

- pathogenesis in Schimke immuno-osseous dysplasia: a renal histological characterization and expression analysis [J]. J Histochem Cytochem, 2015, 63(1): 32-44.
- [35] YAVUZ S, BAYAZIT A K, ANARAT A, et al. Medullary nephrocalcinosis in Schimke immuno-osseous dysplasia [J]. Pediatr Int, 2015, 57(2): 310-313.
- [36] AL NIMRI O, RAJPUT A, MARTINEZ E, et al. Acute rejection of a kidney transplant in a patient with common variable immunodeficiency: a case report [J]. Transplant Proc, 2017, 49(2): 380-385.
- [37] MANNEUDDHU S S, CLAPP W, MODICA R. End-stage renal disease secondary to anti-glomerular basement membrane disease in a child with common variable immunodeficiency [J]. Clin Nephrol Case Stud, 2019, 1(7): 1-6.
- [38] AYDIN Z, GURSU M, OZTURK S, et al. A case of primary immune deficiency presenting with nephrotic syndrome [J]. NDT Plus, 2010, 3(5): 456-458.
- [39] KADIROGLU A K, YILDIRIM Y, YILMAZ Z, et al. A rare cause of secondary amyloidosis: common variable immunodeficiency disease [J]. Case Rep Nephrol, 2012; 860208. doi: 10.1155/2012/860208.
- [40] ESENOGA S, ÇAGDAS AYVAZ D, SAGLAM AYHAN A, et al. CVID associated with systemic amyloidosis [J]. Case Reports Immunol, 2015; 879179. doi: 10.1155/2015/879179.
- [41] LIU S, ZHANG Q D, ZHANG D L, et al. An unusual cause of renomegaly and renal insufficiency: a case report of renal involvement in common variable immunodeficiency disease [J]. Ren Fail, 2011, 33(1): 92-95.
- [42] SARKAR S, MONDAL R, NANDI M, et al. Chronic tubulointerstitial nephritis in common variable immunodeficiency: a rare association [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(2): 394-397.
- [43] FAKHOURI F, ROBINO C, LEMAIRE M, et al. Granulomatous renal disease in a patient with common variable immunodeficiency [J]. Am J Kidney Dis, 2001, 38(2): E7.
- [44] YIM H E, YOO K H. Membranous nephropathy in a 13-year-old boy with common variable immunodeficiency [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(11): 1436-1438.
- [45] BENOIT G, LAPEYRAQUE A L, SARTELET H, et al. Renal granuloma and immunoglobulin M-complex glomerulonephritis: a case of common variable immunodeficiency? [J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(3): 601-604.
- [46] YOSHINO A, HONDA M, KANEGANE H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia [J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(1): 36-38.
- [47] LAVRADOR V, CORREIA F, SAMPAIO R, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and X-linked agammaglobulinemia: an uncommon association [J]. Case Rep Pediatr, 2014; 480947. doi: 10.1155/2014/480947.
- [48] GONZALO-GARIJO M A, SÁNCHEZ-VEGA S, PÉREZ-CALDERÓN R, et al. Renal amyloidosis in a patient with X-linked agammaglobulinemia (Bruton's disease) and bronchiectasis [J]. J Clin Immunol, 2014, 34(1): 119-122.
- [49] TAKEGUCHI M, KOREMATSU S, MIYAHARA H. IVIG-triggered tubulointerstitial nephritis in X-linked agammaglobulinemia [J]. Pediatr Int, 2017, 59(8): 945-946.
- [50] SUGIMOTO K, NISHI H, MIYAZAWA T, et al. Tubulointerstitial nephritis complicating IVIG therapy for X-linked agammaglobulinemia [J]. BMC Nephrol, 2014, 15: 109.
- [51] ANDO T, SEJIYAMA S Y, NOMURA T, et al. A case of Bruton-type agammaglobulinemia with infection problem of the hemodialysis vascular access [J]. J Vasc Access, 2014, 15(5): 432-433.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-12-05 修回日期:2020-01-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.017

• 经验交流与病例报道 •

早产儿 *ABCC2* 基因突变 Dubin-Johnson 综合征 1 例

李娅, 龚晓琴, 朱文军, 侯彰华, 唐峰 (郴州市第一人民医院, 湖南郴州 424300)

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0063-03

Dubin-Johnson 综合征 (DJS) 又称慢性特发性黄疸, 是一种先天性非溶血性黄疸, 属常染色体隐性遗传性疾病。1954 年由 Dubin 和 Johnson 首次报道^[1]。DJS 临床表现为长期性或间歇性黄疸^[2], 可于疲劳、情绪波动、受凉、感染、手术、放射、妊娠、饮酒后加重^[3]。近期有研究发现, DJS 与 *ABCC2* 基因突变相关, 本文报道 1 例早产儿 *ABCC2* 基因错义突变所致的 DJS 综合征。

1 病例资料

患儿, 男, 胎龄 29⁺ 周, 出生体质量 1.59 kg, 因“孕 29⁺ 周早产后发现脑积水 1 d”由县级医院转入我院。患儿生后第 3 天出现新生儿黄疸, 以间接胆红素增高为主, 予蓝光照射治疗, 复查肝功能提示总胆红素 (TBIL) 及间接胆红素 (IBIL) 下降, 直接胆红素 (DBIL) 升高, 伴

胆汁酸(TBA)增高(见表1)。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、TORCH正常。血液及尿液巨细胞病毒DNA定量<100 copies/mL。甲胎蛋白>1 000 ng/mL,因患儿遗传代谢及基因相关检查正常,考虑甲胎蛋白升高与生理学增高及DJS所致肝功能损害相关。乙肝全套正常,人类免疫缺陷病毒抗体、梅毒抗体阴性。大便常规正常。入院时小便常规正常,第44天复查提示尿胆原阳性。腹部彩超:肝、胆囊、肝内胆道、胰、脾未见明显异常声像。磁共振胰胆道成像(MRCP):(1)T2FRFSE(黑血序列)肝内可见树枝状高信号影,提示肝内胆管存在、且无明显扩张;(2)胆囊未见显示,缺乏肝内胆汁排入胆囊。头颅磁共振成像(MRI):双侧侧脑室内积血,双侧侧脑室扩大。尿有机酸气相质谱检测:4-羟基苯乳酸增高,可能继发于肝功能不良。血串联质谱遗传代谢病检测无明显异常。新生儿疾病筛查正常。双耳听力筛查均正常。眼底筛查未见明显异常。

入院后给予抗感染、多次腰穿引流脑脊液、葡醛内酯护肝、熊去氧胆酸利胆等治疗,喂养方面先予母乳+强化剂喂养,后因反复腹胀改用葛儿舒营养配方粉喂养。2018年11月25日(60日龄)患儿顺利出院。出院诊断:胎龄29⁺4周早产儿;新生儿颅内出血(Ⅲ°);脑积水(中

度);新生儿败血症;胆汁淤积症;新生儿慢性肺疾病;新生儿呼吸窘迫综合征;新生儿高胆红素血症;新生儿肺炎;低出生体质量儿(1 590 g);早产儿贫血(重度);卵圆孔未闭;低蛋白血症;双侧睾丸鞘膜积液。出院时患儿生命体征平稳,大小便正常。查体:全身皮肤偏暗黄色,巩膜无黄染,腹隆起、质软,未见胃肠型及蠕动波,肝脾肋下未扪及肿大,肠鸣音正常。

出院后继续给予熊去氧胆酸利胆、葛儿舒营养配方粉喂养,患儿皮肤仍偏暗黄色,大便颜色正常。2019年1月9日单基因遗传病基因检测报告:ABCC2;NM-000392;c.2366C>T;p.Ser789Phe;EX18;CDS18 错义突变。提示ABCC2基因相关的DJS综合征(常染色体隐性遗传)。已有该位点在患者中检出的相关文献报道^[1-3],其在正常人中发生率极低。电话告知家属患儿的基因检测结果,并建议来院进行相关咨询和复查肝功能。2019年1月14日(110日龄)患儿因“腹泻4d,纳差1d”再次入院,入院时肤色较此次发病前黄染,复查肝功能明显异常(表1)。腹部彩超及全消化道造影提示高位肠梗阻及腹腔积液,行剖腹探查术,术后诊断粘连性肠梗阻。术后继续给予熊去氧胆酸利胆、葡醛内酯护肝等治疗,后复查肝功能较前明显好转(表1)。

表1 患儿肝功能检测结果

指标	4日龄	13日龄	17日龄	21日龄	28日龄	31日龄	38日龄	44日龄	50日龄	57日龄	111日龄	135日龄	正常参考值
ALT/(U/L)	3.8	1.6	1.3	5.5	29.2	37.7	37.2	65.7	58.6	66.7	50.6	35.0	9~50
AST/(U/L)	6.9	23.7	24.2	31.6	110.3	130.3	86.5	128.1	95.3	132.9	64.4	45.2	15~45
TBIL/(μmol/L)	154.6	204.0	240.2	150.7	161.0	153.0	116.8	71.6	117.0	168.3	145.1	64.4	3.4~17.1
DBIL/(μmol/L)	14.1	41.2	41.2	40.5	67.2	71.3	72.8	46.2	76.2	116.5	106.7	30.5	0~6.8
IBIL/(μmol/L)	140.5	162.8	199	110.1	93.8	81.7	44.0	25.4	40.8	51.8	38.4	33.9	1.5~5.5
TBA/(μmol/L)	13.1	30.2	42.5	44.3	100.7	99.9	76.9	57.6	93.1	119.2	142.6	34.5	0~12

注:ALT-丙氨酸氨基转移酶;AST-天冬氨酸氨基转移酶

2 讨论

DJS由Dubin和Johnson发现并于1954年首次报道,它是一种先天性非溶血性黄疸,是以结合胆红素升高为主要特征的常染色体隐性遗传疾病。DJS相对罕见,以青少年及成人发病为主,新生儿尤其是早产儿少见。纵观目前已报道的新生儿DJS,在已知胎龄及出生体质量新生儿中,本例患儿胎龄最小、出生体质量最轻。临床以往诊断DJS多以肝脏活检为主,其病理表现为肝脏呈暗黑色或墨绿色,肝组织结构正常,肝细胞胞质内出现大量棕褐色色素颗粒沉着,颗粒大小不一,以小叶中央区居多^[4]。自1997年首次发现导致DJS的ABCC2基因突变以来,越来越多的DJS患者通过基因诊断得到确诊,包括部分新生儿^[5-7]。ABCC2基因位于常染色体10q24,编码多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2,MRP2)^[8]。MRP2主要分布于肝细胞毛细胆管膜,是多种有机阴离子(结合型胆红素、TBA、谷胱甘肽、白三烯等)排泄的主要载体蛋白。ABCC2基因突变导致肝细胞中结合胆红

素等向毛细胆管排泄障碍,结合胆红素返流入血,血清结合胆红素增高,临床上出现皮肤及巩膜黄染。目前已报道的致病性ABCC2基因突变有34种^[9],包括c.4054C>T/3615del229、2748del136/c.2366C>G、c.315-355dup/c.1967+2T>C等,本例突变类型为c.2366C>T,属错义突变,此突变类型于成人DJS中有报道,但在早产儿或新生儿DJS中尚未被发现及报道。DJS患者大多预后良好,无需特殊治疗。孟璐璐等^[9]研究指出,熊去氧胆酸联合苯巴比妥治疗有效。有文献^[10]指出,中药联合熊去氧胆酸可更有效改善肝功能。本例患儿长期口服熊去氧胆酸利胆及葡醛内酯护肝,胆汁淤积好转,但由于感染、手术等因素,患儿胆汁淤积反复。患儿生后第28天及第45天出现感染情况,胆汁淤积均较前加重。而反复或持续直接胆红素升高易导致肝硬化,对于黄疸较重或反复发作者,应予以积极减黄,避免加重肝细胞损害,同时应注意避免疲劳、情绪波动、受凉、感染、手术、饮酒等诱发因素^[11]。建议患儿如有黄疸加重,应及时来院就诊,必要时继续予熊去氧胆酸及苯巴比妥口服。本

研究将对本例患儿继续进行随访及宣教,需警惕患儿胆汁淤积反复,甚至发展为肝硬化可能。

参考文献:

- [1] DUBIN I, JOHNSON F. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells; a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1954, 33(3): 155-197.
- [2] 康新迪, 孙颖, 温晓玉, 等. Dubin-Johnson 综合征 1 例报告 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(6): 1175-1176.
- [3] STRASSBURG C P. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor Syndrome) [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(5): 555-571.
- [4] 向理科, 罗子国, 李圆, 等. Dubin-Johnson 综合征的病理学特征 [J]. *中华肝病杂志*, 2000, 8(1): 45-47.
- [5] TOGAWA T, MIZUOCHI T, SUGIURA T, et al. Clinical, pathologic, and genetic features of neonatal Dubin-Johnson syndrome; a multicenter study in Japan [J]. *J Pediatr*, 2018, 196: 161-167. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.058.
- [6] PACIFICO L, CARDUCCI C, POGGIOGALLE E, et al. Mutational analysis of *ABCC2* gene in two siblings with neonatal-onset Dubin Johnson syndrome [J]. *Clin Genet*, 2010, 78(6): 598-600.
- [7] OKADA H, KUSAKA T, FUKU N, et al. Neonatal Dubin-Johnson syndrome; novel compound heterozygous mutation in the *ABCC2* gene [J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(5): e62-e64.
- [8] LEE J H, CHEN H L, CHEN H L, et al. Neonatal Dubin-Johnson syndrome; long-term follow-up and *MRP2* mutations study [J]. *Pediatr Res*, 2006, 59(4 Part 1): 584-589.
- [9] 孟璐璐, 邱建武, 宋元宗, 等. 1 例 Dubin-Johnson 综合征患儿的临床特征及 *ABCC2* 基因型研究 [J]. *中国当代儿科*, 2019, 21(1): 64-70.
- [10] 张仕超, 汪莎莎, 李敬凤, 等. 健脾利胆合剂联合熊去氧胆酸治疗婴儿胆汁淤积症的临床效果观察 [J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(5): 26-28.
- [11] 黄红, 代薇, 李晓燕, 等. Dubin-Johnson 综合征 3 例报道 [J]. *中华全科医学*, 2009, 7(5): 510-511.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-12-30 修回日期:2020-02-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.018

· 经验交流与病例报道 ·

他克莫司致双肺移植术后患儿神经毒性 1 例

赵娟, 许小菁, 教博, 张静, 陈静瑜, 陈文惠, 张琪 (中日友好医院, 北京 100029)

[中图分类号] R595.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0065-02

1 病例资料

患儿,男,6岁,体质量 19.0 kg,因“确诊急性淋巴细胞白血病 4 年,呼吸困难 5 周”于 2019 年 2 月 11 日入院。2 岁确诊急性 B 淋巴细胞白血病,给予化疗后完全缓解,4 岁因睾丸白血病行嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法,5 岁行亲缘半相合造血干细胞移植术,术后逐渐出现慢性移植抗宿主病,先后给予激素、硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司、甲氨蝶呤、芦可替尼等治疗。近 5 周呼吸困难进行性加重,为进一步治疗入院。患儿近 10 个月不能站立及行走,近期食欲欠佳,以流质食物为主,睡眠、精神尚可,大小便正常。既往史:无特殊;家族史:患儿外祖父患肺癌。入院查体:体温 36.5℃,脉搏 148 次/分,呼吸 30~40 次/分,血压 122~134/89~99 mm Hg,血氧饱和度>90%(吸氧 3~4 L/min);精神状态欠佳,柯兴貌,皮肤黏膜略苍白,面部、躯干皮肤可见较多色素沉着,散在瘀斑,发稀黄;眼部黄白色分泌物;口唇苍白,牙床发黑;三凹征(+),双肺呼吸音粗,未闻及啰音;心率

148 次/分,心音欠有力,未闻及杂音;肝肋下可扪及 2 cm,肠鸣音可;双下肢肌肉萎缩,关节无红肿,无压痛。指甲异常增厚,部分脱落;双上肢肌力 4 级,双下肢肌力 3 级;肛门可见一包块(0.3 cm×0.5 cm)。

2018 年 2 月 28 日,患儿于我院行不转体外序贯式双肺移植术,术毕带气管插管送至儿科重症监护室(PICU)。术后肺部病理结果示双侧肺组织弥漫性细支气管及周围纤维化,细支气管管壁狭窄,少数细支气管腔闭塞,细支气管管壁及附近肺泡间隔及间质内泡沫细胞聚集,符合闭塞性细支气管炎改变。他克莫司(tacrolimus, FK506)血药浓度监测:首次监测在第 5 次服药前 2 h,清晨空腹采静脉血 2 mL,给予乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,采用全自动免疫分析仪(雅培)及化学发光微粒子免疫检测法检测。之后每日或隔日监测他克莫司血药浓度。患儿术后给予呼吸机辅助通气,甲泼尼龙、他克莫司(0.5 mg, q12h)免疫抑制治疗,常规予抗细菌(美罗培南、万古霉素)、抗病毒(更昔洛韦)、抗真菌(博沙康唑)感染及联磺甲氧苄啶治疗。术后 3 d 患儿出现双手震

作者简介:赵娟(1982.09-),女,博士,主要从事儿科临床工作,E-mail: zhaojuan.sx@163.com。