

以急性溶血性贫血为首发表现的 Wilson 病 1 例

刘新月, 游 泳, 黎纬民, 刘 诗

刘新月, 游泳, 黎纬民, 华中科技大学同济医学院血液病研究所
湖北省武汉市 430022
刘诗, 华中科技大学同济医学院协和医院消化科 湖北省武汉市 430022
项目负责人: 刘新月, 430022, 武汉市汉口解放大道 1277 号, 华中科
技大学同济医学院血液病研究所. yhy791026@tom.com.163.net
电话: 027-85726175
收稿日期: 2003-10-18 接受日期: 2003-09-22

摘要

目的: 认识 Wilson 病(WD)临床表现的多样性。

方法: 报告 1 例以急性溶血性贫血(溶贫)为首发表现的 WD, 并行文献复习。

结果和结论: 以急性溶血为首发症状是 WD 一种少见的起病形式, 常伴肝衰竭, 预后不佳; WD 误诊率较高主要与临床表现复杂多样有关, 对于年轻的不明病因的溶贫患者应注意排除 WD 的可能; 血清碱性磷酸酶活性下降对诊断有一定帮助。

刘新月, 游泳, 黎纬民, 刘诗. 以急性溶血性贫血为首发表现的 Wilson 病 1 例.
世界华人消化杂志 2004;12(5):1257-1258

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1257.asp>

1 病例报告

女, 12 岁, 因上腹痛伴黄疸 1 wk 收治. 2003-04-11 无明显诱因出现上腹部阵发性疼痛, 初为隐痛, 2 d 后腹痛加剧, 为刺痛, 持续时间延长, 次日出现巩膜皮肤黄染, 尿色深黄, 伴头痛乏力. 患者既往体健, 父母非近亲婚配, 家族中无类似疾病患者. 在当地住院查总胆红素 206 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 46 $\mu\text{mol/L}$, Hb 65 g/L. 怀疑溶血性贫血, 治疗效果不佳, 于 2003-04-17 转入我科. 查体: T 36.8 $^{\circ}\text{C}$. 神清, 全身皮肤及巩膜明显黄染, 角膜无异常, 皮肤无出血, 未见肝掌及蜘蛛痣, 浅表淋巴结未触及. 心肺无异常. 腹膨隆, 未见腹壁静脉曲张, 全腹压痛, 可疑反跳痛, 肝脾触诊不满意, 移动性浊音阳性. 双肾轻叩痛, 双下肢轻度凹陷性水肿. 神经系统检查无异常. 血 WBC $17.7 \times 10^9/\text{L}$, N 0.91, L 0.05, M 0.04. Hb 75 g/L, PLT $142 \times 10^9/\text{L}$. 网织红细胞(Ret)(17/4) 0.126, (20/4) 0.161. APTT 42 s (对照 36 s), PT 25.7 s (对照 12.9 s). 尿糖 3+, 尿胆原 4+, 尿胆红素 3+, ERY 3+, 镜检红细胞少许/HP. 总胆红素 912.9 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 503.1 $\mu\text{mol/L}$, ALT 233.4 nkat/L, AST 2017.1 nkat/L, ALP 未测出, r-GT 2133.8 nkat/L, 总蛋白 51.3 g/L 白蛋白 31.4 g/L, A/G 1.58. BUN 8.4 mmol/L, BUA 414.3 $\mu\text{mol/L}$, Cr 115.0 $\mu\text{mol/L}$. 血尿酸正常, 血氨正常, 空腹及餐后血糖正常. 腹水检查为漏出液. 甲、乙、丙、戊型肝炎病毒性肝炎检查均为阴性. 骨髓细胞学检查: 增生性贫血

(溶贫可能性大). 溶贫的相关检查(Coombs test、Ham test、红细胞渗透脆性、血红蛋白电泳等)均未见异常. 腹部 B 超: 肝胆胰无异常, 脾长 12.9 cm, 厚 4.1 cm, 腹水征阳性. 上腹部 CT 检查: 肝脏形态大小未见异常, 肝实质密度欠均匀, 呈弥漫性小结节影, 肝内外胆管无狭窄及扩张. 初步诊断为急性溶贫, 肝硬化病因待定. 入院后给予地塞米松、护肝等治疗, 黄疸明显减轻, 贫血改善. 总胆红素 365.7 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 242.1 $\mu\text{mol/L}$, ALT 9018.5 nkat/L, AST 5767.8 nkat/L, ALP 750.2 nkat/L, r-GT 2217.1 nkat/L, 总蛋白 43.7 g/L, 白蛋白 26.1 g/L, A/G 1.48. 肾功能正常, 血 WBC $21.7 \times 10^9/\text{L}$, Hb 104 g/L, PLT $138 \times 10^9/\text{L}$, Ret 0.06. 裂隙灯下双眼角膜可见 Kayser-Fleischer (K-F) 环, 血清铜氧化酶活力 666.8 nkat/L (2 533.8-7 651.5 nkat/L), 血清铜蓝蛋白 0.06 $\mu\text{mol/L}$, 脑部 CT 示基底节对称性低密度灶. 确诊为 Wilson 病 (WD). 给予青霉胺口服 0.25 g, 4 次/d, 辅以护肝利尿及支持疗法, 病情逐渐有所缓解, 于 2003-05-07 带药出院.

2 讨论

WD 属遗传性铜代谢障碍疾病, 1993 年位于染色体 13 长臂上的 WD 基因被克隆, 进一步的研究发现由于 WD 基因发生突变, 其编码的 P 型 ATP 酶(ATP7B) 发生功能改变^[1], ATP7B 主要分布于肝细胞上, 负责铜转运, 若其功能部分或全部丧失, 多余的铜离子无法从细胞内转运出去, 便在特定的器官和组织沉积而致病. ATP7B 由 6 个功能区构成, 不同的突变可导致不同的临床表现^[2]. 本病的病理生理过程是大量的铜首先堆积在肝脏, 然后沉积在中枢神经系统、眼、肾和其他器官. 因病理损害部位与严重程度不同, 起病症状亦复杂多样. 潜伏期一般均较长, 约 85% 病例发病在 10-25 岁之间, 男女比例约为 2-5:1. 多数人发病隐匿, 呈慢性进行性, 少数急性起病. 一组 150 例分析, 初起症状 42% 为肝病表现, 34% 为神经系症状, 10% 为精神症状, 12% 继发于内分泌或血液系症状. 以急性溶血为首发表现的 WD 国外已有报道^[3-4]. 在发生溶血的同时, 常伴有暴发性肝炎, 呈进行性黄疸、腹水和肝衰竭. 溶血的机制与铜从坏死的肝细胞中急骤释出, 与红细胞膜结合, 引起非免疫性急性溶血性贫血有关. 病死率相当高, 患者常死于肝衰竭. 治疗措施除护肝对症外, 皮质激素因具有稳定溶酶体膜的作用而有一定的效果, 本病例也证实这一点.

WD 的诊断主要依据年龄、临床症状, 同时有 K-F 环和血清铜蓝蛋白小于 0.8 $\mu\text{mol/L}$ 或铜氧化酶小于

0.15 光密度以下, 即可确诊. 肝铜增高是诊断 WD 的最重要指标. 如经体检及生化检查仍未能确诊的病例, 测定肝铜量是必要的, 据文献报道, 无论症状出现与否, 本病患者肝铜量均增高. 1990年后建立的基因诊断对症状前患者及杂合子诊断有重大突破. 多篇报道提到血清碱性磷酸酶活性(SAP)在WD伴或不伴溶贫时显著下降, 或测不出, 与明显增高的胆红素不成比例^[5-6], 且SAP与预后有一定联系. 本例患者在04-18/04-29期间共测5次肝功能, 第1次SAP未测出, 以后所测结果分别为900.2、750.2、600.1、833.5(nkat/L)(参考值666.8-2667.2 nkat/L). WD时SAP活性下降的原因尚不清楚, 但对提示WD伴暴发性肝炎或许有一定帮助.

WD是目前少数治疗效果较好的遗传性代谢病之一, 早期诊断以求得早期治疗是改善本病预后的关键. 然而, 本病的误诊却是较常见的现象. Gow et al^[7]总结该院30 a中收治的30例WD, 70%的患者在首诊后6 mo内确诊, 30%的患者确诊时间平均为9 a. 延迟诊断的原因主要与本病临床表现多样有关. 国内梁秀龄报告误诊疾病多达32种^[8]. 本病例提示我们: 对于年轻的溶贫患者, 若Coombs试验阴性, 又非球型红细胞性贫血, 应注

意排除WD的可能.

3 参考文献

- 1 Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-142
- 2 Wu ZY, Wang N, Lin MT, Fang L, Murong SX, Yu L. Mutation analysis and the correlation between genotype and phenotype of Arg778Leu mutation in chinese patients with Wilson disease. *Arch Neurol* 2001;58:971-976
- 3 Prella M, Baccala R, Horisberger JD, Belin D, Di Raimondo F, Invernizzi R, Garozzo R, Schapira M. Haemolytic onset of Wilson disease in a patient with homozygous truncation of ATP7B at Arg1319. *Br J Haematol* 2001;114:230-232
- 4 Michel M, Lafaurie M, Noel V, Pico L, Bastie A, Godeau B, Schaeffer A. Hemolytic anemia disclosing Wilson's disease. Report of 2 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:280-283
- 5 Schilsky ML, Sternlieb I. Overcoming obstacles to the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterology* 1997;113:350-353
- 6 Wilson RA, Clayson KJ, Leon S. Unmeasurable serum alkaline phosphatase activity in Wilson's disease associated with fulminant hepatic failure and Hemolysis. *Hepatology* 1987; 7: 613-618
- 7 Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;46:415-419
- 8 刘焯霖, 梁秀龄, 张成. 神经遗传病学. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2002:150-189

World Journal of Gastroenterology 影响因子

影响因子是国际通行的期刊评价指标之一, 是反映期刊重要性的宏观定量指标. 通常影响因子越大, 期刊的学术影响力和作用也越大. 总被引频次是指期刊自创刊以来所刊登的全部论文在统计当年被引用的总次数, 是一个非常客观实际的评价指标, 可以显示该刊被使用和重视的程度, 以及在科学交流中的作用和地位. 美国科学信息研究所(ISI)出版的期刊引证报告(JCR): 《World Journal of Gastroenterology, WJG》2002年影响因子为2.532, 被引频次为1 535. WJG 2002年影响因子在国际胃肠病学和肝病学领域的45种期刊中排名第13位, 在SCI收录的所有5876种国际科学期刊中排名第797位. WJG 2001年影响因子1.445, 被引频次为722; WJG 2000年影响因子0.993, 被引频次327次. 1998年以来发表的全文电子版(ASP, PDF)已与PubMed中的文摘进行了链接, 全世界的读者在利用PubMed检索时即可免费阅读到WJG发表的全文, 使本刊作者发表的论文在全球得到及时广泛的传播, 期刊的影响因子逐年上升, 国际影响逐年扩大.