

·论著·

表现不典型延误诊治的肝豆状核变性3例分析并文献复习

赵静,温宏峰,金迪,王培福,杨旭

作者单位
航天中心医院神经
内科
北京 100049
收稿日期
2018-06-19
通讯作者
王培福
pfuw@sina.com
杨旭
xuyanghangtian@
163.com

摘要 **目的:**探讨肝豆状核变性患者的临床、辅助检查特点、治疗和预后。**方法:**回顾3例肝豆状核变性患者的临床资料,分析其延误诊治的原因。并结合文献进行回顾性分析。**结果:**3例均中年隐匿起病,缓慢进行性加重。临床症状例1表现为体重增加,智能减退,逐渐出现言语不能及肢体无力;例2表现为进行性球麻痹;例3表现为肢体震颤,后期出现言语不清,随病情发展,均出现广泛皮质、锥体束及锥体外系损害表现。常规检查2例肉眼可见双侧角膜K-F环,1例裂隙灯下可见;均存在临床下肝脏损害,1例出现多项凝血功能异常;血清铜蓝蛋白均明显降低;头MRI出现双侧脑干、基底核较为对称的多发异常信号,均为T₁WI低信号,FLAIR、T₂WI高信号改变。经低铜饮食及驱铜治疗后临床症状明显改善。搜索既往报道的肝豆状核变性患者662例,归纳总结8种首发表现及4大临床症状,并对误诊原因进行分析概括。**结论:**肝豆状核变性多中青年隐匿起病,缓慢进行性加重,临床出现神经多系统损害表现,头颅MRI以脑干、基底核区对称异常信号为突出改变,应进一步检查角膜K-F环、腹部超声及血清铜蓝蛋白,早期诊疗临床预后较好。

关键词 肝豆状核变性;不典型;血清铜蓝蛋白;预后

中图分类号 R741;R742.4 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2018.12.008

Analysis of Hepatolenticular Degeneration with Atypical Manifestation and Delayed Diagnosis: 3 Cases Report and Literature Review ZHAO Jing, WEN Hong-feng, JIN Di, WANG Pei-fu, YANG Xu. Department of Neurology, Aero Space Center Hospital, Beijing 100049, China

Abstract **Objective:** To explore the clinical, examination characteristics, treatment and prognosis of hepatolenticular degeneration patients with atypical manifestation. **Methods:** Three cases of hepatolenticular degeneration were reported and the relevant literature were reviewed. **Results:** All three patients were concealed from middle age and worsened progressively and slowly. The neurological manifestations were different from each other. Case 1 presented with weight gain, cognitive impairment, dysarthria and limb weakness gradually. Case 2 showed progressive dysarthria. Case 3 presented with tremor and dysarthria. All the three patients presented with widespread cortical, pyramidal tract and extrapyramidal impairment with the development of the disease. The Kayser-Fleischer rings were detected in all of the patients, which had been discovered by slit-lamp in one patient. All of them had the hepatic impairment and low ceruloplasmin concentrations compared to the normal range (< 0.8 g/L). A patient showed abnormal coagulation function obviously. MRI abnormalities were multiple and bilateral symmetry, presented in basal ganglia and brainstem. The T₁ weighted image revealed hypointensities and the T₂/FLAIR weighted image also showed hyperintensities. The clinical symptoms of all the patients were significantly improved by low copper diet and penicillium and zinc sulfate. We collected data of 662 cases of hepatolenticular degeneration from the MEDLINE. Eight initial manifestations and four major clinical symptoms were summarized. And the causes of misdiagnosis were analyzed. **Conclusion:** Hepatolenticular degeneration progressive insidiously and slowly. Neuro-multisystem damage was common. Symmetrical abnormal signal was often found in brainstem and basal ganglia in MRI. To further clarify the diagnosis, Kayser-Fleischer rings, abdominal ultrasound and serum ceruloplasmin should be examined. Patients who received early diagnosis and treatment have a good clinical prognosis.

Key words hepatolenticular degeneration; atypical manifestation; serum ceruloplasmin; prognosis

肝豆状核变性是一种常染色体隐性遗传疾病,以铜代谢障碍为特征。铜离子可在神经系统、肝脏、肾脏、角膜等多部位沉积,且沉积的速度及各部位分布的程度不同,导致临床表现多种多样,如神经系统损害症状、肝硬化、肾功能损害、角膜K-F环等,容

易造成误诊和漏诊。本文主要对近年收治的3例临床表现不典型而延误诊治的肝豆状核变性患者进行回顾分析,以提高临床医生对该病的认识,为早期诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 病史资料及查体

例1:女,32岁,因“体重增加2年,记忆力减退、反应迟钝1年,言语不能、四肢无力半月”于2012年8月14日住院。患者于2010年出现食欲增加,1年来体重增加80斤,同时出现记忆力减退、反应迟钝,偶有行走不稳,未诊治。2011年5月患者突发意识丧失,摔倒于地,很快自行恢复。当地医院头MRI示双侧丘脑及脑干片状长 T_2 信号。腹部CT示肝硬化,脾大。头MRI增强及MRA、MRV、颈、胸、腰椎MRI、胸部CT均未见明显异常。2012年4月出现双上肢不自主颤抖,同年7月,出现言语不能,四肢发僵、无力,不能行走,低热。再次就诊于当地医院,因诊治困难,建议转院。既往曾诊断为“胰岛素抵抗”、“体重增加、闭经待查”,予吡格列酮、二甲双胍等药物口服,症状无改善;甲亢病史8年。无类似疾病家族史。查体:神志清楚,强哭面容,反应迟钝,言语不能,双眼球活动受限,右侧鼻唇沟浅,四肢肌力近端Ⅰ级,远端Ⅱ级,双下肢腱反射减低,双上肢有不自主运动,右侧Chaddock征(+).感觉检查无异常,共济运动不配合,脑膜刺激征阴性。

例2:男,29岁,因“进行性言语不清2年,加重伴饮水呛咳、吞咽费力3月”于2013年3月13日住院。2年前无明显诱因出现言语含糊不清,语速缓慢,伴间断不自主咳嗽,饮水及进食易出现,未诊治。上述症状逐渐加重,2012年7月就诊于当地医院,未予特殊诊疗。2012年12月出现饮水呛咳、吞咽困难,咳嗽明显,并感双手力弱,灵活性差。当地医院头MRI示大脑脚及脑干区异常信号改变,考虑为“多发性硬化?”,未予治疗,建议转院。2013年3月就诊于北京某医院,头MRI+增强+MRA示脑萎缩性改变可能性大,脑干、双侧外囊异常信号,变性病?未予治疗。症状缓慢进展,进行性加重。既往史、家族史无特殊。查体:体型肥胖,神清,反应稍慢,言语不清;张口受限,面部表情减少,呈“面具脸”;颅神经未见异常;四肢肌力Ⅴ级,肌张力正常,四肢腱反射对称存在,右Barbinski征、Chaddock征、双侧Gordon征可疑阳性。感觉检查和共济运动未见异常,脑膜刺激征阴性。

例3:男,29岁,因“双手震颤1年,双下肢震颤伴言语不清2月”于2014年2月20日住院。2013年无明显诱因出现双手震颤,逐渐累及前臂、上臂,不能完成手部精细动作,在当地医院口服中药治疗,效果欠佳。2014年1月出现吐字不清,言语不利及双下肢震颤。当地医院头MRI示双侧桥脑、中脑被盖部及基底节区对称多发异常信号, T_1 WI低信号,FLAIR、 T_2 WI高信

号,见图2-4,未予诊疗,建议患者来我院就诊。既往外伤致左手中指第2指关节功能丧失。无类似疾病家族史。查体:神清,反应迟钝,言语不清,颅神经未见异常;面部表情呆板,呈“面具脸”,四肢动作性震颤,右侧著;四肢肌力Ⅴ-,腱反射活跃,病理征(-);感觉检查和共济运动未见异常,脑膜刺激征阴性。

1.2 检查、治疗及随访

1.2.1 血清相关指标 3例患者入院后行血常规、肝肾功、甲功、电解质、血清叶酸、维生素 B_{12} 、抗链球菌溶血素O(anti streptolysin, ASO)、类风湿因子(rheumatoid factors, RF)、结缔组织病相关抗体(抗中性粒细胞胞质抗体、抗核抗体等)、血清肿瘤标志物(癌胚抗原、糖类抗原系列、肺癌筛选、甲胎蛋白等)、脑脊液(常规、生化、细胞学、特殊染色、乳酸)等筛查均正常。例1患者行人绒毛膜促性腺激素及寡克隆区带正常。例3凝血功能多项异常,余2例均正常。

1.2.2 血清铜蓝蛋白及尿铜检测 3例患者血清铜蓝蛋白均降低,分别为0.033 g/L、0.027 g/L、0.023 g/L(正常0.2~0.6 g/L);例2患者24 h尿铜95.5 μ g/L(正常15~30 μ g/L),余2例未查,见表1。

1.2.3 眼部检查 3例患者均未出现视力及视野改变;例1、例2患者肉眼可见双侧角膜K-F环,例3裂隙灯下可见双眼角膜K-F环,见图1。

1.2.4 头部影像学检查(MRI和MRA) 例1:双侧半卵圆中心、侧脑室周围、丘脑、基底节区、脑干对称性多发异常信号, T_1 WI低信号,FLAIR、 T_2 WI高信号;中脑及脑桥体积缩小。例2:桥脑后部、中脑被盖部及双侧基底节区多发异常信号, T_1 WI低信号,FLAIR、 T_2 WI高信号;脑萎缩。例3:双侧桥脑、中脑被盖部及基底节区对称多发异常信号, T_1 WI低信号,FLAIR、 T_2 WI高信号,见图2。3例患者MRA均未见明显异常。

1.2.5 腹部影像及神经电生理检查 例1:腹部CT示肝硬化,脾大;未见肯定肌源性或神经源性损害。例2:腹部B超示肝弥漫病变,胆囊壁粗糙。例3:腹部B超:肝回声欠均,脾大;右侧脑干听觉诱发电位示周围性合并中枢性损害不排除,左侧脑干听觉诱发电位可疑中枢性损害;肛门括约肌肌电图未见明显异常。

1.2.6 治疗及临床疗效随访 3例患者诊断肝豆状核变性明确,立即予低铜饮食、青霉胺、硫酸锌驱铜治疗、B族维生素营养神经及其它对症治疗。例1患者肢体无力及双上肢颤抖明显缓解,病后29 d出院,目前患者生活可自理。例2患者言语不清好转,无明显饮水呛咳及吞咽困难,病后20 d出院,目前患者症状基本消

失,已恢复正常工作。例3患者言语不清及肢体震颤均较入院时明显改善,病后21 d出院。

1.3 方法

通过 Pubmed 数据库,输入关键词“Wilson’s disease、Hepatolenticular degeneration”、和/无“atypical manifestation”收集所有相关文献(检索时间截止2017年11月1日),得到所有表现不典型的肝豆状核变性的相关病例报道。采用描述性统计学方法对临床表现、实验室检查以及对延误诊断的原因进行分析。

2 结果

通过关键词“Wilson’s disease 或 Hepatolenticular degeneration”共检索肝豆状核变性患者 662 例,合并“atypical manifestation”共检索患者 5 例。

临床表现:起病年龄 9~40 岁,平均 16.2 岁;早期症状:性格改变、言语障碍、流涎、吞咽困难、手震颤、手部其他运动障碍、步态异常及学校表现不良。临床表现:帕金森样症状(51%)、假性硬化(33%)、肌张力障碍(11%)及舞蹈样症状(5%)。帕金森样症状在儿童与成年人中均较为常见,假性硬化表现更常见于成人,后

两者则于患儿中更常见。实验室检查:所有患者均出现血清铜、血清铜蓝蛋白降低,尿铜增加;此外,均可见角膜色素沉着,即 Kayser Fleischer 环。由于本病发病隐匿,进展缓慢,首发症状单一且不典型,临床表现复杂、多样,加上接诊医生对本病认识不足,故误诊率极高,可达 61.2%,平均延误诊断的时间约 12.8 月。

3 讨论

Bull 等^[1]于 1993 年提出肝豆状核变性的发病机制是位于 13q14.3 染色体的肝豆状核变性基因突变,其编码的铜转运酶(ATP7B)发生改变,致使患者排铜障碍,大量铜离子沉积于多个脏器,出现多系统损害的临床表现^[2,3]。该病发病隐袭、临床表现多样,易造成漏诊和误诊^[4]。该病是少数可对症治疗的神遗传病之一,早期诊治对改善预后极为关键。

依据其临床表现,肝豆状核变性分为神经型、肝型和混合型^[5]。研究显示^[6,7],大多数以肝、肾损害为首发症状的患者年龄低于以神经系统损害表现起病的患者,前者多于儿童期起病(<20岁),后者多于中青年起病(30~40岁)。本文3例患者均以神经系统损害的临

表1 3例肝豆状核变性患者的主要临床表现、实验室与影像学特点

例序	性别	年龄/岁	发病年龄/岁	主要症状				化验				检查		
				反应迟钝	记忆力下降	病理征	锥体外系损害	铜蓝蛋白/(g/L)	K-F环	凝血功能	肝肾功能	尿铜/(μg/L)	腹部检查	头MRI
1	女	32	30	+	+	+	+	0.03	+	-	-		+	双侧半卵圆中心、侧脑室周围、丘脑、基底节、脑干多发损害
2	男	29	27	+	+	±	+	0.03	+	+	-	95.5	+	脑萎缩、脑干、双侧外囊损害
3	男	29	28	+	+	-	+	0.02	+	+	-		+	双侧中脑、脑桥被盖部、基底节区损害

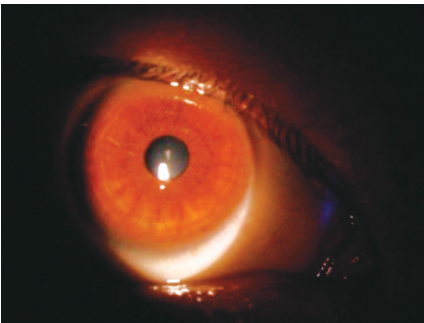
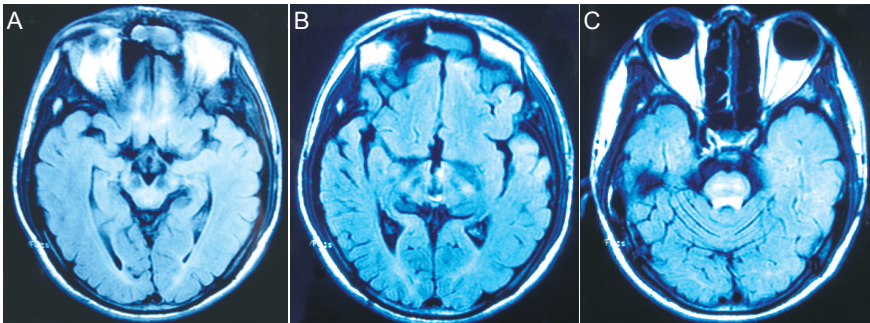


图1 例3患者眼部K-F环



注:双侧中脑被盖部、基底节、桥脑被盖部对称高信号

图2 例3患者FLAIR像轴位

床表现为主,起病年龄为29~32岁,与上述报道一致。约40%~50%肝豆状核变性患者以神经系统损害为主,其中约半数患者表现为锥体外系损害症状,如震颤、肌张力障碍、构音障碍、吞咽困难及共济失调等^[8]。本文3例患者均以神经系统损害为主,但均不典型,例1患者以内分泌症状起病,逐渐出现反应迟钝、记忆力减退、言语不能、肢体无力等神经系统症状,多次住院均忽视了神经系统症状及具有特征性意义的头MRI表现,致使病情进行性加重。例2患者表现为进行性言语不清,饮水呛咳的球麻痹症状,外院均未能正确诊治,使病情不断加重。例3患者突出表现为肢体震颤及言语不利,曾考虑为“特发性震颤”、“变性病”等,未予诊治。

综上所述,本组3例患者具有以下特点:症状出现后缓慢、进行性加重;均有不同程度的皮质(高级智能减退)、锥体束及锥体外系损害症状;2例患者存在肉眼可见的角膜K-F环,1例在裂隙灯下可见;3例头颅MRI示病灶均累及双侧脑干及基底核区,对称分布;临床无肝损害表现,但影像学检查发现肝、脾临床下病变,常规检查示多项凝血功能异常。由此,诊断首先考虑遗传代谢性疾病—肝豆状核变性。

研究认为^[9],10%的患者血清铜蓝蛋白水平正常,而20%携带者降低,因而血清铜蓝蛋白水平不能作为诊断肝豆状核变性的标准。我国学者认为^[4],铜蓝蛋白<80 mg/L(0.08 g/L)即有诊断价值。本组3例患者血清铜蓝蛋白水平0.023~0.033 g/L,符合上述诊断标准。角膜K-F环是诊断肝豆状核变性的重要体征之一,是由于铜沉积于角膜后弹力层所致,多呈绿褐色。国外研究显示^[8],以锥体外系症状为主要表现的患者几乎均可出现K-F环,而仅50%~60%以肝脏损害为表现的患者可检出K-F环,本组3例患者经眼科会诊后均确认角膜K-F环(+).24 h尿铜含量(20~50 μg)是诊断肝豆状核变性的重要依据之一,也是调整青霉胺剂量的重要参照,仅例2患者治疗前进行尿铜检测,结果进一步支持肝豆状核变性诊断。Frota等^[10]将肝豆状核变性头部MRI改变分为3种形式:①T₂WI高信号,最常见,分布以豆状核多见,占86%,脑桥82%,中脑、丘脑和尾状核分别占77%、54%和45%;②T₁WI高信号,主要见于苍白球;③T₂WI低信号,常见于基底核。另外,也有报道肝豆状核变性头颅MRI表现为双侧丘脑对称

性病变及脑干呈“大熊猫”样病变的病例^[11,12]。本组3例患者头颅MRI均出现高度对称的脑干、基底核区异常信号,表现为对称性T₁WI低信号,FLAIR、T₂WI高信号,符合上述第1种肝豆状核变性影像表现。青霉胺及硫酸锌仍是肝豆状核变性的首选治疗方法,对于一些不能耐受青霉胺的患者,硫酸锌则是其一线替代药物^[13]。本组3例患者采用青霉胺及硫酸锌联合治疗,临床症状均有显著缓解。由此可见,中青年患者隐袭起病,出现神经系统(以锥体外系为主)损害表现,并存在头颅MRI高度对称的脑干、基底核区异常信号,伴或不伴其它系统损害表现,临床医生应想到肝豆状核变性可能,并与Leigh综合征、营养缺乏性脑病、先天遗传代谢性疾病及多发性硬化等中枢神经系统脱髓鞘疾病进行鉴别。由于检查项目的局限性,本组3例患者未进行基因筛查确诊,为不足之处,且因病例数量有限,对该病临床特点认知、临床类型、诊治情况差异及相关预后还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene [J]. *Nat Gente*, 1993, 5: 327-337.
- [2] Yuan XY, Xion H. Analysis of clinical misdiagnosis for HLD combined liver damage[J]. *Chengdu Med Coll*, 2015, 10: 452-454.
- [3] SHAH D. Wilson's disease: hepatic manifestations[J]. *Dis Mon*, 2014, 60: 465-474.
- [4] 程然, 李怡婧, 方舒. 以肝病为首发表现的成人肝豆状核变性1例报告[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34: 607-609.
- [5] Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 12: doi: 10.1111/nyas.12340.
- [6] Przybyłkowski A, Gromadzka G, Chabik G, et al. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease [J]. *Funct Neurol*, 2014, 5: 1-7.
- [7] 年媛媛, 孟宪梅, 张德新, 等. 111例肝豆状核变性的临床分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21: 149-150.
- [8] Grupchev DI, Radeva MN, Georgieva M, et al. In vivo confocal microstructural analysis of corneas presenting Kayser-Fleischer rings in patients with Wilson's disease[J]. *SciELO Analytics*, 2018, 81: 137-143.
- [9] Alam ST, Rahman MM, Islam KA, et al. Neurologic Manifestations, Diagnosis and Management of Wilson's Disease in Children-An Update [J]. *Mymensingh Med J*, 2014, 23: 195-203.
- [10] Frota NA, Barbosa ER, Potto CS, et al. Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlations in Wilson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 127: 391-398.
- [11] 舒红格, 周舒畅, 李丽, 等. 24例双侧丘脑对称性病变患者MR特点分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 416-418.
- [12] Gupta A, Chakravarthi S, Goyal MK. Face of giant panda: a rare imaging sign in Wilson's disease[J]. *QJM*, 2014, 107: 579.
- [13] Członkowska A, Litwin T, Karliński M, et al. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21: 599-606.

(本文编辑:唐颖馨)