

• 经验交流 •

以溶血性贫血为首发症状的肝豆状核变性 3 例并文献复习

Three cases report of hepatolenticular degeneration with hemolytic anemia
as the first symptom and review of the literature葛晋源¹

[关键词] 溶血性贫血;首发症状;肝豆状核变性;K-F 环

Key words hemolytic anemia;the first symptom;hepatolenticular degeneration;K-F loop

[中图分类号] R556 [文献标志码] B [文章编号] 1004-2806(2013)03-0202-02

肝豆状核变性(HLD)是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍引起的肝硬化和脑变性疾病。以溶血性贫血(HA)为首发症状的 HLD 临床上较少见,多被误诊,从而延误治疗。我们在临床工作中遇到 3 例,现报告如下,并复习相关文献进行分析。

1 临床资料

例 1,男,4 岁,因“面黄、尿黄、头晕、乏力 1 周”入院。此前患者曾在当地医院拟诊为急性肝炎予治疗,效果不佳遂转入我院。入院体检:神清,重度贫血貌,全身皮肤黄染,肝肋下约 4 cm,质 II°,脾未触及,移动性浊音阳性,四肢肌力及肌张力无异常,生理反射存在,病理反射未引出。辅助检查:血常规 WBC $8.8 \times 10^9/L$,Hb 46 g/L,PLT $110 \times 10^9/L$,Ret 0.35,肝功能 TBIL 67 $\mu\text{mol/L}$,DBIL 34.5 $\mu\text{mol/L}$,SBIL 32.5 $\mu\text{mol/L}$,TP 42.6 g/L,A 21.0 g/L,G 21.6 g/L,A/G=1:1,ALT 58 U/L,AST 38 U/L,肝炎病毒检查为全阴性,尿 UBG(+++),尿 Bil(-),血结合珠蛋白明显下降,血浆游离血红蛋白增高,Hams 试验阴性,尿 Rous 试验阴性,糖水试验阴性,Coomb 试验阴性。骨髓像示增生性贫血。上腹部 CT:肝硬化,大量腹水。入院后拟诊为自身免疫性 HA,淤胆性肝硬化,予糖皮质激素、保肝、利尿等治疗,效果不佳。后裂隙灯检查发现角膜处 K-F 环,查血清铜蓝蛋白减低,血清铜减低。诊断为 HLD,予青霉胺口服驱铜治疗,并继续予利尿、保肝、退黄等治疗,后腹水消失,没有新的溶血发生,遂出院。

例 2,男,12 岁,因头晕、面黄、尿黄、腹胀、纳差 20 d 入院。入院时体检:神清,中度贫血貌,巩膜黄染。腹平软,肝肋下约 2 cm,脾肋下未触及,腹部移动性浊音阴性,神经系统检查无异常。查血常规 Hb 86 g/L,WBC $7.8 \times 10^9/L$,PLT $165 \times 10^9/L$,肝功能 ALT 122 U/L,AST 102 U/L,TBIL 44.2 $\mu\text{mol/L}$,DBIL 21 $\mu\text{mol/L}$,BIL 23.2 $\mu\text{mol/L}$,A 32 g/L,G 37 g/L。入院后查游离血红蛋白明显增

高,结合珠蛋白下降,网织红细胞增高,肝炎病毒学检查无异常,骨髓学检查为增生性贫血。诊断为溶血性贫血。查 Ham 试验、尿 Rous 试验、糖水试验、Coomb 试验、CD59⁺ 等检查均正常。予保肝,退黄,糖皮质激素应用。但效果不佳。贫血症状逐渐加重。后查血铜蓝蛋白减低,尿铜增加。裂隙灯检查发现 K-F 环。确诊为 HLD。确诊后患者出院回当地医院就诊。

例 3,男,17 岁。因“腹胀、面黄、乏力、巩膜黄染 3 个月余”入院。入院体检:发育稍差。神清,中度贫血貌,巩膜轻度黄染。腹平软,肝脾肋下未触及肿大。家族成员中无类似疾病史。血常规:Hb 71 g/L,WBC $3.8 \times 10^9/L$,PLT $265 \times 10^9/L$ 。尿常规:UBG(++),余阴性。肝功能:ALT、AST、TBIL、SBIL 均轻度增高。肝炎病毒学检查、风湿免疫检查、补体检测均正常,Ham 试验、尿 Rous 试验、糖水试验、Coomb 试验均为阴性,腹部彩超检查未见异常。骨髓学检查为增生性贫血:诊断 HA,但原因不明。曾予糖皮质激素,保肝治疗,但贫血症状改善不明显,后多次予输血治疗。出院后定期门诊复查。随访过程中发现眼部 K-F 环,查血铜蓝蛋白明显减低,尿铜增高,确诊为 HLD。予青霉胺口服治疗,予保肝治疗,病情逐渐稳定。

2 讨论

复习 2000—2011 年来国内相关文献,统计以 HA 为首发症状的 HLD 的病例共 86 例,男:女=40:46;年龄 3~17 岁,中位年龄 11.5 岁。病程 10 d~5 年。初诊时误诊率 80%。所有病例均有黄疸症状,以轻中度黄疸为主。68.6%(59/86)病例有肝肿大,43%(39/86)病例有脾肿大,15%(13/86)有神经系统症状,96.5%(83/86)病例在病程的早期即可检出 K-F 环,仅有 5%(4/86)的病例有明确家族史。90%有肝功能异常,有肝肿大的 68%,脾肿大者 43%,合并有神经系统症状的 15%。有明确家族史的较少。97% 的患者血铜蓝蛋白是下降的。所有患者的 24 h 尿铜测定均有不

¹徐州市第一人民医院血液内科(江苏徐州,221003)

同程度的增高,在病程的早期很多患者的尿铜测定就开始增高,对 HLD 的早期诊断有意义。所有的患者均有 K-F 环的存在。初诊时 K-F 环阳性率为 98%。故角膜 K-F 环是 HLA 患者早期诊断的重要体征。血铜蓝蛋白的下降,24 h 尿铜的增高及 K-F 环对 HLD 的早期诊断意义重大。以 HA 为首发症状的 HLD 的患儿 HA 发生时,其肝功能的损伤及相应临床表现均较单纯的 HA 严重。对原因不明的 HA 的患者,如果肝功能的损伤的原因不能用溶血解释时,应考虑进行肝脏活检。以尽早明确诊断。

HLD 是一种少见的常染色体隐性遗传性铜代谢异常性疾病,以 HA 为首发症状的病例比较少见,初诊时易误诊。该病的缺陷基因 ATP7B 位于染色体 13q14. 3,基因产物是 P 型铜转运 ATP 酶^[1]。当 ATP7B 基因发生突变时,P 型铜转运 ATP 酶功能丧失,铜原子无法与脱辅基的铜蓝蛋白结合形成全铜蓝蛋白,致使铜在细胞浆内过量沉积;同时,脱辅基铜蓝蛋白在细胞内外的快速降解,导致 HLD 患儿血清铜蓝蛋白减少^[2]。铜在肝脏中蓄积,当蓄积达到饱和后,将大量向血中释放,导致血中游离铜异常增高,部分铜沉积至其他器官,导致其功能障碍。HA 是 HLD 早期可见的一种临床表现,可与肝功能失代偿同时甚至更早发生。北京大学第一医院儿科统计 51 例 HLD 患儿中发生 HA 者 4 例,占 7. 8%^[3]。陈森等^[4]统计的 67 例患

儿中合并 HA 者 11 例,占 16. 4%。上述研究表明 HLD 患儿中伴发 HA 者并不少见统计文献显示,以 HA 为首发症状的 HLD 患者多在儿童期起病,故发生 HA 时,常会忽略该病因的考虑。由于该病目前尚无法治愈,针对病因最普及的治疗仍是药物驱铜,根治性基因治疗难度很大。而驱铜仅是对症治疗,需长期服药,如得不到规则治疗,患儿可于发病后数年死亡。对于一些 HLD 患儿可进行肝脏移植治疗^[5]。对我们临床医生来说,重视对肝功能损伤原因的分析以及眼部 K-F 环的检查是避免误诊的重要手段,

参考文献

[1] 陈悦. Wilson's 病基因诊断研究[J]. 中国优生与遗传杂志,1996,2(4):16-18.

[2] VONK W I, WIJMEGA C, VAN DE SLUIS B. Relevance of animal models for understanding mammalian copper homeostasis[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88: 840S-845S.

[3] 张之南,李蓉生. 红细胞疾病基础与临床[M]. 北京: 科学出版社,2000:247-248.

[4] 陈森,姜丽华,刘嫣. 肝豆状核变性合并溶血性贫血 11 例临床分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2011,16(5):220-224.

[5] BREWER G J, ASKARI F K. Wilson's disease: clinical management and therapy[J]. J Hepstol, 2005, 42(Suppli):S13-21.

(收稿日期:2012-05-27 修回日期:2012-07-06)

《临床血液学杂志》被美国《化学文摘》(CA)收录

目前,美国化学文摘社中国文献处理中心发来通知,《临床血液学杂志》被美国《化学文摘》(CA)收录。美国《化学文摘》(Chemical Abstracts,简称 CA)创刊于 1907 年,由美国化学协会化学文摘社编辑出版,是世界六大检索数据库之一,是涉及学科领域最广、收集文献类型最全、提供检索途径最多、部卷最为庞大的一部著名的世界性检索工具,其影响力目前仅次于 SCI。这表明我刊的学术水平已逐渐被国际学术界所公认。进入 CA 数据库将有利于提升期刊论文信息传播的速度、广度和深度,拓宽国内外的读者面,吸引更多作者;有利于提高刊载论文的被引频次和影响因子;也有利于提高作者和期刊在国内外的学术地位和知名度。

《临床血液学杂志》编辑部