

## · 腹部疾病 ·

## 儿童肝豆状核变性临床分析

深圳市儿童医院肾脏免疫科 (广东 深圳 518026)

黄 瑛 何庭艳

【摘要】目的 总结与探讨我院肝豆状核变性患儿的临床资料,提高对该病的认识及诊治水平。方法 总结回顾性分析38例肝豆状核变性儿童的临床特点、实验室结果、影像学特征、治疗及预后。根据平均年龄分为小年龄组和大年龄组,通过统计学分析比较组间差异。结果 患儿确诊平均年龄6.5岁。首发症状以肝功能损害为主18例,神经系统症状为主11例,混合型有4例(肝功能损害合并神经系统症状),其它类型有5例。34例患儿行血铜蓝蛋白检测,91.2%(31/34)低于正常水平。18例患儿行24小时尿铜检测,其中88.9%(16/18)高于正常水平。检查角膜K-F环29例,12例阳性。大年龄组与小年龄组间存在统计学差异( $P<0.05$ )。头颅CT或核磁检查15例,8例表现为双侧基底节区对称性密度改变或异常信号影。结论 儿童肝豆状核变性临床表现复杂多样,应提高对本病的认知水平,尽早诊断,改善预后。

【关键词】威尔逊病;铜蓝蛋白;儿童

【中图分类号】R725.8

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2016.04.014

## The Clinical Analysis of Wilson Disease in Children

HUANG Ying, HE Ting-yan. Department of Kidney and Immunology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, Guangdong Province, China

【Abstract】Objective Clinical data of children with Wilson Disease (WD) was reviewed to make early diagnosis and improve the prognosis. Methods The clinical and laboratory characteristics of 38 children with Wilson Disease were investigated and retrospectively analyzed. All patients were divided into two groups as younger age group and elder age group. Differences between groups were further analyzed. Results The mean age at diagnosis was 6.5 years old. The initial manifestations were impairment of liver function (18cases), symptoms of central nervous system (11cases), mixed symptoms of both organs (4cases), and others (5cases). Serum ceruloplasmin level was decreased in 31cases (91.2%). Fleischer ring was checked in 29 patients and only 12 cases were positive, which made a difference between the two age groups. Brain CT or MRI was performed in 15 cases, and symmetrical abnormal signal of bilateral basal ganglia area was found in 8 cases. Conclusion Clinical manifestations of Wilson Disease in children are complex and diverse. Further research is needed to make early diagnosis and improve prognosis.

【Key words】Wilson Disease; Ceruloplasmin; Children

肝豆状核变性(Hepatolenticular Degeneration)是一种少见的铜代谢紊乱的常染色体隐性遗传病<sup>[1]</sup>,1912年由Wilson首先描述,所以又称为Wilson病(Wilson Disease, WD)。WD是由位于13号染色体(13q14.3)上的ATP7B基因突变所致。ATP7B基因突变导致铜转运P型ATP酶缺乏,使铜离子跨膜转运出现障碍,非铜蓝蛋白结合型铜离子增多并蓄积于肝、脑、角膜、肾、骨关节等脏器组织,继而引起相应临床症状<sup>[2]</sup>。由于ATP7B基因突变类型不固定,WD临床表现缺乏特异性,各个系统均可能受累,起病较隐匿,首发症状多样化,故易造成漏诊误诊。本文收集并回顾性分析我院38例儿童肝豆状核变性的临床资料,以提高临床儿科医师对本病的认识,尽早诊断,避免误诊或漏诊,改善预后。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2003年1月~2015年7月确诊的38例儿童WD患儿的临床资料,男21例,女17例,发病年龄2月~14岁,平均发病年龄6.5岁。根据平均年龄分为小于6.5岁组(小年龄组)和大于6.5岁组(大年龄组)。

1.2 诊断标准 根据《小儿神经系统疾病》及2008年美国肝病学会WD诊疗指南,满足以下条件至少3条:①神经系统症状;②肝病症状;③裂隙灯下可见角膜K-F环;④血清铜蓝蛋白降低。症状不典型的病例可结合阳性家族史、肝功能、头颅影像学检查、肝脏超声、肝组织活检、24小时尿铜测定等检查综合考虑。注意排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎等其他肝胆疾病。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS17.0统计软件,  $\chi^2$  检验用于计数资料分析,  $P < 0.05$  则提示有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 临床特点** 初诊时37例患儿有症状, 1例患儿因体检时发现肝酶异常而就诊。以肝功能损害为主要首发临床表现患儿18例(其中4例伴有明显消化系统症状)(47.4%), 神经系统症状为主11例(28.9%), 混合型(肝功能损害合并神经系统症状)有4例(10.5%), 其它主要首发临床表现包括呼吸系统症状2例(5.3%)、肾损害1例(2.6%)、血液系统症状2例(5.3%)。38例患儿中, 有家族史者4例, 其父母、祖父母明确近亲结婚2例。

**2.2 检查结果** 裂隙灯下K-F环检查29例, 12例阳性(41.4%)。以肝功能损害为主检查K-F环14例, 均为阴性。以神经系统症状为主11例全部行K-F环检查, 均为阳性。34例血清铜蓝蛋白检查, 31例(91.2%)显示血清铜蓝蛋白降低。17例血清铜检查, 14例(82.4%)显示血清铜降低。18例行24小时尿铜检查, 其中16例(88.9%)显示尿铜升高。26例腹部彩超检查显示肝脏或脾脏弥漫性增大。另外2例彩超显示肝硬化。15例行头部CT/MRI检查, 其中8例显示双侧基底节区对称性异常信号改变。7例脑电图检查, 显示睡眠背景差, 可见量不等的慢波或尖慢波。

**2.3 年龄分组差异性比较** 肝功能损害发生率(除外合并神经系统症状4例)、神经系统症状发生率及K-F环阳性率在两年龄组间存在统计学差异( $P < 0.05$ )。小年龄组出现神经系统症状及K-F环阳性的概率小于大年龄组, 见表1。

**2.4 治疗情况** 38例患儿中, 其中有32例(84.2%)接受青霉胺口服治疗, 所有患儿均接受锌剂、复合维生素B治疗, 还有6例(15.8%)自动出院, 未接受青霉胺治疗。32例接受青霉胺治疗的患儿肝功能均逐渐恢复正常, 神经精神系统症状有不同程度改善。6例未接受青霉胺治疗的患儿其中有4例失访, 2例死亡。

## 3 讨 论

表1 肝豆状核变性儿童的不同年龄分组间临床特征比较

| 特征/年龄分组 | 年龄<6.5岁(n=19) | 年龄>6.5岁(n=19) | $\chi^2(t)$ | P值    |
|---------|---------------|---------------|-------------|-------|
| 神经系统症状  | 2             | 9             | 6.27        | <0.05 |
| 肝功能损害   | 14            | 4             | 10.56       | <0.01 |
| K-F环阳性  | 2             | 10            | 7.79        | <0.01 |

肝豆状核变性(WD)是一种ATP7B基因突变所致铜代谢紊乱的疾病综合征, 呈常染色体隐性遗传。ATP7B基因位于13号染色体(13q14.3)上, 该基因突变导致铜转运P型ATP酶缺乏, 使铜离子跨膜转运出现障碍。增多的铜离子蓄积于肝、脑、角膜、肾、骨关节等重要脏器组织, 诱导氧化应激, 产生氧自由基, 造成不可逆损伤, 继而引起相应临床症状<sup>[2,3]</sup>。ATP7B基因突变类型的多样性可能与WD临床表现多样化密切相关。

本资料显示肝功能损害为主18例(其中4例伴有明显消化系统症状)(47.4%), 神经系统症状为主11例(28.9%), 混合型(肝功能损害合并神经系统症状)有4例(10.5%), 呼吸系统为主要表现2例(5.3%), 肾损害为主要表现1例(2.6%), 血液系统症状为主要表现2例(5.3%)。与2009年修正的WD可能提示诊断相符合<sup>[4]</sup>: 不明原因肝功能损害或暴发性肝功能衰竭、不明原因的神经精神疾病症状、不明原因的步态不稳和(或)动作不协调、精神症状伴肝脏病史和(或)肝脏症状、不明原因的肾小管病变或骨骼病变、不明原因反复出现的溶血性贫血、有相同或类似疾病家族史等。故在出现不明原因的以上临床表现或体征时, 临床医生需排查WD。另外本资料年龄分组显示小年龄组肝功能损害发生率高于大年龄组, 而大年龄组神经系统症状发生率高于小年龄组。因此, 小年龄儿童出现不明原因肝功能损害, 大年龄儿童出现不明原因的神经系统症状, 需特别注意WD的可能性。

目前对于WD主要辅助检查包括: 裂隙灯下查K-F环、血清铜、铜蓝蛋白、24小时尿铜测定、三大常规、生化、头颅影像学检查及腹部超声等相关检查。K-F环阳性虽为本病的特异性表现, 慢性胆汁淤积性肝病及新生儿胆汁淤积也可出现角膜K-F环。因此K-F阳性患儿需与以上疾病鉴别。本资料显示儿童WD患者K-F环阳性率仅为41.4%(12/29), 其中小年龄组为14.3%(2/14), 大年龄组为66.7%(10/15)。以肝功能损害为主患儿K-F环阳性率远远低于以神经系统症状为主患儿。因此, K-F环阴性并不能排除WD, 尤其是具有提示诊断(特别是肝功能损害)的小年龄患儿。另外, 本资料显示血清铜蓝蛋白的阳性率为91.2%, 其阳性率在两年龄组之间无明显差异, 提示血清铜蓝蛋白检测是早期诊断WD的重要指标。既往报道提示尿铜与血清铜的阳性率与病程的长短呈正比, 24小时尿铜在小年龄患儿可出现假阴性。但本组资料显示尿铜与血清铜的阳性率两年龄组间无统计学差异,

(下转第44页)