杂，本例患儿以皮肤黄染、腹

胀起病，病情进展迅速，经多学科诊疗，最终尸体解剖肝组织病理检查提示 CHF。CHF 与一系列遗传性及非遗传性疾病伴发，累及多器官<sup>[15]</sup>。既往研究提示大多数检测到与遗传性疾病伴发的 CHF 病例是由 *PKHD1* 基因突变导致的遗传性相关胆管病，最常见于常染色体隐性遗传性多囊肾，也常伴发于 Meckel 综合征、Caroli 病、口面指综合征、COACH 综合征、Joubert 综合征和 Bardet-Biedl 综合征等<sup>[16-17]</sup>。在肝脏中，*PKHD1* 基因变异会导致胆管微小错构瘤形成以及胆管节段性扩张，伴进行性门脉纤维化，临床上导致相关的门静脉高压<sup>[18]</sup>。该患儿肝组织病理检查提示 CHF，但存在以下问题：（1）患儿以肝脏受累为主，但无肾脏及其他系统异常，家系 WES 也未发现可以解释患儿 CHF、NLF 的相关基因变异；（2）患儿未进行线粒体相关基因检测，不能完全除外线粒体功能障碍所致的 NLF；（3）患儿起病早，进展快，可能为严重的 CHF，鉴于 CHF 导致新生儿 NLF 罕见，今后需对 CHF 病例的转归及其致病基因进一步研究。

作者贡献声明：陆效笑负责文章初稿写作及修改；王欢欢负责文章修改及审核；陆怡全程参与诊疗，提供诊疗思路；杨琳参与外院基因分析及我院肝组织全外显子组基因分析；马阳阳进行尸体解剖及提供病理诊断。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- Ciocca M, Álvarez F. Neonatal acute liver failure: a diagnosis challenge[J]. Arch Argent Pediatr, 2017, 115(2): 175-180. PMID: 28318185. DOI: 10.5546/aap.2017.eng.175.
- Kerr DN, Harrison CV, Sherlock S, et al. Congenital hepatic fibrosis[J]. Q J Med, 1961, 30: 91-117. PMID: 13752660.
- Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF) [J]. Pediatr Radiol, 2009, 39(2): 100-111. PMID: 19089418. PMID: PMC2918426. DOI: 10.1007/s00247-008-1064-x.
- Veigel MC, Prescott-Focht J, Rodriguez MG, et al. Fibropolycystic liver disease in children[J]. Pediatr Radiol, 2009, 39(4): 317-327. PMID: 19083218. DOI: 10.1007/s00247-008-1070-z.
- Arnon R, Rosenberg HK, Suchy FJ. Caroli Disease, Caroli Syndrome, and Congenital Hepatic Fibrosis[M]//Murray KF, Larson AM. Fibrocystic Diseases of the Liver. Totowa, NJ: Humana Press, 2010: 331-358.
- 吴欣, 杜霄壤, 丁金芳, 等. 儿童先天性肝纤维化临床分型及特征 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 335-339. PMID: 27097579. PMID: PMC7390078. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.04.011.
- Antala S, Whitehead B, Godown J, et al. Neonates with acute liver failure have higher overall mortality but similar posttransplant outcomes as older infants[J]. Liver Transp, 2023, 29(1): 5-14. PMID: 35751574. PMID: PMC9790045. DOI: 10.1002/lt.26537.
- Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2013, 3(4): 313-320. PMID: 25755519. PMID: PMC3940210. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.10.004.
- Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, et al. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade[J]. Hepatology, 2010, 51(6): 2061-2068. PMID: 20512994. DOI: 10.1002/hep.23581.
- Bersani I, Auriti C, Piersigilli F, et al. Neonatal acute liver failure due to enteroviruses: a 14 years single NICU experience[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(15): 2576-2580. PMID: 30513031. DOI: 10.1080/14767058.2018.1555806.
- Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, et al. Hereditary galactosemia[J]. Metabolism, 2018, 83: 188-196. PMID: 29409891. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.01.025.
- Aktuglu-Zeybek AC, Kiykim E, Cansever MS. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 959: 157-172. PMID: 28755194. DOI: 10.1007/978-3-319-55780-9\_15.
- 王剑, 顾卫红, 黄辉, 等. 遗传病二代测序临床检测全流程规范化共识探讨 (1) ——遗传检测前流程[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 334-338. PMID: 32128754. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.019.
- 冯茂森, 马文斌, 汤善宏, 等. 先天性肝纤维化的发病机制及诊治现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(3): 553-557. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.035.
- Zhu B, Du Z, Wang Z, et al. Congenital hepatic fibrosis in children and adults: clinical manifestations, management, and outcome: case series and literature review[J]. Gastroenterol Res Pract, 2020, 21(4): 8284274. PMID: 32382272. PMID: PMC7191434. DOI: 10.1155/2020/8284274.
- Shorbagi A, Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: a review of the literature[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(6): 683-690. PMID: 20135715. PMID: PMC2817055. DOI: 10.3748/wjg.v16.i6.683.
- Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2009, 151C(4): 296-306. PMID: 19876928. PMID: PMC2919058. DOI: 10.1002/ajmg.c.30225.
- Locatelli L, Cadamuro M, Spirli C, et al. Macrophage recruitment by fibrocystin-defective biliary epithelial cells promotes portal fibrosis in congenital hepatic fibrosis[J]. Hepatology, 2016, 63(3): 965-982. PMID: 26645994. PMID: PMC4764460. DOI: 10.1002/hep.28382.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)