



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.019

· 病例报告 ·

肝功能异常伴贫血、血小板减少经基因确诊为谷固醇血症一例

张鑫 刘华梅 孙家敏 童庆东

[关键词] 谷固醇血症; 肝功能异常; 贫血; 血小板减少

[中图分类号] R575.1; R596.3 [文献标识码] B

患者,女,44岁,汉族,农民,因“反复腹痛、腹胀6年余”于2020年8月5日就诊我院心内科。入院前6年余无明显诱因出现腹痛、腹胀,主要表现为全腹部闷痛不适,疼痛程度为轻中度且呈持续性,与休息、活动、饮食均无明显相关,有时排便后症状可缓解,患者未重视且未予诊治。后症状反复发作,为进一步诊治遂于我院就诊。入院查血常规:Hb 99 g/L,PLT 计数 $67 \times 10^9/L$,生化功能:血清总胆红素(TBil) $31.9 \mu\text{mol/L}$ 、间接胆红素(IBil) $26.0 \mu\text{mol/L}$ 、ALT 165 U/L、AST 158 U/L、血清 γ -谷氨酰转氨酶(GGT) 61 U/L、碱性磷酸酶(ALP) 106 U/L、甘油三酯(TG) 1.84 mmol/L 、总胆固醇(TC) $6.06 \mu\text{mol/L}$ 。因贫血、PLT 减少病因不明,于8月13日转入血液风湿科并完善骨髓穿刺等相关检查,同时予复方甘草酸苷 60 ml 每日1次静脉滴注保肝降酶、艾司奥美拉唑 20 mg 每日1次及瑞巴派特 100 mg 每日3次口服抑酸保胃、甲泼尼龙 40 mg 每日1次静脉滴注抑制免疫反应等处理。8月24日复查肝功能结果好转:ALT 53 U/L、AST 40 U/L、GGT 71 U/L,因肝功能异常原因未明确遂于8月31日转入我科。既往肾结石病史10余年,有两次体外冲击波碎石史。个人史、婚育史及月经史均无特殊或异常。家族史:父亲健在,母亲于66岁时死于心脏病。体格检查:T 36.4°C , P 84次/分, R 20次/分, Bp 137/69 mmHg。神清,睑结膜稍苍白,双眼眼睑可见黄色瘤(发现20余年,外院烧伤整形科病理确诊),未见肝掌、蜘蛛痣,心脏及肺部体格检查均未见异常。腹平软,上腹部压痛、无反跳痛,双下肢无水肿。胃镜检查结果:胃体息肉;慢性非萎缩性胃炎。肠镜:未见明显异常。上腹部MRI平扫+增强结果:1. 肝脏弥漫性病变伴脾脏肿大;2. 副脾。尿常规、粪常规+隐血试验、凝血功能、甲状腺功能3项、IgE、血清铁、转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白检查结果均正常。乙肝两对半、梅毒抗体、HCV 抗体、HIV 抗体、甲戊肝抗体、自身免疫性肝炎抗体、Coomb 试验、抗心磷脂抗体均为阴性。抗核抗体:1:100 阳性(均质型)。甲胎蛋白、癌胚抗原、抗中性粒细胞胞浆抗体、免疫球蛋白+补体、地中海贫血基因检测结果均正常。红细胞沉降率 100 mm/h。单纯疱疹病毒 I 型 IgG、风疹病毒 IgG、巨细胞病毒 IgG 检查结果均为阳性。铜蓝蛋白 0.1 g/L ($0.2 \sim 0.6 \text{ g/L}$, 括号内为正常参考值范围,以下相同)。骨髓穿刺涂片示:骨髓增生活跃,粒、红、巨三系增生活跃,PLT 散在可见。骨

髓细胞染色体核型分析结果:20个中期分裂相均未见克隆性结构和数目异常。骨髓活检:未见幼稚细胞明显增多,巨核细胞未见明显病态造血。肝脏穿刺活检结果:电镜下部分肝细胞内可见大小不一的脂滴,较多胆固醇结晶(图1A);区域性毛细胆管轻度扩张,淤胆;肝窦内皮细胞肿胀;区域性肝细胞间及窦周隙可见束状胶原纤维沉积。光镜下汇管区不同程度扩大,纤维组织增生,少量淋巴细胞、少许中性粒细胞、浆细胞浸润,局部轻微界面炎(图1B),可见点状坏死(图1C),部分肝细胞可见少许淤胆性色素颗粒;个别中央静脉内皮下纤维化。免疫组化:HBsAg(-)、HBcAg(-);细胞角蛋白(CK)7、CK19 胆管上皮(+),轻度细胆管增生。特殊染色:masson 及苦味酸(-)、天狼猩红染色示汇管区纤维组织增生、少数小叶间短纤维隔(图1D);普鲁士蓝(-)、铜染色(-)、刚果红(-)、氧化刚果红(-);EBER(-)。初步诊断:1. 轻度肝损伤;2. 需除外药物性/化学性肝损伤;3. 相当于改良 Scheuer 评分:G2S1。治疗上继续予保肝降酶、甲泼尼龙 40 mg 每日1次静脉滴注抑制免疫反应。9月2日患者复查肝功能基本恢复正常后办理出院。出院后糖皮质激素使用逐渐减量,9月24日甲泼尼龙减量至 16 mg 每日1次时复查肝功能:ALT 262 U/L、AST 178 U/L,后于10月12日转上级医院进一步诊治,复查铜蓝蛋白 0.06 g/L ,完善相关检查示24 h尿铜 $13.8 \mu\text{g}$,网织 WBC 计数 $151.10 \times 10^9/L$ ($24.00 \sim 84.00 \times 10^9/L$),网织 WBC 百分比 5.34% ($0.50\% \sim 2.00\%$),网织 WBC 血红蛋白 29.1 pg ($32.1 \sim 38.8 \text{ pg}$)。溶贫9项(红细胞孵育渗透脆性试验、葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺陷筛查、直接抗人球蛋白试验、血浆游离血红蛋白测定、触珠蛋白、Hb-A、Hb-F、Hb-A2、Hb-H 包涵体)检测结果均为阴性。眼科会诊:鼻侧及上方可见 K-F 环。10月16日颅脑 MRI 平扫结果未见明显异常。复查骨髓穿刺仍未明确病因。治疗上予甲泼尼龙 12 mg 每日1次抑制免疫及保肝、保胃、补钙等对症治疗。因患者铜蓝蛋白降低明显,角膜 K-F 环阳性,考虑肝豆状核变性(2001 年莱比锡评分 4 分),外送全外显子基因检测结果回报前经验性予葡萄糖酸锌 350 mg 每日3次口服对症治疗。经上述治疗后,10月27日复查肝功能示 ALT 87 U/L、AST 45 U/L、GGT 102 U/L、ALP 55 U/L。血常规 Hb 92 g/L,PLT 计数 $61 \times 10^9/L$ 。肝功能好转出院。11月13日外送基因检测结果发现 ABCG5 两个杂合突变位点(图2),考虑诊断谷固醇血症 2 型。患者自行就诊心内科,予洛伐他汀 20 mg 每日1次口服。2021年6月19日复生化结果示 ALT 262 U/L、AST 258 U/L、GGT 96 U/L、TC 4.66 mmol/L 。

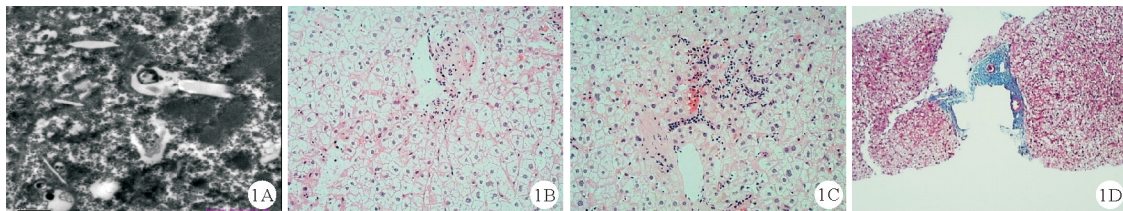


图1 患者肝组织病理检查结果(A.电镜下;B.光镜下,HE染色,×40;C.光镜下,HE染色,×40;D.光镜下,Masson染色,×10)

11月2日于我院复诊,停用洛伐他汀,予依折麦布 10 mg 每日 1 次口服治疗。调整治疗方案半年后,随访患者诉关节疼痛较前缓解,黄色瘤减少。2022 年 5 月 12 日复查血常规、肝功能及铜蓝蛋白结果均正常。

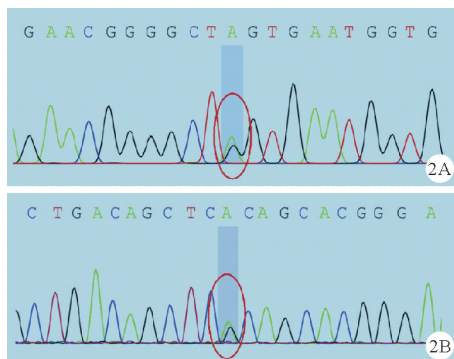


图2 患者外院基因检测结果(A. *ABCG5*, chr2-44053544, c. 751C > T; B. *ABCG5*, chr2-44050063, c. 1336C > T)

讨论

谷固醇血症,又称为植物固醇血症或豆固醇血症,是由于 *ABCG5* 或 *ABCG8* 的纯合突变或复合杂合突变所致。*ABCG5* 和 *ABCG8* 编码固醇的外转运体蛋白主要位于肠道细胞的顶膜和胆管的小管膜,在正常情况下,肠道和肝脏中两个基因编码的蛋白将植物固醇排入肠道及胆道系统,在肠道抑制植物固醇的吸收,在肝脏内促进植物固醇的排泄,从而保持血液内植物固醇的极低水平。当以上两个基因出现突变后,即出现植物固醇的过度吸收和排泄减少,可引起植物固醇水平极度升高,出现皮肤黄瘤、早发动脉粥样硬化、贫血、PLT 减少、关节痛、肝脏及脾脏肿大甚至转氨酶升高等临床表现,是一种罕见的常染色体隐性遗传脂代谢异常性疾病^[1-3],于 2018 年 5 月 11 日被列入我国《第一批罕见病目录》。

本例患者以“腹痛、腹胀”就诊我院,住院期间发现肝功能异常、贫血、PLT 减少,辗转多个科室,完善骨髓穿刺、肝脏穿刺活检等检查均未能明确病因,诊治过程曲折,主要是临床医生对本病认识不够,曾考虑免疫相关肝损害、免疫性 PLT 减少予激素抑制免疫反应及保肝治疗,肝功能可好转,但贫血及 PLT 减少始终无改善,且肝功能易反复。我院及外院多次查铜蓝蛋白降低,上级医院眼科查 K-F 环阳性,通过 2001 年莱比锡评分系统^[4],评分为 4 分,支持肝豆状核变性的诊断,但患者经葡萄糖酸锌治疗肝功能、血常规无改善,24 h 尿铜正常,且肝组织未见铜沉积改变,全外显子基因测序也未见 *ATP7B* 基因突变,从这些方面来说不支持肝豆状核变性的诊断。患者全外显子测序中意外发现 *ABCG5* 两个位点的杂合突变,根据美国医学遗

传学与基因组学学会(ACMG)指南^[5],两个位点均评为致病变异,与谷固醇血症 2 型相关。遗憾的是患者母亲已故,父亲行动不便,无法行家系验证,且未能及时完善血植物固醇谱分析及血细胞形态学检查。结合临床症状及实验室检查符合该病表现,经依折麦布的针对性治疗后,患者肝功能、血常规恢复正常,后续随访肝功能、血常规均未见异常,更加支持谷固醇血症的诊断。谷固醇血症引起贫血和 PLT 减少的具体机制尚未清楚,可能与循环血液中过量的植物固醇沉积在红细胞和 PLT 膜中,导致其膜骨架形态功能改变,脆性增加而易被破坏,进而数量减少相关^[6]。肝脏是植物固醇代谢及排泄场所,当植物固醇从肝脏中排泄出现障碍时,可造成其在肝细胞内出现堆积,进而出现肝细胞损害,从本例患者肝脏穿刺活检电镜病理中可观察到细胞内胆固醇堆积的现象,也符合上述肝损害的机制。

目前关于谷固醇血症的治疗主要是饮食控制及药物治疗,饮食控制主要是限制植物固醇含量高的食物摄入,如植物油、蔬菜、坚果等。药物治疗主要是胆汁酸螯合剂考来烯胺或固醇吸收抑制剂依折麦布,他汀类药物治疗效果欠佳^[4,7]。谷固醇血症为罕见病,有多系统受累的表现,通过本例患者提醒临床医生,若遇有贫血、PLT 减少、皮肤黄瘤、脾脏肿大及肝损害等表现,而常规筛查不能明确病因时应考虑谷固醇血症可能,及时行血细胞形态学、基因检查以明确诊断,早期诊断、早期干预可明显改善患者预后,并减少患者经济及心理负担。

参考文献

- [1] Patel SB, Salen G, Hidaka H, et al. Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21 [J]. J Clin Invest, 1998, 102(5): 1041-1044.
- [2] Bastida JM, Benito R, Janusz K, et al. Two novel variants of the *ABCG5* gene cause xanthelasmas and macrothrombocytopenia: a brief review of hematologic abnormalities of sitosterolemia [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(9): 1859-1866.
- [3] Escolà-Gil JC, Quesada H, Julve J, et al. Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management [J]. Curr Atheroscler Rep, 2014, 16(7): 1-8.
- [4] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease [J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 671-685.
- [5] 王秋菊, 沈亦平, 陈少科, 等. 遗传变异分类标准与指南 [J]. 中国科学(生命科学), 2017, 47(6): 668-688.
- [6] Kanaji T, Kanaji S, Montgomery RR, et al. Platelet hyperreactivity explains the bleeding abnormality and macrothrombocytopenia in a murine model of sitosterolemia [J]. Blood, 2013, 122(15): 2732-2742.
- [7] Tada H, Nomura A, Ogura M, et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021 [J]. J Atheroscler Thromb, 2021, 28(8): 791-801.

(收稿日期: 2022-12-02)

(本文编辑: 高婷)