

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211129.1023.004.html\(2021-11-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211129.1023.004.html(2021-11-29))

## Crigler-Najjar 综合征 II 型 2 例报道并文献复习\*

杨景晖<sup>1,2</sup>, 杨婷婷<sup>1,3</sup>, 李媛<sup>1,2△</sup>

(1. 云南省第一人民医院儿科, 昆明 650032; 2. 昆明理工大学附属医院, 昆明 650032;

3. 昆明理工大学医学院, 昆明 650500)

**[摘要]** **目的** 确定 2 例黄疸患儿的病因及基因突变类型。**方法** 根据黄疸诊疗思路确定 2 例患儿均为先天性高间接胆红素血症, 分别采集 2 例患儿及其父母的外周血, 针对尿甘二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 基因进行 DNA 测序。**结果** UGT1A1 基因分析结果显示, 患儿 1 存在 c. 1456T>G(Y486D) 纯合突变, 患儿 2 存在 c. 1456T>G(Y486D)、c. 1268T>G p. (Leu423\*) 双重杂合突变, c. 1268T>G 为未报道的基因突变位点。**结论** 患儿 1、2 均确诊为 Crigler-Najjar 综合征(CNS) II 型。

**[关键词]** Crigler-Najjar 综合征; UGT1A1 基因; 基因突变; 黄疸; 儿童; 病例报道**[中图分类号]** R725.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0760-04

## Two case reports of Crigler-Najjar syndrome type II and literature review\*

YANG Jinghui<sup>1,2</sup>, YANG Tingting<sup>1,3</sup>, LI Yuan<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. College of medicine, Kunming University of Science

and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** **Objective** To determine the etiology and type of gene mutation in two children with jaundice. **Methods** According to the idea of jaundice diagnosis and treatment, the two cases were both diagnosed as congenital hyperindirect bilirubinemia. Peripheral blood samples of the two children and their parents be collected respectively, and DNA sequencing was performed on the urinary glyceride diphosphate glucuronidase (UGT1A1) gene. **Results** The analysis of UGT1A1 gene in the two children found that the first case had homozygous mutation of c. 1456T>G(Y486D), while the second case had a complex heterozygous mutation of c. 1456T>G(Y486D) and c. 1268T>G, p. (Leu423\*) which had not been reported. **Conclusion** The two children both were diagnosed with Crigler-Najjar syndrome (CNS) type II.

**[Key words]** Crigler-Najjar syndrome; UGT1A1 gene; gene mutation; jaundice; child; case report

在我国黄疸患儿中, Crigler-Najjar 综合征 (Crigler-Najjar syndrome, CNS) 属于较难诊断的疾病。由于临床医师对该疾病认识不足, 常将其误诊为肝细胞性黄疸、溶血性黄疸、母乳性黄疸而进行反复、广泛检查, 这给患儿本身带来不必要的负担, 故在临床中对该疾病给予准确、及时的诊断尤为重要, 本文总结 2 例 CNS 患儿诊治经过, 现报道如下。

## 1 临床资料

病例 1, 患儿, 女, 1 岁 8 个月, 因“反复皮肤黄染 1 年 7 个月余”就诊于本院。患儿自生后 1 个月起, 因反复出现巩膜、皮肤黄染多次就医, 诊断不详, 予“光

疗、清蛋白”等治疗后黄疸可消退。患儿系拉祜族, 出生史、喂养史及预防接种史无特殊, 生长发育正常。家族中无类似病例, 父母否认近亲结婚, 否认传染病史及传染病接触史。入院查体: 体重 12 kg, 一般情况好, 神志清楚, 营养良好, 发育正常, 智力正常, 巩膜及全身皮肤中度黄染, 心肺腹查体未见异常, 神经系统查体无异常。

入院后辅助检查: 红细胞计数、血红蛋白、网织红细胞计数正常, 红细胞形态无异常。血清铁蛋白、铜蓝蛋白正常, 二便常规、肾功能正常, 总胆红素 (TBil) 173.6 μmol/L, 直接胆红素 (DBil) 7.0 μmol/L, 间接

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81860281); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202105AC160030); 云南省高层次卫生计生技术人才培养经费资助项目(D-2017054); 云南省卫生计生研究项目(2018NS234); 云南省临床医学中心开放项目(2020LCZXKF-XY10)。

作者简介: 杨景晖(1978—), 副主任医师, 博士, 主要从事新生儿疾病和病毒学研究。△ 通信作者, E-mail: lyuan6511@163.com。

胆红素 (IBil) 166.6  $\mu\text{mol/L}$ , 总蛋白、清蛋白、谷氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶正常。弓形体抗体、风疹病毒抗体、单纯疱疹病毒抗体、巨细胞病毒抗体、EB 病毒抗体及梅毒螺旋体抗体均阴性, 肝炎病毒标志物阴性, 自身免疫性肝病抗体阴性, Coomb's 实验阴性, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性正常, 血红蛋白电泳正常, 尿有机酸分析正常, 血串联质谱和尿气相色谱检查正常, 腹部彩超无异常。

治疗情况及复查结果: 苯巴比妥 (每日 4 mg/kg, 7 d) 治疗后, 复查 TBil 113.9  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 8.4  $\mu\text{mol/L}$ , IBil 105.5  $\mu\text{mol/L}$ 。

病例 2, 患儿, 男, 2 岁 8 个月, 因“反复皮肤黄染 2 年 8 个月余”就诊于本院。患儿自生后 6 d 起出现皮肤黄染, 反复因上呼吸道感染后皮肤黄染加重就诊, 诊断不明。患儿系汉族, 出生史、喂养史及预防接种史无特殊, 生长发育正常。家族中无类似病例, 父母否认近亲结婚, 否认传染病史及传染病接触史。入院查体: 体重 17 kg, 神志清楚, 营养良好, 发育正常, 智力正常, 巩膜、全身皮肤中度黄染, 心肺腹查体未见异常, 神经系统查体无异常。

入院后辅助检查: 红细胞计数、血红蛋白、网织红细胞计数正常, 二便常规、肾功能正常, TBil 134.1  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 11.3  $\mu\text{mol/L}$ , IBil 122.8  $\mu\text{mol/L}$ , 总蛋白、清蛋白、谷氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶正常, 肝炎病毒标志物阴性, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶正常, Coomb's 实验阴性, 尿有机酸分析、血串联质谱及尿气相色谱检测正常, 上腹部超声无异常。患儿父母肝功能检查肝功能正常。

治疗情况及复查结果: 苯巴比妥 (每日 5 mg/kg, 连用 10 d) 治疗后, TBil 61.3  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 15.7  $\mu\text{mol/L}$ , IBil 45.6  $\mu\text{mol/L}$ 。

经医院伦理委员会批准, 患儿家长签署知情同意后, 采集第 1 例患儿及其母亲、第 2 例患儿及其父母外周血各 3 mL, 送昆明金域医学检验所, 应用过柱法提取 DNA, 参照文献 [1] 针对 UGT1A1 基因进行 DNA 测序。基因检测结果: 第 1 例患儿存在 UGT1A1 基因 c. 1456T>G, p. (Tyr486Asp) 纯合突变, 母亲为 c. 1456T>G 杂合突变。第 2 例患儿存在 UGT1A1 基因复合杂合突变: c. 1268T>G, p. (Leu423\*) 及 c. 1456T>G, p. (Tyr486Asp), 其中 c. 1456T>G 突变基因来自母亲, c. 1268T>G 突变基因来自父亲。

## 2 讨论

2 例幼儿为慢性病程, 生后反复出现皮肤、巩膜黄染, 口服苯巴比妥治疗后黄疸可消退。查体无其他阳性体征。实验室检查肝功能的 IBil 升高, 谷氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、清蛋白、总蛋白正常, 嗜肝病毒标志物及肝脏影像学检查无异常, 无红细胞破坏增多及代偿性增生的证据, Coomb's 实验阴性, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性、血红蛋白电泳正常, 尿

有机酸分析、血串联质谱和尿气相色谱检查正常。

IBil 增高为主的黄疸需考虑溶血性黄疸、肝炎后高胆红素血症和先天性高 IBil 血症。本次报道的两例患儿分别于生后 6 d、1 个月起病, 无肝炎病史及家族史, 实验室检查均不支持溶血性黄疸、肝炎后高胆红素血症, 需高度考虑先天性高 IBil 血症。先天性高 IBil 血症主要有 Gilbert 综合征 (Gilbert syndrome, GS)、CNS。二者有共同的分子遗传学基础, 其发生机制是 UGT1A1 基因突变导致 UGT1A1 活性降低或缺乏<sup>[2]</sup>, 临床上都表现为慢性、反复发作性黄疸, 实验室检查均为高 IBil 血症。仅依靠临床症状及实验室检查难以鉴别, 需通过 UGT1A1 基因突变的不同类型鉴别 GS 与 CNS。

CNS 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 发病率不及百万分之一<sup>[3]</sup>。CNS 分为两种类型: CNS I 型 UGT1A1 活性完全丧失, 胆红素水平通常为 20~50 mg/dL<sup>[4]</sup>。新生儿期间 IBil 水平每天增加 3~6 mg/dL, 并在 5~14 d 达到神经学危险水平, 如果未在 14 d 内进行高质量的光疗, 血液胆红素水平升高会导致不可逆的神经系统损害<sup>[5]</sup>, 特别是在持续的胆红素水平超过 20 mg/dL 或胆红素与清蛋白之比 > 0.7 的情况<sup>[6]</sup>。CNS II 型 UGT1A1 活性部分丧失, UGT1A1 活性低于正常 20%, 胆红素水平通常低于 20 mg/dL<sup>[4,7]</sup>, 一般没有胆红素导致的神经系统损害, 若未及时确诊或积极治疗, 在饥饿、感染、疲劳等诱因情况下, 仍有发生神经系统损伤的风险。临床上将 CNS I 型与 CNS II 型区分的一种方法是通过苯巴比妥实验。苯巴比妥治疗后, CNS II 型患儿的血清未结合胆红素水平可降低 30%<sup>[8]</sup>, 而 CNS I 型通常没有任何反应。GS 患儿的 UGT1A1 活性达到健康对照组的 10%~35%, 胆红素水平维持在 6 mg/dL 以下<sup>[6]</sup>。CNS II 型与 CNS I 型和 GS 的区别很重要, 因为这些患儿之间的治疗和预后不同。本次报道的两例患儿未治疗时胆红素值 > 6 mg/dL, 苯巴比妥治疗后胆红素水平明显降低, 故高度考虑 CNS II 型。

迄今 UGT1A1 基因突变有 163 例报道<sup>[9]</sup>。在中国, p. G71R 及 p. Y486D 是最常见的 UGT1A1 基因突变类型<sup>[10]</sup>。既往有报道显示 CNS II 型以复合杂合突变多见, 主要基因型为 G71R 和 Y486D 突变, 以亚洲地区报道最多。也有研究显示 CNS II 型最常见的基因突变类型为 Y486D 纯合突变。病例 1 患儿基因型为 c. 1456T>G (Y486D) 纯合突变, 与已报道的亚洲人群 UGT1A1 基因突变热点区域基本相符, 病例 2 患儿基因型为 c. 1268T>G 及 c. 1456T>G 双重杂合突变, 其母亲为 c. 1456T>G 杂合突变, 父亲为 c. 1268T>G (无义突变) 杂合突变, 父母肝功能检查均无高胆红素血症, 提示单独 c. 1268T>G 杂合突变或 c. 1456T>G 杂合突变对 UGT 酶活性的影响并不大。CNS I 型通常是无义突变<sup>[9,11]</sup>, 即基因突变导致

过早引入终止密码子或单个关键氨基酸改变,这些突变可能是缺失、插入或点突变,所有这些突变都导致酶活性完全丧失。CNS II型几乎是由点突变引起,导致酶活性降低<sup>[4]</sup>。在基因突变导致单个氨基酸改变的情况下,不能仅从突变类型中预测临床表型。BARIS等<sup>[11]</sup>报道的1例患儿具有与I型CNS相关的遗传突变类别即无义突变,但临床表型与II型CNS一致。病例2患儿虽有无义突变,但临床表型更接近CNS II型。根据基因检测结果、对苯巴比妥治疗的反应及实验室检查胆红素水平,两例患儿均符合CNS II型诊断。此外,ABUDAHAB等<sup>[12]</sup>报道显示,UGT1A1基因突变在不同民族中可能有不同的突变类型分布。奎莉越等<sup>[13]</sup>研究结果显示云南省UGT1A1基因具有种族异质性:c.211G>A、c.1456T>G、c.1061C>T复合杂合突变致病主要集中在汉族人群中;c.1456T>G纯合突变集中体现在少数民族中,本次报道的两例患儿基因检测结果与此特点相符。

CNS治疗方法主要有两类:控制胆红素水平及其神经毒性作用(光疗、血浆置换、药物治疗)和恢复肝细胞UGT1A1活性(细胞治疗和基因治疗)。光疗(8~12 h/d)是CNS患儿的标准治疗方法,对10岁以下的婴儿和儿童有效<sup>[5]</sup>,也有报道称因为皮肤厚度的原因,对超过4岁的患儿使用光疗不会有太大的疗效<sup>[7]</sup>。常规的药物疗法包括酶诱导剂(苯巴比妥)、胆红素结合剂(磷酸钙、奥利司他)、利胆药(熊去氧胆酸)、血红素加氧酶抑制剂(锡原卟啉、锌原卟啉)。在高胆红素血症的危急情况下,可以采用血浆置换来降低胆红素水平,以预防胆红素脑病。目前正在研究CNS的潜在治疗方法,包括肝移植<sup>[14]</sup>和基因治疗<sup>[15]</sup>。这些方法在临床前模型<sup>[3,16]</sup>中显示出一些希望,但到目前为止,肝移植仍然是CNS I型的唯一治疗方法<sup>[17]</sup>。

以前认为CNS患儿肝实质是正常的,在儿童期肝硬化的鉴别诊断中通常不包括CNS。但最近有一些报道描述了CNS I型和II型患儿的肝脏明显纤维化<sup>[10,18-19]</sup>。BARIS等<sup>[11]</sup>首次报道1例确诊为CNS II型的患儿,由于胆汁性肝硬化,需要进行肝移植。该患儿的肝脏病理学显示,肝胆结节为再生性肝结节,胆管扩张,胆汁淤积。说明即使在CNS II型患儿中,临床上仍存在不易发现的器官损害,CNS II型患儿可发展为需要肝移植的严重肝纤维化或肝硬化。在肝纤维化发生之前识别出此类患儿很重要。本次确诊的2例患儿均建议定期门诊随访,观察疾病发展情况。

CNS II型罕见,对医生诊断具有挑战性,但经过仔细的病史采集和合理的治疗,可以将其诊断出来。尽管诊断通常基于临床,但对苯巴比妥的反应、肝组织UGT1A1活性的测定及基因检测可以用来确诊。

苯巴比妥治疗、光疗、饮食和生活方式的改变(如避免重度压力、疲劳、酗酒、感染等诱因)可减慢其发展为并发症的风险。同时,应避免使用从血浆蛋白结合位点置换IBil的药物,例如磺酰胺、水杨酸酯和青霉素等<sup>[8]</sup>。

综上所述,对于临床表现为自幼发生的,间歇性、波动性、无溶血及肝炎症状的高IBil血症的黄疸患儿,无论有无家族史,要尽早完善基因检测明确诊断,指导其养成良好的生活习惯及定期随访。

## 参考文献

- [1] MARUO Y, NAKAHARA S, YANAGI T, et al. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and gilbert syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(2):403-408.
- [2] CANU G, MINUCCI A, ZUPPI C, et al. Gilbert and Crigler Najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database[J]. *Blood Cell Mol Dis*, 2013, 50(4):273-280.
- [3] COLLAUD F, BORTOLUSSI G, GUIANVARC H L, et al. Preclinical development of an AAV8-hUGT1A1 vector for the treatment of Crigler-Najjar Syndrome[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 12:157-174.
- [4] MEMON N, WEINBERGER B I, HEGYI T, et al. Inherited disorders of bilirubin clearance[J]. *Pediatr Res*, 2016, 79(3):378-386.
- [5] DHAWAN A, LAWLOR M W, MAZARIEGOS G V, et al. Disease burden of Crigler-Najjar syndrome: systematic review and future perspectives [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(4):530-543.
- [6] APGAR J F, TANG J P, SINGH P, et al. Quantitative systems pharmacology model of hUGT1A1-modRNA encoding for the UGT1A1 enzyme to treat Crigler-Najjar syndrome type 1 [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7(6):404-412.
- [7] EBRAHIMI A, RAHIM F. Crigler-Najjar syndrome: current perspectives and the application of clinical genetics[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2018, 18(3):201-211.
- [8] LIAQAT A, SHAHID A, ATTIQ H, et al. Crigler-Najjar syndrome type II diagnosed in a patient with jaundice since birth[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2018, 28(10):806-808.

- [9] 梁晨,罗磊,白洁,等. Gilbert 综合征和 Crigler-Najjar 综合征相关尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 A1 基因突变位点特征分析[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(5):428-433.
- [10] SUN L, LI M, ZHANG L, et al. Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(45): e8620.
- [11] BARIS Z, ÖZCAY F, USTA Y, et al. Liver cirrhosis in a patient with Crigler Najjar syndrome[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2018, 37(4): 301-306.
- [12] ABUDAHAB S, HAKOOZ N, JARRAR Y, et al. Interethnic variations of UGT1A1 and UGT1A7 polymorphisms in the Jordanian population[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(5): 399-410.
- [13] 奎莉越,王明英,周百灵,等. 云南省婴儿期不同民族高非结合性胆红素血症 UGT1A1 基因多态性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(3): 386-390.
- [14] IANSANTE V, MITRY R R, FILIPPI C, et al. Human hepatocyte transplantation for liver disease: current status and future perspectives[J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(1): 232-240.
- [15] FOX I J. Hepatocyte transplantation[J]. *Gastroenterol Hepatol(NY)*, 2014, 10: 594-596.
- [16] GREIG J A, NORDIN J M L, DRAPER C, et al. AAV8 gene therapy rescues the newborn phenotype of a mouse model of Crigler-Najjar [J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(7): 763-770.
- [17] GREIG J A, NORDIN J M L, DRAPER C, et al. Determining the minimally effective dose of a clinical candidate AAV vector in a mouse model of Crigler-Najjar syndrome[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 10: 237-244.
- [18] MITCHELL E, RANGANATHAN S, MCKIERNAN P, et al. Hepatic parenchymal injury in Crigler-Najjar type I [J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(4): 588-594.
- [19] FATA C R, GILLIS L A, PACHECO M C. Liver fibrosis associated with Crigler-Najjar syndrome in a compound heterozygote: a case report[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2017, 20(6): 522-525.

(收稿日期:2021-05-23 修回日期:2021-10-23)

(上接第 759 页)

- [7] VAN WASSENAER E A, MEESTER V L, KINDERMANN A, et al. Premedication with intravenous steroids does not influence the incidence of infusion reactions following infliximab infusions in pediatric inflammatory bowel disease patients: a case-control study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(10): 1445-1450.
- [8] 林丽芳,王莉. 英夫利西单抗输液治疗循证护理培训实施效果研究[J]. 循证护理, 2019, 5(8): 752-754.
- [9] 王伟,丁小萍,葛显聪,等. 清单管理模式在初次全膝关节置换患者中的应用效果[J]. 解放军护理杂志, 2019, 36(6): 83-86.
- [10] 李怡巍,龚巧慧,朱冬梅,等. 清单式管理在妇科宫颈癌围手术期患者中的应用[J]. 当代护士(下旬刊), 2019, 26(8): 90-91.
- [11] 沈霞,代月光,张楠楠,等. 清单式管理在急诊护士床旁交接班中的应用研究[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(18): 1417-1420.
- [12] 虞英媛,李影,余增洋,等. 英夫利西单抗治疗重度斑块状银屑病的疗效和安全性及其对 PD-1、PD-L1 表达的影响[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(7): 590-596.
- [13] 于飞鸿,徐樾巍,李东丹,等. 英夫利西单抗治疗儿童克罗恩病的疗效观察[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(10): 740-743.
- [14] 李晓霞. 英夫利西单抗治疗克罗恩病输液反应及影响因素分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(20): 3026-3027.
- [15] HUTSELL S Q, WU M, PARK K T. Frequency of severe infusion reactions associated with outpatient infusion of infliximab without premedications[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 65(4): 430-431.
- [16] FUMERY M, TILMANT M, YZET C, et al. Premedication as primary prophylaxis does not influence the risk of acute infliximab infusion reactions in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Digest Liver Dis*, 2019, 51(4): 484-488.

(收稿日期:2021-05-29 修回日期:2021-10-16)