

肝豆状核变性首发症状与误诊相关性分析

王共强 洪铭范 杨任民

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病。其发病机制是体内铜代谢异常引起大量铜在肝、脑等全身组织中沉积,导致沉积部位的功能与结构损害。由于遗传和个体的异质性,在临床上患者往往表现为不同的首发症状,而非典型的黄疸、腹水、肝硬变等肝脏损害表现同时伴有震颤、肌强直、舞蹈、扭转痉挛、吞咽困难等锥体外系症状。因此临床经常误诊,使患者失去最佳治疗时机。本文对我所 1998 年 6 月~1999 年 8 月收治的 134 例 HLD 患者首发症状及误诊情况进行分析,以期探讨首发症状与误诊的相关性。

1 临床资料

1.1 一般资料 134 例 HLD 患者均经临床、铜生化及影像学检查而确诊,符合 HLD 诊断标准^[1]。其中男 78 例,女 56 例。年龄 7~39 岁,平均(18.7±5.6)岁。误诊 72 例(53.73%),误诊时间最短 2 个月,最长 11 年,平均(2.3±0.8)年,误诊病种达 25 种。

1.2 首发症状与误诊情况 (1)以锥体外系症状为首发症状者 71 例(52.98%),其中四肢震颤 34 例,言语不清、动作笨拙 32 例,舞蹈样手足徐动 5 例,误诊 19 例,分别误诊为感染性舞蹈病 2 例, Huntington 舞蹈病 2 例,少年性帕金森氏病 6 例,特发性肌张力障碍 5 例,亚急性硬化性全脑炎 2 例,甲状腺功能亢进 1 例,特发性震颤 1 例。(2)以肝脏损害为首发症状者 32 例(23.88%),其中面目黄染、肝功能异常 19 例,肝硬化腹水 11 例,呕血、黑便 2 例,误诊 24 例,分别误诊为急性病毒性肝炎 10 例,

慢性活动性肝炎 5 例,门静脉高压症及脾功能亢进 6 例,血吸虫性肝硬变 3 例。(3)以骨关节病变为首发症状者 10 例(7.46%),其中骨折 2 例,四肢关节酸痛 6 例,骨关节畸形 2 例;10 例均误诊,分别误诊为风湿性关节炎 4 例,类风湿性关节炎 3 例,佝偻病 1 例,病理性骨折 2 例。(4)以肾脏损害为首发症状者 9 例(6.71%),其中血尿 4 例,双下肢及面部水肿 3 例,蛋白尿 2 例;9 例均误诊,分别误诊为急性肾小球肾炎 5 例,肾病综合征 2 例,慢性肾小球肾炎 2 例。(5)以精神障碍为首发症状者 7 例(5.22%),其中以欣快、自伤伤人、乱跑为主要表现者 4 例,情绪低落,哭笑无常 3 例;有 5 例误诊,分别误诊为精神分裂症 3 例,抑郁性神经症 2 例。(6)以妇科症状为首发症状者 3 例(2.23%),其中月经失调 2 例,多次流产 1 例;3 例均误诊,分别误诊为闭经、垂体瘤、习惯性流产各 1 例。(7)以癫痫发作为首发症状者 2 例(1.49%) 2 例均误诊为原发性癫痫。

1.3 首发症状与误诊机率的关系 见表 1。

表 1 首发症状与误诊机率的关系

首发症状	例数	误诊(%)
锥体外系症状	71	19(26.76)*△
非锥体外系症状	63	53(84.12)
肝脏损害	32	24(75.00)
精神症状	7	5(71.42)
肾脏损害	9	9(100)
骨关节症状	10	10(100)
妇科症状	3	3(100)
癫痫	2	2(100)

注:锥体外系首发者与肝脏损害首发者误诊率比较 * $\chi^2=15.69, P<0.01$;与非锥体外系症状首发者误诊率比较 $\Delta\chi^2=44.18, P<0.01$

2 讨论

HLD 是少数几种可以治疗的神经遗传病之一,若能早期诊断,早期治疗,可使大多数患者获得长期的缓解,保持正常的生活、学习和工作。HLD 的发病形式通常分为急性和慢性两种,大多数患者起病隐袭,缓慢加重,部分患者在外伤、手术、严重感染等诱因下而致使病情急剧加重。HLD 临床表现以锥体外系及肝脏损害为主要表现,但亦可单独表现为肾脏损害、肝脏损害、癫痫发作、精神异常、骨关节病变等长达数十年而导致长期误诊。本组资料中以锥体外系症状为首发症状者误诊率最低,为 26.76%,以肝脏损害及精神症状为首发者误诊率分别为 75.00%、71.42%;而以肾脏损害、骨关节病变、癫痫、妇科症状为首发症状者虽然病例数较少,但误诊率均为 100%。统计学处理表明以非锥体外系症状发病者误诊率明显高于以锥体外系症状为首发者($P<0.01$)。

根据铜代谢及 HLD 的病理生理研究, HLD 可分为肝铜蓄积期、肝铜饱和和释放期、潜伏期、脑症状期、治疗后铜相对平衡期或终末期^[2]。肝铜蓄积期临床可无任何症状。随着肝铜的蓄积患者进入肝铜饱和和释放期,此期由于铜在肝细胞内大量沉积导致肝细胞坏死,临床可出现黄疸、转氨酶增高等类黄疸性肝炎或急性肝坏死症状。其后患者再逐步进入脑症状期。但部分患者由于遗传的异质性或铜离子蓄积的速度不同而直接进入脑症状期以脑症状发病,或以其他脏器、组织如肾脏、骨关节损害为首发症状^[3]。铜离子对脑的损害部位以豆状核为最常见,因而多表现为锥体外系症状,但少数患者可以侵犯大脑皮质为主而出现精神症状或癫痫。

本组以肝症状发病者 32 例 ;直接进入脑症状期者 80 例 ,其中锥体外系症状 71 例 精神症状 7 例 癫痫 2 例 ;其他损害发病 21 例 ,其中肾脏损害 9 例 ,妇科症状 3 例 ,骨关节症状 10 例。表明锥体外系发病者最多见 ,其次为肝损害症状。而以肝损害首发者较以锥体外系症状首发者更易误诊 ($P < 0.01$)。有研究认为以精神症状为首发者 ,锥体外系症状多在 1 年内出现 ,而以肝脏损害为首发者 ,神经系统症状则多于 2~21 年才出现^[4]。因此 ,临床上往往导致长期的误诊误治。本资料以肝脏损害为首

发者 32 例 ,误诊 24 例 ,其中直到神经系统症状出现才确诊者 11 例 ,从发病至确诊时间最短 4 年 ,最长 17 年。所以临床上对儿童出现肝损害症状者应特别注意排除 HLD。

通过上述资料分析 ,我们认为对 HLD 患者要及时作出正确诊断 ,应注意以下几点 (1)注意有无 HLD 或类似症状家族史 (2)行肝脏 B 超检查观察有无肝脏硬化表现 (3)眼科行角膜 K-F 环检查 (4)对已行头颅 CT 或 MRI 检查的患者应注意基底节区有无异常 ; (5)所有病例在怀疑 HLD 时均应及时

行血清铜、铜氧化酶或铜蓝蛋白检查 ,以确诊是否为 HLD。

3 参考文献

- 1 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥 :安徽科技出版社 ,1995. 167.
- 2 Deiss A ,Lee GR ,Cartwright GE. Hemolytic anemia in Wilson 's disease. Ann Intern Med ,1970 ,73 :413.
- 3 Bull PC ,Thomas CR ,Rommens JM ,et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATP asesimilarto the Menkes gene. Nat Genet ,1993 ,5 :327.
- 4 陈芷若 ,赵翕平 ,张贞浏 ,等. 肝豆状核变性的早期诊断和防治 92 例临床分析. 中华神经精神科杂志 ,1985 ,18(4) :226.