

• 案例分析 •

以肝硬化为首发症状的 Wilson 病 1 例报道

谢 柯

(重庆市红十字会医院(江北区人民医院)神经内科 400020)

关键词: Wilson 病; 肝硬化; 首发症状**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.066 **文献标志码:** C **文章编号:** 1672-9455(2017)16-2493-02

Wilson 病即肝豆状核变性,本病由 Wilson 于 1912 年首先报道,是一组以原发性铜代谢障碍为特征的常染色体隐性遗传疾病。人群患病率为 0.5/100 000~3.0/100 000,多有家族遗传史,且男性多于女性。由于 Wilson 病发病隐匿,临床症状多种多样,容易造成误诊、漏诊,据既往统计明确诊断率仅为 29.87%(302/1 011)^[1]。Wilson 病临床相对较少见,本文将本院收治的 1 例成人以肝硬化为首发症状的 Wilson 病报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,男,18 岁,因中上腹疼痛 4 周,腹胀伴双下肢水肿 3 周于 2013 年 6 月入本院治疗。既往无特殊疾病史,无饮酒史,无特殊用药史,无血吸虫疫源接触史等,家族中亦无特殊疾病史。体格检查:患者神志清楚,步入病房,自动体位,全身皮肤黏膜无出血,全身浅表淋巴结未扪及,未见蜘蛛痣,巩膜轻度黄染,无肝掌。颈软,颈静脉无充盈,甲状腺无肿大。心肺体检未见异常。腹部膨隆,未见肠形及蠕动波,未见腹壁浅静脉曲张。腹软,肝脾肋下未扪及,肝肾区无叩痛,移动性浊音阳性。双下肢水肿(++)。神经系统查体无特殊体征。

1.2 实验室及辅助检查 尿液分析:尿胆原(+),尿胆红素(-)。血常规结果显示:白细胞 $5.5 \times 10^9/L$,血红蛋白 97 g/L,红细胞 $3.29 \times 10^{12}/L$,血小板 $73 \times 10^9/L$ 。血脂:三酰甘油 0.57 mmol/L,总胆固醇 1.89 mmol/L,高密度脂蛋白 0.34 mmol/L,低密度脂蛋白 1.44 mmol/L。C 反应蛋白 7.88 mg/L。结核抗体试验:弱阳性。肝功能检查:丙氨酸氨基转移酶 1 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 66 U/L, γ -谷氨酰转移酶(GGT) 185 U/L,碱性磷酸酶(ALP) 118 U/L,总蛋白 47.9 g/L,清蛋白 25.6 g/L,总胆红素 55.5 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 24.0 mmol/L。乙、丙、戊、庚型肝炎检查均为阴性;梅毒螺旋体特异抗体(初筛):(阴性);人类免疫缺陷病毒抗体(初筛):(阴性)。凝血功能指标:凝血酶原时间 26.1 s(正常值:10.0~14.0 s),凝血酶时间 31.2 s(正常值:9.0~14.0 s),活化部分凝血活酶时间 46.2 s(正常值:21.0~36.5 s)异常。腹水生化:蛋白 6.7 g/L,氯 101.9 mmol/L,糖 5.68 mmol/L;腹水常规:黄、混、密度 1.010, pH 7.0,有核细胞计数 $0.2 \times 10^9/L$;腹水脱落细胞未找到。甲胎蛋白、癌胚抗原检查阴性。甲状腺功能正常。自身抗体谱均为阴性。血清铜蓝蛋白(CP) 47 mg/L(正常值 240~470 mg/L)。血铜测定:3.3 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 14.7~20.5 $\mu\text{mol/L}$)。腹部彩超:(1)肝硬化、门静脉高压;(2)脾大;(3)大量腹水。腹部 CT:(1)肝硬化(再生结节形成,CT 值 75 HU)、脾大、门静脉高压;(2)腹盆腔积液。裂隙灯眼底检查可见角膜色素环(K-F 环)。

1.3 方法 回顾性分析本院收治的 1 例以肝硬化为首发症状的 Wilson 病患者的临床症状、体征、实验室检查及影像学检查等资料,并对既往相关文献资料进行复习。

2 结 果

2.1 最后诊断 (1)肝豆状核变性(肝型);(2)肝硬化失代偿;

轻度贫血、门静脉高压、腹水、低蛋白血症。

2.2 诊断分析 该患者入院后诊断为“肝硬化失代偿、腹水”,为进一步明确肝硬化的病因,行肝炎标志物检查均为阴性,行自身抗体谱等检查亦为阴性,故根据病史、实验室及辅助检查等基本可排除:肝炎后性、酒精性、自身免疫性、营养不良性、血吸虫病性等因素所致的肝硬化。进而行铜代谢相关检查提示异常,考虑“肝豆状核变性和胆汁淤积性肝硬化”可能,而胆汁淤积性肝硬化多见于中年女性患者,有长期皮肤瘙痒,有持续性黄疸,病程晚期尤甚,肝功能检查 ALP、GGT 增高数倍,血清总胆固醇明显增高,自身抗体等检测为阳性,故胆汁淤积性肝炎导致的肝硬化诊断亦基本可排除。随后,根据患者临床症状、体征、实验室检查等对其肝功能进行评估,本研究采用 Child-Pugh 肝功能分级法对患者进行评估,其评分 10 分,为 Child-Pugh C 级,已属肝硬化晚期。

2.3 治疗 入院时给予保肝、对症等治疗,在明确诊断“肝豆状核变性”后,因本院无 D-青霉胺等药物,故患者转至上级医院继续治疗。

3 讨 论

Wilson 病是一组以原发性铜代谢障碍为特征的常染色体隐性遗传性疾病,该病的致病基因定位于 ATP7B 蛋白(P 型铜转运 ATP 酶)13q14.3 的染色体上,并对 ATP7B 蛋白进行编码。Wilson 病有多种基因突变类型,突变位点均位于 ATP 酶功能区,但 Wilson 病患者病情的严重程度却与突变类型关系不大,而主要决定于铜在体内的蓄积量及蓄积时间的长短。

由于突变的 ATP7B 基因导致 ATP 酶功能减弱或消失,使 CP 合成减少,以及胆道对铜的排泄障碍,引起体内铜蓄积,并因铜沉积的部位不同而出现不同的临床表现。体内蓄积的铜离子主要沉积在肝脏、脑、肾、角膜等处而引起相应的肝脏异常、神经及精神异常、角膜 K-F 环、肾脏损害等;也可因沉积于体内其他部位而导致如心脏病、骨关节病、甲状腺功能减退等病症。Wilson 病好发于儿童及青少年,以肝脏损害为首发的患者,多见于儿童。体内铜代谢障碍从患者出生后即开始存在,肝脏是 Wilson 病最早受累的靶器官,5~10 岁时铜在肝脏的沉积就可以处于饱和状态。林连捷等^[2]曾报道 93 例以肝病作为首发的患者中 14 岁以下患者占 80.64%,临床上以各种类型急慢性肝炎、爆发性肝病、肝硬化失代偿等各种症状为常见。神经系统的损害以壳核最明显,主要以锥体外系损害症状为突出表现,多见于成年期患者^[3]。本例成人患者就是以出现肝脏的症状为首发,而无神经精神系统症状,符合大多数文献报道。

角膜 K-F 环是 Wilson 病的重要体征,是由于铜在角膜后弹力层沉积而形成的,一般需要裂隙灯检查才能观察到。K-F 环在 Wilson 病的出现率在 90% 以上^[1-2]。K-F 环的出现与年龄、疾病类型有一定的相关性,发病年龄越晚出现概率越高;具有神经系统锥体外系症状的患者比具有肝脏症状的患者 K-F 环出现的概率高。K-F 环也可以出现在某些慢性胆汁淤积性

疾病的患者,需注意鉴别。

肝豆状核变性患者存在 CP 浓度降低、24 h 尿铜增加、血清铜测定降低等改变。血清 CP 浓度在体内正常值为 200~500 mg/L,当患者血清 CP<80 mg/L 时是诊断 Wilson 病强有力的证据。Wilson 病患者 24 h 尿铜浓度大于或等于 100 μg (正常值小于 100 μg) 是诊断 Wilson 病的重要证据,但据最新欧洲肝脏病学会推出该学会的首部肝豆状核变性的治疗指南推荐,对于轻型患者 24 h 尿铜浓度则可能在正常范围,如尿铜浓度大于 40 μg 也不能排除诊断,而应进一步行相关检查。Wilson 病患者血清铜浓度多会有明显降低,有资料报道曾统计 Wilson 病患者血清铜下降曾达到 94.4%,但饮食、恶性肿瘤、病原体感染等因素会对血清铜测定造成比较大的影响,血清铜对 Wilson 病的诊断意义较小,故不为临床所采用^[4]。肝穿刺活检,肝铜浓度大于 250 $\mu\text{g/g}$ (肝干重) 是诊断 Wilson 病的金标准,但因为是有创操作,故存在一定的局限性。

对于影像学检查,腹部肝胆脾超声及 CT 检查对发现各种肝脏损害的异常率均较高,因此,腹部超声及 CT 对于以肝脏损害为首发症状的患者了解其肝脏受损情况及与其他原因所致肝硬化进行鉴别有重要意义。Wilson 病所致肝硬化结节的 CT 值较高(本例患者为 75 HU);而肝癌结节、乙肝后肝硬化结节 CT 值多为 45 HU,过量铁质沉积症肝结节 CT 值高达 75~132 HU^[5],故与 Wilson 病较易鉴别。头颅 MRI 可有双侧豆状核区对称性改变,但对于以肝脏症状为主要表现而无神经系统症状的患者头颅 MRI 异常率较低,曾有文献报道仅为 19%。

中华医学会在 2008 年推出的最新 Wilson 病分型及诊断标准中指出:(1)起病年龄多在 5~35 岁,对 3~45 岁不明原因的肝异常患者必须考虑是否为 Wilson 病。(2)对于自身免疫性肝炎无论症状是否典型或治疗效果不佳时必须进行 Wilson 病的相关检查。(3)铜生化指标异常,CP 降低,加上 24 h 尿铜升高或肝铜升高(肝干重);血清 CP<80 mg/L 是诊断 Wilson 病的有力证据。(4)患者具有锥体外系症状/肝病症状、K-F 环阳性、CP 低于正常下限及 24 h 尿铜大于 100 μg ,可确诊为 Wilson 病,不需进一步检查。

由于 Wilson 病在临床中相对少见,并且临床表现复杂,形式多样,临床医生对该病认识不够,因此容易造成误诊、漏诊。作者在对 Wilson 病文献进行复习后,总结出以下几点,以供大

家学习借鉴:(1)Wilson 病多起病隐匿,可累及多个脏器,因此首发临床表现形式多样,不具唯一性,患者可因此首诊于多个不同临床学科;(2)各临床学科接诊医生思维若只局限于本专科的疾病,而对 Wilson 病的体征、实验室检查不熟悉,就不会考虑到进行针对该疾病的相关检查,并且可能延误对该病的转诊等;(3)在肝病的鉴别诊断中多只注意常见病、多发病的鉴别,缺乏对少见疾病的认识;(4)我国系乙型肝炎多发国,因此 Wilson 病患者可因同时合并有乙型肝炎等肝病而掩盖 Wilson 病的病情而造成漏诊;(5)部分患者可无明确阳性家族史。

Wilson 病一旦确诊,治疗上则以低铜饮食、青霉胺驱铜等治疗为主。Wilson 病是临床上遗传疾病中可以通过治疗而延缓病情进展的少数疾病之一,且越早治疗预后越好,因此早期诊断该疾病具有重要意义。

综上所述,本例患者在诊断过程中首先排除了其他原因所致肝硬化的可能,高度怀疑“Wilson 病”的诊断。但仍然因为作者等对 Wilson 病的认识度不够,当时未进行 24 h 尿铜检测。虽然血清铜不能作为诊断 Wilson 病的依据,但仍然符合 Wilson 病的改变,故对于诊断标准中的第 4 条该患者基本符合,且患者血清 CP 测定值为 47 mg/L,小于 80 mg/L 这也是诊断 Wilson 病的有力证据。因此,对于本病例从临床上应确疹为“Wilson 病”。

参考文献

- [1] 胡纪源,吕达平,王共强,等.肝豆状核变性的临床误诊研究[J].中华医学杂志,2001,81(11):642-644.
- [2] 林连捷,王东旭,郑长青,等.以肝病症状为首表现的肝豆状核变性 93 例[J].世界华人消化杂志,2013,21(9):820-823.
- [3] Roberts EA,Schilsky ML.Diagnosis and treatment of Wilson disease;an update[J].Hepatology,2008,47(6):2089-2111.
- [4] 赵越,邓启亮.67 例肝豆状核变性临床分析[J].赣南医学院学报,2012,33(6):907-908.
- [5] 游忠岚,干毅,毛青,等.高 CT 值肝硬化结节与 Wilson 病诊断的相关性探讨[J].重庆医科大学学报,2011,36(1):124-125.

(收稿日期:2017-01-11 修回日期:2017-03-16)

(上接第 2492 页)

- [8] 李金瀚,刘洪,张梦,等.国内外护理专业大学生职业规划现状比较研究[J].卫生职业教育,2016,34(1):76-77.
- [9] Yang CI,Gau ML,Shiau SJ,et al. Professional career development for male nurses[J].J Adv Nurs,2004,48(6):642-650.
- [10] 张齐放,袁晓辉,姜瑛.运用激励理论防止高学历护理人员流失[J].护理学杂志,2005,20(13):53-54.
- [11] 李春卉.护士职业性伤害原因分析及对策[J].中国误诊学杂志,2008,8(35):8638-8639.
- [12] 刘晔,杨敏,陈菲菲.ICU 年轻护士角色冲突和角色模糊、工作疲溃感对离职意愿的影响[J].中华护理杂志,2013,48(6):533-535.
- [13] 王晓蕾,周萍,任蔚虹,等.护士付出-获得不平衡对护士离职意愿影响研究[J].上海交通大学学报(医学版),2010,30(4):459-462.
- [14] 陆静波.护士工作价值观对专业稳定性的影响[J].护士

进修杂志,2007,22(6):506-508.

- [15] 安力彬,李昆,彭歆.我国综合性大学护理教育的现状与发展趋势[J].护士进修杂志,2008,23(4):311-313.
- [16] 许乐,时永超.本科护理课程的重要性评价及设置现状[J].中华护理教育,2012,9(1):44-46.
- [17] 贾书磊,刘桂萍.7 所护理院校本科课程的设置现状分析[J].中华护理教育,2010,7(12):545-547.
- [18] 毛世芳,李继平.护士职业生涯规划管理探讨[J].中国护理管理,2004,4(4):40-41.
- [19] 谭朝霞,邹颖宇,刘怡素,等.ICU 护士职业倦怠及其与离职意愿的相关性调查[J].海南医学,2014,42(11):1695-1697.
- [20] 窦雅琴.从应届生短期离职率看大学生的职业规划教育[J].中国石油大学学报(社会科学版),2015,32(1):101-106.

(收稿日期:2017-01-22 修回日期:2017-03-22)