

文章编号:1003-2754(2007)01-0030-05

肝豆状核变性132例颅脑MRI扫描分析

喻绪恩, 杨任民

摘要: 目的 观察肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)患者颅脑MRI扫描的脑损害特征。方法 对我院2003年9月~2005年3月收治的132例HLD患者,入院后在未驱铜治疗前进行颅脑MRI检查,并予统计分析。结果 132例HLD的颅脑MRI均有下列一项或一项以上异常改变:壳核异常115例(87.1%),脑干异常53例(40.1%),丘脑异常44例(33.3%)等。结论 这些颅脑MRI异常大都与临床表现相符,MRI的异常表现对HLD的早期诊断及预后均具有重要意义。

关键词: 肝豆状核变性; 磁共振成像

中图分类号:R742.4 **文献标识码:**A

132 cases brain MR imaging of hepatolenticular degeneration YU Xu-en, YANG Ren-min. (Institute of Neurology, Affiliated Hospital, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

Abstract: **Objective** To report 132 cases brain MR imaging of hepatolenticular degeneration. **Methods** 132 cases brain MR imaging of hepatolenticular degeneration were collected from Institute of Neurology, Affiliated Hospital, Anhui College of Traditional Chinese Medicine from September, 2003 to March, 2005. The patients were chosen before they had been treatment. **Results** Abnormal signals on brain MRI were found in 132 cases; in nucleus leniformis, 115 cases (87.1%), in the brain stem, 53 (40.1%), in thalamus, 44 (33.3%), et al. **Conclusion** The abnormal signals on brain MRI accord with clinical symptoms. Brain MRI are of great significance in diagnosis and prognosis of hepatolenticular degeneration.

Key words: Hepatolenticular degeneration; MRI

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种可以治疗的常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病。临床表现以锥体外系及肝症状为主要表现。HLD患者无论肝型尤其脑型的患者,颅脑MRI的检查是十分敏感的诊断手段之一^[1]。近15年来,国内外应用MRI扫描观察HLD的脑损害虽已有多篇报道^[2],但大多是个案报道或较小样本的报道,迄今尚缺乏大样本的前瞻性研究。作者等对132例住院HLD患者在入院后未系统驱铜治疗前进行颅脑MRI观察,报告如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

本组132例均为2003年9月~2005年3月期间我院住院的HLD患者,全部病例均符合HLD的诊断标准^[1,3,4]:(1)家族遗传史:父母是近亲婚配、同胞中有HLD患者或死于原因不明的肝病者;(2)缓慢进行性震颤、肌僵直、构音障碍等锥体外系症状、体征或(及)肝症状;(3)肉眼或裂隙灯证实有角膜色素环(Kayser-Fleisher rings, K-F环);(4)血清铜蓝蛋白 $< 2.16 \mu\text{mol/L}$ 或(及)铜氧化酶 $< 0.20\text{OD}$;(5)尿铜 $> 1.6 \mu\text{mol/24h}$;(6)肝铜 $> 250 \mu\text{g/g}$ (干重)。判断:凡完全具备上述1~4项或2~4项者,均可确诊

万方数据

为临床显性型HLD;仅具备上述3~5项或4及6项者属无症状型HLD。

1.2 一般资料

男85例,女47例;发病年龄9~50岁,平均 19.16 ± 0.85 岁,其中14岁以下61例(46.2%),15~30岁60例(45.5%),31~45岁9例(6.8%),大于45岁2例(1.5%)。自起病至确诊的病程最短半月,最长13年,平均病程 2.25 ± 0.22 年。

1.3 其它临床资料

临床表现:96例表现为言语不清、流涎、手抖、肢体肌张力呈齿轮样或铅管样增高典型锥体外系症状体征,另9例表现为肢体高度扭转痉挛;6例以肝脏损害为主征,如黄疸、腹水、肝脾肿大等;3例以精神症状为主要症状;5例以舞蹈-手足徐动为主要症状;12例为锥体外系和肝脏损害症状均重;1例以骨骼和肌肉疼痛为主。132例HLD患者,裂隙灯检查K-F角膜色素环均阳性。

1.4 研究方法

1.4.1 实验室检查 全例铜代谢检查:血清铜

收稿日期:2006-08-26;修订日期:2006-12-16

作者单位:(安徽中医学科学院神经病学研究所附属医院,安徽合肥230061,杨任民,通信作者)

蓝蛋白(CP) $<2.16\mu\text{mol/L}$ 130例(98.5%),铜氧化酶(Sco) <0.2 活力单位131例(99.2%)。

1.4.2 肝脏B超扫描 按我院的分型为^[1]:呈脂肪肝改变型8例(6.1%),星光点征型49例(37.1%),岩层征型53例(40.2%),树枝光带型11例(8.3%),结节型11例(8.3%)。

1.4.3 临床分型 Wilson型52例(39.4%),假性硬化型44例(33.3%),精神障碍型3例(2.3%),舞蹈-手足徐动型5例(3.8%),扭转痉挛型9例(6.8%),肝型6例(4.5%),脑-内脏型12例(9.1%)和骨-肌型1例(0.8%)。

2 结果

2.1 MRI 检查结果

132例确诊的HLD患者,入院后在未驱铜治疗前进行颅脑MRI检查均有异常改变(见表1),其中壳核异常信号115例(87.1%),丘脑异常信号44例(33.3%),苍白球17例(12.9%),尾状核31例(23.5%);脑干异常信号53例(40.1%),分布于脑桥、中脑及延髓异常信号分别为30例(22.7%)、16例(12.1%)和7例(5.3%);小脑异常信号5例(3.8%);出现脑叶软化灶12例,分布于额叶、顶叶、颞叶及枕叶分别为6例(4.5%)、4例(3.0%)、1例(0.8%)和1例(0.8%);16例呈现脑萎缩,其中全脑萎缩(含脑沟、裂变宽,侧脑室对称扩大及脑干变细)7例(5.3%),小脑萎缩4例(3.0%),大脑皮质萎缩5例(3.8%)。

120例1.0TMRI扫描发现的上述异常信号均显示长 T_1 和长 T_2 (见图1~图3);另12例1.5T高磁场MRI均显示混杂信号(见图4、图5),其中 T_2 加权示高信号混有低信号者10例次(83.3%), T_1 加权示低信号混有高信号者5例次(41.7%),既有 T_1 加权低信号中混杂高信号,又有 T_2 加权高信号中混杂低信号者3例次(25.0%)。

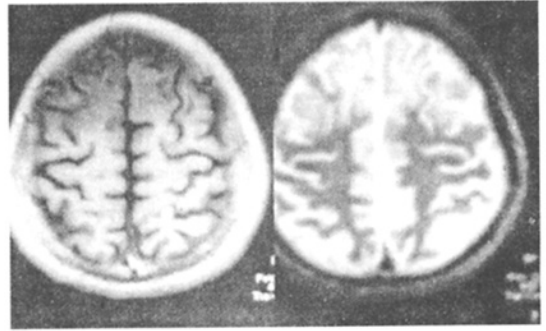


图2 1.0TMRI:双侧额顶叶对称性长 T_1 长 T_2 信号

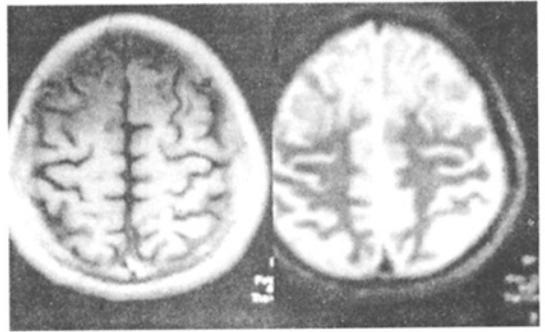


图3 1.0TMRI:中脑、脑桥区长 T_2 信号,小脑沟回增深增宽

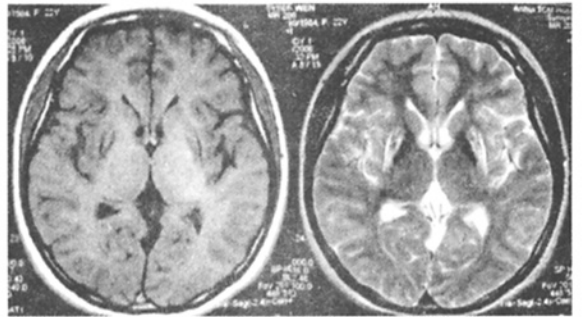


图4 1.5TMRI:双侧壳核、苍白球对称性混杂信号

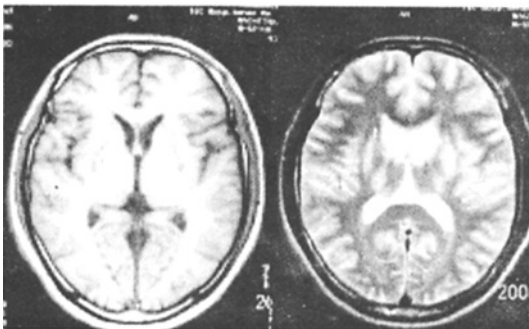


图1 1.0TMRI:双侧壳核、丘脑对称性长 T_1 长 T_2 信号

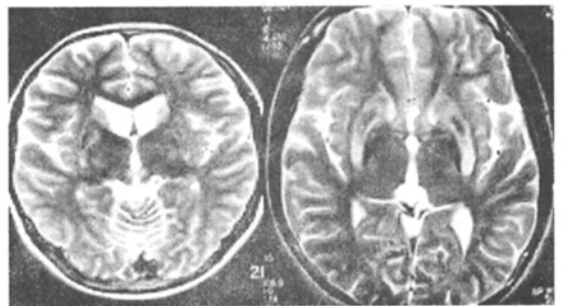


图5 1.5TMRI:双侧基底节区对称性长 T_2 信号混有短 T_2 信号

表1 临床分型与颅脑MRI的关系(%)

临床分型	病例数	异常信号部位的病例数						脑叶软化	脑萎缩			6月疗效 临床缓解
		壳核	苍白球	尾状核	丘脑	脑干	小脑		全脑	小脑	大脑皮质	
Wilson型	52	49(94.2)	7(13.5)	15(28.9)	21(40.4)	27(51.9)	2(3.8)	2(3.8)	1(1.9)		41(78.8)	
假性硬化型	44	40(90.9)	5(11.4)	6(13.6)	12(27.3)	14(31.8)	3(6.8)	2(4.5)		3(6.8)	2(4.5)	38(86.4)
扭转痉挛型	9	8(88.9)	3(33.3)	1(11.1)	3(33.3)	7(77.8)		6(66.7)	2(22.2)		1(11.1)	2(22.2)
精神障碍型	3							2(66.7)	3(100)		2(66.7)	1(33.3)
舞蹈手足徐动型	5	2(40)		5(100)								4(80)
脑内脏型	12	9(75)	2(16.7)	4(33.3)	3(25)	4(33.3)						7(58.3)
肝型	6	6(100)			4(66.7)							6(100)
骨肌型	1	1(100)			1(100)	1(100)						1(100)

表2 发病年龄与颅脑MRI的关系

年龄(岁)	病例数	异常信号部位的病例数						脑叶软化	脑萎缩		
		壳核	苍白球	尾状核	丘脑	脑干	小脑		全脑	小脑	大脑皮质
≤14	61	58(95.1)	6(9.8)	7(11.1)	21(34.4)	30(49.2)	2(3.3)	3(4.9)	2(3.3)	1(1.6)	1(1.6)
15~30	60	47(78.3)	10(16.7)	21(35)	18(30)	21(35)	2(3.3)	8(13.3)	2(3.3)	2(3.3)	3(5)
31~44	9	8(88.9)	1(11.1)	3(33.3)	4(44.4)	2(22.2)		1(11.1)	2(22.2)	1(11.1)	1(11.1)
≥45	2	2(100)			1(50)		1(50)		1(50)		

表3 病程与颅脑MRI的关系

病程(月/年)	病例数	异常信号部位的病例数						脑叶软化	脑萎缩		
		壳核	苍白球	尾状核	丘脑	脑干	小脑		全脑	小脑	大脑皮质
≤3月	15	12(80)	3(20)		7(46.7)			1(6.7)			
4~6月	18	16(88.9)	3(16.7)	2(11.1)	7(38.9)	4(22.2)		2(11.1)			
7~12月	36	30(83.3)	5(13.7)	13(36.1)	11(30.6)	12(33.3)	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)		2(5.6)
1~3年	32	28(87.5)	2(6.3)	5(15.6)	13(40.6)	17(53.1)	3(9.4)	5(15.6)	4(12.5)	2(6.3)	2(6.3)
>3年	31	29(93.5)	1(3.2)	11(35.5)	5(16.1)	20(64.5)	1(3.2)	3(9.7)	2(6.5)	3(9.7)	1(3.2)

2.2 临床分型与颅脑MRI的关系 见表1。

2.3 发病年龄与颅脑MRI的关系 见表2。

2.4 病程与颅脑MRI的关系 见表3。

3 讨论

据国内外应用MRI扫描观察HLD脑损害的小样本报道认为^[3,4],主要显示基底节神经核团的双侧对称性长T₁和长T₂异常信号,其中壳核和尾状核头部受累最常见,丘脑往往为局部受累;脑干病灶则以脑桥和中脑病变为主,偶见小脑损害^[5,6]。因而,对称性基底节长T₁及长T₂异常信号伴/不伴有脑干病灶是HLD的影像特征之一^[1,5,6]。这些基底节区的异常信号是与铜离子在脑内沉积引起胶质细胞增生、局部水肿、坏死及腔隙形成有关,因此巯基络合剂驱铜治疗后,病灶很少能消除^[5]。但Prayer等认为,HLD的脑病灶经适当驱铜治疗后,由于组织水肿和髓鞘改变的病理变化引起的部分异常信号有可能消

失。但由于有关HLD的颅脑MRI文献报道的样本较少,且各家报道所入选病例的条件不一,所用机器的磁场强度不同,以及是否治疗和治理时间长短不同等因素,因此各家报道的病变分布频率相差较大。本文就未行系统驱铜治疗的132例HLD(其中120例以1.0TMRI扫描,12例以1.5TMRI扫描)的结果予以分析。

3.1 颅脑MRI与临床类型的关系(见表1)

3.1.1 Wilson型HLD患者临床特征 (1)发病年龄均在14岁以下;(2)临床以肌僵直、言语不清、吞咽困难、流涎、四肢肌张力呈齿轮样或铅管样增高为主征;(3)震颤不明显,部分患儿可有细小姿位性震颤。52例HLD的Wilson型颅脑MRI表现为:壳核异常信号49例(94.2%)最为常见;其次是脑干异常信号27例(51.9%),这与临床常有程度不等的构音障碍和吞咽困难有关;丘脑异常信号21例(40.4%),

脑叶软化和脑萎缩较少见,该型经过驱铜治疗,大多数恢复较好,但有脑叶软化和脑干严重病变者言语不清、吞咽困难等恢复较差。

3.1.2 假性硬化型HLD患者临床特征 (1)发病年龄>15岁;(2)临床以中度~粗大的姿位性震颤为主征,酷似帕金森综合征,但肌张力增高不明显可资与后者鉴别。44例假性硬化型HLD的颅脑MRI特征是:壳核异常信号40例(90.9%)最为常见,而脑干异常信号14例(31.8%),丘脑异常信号12例(27.3%)和尾状核异常信号6例(13.6%)均较Wilson型少,该型经过驱铜治疗,疗效明显、恢复快、预后好。

3.1.3 扭转痉挛型HLD患者临床特征 (1)发病年龄大都在15岁以前;就诊时病程都在两年以上,最长1例达13年;(2)临床以全身高度肌张力障碍为主征,阵发性强烈扭转伴严重痛性痉挛,因高度全身肌僵直,引致不能主动运动、饮食和发音,属Wilson型的晚期病例。9例扭转痉挛型的颅脑MRI特征是:异常部位较广泛,除常累及壳核、丘脑、苍白球异常外,脑干异常信号高达77.8%,并且2/3有脑软化、1/3有脑萎缩;此型经络基络合剂驱铜治疗,尿排铜不高,症状恢复缓慢,常遗有讲话不清、肢体僵直扭转等后遗症,预后较差,9例中3例患者死于上消化道大出血、肺部感染、电解质紊乱等并发症。

3.1.4 精神障碍型HLD患者临床特征 临床以精神症状为主,但临床检查仍可发现有不同程度锥体外系症状和肝损害症状;3例精神障碍型HLD的颅脑MRI特征是:3例均有全脑萎缩,2例并有脑叶软化,脑叶软化的2例经驱铜治疗后,疗效不佳,恢复差;另1例无脑叶软化灶者,经驱铜治疗,精神症状控制满意,近期疗效佳。

3.1.5 舞蹈-手足徐动型HLD患者临床特征 (1)儿童多见;(2)以面部不自主扭动和四肢不规则、快速舞动样不自主运动伴四肢远端缓慢蠕虫样运动为特征;(3)肌张力减低或增高不定。5例舞蹈-手足徐动型HLD的颅脑MRI特征是:仅2例(40%)有壳核异常,而5例均有尾状核异常,表明舞蹈、手足徐动症的临床表现与尾状核受损有密切关系。但本组资料表明,尾状核存在异常者不一定都出现舞蹈、手足徐动样不自主运动。此型经驱铜治疗后恢复较好。

以上以脑症状为主要临床表现的脑型HLD,是由于大脑中央神经核海绵状、囊腔样变性,脑桥中央髓鞘破坏、软化,及由 Cu^{2+} 沉着引起的胶质细胞增生和神经纤维脱髓鞘等病理改变,以及 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 沉积的顺磁性影响,在 T_2 加权十分敏感地显示长 T_2 改

变^[7]。

3.1.6 肝型HLD患者临床特征 (1)以肝脾肿大、黄疸、腹水及肝功能异常为主征;(2)缺乏锥体外系等神经缺损症状。早年Starosta-Rubinstein等(1987)报道和Prayer^[6]对小样本无症状或肝型HLD患者行颅脑的影像学检查,大多数不能发现任何异常。Giagheddu等报道8例脑型和15例肝型HLD,仅7例脑型HLD的MRI发现有异常^[8]。但Kozic等报道7例未经治疗的肝型HLD MRI检测全部有异常,已治疗的9例肝型HLD仅4例发现异常^[9]。Walshe指出,铜在肝脏沉积达饱和状态前, Cu^{2+} 已弥漫地从肝脏释放,而进入其它脏器,因此,颅脑MRI检查对肝型HLD患者的早期诊断仍具较为重要的价值^[7]。本组6例肝型HLD的颅脑MRI全例有壳核异常,2/3患者存在丘脑异常,与脑型HLD的MRI所见无明显不同,但未见脑叶软化灶和脑干异常。该6例患者经驱铜治疗,恢复良好,对工作、学习没有任何影响。6例中2例血清铜蓝蛋白和1例血清铜氧化酶正常,需依靠肝活检或(及)青霉胺尿排铜激发试验才确定诊断。

3.1.7 脑-内脏型HLD患者临床特征 临床既有肌僵直或震颤等锥体外系症状,部分患者有癫痫,轻度精神症状,小脑性共济失调,及构音不清、吞咽困难等脑干症状;同时存在肝脾肿大、黄疸和腹水等肝脏损害,实验室检查有直接、间接胆红素以及谷丙转氨酶增高等肝功能异常。12例脑-内脏型HLD的颅脑MRI示壳核异常最常见,其次是脑干和尾状核异常,丘脑和苍白球异常也不少,与Wilson型和假性硬化性等脑型HLD无特异性改变。此型经过驱铜、保肝和促进脑修复等综合治疗,大多数恢复良好,但驱铜时间要更长些。

3.1.8 骨-肌型HLD患者临床特征 (1)以骨关节或(及)肌肉疼痛和双下肢X型或O型腿,脊柱侧弯,双足内翻等骨骼畸形为初发症状和主征;(2)后期也可合并有轻度言语不清、肌僵直等脑症状。1例骨-肌型HLD的颅脑MRI示双侧壳核、丘脑及脑干异常信号,与脑型HLD无明显不同。经过驱铜治疗,恢复较佳。

本组资料表明:(1)脑型与肝型HLD的颅脑MRI扫描大致相似,均大多在壳核和丘脑出现长 T_1 、长 T_2 异常信号,但肝型HLD侵犯的范围较小,极少累及苍白球、尾状核、小脑和脑干。(2)脑型HLD中,舞蹈-手足徐动型以尾状核长 T_1 、长 T_2 异常信号为主;精神障碍型主要以脑叶软化和脑萎缩为主要MRI表现;扭转痉挛型均是被长期误诊、误治的晚期

重症病例, 颅脑MRI显示, 除壳核、丘脑等基底节区神经核异常信号外, 大多并有较为明显的脑干损害、脑叶软化和脑萎缩等改变。所以, 颅脑MRI所见与临床表现和分型大致符合, 与预后也有一定关系。值得注意的是, 6例无神经症状的肝型患者, 半数血清铜蓝蛋白或铜氧化酶在正常范围, 而被长期误诊, 经MRI检查发现全例均存在壳核异常, 因此, 颅脑MRI检查有助于对原因不明的肝病而怀疑为HLD病例的诊断。

3.2 颅脑MRI与发病年龄的关系

从表2可见, 本组132例HLD患者发病年龄高峰是≤14岁(46.2%)和15至30岁(45.5%), 30岁前发病占91.7%。发病年龄≤14岁的颅脑MRI所见脑损害部位较广泛, 尤其脑干损害较多见; 发病年龄≥45岁的晚发型HLD脑损害部位较局限, 临床症状较轻, 经过驱铜治疗, 恢复也较好。

3.3 颅脑MRI与病程的关系

从表3可见, 本组132例HLD患者自发病后在6个月内确诊的仅32例(24%), 即早期诊断率不高。但随着病程越长, 脑损害部位越广泛, 病程≤3月组MRI示壳核异常者占80%, 丘脑、苍白球异常较少, 未见脑干、尾状核异常和脑萎缩等表现; 而病程>3年者壳核异常占93.5% ($\chi^2=0.77, P>0.05$), 脑干和尾状核异常分别为64.5% ($\chi^2=14.60, P<0.005$) 和35.5% ($\chi^2=5.18, P<0.025$), 约1/5有脑萎缩。资料表明, 患者的病程长短与颅脑MRI的壳核损害无相关性, 而与临床症状和脑干、尾状核损害密切相关, 故早期诊断及治疗对患者的预后具有重要意义。

3.4 高磁场MRI所见

高磁场MRI对HLD的观察以前较少描述, 12例1.5T高磁场MRI发现, 在苍白球全例均呈混杂信号, 其中T₂加权示高信号中混有低信号者10例(83.3%), T₁加权低信号中混有高信号者5例(41.7%), 既有T₁低信号中混杂高信号, 又有T₂高信号中混杂低信号者3例(25.0%)。

尽管颅脑MRI对HLD的检测, T₁加权的价值相对较小, 但在苍白球发现低信号中杂有异常高信号, 是对肝型HLD具有较为特异的诊断价值^[9,10]。这可能是由于患者存在门-体侧支循环, 使内脏源性毒素和顺磁性物质如Fe²⁺、Cu²⁺和Mg²⁺等沉着于脑内AlzheimerII细胞内, 并引起星形胶质细胞增生所

致^[9~11]。近年注意到铜蓝蛋白与铁氧化酶有密切相关, 并检测到铜蓝蛋白降低可促进Fe²⁺在脑内沉着, 造成MRI短T₁异常信号^[12]。值得注意的是, 由于巯基络合剂在排铜同时, 也可能将体内其它金属元素排出体外, 因此, 既往在排铜治疗的间歇期常对铜以外的微量元素进行补充, 但Mochizuki等报道的1例HLD便是在曲恩汀驱铜同时, 口服FeSO₄ 16个月后出现苍白球短T₁异常信号^[11]。因此, 我们建议: 巯基络合剂驱铜过程, 一般毋需补铁。

总之, MRI不仅能明确HLD脑部有无病灶及病灶的部位、范围及程度, 并可随访和鉴别病灶的组织学性质。可见MRI检查对HLD的诊断和预后均有一定价值。

[参考文献]

[1]杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥, 安徽科学技术出版社, 1995. 141-158.

[2]Prayer L, Wimberger D, Kramer J, et al. Cranial MRI in Wilson disease[J]. *Neuroradiology*, 1990, 32:211-214.

[3]Brewer GT, Yubasiyan-Gurkan V. Wilson disease[J]. *Medicine*, 1992, 71:139-164.

[4]孙怡, 杨任民. 实用中西医结合神经病学[M]. 人民卫生出版社, 1999. 535-536.

[5]King AD, Walshe JM, Kendall BB, et al. Cranial MR imaging in Wilson's disease[J]. *Am J Radiol*, 1996, 167:1579-1584.

[6]Thuomao KA, Aquiloniuo SM, Bergstrom K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson's disease[J]. *Neuroradiology*, 1993, 35:134-141.

[7]van Wassenare Hall HN, den Heuvel AG, Algra A, et al. Wilson's disease; findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation[J]. *Radiology*, 1996, 198:531-536.

[8]Giagheddu M, Tamburini G, Piga M, et al. Comparison of MRI, EEG EPs and ECD-SPECT on Wilson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2001, 103:71-81.

[9]Kozic D, Svetel B, Petrovic N, et al. MR imaging of the brain in patiento with hepatic form of Wilson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2003, 10:537-592.

[10]Bertrand B, Lechowicz W, Szpak GM, et al. Quantitative study of pathological forms of astroglia in Wilson's disease[J]. *Folia Neuropathology*, 1997, 35:227-232.

[11]Mochizuki H, Kamakura K, Masaki T, et al. Atypical MRI features of Wilson's disease; high signal in globus pallidus on T-weighted images[J]. *Neuroradiology*, 1997, 39:171-174.

[12]Morita H, Imhid A, Yanagisawa N. A case with ceruloplasmin deficiency which showed dementia, ataxia and iron deposition in the brain[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1992, 32:483-487.