

获得性肝脑变性临床特点及 MRI 表现

董晓宇 徐晓琳 徐剑非

【摘要】 获得性肝脑变性系一种临床少见的慢性脑病,与肝硬化、门静脉高压有关。筛选 326 例肝硬化病例中 11 例明确诊断为获得性肝脑变性,发生率约为 3.37%。神经系统症状以静止性震颤(9 例)、共济失调(7 例)常见;MRI 显示双侧苍白球均受累, T₁WI 为高信号,病变可同时累及双侧丘脑(1 例)、中脑被盖(1 例)、双侧内囊后肢(1 例)和双侧壳核(1 例)。多巴丝肼、左旋多巴等抗帕金森病药物治疗无明显效果。

【关键词】 肝性脑病; 磁共振成像

The clinical characteristics and MRI findings of acquired hepatocerebral degeneration

DONG Xiao-yu, XU Xiao-lin, NAO Jian-fei

Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China

Corresponding author: NAO Jian-fei (Email: naojf@sj-hospital.org)

【Abstract】 Acquired hepatocerebral degeneration (AHD) is a rare chronic encephalopathy, and its etiology is usually correlated with cirrhosis and portal hypertension. In this study, clinical and radiological data of 326 patients with cirrhosis of the liver were retrospectively analyzed, among whom 11 patients were diagnosed as AHD, with the incidence of 3.37%. The most common neurological symptoms were static tremor (9 cases) and ataxia (7 cases). Cerebral MRI showed T₁WI hyperintensity in bilateral globus pallidus of all 11 patients. The lesions were also involved in bilateral thalamus (one case), tegment of midbrain (one case), bilateral posterior crus of internal capsule (one case) and bilateral putamen (one case). Anti-Parkinson's disease drugs, such as levodopa and benserazide, had not presented satisfactory clinical effect.

【Key words】 Hepatic encephalopathy; Magnetic resonance imaging

获得性肝脑变性(AHD)是一种临床少见的慢性脑病,多见于肝硬化、门静脉高压(PHT)患者,临床主要表现为帕金森样症状、共济失调及其他运动障碍^[1]。其病因至今尚不十分清楚,一般认为与体内毒性代谢产物在脑组织内沉积有关;临床表现多种多样,但以运动障碍如震颤、肌张力增高、舞蹈手足徐动症,构音障碍,共济失调,锥体束征,认知功能障碍等为主。头部 MRI 主要呈现双侧苍白球或苍白球毗邻脑实质 T₁WI 高信号^[2]。本研究旨在评价 2008 年 2 月-2013 年 1 月中国医科大学附属盛京医院神经内科获得性肝脑变性发生率,并对明确诊断的 11 例患者的临床表现、影像学特点和药物治疗反应进行分析。

临床资料

选择我院近 5 年收治的肝硬化患者共 326 例,其中 11 例明确诊断为获得性肝脑变性,发生率约 3.37%,男性 8 例,女性 3 例;年龄 31~74 岁,平均(54.91±3.49)岁,出现神经系统症状与体征的平均年龄为(56.21±4.56)岁;肝脏疾病病史 2~12 年,平均(6.72±2.58)年。其中慢性乙型肝炎 6 例、慢性丙型肝炎 3 例、自身免疫性肝炎(AIH)2 例;明确诊断肝脏疾病至出现神经系统症状与体征时间 2~48 个月,平均 15.80 个月。

1. 神经系统表现 本组患者均为非急性发病,呈亚急性发病者 4 例、慢性发病 7 例,临床主要表现为帕金森样症状与小脑症状的组合(7 例),其中静止性震颤 9 例、共济失调 7 例、肌强直 6 例、运动迟缓 5 例、认知功能障碍 2 例、姿势性震颤 2 例、全面性强直-阵挛发作 1 例和舞蹈手足徐动症 1 例。本组患者

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.02.014

作者单位: 110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院神经内科

通讯作者: 徐剑非 (Email: naojf@sj-hospital.org)

均有不同程度食欲减退和腹胀,同时表现为面色晦暗(9例)、肝掌和(或)蜘蛛痣(6例)、腹壁静脉曲张(4例)。

2. 实验室检查 血清氨 11~108.30 $\mu\text{mol/L}$, 平均 72.10 $\mu\text{mol/L}$ (9~33 $\mu\text{mol/L}$); 白蛋白 28.20~41.70 g/L, 平均 35.40 g/L (35~53 g/L); 丙氨酸转氨酶 (ALT) 31~272 U/L, 平均 117 U/L (0~40 U/L); 天冬氨酸转氨酶 (AST) 49~182 U/L, 平均 71 U/L (5~34 U/L); 碱性磷酸酶 (ALP) 为 46~107 U/L, 平均为 74 U/L (40~150 U/L); γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 12~71 U/L, 平均 34 U/L (9~64 U/L); 总胆红素水平 27.10~117.50 $\mu\text{mol/L}$, 平均 58.20 $\mu\text{mol/L}$ (3.40~20.50 $\mu\text{mol/L}$); 直接胆红素 11.40~66.70 $\mu\text{mol/L}$, 平均为 39.50 $\mu\text{mol/L}$ (0~8.60 $\mu\text{mol/L}$); 间接胆红素 19.10~57.20 $\mu\text{mol/L}$, 平均 68.20 $\mu\text{mol/L}$ (3.40~11.90 $\mu\text{mol/L}$); 铜蓝蛋白 (CP) 正常、K-F 环呈阴性。

3. 影像学检查 本组患者均行肝脏增强 CT 和(或)MRI 检查,提示肝硬化、门静脉高压。MRI 检查采用荷兰 Philips 公司生产的 Achieva 3.0T 超导型 MRI 扫描仪,扫描序列为 T₁WI、T₂WI、FLAIR 成像和扩散加权成像 (DWI),常规行矢状位和横断面成像,部分行冠状位成像,4 例行 Gd-DTPA (0.10 mmol/kg) 增强扫描。主要表现为病变部位对称性 T₁WI 高信号,边界不清;分别位于双侧苍白球 (11 例)、双侧丘脑 (1 例)、中脑被盖 (1 例)、双侧内囊后肢 (1 例) 和双侧壳核 (1 例),增强扫描病灶未见明显强化 (图 1~4)。本组患者临床资料详见表 1。

4. 治疗与预后 根据患者原发病情况采取个体化治疗方案。以帕金森样症状为主要临床表现患者予多巴丝肼 62.50~500 mg/d (9 例);有明显肌张力障碍患者予巴氯芬 10~20 mg, 3 次/d (6 例);震颤明显患者加用盐酸阿罗洛尔 10 mg, 2 次/d (5 例);舞蹈手足徐动症患者予氯硝西洋 1 mg, 3 次/d (1 例)。3 个月后随访,接受多巴丝肼治疗患者中 1 例静止性震颤、运动迟缓症状略有改善,其余无效;服用盐酸阿罗洛尔患者震颤症状均无改善,其中 3 例未坚持服药;接受巴氯芬治疗患者中 2 例肌张力增高症状有所缓解;接受氯硝西洋治疗患者舞蹈手足徐动症状与体征缓解,但震颤症状无改善。

讨 论

针对我院 326 例肝硬化患者筛选,共发现 11 例获得性肝脑变性,发生率约为 3.37%,略高于

Romeiro 等^[3]的结果,可能与本组病例平均患病时间较长或病情较严重有关。本研究结果显示,获得性肝脑变性发病率无性别差异,男性略高于女性;多于中年以上发病,明确诊断为肝脏疾病至临床出现神经系统症状的时间为 15.80 个月 (2~48 个月)。以病毒性肝炎为主要病因,11 例患者均经肝脏增强 CT 和(或)MRI 检查发现肝硬化、门静脉高压,考虑其获得性肝脑变性与此有关,与既往 Fernández-Rodríguez 等^[2]的研究结果相符。

尽管获得性肝脑变性临床表现呈多样,但本组 11 例患者中 7 例主要表现为帕金森样症状和小脑症状的组合,如静止性震颤、肌强直、运动迟缓、共济失调和姿势性震颤、认知功能障碍、全面性强直-阵挛发作、舞蹈手足徐动症。其中,帕金森样症状和舞蹈手足徐动症考虑与 MRI 提示的基底节 T₁WI 高信号有关。基底节为协调随意运动之中枢,当纹状体系统发生供血障碍或其他病变时,胆碱能和 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经元损伤,环路功能损害,使多巴胺能神经元活动亢进,导致动作增多和肌张力降低,继而发生偏侧舞蹈症;共济失调及其他小脑症状与中脑病变或皮质-基底节-小脑传导束受累有关;认知功能障碍和全面性强直-阵挛发作考虑皮质和皮质下白质受累^[4]。获得性肝脑变性患者 MRI 显示基底节锰离子沉积,特别是苍白球、中脑和脑白质等,可能是出现神经系统症状的重要原因^[5]。锰离子是一种神经毒性重金属,沉积于基底神经节,可引起谷氨酸介导的兴奋性毒性作用的神经胶质细胞肿胀、氧化应激,并通过减少纹状体多巴胺 D₂ 受体密度,破坏突触前神经递质转运途径,从而减少黑质-纹状体-多巴胺能系统神经递质的转运^[6]。研究显示,晚期肝脏疾病患者血清锰离子水平明显升高,且与影像学改变呈正相关,病理检查证实肝功能失代偿患者苍白球锰离子水平是正常人的 3~9 倍^[5],而脑组织中其他金属物质含量正常或仅轻度升高^[7];锰离子对基底节的特殊亲和力也支持基底节病变为锰离子沉积所致^[2]。获得性肝脑变性 MRI 主要表现为双侧基底节、中脑红核周围和腺垂体等部位 T₁WI 对称性高信号, T₂WI 和 FLAIR 成像未见明显异常信号,本组 11 例患者 MRI 均表现为双侧苍白球 T₁WI 高信号,病变部位分别位于双侧丘脑 (1 例)、中脑被盖 (1 例)、双侧内囊后肢 (1 例) 和双侧壳核 (1 例),为典型的获得性肝脑变性的 MRI 表现,与既往文献报道相一致,也有文献报道病变可以累

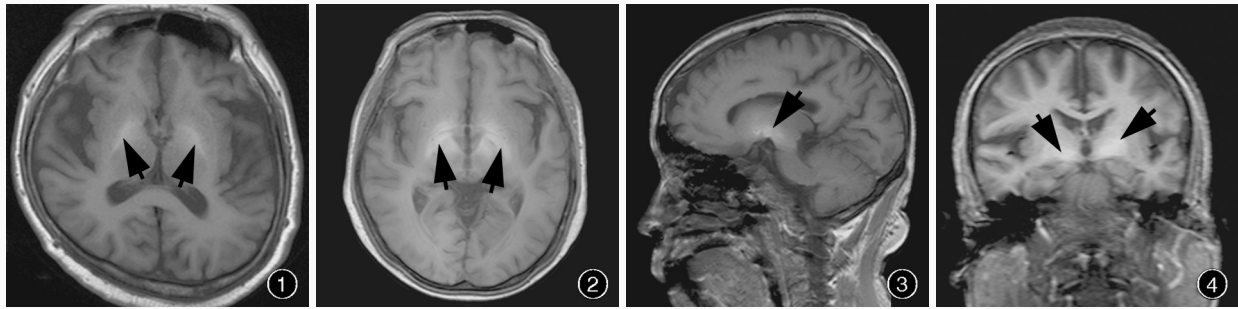


图1 男性患者,51岁。主因静止性震颤伴行动迟缓2年就诊,临床诊断为获得性肝脑变性。横断面T₁WI显示双侧内囊后肢高信号(箭头所示) 图2 女性患者,58岁。主因反复全面性强直-阵挛发作伴肌张力增高1周就诊,临床诊断为获得性肝脑变性。横断面T₁WI显示双侧大脑脚和苍白球高信号(箭头所示) 图3 男性患者,32岁。主因行走不稳1年就诊,临床诊断为获得性肝脑变性。矢状位T₁WI显示脑干上部高信号(箭头所示) 图4 男性患者,73岁。主因四肢震颤伴肌张力增高6个月就诊,临床诊断为获得性肝脑变性。冠状位T₁WI显示双侧壳核和苍白球高信号(箭头所示)

Figure 1 A 51-year-old male presented static tremor associated with bradykinesia for 2 years, and was diagnosed as AHD. Axial T₁WI showed high-intensity signal of bilateral posterior crus of internal capsule (arrows indicate). **Figure 2** A 58-year-old female presented repeatedly generalized tonic-clonic seizure with increased muscle tone for one week, and was diagnosed as AHD. Axial T₁WI showed high-intensity signal of bilateral cerebral peduncle and globus pallidus (arrows indicate). **Figure 3** A 32-year-old male presented ataxia for one year, and was diagnosed as AHD. Sagittal T₁WI showed high-intensity signal of upper brainstem (arrow indicates). **Figure 4** A 73-year-old male presented limb tremor associated with increased muscle tone for 6 months, and was diagnosed as AHD. Coronal T₁WI showed high-intensity signal of bilateral putamen and globus pallidus (arrows indicate).

表1 11例获得性肝脑变性患者临床特点及MRI表现

Table 1. Clinical features and MRI manifestations of 11 patients with AHD

Case	Sex	Age (year)	Etiology of cirrhosis	Interval time* (month)	Neurological symptom	MRI manifestation
1	Male	32	Chronic hepatitis B	13	Resting tremor, ataxia, myotonia	Bilateral globus pallidus and thalamus
2	Male	52	Autoimmune hepatitis	21	Resting tremor, ataxia	Bilateral globus pallidus
3	Male	60	Chronic hepatitis B	8	Resting tremor, bradykinesia, myotonia	Bilateral globus pallidus
4	Male	31	Chronic hepatitis C	48	Resting tremor, bradykinesia, myotonia	Bilateral globus pallidus
5	Female	58	Chronic hepatitis B	15	Tonic-clonic seizure, ataxia, postural tremor	Bilateral globus pallidus and tegment of midbrain
6	Male	74	Chronic hepatitis C	2	Resting tremor, ataxia, cognitive impairment	Bilateral globus pallidus
7	Male	51	Chronic hepatitis B	23	Resting tremor, bradykinesia, myotonia, ataxia	Bilateral globus pallidus
8	Male	73	Autoimmune hepatitis	6	Resting tremor, bradykinesia, myotonia, ataxia	Bilateral globus pallidus and posterior crus of internal capsule
9	Female	63	Chronic hepatitis C	11	Chorea, ataxia, postural tremor	Bilateral globus pallidus and putamen
10	Female	62	Chronic hepatitis B	9	Resting tremor, ataxia, cognitive impairment	Bilateral globus pallidus
11	Male	48	Chronic hepatitis B	18	Resting tremor, bradykinesia, myotonia	Bilateral globus pallidus

*Interval from hepatitis to occurrence of neurological symptoms

及尾状核、皮质下白质等^[1]。

获得性肝脑变性临床诊断困难,神经系统表现如帕金森样和小脑症状等可能先于慢性肝病出现而就诊于神经科;或以认知功能障碍为主要表现,这对于神经科医师明确诊断获得性肝脑变性是一种挑战。需通过详细询问病史、准确把握神经系统体征及正确认识MRI影像学特点而综合分析,同时注意与具有相似症状与体征的疾病相鉴别。(1)帕金森病:本组患者常见的神经系统症状即为帕金森样症状,因此对于中老年患者应注意与帕金森病相鉴别。获得性肝脑变性相关帕金森样症状多呈双

侧发病且症状对称出现,病情进展迅速,数月内即达高峰;虽可出现类似帕金森样的静止性震颤^[2],但以动作性震颤更为常见^[1]。二者治疗原则完全不同,帕金森病患者对拟多巴胺类药物反应良好,而获得性肝脑变性患者则无效。(2)肝豆状核变性(HLD):为常染色体隐性遗传性疾病,是一种铜代谢障碍引起的肝硬化和以基底节为主的神经变性病。临床表现为进行性加重的锥体外系症状、肝硬化、精神症状、肾功能损害和K-F环阳性,血清铜蓝蛋白和尿铜异常,临床鉴别诊断并不十分困难^[8]。(3)影像学表现为双侧基底节T₁WI高信号的疾病:

包括其他原因诱发的锰中毒性疾病、双侧基底节钙化、缺血缺氧性脑病、一氧化碳中毒等^[2]。

本组 11 例患者除对原发疾病进行治疗外,均针对神经系统症状与体征予以多巴丝肼、盐酸阿罗洛尔、巴氯芬、氯硝西泮等对症治疗,3 个月后随访,仅 1 例静止性震颤伴运动迟缓症状有所改善,帕金森样症状及小脑症状均无明显好转;1 例舞蹈手足徐动症患者口服氯硝西泮后症状缓解,但仍遗留姿势性震颤,有学者主张对此类患者施行肝移植治疗以改善其神经系统症状^[9-10],亦有文献报道,口服锰螯合剂可能是治疗手段之一^[6],但国内尚未见相关报道。总之,获得性肝脑变性是一种慢性肝病引起的脑部病变,门静脉高压是其主要病因,神经系统症状多为帕金森样症状和小脑症状的结合,锰离子沉积所引起的基底节和其他结构异常可能反映该病的潜在致病机制。获得性肝脑变性对临床常用的神经系统药物疗效欠佳,口服锰螯合剂可能是治疗手段之一。

参 考 文 献

- [1] Maffeo E, Montuschi A, Stura G, Giordana MT. Chronic acquired hepatocerebral degeneration, pallidal T1 MRI hyperintensity and manganese in a series of cirrhotic patients. *Neurol Sci*, 2014, 35:523-530.
- [2] Fernández-Rodríguez R, Contreras A, De Villoria JG, Grandas F. Acquired hepatocerebral degeneration: clinical characteristics and MRI findings. *Eur J Neurol*, 2010, 17:1463-1470.
- [3] Romeiro FG, Américo MF, Yamashiro FS, Caramori CA, Schelp AO, Santos AC, Silva GF. Acquired hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy: correlations and variety of clinical presentations in overt and subclinical liver disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69:496-501.
- [4] Meissner W, Tison F. Acquired hepatocerebral degeneration. *Handb Clin Neurol*, 2011, 100:193-197.
- [5] Miletic V, Ozretic D, Relja M. Parkinsonian syndrome and ataxia as a presenting finding of acquired hepatocerebral degeneration. *Metab Brain Dis*, 2014, 29:207-209.
- [6] Liu X, Sullivan KA, Madl JE, Legare M, Tjalkens RB. Manganese-induced neurotoxicity: the role of astroglial-derived nitric oxide in striatal interneuron degeneration. *Toxicol Sci*, 2006, 91:521-531.
- [7] Stracciari A, Baldin E, Cretella L, Delaj L, D'Alessandro R, Guarino M. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: effects of liver transplantation on neurological manifestations. *Neurol Sci*, 2011, 32:411-415.
- [8] Liang XL. The interpretation of "Guidelines for diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration". *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:212-215. [梁秀玲. 解读《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:212-215.]
- [9] Papapetropoulos S, Singer C. Management of the extrapyramidal syndrome in chronic acquired hepatocerebral degeneration (CAHD). *Mov Disord*, 2005, 20:1088-1089.
- [10] Zhang Y, Wu ZY. Challenge and strategy in the diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:233-237. [章悦, 吴志英. 肝豆状核变性诊治过程中的挑战和应对. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12: 233-237.]

(收稿日期:2014-05-14)

《痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册》出版

由上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科王刚博士主编的《痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册》(ISSN: 978-7-03-042056-5)已于2014年10月由科学出版社出版。

该书作为目前国内为数不多的系统介绍痴呆及认知功能障碍性疾病神经心理学测验量表的专著,全面介绍了近70种常见认知功能障碍相关神经心理学测验量表,首次梳理和阐述了国内外神经心理学测验量表的发展演变历史;明确了量表定义、分类、选择和结果判断;规范了神经心理学测试流程和注意事项及相关统计学处理;结合转化医学,重点介绍了10余种与神经心理学测试平行的常用动物行为学实验。

该书定价80.00元。全国各大书店均有销售;也可登录科学出版社淘宝网店直接购买,网址:kxcbs.tmall.com 或 spress.taobao.com;或由科学出版社华东营销中心提供代购服务,联系电话:(021)64041678。邮购地址:上海市徐汇区枫林路270号,邮政编码:200032,邮购电话:(021)64041678。