

以肝病症状为首发表现的肝豆状核变性93例

林连捷, 王东旭, 郑长青, 曹男, 丁楠楠

■背景资料

肝豆状核变性(W-D)是以铜代谢障碍为特征的常染色体单基因隐性遗传疾病, 此病于1912年由Wilson首次描述。1952年, Sternlieb等确立WD临床诊断标准。1993年, Bull等将WD致病基因准确地定位于染色体13q14.3。此基因称为ATP7B基因, 编码一种铜转运P型ATP酶, 其突变导致铜与前铜蓝蛋白结合, 使转运蛋白铜蓝蛋白减少, 大量未经结合的铜进入血循环, 在脑、肝、肾、角膜等组织沉积而发病。

林连捷, 王东旭, 郑长青, 曹男, 丁楠楠, 中国医科大学附属盛京医院消化内科 辽宁省沈阳市 110004
林连捷, 副教授, 副主任医师, 主要从事慢性肝病方面的研究。

辽宁省科学技术基金资助项目, No. 2010225008

辽宁省博士科研启动基金资助项目, No. 20081048

沈阳市科学技术基金资助项目, No. F10-205-1-7

作者贡献分布: 林连捷与王东旭对此文所作贡献均等; 此课题由林连捷与王东旭设计; 研究过程由林连捷、王东旭、郑长青、曹男及丁楠楠共同完成; 数据分析与论文写作由林连捷与王东旭完成。

通讯作者: 林连捷, 副教授, 副主任医师, 110004, 辽宁省沈阳市铁西区滑翔路39号, 中国医科大学附属盛京医院消化内科。
audreylin73@hotmail.com

收稿日期: 2013-01-19 修回日期: 2013-02-20

接受日期: 2013-03-08 在线出版日期: 2013-03-28

Wilson's disease with hepatic manifestations as the first presentation: An analysis of 93 cases

Lian-Jie Lin, Dong-Xu Wang, Chang-Qing Zheng, Nan Cao, Nan-Nan Ding

Lian-Jie Lin, Dong-Xu Wang, Chang-Qing Zheng, Nan Cao, Nan-Nan Ding, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Supported by: the Science and Technology Project of Liaoning Province, No. 2010225008; the Doctoral Scientific Research Foundation of Liaoning Province, No. 20081048; the Science and Technology Project of Shenyang, No. F10-205-1-7

Correspondence to: Lian-Jie Lin, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital, China Medical University, 39 Huaxiang Street, Tiexi District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. audreylin73@hotmail.com

Received: 2013-01-19 Revised: 2013-02-20

Accepted: 2013-03-08 Published online: 2013-03-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical data for patients with Wilson's disease with hepatic manifestations as the first presentation to provide a reference for the diagnosis of this disease.

METHODS: The clinical data for 93 patients with Wilson's disease with hepatic manifestations as the first presentation, who were treated at our hospital from January 1993 to April 2010, were reviewed retrospectively.

RESULTS: The age of onset ranged from 4 to 49

years. The average course before achieving a definite diagnosis was 17.48 mo. Main first symptoms were jaundice (47.31%), fatigue (39.78%), and nausea and vomiting (37.63%). Main clinical presentation was cirrhosis. The positive rate of corneal K-F ring was 91.67%. The rate of abnormal urinary copper was 84.48%, and serum ceruloplasmin was abnormal in 81.40% of cases. Varying degrees of abnormality of liver function and blood coagulation were also observed. The percentage of patients showing abnormal liver and spleen ultrasound manifestations was 97.37%. The misdiagnosis rate was 61.29%.

CONCLUSION: Patients who are suspected to have Wilson's disease with hepatic manifestations as the first presentation should undergo timely determination of K-F ring, 24-h urinary copper, serum ceruloplasmin, and abdominal ultrasound to improve early diagnosis, treatment, prognosis, and reduce misdiagnosis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Wilson's disease; Clinical analysis; K-F ring; Ceruloplasmin; Misdiagnosis

Lin LJ, Wang DX, Zheng CQ, Cao N, Ding NN. Wilson's disease with hepatic manifestations as the first presentation: An analysis of 93 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(9): 820-823 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/820.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i9.820>

摘要

目的: 分析以肝病症状为首发表现肝豆状核变性患者的临床资料, 指导本病的诊断。

方法: 回顾性分析1993-01/2010-04于我院首诊的93例以肝病为首发表现肝豆状核变性患者的临床资料。

结果: 发病年龄4-49岁; 确诊前平均病程17.48 mo; 首发症状依次为黄疸(47.31%), 乏力(39.78%), 恶心呕吐(37.63%); 临床主要表现为肝硬化; 角膜K-F环阳性率91.67%, 尿铜异常率84.48%, 血清铜蓝蛋白异常率81.40%, 肝功及凝血指标有不同程度的异常, 肝胆脾超声

■同行评议者

白岚, 教授, 主任医师, 南方医院惠侨科

异常率97.37%; 首诊误诊率达61.29%。

结论:对可疑肝豆状核变性的肝病患者应及时行K-F环、血清铜蓝蛋白、24 h尿铜、肝胆脾超声等检查, 早期进行诊治, 减少误诊, 改善预后。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝豆状核变性; 诊断; K-F环; 铜蓝蛋白; 误诊

林连捷, 王东旭, 郑长青, 曹男, 丁楠楠. 以肝病症状为首表现的肝豆状核变性93例. 世界华人消化杂志 2013; 21(9): 820-823 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/820.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i9.820>

0 引言

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD), 又名Wilson病(Wilson's disease, WD), 是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍疾病, 世界范围内的发病率为1/30 000-1/100 000^[1]. 由于铜在体内异常蓄积的部位不同, 本病可出现多系统、多器官的病变, 最常受累的器官为肝脏、脑、角膜. 此外, 还可累及肾脏、胰腺、皮肤、心脏和血液等器官^[2], 本研究通过回顾性分析我院收治的93例以肝病症状为首表现的WD患者的临床资料, 提高临床医生对该病的认识, 指导该病的早期诊断, 减少误诊与漏诊。

1 材料和方法

1.1 材料 我院1993-01/2010-04收治的以肝病症状为首表现的首诊WD患者共93例, 其中男48例, 女45例, 男女比例为1.07:1, 年龄4-49岁, 平均(11.84±6.81)岁, 其中0-14岁者75例(80.64%), 15-40岁者17例(18.28%), >40岁者1例(1.08%); 仅有2例患者有明确家族史。

1.2 方法 根据Sternlieb诊断标准^[3], 至少具备以下4项中的两项者可以确诊: (1)肝病史和肝病症状; (2)肉眼或裂隙灯下角膜色素环(K-F环)阳性; (3)血清铜蓝蛋白降低; (4)出现震颤、肌强直及面具样面容等神经系统表现. 若为非典型病例, 可结合患者临床表现、实验室检查铜代谢异常, 24 h尿铜排泄增多、血铜减少、D-青霉胺治疗有效及阳性家族史明确诊断. 回顾性分析93例患者的临床资料, 内容包括病程、临床表现、实验室检查及影像学检查等。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行分

析, 计量资料以mean±SD表示。

2 结果

2.1 临床表现

2.1.1 首发症状: 黄疸44例(47.31%), 乏力37例(39.78%), 恶心呕吐35例(37.63%), 发热31例(33.33%), 腹胀31例(33.33%), 茶色尿27例(29.03%), 食欲不振24例(25.81%), 腹痛19例(20.43%), 腹泻4例(4.30%), 腹水21例(22.58%), 黑便4例(4.30%)。

2.1.2 临床表现: 表现为肝硬化的有50例(53.76%), 其中单纯无症状性肝硬化占8.00%(4/50)、肝功能失代偿或门脉高压占68.00%(34/50)、肝硬化基础上急性肝衰竭占24.00%(12/50); 急性肝炎19例(20.43%); 暴发性肝衰竭15例(16.13%); 无症状性转氨酶升高5例(5.38%); 表现为慢性肝病4例(4.30%)。

2.2 实验室检查 共有60例患者完善K-F环检查, 55例K-F环阳性, 阳性率91.67%, 其他实验室检查见表1. 共有76例患者完善肝胆脾超声检查, 有74例患者可见超声异常, 超声异常率达97.37%, 异常表现分布如下: 弥漫性肝损伤/肝硬化63.51%(47例), 脾大45.95%(34例), 腹腔积液43.24%(32例), 胆囊壁厚/不光滑33.78%(25例), 肝大27.03%(20例), 肝内胆管结石/胆囊结石8.11%(6例), 腹腔内淋巴结肿大6.76%(5例). 部分患者同时合并有多项肝胆脾超声异常。

共有25例患者完善了头MRI检查, 有7例患者存在异常, 异常率在28.0%, 其中累及基底节3例, 苍白球3例, 侧脑室2例, 枕叶1例, 红核1例, 黑质1例, 部分患者同时累及多部位脑实质。

上述患者经我院确诊前的病程长短不一, 少数患者是以急性起病, 多数患者慢性起病, 病程时间较长, 所有患者病程分布在1 d-12年不等, 确诊前的平均病程17.48 mo; 初步诊断即诊断为肝豆状核变性的有36人(38.71%), 其余患者的初步诊断均存在不同程度的误诊, 首诊误诊率达61.29%, 误诊情况涉及消化、肾内、血液、风湿免疫、感染等多个科室, 其中误诊为肝硬化21例, 急性肝炎18例, 溶血性贫血7例, 急性肝衰竭4例, 嗜血细胞综合征、血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮、肾炎、急性胃炎、细菌性腹膜炎、结核性腹膜炎各1例。

3 讨论

WD是以铜代谢障碍为特征的常染色体单基因隐性遗传疾病, 此病于1912年由Wilson首次描

■研究前沿

WD患者在铜代谢指标、肝功及凝血指标方面均有不同程度的异常. CER也是WD诊断的重要指标, 另外CER做为一种极相反应蛋白, 部分WD患者由于感染或炎症而造成血清CER正常或升高. 而肝功各项指标及凝血指标的亦可见明显的异常, 表明了肝病为首表现的WD患者在肝脏合成、代谢能力等方面的受损。

■应用要点

对93例以肝病症状为首表现的WD患者的临床资料进行回顾性分析,以期提高临床医生对该病的认识,指导该病的早期诊断,减少误诊及漏诊。

表 1 肝豆状核变性患者实验室检查指标阳性率

指标	参考值	阳性例数/检查例数(n)	阳性率(%)	最小值	最大值	平均(mean ± SD)
CER(mg/L)	< 200	70/82	81.40	20.0	710.0	130.25 ± 106.01
尿Cu(μg/24 h)	> 100	49/58	84.48	17.0	3 685.0	1 765.06 ± 966.72
血Cu(μmol/L)	< 63	50/75	66.67	6.7	173.1	56.16 ± 40.59
ALT(U/L)	> 40	57/90	63.33	1.2	945.0	131.46 ± 103.55
AST(U/L)	> 34	40/53	75.47	16.0	545.0	110.26 ± 93.60
ALP(U/L)	> 150	50/87	57.47	10.0	829.0	212.76 ± 156.67
γ-GT(U/L)	> 64	37/62	59.65	14.0	333.0	98.75 ± 73.75
TBil(μmol/L)	> 20.5	54/88	61.36	4.3	710.7	112.19 ± 96.28
DBil(μmol/L)	> 8.6	43/75	57.33	0.8	194.1	56.84 ± 34.21
UDBil(μmol/L)	> 11.9	55/87	63.22	1.3	386.2	56.76 ± 45.31
PT(s)	> 13.5	37/44	84.09	11.1	41.6	22.44 ± 9.17
APTT(s)	> 37.0	29/41	70.73	19.2	78.7	46.31 ± 14.84
FIB(g/L)	< 2.0	32/42	76.19	0.42	2.97	1.15 ± 0.65
TT(s)	> 19.5	23/38	60.53	8.1	33.6	21.49 ± 4.90

CER: 铜蓝蛋白; Cu: 铜; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; γ-GT: γ-谷氨酰转氨酶; TBil: 总胆红素; DBil: 直接胆红素; UDBil: 间接胆红素; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血酶时间; FIB: 纤维蛋白原; TT: 凝血酶时间。

述, 1952年, Sternlieb^[4]确立WD临床诊断标准。1993年, Bull等将WD致病基因准确地定位于染色体13q14.3。此基因称为ATP7B基因, 编码一种铜转运P型ATP酶, 其突变导致铜与前铜蓝蛋白结合, 使转运蛋白铜蓝蛋白减少, 大量未经结合的铜进入血循环, 在脑、肝、肾、角膜等组织沉积而发病^[5]。本病多见于儿童及青少年, 多数患者在5-35岁之间发病, 一般18岁以下者的首发症状以肝损害居多, 成年期则多以锥体外系症状为首表现^[6-8]。从本研究结果看, 发病年龄在14岁以下的比例在80.64%, 但仍有1例49岁患者以肝病为首表现而被诊断, 故在临床工作中应重视高龄患者的诊治, 以免造成误诊或漏诊。从首发症状上看, 以黄疸、乏力及恶心呕吐占前3位, 虽无明显的特异性, 但也从一定程度上反映了患者肝功能的受损。从临床表现上看, 肝硬化的比例高达50.0%, 这提示我们对于病因不明的肝硬化患者, 尤其是青少年肝硬化患者, 要警惕WD的可能。

K-F环是由铜沉积在角膜的后弹力层所致, 为靠近角膜周围缘的金黄色或褐色的色素环, 被认为是WD的重要阳性体征。本组研究中可见K-F环的阳性率可达91.67%, 充分表现了K-F在本病中的意义, 但仍有8.33%的患者K-F环阴性, 且曾有文献报道, 当患者以肝损害为主而无神经系统损害时K-F环检出率仅为44%-62%^[6]。因此在临床工作中不应忽视K-F阴性的WD患者的

诊断。此外, 在一些慢性胆汁淤积性疾病以及新生儿胆汁淤积病中也可出现K-F环阳性, 故应注意排除此类“假阳性”疾病。

WD在铜代谢指标、肝功及凝血指标方面均有不同程度的异常: 铜代谢指标中可见24 h尿铜异常率在84.48%, 表明了24 h尿铜在WD诊断中的重要意义, 此外, 对于24 h尿铜增加不明显者亦可行青霉胺试验(一次性口服青霉胺0.5 g, 若6 h尿铜>300 μg有诊断意义)指导诊断^[9]。CER也是WD诊断的重要指标, 本组研究中CER阳性率在81.40%, 但是, 还应注意到CER降低可能与基因变异引起的无铜蓝蛋白血症或低铜蓝蛋白血症^[10]肾病综合征、慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化某些吸收不良综合征等同样也可以导致CER降低, 另外CER做为一种急相反应蛋白, 部分WD患者由于感染或炎症而造成血清CER正常或升高^[11]。故应辩证看待CER在WD疾病中的变化; 而肝功各项指标及凝血指标亦可见明显的异常, 表明了肝病为首表现的WD患者在肝脏合成、代谢能力等各方面受损。

在影像学检查上, 肝胆脾超声异常率可高达97.37%。由于WD肝病病理改变从轻到重分为4期: 肝脂肪变性期、肝炎期、肝纤维化期及肝硬化期, 故在肝胆脾超声检查上可见到各种异常的表现: 包括肝脏增大、回声粗糙(弥漫性肝损伤)、肝脏缩小(肝硬化)。另外, 发生于青少年的胆囊结石、胆囊壁水肿、脾脏肿大等声像特

点, 可为WD的诊断提供支持^[12]. 肝周脂肪层显著增厚也可作为WD诊断的佐证^[13]. 因此, 肝胆脾超声对于发现是以肝病为首表现的患者肝脏受损情况有着重要的意义. 而MRI结果异常率仅为28.0%, 考虑与本组患者首发表现为肝病表现为主, 铜主要沉积部位在肝脏.

所有入组患者的首诊误诊率在61.29%, 分析原因在于以下几个方面: (1)临床医生对本病缺乏认识, 思维局限, 遇到转氨酶升高、上消化道出血等往往只考虑肝炎、肝硬化, 而忽视了鉴别诊断中的少见病, 这是造成部分患者长期误诊及多次误诊的主要原因; (2)忽视对K-F环、CER、24 h尿铜等指标的检查, 尤其是对于不明原因的肝病、青少年肝硬化的患者而言, 这些检查项目有着重要的意义; (3)部分WD患者由于合并了病毒性肝炎或者肝硬化, 而造成漏诊.

WD做为少数可有效控制的遗传性疾病, 其病情的轻重与基因突变类型的相关性关系并不大^[14], 主要与铜在体内的蓄积量及时间长短密切相关^[15], 所以早期诊断与治疗对WD患者尤为重要. 因此, 这要求我们临床医生在临床工作中加强对本病的认识, 对于不明原因的肝炎、肝衰竭、青少年肝硬化以及既往有WD家族史的肝病患者要警惕WD的可能, 及时行K-F环、血清CER、24 h尿铜, 肝胆脾超声等检查, 对于诊断不明确的患者可以考虑行肝铜含量测定(肝铜含量 $\geq 250 \mu\text{g/g}$ 肝干质量是WD的最佳诊断指标^[16])或基因检测, 以早期诊治, 改善患者预后.

4 参考文献

- 1 Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408 [PMID: 17276780 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60196-2]
- 2 吴建红, 吕晓光, 华影, 谭小平, 张建新. 肝豆状核变性的循证治疗. *中国全科医学* 2012; 15: 289
- 3 Sternlieb I. Wilson's disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 229-239, viii-ix [PMID: 11232186 DOI: 10.1016/S1089-3261(05)70105-7]
- 4 Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990; 12: 1234-1239 [PMID: 2227823]
- 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; 41: 566-569
- 6 Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56: 115-120 [PMID: 16709660 DOI: 10.1002/hep.1840120526]
- 7 Mak CM, Tam S, Fan ST, Liu CL, Lam CW. Wilson's disease: a patient undiagnosed for 18 years. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 154-158 [PMID: 16603785]
- 8 Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-2111 [PMID: 18506894 DOI: 10.1002/hep.22261]
- 9 朱贞祥, 董玲, 朱新宇, 沈锡中, 翁书强. 肝豆状核变性69例临床病例分析. *中华消化杂志* 2012; 32: 46-48
- 10 郑国庆, 周云, 南燕, 吴斌. 儿童肝豆状核变性26例临床分析. *实用医学杂志* 2010; 26: 3571-3573
- 11 林连捷, 郑长青. Wilson病的诊断和治疗. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1614-1617
- 12 胡纪源, 洪铭范, 苏增锋, 程楠, 韩咏竹, 杨任民. 1200例肝豆状核变性的肝脾胆肾声像图表现及临床研究. *中国临床神经科学* 2003; 11: 161-165
- 13 Akhan O, Akpınar E, Oto A, Köroğlu M, Özmen MN, Akata D, Bijan B. Unusual imaging findings in Wilson's disease. *Eur Radiol* 2002; 12 Suppl 3: S66-S69 [PMID: 12522607]
- 14 Schmidt HH. Role of genotyping in Wilson's disease. *J Hepatol* 2009; 50: 449-452 [PMID: 19118916 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.11.008]
- 15 杨建栋, 窦科峰. 肝豆状核变性诊疗进展. *第四军医大学学报* 2009; 30: 2252-2254
- 16 李新华, 张欣欣. 肝豆状核变性诊疗进展 - 美国肝病学会诊疗指南专题报道. *诊断学理论与实践* 2009; 8: 222-229

■同行评价

本文结合分析病历资料, 对临床医生具有一定实用价值.

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)