系统性红斑狼疮合并肝豆状核变性一例

· 病例报告 ·

杨惠芳，　王占奎

作者单位：250355　济南，山东中医药大学（杨惠芳）；250014　济南，山东省千佛山医院风湿免疫科，山东省风湿免疫病临床医学研究中心（王占奎）

作者简介：杨惠芳，在读硕士研究生，研究方向：中西医结合诊治风湿病。E-mail：2460093972@ qq. com

通信作者：王占奎，医学博士，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：中西医结合诊治风湿病。E-mail：wzksdzhy@ 163. com

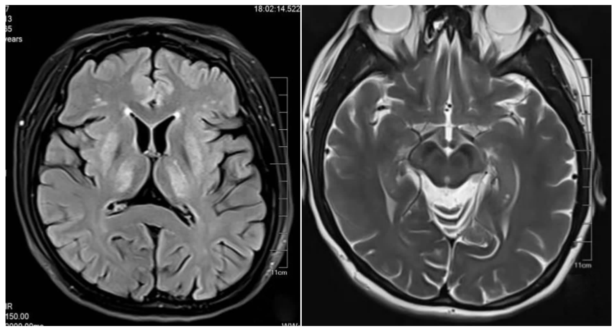
［关键词］　系统性红斑狼疮；　肝豆状核变性；　震颤

［中图分类号］　R 593　［文章编号］　1674 －3806(2022)07 －0649 －02

doi：10. 3969/j. issn. 1674 －3806. 2022. 07. 18

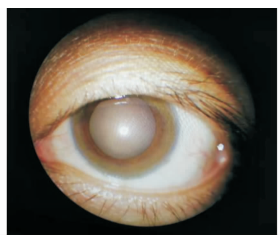
1　病例介绍

患者，女，30 岁，因“面部红斑 14 年，右下肢不自主震颤 20 d”于 2021 年 5 月 6 日入院。患者 14 年前无明显诱因出现面部红斑，伴脱发、右下肢疼痛，对光略敏感，于外院诊断为“系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、狼疮性肾炎”，给予“激素、羟氯喹”（具体用量不详）治疗，好转出院。后患者自诉长期服用“激素”，间断服用免疫抑制剂治疗，病情控制尚可。20 d 前无明显诱因出现右下肢不自主抖动，呈静止性震颤，伴咳嗽、咳痰（少量黄白痰），偶伴轻度胸闷，考虑“系统性红斑狼疮、狼疮性脑病”收治入院。既往肝硬化病史 14 年，否认其他家族遗传病史。查体：双手可见姿势性震颤，右下肢可见静止性震颤，余未见明显异常。实验室检查示：补体 C3 0. 481 g/L，补体 C4 0. 085 g/L，红细胞计数 3.77×10^{12}/L，血小板计数 96×10^{9}/L；γ-谷氨酰转肽酶 88. 00 U/L，总蛋白 43. 90 g/L，白蛋白 24. 80 g/L，球蛋白 19. 10 g/L，前白蛋白 187. 10 mg/L，其余检测未见明显异常。颅脑 MRI 检查示：两侧基底节、丘脑区异常信号，考虑脑病改变（见图 1）。考虑特发性震颤，不排除肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration，HLD）。追查血浆氨 82. 0 μmol/L，铜蓝蛋白 <0. 101 g/L，钙 2. 08 mmol/L，无机磷 0. 80 mmol/L，钙磷浓度积 1. 66 mmol/L，铜 3. 58 μmol/L。肝胆胰脾肾彩超示：肝硬化，脾大，肝内多发偏强回声结节，门静脉流速减低。眼科裂隙灯检查示：双眼角膜（Kayser-Fleischer，K-F）环体征阳性（见图 2）。综合检查结果：患者确诊为 SLE 合并 HLD。给予甲泼尼龙 16 mg/d，他克莫司 2 mg/d，羟氯喹 200 mg/d 控制 SLE；葡萄糖酸锌/硫酸锌 150 mg/d（以锌元素计）分 3 次口服治疗 HLD，并给予补钙、抑酸、护胃等对症治疗。患者病情好转出院。



两侧基底节、丘脑区见对称性长 T1 信号、长 T2 信号、T2 FLAIR 序列呈高信号

图 1　患者颅脑 MRI 检查所见



角膜 K-F 环体征阳性

图 2　患者眼科裂隙灯检查所见

2　讨论

2. 1　HLD 又被称为威尔逊病，是一种以铜代谢异常为特点的常染色体隐性遗传性疾病。其临床表现多样，起病隐匿，多数呈慢性病程。SLE 是一种全身多系统性弥漫性结缔组织病，可累及多个器官，临床表现复杂。SLE 合并 HLD 临床较为罕见，容易误诊、漏诊。

2. 2　HLD 由 Wilson 于 1912 年报道。据统计，该病在全球患病率为 1/30 000 ~ 1/10 000[1]，为临床罕见病，发病无明显性别差异。据国内 2 次流行病学调查研究显示，我国的患病率约为 5. 87/100 000[2-3]。相关研究已证实其发病主要与铜离子转运 ATP 酶 β 肽（ATP7B）基因突变有关，发病机制为铜离子转运 ATP

酶功能缺陷导致铜排泄障碍在体内大量蓄积，沉积在内脏、关节等部位，临床表现为进行性加重的肝功能损伤、精神异常、角膜 K-F 环及肌肉关节症状等[4-5]。其中神经系统表现包括震颤、运动迟缓、肌强直、肌张力障碍、舞蹈症、构音障碍和吞咽困难等，震颤是该病最常见的症状之一[6]。神经受累在颅脑 MRI 检查中通常以两侧豆状核对称性 T2WI 高信号，T1WI 低信号表现为主[7]。徐敏涛等[8]进行影像分析后发现常见累及部位有豆状核、中脑、脑桥、丘脑、外囊、内囊后肢、尾状核头及小脑脚。有文献报道没有神经系统表现的患者很可能被误诊[1]，而角膜 K-F 环是该病最具特征性表现，当出现神经系统症状后，患者在疾病诊断时都存在角膜 K-F 环[9]。

2.3　本例患者为年轻女性，14 年前已在院外诊断为 SLE，今以右下肢不自主震颤为主诉就诊。因此，首先考虑是否为原发疾病累及颅脑导致狼疮脑病，但狼疮脑病常见的临床表现有头痛、焦虑抑郁、认知障碍、癫痫、脑血管病、精神失常和其他少见的神经系统症状等[10]。颅脑 MRI 多无特异性表现。一项回顾性分析发现，40% 的狼疮脑病患者 MRI 检查是正常的，60% 常见于额叶和枕叶区的微血管病变[11]。本例患者既往病情控制良好，SLE 相关血清学指标未见明显异常，提示并非原发病病情活动，可排除狼疮脑病。患者颅脑 MRI 表现为两侧基底节、丘脑区异常信号，符合 HLD 的影像学特征。另外，患者有肝硬化病史 14 年，SLE 肝脏受累多表现为肝酶异常，通常继发于药物肝损害、脂肪肝以及慢性病毒感染等，也可见于狼疮性肝炎[12]，但本患者诊断为 SLE 和肝硬化，并不符合 SLE 肝脏受累的特点。Ferenci 等[13]纳入 1 357 例 HLD 患者研究发现，58% 的成人患者在诊断时已经患有肝硬化。故笔者推断本例患者以肝损害为首发症状，但当时误诊为肝硬化。由于肝病表现没有特异性，加上对该病的认识不够，临床易误诊为原发性肝疾病。同时本例眼部角膜 K-F 环体征阳性，符合 HLD 典型三联征（锥体外系症状、肝功能损伤、眼部体征），结合铜蓝蛋白降低最终诊断为 HLD。

2.4　HLD 的治疗原则为减少金属铜摄入，促进排铜。饮食中适当限制铜摄入，但也有研究表明并未有充分证据证实限铜饮食对患者带来的获益[14]。常用的治疗药物包括铜螯合剂和抑制铜吸收剂，铜螯合剂包括青霉胺、二巯基丙醇、二巯基丙磺酸盐和曲恩汀等，抑制铜吸收主要是口服锌制剂，四硫代钼酸盐既能螯合铜，同时也能抑制铜的吸收[15]。青霉胺是治疗 HLD 的首选药物，但在 20 世纪时有报道发现该药可诱发药物性狼疮，并且之后也有相关个案报道[16]。本例患者未首选青霉胺治疗，以免诱发 SLE 的活动。

综上所述，SLE 合并 HLD 在国内外较少报道，其临床表现复杂多样，在诊疗过程中易出现误诊、漏诊，临床医师应对此提高警惕，注意鉴别。

参考文献

[1] Xie JJ, Wu ZY. Wilson's disease in China[J]. Neurosci Bull, 2017, 33(3):323－330.

[2] 胡文彬，韩咏竹，薛本春，等. 安徽省含山县肝豆状核变性的流行病学研究[J]. 中华医学杂志，2011，91(13):894－897.

[3] 胡文彬，韩咏竹，杨任民，等. 安徽省金寨县和利辛县汉族人群肝豆状核变性的患病率调查(附一家系报道)[J]. 安徽医学，2012，33(6):734－737.

[4] Dong Y, Ni W, Chen WJ, et al. Spectrum and classification of ATP7B variants in a large cohort of Chinese patients with Wilson's disease guides genetic diagnosis[J]. Theranostics, 2016, 6(5):638－649.

[5] 中华医学会肝病学分会遗传代谢性肝病协作组. 肝豆状核变性诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华肝脏病杂志，2022，30(1):9－20.

[6] Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1184:173－187.

[7] 孙雅苹，韩　彤. 肝豆状核变性头部 MRI 表现及其与临床症状相关性分析[J]. 影像研究与医学应用，2018，2(2):171－172.

[8] 徐敏涛，杨　洁，鲍国峰，等. 肝豆状核变性的临床表现及脑部 MRI 影像分析[J]. 上海医药，2020，41(19):54－56.

[9] Poujois A, Woimant F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(Suppl 2):S67.

[10] 张　索，刘冬舟. 系统性红斑狼疮脑病的研究进展[J]. 实用医学杂志，2020，36(3):414－419.

[11] Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(2):153－159.

[12] Imran S, Thabah MM, Azharudeen M, et al. Liver abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective observational study[J]. Cureus, 2021, 13(6):e15691.

[13] Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, et al. Age and sex but not ATP7B genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease[J]. Hepatology, 2019, 69(4):1464－1476.

[14] 许炎煌. 肝豆状核变性的限铜饮食治疗[J]. 实用肝脏病杂志，2022，25(1):148－151.

[15] Aggarwal A, Bhatt M. Advances in treatment of Wilson disease[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov(N Y), 2018, 8:525.

[16] 施　文，黄晓明，冯云路，等. 肝豆状核变性并发红斑狼疮 4 例及文献复习[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志，2021，15(2):173－177.

[收稿日期　2022－04－10][本文编辑　韦　颖]

本文引用格式

杨惠芳，王占奎. 系统性红斑狼疮合并肝豆状核变性一例[J]. 中国临床新医学，2022，15(7):649－650.