

- [18] VAVDEVBERG J, KREMER HOVINGA J A, PFLEGER C, et al. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Blood Adv, 2022, 6(3): 993-997.
- [19] AGGRWAL A, WHITE D, PAVORD S, et al. Daratumumab for refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2023, 202(2): 429-433.
- [20] DOYLE A J, STUBBS M J, LESTER W, et al. The use of obinutuzumab and ofatumumab in

the treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2022, 198(2): 391-396.

- [21] KUHNEL L, KNOBL P, ELLER K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange[J]. Blood, 2024, 144(14): 1486-1495.

(收稿日期: 2025-01-20 修回日期: 2025-08-12)

(编辑: 管佩钰)

• 病例报道 •

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2025.11.045

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250723.0918.002\(2025-07-23\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250723.0918.002(2025-07-23))

极早产儿双胞胎之一白化病合并胆管发育不良 1 例报道

吴晓玲¹, 张九菊^{2△}, 高荣荣², 梁丽霞², 杜桂梅², 崔彦存²

(1. 承德医学院研究生学院, 河北承德 067000; 2. 衡水市人民医院新生儿科, 河北衡水 053000)

[关键词] 极早产儿; 白化病; 黄疸; 胆管发育不良; 全外显子测序

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2025)11-2718-03

白化病是一种罕见的遗传性疾病, 我国以眼皮肤型白化病 I 型较为常见^[1], 其主要临床表现为眼部及皮肤损害。本文总结 1 例极早产儿双胞胎之一白化病合并胆管发育不良患儿的诊治经过, 现报道如下。

1 临床资料

患儿, 女, 因“出生后呼吸困难 10 min”入院。胎龄 28⁺₈ 周, 系第 1 胎第 1 产, 双胞胎中的较大儿, 阴道分娩, 出生体重 1 050 g, Apgar 评分 1 min 8 分、5 min 9 分, 羊水及胎盘无异常。母亲 30 岁, O 型血 Rh 阳性, 自幼精神发育迟缓伴精神障碍, 既往有先天性心脏病(室间隔缺损)修补术史。因双侧输卵管不通畅, 共行 3 次体外受精胚胎移植术, 前 2 次未成功。本次妊娠诊断为产前抗磷脂综合征。孕 16 周前规律服用羟氯喹, 孕早期发生阴道出血 2 次, 保胎治疗后好转。产前 3 d 胎膜早破, 于产科完成促胎肺治疗。父亲体检, 血型不详。否认家族白化病及其他遗传代谢病史。

入院查体: 极早产儿外貌, 反应差, 呼吸急促, 三凹征阳性, 全身毛发呈白色, 以头发和眉毛为著, 双眼畏光, 虹膜粉红色, 双肺呼吸音低, 可闻及湿啰音, 四肢肌张力低下, 觅食、拥抱及握持反射减弱。初步诊断: 新生儿呼吸窘迫综合征、极早产儿、早产儿脑损伤、白化病? 入院后立即给予无创呼吸机辅助通气、建立静脉营养通路等对症支持治疗。出生后 8 h 查肝功能示 TBIL 73.8 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 9.4 $\mu\text{mol/L}$, 总胆

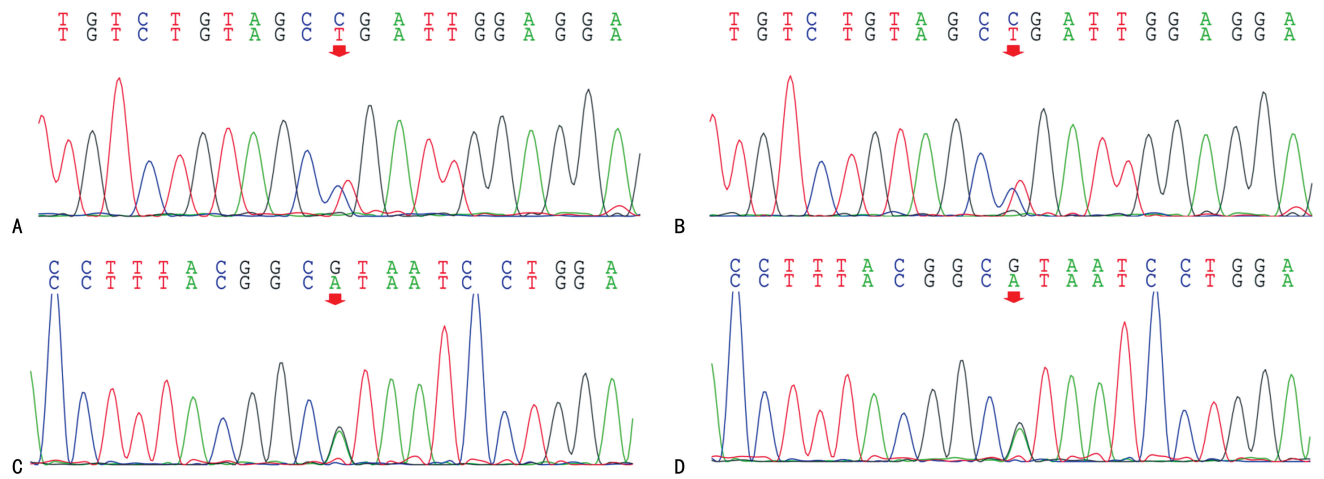
汁酸 4.3 $\mu\text{mol/L}$, ALT 4 U/L, AST 31 U/L, 谷氨酰转肽酶 519 U/L。血型为 B 型 Rh 阳性, 新生儿溶血病检测示 Coombs 试验(+)。头颅超声未见异常。考虑 ABO 溶血性黄疸, 给予冷光源间断光疗 5 d, 黄疸较前减轻。生后 16 h 开始试喂养, 每 6 小时 1 mL, 耐受良好, 后逐步增加奶量。入院第 4 天鼻饲早产儿配方奶增至每 3 小时 1 mL, 晨起发现腹部膨隆, 胃管引流出墨绿色胃内容物 1 mL。胃肠道超声提示部分肠壁增厚伴积气, 考虑坏死性小肠结肠炎, 遂禁食并给予静脉营养支持 13 d, 患儿情况好转。入院第 17 天恢复鼻饲早产儿配方奶, 每 3 小时 3 mL, 喂养耐受, 吸吮力可, 奶量逐步增加, 大小便无异常。入院第 30 天, 奶量增至每 3 小时 17 mL, 配合经外周中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)营养支持期间, 发现大便呈浅黄色, 皮肤无黄染。复查肝功能示 TBIL 68.8 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 44.1 $\mu\text{mol/L}$, 总胆汁酸 32.4 $\mu\text{mol/L}$, 谷氨酰转肽酶 49 U/L。腹部超声示肝肋下 10 mm, 胆囊壁厚。给予熊去氧胆酸利胆治疗 20 d, 皮肤仍无黄染, 大便颜色仍浅黄。入院第 45 天拔除 PICC, 实现全胃肠内营养, 鼻饲奶量达每 3 小时 20 mL。复查肝功能示 TBIL 116.2 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 74.8 $\mu\text{mol/L}$, 总胆汁酸 47.5 $\mu\text{mol/L}$, 谷氨酰转肽酶 40 U/L。入院第 51 天(停静脉营养第 6 天)复查肝功能示 TBIL 179.9 $\mu\text{mol/L}$, DBIL

△ 通信作者, E-mail: 121871486@qq.com。

118.0 μmol/L,总胆汁酸 45.0 μmol/L,ALT 37 U/L,AST 116 U/L,谷氨酰转肽酶 53 U/L。

听力筛查:耳声发射及听性脑干诱发电位双耳均未通过。眼科会诊:眼底视网膜脉络膜色素缺失,呈橘红色,视网膜血管达 1 区,伴点状出血,脉络膜血管可见。印象:早产儿视网膜病变 I 区 1 期,白化病眼底。产后第 3 天采集患儿及其父母外周血 DNA,行

白化病相关基因全外显子测序。结果显示患儿 TYR 基因存在复合杂合变异:chr11:88924382 c. 832C>T(致病)及 chr11:88924446 c. 896G>A(致病),确诊白化病,见图 1。建议转至外院小儿外科进一步诊治。出院时纠正胎龄 36 周,可自主进食早产儿配方奶每 3 小时 30 mL,出院体重 2 010 g。



A:患儿 TYR 基因的编码序列第 832 位的碱基 C 变异为 T;B:患儿母亲 TYR 基因的编码序列第 832 位的碱基 C 变异为 T;C:患儿 TYR 基因的编码序列第 896 位的碱基 G 变异为 A;D:患儿父亲 TYR 基因的编码序列第 896 位的碱基 G 变异为 A。

图 1 患儿及父母 TYR 基因一代测序

随访情况:患儿出院后继续以早产儿配方奶喂养,并规律口服熊去氧胆酸利胆。出院后 2 周(纠正胎龄 38 周)于新生儿科门诊首次复查,见皮肤呈暗黄色,查肝功能示 TBIL 195.3 μmol/L,DBIL 96.9 μmol/L,总胆汁酸 32.4 μmol/L。3 d 后首次转至上级医院小儿外科,查肝功能示 TBIL 169.5 μmol/L,DBIL 120.7 μmol/L,γ-谷氨酰转移酶 39 U/L;腹部超声示部分肝内胆管壁增粗、回声增强,胆囊充盈欠佳,囊壁毛糙增厚;肝纤维化四项示透明质酸 79.7 ng/mL,Ⅲ型前胶原 N 端肽 271.32 ng/mL,Ⅳ型胶原 290.38 ng/mL,层黏蛋白 71.6 ng/mL。经保肝对症治疗 10 d 后,复查肝功能示 TBIL 107.6 μmol/L,DBIL 76.8 μmol/L,总胆汁酸 83.2 μmol/L,γ-谷氨酰转移酶 66 U/L,家属要求出院。出生后 3.5 个月(纠正月龄 26 d),因皮肤黄染加重再次就诊于外院小儿外科,行 M021p3 版胆汁淤积基因检测 V3(高通量测序),未发现与表型相关的明确致病性变异,考虑诊断为胆汁淤积症伴胆管发育不良。经激素治疗后黄疸明显消退,患儿出院。目前患儿出生后 5 个月,因反复胆汁淤积性黄疸多次入院治疗。

2 讨论

眼皮肤白化病 I 型主要由 TYR 基因突变引起,其酪氨酸酶活性完全丧失,导致患者眼睛和皮肤中黑色素完全缺失^[2]。患儿出生时即表现为白色毛发,随

年龄增长皮肤仍呈白色,出现无黑素性黑素细胞痣的概率增加。此外,患儿常伴有明显的视觉敏感性下降、畏光、双眼眼球震颤、中央凹发育不良及视神经交叉错向等典型眼部表现^[3]。

本例患儿除上述常见眼皮皮肤表现外,在住院后期反复出现不明原因的梗阻性黄疸,病程初期考虑为 ABO 溶血性黄疸,经光疗及利胆药物治疗后皮肤黄染有所消退,期间血常规示新生儿贫血,共输血 3 次,症状改善。入院后 1 个月,患儿出现浅黄色大便,皮肤未见黄染,多次肝功能检查示 TBIL 升高,以 DBIL 为主。腹部超声未提示胆道闭锁,初步考虑与长期静脉营养所致胆汁淤积有关。停用静脉营养后多次复查肝功能,TBIL 及 DBIL 仍未见明显下降,结合出院后反复皮肤黄染,考虑可能存在其他特殊类型的胆汁淤积症。外院高度怀疑先天性胆管发育不良伴胆管狭窄,该病与胆道闭锁不同,主要表现为新生儿期梗阻性黄疸,伴进行性肝纤维化及肝功能失代偿。胆道造影多显示胆管系统通畅,肝外胆管细小^[4]。手术探查可见肝硬化、表面不平等纤维化表现,部分患儿肝脏形态及质地正常,疾病进展存在异质性^[5]。病因涉及基因异常、感染、环境等多种因素。本例为试管婴儿,母亲患有妊娠期抗磷脂综合征,且患儿存在不明原因早产,推测一方面可能与特殊病原体感染加重免疫紊乱,增强抗磷脂抗体在宫内的促炎作用,间接影

响肝内外胆管发育;另一方面,患儿本身存在基因复合杂合变异,不能排除未知基因表达调控异常直接介导胆管发育障碍。目前已证实 Jagged1 基因突变引起的 Alagille 综合征以先天性胆管发育不良为特征,突出表现为婴儿期胆汁淤积^[6]。此外,Sox17、Notch/Hes、HNF6/HNF1 β 等基因也参与胆管正常发育过程^[7]。而以 Hermansky-Pudlak 综合征(HPS)为代表的综合征型白化病,除眼皮肤白化及出血倾向外,不同亚型还可合并肺纤维化、粒细胞缺乏、肉芽肿性结肠炎等多系统并发症^[8]。HPS 患儿因缺乏大样本量研究,临床表型高度异质性,易被误诊为普通眼皮肤白化病或眼白化病。胆管发育不良究竟是白化病的合并症,还是白化病综合征亚型的一部分,目前尚不明确。

此外,我国 2018 年首次报道了 4 例以新生儿胆汁淤积为首表现的垂体柄阻断综合征。该病因垂体柄横断,导致下丘脑激素无法作用于垂体前叶而引起一系列临床表现。研究表明,约 1/3 在新生儿期发病的垂体柄阻断综合征患儿可表现为低血糖、胆汁淤积,男性可伴小阴茎和隐睾^[9]。该报道中 4 例患儿均为胆汁淤积,肝功能示 TBIL、DBIL、总胆汁酸升高而 ALT 正常,与本例患儿肝功能变化趋势一致。因此,不能排除因患儿为极早产儿,垂体发育不成熟,存在缺如或异位,导致激素水平异常,进而引起持续胆汁淤积的可能。

白化病目前尚无根治方法,治疗重点在于通过手术或药物优化视力、保护皮肤,从而改善生活质量。针对先天性胆管发育不良,退黄及保肝药物仍是一线治疗,胆道冲洗和胆汁流转术的疗效尚存争议。若上述治疗无效,出现进行性严重肝纤维化,可考虑肝移植,文献报道其远期存活率尚可,治疗效果值得期待^[10]。此外,本例患儿为异卵双胞胎中的较大儿,国内目前尚无双胎白化病相关报道。其宫内环境为双绒毛膜双羊膜囊,另一胎儿出生后虽无白化病及胆管发育不良表现,但发生新生儿急性呼吸窘迫综合征,并于出生后第 4 天经腹部立位平片示膈下游离气体,考虑胃肠道穿孔,转至外院行肠造瘘及胃肠道修补术,目前预后不良,提示试管婴儿多胎妊娠可能增加早产及多种并发症的风险。

综上所述,白化病合并先天性胆管发育不良的具体病因及治疗策略有待深入研究。结合本案例,在应用试管婴儿等辅助生殖技术时,应加强患者风险教育使其重视早期产前诊断。目前,羊膜腔穿刺联合全外

显子测序技术已相对成熟,可为有生育需求的家庭提供有效的优生优育指导。

参考文献

- [1] 邢玉莹,郑利雄,任利成,等. 眼皮肤白化病Ⅲ型 TYRP1 基因的新突变[J]. 中国皮肤性病学杂志,2024,38(11):1203-1207.
- [2] 康启超,马盼盼,郝胜菊,等. 白化病伴肝功能不全 1 例患儿的遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2024,41(2):255-256.
- [3] 李妮蕙,仲俊维,由冰,等. 眼白化病与眼皮肤白化病患者的基因型与临床特征分析[J]. 眼科,2023,32(3):182-191.
- [4] 刘付宝,蒋东,耿小平. 吲哚菁绿荧光成像技术在胆道疾病中的应用[J]. 中华消化外科杂志,2024,23(1):80-84.
- [5] CHAWLA S, SWAMI A. Congenital agenesis of the common bile duct[J]. Pediatr Radiol,2024,54(7):1229-1230.
- [6] EIAMKULBUTR S, TUBJAREON C, SANPAVAT A, et al. Diseases of bile duct in children [J]. World J Gastroenterol,2024,30(9):1043-1072.
- [7] TIAN M, GAO W, MA S, et al. Role of HNF6 in liver homeostasis and pathophysiology[J]. Mol Med,2025,31(1):48.
- [8] 杨尚英,程婉玉,张焱,等. Hermansky-Pudlak 综合征基因型和临床表型分析[J]. 中华实验眼科杂志,2022,40(10):920-926.
- [9] SEN K, BHANDARI K, SIMKHADA S, et al. A rare case of pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) presenting as short stature in an 8-year-old female[J]. Clin Case Rep,2024,12(8):e9274.
- [10] ZHENG X Y, WU D W, YU L, et al. Successful treatment of retinopathy of prematurity in oculocutaneous albinism with OCA2 variants: a case report and review of literature[J]. BMC Pediatr,2024,24(1):390.

(收稿日期:2025-02-25 修回日期:2025-06-12)

(编辑:袁皓伟)