

· 案例讨论 ·

肝豆状核变性合并双相情感障碍抑郁发作 1 例

向 伟, 陈 妍*

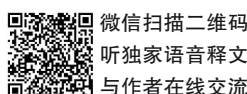
(上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030)

*通信作者: 陈 妍, E-mail: chenyan56@sina.com)

【摘要】 本病例报告了一例 17 岁女性患者, 因“情绪欠佳、易烦躁 5 月+”来院治疗。患者 5 岁时诊断肝豆状核变性。此次入院后, 根据《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10), 诊断为: ①肝豆状核变性; ②双相情感障碍抑郁发作。给予心境稳定剂和抗抑郁药联合治疗后病情好转。目前, 鲜有关于肝豆状核变性合并双相情感障碍抑郁发作的报道, 诊断考虑躯体疾病所致的精神障碍还是两者共病, 存在争议。另外, 在对患者精神疾病的治疗中, 往往忽视躯体情况。本案例综合考虑患者的精神症状和躯体情况, 对诊断和药物治疗方案进行分析, 提示精神科医生在临床工作中既要关注精神症状, 也要密切重视患者既往躯体疾病病史, 进行合理诊断与治疗。

【关键词】 肝豆状核变性; 双相情感障碍; 抑郁发作

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20231006001

Hepatolenticular degeneration with depressive episodes of bipolar disorder: a case report

Xiang Wei, Chen Yan*

(Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

*Corresponding author: Chen Yan, E-mail: chenyan56@sina.com)

【Abstract】 This case reported a 17-year-old female patient who presented to the hospital with "poor mood and irritability for more than 5 months". The patient was diagnosed with hepatolenticular degeneration at the age of five. According to the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10), she was diagnosed with hepatolenticular and depressive episodes of bipolar disorder. The condition improved after administration of a combination of a mood stabilizer and an antidepressant. There are few reports of hepatolenticular degeneration combined with depressive episodes of bipolar disorder, and it is controversial whether the diagnosis should be considered a psychiatric disorder due to a physical illness or a co-morbidity. In addition, somatic conditions are often overlooked in the treatment of patients with psychiatric disorders. This case analyzed the diagnosis and medication by integrating the patient's psychiatric symptoms and somatic conditions, suggesting that psychiatrists should pay attention to both psychiatric symptoms and the patient's previous history of somatic diseases in their clinical work for rational diagnosis and treatment.

【Keywords】 Hepatolenticular degeneration; Bipolar disorder; Depressive episodes

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称 Wilson 病(Wilson's disease, WD), 是一种常染色体隐性单基因遗传病, 由位于第 13 号染色体长臂的 ATP7B 基因突变所致^[1]。ATP7B 基因变异使得胆道铜排泄受阻, 过量的铜沉积在全身多个组织器官, 导致肝病、运动障碍、精神症状以及眼部、肾脏和血液系统受损。该病临床表现特异性不强且变异程度大, 容易出现漏诊。WD 可能导致抑郁、焦虑、强迫等, 其中以抑郁障碍最为常见。目前, 临床关于 WD 共病精神疾病较少见。在药物选择方

面, 由于缺乏对躯体疾病的评估, 部分药物治疗存在副反应。本文报道了一例 WD 共病双相情感障碍抑郁发作的诊断和治疗经过, 以期精神科医生对该合并情况的诊治提供参考。

1 病 例

患者女性, 17 岁, 因“情绪欠佳、易烦躁 5 月+”, 于 2023 年 3 月 15 日首次来我院就诊。患者 5 岁时因发热、咽喉疼痛、肝功能异常在当地医院就诊, 后行基因检测并诊断为 WD, 服用 D-青霉胺后出现皮

疹,后换用葡萄糖酸锌治疗至 16 岁,每半年随访的相关指标偶有轻度异常,病情总体稳定。患者在 5~16 岁期间未出现抑郁发作和躁狂发作等精神异常表现。2022 年 5 月,患者自行停用葡萄糖酸锌,停药后起初无明显异常。2022 年 10 月,患者出现情绪不佳、烦躁、好发脾气,继而情绪低落、缺乏动力、兴趣减退、注意力不集中、紧张焦虑、伴心跳加快、呼吸困难,无法继续学业。既往史:5 岁时确诊 WD。家族史:否认家族遗传疾病史,否认两系三代精神障碍家族史。体格检查:角膜 K-F 环阴性,神经系统查体无阳性体征。辅助检查:与铜代谢相关的生化指标检测结果如下。铜蓝蛋白:130 mg/L(参考值 200~500 mg/L);24 h 尿铜:84.2 μ g/24 h(参考值 15.0~60.0 μ g/24 h);肝功能检查:丙氨酸氨基转氨酶 60 U/L(参考值 7~40 U/L)。腹部 B 超:肝脏未见明显异常。头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI):未见明显异常。基因检测:ATP7B 基因(c. 2924C>A p. S975Y; c. 3443T>C p. I1148T)。Leipzig 评分系统 6 分。临床量表评定:汉密尔顿抑郁量表 24 项版(Hamilton Depression Scale-24 item, HAMD-24)评分为 35 分,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分为 25 分。精神检查:意识清、定向全、接触合作,未引出感知觉综合障碍,思维连贯、情绪低落、伴焦虑症状、兴趣减退、精力不足、自我感觉差,主诉躯体不适症状较多,睡眠差,既往出现情绪高涨、情绪不稳,自知力部分存在。根据《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)诊断标准,考虑诊断:①肝豆状核变性;②双相情感障碍抑郁发作。

2 讨 论

在双相情感障碍的发病过程中,遗传和环境因素具有不可忽视的作用^[2]。本病例是 WD 继发抑郁发作还是共病抑郁发作,需考虑如下因素:①从病程来看,患者 5~16 岁长期服用葡萄糖酸锌,每半年的随访结果偶有指标异常,但未见抑郁发作。本次抑郁发作后,患者尿铜和肝功能指标出现异常,无法判断患者的情绪问题与 WD 存在因果关系。②尽管部分 WD 患者可能出现精神症状,但在疾病的哪一阶段出现,尚无定论^[3]。有研究报道,未出现神经系统受损的患者发生精神障碍的风险较低,往往在神经系统受损后,患者才会出现认知功能障碍甚至精神障碍^[4-5]。关于 WD 继发双相情感障碍的 MRI

研究表明,基底神经节异常与 WD 引起双相情感障碍有关^[6]。但 Spyridi 等^[7]报道了 1 例既无神经系统症状、又缺乏脑影像学异常改变的 WD 患者表现为精神障碍。提示精神障碍与神经系统症状可能无明显相关性。本病例 MRI 检查未见异常,神经系统查体无阳性体征,提示患者抑郁发作与 WD 的相关性不强。因此,考虑共病诊断。

患者 5 岁时基因检测诊断为 WD,体格检查显示角膜 K-F 环阴性。Harry 等^[8]确定角膜 K-F 环是由大小不一的铜电子致密物沉积于角膜后弹力层所致。有研究表明,WD 患者角膜 K-F 环阳性率为 85.5%^[9]。根据《肝豆状核变性诊疗指南(2022 年版)》^[10],应用 Leipzig 评分系统,总分 ≥ 4 分可确诊,3 分为疑似诊断, ≤ 2 分则排除诊断。患者有肝脏损害、铜蓝蛋白水平降低、24 h 尿铜水平升高以及 ATP7B 基因阳性,可明确诊断为 WD。根据《中国双相障碍防治指南(第二版)》,双相情感障碍的治疗以心境稳定剂为主,对于双相抑郁发作,可使用拉莫三嗪、丙戊酸钠以及非典型抗精神病药物^[2]。WD 患者常出现锥体外系副反应,可能是由中枢或周围神经系统病变导致言语相关肌肉麻痹或运动不协调引起的。有研究表明,WD 患者在接受精神科药物治疗时,更易出现不良反应^[11],因此,在选择精神科药物时,需全面考虑药物副作用。目前多建议使用的非典型抗精神病药物有氯氮平^[12]、喹硫平^[13]和奥氮平^[14]等,但氯氮平可能导致粒细胞缺乏,奥氮平可能导致体质量增加以及代谢异常,喹硫平可能增加体位性低血压的发生风险等。对于共病双相情感障碍抑郁发作的患者,丙戊酸盐无增加锥体外系副反应的风险,但丙戊酸盐一方面可能引起血小板数量减少^[15],故其与 D-青霉胺联用时,需定期随访血小板计数;另一方面,丙戊酸盐可能导致多囊卵巢综合征^[16],存在一定的致畸性,故不适用于年轻的女性患者。拉莫三嗪无增加锥体外系副反应的发生风险,且对双相情感障碍抑郁发作的疗效较好^[17],可推荐使用。但患者在确诊 WD 后服用 D-青霉胺,因出现皮疹而换用葡萄糖酸锌治疗。D-青霉胺属氨基酸衍生物,能与组织内沉积的铜结合成水溶性物质并随尿液排出,是治疗 WD 的一线药物^[3,18]。D-青霉胺常见的不良反应包括皮疹、发热、白细胞和血小板数量减少、淋巴结肿大以及蛋白尿^[19]。拉莫三嗪会引起皮疹,本例患者从低剂量 25 mg/d 开始,治疗 2 周后再增加剂量至 100 mg/d,无皮疹出现。

关于抗抑郁剂治疗 BD, 目前存在争议。若患者抑郁症状严重且伴焦虑症状, 可在心境稳定剂的基础上短期联用抗抑郁剂, 并建议使用转躁风险低的药物, 如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)(帕罗西汀除外)^[2]。本例患者在拉莫三嗪 100 mg/d 的基础上联合舍曲林 50 mg/d 治疗 8 周后情绪稳定, HAMD-24 评分为 8 分, HAMA 评分为 6 分。在后续治疗中, 可逐渐减少舍曲林剂量, 以拉莫三嗪治疗为主。

综上所述, 本案例提示: 在精神科临床工作中, 应充分考虑患者是否存在躯体疾病, 并分析精神疾病与躯体疾病之间是否存在因果关系。在药物治疗过程中, 需综合考虑抗精神病药物对躯体疾病的影响, 做到诊断明确、治疗恰当。

参考文献

- [1] Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 103-113.
- [2] 于欣, 方贻儒. 中国双相障碍防治指南(第二版)[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 9-18.
Yu X, Fang YR. Guidelines for the prevention and treatment of bipolar disorder in China (second edition)[M]. Beijing: Chinese Medical Multimedia Press, 2015: 9-18.
- [3] 方微园, 王建设. 《2022 年英国肝病学会实践指南: 肝豆状核变性的评估诊断和治疗管理》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(6): 1256-1257.
Fang WY, Wang JS. An excerpt of investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver (2022) [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2022, 38(6): 1256-1257.
- [4] Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(1): 53-62.
- [5] Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 21-64.
- [6] Carta MG, Saba L, Moro MF, et al. Homogeneous magnetic resonance imaging of brain abnormalities in bipolar spectrum disorders comorbid with Wilson's disease [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2015, 37(2): 134-138.
- [7] Spyridi S, Diakogiannis I, Michaelides M, et al. Delusional disorder and alcohol abuse in a patient with Wilson's disease [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008, 30(6): 585-586.
- [8] Harry J, Tripathi R. Kayser-Fleischer ring. A pathological study [J]. *Br J Ophthalmol*, 1970, 54(12): 794-800.
- [9] 黄芳, 黄丽, 李润桦. 角膜 K-F 环对肝豆状核变性的诊断价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(3): 44-47.
Huang F, Huang L, Li XH. Values of Kayser-Fleischer ring in the diagnosis of Wilson disease [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2013, 23(3): 44-47.
- [10] 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.
Inherited Metabolic Liver Disease Collaboration Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration (2022 edition) [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30(1): 9-20.
- [11] Zimbrea PC, Schilsky ML. The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's disease: treatment and prognostic considerations [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(11): 1068-1072.
- [12] Krim E, Barroso B. Psychiatric disorders treated with clozapine in a patient with Wilson's disease [J]. *Presse Med*, 2001, 30(15): 738.
- [13] Kulaksizoglu IB, Polat A. Quetiapine for mania with Wilson's disease [J]. *Psychosomatics*, 2003, 44(5): 438-439.
- [14] Chroni E, Lekka NP, Tsiabri E, et al. Acute, progressive akinetic-rigid syndrome induced by neuroleptics in a case of Wilson's disease [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001, 13(4): 531-532.
- [15] Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, et al. Psychiatric disturbances as a first clinical symptom of Wilson's disease - case report [J]. *Psychiatr Pol*, 2016, 50(2): 337-344.
- [16] Liu J, Teng Z, Xie H, et al. Prevalence and characteristics of polycystic ovarian syndrome in patients with bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 2023, 340: 387-395.
- [17] McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders [J]. *Lancet*, 2020, 396(10265): 1841-1856.
- [18] 张伟, 黄坚, 欧晓娟, 等. 《2022 年美国肝病学会实践指导: 肝豆状核变性的诊断和治疗》意见要点 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(12): 2709-2711.
Zhang W, Huang J, Ou XJ, et al. Key points of AASLD practice guidance for the diagnosis and treatment of Wilson's disease (2022) [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2022, 38(12): 2709-2711.
- [19] 李光明, 范建高. 肝豆状核变性的诊断与治疗进展 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(6): 493-495.
Li GM, Fan JG. Advances in the diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration [J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2012, 15(6): 493-495.

(收稿日期: 2023-10-06)

(本文编辑: 陈霞)