

肝豆状核变性

Hepatolenticular degeneration(HLD)

Wilson's Disease

重庆医科大学儿科学院内科教研室
朱岷 教授

病例

- 女性，10岁1月，肝功能异常2年，保肝治疗无效。皮肤巩膜黄染5天伴浓茶样尿。查体：神清神萎，皮肤巩膜黄染，肝肋下4cm，脾肋下3cm，甲床口唇苍白。偶有震颤和舞蹈样动作。实验室检查：Hb78g/L (110-145)，网织红细胞14% (0.5-1.5)，ALT 90 U/L (7-50)，AST 199 U/L (5-60)，总胆红素722 μ mol/L，直接胆红素458 μ mol/L，BUN 13 mmol/L (3.5-5.7)，白蛋白 27 g/L (40-55)。乙肝、丙肝、梅毒、HIV均(-)。铜蓝蛋白 102mg/L。母亲铜蓝蛋白 284 mg/L，父亲正常。

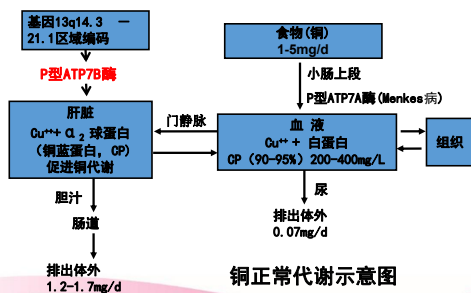
概述

- 1912年由Samuel Kinnier Wilson首次描述，又叫(Wilson病)
- P型ATP7B基因异常→遗传性铜代谢缺陷病
- 发病率：1/5000-30000，中国1/10000
- 特点：铜代谢障碍——大量铜沉积于肝、脑、肾和角膜等组织，引起相应的临床症状
- 早期诊断，早期治疗，可改善预后

铜代谢

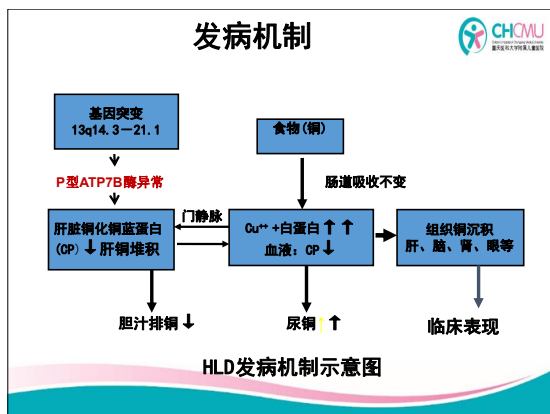
- 铜是人体必需微量元素之一
- 铜作用：体内氧化还原酶的辅助因子，如过氧化物歧化酶、细胞色素C氧化酶、铜蓝蛋白、酪氨酸酶，多巴胺 β -羟化酶，赖氨酰氧化酶等。与神经系统髓鞘化相关。
- 过量贮积：使细胞受损和坏死，脏器功能损伤。
- 铜代谢的主要器官：肝脏

铜代谢



病因

- P型ATP7B基因突变，基因定位 13q14.3-21.1区域，常染色体隐性遗传。
- P型ATP酶B的功能降低或缺乏
- P型ATP酶B的功能：
 - 转运铜进入高尔基复合体铜负荷铜蓝蛋白，未荷铜的铜蓝蛋白易降解。
 - 转运铜进入毛细胆管排泄铜



病因、发病机制

基因突变 → 肝铜化铜蓝蛋白 ↓ + 胆汁排铜 ↓

→ 铜在 肝、脑、眼、肾、骨等组织大量沉积

→ 临床症状

病理

- 肝 脏
 - 光镜: 脂肪浸润变性, 门静脉区显著严重者肝细胞坏死, 肝组织纤维化, 结节性硬化。
 - 电镜: 线粒体形态、大小不一, 基质密度增加, 空泡, 溶酶体内含脂质颗粒; 过氧化酶体增大, 形态不一。

图3 肝豆状核变性患者的肝细胞脂肪变性

病理

- 脑部
 - 部位: 主要—— 基底节 (豆状核、尾状核)
 - 其他—— 大脑皮层、丘脑、小脑等
 - 病理改变
 - 神经元变性、坏死、胶质细胞增生, 铜沉积。

基底节见豆状核色素沉着加深, 软化空洞灶; 额叶、丘脑、内囊等处出现软化灶

Wilson 病 铜在脑组织中沉积影像 (MRI)

病理

- 眼部
 - 角膜周边铜颗粒沉积, 呈环状, 叫角膜色素环即K-F氏环 (Kayser-Fleisher ring)
- 肾脏
 - 肾小管上皮细胞变性, 胞浆内铜沉积
- 特殊组化染色: 上述组织中可见铜颗粒沉积

临床表现

- 发病年龄：3岁-60岁，6-12岁多见
- 起病：大多缓慢，早期症状不一
- 病程
 - 第一阶段：无症状：肝铜储积，尿铜增加
 - 第二阶段：肝脏损害，6-8岁后渐现
 - 第三阶段：肝外组织损害，多10-12岁后出现

临床表现

- 肝脏症状 最常见的累及脏器
 - 发生率80%，首发者50%
 - 无症状性转氨酶升高
 - 慢性肝炎、肝硬化表现（非特异性）
疲乏、食欲不振、呕吐、黄疸、肝脾肿大、
压痛、腹水等
 - 少数急性肝炎或肝功能衰竭表现

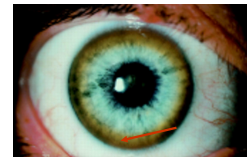
临床表现

- 神经精神症状
 - 首发者20%
 - 多在10岁后出现症状
- 锥体外系症状
 - 肌张力障碍：肌强直 表情呆板 口齿不清 流涎 吞咽困难
 - 运动障碍：不自主运动 步态不稳 动作笨拙 震颤
手足徐动 舞蹈动作 扭转痉挛
 - 锥体外系体征：腱反射亢进、病理反射、屈肌张力增强
肢体震颤
- 精神行为改变：行为异常、冲动、情绪不稳、淡漠、抑郁、
思维缓慢、精神异常
- 智力障碍



临床表现

- 眼部症状
 - 角膜色素环（K-F环）
 - 1-3mm宽 棕黄色环
 - 早期裂隙灯下可见，晚期肉眼可见
 - 具特异性：肝症状者75%可见
神经症状者均可见



临床表现

- 肾脏症状
 - 症状不多，实验室检查多见
- 肾小管重吸收功能障碍
 - 血尿、蛋白尿、糖尿、氨基酸尿
 - 肾小管酸中毒

临床表现

- 血液系统
 - 15%在肝病症状前或同时发生
 - 反复发作性溶血性贫血，Coomb's试验（-）
- 其他：骨关节痛，畸形，骨质疏松，并发甲旁低，心律紊乱，皮肤色素沉着

实验室检查



- 血清铜兰蛋白 (CP) **减少**
 - $< 200 \text{ mg/L}$ (正常 $200 - 400 \text{ mg/L}$)
- 铜氧化酶活性测定 **降低**
 - 铜氧化酶与CP成正比, 间接反映CP量
 - 铜氧化酶吸光度 $< 0.17 \text{ O.D}$ (正常 $0.17 - 0.57 \text{ O.D}$)
- 24小时尿铜排出量测定 **增高**
 - $> 100 \text{ ug/24小时}$ (正常 $< 40 \text{ ug/24小时}$)

实验室检查



- 肝活检肝铜测定 **增高**
 - $> 250 \text{ ug/g}$ (干重) (正常 $< 20 \text{ ug/g}$ 干重)
- 基因诊断
 - 通过PCR技术可发现基因点突变和小片断缺失、插入
 - 产前诊断
 - 症状前诊断

诊断



早期诊断 早期治疗 但缺乏特异性 易误诊

诊断依据:

1. 临床特点: 不明原因的转氨酶升高和肝病, 锥体外系或神经精神症状、溶血性贫血、肾病
2. 家族史: 相同病史, 或者肝、肾病史
3. 角膜色素环
4. 血清CP或铜氧化酶降低

凡具有1. 2. 4或1. 3. 4可确诊; 有1. 2. 3为不典型者

鉴别诊断



- 肝病 (病毒性肝炎)
- 溶血性贫血
- 肾病
- 神经系统疾病, 尤其锥体外系疾病
- 风湿热 (舞蹈病)

治疗



原则: 减少铜摄入、增加铜排出、改善症状

- 低铜饮食 摄铜量 $< 1 \text{ mg/日}$
 - 不食动物内脏、鱼虾、海鲜、豆类、坚果巧克力、可可、蘑菇等 (富含铜)
 - 不用铜器食具

治疗



- 促进铜排出: 铜螯合剂
 - D-青霉胺 (D-penicillamine)
 - 与铜离子络合, 促进尿铜排出, 促进细胞合成金属硫因 (MT)
 - 剂量 20 mg/kg/日 (需调整 尿铜监测)
 - 疗程 终身治疗
 - 合用维生素B6
 - 副作用 过敏、皮疹、血小板减少等
 - 盐酸三乙撑 (烯) 四胺 (对青霉胺过敏者)
 - 曲恩汀
 - 四硫代钼酸铵 TM

治 疗



- 减少铜在肠道吸收
 - 锌剂（硫酸锌 / 醋酸锌）
 - 促进肝、肠粘膜分泌金属硫蛋白与 Cu^{++} 结合，减少肠铜吸收
 - 剂量：元素锌50mg/天，分2-3次
硫酸锌：0.1-0.2g/次，每日2-3次。

治 疗



- 支持及对症治疗
 - 保肝
 - 对抗锥体外系症状：如左旋多巴、安坦
 - 肝移植

预 后

预后取决于早诊断、早治疗、终身治疗

小 结



- 细胞铜转运缺陷使铜沉积组织的常染色体隐性遗传病
- 提高警惕，早期识别肝豆状核变性
 - 不明原因的持续转氨酶升高
 - 不明原因的青少年认知、心理和行为改变
 - 不明原因的急性肝功能衰竭
- 早期诊断，早期治疗，可获良好预后

复习要点



- 病因、发病机制
- 病理
- 临床表现 *
- 实验室检查 *
- 治疗 *

谢谢！

