

肝豆状核变性并发突发性耳聋 2 例分析

周志华, 王 训, 韩咏竹, 高伟明, 喻绪恩, 韩永升, 严 彦, 徐 银, 石永光, 饶 烧
(安徽中医学院神经病学研究所附属医院 230061)

关键词 肝豆状核变性; 突发性耳聋; 电测听; 激素治疗; *ATP7B* 基因

摘要 **目的:** 探讨肝豆状核变性和突发性耳聋的相关性。**方法:** 对 2 例住院治疗的肝豆状核变性合并突发性耳聋患者临床资料进行分析。**结果:** 2 例肝豆状核变性患者临床铜代谢异常、电测听提示为神经性耳聋, 头颅 MRI 检查排除桥小脑角病变, 临床确诊为肝豆状核变性和突发性耳聋。2 例患者均在驱铜治疗的同时予以改善内耳循环、营养神经和激素治疗。1 例患者获得临床痊愈, 1 例患者听力改善。**结论:** 肝豆状核变性患者合并突发性耳聋临床尚未见报道, 两者相关性尚不明确; 突发性耳聋的治疗时机尤为重要, 早期诊断和早期治疗可以获得临床痊愈。

Two Cases Analysis of Wilson's Disease and Sudden Sensorineural Hearing Loss ZHOU Zhi-Hua, WANG Xun, HAN Yong-Zhu, GAO Wei-Ming, YU Xu-En, HAN Yong-Sheng, YAN Yan, XU Yin, SHI Yong-Guang, RAO Rao The Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

KEY WORDS Wilson's disease; sudden sensorineural hearing loss; brainstem electric response audiometry; hormone therapy; *ATP7B* gene

ABSTRACT **Aim:** To explore the correlation of Wilson's disease(WD) with sudden sensorineural hearing loss(SSHL). **Methods:** The clinical data of two WD patients with SSHL were analyzed. **Results:** Two cases with copper metabolism disorder, brainstem electric response audiometry prompt nerve deafness, cranial MRI elimination lesion in cerebello-pontine angle, were diagnosed as WD and SSHL. Except for being expelled copper, the two patients were given the treatment of improving internal ear circulation, nourishing nerve and hormone therapy. One patient recovered clinically, another patient's audition was improved. **Conclusion:** The case of WD and SSHL has not been reported in literature, their correlation is not clear. It is very important for SSHL to obtain early diagnosis and treatment, which make patients of SSHL recovered.

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration)又名 Wilson 病(Wilson's disease), 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病, 致病基因 *ATP7B* 定位于染色体 13q14.3, 编码一种铜转运 P 型 ATPase。*ATP7B* 基因突变导致 ATPase 功能减弱或丧失, 引致血清铜蓝蛋白

(ceruloplasmin, CP)合成减少以及胆道排铜障碍, 蓄积于体内的铜离子在肝、脑、肾、角膜等处沉积, 引起进行性加重的肝硬化、锥体外系症状、精神症状、肾损害及角膜色素环(Kayser-Fleischer ring, K-F)等。近年遇 2 例临床确诊为肝豆状核变性患者并发突发性耳聋 SSHL,

未见国内外相关文献报道，报道如下。

病例资料

病例 1 男性，17岁。安徽省巢湖市人。主诉：渐进性言语不清，流涎，手抖1个月经治好转1年。

现病史 2010年8月在日常生活中渐出现日常生活动作笨拙、言语稍欠清和流利、双上肢不自主抖动，上述症状在紧张时明显，安静、休息时稍减轻。2010年12月首次入住安徽中医学院神经病学研究所附属医院(我院)，诊断为“肝豆状核变性”，治疗后症状改善出院。

2011年6月12日再次入院予以二巯丙磺钠驱铜治疗，但患者于2011年7月6日下午出现右耳耳鸣，无眩晕、行走不稳等不适。次日晨起时觉右耳不能听到任何声音。当时电测听检查示右耳听力丧失，在250 Hz和500 Hz两个相邻频率听力下降达20 dB(图1B)。头颅MRI示双侧尾状核头部、壳核、丘脑可见对称性长T1、长T2异常信号(图2)，考虑为突发性耳聋，予以地塞米松20 mg治疗后，患者听力明显恢复。电测听复查结果示右耳听力明显恢复(图1D)。

既往史、家族史和个人史 否认有疫水、疫物接

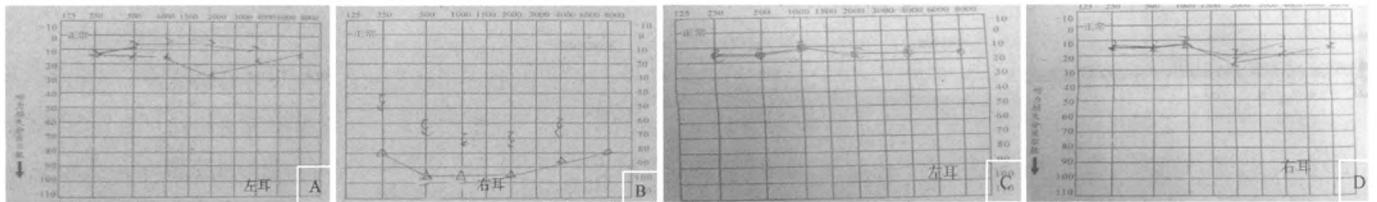


图1 例1患者电测听图

Fig 1 Electric response audiometry of case 1

注：A和C为正常左耳电测听图，B和D分别为右耳治疗前、后电测听图

Notes: A and C are normal electric response audiometry of left ear; B is electric response audiometry before the treatment and D is after the treatment

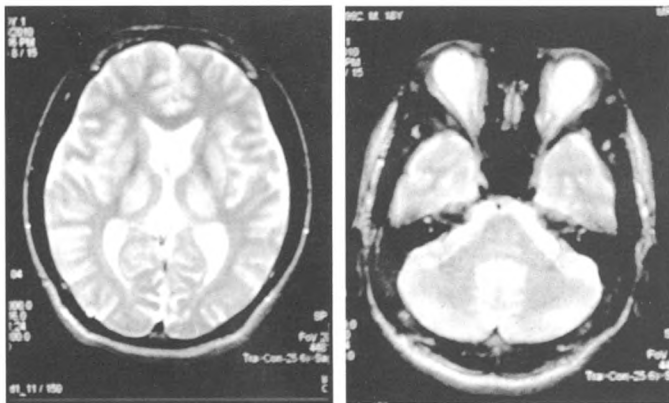


图2 例1患者头颅影像学

Fig 2 Head magnetic resonance imaging of case 1

注：双侧尾状核头部、壳核、丘脑可见对称性长T1、长T2异常信号；桥小脑角未见占位性病变

Notes: Symmetry long T1 and T2 signal in bilateral caudate nucleus, putamen, thalamus were shown. There was not any occupying lesion in cerebellopontine angle

触史。父母非近亲结婚。否认有家族类似病史。

体格检查 神清，言语略欠清，双侧软腭抬举可，咽反射迟钝。四肢肌力5级，四肢肌张力正常，四肢腱反射(+++~++++)。双侧巴宾斯基征(-)。双上肢可见细小姿位性震颤，双手快复轮替动作笨拙。腹平软，肝、脾肋下未扪及，移动性浊音(-)。2011年7月7日查体：右耳听力丧失，Rinner试验右耳AC>BC，Weber试验偏左。

辅助检查

肝功能：丙氨酸转氨酶 53 U·L⁻¹(参考值：0~50 U·L⁻¹)、碱性磷酸酶 248 U·L⁻¹(参考值：40~150 U·L⁻¹)、胆碱酯酶 3 840 U·L⁻¹(参考值：4 400~15 500 U·L⁻¹)，余均正常。

铜生化：血铜 1.37 mmol·L⁻¹(参考值：12.6~29.9 mmol·L⁻¹)，铜氧化酶：0.083 活力单位(参考值：>0.2 活力单位)，铜蓝蛋白 87.2 mg·L⁻¹(参考值：200~420 mg·L⁻¹)；治疗前尿铜：285.69 μg/24 h。

腹部彩超：肝豆状核变性肝硬化(呈结节型)、胆囊炎、脾肿大(最大长径179 mm)，肝豆状核变性肾病样改变。

诊断及治疗 诊断为①肝豆状核变性；②突发性耳聋。常规予以二巯丙磺钠静脉驱铜治疗，并辅以保肝(多烯磷脂酰胆碱)和神经营养(脑蛋白水解物)。在患者确诊突发性耳聋后予以地塞米松20 mg，并每天递减2 mg，静脉滴注。同时予以改善内耳循环和营养神经治疗，患者1周后自觉听力完全恢复，仅有轻度耳鸣。

病例 2 男性，14岁，辽宁省凌源市人。主诉：发现解酱油样小便8年，突发右耳听力下降40 d。

现病史 患者于2003年6月在日常生活中渐出现小便呈酱油色或浓茶色，2007年5月首次入住我院，诊断为肝豆状核变性，多次入院予以“二巯丙磺钠”治疗并病情稳定。患者于2010年5月21日前后在准备中考复习，每天睡眠仅4 h左右，出现右耳疼痛。至2011年5

月23日患者突然发现右耳不能听到任何声音,病程中无耳鸣、头晕、视物旋转和恶心呕吐等;有双膝关节酸痛,无言语不清、手抖等症状。

既往史、家族史和个人史 否认有疫水、疫物接触史。父母非近亲结婚。否认有家族类似病史。

体格检查 神志清楚,言语清晰,四肢肌力、肌张力、腱反射均正常,双侧巴宾斯基征(-),双手快复轮替动作灵活。右耳听力丧失,Rinner试验右耳AC>BC,Weber试验偏左。巩膜及全身皮肤无黄染。腹平软,肝肋下未扪及;脾肋下约3横指,质中,无触痛,移动性浊音(-)。

辅助检查

2011年7月我院查肝功能:均正常。

铜生化:血铜 $4.61 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,铜氧化酶 0.020 活力单位,铜蓝蛋白 $65.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;治疗前尿铜 $174.51 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ 。

腹部彩超:肝豆状核变性肝病样改变(呈树枝光带型),脾肿大(最大长径 166 mm),肝豆状核变性肾病样改变。

电测听:双耳听力明显下降,右耳明显(图3)。

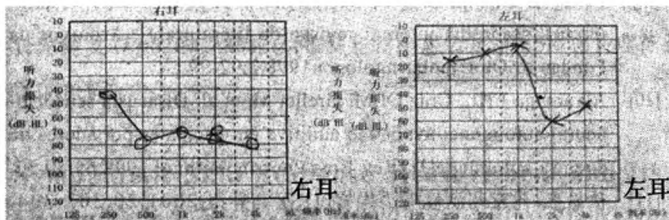


图3 病例2患者治疗前电测听图示双耳听力明显下降

Fig 3 Electric response audiometry of case 2 before the treatment indicating binaural listening descend significantly

头颅MRI平扫未见异常。

诊断及治疗 诊断为肝豆状核变性、突发性耳聋。予以甲泼尼龙 120 mg ,静脉滴注,治疗 3 d ,同时予以改善内耳循环和营养神经治疗,1周后患者自觉听力较前有所改善,能听见 5 m 远处说话声。患者拒绝再行电测听复查。

2例患者入院后均常规予以二巯丙磺钠($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)静脉驱铜和辅以保肝(多烯磷脂酰胆碱)治疗。病例1因有脑损害加用神经营养治疗(单唾液酸四己糖神经节苷脂)及盐酸苯海索抗震颤治疗。另外,院外均使用青霉胺及二巯基丁二酸胶囊口服驱铜维持治疗,均未使用过对听力有损害的药物。

讨论

肝豆状核变性为常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性

疾病,临床主要以锥体外系症状和肝肾损害为主。目前,其致病基因和发病机制已经明确为 $ATP7B$ 基因突变致ATPase功能减弱或丧失,导致胆道铜排泄障碍,引起进行性加重的肝硬化、锥体外系症状、精神症状、肾损害及K-F环等。SSHL是指突然发生的,可在数分钟、数小时或 3 d 以内原因不明的感音神经性听力损失,至少在相连的3个频率听力下降 30 dB 以上^[1]。本研究2例患者病程中均未使用过耳毒性药物,体检除了第8对脑神经病变外,未发现其他脑神经受损证据,同时影像学检查排除桥小脑角占位和脑干病变等,故根据肝豆状核变性及SSHL的诊断和治疗指南,其肝豆状核变性和SSHL的诊断均明确。

SSHL病因目前尚不明确,主要和下列因素有关:①内耳供血障碍学说^[2,3];②病毒感染^[4];③自身免疫学说^[5]。耳蜗主要是由单一的滋养动脉——迷路动脉营养支持,而迷路动脉是终末血管,侧支循环不丰富,故该血管的狭窄、阻塞/栓塞、痉挛、炎性改变易致内耳的循环障碍,引致听力受损。而内耳的损伤主要是继发于缺氧所致,其机制是:全面的永久性血管阻塞、全面的暂时性血管阻塞、耳蜗的低血流量^[2]。当耳蜗的循环被完全阻断 30 min 后,毛细胞、神经节细胞、螺旋韧带就已经被损伤,另外神经元也会受到损伤;当血流完全恢复正常后,细胞的动作电位受损是不可逆的。当血流阻塞6个月,内耳出现纤维和骨样组织的侵袭^[3]。故内耳供血学说可以很好的解释SSHL发病机制。

国内学者^[6]在21例14岁以下SSHL患者中,11例查到可能病因。其中,腮腺炎4例(2例血清腮腺炎病毒抗体测定阳性),上呼吸道感染3例,且有病毒感染证据的患儿听力损失较为严重。Zadeh等^[7]对51例ISSHL患者使用激素与伐昔洛韦联合治疗,结果显示中频及上坡型听力损失患者全部治愈,伴有眩晕的91%的患者治愈,说明抗病毒药物可以增加激素的疗效,也间接说明了SSHL与病毒感染相关;另外作者还提出伴有眩晕并不提示患者预后不良。某些自身免疫性疾病如桥本甲状腺炎、Cogan综合征、结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、白塞病、溃疡性结肠炎、干燥综合征等均与SSHL有关^[8-10]。另外,有学者研究发现饮酒和每天睡眠 $<7 \text{ h}$,易致SSHL^[11]。本研究的2例患者未发现明确病毒感染证据,1例由于学习紧张每天睡眠约 4 h ,故考虑可能系疲劳诱发,且经激素及改善循环治疗后症状明显好转;另外1例由于病程较长,无明显改善。

本研究2例患者的基础疾病均为肝豆状核变性,需要终生服药维持治疗,故尤其要注意鉴别有无药物性听

力损伤。而目前文献报道尚未发现上述药物可以导致 SSHL。对于药物性听力损伤,目前所熟知的主要损害耳蜗的药物^[12]:卡那霉素、阿米卡星、新霉素、巴龙霉素、万古霉素、顺铂;损害前庭的药物:链霉素、庆大霉素、妥布霉素、米诺霉素;损害耳蜗和前庭的药物:依他尼酸、呋塞米、布美他尼、卡铂、氯霉素、卷曲霉素、氯喹;非特异性损害的药物:异烟肼、水杨酸盐、奎宁、乙胺嘧啶、去铁胺。国外分别报道了2例男性丙型肝炎患者在使用 α 干扰素-2b与利巴韦林联合治疗突然出现听力下降,且中断上述治疗并予以激素等治疗后听力无恢复,其中1例右耳听力下降为男性患者,65岁^[13],另1例左耳听力下降为男性患者,40岁^[14]。该2例患者均未使用上述药物,故药物性听力受损可以排除。

近年,国内外学者关于 SSHL 预后的研究较多,但也有争议。绝大多数认为其与发病年龄、发病后听力损害的程度、发病至治疗的时间间隔、损害的听力曲线、有无眩晕等有关^[7,15,16]。其中对于有无眩晕对预后的判断目前尚有争议^[7]。SSHL 的治疗原则^[2]主要是:注意休息、改善内耳循环、糖皮质激素、降低血液黏稠度和抗凝、神经营养、高压氧等,尤其要特别注意的是治疗要及时。本研究2病例均给予除高压氧外的上述治疗。其中1例疗效差主要与病程长有关(就诊时已经发病40d余);另外1例在院内治疗时出现,当天就经积极治疗后痊愈。故 SSHL 及时治疗非常重要。

对于肝豆状核变性并发 SSHL,其具体机制不详。王训等^[17]在肝豆状核变性并发原发性肝癌的研究中提出,铜对肝癌的基因启动有保护性抑制作用,驱铜治疗后使肝铜含量可能会减少到一种“非保护状态”的范围,使肝癌基因启动概率相应增高所致。李凯等^[18]在肝豆状核变性并发糖尿病的报道中提出并发糖尿病的发病机制,可能为铜沉积胰腺组织造成B细胞受损,使胰岛素分泌减少有关;如能早期驱铜治疗,糖代谢异常可以恢复。对于肝豆状核变性并发 SSHL 是共病还是 SSHL 由肝豆状核变性所继发,目前机制尚不明确。若是 SSHL 由肝豆状核变性所继发,则内耳组织的铜定量检测水平会超过正常人的水平,但本研究未能行上述研究。另外,根据 SSHL 的发病机制和肝豆状核变性之间无相关性,故考虑可能为共病关系,而非铜沉积于内耳等组织所致,但具体机制有待进一步研究和明确。

参考文献

- [1] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2012, 146:S1-S35
- [2] Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *Arch Otorhinolaryngol*,1986, 243:1-15
- [3] Lazarini PR, Camargo AC. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*,2006,72: 554-561
- [4] 刘瑶,管国芳,孙开,等.突发性耳聋与巨细胞病毒感染关系初探[J]. *吉林医学*,2011,32:2513-2514
- [5] Greco A, Fusconi M, Gallo A, et al. Sudden sensorineural hearing loss: an autoimmune disease?[J]. *Autoimmun Rev*,2011,10:756-761
- [6] 任基浩,刘斌,卢永德.儿童突发性感音神经性聋发病特点分析[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*,2004,18:17-18
- [7] Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB. Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2003,128:92-98
- [8] Oliveira WD, Pinto JÁ, Becker CG, et al. Hipoacusia neurosensorial súbita imunomediada: relato de caso [J]. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 2005,71:41-45
- [9] Bittar RSM, Thomé DC, Nascimento EV, et al. Doenças autoimunes da orelha interna: revisão da literatura[J]. *Arquivos da Fundação Otorrinolaringologia*,1998,2:92-99
- [10] Alvarenga EHL, Cruz OLM, Grellet M, et al. Disacusia sensorio-neural autoimune: avaliação auditiva em pacientes portadores de doença autoimune[J]. *Rev Bras Otorrinolaringol*,1999,65:50-57
- [11] 徐敏弘.儿童药源性听力损害[J]. *医药导报*,2001,20:303-304
- [12] Nakamura M, Aoki N, Nakashima T, et al. Smoking, alcohol, sleep and risk of idiopathic sudden deafness: a case-control study using pooled controls[J]. *J Epidemiol*,2001,11:81-86
- [13] Mendes-Corrêa MC, Bittar RS, Salmito N, et al. Pegylated interferon/ribavirin-associated sudden hearing loss in a patient with chronic hepatitis C in Brazil[J]. *Braz J Infect Dis*,2011,15:87-89
- [14] Jain S, Midha V, Sood A. Unilateral hearing loss due to pegylated interferon- α 2b and ribavirin therapy[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2011,30:239-240
- [15] 赵晓峰,马瑞霞.突发性耳聋疗效与相关因素分析[J]. *宁夏医科大学学报*,2010,32:982-984
- [16] 马芙蓉,谢立峰,赵一鸣.突发性耳聋预后因素回归树分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*,2005,12:577-579
- [17] 王训,何光远,韩咏竹,等.肝豆状核变性合并原发性肝癌——病例报告及文献复习[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2000,9:236-238
- [18] 李凯,杨任民.肝豆状核变性并发糖尿病2例[J]. *浙江中西医结合杂志*,2002,12:504-505

(2012-06-05收稿 2012-08-01修回)