

儿童遗传代谢性肝病的临床特点及病理诊断价值

范艳蕾¹, 李中跃^{2*}

¹重庆医科大学附属儿童医院消化科, 重庆

²浙江大学医学院附属第四医院儿科, 浙江 义乌

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月16日

摘要

目的: 探讨儿童不同遗传代谢性肝病的临床特点及病理诊断价值。方法: 回顾性分析2018年1月至2022年6月重庆医科大学附属儿童医院行超声引导下经皮肝穿刺活检、临床诊断考虑遗传代谢性肝病且具备组织学资料的215例患儿的病因, 总结最终诊断为遗传代谢性肝病患儿的临床特点及病理诊断价值。结果: 215例中诊断不明67例, 非遗传代谢性肝病67例, 遗传代谢性肝病81例。64/81例病理学诊断: 33例糖原累积症(GSD)、24例肝豆状核变性(WD)、2例脂质代谢障碍性疾病、1例尼曼-匹克病(NPD)、1例Alagille综合征(ALGS)、1例进行性家族性肝内胆淤积症(PFIC)、2例病因未明遗传代谢性肝病(IMLD)。不同遗传代谢性肝病的转氨酶有不同程度升高, 36例GSD临床表现为肝脏肿大、低血糖、生长发育迟缓、乳酸升高等; 34例WD多有血清铜蓝蛋白降低和24小时尿铜升高; 2例脂质代谢障碍和1例NPD均表现为肝脏肿大、低血糖和高血脂; 3例ALGS表现为不同程度的胆汁淤积; 2例PFIC表现为黄染、肝脏肿大、总胆红素和胆汁酸升高; 2例病因未明IMLD临床表现与各型IMLD有重叠; 1例Citrin蛋白缺乏症临床表现为黄染、胆汁淤积及肝脾大。部分肝病有特征性组织病理改变, 如GSD的植物细胞样肝细胞和细胞器边聚现象; WD的肝细胞偶见糖原核和线粒体改变; 脂质代谢障碍的肝细胞肿胀和Kupffer细胞增多; NPD的大量空泡结构, 空泡内有髓样小体; ALGS的小胆管缺乏。结论: 儿童遗传代谢性肝病可在任意年龄起病, 转氨酶升高、生长发育迟缓、肝脾肿大、反复发作的胆汁淤积等是常见的临床表现, 光镜结合电镜的组织学检查可以提高儿童遗传代谢性肝病的检出率, 但最终的病理诊断或解释需结合患儿的症状和体征、实验室检查、家族史、影像学以及遗传学分析。

关键词

遗传代谢性肝病, 临床特点, 组织病理, 儿童

Clinical Characteristics and Pathological Diagnostic Value of Inherited Metabolic Liver Disease in Children

*通讯作者。

Yanlei Fan¹, Zhongyue Li^{2*}

¹Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Pediatrics, The Fourth Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Yiwu
Zhejiang

Received: Mar. 17th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 16th, 2024

Abstract

Objective: To explore the clinical characteristics and pathological diagnostic value of different inherited and metabolic liver diseases in children. **Methods:** The etiology of 215 children with inherited metabolic liver disease and histopathological data who underwent ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in the affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2018 to June 2022 were reviewed, to summarize the clinical characteristics and pathological diagnostic value of children with inherited metabolic liver disease. **Results:** Among the 215 cases, there were 67 cases of unknown diagnosis, 67 cases of non-inherited metabolic liver disease and 81 cases of inherited metabolic liver disease. 64/81 cases of pathological diagnosis: There were 33 cases of glycogen storage diseases (GSD), 24 cases of Wilson's disease (WD), 2 cases of lipid metabolic disorders, 1 case of Niemann-Pick disease (NPD), 1 case of Alagille syndrome (ALGS), 1 case of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) and 2 cases of unknown inherited metabolic liver disease (IMLD). Transaminase in different genetic and metabolic liver diseases increased in varying degrees. 36 cases of GSD showed hepatomegaly, hypoglycemia, growth retardation and increased lactic acid, 34 cases of WD showed decreased serum ceruloplasmin and elevated 24-hour urinary copper, 2 cases of lipid metabolism disorder and 1 case of NPD showed hepatomegaly, hypoglycemia and hyperlipidemia, and 3 cases of ALGS showed different degrees of cholestasis. PFIC showed yellow staining, hepatomegaly, elevated total bilirubin and bile acid in 2 cases. The clinical manifestations of 2 cases with unknown etiology of IMLD overlap with various types of IMLD, and clinical manifestations of yellow staining, cholestasis and hepatosplenomegaly in 1 case of Citrin protein deficiency. Some liver diseases have characteristic histopathological changes, such as edge aggregation of plant cell-like hepatocytes and organelles in GSD, occasional changes of glycogen nuclei and mitochondria in hepatocytes of WD, swelling of hepatocytes with disturbance of lipid metabolism and increase of Kupffer cells, a large number of vacuolar structures of NPD with myeloid bodies in vacuoles, and lack of small bile ducts in ALGS. **Conclusion:** Children with hereditary and metabolic liver disease can begin at any age. Elevated transaminase, growth retardation, hepatosplenomegaly and recurrent cholestasis are common clinical manifestations. Histological examination of light microscope combined with electron microscope can improve the detection rate of inherited metabolic liver disease in children, but the final pathological diagnosis or explanation should be combined with symptoms and signs, laboratory examination, family history, imaging and genetic analysis.

Keywords

Inherited Metabolic Liver Disease, Clinical Features, Histopathology, Children

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童遗传代谢性肝病(inherited metabolic liver disease, IMLD)是一种广泛而多样的遗传疾病,病因复杂且种类繁多,既往因诊断困难而报道较少,但随着临床诊疗技术的提升和认知水平的提高,IMLD 已成为一类常见的儿童肝病,国内有研究报道代谢相关性疾病(89/194, 45.88%)在儿童非病毒性肝病中最多[1]。1883年 Paul Ehrlich 在德国首次进行经皮肝活检,此后随着技术的进步,肝穿刺活检在临床中得到广泛应用[2],遗传代谢性肝病的组织病理学显示不同程度的肝细胞损害及相应的病理改变,有助于诊断生化改变不典型的遗传代谢性肝病,但同一种肝损伤模式也可见于多种疾病[3],如胆汁淤积型病理表现常见于进行性家族性肝内胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)、Alagille 综合征(Alagille syndrome, ALGS),贮积型见于糖原累积症(glycogen storage disease, GSD)、溶酶体贮积病,肝细胞脂肪变性见于各型 GSD,肝组织炎症见于 Wilson 病(Wilson disease, WD)等[4]。因此,遗传代谢性肝病的诊断常结合临床特征、组织病理学、酶学或基因检测等进行综合性诊断。但不同遗传代谢性肝病的临床表型和肝脏组织学表现可能有重叠,同一疾病在不同患儿中表现可能不同[5],因此本研究对我院行超声引导下经皮肝穿刺活检、临床诊断考虑遗传代谢性肝病且具备组织病理学资料的 215 例住院患儿的病因进行回顾,总结最终诊断为遗传代谢性肝病的 81 例患儿临床特点及病理诊断价值,以期帮助临床医师早期识别遗传代谢性肝病和精准掌握肝活检指征。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

回顾性研究:以重庆医科大学附属儿童医院 2018 年 1 月至 2022 年 6 月行超声引导下经皮肝穿刺活检、临床诊断考虑遗传代谢性肝病且具备组织病理学资料的 215 例患儿为研究对象。本研究经重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会审核批准:(2022)年伦审(研)第(331)号。

2.2. 研究方法

记录纳入患儿的性别、年龄、病史、家族史、实验室检查结果、影像学、组织病理学以及疾病最终诊断等情况,探究不同遗传代谢性肝病的临床特点及病理诊断价值。

2.3. 统计学方法

使用 SPSS25.0 软件进行数据分析,正态分布采用(均数 \pm 标准差)表示,偏态分布以中位数表示,计数资料以例数表示,组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床资料

215 例住院患儿中,男性 125 例,女性 90 例,男女比 1.39:1,年龄 0.08~17.50 岁,中位年龄 5.25 岁。综合分析患儿的症状和体征、实验室检查、家族史、组织病理及基因检测等临床资料,215 例中有 67 例最终诊断不明,148 例患儿诊断明确。

将诊断明确的疾病分为遗传代谢性肝病和非遗传代谢性肝病,最终诊断非遗传代谢性肝病 67 例,包括病毒性肝炎 48 例(如乙型病毒性肝炎 35 例、EB 病毒性肝炎 7 例、巨细胞病毒性肝炎 4 例、甲型病毒性肝炎 1 例、丙型病毒性肝炎 1 例)、药物性肝损伤 16 例和肝脏肿瘤性疾病 3 例;遗传代谢性肝病 81 例,包括 GSD 36 例、WD 又称肝豆状核变性 34 例、ALGS 3 例、脂质代谢障碍性疾病 2 例、PFIC 2 例、尼曼-匹克病(Ninemann-Pick disease, NPD) 1 例、Citrin 蛋白缺乏症 1 例、病因未明 IMLD 2 例。

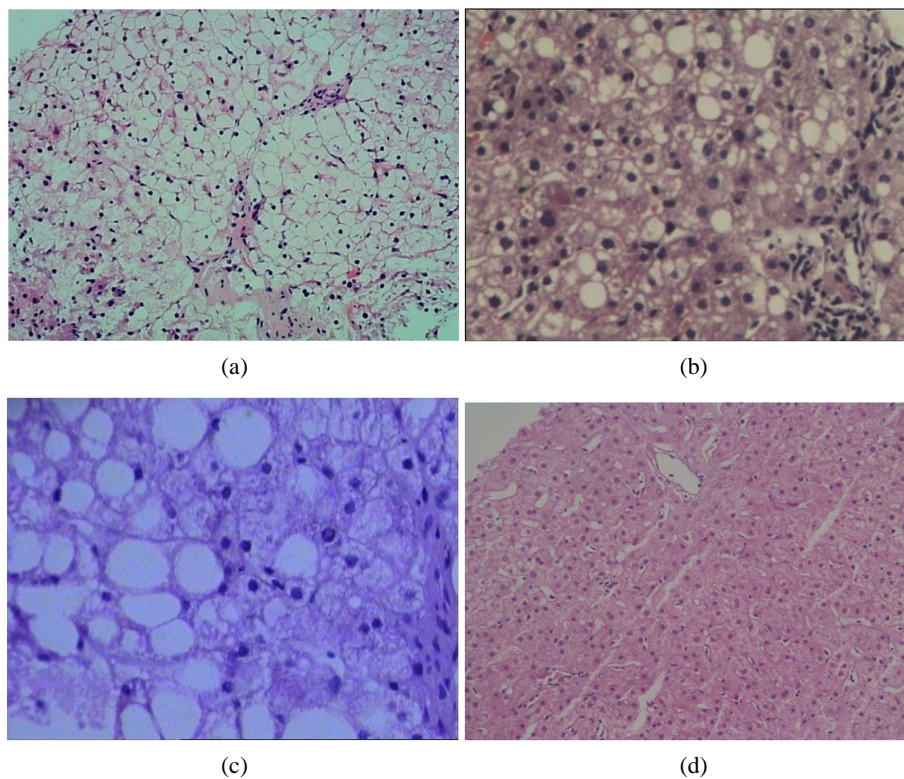
最终诊断为遗传代谢性肝病的 81 例患儿基本资料见表 1; 特征性肝组织病理表现见图 1, 电镜表现见图 2。

Table 1. The basic data of 81 children with inherited metabolic liver disease

表 1. 81 例遗传代谢性肝病患儿的基本资料

疾病分类	例数	男/女	年龄(岁)	主要临床表现
GSD	36	24/12	2.25	肝大、低血糖, 转氨酶、乳酸升高, 生长发育迟缓
WD	34	22/12	8.18 ± 3.89	转氨酶升高, 铜蓝蛋白降低、24 小时尿铜升高
ALGS	3	2/1	9.80 ± 5.62	黄染, 肝脾大, 胆红素、GGT 升高
PFIC	2	2/0	1.17/1.50	黄染、肝大, 总胆红素、胆汁酸、碱性磷酸酶升高
脂质代谢障碍	2	0/2	0.42/1.25	肝脏肿大, 低血糖, 高血脂
病因未明 IBLD	2	2/0	1.00/1.17	转氨酶升高, 胆汁淤积, 特殊面容及家族史
NPD	1	0/1	2.50	肝脾肿大, 生长发育迟缓, 骨髓找到泡沫细胞
Citrin 蛋白缺乏症	1	1/0	0.17	黄染, 肝脾大, 肝功异常, 总胆红素升高

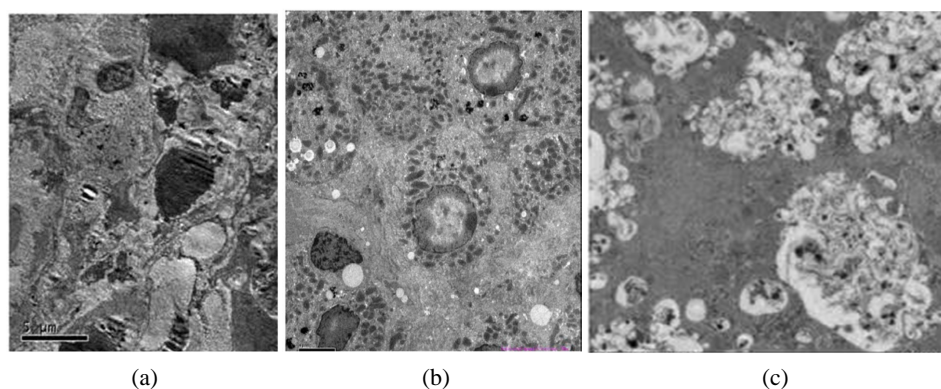
注: GSD: 糖原累积症, WD: 肝豆状核变性, ALGS: Alagille 综合征, PFIC: 进行性家族性肝内胆汁淤积症, IBLD: 遗传代谢性肝病, NPD: 尼曼 - 匹克病。



注: (a) 糖原累积症肝组织病理学表现: 肝细胞体积明显增大, 胞浆淡染, 胞界清, 呈“植物细胞样”; (b) 肝豆状核变性肝组织病理学表现: 肝组织弥漫变性伴局部灶性及点状坏死, 偶见空泡状细胞核; (c) 脂质代谢障碍肝组织病理学表现: 肝细胞胞浆疏松化, 可见大泡性脂肪变; (d) Alagille 综合征肝组织病理学表现: 部分汇管区未见小胆管。

Figure 1. Characteristic histopathological changes of liver (HE ×400)

图 1. 肝脏组织病理学特征性改变(HE ×400)



注: (a) 糖原累积症肝组织电镜: 肝细胞胞浆内糖原明显增多, 线粒体、内质网等细胞器数量减少; (b) 肝豆状核变性肝组织电镜: 多数线粒体大小不等, 外形不规则, 少部分线粒体内外膜分离, 内嵴轻微扩张; (c) 尼曼-匹克病肝组织电镜: 肝细胞胞质内含大量空泡结构, 空泡内可见髓样小体。

Figure 2. Electron microscopic findings of liver tissue
图 2. 肝组织电镜表现

36 例 GSD 患儿的首发表现以肝功能异常为主, 34 例患儿肝脏肿大, 13 例合并有脾脏肋下可触及, 16 例有生长发育落后, 5 例有特殊面容, 如圆脸、幼稚面容、泥膏面容及招风耳等。36 例患儿均检测肝功能, 34 例丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)不同程度升高, 32 例 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)升高。23 例血糖降低, 34 例患儿检测血氨、乳酸, 14 例血氨升高, 26 例乳酸升高。24/36 例 GSD 光镜下表现具有特异性, 表现为肝细胞肿胀, 胞浆淡染或透亮, 胞界清, 呈植物细胞样, PAS 染色淀粉酶消化前后均阳性, 9 例光镜表现无特异性, 通过超微组织病理诊断。25/29 例电镜下表现具有特异性, 为肝细胞体积增大, 肝细胞胞质内糖原含量明显增多, 大片堆积, 线粒体等细胞器明显减少且有边聚现象, 3 例电镜为非特异性表现, 通过普通病理诊断。33/36 例患儿肝脏组织学具有特异性表现, 结合其他临床资料(如转氨酶升高、低血糖、肝脏肿大、乳酸升高、特殊面容、生长发育落后、基因分析等)确诊 GSD。

34 例 WD 患儿首发症状以转氨酶升高多见, 有 4 例为双下肢疼痛或浮肿。34 例肝功能检查中, 26 例 ALT、29 例 AST、32 例 GGT 不同程度升高。33/34 例患儿检测铜蓝蛋白均降低, 其中 21 例合并 24 小时尿铜升高, 9 例可见 K-F 环。19/34 例 WD 的普通组织病理表现为肝细胞肿胀、脂肪变, 偶见空泡状细胞核, 汇管区淋巴细胞浸润, 偶见豆状核样肝细胞和糖原化核, 光镜下无特异性的 5 例 WD 电镜有特征性表现。15/22 例超微组织病理为线粒体改变(如线粒体肿胀, 内嵴扩张, 部分线粒体内外膜分离), 3 例电镜为非特异性肝病的患儿光镜表现具有特征性。24/34 例 WD 患儿有特征性肝脏病理, 但 10/24 例肝脏病理学虽具有特征性, 但临床根据其他非组织学资料(如铜蓝蛋白、24 小时尿铜、K-F 环、头颅 MRI 表现和基因检测等)已确诊 WD, 因评估肝脏受累程度或移植前准备而行肝活检。

2 例脂质代谢障碍性疾病的患儿入院查体均有肝脏肿大, 1 例生长发育落后, 1 例同胞早夭。2 例患儿 ALT、AST、GGT、血脂、血氨、乳酸均升高, 1 例串联质谱不排除部分有机酸及脂肪酸代谢异常疾病。2 例均未完善电镜, 由光镜诊断, 肝脏病理表现为肝细胞肿胀, 可见大泡性脂肪变, Kupffer 细胞增多, 肝窦闭塞, 汇管区淋巴细胞浸润, 纤维组织稍增多。

1 例 NPD 患儿 ALT、AST、GGT、血脂、乳酸升高, 有生长发育迟缓, 骨髓细胞学提示 NPD, 光镜下表现无特异性, 电镜下可见大量空泡结构, 空泡内见髓样小体。

3 例 ALGS 均累及肝脏, ALT、AST、GGT 不同程度升高, 有 2 例总胆红素升高, 以结合胆红素为主, 3 例血氨、2 例乳酸、2 例胆汁酸升高, 1 例患儿光镜表现为汇管区小胆管缺乏, 1 例电镜检查无特

异性, 3 例患儿基因检查均提示 JAG1 基因突变, 最终通过综合判断临床资料而确诊。

2 例 PFIC 以皮肤、巩膜黄染为首表现, 肝脏肿大, AST、总胆红素(直胆为主)和胆汁酸均有升高, ALT、GGT 正常。1 例患儿光镜和电镜下为肝细胞淤胆表现, 病理诊断意见为需鉴别 PFIC, 需临床结合病史, 建议完善基因检测, 本例患儿未完善基因, 结合临床其他资料, 最终未明确诊断 PFIC。另 1 例患儿未行电镜检查, 光镜下表现为肝细胞淤胆, 基因检测提示 ATP8B1 基因纯合变异, 结合胆汁淤积的临床表现而确诊 PFIC 1 型。

2 例病因未明 IMLD 中, 1 例有肝脾肿大合并苹果脸, 1 例家族中有早夭。2 例 ALT、AST 升高, 1 例 GGT、总胆红素、血氨、乳酸升高, 组织学表现为慢性活动性肝炎和纤维化表现。综合光镜、免疫组化、特殊染色及电镜检查, 病理诊断意见均为需鉴别遗传代谢性肝病, 结合其他临床资料, 其中 1 例患儿有服用脂溶性维生素 10 个月, 提示药物性肝损伤可能, 但结合血尿代筛结果遗传代谢性肝病不能完全除外, 基因检测提示致病性未明的变异(FAS、NF1 基因), 另 1 例患儿基因检测提示 GSD II。型, 与临床表型不符, 最终 2 例遗传代谢性肝病均病因不明。

1 例 Citrin 蛋白缺乏症 AST、GGT、总胆红素、血氨、乳酸均升高, 血串联质谱和尿有机酸检测提示 Citrin 蛋白缺陷, 光镜表现为胆道发育畸形, 未完善电镜检查, 基因检测发现 SLC25A13 基因变异, 本例患儿通过代谢筛查提供线索, 最终通过基因确诊。

3.2. 不同遗传代谢性肝病的主要诊断方式

由于电镜在临床上尚未完全普及, 本研究中最终诊断 IMLD 的 81 例患儿, 并非所有均完善超微组织学检查, 各疾病的主要诊断方式并不相同, 见表 2。在 GSD 中, 光镜电镜结合的诊断率高于光镜, 差异有统计学意义($X^2 = 16.9, P = 0.003$), 电镜诊断率高于光镜, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 34 例 WD 中, 光电镜结合诊断率高于电镜、电镜诊断率高于光镜, 但均无统计学差异($P > 0.05$)。

Table 2. The main diagnostic methods of inherited metabolic liver diseases (cases)

表 2. 各遗传代谢性肝病的主要诊断方式(例)

病因	光镜	电镜	光镜电镜结合	非组织学资料
GSD (n = 36)	24/36	25/29	28/29	3/36
WD (n = 34)	19/34	15/22	18/22	10/34
ALGS (n = 3)	1/3	0/1	0/1	2/3
NPD (n = 1)	0/1	1/1	1/1	0/1
PFIC (n = 2)	1/2	1/1	1/1	1/2
病因未明 IMLD (n = 2)	2/2	2/2	2/2	0/2
脂质代谢障碍(n = 2)	2/2	-	-	0/2
Citrin 蛋白缺乏症(n = 1)	0/1	-	-	1/1

注: GSD: 糖原累积症, WD: 肝豆状核变性, ALGS: Alagille 综合征, NPD: 尼曼-匹克病, PFIC: 进行性家族性肝内胆汁淤积症, IBLD: 遗传代谢性肝病。

4. 讨论

遗传代谢性肝病往往有临床表型重叠, 缺乏特异的实验室检测指标[6], 肝穿刺活检有助于指导诊断的方向, 本研究 215 例出院疑诊 IMLD 的患儿中最终 81 例诊断为 IMLD, 说明遗传代谢性肝病临床诊断

相对困难, 其中组织学诊断 IMLD 64 例, 光镜诊断 49 例, 56 例超微组织检查中电镜诊断 44 例, 光镜未诊断的 15 例在电镜下诊断, 电镜未诊断的 6 例由光镜诊断, 故临床上应积极开展电镜检查, 光镜结合电镜的肝脏组织学检查可以提高儿童遗传代谢性肝病的诊断率。本研究中 3 名患儿肝脏病理学提供遗传代谢性肝病的线索, 但最终结合临床其他资料及基因检测未明确病因, 说明肝穿刺活检有其局限性, 部分遗传代谢性肝病的肝脏病理表现为非特异性的组织形态学改变, 不能明确诊断, 只能缩小诊断范围[7], 甚至结合其他检查手段有时也不一定能得到确诊。

GSD 主要影响肝脏、肌肉或两者皆有, 本研究 36 例 GSD 患儿均影响肝脏, 多见于婴幼儿和学龄前儿童, 发病较早且有相似的表现, 如肝脏肿大、转氨酶升高、低血糖、生长发育迟缓、乳酸升高等, 其中 33 例肝脏组织学可诊断, 3 例组织学未诊断的患儿中有 2 例未完善电镜检查, 可能会降低组织学的诊断价值, 其组织学表现具有特异性, 光镜下可见肝细胞肿胀, 胞浆空淡, 核小居中似植物细胞状, 电镜下见肝细胞肿大, 含有丰富的糖原颗粒, 线粒体等细胞器边聚现象, 与既往报道一致[8]。既往研究报道[9]肝脏受累的 GSD 共同临床特征为低血糖、肝脏肿大、生长迟缓、骨量减少、累及肌肉或心脏等, 故临床上身材矮小、生长不良、低血糖、肝肿大伴肝转氨酶升高、伴或不伴高脂血症、高乳酸血症等应提高对 GSD 的怀疑指数, 而典型病例根据临床病史、体征及生化检测可作出初步诊断, 经肝穿刺活检、基因检测可以确诊, 如果严格饮食治疗并定时监测并发症, 大多 GSD 预后良好。

本研究 WD 患儿的平均发病年龄为 8.18 岁, 多见于年长儿, 既往报道儿童发病时的平均年龄为 13.2 岁[10], 其发病年龄和表型取决于个体肝脏对铜毒性的抵抗力和遗传因素[11]。34 例 WD 的首表现以转氨酶升高为主, 有相似的异常铜代谢指标, 如血清铜蓝蛋白降低和 24 小时尿铜升高等, 但铜蓝蛋白降低并非 WD 的特异性指标, 而临床上年长儿肝功能异常并出现异常铜代谢指标时, 仍需警惕 WD。本研究中组织学诊断 WD 24 例, 其中 10 例因评估肝脏受累程度或移植前准备而行肝活检, 普通病理结合超微病理的诊断价值最高。WD 的肝脏组织学特征多是非特异性的, 脂肪变性、炎症、纤维化和肝硬化均可出现, 电镜下非特异性的线粒体改变通常被认为是 WD 相关肝病的典型表现[12]。WD 的诊断依赖临床症状和体征、实验室检查、影像学、肝脏组织学和基因检测的组合[10] [13], 如果怀疑 WD, 临床病史及非侵入性检查不能做出最终诊断, 则需要进行肝活检, 多数病理诊断 WD 需进一步结合临床病史和实验室检查。但是若肝穿刺活检是在未考虑 WD 时进行, 则组织学发现的糖化核和脂肪变性应促使临床医师进一步检测 WD 相关指标[14], 也有一部分肝活检是在确诊 WD 后需评估病情而进行的。对于大多数 WD 患者来说, 药物治疗或肝脏移植的结果是非常好的, 但必须定期进行治疗监测。

本研究中 2 例脂质代谢障碍和 1 例 NPD 患儿均在婴幼儿起病, NPD 是脂质代谢障碍的一种, 既往报道平均发病年龄 1.2 ± 0.6 岁[15], 总体发病率 1/8000~1/5000 活产新生儿[16] [17]。3 例均有肝酶异常和肝脏肿大, 其中 2 例有生长发育迟缓, 但生化检查并无特异性, 最终由组织学结合临床其他临床资料确诊, 组织学多表现为储存型, 存储模式包括肿胀和苍白的肝细胞、Kupffer 细胞和门静脉巨噬细胞[3]。脂质代谢障碍最常见的临床特征是生长发育迟缓、内脏肿大(如肝脏和脾脏肿大)[15] [18], 肝脏表现从无症状的肝肿大伴轻微的肝酶异常到危及生命的肝功能障碍[19], 其病程呈进行性进展, 往往导致严重的疾病表现和早期死亡, 临床诊断相对困难, 其确诊需基于临床表现、家族史, 依赖生物标志物、酶活性以及基因分析等, 特征性的组织学表现有助于早期诊断, 早诊断和早治疗可改善预后。

本研究发现 3 例 ALGS 患儿均以胆汁淤积为主要表现, 肝活检部分汇管区未见小胆管的 1 名患儿有前额突出, 2 名肝病病例无胆管减少或缺失表现的患儿中 1 名有先天性心脏病, 3 例 ALGS 患儿基因检测均提示 JAG1 基因突变, JAG1 基因突变是 ALGS 最常见的原因。ALGS 常见临床表现为反复发作的胆汁淤积和肝酶异常, 肝脏病理特征为小叶间胆管明显减少甚至缺失, 胆管缺失更常见于 >6 个月的儿童, 其中 <6 个月的儿童中只有 60% 发现胆管缺失, 而 >6 个月的儿童中则为 95% [20], 诊断通过典型临床表现(如

慢性胆汁淤积、先天性心脏病、骨骼畸形、角膜后胚胎环、特殊面容等)、生化检测、影像学检查、肝脏病理学改变、家族史和基因突变检测等综合判断, 最终预后取决于 ALGS 累及肝脏和心脏严重程度。

本研究发现 2 例 PFIC 患儿在幼儿起病, 以黄疸为临床表现, 肝脏病理主要为肝细胞淤胆, 其中 1 例基因提示 PFIC1 型。PFIC 的主要临床表现为进行性的黄疸和瘙痒, 除了 3 型 GGT 升高外, 其余各型 GGT 均正常[21]。有研究报道在婴幼儿胆汁淤积症中, PFIC 约占 9%~13% [22], 其诊断依赖于患儿的临床表现、实验室检查、影像学和组织学评估等, 基因检测可进一步确诊, 可以通过肝穿刺活检对其病理特点进行分析, 以对家族性肝内胆汁淤积症进行诊断及分型[23]。1 例 Citrin 蛋白缺乏症婴儿起病, 以黄疸为主要表现, 肝脾肿大, 生化检测无特异性, 代谢筛查提示 Citrin 蛋白缺陷可能, 通过基因检测确诊。肝脏脂肪变性是 NICCD 的一个特征, 但本研究中患儿肝脏病理未见脂肪变性, 说明即使在胆汁淤积的患儿中未发现肝脏脂肪变性, 也不应排除 NICCD [24]。Citrin 蛋白缺乏症的诊断主要基于临床病史、血氨基酸、代谢组学、影像和病理学等多项临床资料, 基因检测可以确诊[25]。

综上, 儿童遗传代谢性肝病可在任意年龄起病, 转氨酶升高、生长发育迟缓、肝脾肿大、反复发作的胆汁淤积等是常见的临床表现, 而肝脏组织学可为遗传代谢性肝病的诊断提供线索, 光镜结合电镜的组织学检查可以提高儿童遗传代谢性肝病的检出率, 但最终的病理诊断或解释需结合患儿的症状和体征、实验室检查、家族史、影像学以及遗传学分析。

参考文献

- [1] 彭姗姗, 郭银燕, 钟艳丹, 等. 2008 至 2018 年南京地区儿童肝病谱分析[J]. 肝脏, 2020, 25(10): 1120-1122.
- [2] Almeida, P., Schreiber, R.A., Liang, J., et al. (2017) Clinical Characteristics and Complications of Pediatric Liver Biopsy: A Single Centre Experience. *Annals of Hepatology*, **16**, 797-801. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.2809>
- [3] Schady, D.A. and Finegold, M.J. (2017) Contemporary Evaluation of the Pediatric Liver Biopsy. *Gastroenterology Clinics of North America*, **46**, 233-252. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.01.013>
- [4] 白洁, 郑素军. 重视和推进对遗传代谢性肝病的认识和研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(2): 153-155.
- [5] 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童遗传病遗传检测临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(3): 172-176.
- [6] Fang, Y., Yu, J., Lou, J., et al. (2021) Clinical and Genetic Spectra of Inherited Liver Disease in Children in China. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, 631-620. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.631620>
- [7] 朱世殊, 董漪. 易被误诊为肝炎的遗传代谢性肝病[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(7): 528-531.
- [8] Warren, M., Shimura, M., Wartchow, E.P., et al. (2020) Use of Electron Microscopy When Screening Liver Biopsies from Neonates and Infants: Experience from a Single Tertiary Children's Hospital (1991-2017). *Ultrastructural Pathology*, **44**, 32-41. <https://doi.org/10.1080/01913123.2019.1709934>
- [9] Massese, M., Tagliaferri, F., Dionisi-Vici, C., et al. (2022) Glycogen Storage Diseases with Liver Involvement: A Literature Review of Gsd Type 0, IV, VI, IX and XI. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **17**, Article No. 241. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02387-6>
- [10] Fernando, M., van Mourik, I., Wassmer, E., et al. (2020) Wilson Disease in Children and Adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, **105**, 499-505. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315705>
- [11] Poujois, A. and Woimant, F. (2019) Challenges in the Diagnosis of Wilson Disease. *Annals of Translational Medicine*, **7**, S67. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.02.10>
- [12] Gerosa, C., Fanni, D., Congiu, T., et al. (2019) Liver Pathology in Wilson's Disease: From Copper Overload to Cirrhosis. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **193**, 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.01.008>
- [13] Czlonkowska, A., Litwin, T., Dusek, P., et al. (2018) Wilson Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3>
- [14] Schilsky, M.L. (2017) Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-Up. *Clinical Liver Disease*, **21**, 755-767. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.06.011>
- [15] Kariyappa, P., Manjunath, D., Sarode, S., et al. (2022) Clinical Spectrum of Lysosomal Storage Disorders in Children. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, **9**, 757-761. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20221860>
- [16] Platt, F.M., D'Azzo, A., Davidson, B.L., et al. (2018) Lysosomal Storage Diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**,

- Article No. 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>
- [17] Tanpaiboon, P. (2020) Practical Management of Lysosomal Storage Disorders (LSDs). *Translational Science of Rare Diseases*, **4**, 133-157. <https://doi.org/10.3233/TRD-190047>
- [18] Verma, P.K., Ranganath, P., Dalal, A.B., *et al.* (2012) Spectrum of Lysosomal Storage Disorders at a Medical Genetics Center in Northern India. *Indian Pediatrics*, **49**, 799-804. <https://doi.org/10.1007/s13312-012-0192-4>
- [19] Mistry, P.K., Thurberg, B.L. and Grabowski, G.A. (2021) Lysosomal Storage Disorders in Children. In: Suchy, F.J., Sokol, R.J. and Balistreri, W.F., Eds., *Liver Disease in Children*, Cambridge University Press, Cambridge, 570-592. <https://doi.org/10.1017/9781108918978.032>
- [20] Kohut, T.J., Gilbert, M.A. and Loomes, K.M. (2021) Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Seminars in Liver Disease*, **41**, 525-537. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730951>
- [21] 白洁, 郑素军, 段钟平. 进行性家族性肝内胆汁淤积症的临床特征及诊疗思路[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(11): 1128-1131.
- [22] Baker, A., Kerkar, N., Todorova, L., *et al.* (2019) Systematic Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **43**, 20-36. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.07.010>
- [23] 李东丹, 张晶, 王国丽, 等. 儿童进行性家族性肝内胆汁淤积症 4 例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(4): 295-298.
- [24] Miyamoto, R., Sada, J., Ota, K., *et al.* (2021) Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency with No Hepatic Steatosis: A Case Report. *BMC Pediatrics*, **21**, Article No. 237. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02717-w>
- [25] Kimura, A., Kage, M., Nagata, I., *et al.* (2010) Histological Findings in the Livers of Patients with Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency. *Hepatology Research*, **40**, 295-303. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2009.00594.x>