

# 肝豆状核变性的临床误诊研究

胡纪源 吕达平 王共强 何光远 程楠 王训 洪铭范 杨任民

**【摘要】** 目的 探讨肝豆状核变性误诊比例、病种、发生频次及与疗效的关系,为避免误诊误治提供参考。方法 分析初次住院的肝豆状核变性患者,在首发症状出现后就诊 2 个以上医院,时间超过 3 个月仍被错误诊断或尚不能明确诊断者,被列为误诊或诊断不明,并对各组有关资料进行统计学处理。结果 1 011 例患者中 51.04% 被长期误诊(516/1 011),19.09% 长期诊断不明(193/1 011),仅 29.87% (302/1 011) 能在首发症状出现 3 个月内获得正确诊断。被误诊的病名多达百余种,最常见的有各型肝炎、肝硬化、脾肿大、脾功能亢进、各种关节炎、各型肾炎、脑炎或脑病、精神病、各种贫血等,共 857 例次。治疗前后 3 组间的严重程度及疗效对比差异有非常显著意义( $P < 0.01$ )。结论 本病易被长期误诊或诊断不明,早期诊断和及时治疗对预后至关重要。对有上述症状者应通过检查角膜 K-F 环进行初筛,必要时行铜代谢检查予以确诊。

**【关键词】** 肝豆状核变性; 误诊

**Study on the clinical misdiagnosis of hepatolenticular degeneration** HU Jiyuan, LU Daping, WANG Gongqiang, et al. Hospital Affiliated to Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei 230061, China

**【Abstract】 Objective** To study the proportion and frequency of misdiagnosis of hepatolenticular degeneration (HLD), diseases easily confused with HLD, and the relation between misdiagnosis and curative effect so as to sum up experience and improve diagnosis. **Methods** 1 011 cases with the confirmed diagnosis of HLD who were hospitalized in the Hospital Affiliated to the Institute of Neurology, Anhui College of TCM from November 1993 to June 2000 were analyzed. Those patients who had attended two or more than two hospitals and had been misdiagnosed as other diseases or failed to get a clear diagnosis for 3 months and over before hospitalization were included in the group of clinical misdiagnosis or the group without a definite diagnosis. Relevant data were analyzed. **Results** 516 cases (51.04%) were misdiagnosed, 193 cases (19.09%) failed to be diagnosed as a specific disease, only 302 cases (29.87%) had been diagnosed as HLD within 3 months after the onset. The 516 cases had been misdiagnosed as more than 100 different diseases, including all types of hepatitis, cirrhosis, splenomegaly, hepatomegaly, arthritis, nephritis, encephalitis, encephalopathy, psychosis, anaemia, and so on. The curative effect was much better in the group with early diagnosis than in the groups with misdiagnosis and without a clear diagnosis ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** HLD is often misdiagnosed as other diseases or fails to get a clear diagnosis. Early diagnosis and treatment without delay is critical to the prognosis. Patients with symptoms described in this article should be examined for the presence of corneal K-F ring and copper metabolism test should be made when necessary.

**【Key words】** Hepatolenticular degeneration; Diagnostic errors

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又名 Wilson 病,由于临床表现复杂多样,发病初期极易误诊。以往亦有文献涉及 HLD 误诊的探讨<sup>[1-4]</sup>,但病例数均偏少,难窥其全貌。为此,我们对 1993 年 11 月~2000 年 6 月期间,安徽中医学院神经病学研究所附属医院神经内科初次收住入院的 1 011 例 HLD 患者进行分析,并对误诊方面的原因进行了研究。

## 对象与方法

### 一、对象

基金项目 国家自然科学基金资助项目(39570878)

作者单位 230061 合肥,安徽中医学院神经病学研究所附属医院神经内科 万方数据

1993 年 11 月~2000 年 6 月,在安徽省中医学院神经病学研究所附属医院神经内科初次住院的 HLD 患者 1 011 例,患者来自全国各地,全部病例均符合 HLD 诊断标准<sup>[5]</sup>。将 HLD 首发症状出现后,就诊 2 个以上医院超过 3 个月仍被错误诊断或尚不能明确诊断者列为临床误诊组或诊断不明组;3 个月内能确诊者列为近期诊断组。

### 二、方法

1. HLD 分型采用杨任民临床分型法<sup>[5]</sup>,严重程度采用改良 Goldstein 分级<sup>[5]</sup>,由轻至重,分为 0~5 级。治疗采用二巯丙磺酸钠或青霉胺等重金属络合剂加上中药肝豆汤或肝豆片中西医结合治疗 8~10 周。临床疗效判断:症状体征按严重程度分级改善  $\geq 1$  级为好转,无变化或加重者为无效。

2. 分组: 1 011 例 HLD 患者分为: 临床误诊组 516 例(51.04%), 诊断不明组 193 例(19.09%), 及时确诊组 302 例(29.87%), 前两者合计占总数的 70.13%。

3. 统计学处理: 采用 SPSS 软件, 差异显著性检验采用  $t$  检验及  $\chi^2$  检验。

## 结 果

1. 临床误诊组: 516 例中, 男 334 例, 女 182 例; 年龄 6~56 岁, 平均 18 岁  $\pm$  8 岁。临床分型: 脑型 307 例, 内脏型 95 例, 脑-内脏型 103 例, 骨-肌型 11 例。首发症状: 肝症状起病 331 例(64.15%, 包括纳差、黄疸、肝脾肿大、腹水、肝功能异常等), 骨关节症状起病 63 例(12.21%, 包括骨关节疼痛、变形, 骨质疏松, 病理性骨折等), 脑症状起病 60 例(11.63%, 包括 45 例构音障碍、流涎、震颤、肌僵直、扭转痉挛、舞蹈-手足徐动等锥体外系损害的症状, 以及 15 例类精神分裂症、类躁狂抑郁症、类神经症及痴呆等精神症状), 以肾症状起病 44 例(8.53%, 包括水肿、血尿、蛋白尿等), 其他症状起病 18 例(3.49%, 包括贫血、紫癜、鼻衄、皮肤变黑等)。本组被误诊的病名多达百种以上, 每个患者被误诊 1~4 种(次), 平均 166.0 种(次)  $\pm$  0.6 种(次), 总计 857 例次。累及病名的系统依次为消化(479/857)、神经(86/857)、运动(79/857)、泌尿(68/857)、精神(41/857)、血液(32/857)、内分泌代谢(10/857)及其他(58/857)等系统的疾病; 误诊最常见的病名依次为各型肝炎(270/857)、各种肝硬化(93/857)、脾肿大或/及脾功能亢进(73/857)、各种肾炎及肾病(66/857)、各种关节炎(63/857)、各种精神病(41/857)、各种脑炎及脑病(31/857)、各种贫血(25/857)、反复鼻衄(21/857)、各种非 HLD 的锥体外系疾病(20/857)、上消化道出血(16/857)及其他疾病(138/857)等。

2. 诊断不明组: 193 例中, 男 121 例, 女 72 例; 年龄 6~50 岁, 平均 21 岁  $\pm$  8 岁。分型: 脑型 169 例, 内脏型 6 例, 脑-内脏型 17 例, 脊髓型 1 例。首发

症状: 脑症状起病 188 例(97.41%), 仅 5 例肝症状起病(2.59%)。

3. 近期确诊组: 302 例中, 男 197 例, 女 105 例, 年龄 1.5~46 岁, 平均 18 岁  $\pm$  8 岁。临床分型: 脑型 222 例, 内脏型 47 例, 脑-内脏型 33 例。首发症状: 脑症状起病 232 例(76.82%), 肝症状起病 68 例(22.52%), 肾症状起病者 2 例(0.66%)。

4. 各组患者发病年龄、确诊时间、首发症状、严重程度及疗效对比: 见表 1。

## 讨 论

HLD 患者是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病。铜离子在体内异常沉积的速度、部位及分布的程度不同, 这导致铜离子在肝、脑、肾等脏器蓄积的多少和先后各异, 故可以出现一个或多个脏器损害的症状。HLD 在不同的种族、家族及个体临床表现差异很大, 其起病形式可急可缓, 表现复杂多变, 易误诊为各种不同的疾病<sup>[6]</sup>。临床观察到起病急者酷似暴发性肝炎、急性黄疸或无黄疸性肝炎、溶血性贫血、上消化道出血、急性肾炎、癫痫等, 慢者诸如慢性肝炎、肝硬化腹水、脾功能亢进、各种关节炎、慢性肾炎、脑炎或脑病、各种锥体外系疾病等。我们曾于 1985 年总结 272 例, 其中 120 例(44.11%)在外院被误诊<sup>[1]</sup>。10 余年后, 我们统计的 1 011 例中 51.04% 仍被长期误诊, 误诊率居高不下, 与国内其他医院报道的 45%~50% 的误诊率相近<sup>[2,3]</sup>, 较国外报道的 28%<sup>[4]</sup> 明显为高, 如果再加上 19.09% 诊断不明组, 则非及时确诊患者的比例更要高得多。本组被误诊的疾病多达百余种, 这亦明显多于国内外既往报道的 10~20 余种<sup>[1,4]</sup>。这些均说明, 迄今我国医疗界仍对 HLD 缺乏认识和重视。

本研究发现, 临床误诊组 88.37% 以非脑损害表现为首发症状, 而诊断不明组非脑损害症状起病仅占 2.59%, 2 组间差异有非常显著意义( $\chi^2 = 450.69, P < 0.01$ )。究其原因, 大多数以肝、肾、骨关节、血液等系统损害为首发症状的 HLD 患者, 常常

表 1 3 组肝豆状核变性患者的发病年龄、确诊时间、首发症状、严重程度及疗效对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	发病年龄(岁)	发病至确诊时间(年)	非脑症状首发(例数)	疗前分级	疗后分级	治疗有效例数(%)
临床误诊组	516	12 $\pm$ 7	4.5 $\pm$ 4.2	456	2.6 $\pm$ 0.9 <sup>*1</sup>	1.7 $\pm$ 1.0	46(90.12) <sup>▲1</sup>
诊断不明组	193	19 $\pm$ 7	1.5 $\pm$ 1.9	5	2.6 $\pm$ 0.8 <sup>*2</sup>	1.7 $\pm$ 0.9 <sup>*4</sup>	17(91.19) <sup>▲2</sup>
及时确诊组	302	18 $\pm$ 8	0.2 $\pm$ 0.1	70	2.1 $\pm$ 1.0	1.5 $\pm$ 0.9	30(99.34)

注: 与及时确诊组比较, <sup>\*</sup>  $t_1 = 7.359, t_2 = 5.955, t_3 = 3.791, t_4 = 2.776$ , 均  $P < 0.01$ , 与及时确诊组比较, <sup>▲</sup>  $\chi^2_1 = 25.234, \chi^2_2 = 19.02$ , 均  $P < 0.01$  万方数据

反复就诊于当地医院的内、儿、传染及中医等科室而非神经科,接诊医生对本病的认识不足或缺乏警惕造成长期误诊。而绝大多数(97.4%)以脑损害症状起病者往往因基层医院缺少神经专科医师或实验室条件较差而长期诊断不明,但值得注意的是脑损害中以精神异常为首发症状者无一例外地被误诊。以脑(尤其锥体外系)损害为首发症状的患者如果就诊于大型综合性医院或神经病专科医院,则往往大部分能得到及时的诊断与治疗,但也有少数辗转于数个医院而未能及时确诊者。

关于发病年龄与误诊的关系,我们观察到,首发症状以肝、肾等脏器损害表现为主的临床误诊组发病年龄明显低于大多数以脑损害症状起病的诊断不明组( $t = 12.08, P < 0.01$ ),前者大都发病于少年儿童(12岁±7岁)时期,后者多为青年起病(19岁±8岁)。症状出现到确诊时间前者则长于后者约3年( $t = 9.55, P < 0.01$ ),这提示少儿期起病的HLD更易被长期误诊,亦说明肝、肾等内脏损害出现时间往往较脑损害早数年。

在HLD疾病发生发展过程中,往往有数个系统多个脏器先后受损,如肝脏等脏器损害数年后出现脑症状,或脑症状出现一段时间后再并发肝脏等其他脏器损害<sup>[6]</sup>。如果患者仅出现单个脏器损害则时常被长期误诊,临床医师往往在患者继发其他脏器如脑(尤其锥体外系)等损害时方考虑到HLD的诊断,如我们统计临床误诊组中有340例是在肝、肾、骨关节等首发症状出现5年±5年后方出现脑症状,此时才得到确诊。也正因为如此,患者在病程中可被多次误诊,如临床误诊组平均误诊病种1.7种(次)±0.6种(次),多者误诊病种竟达4种(次)。

HLD是少数几种可以治疗的神经遗传病之一,若能早期诊断、及时驱铜治疗,大多数患者可获得长期临床缓解,保持正常的生活、学习、工作能力和与正常人相似的寿命。由于HLD患者易被长期误诊或诊断不明,以致铜离子在患者体内蓄积,引起各脏器不可逆的损害,出现各种严重并发症,危及患者生命。虽然中西医结合驱铜治疗后3组病情的严重程度均有明显改善( $t$ 值分别为15.26、10.63、8.58,均 $P < 0.01$ ),但治疗前后病情的严重程度及疗效对比临床误诊组和诊断不明组均明显及时诊断组( $P < 0.01$ ,表1),且临床误诊组病死4例、诊断不明组病死1例,这些都说明早期诊断和治疗对预后至关重要。

此外,本组被误诊的患者中15例因脾功能亢进在确诊前曾行脾切除术,另有3例构语障碍者曾被误诊为舌系带过短,其中2例行手术治疗,还有1例因流涎诊断为扁桃体肿大行扁桃体摘除术,结果这些患者往往在术后不久诱发脑症状或原有的脑症状迅速加重。

综上所述,HLD发病初期被误诊误治的可能性极大,我们认为要做到及时诊断,临床上应注意以下几个方面:(1)青少年患者若有病因不明的肝炎、肝硬化、脾肿大、脾功能亢进、肾炎、关节炎、溶血性贫血、器质性精神病、脑病(尤其锥体外系)等疾病的症状,特别是多个系统损害的症状同时或先后发生时,要想到HLD诊断的可能;(2)因为本病系常染色体隐性遗传,故在本家族(尤其同胞)中有该病或上述症状者,应高度怀疑本病;(3)对怀疑HLD者可先用裂隙灯检查患者有无特征性的角膜K-F环(铜颗粒在角膜后弹力层沉积所致),阳性者可初步诊断;(4)确诊需行铜代谢检查,其特点为血清总铜量、血清铜氧化酶及血清铜蓝蛋白均明显降低,尿铜明显增高;(5)在无条件行铜代谢检查的医院,对疑诊者行颅脑CT(或MRI)及腹部B超检查亦有助于诊断。脑型HLD的颅脑CT大多数表现为脑室系统,尤其是侧脑室前角扩大(尾状核变性萎缩所致)和双侧基底节区对称性低密度影(豆状核及丘脑变性软化所致)<sup>[7]</sup>,颅脑MRI可更清晰地见到基底节区长 $T_1$ 长 $T_2$ 信号,腹部B超可见大多数患者肝脏回声光点明显增多增粗增强,脾脏往往增大<sup>[8]</sup>。

参 考 文 献

- 1 杨任民,鲍远程,任明山. 120例肝豆状核变性误诊分析. 临床误诊误治,1985,3:1-3.
- 2 张晨美,曹敏. 小儿肝豆状核变性51例临床分析. 浙江医科大学学报,1998,27:176-177.
- 3 崔小贤,赵丽萍,杨素玲,等. 肝豆状核变性48例误诊分析. 中国优生与遗传杂志,1996,4:78-80.
- 4 Walshe JM, Yealland M. Not Wilson's disease: a review of misdiagnosed cases. QJM, 1995, 88: 55-59.
- 5 张波,王晓平. 诊断与鉴别诊断. 见:杨任民,主编. 肝豆状核变性. 合肥:安徽科技出版社,1995. 167-205.
- 6 Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, et al. Wilson's disease: current status. Am J Med, 1992, 92: 643-654.
- 7 杨任民,胡纪源. 肝豆状核变性44例CT扫描分析. 临床神经病学杂志,1991,4:211-213.
- 8 王兴族. 38例肝豆状核变性的肝肾声像图研究. 中华超声影像学杂志,1993,2:58-61.

(收稿日期 2000-11-15)  
(本文编辑 袁桂清)