

# Gilbert综合征误诊为原发性胆汁性胆管炎1例并文献复习

李洪杰, 高学松, 刘楠, 张亦瑾, 高丽丽, 高萍, 段雪飞 (首都医科大学附属北京地坛医院 综合科, 北京 100015)

**摘要:** Gilbert综合征是一种常染色体显性遗传疾病, 是由UGT1A1基因突变引起的肝脏胆红素代谢障碍, 从而导致间接胆红素水平升高。Gilbert综合征最常见的基因型是UGT1A1基因启动子上的纯合多态性A(TA)7TAA, 即TA插入UGT1A1\*28的启动子上。Gilbert综合征的诊断一般为排除诊断, 目前可进行分子遗传学检测。现报道1例首诊原发性胆汁性胆管炎, 最终确诊为Gilbert综合征患者的临床资料并回顾相关文献进行分析。

**关键词:** Gilbert综合征; 原发性胆汁性胆管炎; 文献复习

## A case report of Gilbert syndrome misdiagnosed as primary biliary cholangitis and literature review

LI Hong-jie, GAO Xue-song, LIU Nan, ZHANG Yi-jin, GAO Li-li, GAO Ping, DUAN Xue-fei (Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Gilbert syndrome is a autosomal dominant hereditary disease, which is a liver disorder caused by a genetic mutation of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1) gene, which results in elevated levels of unconjugated bilirubin. The most common genotype of Gilbert syndrome is the homozygous polymorphism A(TA)7TAA in the promoter of gene UGT1A1, which is a TA insertion into the promoter designated UGT1A1\*28. Generally, the diagnosis of the syndrome is one of exclusion, genetic tests can now be used when there is a diagnostic problem. In this paper, a case of Gilbert syndrome misdiagnosed as primary biliary cholangitis was reported and the involved literatures were reviewed and analyzed.

**Key words:** Gilbert syndrome; Primary biliary cholangitis; Literature review

Gilbert综合征是Augustine Gilbert和Pierre Lereboullet于1901年首先报道的一种先天性血清胆红素增高症, 其特征为血清总胆红素轻度升高且以间接胆红素升高为主<sup>[1,2]</sup>。男性患者较多见, 男女发病比例为(2~7):1<sup>[3]</sup>, 临床表现为长期间歇性轻度黄疸, 大多数患者症状不明显, 可出现轻度乏力、食欲不佳等消化道症状。掌握其临床特点对于黄疸性疾病的鉴别、指导治疗及判断预后具有重要意义。

### 1 病例资料

1.1 主诉 患者男性, 55岁, 职员, 因“体检发现肝功能异常6年余”于2018年3月27日入院。

1.2 现病史 患者于6年前体检发现肝功能异常, 以胆红素升高为主, ALT、AST正常, 无明显

不适, 未治疗。1年前在当地医院查肝功能TBil 47.22 μmol/L、DBil 5.6 μmol/L, 其余指标正常, AMA-M2抗体阳性, 诊断为原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC), 予熊去氧胆酸(250 mg口服, 每日3次, 持续1个月; 250 mg口服, 每日1次, 持续2个月; 250 mg口服, 每日2次, 持续9个月)、甲泼尼龙片(4 mg口服, 每日1次, 持续2个月; 2 mg口服, 每日1次, 持续10个月)及硫酸羟氯喹(100 mg口服, 每日2次, 持续1年)治疗, 胆红素无明显变化。

1.3 既往史 患者既往无高血压及冠状动脉粥样硬化性心脏病史, 无病毒性肝炎及结核等传染性疾病史, 否认家族遗传性疾病史。

1.4 体格检查 神清, 正常面容, 未见肝掌及蜘蛛痣, 皮肤无明显黄染, 巩膜轻微黄染, 心肺无异常, 腹平软, 肝、脾肋下未触及, 移动性浊音阴性, 双下肢无水肿。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.04.015

基金项目: 国家“十三五”传染病防治科技重大专项(2018ZX10715-005); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2014-3-093)

通讯作者: 段雪飞 Email: asd24418832@163.com

1.5 辅助检查 肝功能 ALT 23.5 U/L, AST 22.5 U/L, TBil 30.5  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 14.2  $\mu\text{mol/L}$ , ALB 45.7 g/L, GLO 24.2 g/L,  $\gamma$ -GT 18.2 U/L, ALP 71.8 U/L; WBC  $4.74 \times 10^9/\text{L}$ , RBC  $5.22 \times 10^{12}/\text{L}$ , PLT  $169 \times 10^9/\text{L}$ ; AFP 2.3 ng/ml; 免疫功能指标 (IgA、IgG、C3 及 C4 正常, IgM 8.04 g/L)、凝血功能、肝纤维化指标、铁蛋白及甲状腺功能均正常。抗 HAV-IgM、HBsAg、抗-HCV、抗-HDV、抗-HEV、CMV-IgM、EBV-IgM 阴性; 抗核抗体 12 项均阴性; 抗-HIV (-); HBV DNA  $< 20 \text{ IU/ml}$ ; 铜蓝蛋白正常。自身免疫性肝病指标: AMA 抗体 1 : 320, AMA-M2 抗体 (+)、AMA-M2 IgG、AMA-M2 BPO (+++), ANA、LKM、LC、SLA、Gp210 和 SP100 均阴性。抗中性粒细胞胞浆抗体阴性。肝脏弹性测定值为 6 kPa。肝脏超声示肝实质回声偏粗, 门静脉血流检查未见明显异常。上腹部 MRI 平扫+增强及磁共振胰胆管成像无异常。

1.6 入院后诊疗经过 患者常规检查排除了病毒性肝炎、酒精性及非酒精性脂肪性肝炎、药物性肝

炎、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎、血色病、肝豆状核变性等原因所致肝功能异常。患者仅 AMA-M2 抗体阳性, ALP 正常, 不能诊断 PBC, 为进一步明确诊断, 患者行肝组织活检 (图 1): 肝脏轻度非特异性病变, 请结合临床随访。免疫组织化学染色示 HBsAg (-), HBcAg (-), 铜染色 (-), 铁染色 (-)。患者肝组织病理结果示无明显小胆管炎性反应, 不考虑 PBC。患者以间接胆红素升高为主, ALT、AST、 $\gamma$ -GT、ALP 正常, 肝脏病理示肝脏轻度非特异性病变, 考虑 Gilbert 综合征可能, 行 Gilbert 综合征相关基因检测, 检测结果 (图 2) 示: 尿苷二磷酸葡萄糖苷酸基转移酶 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase, UGT) 1A1 基因启动子 TATA 盒区域发现 TA 插入纯合突变; 上游苯巴比妥反应增强元件 (phenobarbital-responsive enhancer module, PBREM) 区发现 T-3279G 突变。根据上述检查结果, 最终诊断为 Gilbert 综合征, 建议患者出院后停药观察。现患者随访 1 年, 胆红素水平较前无明显变化。

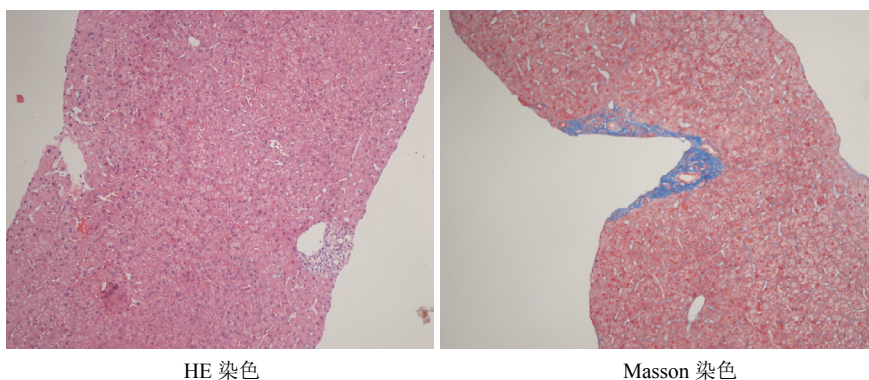


图 1 Gilbert 综合征患者 2018 年 3 月 27 日肝组织活检病理图 ( $\times 40$ )

注: HE 染色提示肝细胞胞浆疏松化, 嗜酸性变, 肝小叶内散在少量灶状坏死, 胆管大致正常; Masson 染色提示间质纤维组织增生

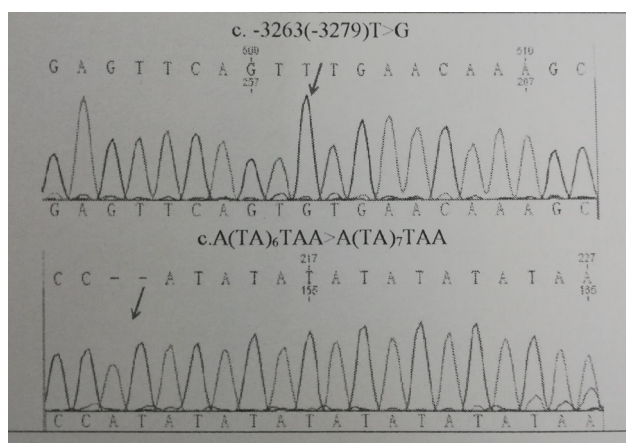


图 2 UGT1A1 基因检测结果 (UGT1A1 启动子 PBREM 区发现 T-3279G 突变、TATA 盒区域发现 TA 插入纯合突变)

## 2 讨论

Gilbert综合征又称体质性肝功能不良症,是一种最常见的胆红素遗传代谢性疾病,为常染色体显性遗传,发病率为3%~12%<sup>[4,5]</sup>,其特征是在无溶血及潜在肝脏疾病情况下发生的反复高间接胆红素血症,肝脏ALT、AST、 $\gamma$ -GT、ALP多在正常范围,呈良性过程,禁食、饮酒、体育锻炼、腹泻、感染、情绪紧张或月经等情况下黄疸加重<sup>[2,6]</sup>。其发病机制为UGT1A1启动子区TATA盒式序列中TA碱基序列插入突变,这些插入的碱基降低了结合蛋白与TATAA盒的亲合力,UGT基因表达降低,肝细胞内质网内胆红素UGT含量下降或缺乏,最终导致UGT1A1酶活性降低10%~35%<sup>[7-9]</sup>;也有研究表明UGT1A1基因PBREM元件的T-3279G突变和启动子区TATA盒式序列中TA的插入是Gilbert综合征的共同致病因素<sup>[10]</sup>。UGT活力下降使肝细胞内未结合胆红素的糖基化受损,间接胆红素不能与葡萄糖醛酸结合转化为直接胆红素,血液间接胆红素水平升高,导致黄疸发生<sup>[11]</sup>。辅助检查表现为胆红素升高,总胆红素一般不超过102.6  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[12]</sup>,间接胆红素多在22.3~51.3  $\mu\text{mol/L}$ 。肝酶诱导剂(如苯巴比妥、利福平等)可提高肝细胞内葡萄糖醛酸转移酶活性,使血液间接胆红素水平降低。Gilbert综合征患者肝组织病变轻微,免疫组织化学染色正常,Masson染色、网状纤维染色、PAS、D-PAS及铜染色正常。电子显微镜下可见集中分布于扩张毛细胆管周围的淤胆性色素颗粒,多数颗粒透亮区大于高电子致密区,透亮区有膜包绕<sup>[13]</sup>。目前Gilbert综合征无特异性诊断方法,需在血常规、肝功能及肝脏影像学等常规检查基础上,行饥饿试验、肝组织病理检查、基因检查,并排除其他肝病和血液病后才能明确诊断。Gilbert综合征临床症状及病理变化轻微,无进行性肝纤维化,预后良好,一旦确诊可不予治疗。最新研究表明,普通人群中Gilbert综合征与心血管疾病、糖尿病、某些癌症和全因死亡率的降低有关<sup>[14]</sup>。Vitek等<sup>[15]</sup>研究表明,在哺乳动物中,胆红素作为一种有效抗氧化剂发挥重要作用,轻度高胆红素血症对预防心血管疾病、2型糖尿病和代谢综合征有积极作用。胆红素可与过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)及多环芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)等核受体相互作用,对心血管等疾病的预后具有重要作用<sup>[16]</sup>。

本例患者为中年男性,发现胆红素轻度升高6年余,无明显临床症状,近1年有明确实验室检查

结果,以间接胆红素升高为主, $\gamma$ -GT、ALP正常,常见病毒学标志物均阴性,血、尿常规无异常,抗AMA-M2抗体阳性,无胆管酶升高,影像学可除外梗阻性黄疸,肝脏病理未见胆管细胞病变。肝脏病理提示轻度非特异性病变,因此诊断需考虑肝细胞结合胆红素合成障碍。对Gilbert综合征UGT1A1启动子TATA盒区域测序发现TA插入纯合突变,且在上游PBREM区发现T-3279G突变,其可编码UGT,因此导致肝细胞内葡萄糖醛酸转移酶活性不足,临床表现为血清总胆红素升高,以间接胆红素为主,由此诊断Gilbert综合征。

该病例被误诊的原因在于其血清AMA抗体阳性,多见于PBC,既往研究发现超过90%的PBC患者可表现为AMA阳性,AMA阳性诊断PBC的特异性超过95%<sup>[17,18]</sup>。PBC主要发生于中年妇女,是一种罕见的慢性进行性胆汁淤积性肝病,以自身免疫介导的肝内中小胆管破坏为特征,最终可发展至肝硬化<sup>[19]</sup>。PBC发病是遗传易感性、微生物感染及外界环境间相互作用的结果。最常见的临床表现为乏力、皮肤瘙痒、干燥综合征和上腹部不适,但疾病早期通常无临床症状<sup>[20,21]</sup>。我国PBC诊断和治疗共识及欧洲肝病学会PBC临床指南<sup>[22,23]</sup>均明确指出,符合下列3项中的2项即可确诊为PBC:①反映胆汁淤积的生物化学指标如ALP升高;②AMA或AMA-M2阳性;③肝组织病理符合PBC。本例患者仅AMA抗体阳性,反映胆汁淤积的生物化学指标ALP及病理均不支持PBC,不能诊断为PBC。目前ALP正常、AMA阳性患者PBC发病率尚有争论,Dahlqvist等<sup>[24]</sup>研究发现,其1年、3年、5年累积PBC发生率分别为2%、7%、16%;AMA阳性人群的远期生存率低于普通人群,5年生存率约为75%。Gulamhusein等<sup>[25]</sup>研究发现,AMA抗体阳性患者5年后80%达到PBC诊断标准。我国指南建议,对AMA阳性肝功能正常者应进行随访,因此,患者应每年评估肝功能。

Gilbert综合征合并AMA抗体阳性在临床较罕见,临床表现和影像学表现均缺乏特异性,需结合生物化学指标、自身抗体、组织病理及基因检测等综合诊断。临床医生应提高对Gilbert综合征的诊断意识。

## 参考文献

- [1] Jordovic J, Bojovic K, Simonovic-Babic J, et al. Significance of UGT1A1\*28 genotype in patients with advanced liver injury caused by chronic hepatitis C[J]. J Med Biochem, 2019, 38(1): 45-52.
- [2] Kamal S, Abdelhakam S, Ghoraba D, et al. The frequency, clinical

- course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: a longitudinal study[J]. *BMC Gastroenterol*,2019,19(1):22.
- [3] Mohan M, P LS, Reddy PV. Pregnancy with Gilbert syndrome - a case report[J]. *J Clin Diagn Res*,2014,8(6):OD01-OD02.
- [4] Horsfall LJ, Nazareth I, Pereira SP, et al. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2013,28:1643-1647.
- [5] Radoi VE, Ursu RI, Poenaru E, et al. Frequency of the UGT1A1\*28 polymorphism in a romanian cohort of Gilbert syndrome individuals[J]. *J Gastrointestin Liver Dis*,2017,26(1):25-28.
- [6] 马天娇, 张海婷, 杨志亮, 等. 基因诊断Gilbert综合征1例并文献复习[J]. *中国实用儿科杂志*,2019,34(4):299-301.
- [7] Lee JH, Moon KR. Coexistence of Gilbert syndrome and hereditary spherocytosis in a child presenting with extreme jaundice[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*,2014,17(4):266-269.
- [8] Pasha YZ, Kacho MA, Niaki HA, et al. The association between prolonged jaundice and TATA box dinucleotide repeats in Gilbert's syndrome[J]. *J Clin Diagn Res*,2017,11(9):GC05-GC07.
- [9] Jiang J, Wang HG, Wu WL, et al. Mixed dubin-Gilbert syndrome: a compound heterozygous phenotype of two novel variants in ABCC2 Gene[J]. *Chin Med J*,2017,130(8):1003-1005.
- [10] Maruo Y, D'Addario C, Mori A, et al. Two linked polymorphic mutations (A(TA)7TAA and T-3279G) of UGT1A1 as the principal cause of Gilbert syndrome[J]. *Hum Genet*,2004,115:525-526.
- [11] Aiso M, Yagi M, Tanaka A, et al. Gilbert syndrome with concomitant hereditary spherocytosis presenting with moderate unconjugated hyperbilirubinemia[J]. *Intern Med*,2017,56(6):661-664.
- [12] Qian JD, Hou FQ1, Wang TL, et al. Gilbert syndrome combined with prolonged jaundice caused by contrast agent: case report[J]. *World J Gastroenterol*,2018,24(13):1486-1490.
- [13] 张继平, 侯晓涛, 尹自长, 等. Gilbert综合征29例临床病理及基因分析[J]. *诊断病理学杂志*,2018,25(2):85-89.
- [14] Wagner KH, Shiels RG, Lang CA, et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*,2018,55(2):129-139.
- [15] Vitek L, Bellarosa C, Tiribelli C. Induction of mild hyperbilirubinemia: hype or real therapeutic opportunity?[J]. *Clin Pharmacol Ther*,2019,106(3):568-575.
- [16] Vitek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases. *Physiol Res*,2017,66(Supplementum 1):S11-S20.
- [17] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2015年更新专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识:2015年更新[J]. *临床肝胆病杂志*,2015,31(10):1563-1574.
- [18] 段维佳, 贾继东. 原发性胆汁性胆管炎研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*,2017,25(11):801-803.
- [19] Lin CY, Cheng YT, Chang ML, et al. The extrahepatic events of Asian patients with primary biliary cholangitis: a 30-year cohort study[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):7577.
- [20] Onofrio FQ, Hirschfield GM, Gulamhusein AF. A practical review of primary biliary cholangitis for the gastroenterologist[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*,2019,15(3):145-154.
- [21] Yu Y, Li MP, Xu B, et al. A study of regulatory effects of TLR4 and NF- $\kappa$ B on primary biliary cholangitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2019,23(9):3951-3959.
- [22] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. *中华肝脏病杂志*,2016,24(1):5-13.
- [23] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*,2017,67(1):145-172.
- [24] Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*,2017,65(1):152-163.
- [25] Gulamhusein AF, Juran BD, Atkinson EJ, et al. Low incidence of primary biliary cirrhosis (PBC) in first degree relatives of PBC probands after 8 years of follow up[J]. *Liver Int*,2016,36(9):1378-1382.

收稿日期: 2019-05-21

李洪杰, 高学松, 刘楠, 等. Gilbert综合征误诊为原发性胆汁性胆管炎1例并文献复习[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(4):90-93.