

## · 病例报告 ·

Dubin-Johnson 综合征<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-EHIDA 肝胆动态显像 1 例方磊<sup>1</sup> 王芳<sup>1</sup> 李红<sup>2</sup><sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)核医学科,武汉 430016;<sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)中西医结合科,武汉 430016

通信作者:李红, Email: jylh123456@126.com

基金项目:国家自然科学基金(81704119);武汉市卫生健康科研基金(WZ22C07)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221123-00354

<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-EHIDA hepatobiliary dynamic imaging in Dubin-Johnson syndrome: a case reportFang Lei<sup>1</sup>, Wang Fang<sup>1</sup>, Li Hong<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China;<sup>2</sup>Department of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China

Corresponding author: Li Hong, Email: jylh123456@126.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81704119); Health Research Foundation of Wuhan (WZ22C07)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221123-00354

患儿男,72 d,因“发现皮肤巩膜黄染 2 个月余”入院。患儿出生后第 3 天无明显诱因发现皮肤巩膜黄染,大便浅黄或金黄色,2~3 次/d,小便黄色,于多家医院予“蓝光”、抗感染、抗病毒、护肝、利胆、退黄等治疗,患儿仍有黄疸。体格检查皮肤巩膜中度黄染;肝脏右肋下 2.0 cm,质软;脾脏左肋下 0.5 cm,质软。辅助检查:血常规、大小便常规正常。血清肝功能:总胆红素(total bilirubin, TB)110(括号内为正常参考值范围,下同:0~26) μmol/L,结合胆红素(conjugated bilirubin, CB)106(0~8) μmol/L,丙氨酸氨基转移酶 12(8~71) U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 21(21~80) U/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphate, ALP) 512(98~532) U/L,γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyltransferase, γ-GT) 106(9~150) U/L,总蛋白 51.4(49.0~71.0) g/L,白蛋白 39.7(35.0~50.0) g/L,总胆汁酸 115.3(0~12.0) μmol/L。肾功能、心肌酶谱、电解质、血气分析、血脂、血糖、血氨、乳酸、凝血功能正常。嗜肝病毒相关抗体检测均无明显异常。三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T<sub>3</sub>)、甲状腺素(thyroxine, T<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、铜蓝蛋白测定正常。血串联质谱及尿有机酸分析结果均无明显异常。心电图、胸部 X 线片未见异常。心脏肝胆脾彩色多普勒超声:卵圆孔未闭或房间隔缺损,肝右肋下 1.4 cm;脾脏、胆囊未见明显异常。外院上腹部 MRI 平扫+磁共振胰胆管造影:肝实质未见异常信号影,胆囊可见显影,肝内外胆管显影尚可,未见明显扩张。

患儿行<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-二乙基乙酰苯胺亚氨二醋酸(diethyl iminodiacetic acid, EHIDA);高锝酸钠注射液由武汉原子高科医药有限公司提供, EHIDA 由无锡市江原实业技贸有限公司提供)SPECT/CT(美国 GE Discovery NM/CT670 Pro)肝胆动态显像,检查前患儿家长签署知情同意书。检查显示:注射显像剂后肝脏明显、均匀、持续显影(图 1A);第 60 和 120 分钟

显像肝脏仍清晰显影,胆囊及胆管未见显影(图 1B、1C);第 120 分钟显像肠道内见少许显像剂分布(图 1C);1~30 min 时间-放射性曲线(time-activity curve, TAC)示肝脏放射性计数持续上升(图 1D、1E)。肝脏明显、均匀显影表明肝脏摄取功能正常,肝脏持续显影表明肝脏分泌、排泄功能障碍。

患儿基因检测结果显示:在致病基因 ATP 结合盒 C 亚家族成员 2(ATP-binding cassette C subfamily 2, ABCC2)内含子区域发现 1 处来源于父亲的杂合突变点(c.3258+3A>C);在外显子区域(21、30)发现 2 处来源于母亲的杂合突变点[c.2755T>A(p.S919T), c.4239\_4240dupTC(p.H1414Lfs\*18)],确诊为 Dubin-Johnson 综合征(Dubin-Johnson syndrome, DJS)。

讨论 DJS 由 Dubin 和 Johnson 于 1954 年首先报道<sup>[1]</sup>,是由于 ABCC2 基因突变导致其编码的多药耐药相关蛋白 2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)功能障碍或缺失,致使肝细胞内 CB 及其他有机阴离子向毛细胆管分泌、排泄障碍<sup>[2]</sup>,CB 反流入血,引起 CB 增高为主要临床特点的常染色体隐性遗传疾病。DJS 发病率低,临床表现缺乏特异性,容易误诊漏诊。

文献报道核素肝胆动态显像在 DJS 具有特征性表现:显像剂静脉注射后被肝细胞迅速摄取,肝脏明显、均匀、持续显影,胆囊和胆管延迟显影或不显影<sup>[3]</sup>。本病例显像特征与文献报道一致。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-EHIDA 在血液循环中被肝细胞摄取后通过类似于处理胆红素的代谢过程,将其分泌入胆汁,经胆道系统排入肠道,通过显像可以了解、评价肝脏的摄取、分泌、排泄功能。DJS 患者肝细胞对胆红素的摄取功能正常,而将 CB 向毛细胆管分泌、排泄的功能障碍。本病例显像剂注射后肝脏立刻显影,显像剂分布明显且均匀,心血池显影迅速减退,表明肝脏摄取功能好,显像剂被快速从血池中清除。

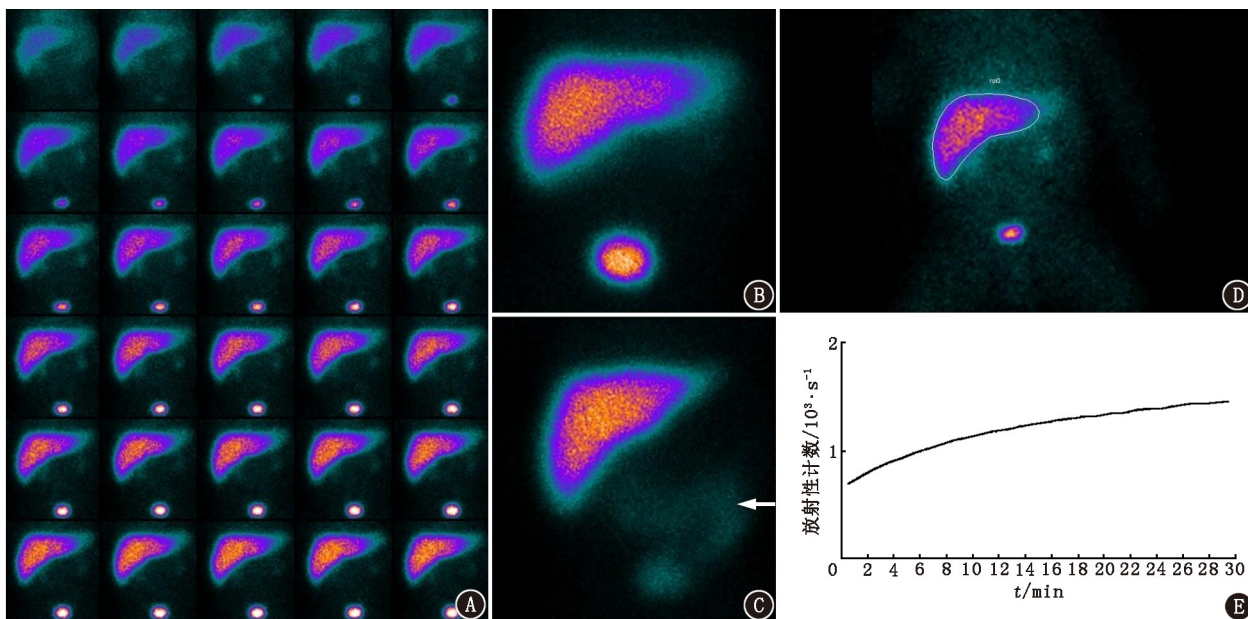


图1 Dubin-Johnson 综合征患儿(男,72 d)  $^{99m}\text{Tc}$ -二乙基乙酰苯胺亚氨二醋酸(EHIDA) SPECT/CT 肝胆动态显像图。A. 1~30 min 动态图像(1 帧/min)示肝脏显影持续增浓;B.第 60 分钟图像示肝脏显影清晰,胆囊及胆管未见显影;C.第 120 分钟图像示肝脏显影清晰,胆囊及胆管未见显影,肠道内见少许显像剂分布(箭头示);D. 1~30 min 时间-放射性曲线(TAC)示肝脏 ROI;E. 1~30 min TAC 示肝脏放射性计数持续上升

正常人肝脏摄取显像剂 15~20 min 达到高峰,以后肝影逐渐变淡,5 min 胆管可出现显像剂,胆囊一般 45 min 内显影;而本病例至 120 min 检查结束,肝脏持续明显显影,胆囊及胆管未见显影,提示肝脏分泌、排泄功能障碍。正常人显像剂排泄到肠道一般不迟于 45~60 min;文献报道 DJS 肝胆动态显像 60 min 内小肠不出现显像剂或见少许显像剂<sup>[3]</sup>,本病例第 120 分钟时小肠出现少许显像剂分布,表明有部分显像剂缓慢分泌排入胆汁进入肠道,其原因可能为 MRP2 功能未完全丧失,或者在 CB 分泌、排泄过程中效能较低的另一种转运蛋白乳腺癌耐药蛋白发挥了作用<sup>[4]</sup>。

DJS 病理检查肝脏大体呈黑色或墨绿色的特征性外观,镜下显示肝小叶结构保存,肝细胞胞质内见较多粗大的棕褐色颗粒沉积,以中央静脉周围为显著<sup>[5]</sup>。其他影像学检查,如 B 超多表现为肝脏实质回声均匀,肝无明显增大或缩小<sup>[5]</sup>,部分病例可表现为肝脾大;胆囊形态一般正常,或伴结石;偶有文献报道 DJS 患者 CT 检查可显示肝脏密度增加<sup>[2]</sup>。MRI 检查肝胆多表现正常,胆管系统未见扩张<sup>[6]</sup>。上述影像检查目前在 DJS 主要反映肝胆系统形态学的表现,用以排除肝内外胆道梗阻,诊断作用相对有限。

临床上 DJS 主要需与 Rotor 综合征(Rotor syndrome, RS)鉴别。RS 临床表现及实验室检查与 DJS 非常相似。RS 是由于溶质载体有机阴离子转运蛋白(solute carrier organic anion transporter, SLCO)1B1 和 SLCO1B3 双等位基因同时突变,导致其编码的有机阴离子转运蛋白(organic anion transport protein, OATP)1B1 和 OATP1B3 功能同时缺失<sup>[4]</sup>,肝细胞对未结合胆红素(unconjugated bilirubin, UCB)摄取及 CB 的再摄取障碍导致血液中 UCB 和 CB 均升高,但以 CB 升高为主。核素肝胆动态显像可将 RS 与 DJS 相鉴别。RS 表现为肝脏完全不显影,或仅微弱显影,心血池持续显影,肾脏持

续显影及显著排泄,小肠内未见放射性<sup>[7]</sup>。

本病发生于婴儿期时,需与胆道闭锁(biliary atresia, BA)相鉴别。BA 患儿 TB 升高明显,以 CB 升高为主,伴  $\gamma$ -GT、ALP 显著升高,ALP/ $\gamma$ -GT 比值明显降低<sup>[8]</sup>。核素肝胆动态显像表现为肝脏摄取显像剂功能减低,排泄受阻,胆囊不显影,24 h 行苯巴比妥介入试验后仍未见显像剂排入肠道。

DJS 临床表现缺乏特异性。核素肝胆动态显像为功能代谢显像,可反映肝脏摄取、分泌、排泄功能,对于反复出现的以 CB 增高为主要表现的黄疸患者,及时行该检查有助于诊断及鉴别,有利于临床积极进行针对性的基因检测确诊,从而减少患者不必要的反复诊疗和侵入性操作,具有较好临床应用价值。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 方磊:数据采集、论文撰写;王芳:研究指导;李红:数据采集、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Dubin IN, Johnson FB. 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. DOI: 10.1097/00005792-195409000-00001.
- [2] Morais MB, Machado MV. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia—a narrative review[J]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10(7): 745-753. DOI:10.1002/ueg2.12279.
- [3] Bar-Meir S, Baron J, Seligson U, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA cholescintigraphy in Dubin-Johnson and Rotor syndromes[J]. *Radiology*, 1982, 142(3): 743-746. DOI:10.1148/radiology.142.3.7063695.
- [4] Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, et al. Inherited disorders of bilirubin clearance[J]. *Pediatr Res*, 2016, 79(3): 378-386. DOI:10.1038/pr.2015.247.

- [5] 赵畅, 关结霞, 钟碧, 等. Dubin-Johnson 综合征临床及病理特征分析[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(8): 929-933. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20201122-00859.
- Zhao C, Guan JX, Zhong B, et al. Clinical and pathological features of Dubin-Johnson syndrome[J]. Chin J Pathol, 2021, 50(8): 929-933. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20201122-00859.
- [6] 律玉强, 魏绪霞, 徐俊杰, 等. 二代测序技术确诊一例 Dubin-Johnson 综合征[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(3): 242-245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.03.012.
- Lyu YQ, Wei XX, Xu JJ, et al. Diagnosis of a patient with Dubin-Johnson syndrome by using next generation sequencing[J]. Chin J Med Genet, 2019, 36(3): 242-245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.03.012.
- [7] Fretzayas AM, Garoufi AI, Moutsouris CX, et al. Cholescintigraphy in the diagnosis of Rotor syndrome[J]. J Nucl Med, 1994, 35(6): 1048-1050.
- [8] 汪荣群, 潘丽娟, 关晏星, 等. 六小时肝胆显像联合血清 ALP/ $\gamma$ -GT 比值诊断先天性胆道闭锁[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(4): 291-295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.004.
- Wang RQ, Pan LJ, Guan YX, et al. Clinical value of hepatobiliary imaging at 6 h combined with serum ALP/ $\gamma$ -GT ratio in the diagnosis of biliary atresia[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(4): 291-295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.004.

(收稿日期: 2022-11-23)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益, 现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处, 但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿, 应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表, 除非文种不同, 否则不可再将该文投寄给他刊。

3. 请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿, 则表明稿件仍在处理中, 作者欲投他刊, 应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者, 同时立即进行退稿处理, 在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时, 应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实, 期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告; 对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿, 中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表, 并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社