

# 从2例患儿的不同结局探讨 儿童肝豆状核变性筛查的必要性

熊复<sup>1</sup>, 蒯钰<sup>1</sup>, 谢双宇<sup>1</sup>, 张繁锦<sup>1</sup>, 徐静<sup>2</sup>, 胡语航<sup>2</sup>, 徐雪梅<sup>2</sup>, 皮光环<sup>1</sup>, 叶飘<sup>1</sup> (1.四川省妇幼保健院 儿科, 成都 610045; 2.四川省妇幼保健院 儿童重症医学科, 成都 610045)

**摘要:** 对四川省妇幼保健院收治的2例肝功能异常儿童进行生物化学及基因检测, 2例患儿均确诊为肝豆状核变性, 病例1以肝衰竭并溶血性贫血为主要表现, 反复行人工肝治疗但病情无好转, 家属放弃治疗后死亡; 病例2体格检查发现肝功能异常, 口服锌剂治疗后肝功能正常, 随访近2年无不适。肝豆状核变性患儿出现临床症状后再就诊往往存在诊断延迟, 因此有必要进行儿童肝豆状核变性的早期筛查。

**关键词:** 肝豆状核变性; 筛查

## The necessity for hepatolenticular degeneration screening among children based on the different results of two cases

Xiong Fu<sup>1</sup>, Kuai Yu<sup>1</sup>, Xie Shuangyu<sup>1</sup>, Zhang Fanjin<sup>1</sup>, Xu Jing<sup>2</sup>, Hu Yuhang<sup>2</sup>, Xu Xuemei<sup>2</sup>, Pi Guanghuan<sup>1</sup>, Ye Piao<sup>1</sup> (1.Department of Pediatrics, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu 610045, China; 2.Department of Pediatric Intensive Care Unit, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu 610045, China)

**Abstract:** Biochemical and genetic detection were performed in two children with abnormal liver function in Sichuan Provincial Hospital for Women and Children. The two cases were diagnosed as hepatolenticular degeneration. The main symptom of case one was liver failure complicated with hemolytic anemia, who was given several artificial liver treatments, however, the condition did not improve. Finally, the case died after the family members gave up treatment. Case two was found abnormal liver function after physical examination and was given oral zinc treatment, who had no symptom in follow-up for nearly 2 years. The diagnosis of hepatolenticular degeneration in children with clinical manifestations is often delayed, therefore, it is necessary to screen hepatolenticular degeneration early among children.

**Key words:** Hepatolenticular degeneration; Screening

肝豆状核变性是一种常染色体隐性遗传性疾病, 是因 $ATP7B$ 基因突变而导致的ATP酶功能减弱或丧失, 胆道的排铜功能障碍, 过量的铜沉积于机体的各组织、器官, 从而引起一系列临床表现。肝豆状核变性是少数可治疗的遗传性疾病之一<sup>[1,2]</sup>, 但延迟诊断常导致不良结局。2018年5月至2018年9月四川省妇幼保健院收治了2例不同结局的肝豆状核变性患儿, 报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 病例1

1.1.1 主诉 患儿, 男, 10岁, 尿色加深3 d, 眼黄2 d, 皮肤黄1 d。

1.1.2 现病史 入院前3 d, 患儿无明显诱因出现茶色尿, 入院前2 d出现巩膜黄染, 未予重视, 入院前1 d出现皮肤黄染, 表现为颜面、躯干、四肢及掌心均黄染, 尿色较前加深, 呈浓茶色, 无尿频、尿急、尿痛, 无发热、寒战、腰痛, 无皮肤黄染及瘀斑、瘀点, 无皮肤瘙痒, 无咳嗽。

1.1.3 既往史及家族史 患儿系孕2产2, 足月顺产,

出生体质量3.5 kg。既往无特殊病史。无服用特殊药物病史。有1哥, 15岁时因肝豆状核变性死亡, 有1弟, 体健。

1.1.4 体格检查 体温38.9℃, 脉搏92次/min, 呼吸21次/min, 血压128/61 mmHg (1 mmHg = 133.32 Pa), 血氧饱和度99%。神志清楚, 颜面、躯干、四肢及掌心黄染, 巩膜黄染, 口唇苍白, 双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿啰音, 心音有力, 律齐, 未闻及杂音, 腹软, 肝脏、脾脏未触及, 四肢肌力V级, 肌张力正常, 神经系统检查无阳性体征, 毛细血管再充盈时间2 s。

1.1.5 辅助检查 血常规: 红细胞 $2.30 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白81 g/L, 血小板计数 $125 \times 10^9/L$ , 网织红细胞计数3.7%; 肝功能: 白蛋白24.9 g/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 330 U/L, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 67 U/L, 总胆红素410.5  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素204.3  $\mu\text{mol/L}$ , 间接胆红素206.2  $\mu\text{mol/L}$ , 总胆汁酸108.5  $\mu\text{mol/L}$ , 碱性磷酸酶71 U/L,  $\gamma$ -谷氨酰转移酶512 U/L; 凝血功能: 凝血酶原时间29.0 s, 国际标准化比值2.18, 活化部分凝血活酶时间47.4 s; 血氨6.4  $\mu\text{mol/L}$ ; 甲胎蛋白17.9  $\mu\text{g/L}$ ; Coomb's试验阴性; 6-磷酸葡萄糖脱氢酶正常; 红细胞形态正常; 甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒及梅毒等均阴性, EB病毒抗体阴性; 自身免疫性肝病抗体阴性; 腹部彩色超声示肝脏欠均匀改变, 胆囊壁增厚, 脾脏增大, 副脾, 腹腔积液; 上腹部磁共振示肝脏考虑肝硬化伴再生结节形成可能, 脾脏肿大, 腹腔中量积液; 颅脑磁共振示双侧基底节区斑点状异常信号, 钙化灶或血管影(如豆纹动脉)可能。

1.1.6 诊疗经过 予吸氧、维生素K<sub>1</sub>肌内注射、还原型谷胱甘肽及熊去氧胆酸保肝利胆、反复输注新鲜冰冻血浆纠正凝血功能、反复输注红细胞悬液纠正贫血、血浆置换3次, 查铜蓝蛋白42 mg/L (正常值150~300 mg/L), 予青霉胺口服祛铜等积极治疗, 病情无好转。患儿血红蛋白进行性下降、胆红素进行性上升: 血红蛋白48 g/L, 总胆红素1001.8  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素497.0  $\mu\text{mol/L}$ , 间接胆红素504.8  $\mu\text{mol/L}$ , AST 117 U/L, ALT 26 U/L, 碱性磷酸酶14 U/L,  $\gamma$ -谷氨酰转移酶78 U/L, 凝血酶原时间31.8 s, 国际标准化比值2.3, 活化部分凝血活酶时间48.4 s, 渐出现尿少、全身水肿, 尿素氮16.6 mmol/L, 肌酐147  $\mu\text{mol/L}$ , 家属自动要求出院, 患儿于出院后不久病死。患儿ATP7B基因chr13-52511631和chr13-

52515327变异, 其弟ATP7B基因检测未见突变。

## 1.2 病例2

1.2.1 主诉 患儿, 男, 2岁, 体格检查发现ALT和AST升高6 d。

1.2.2 现病史 入院前6 d, 患儿入托体格检查发现ALT和AST升高, ALT 944 U/L, AST 688 U/L, 无发热、咳嗽, 无呕吐、腹泻, 无食欲减退、厌油、恶心、呕吐、乏力, 无皮肤黄染、尿黄, 无皮肤瘙痒及瘀点、瘀斑。

1.2.3 既往史及家族史 患儿系孕1产1, 足月顺产, 出生体质量3.2 kg。既往无特殊病史。无服用特殊药物病史。

1.2.4 体格检查 体温36.5℃, 脉搏120次/min, 呼吸25次/min, 神志清楚, 皮肤、巩膜无黄染, 皮肤无抓痕, 无瘀点、瘀斑, 双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿啰音, 心音有力, 律齐, 未闻及杂音, 腹软, 肝脏、脾脏未触及, 四肢肌力V级, 肌张力正常, 神经系统检查无阳性体征。

1.2.5 辅助检查 肌酸激酶、肾功能、电解质、血糖、甲状腺功能及凝血功能正常, TORCH、EB病毒抗体、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒及梅毒均阴性。

1.2.6 诊疗经过 予复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽保肝等治疗, 复查AST 294 U/L, ALT 282 U/L, 转氨酶下降后出院。门诊随访, 复查肝功能: AST 373 U/L, ALT 161 U/L; 铜蓝蛋白83 mg/L (正常值150~300 mg/L), 遂第2次入院。颅脑磁共振未见明显异常; 血清铜7.8  $\mu\text{mol/L}$  (正常值12.6~29.8  $\mu\text{mol/L}$ ), 24 h尿铜3.12  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$  (正常值0.24~0.94  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ ), ATP7B基因chr13-52523835、chr13-52532681变异。诊断后予低铜饮食, 青霉胺0.1 g, 早晚餐前1 h口服, 每日2次, 硫酸锌0.1 g, 餐后2 g口服, 每日2次, 但1周后患儿全身出现皮疹, 考虑青霉胺过敏, 停用青霉胺, 单用锌剂治疗, 复查尿铜4.7  $\mu\text{mol/L}$  (正常值0~1.6  $\mu\text{mol/L}$ ), 转氨酶下降, AST 102 U/L, ALT 59 U/L。随访6个月肝功能正常。现患儿无不适, 生长发育良好。

## 2 讨论

既往研究表明, 肝豆状核变性的患病率为1/30000, 携带者频率为1/90<sup>[3]</sup>, 该结果源于确诊病例, 但并非所有患者都能确诊, 因此, 实际患病率可能被低估<sup>[4]</sup>。有研究者认为通过基因检测预估的患病率高于临床诊断的3~4倍<sup>[5]</sup>。不同国家和地区肝豆状核变性的患病率不同。希腊克里特岛是肝豆状核变性患病率最高的地区, 每90例新生儿中有

6例患者<sup>[6]</sup>。我国香港地区汉族患病率为1/5400<sup>[7]</sup>。Cheng等<sup>[8]</sup>采用裂隙灯检查眼K-F环法对安徽地区汉族人群进行肝豆状核变性筛查,共诊断出9例患者,发病率约为1.96/10万,患病率约为5.87/10万。Xie等<sup>[9]</sup>认为,由于部分肝豆状核变性患者K-F环呈阴性以及医生经验不同等原因,Cheng等<sup>[8]</sup>研究中的患病率可能被低估。亚洲及中国的肝豆状核变性患病率可能高于西方国家<sup>[9]</sup>,我国人口基数大,实际患病人数可能较多,王晓平等<sup>[10]</sup>大致推算中国肝豆状核变性患者为2万~3万。

肝豆状核变性存在于各年龄阶段,多于5~35岁发病,目前报道最小病例为国内1例8月龄婴儿<sup>[11]</sup>。肝豆状核变性可呈现多系统受累表现<sup>[12]</sup>,特征性表现包括肝病综合征、神经精神症状和急性溶血等。肝豆状核变性发病年龄越小,以肝病起病者越多。儿童肝豆状核变性肝病表现多样,包括持续性血清转氨酶增高、肝硬化及暴发性肝衰竭(伴或不伴溶血性贫血)等。对于急性肝衰竭患者的病因判断,如碱性磷酸酶/总胆红素 $< 4$ ,伴AST/ALT $> 2.2$ ,诊断肝豆状核变性的敏感性、特异性均为100%<sup>[13]</sup>。本文2例患儿分别为10岁及2岁,均以肝病为主要表现,无神经系统症状。病例2因体格检查发现ALT、AST升高,进一步检查确诊肝豆状核变性,头颅磁共振正常,因其确诊较早,给予低铜饮食及单一药物治疗后,肝功能恢复正常,生长发育良好,有望获得正常的生活质量及生存时间。肝豆状核变性患者若在铜饱和释放期/肝急性损伤期以肝衰竭发病,则预后极差<sup>[14]</sup>,合并急性肝衰竭患儿的病死率为54%<sup>[15]</sup>。病例1为10岁儿童,出现黄疸等症状后就诊,确诊肝豆状核变性合并肝功能衰竭、溶血性贫血,即使经纠正凝血功能障碍、人工肝及驱铜等积极治疗,患儿仍出现进行性血红蛋白下降、胆红素升高、肾功损害及难以纠正的凝血功能障碍等,最终放弃治疗后死亡。病例1的哥哥于15岁时因肝豆状核变性死亡,即使如此,家属仍未重视,导致同一家庭中连续出现2例肝豆状核变性导致的死亡病例,类似情况在临床并非少见。因此,有必要对儿童进行肝豆状核变性筛查,做到早发现、早诊断、早治疗,减少儿童及成人的肝豆状核变性死亡及致残病例。

目前多数国家和地区未将肝豆状核变性列入筛查,患者兄弟姐妹的患病风险为25%<sup>[16]</sup>,因此,有必要对该部分人群进行筛查。对于本文病例1,因未及时进行筛查,导致其家庭中2例儿童均因罹患肝豆状核变性而死亡,值得欣慰的是其弟弟基因检测未

发现ATP7B基因突变。有研究认为肝豆状核变性患者子代的患病风险为0.5%<sup>[16]</sup>。Dziezyc等<sup>[17]</sup>对760例肝豆状核变性患者的1050例亲属进行筛查,从9例肝豆状核变性家庭中筛查出12例子代患者,其认为肝豆状核变性的子代患病率为4.08%。Huamei等<sup>[18]</sup>在对患者家庭成员进行筛查时还发现了上一代肝豆状核变性患者。肝豆状核变性可发生于一个家庭的几代人,因此,有必要对患者的父母、兄弟姐妹及子代等亲属进行筛查。在确诊的肝豆状核变性患者中,仅10%是通过对患者家庭成员进行筛查发现的,而约90%患者是在出现各种临床表现后才得以确诊<sup>[19]</sup>,因此,仅在患者的亲属中进行筛查尚不全面,需扩大筛查范围。

目前,关于儿童肝豆状核变性筛查的研究较少<sup>[20]</sup>,常用的检查方法包括铜蓝蛋白、血铜、24 h尿铜、肝铜、K-F环及基因检测等<sup>[21]</sup>。近年来有学者将可交换铜(exchangeable copper, CuEXC)、相对可交换铜(relative exchangeable copper, REC)及晨起第1次尿铜等<sup>[22,23]</sup>用于肝豆状核变性的诊断。因肝豆状核变性患者亲属多处于无症状期,因此建议行基因检查<sup>[18,24]</sup>,但基因检查费用较高,不适用于大范围筛查。血铜蓝蛋白的检测简便、微创,价格合理,是对儿童进行肝豆状核变性筛查的相对较可行的方法<sup>[19]</sup>,本文2例患儿铜蓝蛋白水平均显著降低,也提示铜蓝蛋白是诊断肝豆状核变性的重要线索。有学者认为利用铜蓝蛋白进行肝豆状核变性筛查的最小年龄是1岁<sup>[25]</sup>,也有学者认为3岁是最佳年龄<sup>[26,27]</sup>。利用铜蓝蛋白筛查肝豆状核变性有一定的假阴性率<sup>[10,28]</sup>,但铜蓝蛋白显著降低( $< 100 \text{ mg/L}$ )仍是诊断肝豆状核变性的强烈证据<sup>[24]</sup>。Hayashi等<sup>[29]</sup>研究显示,部分儿童患者在4岁前开始出现ALT升高,4~8岁时ALT进一步升高( $> 150 \text{ U/L}$ ),此后逐渐降低(提示静止期肝硬化可能)。因此,通过联合检测血铜蓝蛋白及ALT用于儿童肝豆状核变性筛查的可行性有待进一步研究。

我国人口基数大,肝豆状核变性并非少见,出现临床症状后就诊者往往存在诊断延迟,患儿常已发生肝硬化,后期可能需要肝移植,部分会出现神经系统后遗症,甚至时有报道1个家庭出现多例死亡事件,而早诊断、早治疗可基本不影响患者的生存时间及生活质量,因此,有必要呼吁对儿童进行肝豆状核变性的筛查。

#### 参考文献

- [1] FERENCI P, OTT P. Wilson's disease: fatal when overlooked, curable

- when diagnosed[J]. *J Hepatol*,2019,71(1):222-224.
- [2] TAMPAKI M, GATSELIS N K, SAVVANIS S, et al. Wilson disease: 30-year data on epidemiology, clinical presentation, treatment modalities and disease outcomes from two tertiary Greek centers[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2020,32(12):1545-1552.
  - [3] BANDMANN O, WEISS K H, KALER S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. *Lancet Neurol*,2015,14(1):103-113.
  - [4] GAO J, BRACKLEY S, MANN J P. The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data[J]. *Genet Med*,2019,21(5):1155-1163.
  - [5] SANDAHL T D, LAURSEN T L, MUNK D E, et al. The prevalence of Wilson's disease: an update[J]. *Hepatology*,2020,71(2):722-732.
  - [6] DEDOUSSIS G V, GENSCHEL J, SIALVERA T E, et al. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of crete[J]. *Ann Hum Genet*,2005,69(3):268-274.
  - [7] MAK C M, LAM C W. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*,2008,45(3):263-290.
  - [8] CHENG N, WANG K, HU W, et al. Wilson disease in the South Chinese Han population[J]. *Can J Neurol Sci*,2014,41(3):363-367.
  - [9] XIE J J, WU Z Y. Wilson's disease in China[J]. *Neurosci Bull*,2017,33(3):323-330.
  - [10] 王晓平, 许志祥. Wilson病临床的几点再思考[J]. *重庆医科大学学报*,2017,42(6):667-668.
  - [11] ABUDUXIKUER K, LI L T, QIU Y L, et al. Wilson disease with hepatic presentation in an eight-month-old boy[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(9):8981-8984.
  - [12] HEDERA P. Wilson's disease: a master of disguise[J]. *Parkinsonism Relat Disord*,2019,59:140-145.
  - [13] FERENCI P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2004,19(2):157-165.
  - [14] 王丽旻, 张敏, 董漪, 等. 以肝功能衰竭合并溶血性贫血发病的儿童肝豆状核变性13例临床特点[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(2):85-88.
  - [15] DEVARBHAVI H, SINGH R, ADARSH C K, et al. Factors that predict mortality in children with Wilson disease associated acute liver failure and comparison of Wilson disease specific prognostic indices[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2014,29(2):380-386.
  - [16] ALA A, WALKER A P, ASHKAN K, et al. Wilson's disease[J]. *Lancet*,2007,369(9559):397-408.
  - [17] DZIEZYK K, LITWIN T, CHABIK G, et al. Families with Wilson's disease in subsequent generations: clinical and genetic analysis[J]. *Mov Disord*,2014,29(14):1828-1832.
  - [18] LI H, LIU L, LI Y, et al. Familial screening of children with Wilson disease:Necessity of screening in previous generation and screening methods[J]. *Medicine*,2018,97(27):e11405.
  - [19] SCHILSKY M L. Long-term outcome for Wilson disease: 85% good[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2014,12(4):690-691.
  - [20] HAHN S H. Population screening for Wilson's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2014,1315(1):64-69.
  - [21] MULLIGAN C, BRONSTEIN J M. Wilson disease: an overview and approach to management[J]. *Neurol Clin*,2020,38(2):417-432.
  - [22] WOIMANT F, DJEBRANI-OUSSÉDIK N, POUJOIS A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction[J]. *Ann Transl Med*,2019,7(Suppl 2):S70.
  - [23] ULLAH A K M A, MAKSDUD M A, KHAN S R, et al. Morning (first) urine copper concentration: a new approach for the diagnosis of Wilson's disease[J]. *Biol Trace Elem Res*,2019,190(2):283-288.
  - [24] LI H, TAO R, LIU L, et al. Population screening and diagnostic strategies in screening family members of Wilson's disease patients[J]. *Ann Transl Med*,2019,7(Suppl 2):S59.
  - [25] SOCHA P, JANCZYK W, DHAWAN A, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2018,66(2):334-344.
  - [26] YAMAGUCHI Y, AOKI T, ARASHIMA S, et al. Mass screening for Wilson's disease: results and recommendations[J]. *Pediatr Int*,1999,41(4):405-408.
  - [27] OHURA T, ABUKAWA D, SHIRAISHI H, et al. Pilot study of screening for Wilson disease using dried blood spots obtained from children seen at outpatient clinics[J]. *J Inher Metab Dis*,1999,22(1):74-80.
  - [28] OMBRONE D, GIOCALIERE E, FORNI G, et al. Expanded newborn screening by mass spectrometry: New tests, future perspectives[J]. *Mass Spectrom Rev*,2016,35(1):71-84.
  - [29] HAYASHI H, WATANABE K, INUI A, et al. Alanine aminotransferase as the first test parameter for Wilson's disease[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2019,7(4):293-296.

收稿日期: 2020-07-04

熊复, 蒯钰, 谢双宇, 等. 从2例患儿的不同结局探讨儿童肝豆状核变性筛查的必要性[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021,13(2):69-72.