

混合型 Wilson 病 1 例*

马志凤, 陈颖婷, 陈园园, 刘太阳, 杨 杰**

(贵州医科大学附院, 贵州 贵阳 550004)

[关键词] 肝豆状核变性; 遗传性疾病, 先天性; 诊断; 治疗

[中图分类号] R575.3 [文献标识码] B [文章编号] 1000-2707(2017)09-1114-03

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.09.028

Wilson 病(wilson disease, WD), 又称为肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD), 是一种常染色体隐性遗传病, 病情呈进行性发展, 有致死风险, 但也属于一种少数可治疗的先天性遗传病^[1]。WD 如果早诊断早治疗, 大多数患者可恢复基本正常的生活^[2]。现报道及时诊治且疗效较好的 WD 病 1 例。

1 临床资料

患者, 女, 15 岁, 因“发现双下肢水肿 1 周”入院。1 周前患者发现双下肢对称性凹陷性水肿。就诊于当地县医院, 治疗后无好转, 转入本院。既往体健, 近期无服用特殊药物等病史, 父母非近亲结婚, 家族中无类似病史。查体: 神清, 对答切题, 营养中等, 皮肤黑, (指甲、趾甲) 周围见色素沉积, 左下肢可见约 2 cm 直径的皮疹(图 1); 巩膜黄染, 巩膜外周见深蓝色环形影, 无眼颤, 心肺腹查体无特殊, 双上肢可见静止性震颤, 双上肢肌张力呈齿轮样增高, 双下肢肌力呈铅管样增高, 肌力 5 级, 腱反射(++) , 未引出病理征; 双下肢挤压痛。外院检查上腹部 CT 平扫 + 增强显示肝硬化、腹水、脾大, 本院以“肝硬化, 原因待查”收治入院。入院后查血常规、大便常规 + OB 均未见异常。尿液检查示: 尿胆原(URO) ++ , 红细胞(RBC) 6.00 个/ μ L。肝肾功: 丙氨酸氨基转移酶 44 U/L(↑)、天门冬氨酸氨基转移酶 104 U/L(↑)、 γ 谷氨酰转肽酶 74.83 U/L(↑)、碱性磷酸酶 275 U/L(↑)、

白蛋白 31.0 g/L(↓)、间接胆红素 20.1 μ mol/L(↑)、血清铜兰蛋白(CP)84.4 mg/L(↓)、透明质酸 243.16 μ g/L(↑)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3) 4.17 pmol/L(↓)、肌酸激酶 809.43 U/L(↑)、肌酸激酶同工酶 59.63 U/L(↑), 血沉、乙肝 5 项、丙肝抗体、自身免疫性肝炎全套未见异常。头颅 MR 显示双侧豆状核、尾状核及丘脑可见多发斑片状对称分布稍长 T1、稍长 T2 信号影, 符合豆状核变性(图 2), 眼科会诊报告为角膜 K-F 环(图 3), 胃镜见食管静脉曲张; 腹部超声显示肝脏回声改变、胆囊壁水肿、脾大及腹腔积液, 骨密度检查提示骨质减少、骨质疏松、骨折危险性高, 双下肢血管超声未见异常。结合上述结果诊断为 WD 病, 给予服用苯海索对抗锥体外系反应、硫酸锌驱铜后, 双下肢水肿、双上肢震颤消失, 皮肤色素沉着改善, 肝功能恢复正常出院。出院后继续服用硫酸锌及低铜饮食, 目前仍处于随访中。

2 讨论

本 WD 例无病毒感染、嗜酒等常见肝硬化的病因, 亦无接触工业毒物或药物史, 不支持中毒或药物性肝炎所致肝硬化; 患者也无长期心功能衰竭病史及表现, 因而排除心源性肝硬化; 上腹部 CT 及 B 超也排除了布加综合征, 门静脉血栓或海绵样变性等肝后性或肝前性肝硬化。在代谢性肝病中, 铁、铜代谢障碍所致最为常见, 本例患者血清铁 6.45 mmol/L, 稍低于正常, 不支持血色病。铜蓝蛋白降

*[基金项目] 贵州省科技厅 - 贵阳医学院联合基金(黔科合 LH2014 - 7075)

**通信作者 E-mail: yangjielaila@163.com

网络出版时间: 2017 - 09 - 17 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170917.0003.028.html>

低成为本例确诊的关键。

杨旭等^[1]认为 WD 铜蓝蛋白正常者仅占 2% , 不同于 steindl P 等^[2]报道的 5% ~ 25% WD 患者的铜蓝蛋白正常。尽管国内外报道 WD 的铜蓝蛋白降低的比率不一,但在我国,及时检查铜蓝蛋白是避免漏诊 WD 的可靠手段。本例的确诊也支持筛查铜蓝蛋白可及时发现 WD。要注意的是,按照查找肝功能损害的临床思路逐项排除,对于肝病型

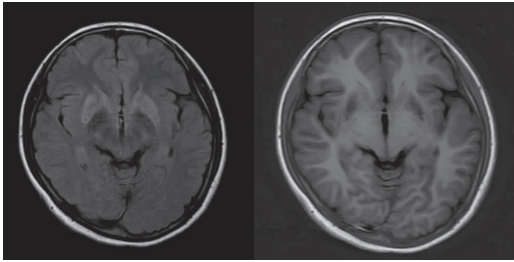
WD 可能不至于延误诊断。但 WD 表现多样,如暂时无肝损伤,或肝功能损害较轻而未重视,对以神经系统、肾脏、骨关节障碍以及溶血性贫血等为主要表现的 WD 患者极易出现误诊,有报道 WD 误诊时间可长达 32 年^[3]。另外,合并乙肝病毒感染的 WD 也容易忽视铜代谢障碍的存在^[4]。部分 WD 起病隐匿,可延缓至成年才发病,满足于青少年好发而忽视成人,也会误诊 WD。



注:箭头示皮肤、指甲(趾甲)周围以及指关节周围见黑色色素沉积,左下肢见一圆形皮疹

图 1 WD 皮肤外观

Fig. 1 Skin appearance of WD patient



注:箭头示双侧豆状核、尾状核可见斑片状对称分布
稍长 T1、稍长 T2 信号影

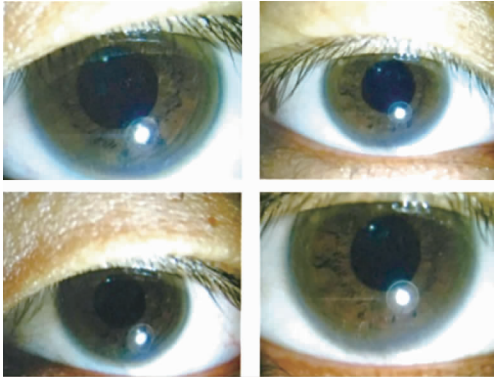
图 2 WD 患者头颅 MR 结果

Fig. 2 Cranial MR findings of WD patients

肝豆状核变性的“肝型”主要表现为肝功能受损、肝炎、肝硬化、爆发性肝功能衰竭等,“脑型”主要表现为帕金森综合征、运动障碍、精神症状等,其他类型主要以肾损害、骨关节损害、溶血性贫血为主,以上各型组合为混合型。本例患者不但有肝硬化属于“肝型”,且有肌张力增高属于“脑型”。尿中红细胞提示肾脏损害,骨密度检查见骨质疏松,肌肉压痛,肌酶升高提示骨关节肌肉受累属于“其他型”。兼具各型的特点,属于“混合型”,最为少见^[5]。国内学者认为 Robert 等所提出的标准具备 3 项或以上者就可确诊,如高度怀疑,则行铜蓝蛋

白测定^[1]。对与诊断标准不符合者,也可通过 ATP7B 基因检查而确诊^[6]。尽管未纳入诊断标准,脑部 CT 及 MRI 对发现或鉴别 WD 也有作用^[7-8]。

WD 需终生服用驱铜药物,青霉胺和锌剂是一线驱铜药物。如果驱铜治疗无效则需积极考虑肝移植。有报道中药辅助治疗效果优于单纯西药治疗,值得进一步研究^[9]。



左 右

图 3 WD 患者角膜色素环(K-F 环)

Fig. 3 Corneal pigment ring of WD patient

本例 WD 患者给予服用苯海索、硫锌酸、低铜

饮食、保肝、利尿等综合治疗后效果较好。未早期使用青霉胺是担心患者有锥体外系症状,脾脏大,青霉胺有使症状加重的风险^[10],故单纯使用锌制剂。本例患者成功诊治表明对临床表现多样的肝损伤,尤其是合并有神经系统损害,需筛查铜蓝蛋白以供鉴别。而且,临床医生熟悉眼 K-F 环,或更罕见的向日葵白内障(sunflower cataract)等诊断有利于减少 WD 的漏诊^[11]。

3 参考文献

- [1] 杨旭. 更新观念,提高我国肝豆状核变性诊治的临床水平. 临床肝胆病杂志, 2013(12):905-908.
- [2] Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. Gastroenterology, 1997(1):212-218.
- [3] 刘雁,彭忠田,周斌. 肝豆状核变性误诊为“肾炎”1 例. 中华肝脏病杂志, 2016(4):310-311.
- [4] 邓浩辉,许敏. 合并乙型肝炎病毒感染的暴发性肝豆状核变性 13 例临床分析. 中华内科杂志, 2016(8):628-630.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南. 中华神经科杂志, 2008(8):566-569.
- [6] 王宇,赵新颜,欧晓娟,贾继东. 30 例肝豆状核变性病例的临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010(9):864-867.
- [7] 张春芸,王安琴,武红利等. 肝豆状核变性患者灰质结构 MRI 形态学初步研究. 中国中西医结合影像学杂志, 2016(3):239-242,245.
- [8] 雷建华,杨旭. 肝豆状核变性腹部 B 超、腹部 CT、脑 CT 和 MRI 表现. 中国医学影像技术, 2005(2):276-278.
- [9] 杨文明,鲍远程,张波等. 肝豆状核变性诊疗方案. 中医药临床杂志, 2012(11):1130-1131.
- [10] 危智盛,黄叶青,洪铭范,刁胜朋,刘爱群,余青云. 青霉胺治疗 Wilson 病致症状加重相关的高危因素分析[J]. 实用医学杂志, 2016(6):919-922.
- [11] Koay CL, Zahari M, Lee WS. Kayser-fleisher ring and sunflower cataract in a child with wilson's disease [J]. Pediatr Neonatol, 2016.
(2017-07-18 收稿,2017-09-01 修回)
编辑: 吴昌学
- [9] 白雪,万沁,曾静,等. 40 岁及以上高血糖患者发生清蛋白尿和慢性肾脏疾病危险因素的横断面调查[J]. 中国全科医学, 2016(14):1696-1700,1705.
- [10] 文字,吴屹. 原发性高血压患者肾功能损害与肥胖的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017(5):472-474.
- [11] 张凌云. 糖尿病合并高血压患者血脂、血糖及代谢情况分析[J]. 国际医药卫生导报, 2015(5):666-667.
- [12] 陈琼,王亮,赵海红,等. 绝经后女性 2 型糖尿病患者骨密度及骨标志物水平研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017(2):163-165.
- [13] 罗志江. 男性 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者骨转换生化标志物的特点[J]. 中国药物与临床, 2016(6):876-877.
- [14] 丁瑞,阳毅,侯俊霞,等. 骨形成指标 PINP 与骨吸收指标 β -CTX 在 2 型糖尿病合并骨质疏松中作用的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017(3):318-321.
- [15] 叶文春,方向明,王玉容,等. 早期糖尿病肾病合并骨
- 质疏松的老年患者骨转换生化标志物水平的研究[J]. 世界临床医学, 2016(15):36.
- [16] 朱长清,石凌波,康红,等. 糖化血红蛋白筛查和诊断糖尿病及糖尿病前期的切点分析[J]. 广东医学, 2014(22):3564-3566.
- [17] 王琳琳,李志鹏,郝秀轻,等. 丹参多酚酸盐联合百令胶囊对老年糖尿病肾病患者肾功能及血管内皮功能的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2017(7):1-4.
- [18] 屈璐,候胜开,高楠楠,等. 糖尿病周围神经病变大鼠模型制作的实验研究[J]. 贵州医科大学学报, 2017(1):60-63.
- [19] 张雨薇,童南伟. 《中国成人糖尿病肾病临床诊断的专家共识》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2015(2):139-142.
- [20] 童于真,童南伟. 中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识精要[J]. 中国实用内科杂志, 2014(7):671-677.
(2017-05-09 收稿,2017-07-06 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅