

肝豆状核变性讲课ppt



1. 概述
2. 病因&发病机制
3. 病理
4. 临床表现和疾病分类
5. 辅助检查
6. 诊断和治疗
7. 预后
8. 病例讨论



概述

肝豆状核变性，是由Wilson（1912）首先报道和描述，故亦称Wilson病(WD).是一种遗传性铜代谢异常的疾病。发病率约为1:50000，其特点是铜沉积在肝、脑、肾、角膜等组织，引起一系列临床症状。WD是常染色体隐性遗传病，也是至今少数几种可治的神经遗传病之一，关键是早发现、早诊断、早治疗。

。

病因&发病机制

遗传：常染色体隐性

人群杂合子频率 $1/100 \sim 1/200$ ，家族史达 $25\% \sim 50\%$

正常铜代谢：在血液中铜与白蛋白疏松地结合并运送至肝脏。在肝脏内大部分铜与 α -2球蛋白结合成具有氧化酶活性的牢固的铜蓝蛋白后再释入血液中。体内铜主要通过胆汁经胆管排泄至肠道由粪便排出。再有微量铜从尿及汗液中排出体外。

病因&发病机制

肝细胞中

铜作为辅基参与多种生物酶合成

Cu^{++}

白蛋白

P型铜转运ATP酶

Cu^{++}

α -2球蛋白

P型铜, 结合疏松
容易沉积在组织中

铜蓝蛋白, 结合紧密
氧化酶活性, 呈蓝色

临床症状

肝脏
肾脏
角膜
脑

Cu^{++}

WD蛋白
缺陷

WD基因
13q14.3突变



病因&发病机制

■ 肝豆状核变性时，铜代谢异常主要表现为：

(1) 胆汁排铜明显减少

胆汁排铜量仅为常人的20%-40%

(2) 铜与铜蓝蛋白的结合率下降

既往认为铜蓝蛋白的合成障碍是基本生化缺陷，研究证明，HLD病人血清中铜蓝蛋白前体-脱辅基铜蓝蛋白（未结合铜）不低，减少的是全铜蓝蛋白。因而，铜与铜蓝蛋白的结合力下降是本病的基本缺陷之一。

病因&发病机制

第一阶段：无症状期

生后开始铜在肝脏蓄积直至达到中毒的水平。

第二阶段：肝损害期

铜在肝脏蓄积超过中毒水平。

第三阶段：肝外症外期

铜在肝外组织器官的蓄积达到或超过中毒水平。

病理

肝

脂肪变性\线粒体破坏\肝细胞灶性坏死
汇管区炎症\纤维增生→**结节性肝硬变**

脑

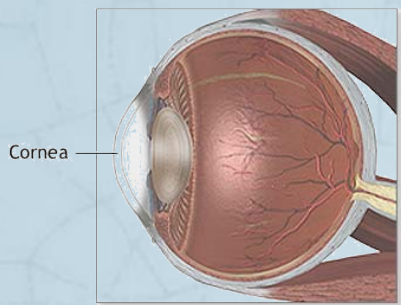
神经元变性\脱失,星形胶质细胞增生
基底神经节的豆状核和尾状核,壳核病变明显,苍白球&尾状核次之,皮质亦可受侵

角膜

缘后弹力层、内皮细胞浆内铜颗粒沉积

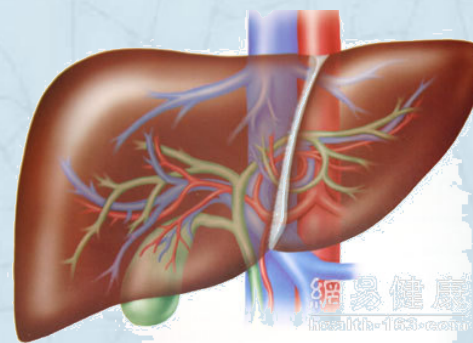
肾

肾小管上皮细胞变性,胞浆内铜沉积



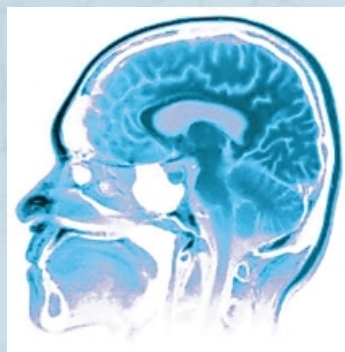
缘后弹力层
角膜K-F环

© 404M, Inc.

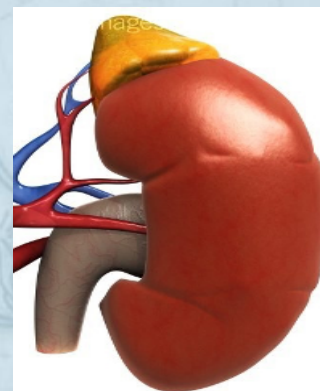


小叶性肝硬化
肝功能异常、肝硬化

网易健康
10081163.com



基底节、皮质和齿状核
精神神经系统症状



损害近端肾小管
氨基酸、蛋白以及钙和
磷酸盐的流失

临床表现

- 发病年龄**3-60岁**，**以7-12岁最多见**。男女发病相等。早起的临床症状不一。
- **首发症状约50%为肝病表现**，**20%为神经系统**，其余约**30%**以肝病和神经系统的混合表现开始。少数病例以溶血性贫血、骨关节症状、血尿或精神障碍等起病。
- 起病年龄小，多以肝病为主诉，病程较急。起病年龄大者，常以肝病或神经系统症状开始，病程发展可能较缓。

临床表现

- **1. 肝脏症状：** 可表现为**急性或慢性肝炎**的病程。
常见食欲不振、疲乏、嗜睡、黄疸、腹痛等。
体格检查可见肝脾肿大、肝区压痛、浮肿等体征。轻者可只
见肝脾肿大而无临床症状。
肝脏损害逐渐加重可出现肝
硬化症状，脾脏肿大，脾功亢
进，腹水，食道静脉曲张、出血倾向
及肝昏迷等。



临床表现

- **2.神经系统症状:**
- **基底神经节（尾状核\壳核）受损征:**
- 常以细微的震颤、轻微的语言不清或动作缓慢为其首发症状。典型者以**锥体外系症状**为主，表现为四肢肌张力强直性增高，运动缓慢，面具样脸，语言低沉含糊，流涎，咀嚼和吞咽常有困难。不自主动作以震颤最多见，常在活动时明显，严重者也可有扭转痉挛、舞蹈样动作和手足徐动症等。

临床表现

■ 大脑皮层受损征:

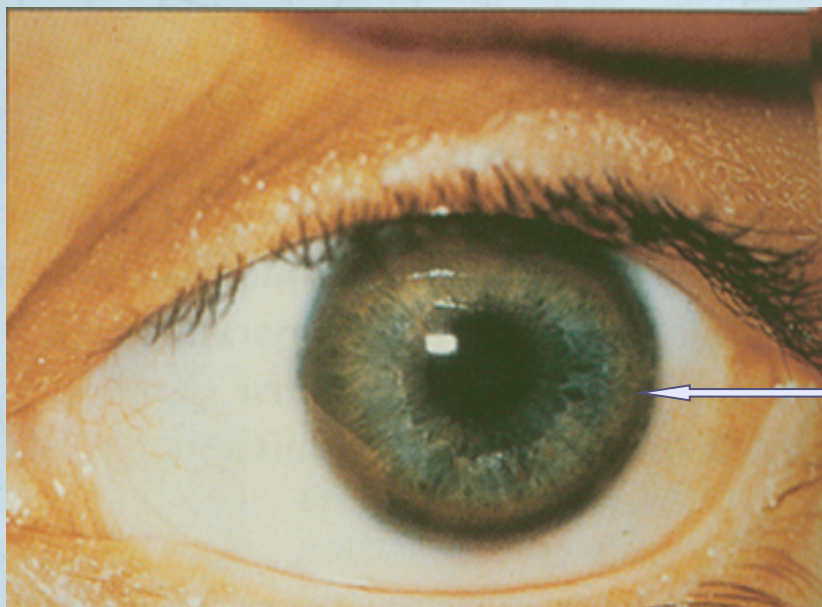
- 精神症状以情感不稳和智能障碍较多见，易冲动，注意力不集中和思维缓慢。严重者抑郁、人格改变、智力衰退。少数可有腱反射亢进和锥体束征，有的可出现癫痫样发作。

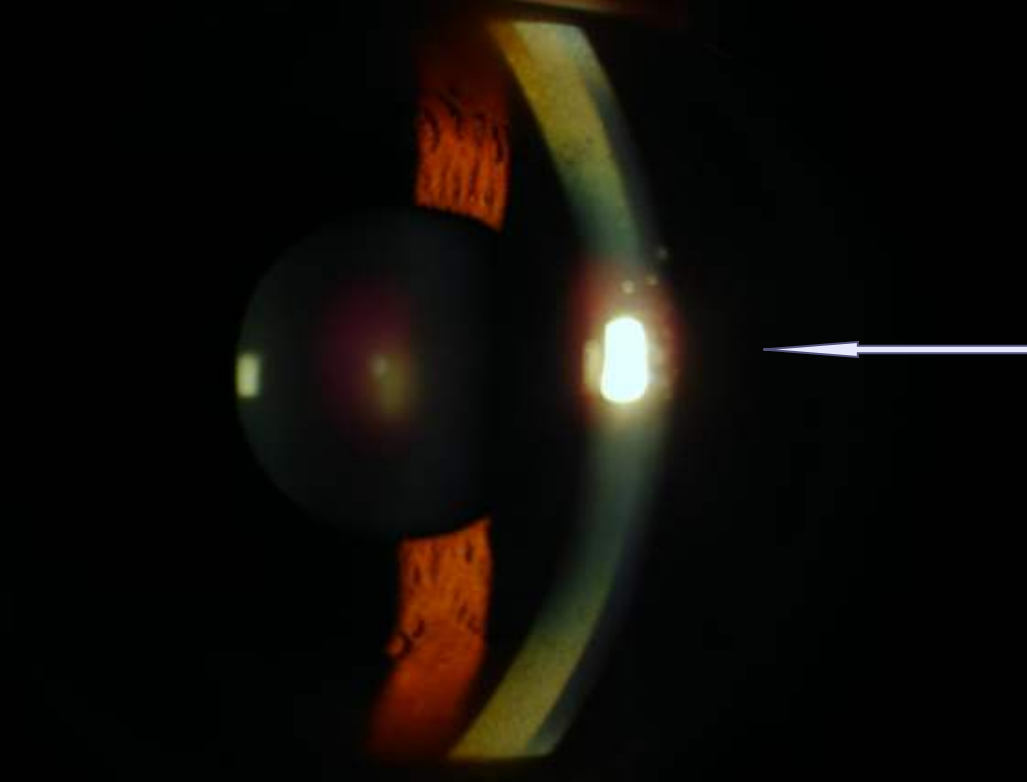
■ 小脑受损征：共济失调&语言障碍

临床表现

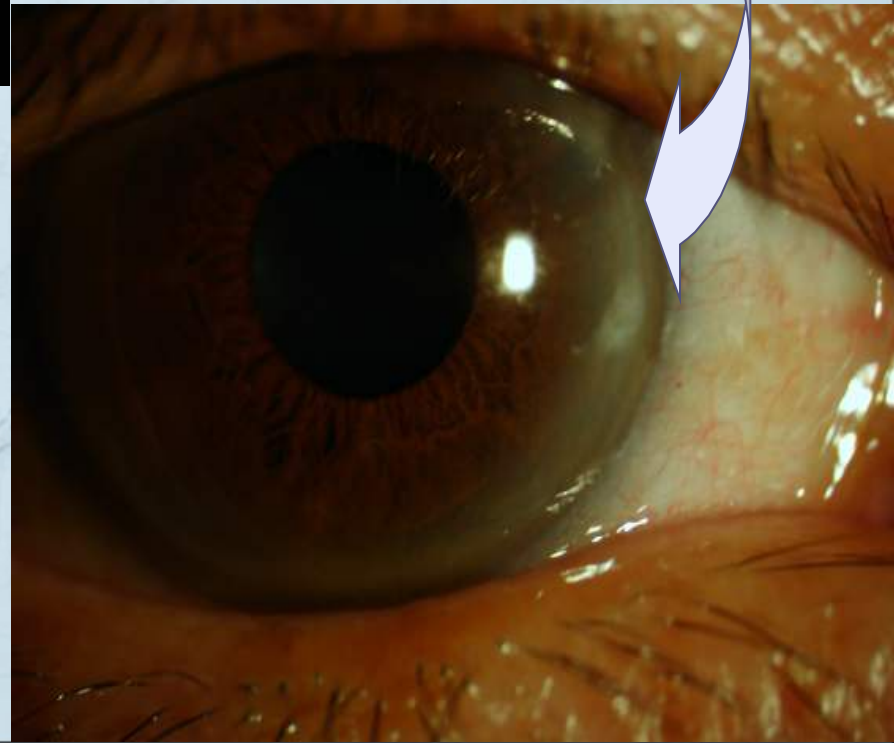
- **3.角膜色素环**(Kayser-Fleischerring, **K-F环**)

：角膜内弹力层铜沉积，故角膜边缘形成色素环，呈棕黄或棕绿、棕灰色，宽约1~3mm，可达4~5mm，**为本病特有体征**，初期需用裂隙灯检查，以后肉眼亦可见到。





K-F环



凡以神经精神症状起病者，几乎均可见**K-F环**；以肝病症状或以溶血性贫血为主要临床表现者，约**75%**可见此环。

临床表现

- 4.肾脏损害:

- 因肾小管尤其是近端肾小管上皮细胞受损，临床表现为重吸收功能障碍，可出现蛋白尿、氨基酸尿、糖尿、磷酸尿等。当肾小管重吸收障碍、肾小管性酸中毒以及佝偻病同时存在时，即为范可尼综合征（**Fanconi syndrome**）的表现。

临床表现

■ 5.血液系统:

- **溶血性贫血**多发生在早期或与肝病同时出现，一般溶血为**一过性**，但可反复发作。贫血多为轻中度，血胆红素较高，Coombs'试验阴性。
- 导致溶血的原因不明，有人认为是由于肝脏在短期内大量释放铜入血，红细胞大量摄取铜，导致对细胞膜和血红蛋白的氧化损伤，也有人认为铜的毒性作用是对细胞膜磷脂的氧化作用。

临床表现

■ 6.骨骼改变:

- 可有骨骼畸形或关节疼痛。最易受累关节是膝、踝关节，双下肢弯曲变形，也可有自发性骨折或疼痛。
- 肝、肾功能损害影响维生素D代谢活性物质的生成，使25- α 羟孕酮减少，从而引起维生素D缺乏性佝偻病。

■ 7.其他症状:

心律失常，心电图异常，皮肤色素沉着，指甲弧呈蓝色，胰腺受损有胰功能不全和糖尿病等。

疾病分类

■ 1. 肝型

a. 持续性血清转氨酶升高； b. 急性或慢性肝炎； c. 肝硬化； d. 暴发性肝功能衰竭（伴或不伴溶血性贫血）

■ 2. 脑型

a. 帕金森综合征； b. 运动障碍：扭转痉挛、手足徐动、共济失调； c. 口-下颌肌张力障碍：流涎、讲话困难、吞咽障碍； d. 精神症状

■ 3. 其他类型

以肾损害、骨关节肌肉损害或溶血性贫血为主；

■ 4. 混合型

以上各型的组合

辅助检查

实验室 检查

1.血清铜蓝蛋白

2.非铜蓝蛋白血清铜

3.尿铜

4.肝铜

5.放射性核素铜渗入试验

辅助检查

1. 血清铜蓝蛋白：

血清铜蓝蛋白降低是诊断本病的**重要依据**之一。

正常小儿血清铜蓝蛋白值为200~400mg/L。

本病时血清铜蓝蛋白**低于200mg/L**，甚至在50mg/L。

5%的病人铜蓝蛋白不减低或在正常低限。

2. 非铜蓝蛋白血清铜：

正常小儿血铜11.3~29.2 $\mu\text{mol/L}$ 。

本病非铜蓝蛋白结合铜相对有所增加，但血铜总量减低，因为铜蓝蛋白结合铜减低。血清铜测定对本病诊断价值不大。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/005232223330012003>