

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.007

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20221024.1113.002.html>(2022-10-26)

妊娠合并肝豆状核变性伴急性脐动脉栓塞 1 例 病例报告及文献回顾^{*}

王 蓉¹, 李庆姝², 张 利³, 何英第³, 乔 娟^{3△}, 李俊男³, 漆洪波³

(1. 重庆医科大学第一临床学院, 重庆 400042; 2. 重庆医科大学病理教研室, 重庆 400042;

3. 重庆医科大学附属第一医院产科/重庆市胎儿医学中心, 重庆 400042)

[摘要] **目的** 结合国内外文献,对肝豆状核变性(WD)的基因特点、发病原因、妊娠期管理和携带者处理等进行复习和探讨。**方法** 分析重庆医科大学附属第一医院发现的 1 例孕晚期病情恶化且突发急性脐动脉栓塞 WD 患者情况,总结国内外相关文献进行研究探讨。**结果** 该 WD 孕妇经产前诊断证实为 ATP7Bc.2975C>T 纯合突变,孕期间断服用硫酸锌治疗,之后于 35 周发生言语障碍、双手震颤和脐动脉栓塞。发病机制可能为体内铜离子代谢异常在大脑和脐动脉过量沉积,导致神经功能障碍和凝血系统异常激活。患儿为 WD 携带者,持续随访一年身体健康。**结论** 孕前应注重孕妇的基因筛查,一经发现 WD 即加强产检,尽早治疗。孕前和孕期均应规律驱铜治疗,锌剂驱铜治疗较为安全,是否使用青霉胺尚存在争议。对于 WD 携带者的随访及其治疗有待规范统一。

[关键词] 肝豆状核变性;妊娠;脐动脉血栓**[中图法分类号]** R714.256**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0353-04

Case report and literature review of pregnancy complicated with Wilson's disease with acute umbilical artery embolism^{*}

WANG Rong¹, LI Qingshu², ZHANG Li³, HE Yingdi³, QIAO Juan^{3△}, LI Junnan³, QI Hongbo³

(1. The First Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China;

2. Department of Pathology, Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China;

3. Department of Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University/
Chongqing Fetal Medicine Center, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** Based on the domestic and foreign literature, to review and discuss the genetic characteristics, pathogenesis, pregnancy management, and carrier management of Wilson's disease (WD). **Methods** A case of WD with acute umbilical artery embolism in the third trimester of pregnancy found in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University was analyzed, and relevant domestic and foreign literatures were summarized for research and discussion. **Results** The WD pregnant was confirmed to have a homozygous mutation of ATP7Bc.2975C>T by prenatal diagnosis. Zinc sulfate treatment was discontinued during pregnancy. After 35 weeks, the pregnant developed speech disturbance, hand tremor, and umbilical artery embolism. The pathogenesis may be excessive deposition of abnormal copper ion metabolism in the brain and umbilical arteries, resulting in neurological dysfunction and abnormal activation of the coagulation system. The child patient was a WD carrier and was healthy for one year of continuous follow-up. **Conclusion** Pre-pregnancy should pay attention to the genetic screening of pregnant women, once WD is found, the obstetric examination should be strengthened, and treatment should be done as soon as possible. Copper-flooding therapy should be performed regularly before and during pregnancy. Zinc-based copper-flooding therapy is relatively safe. Whether or not to use penicillamine is still controversial. The follow-up and treatment of WD carriers need to be standardized and unified.

[Key words] Wilson's disease; pregnancy; umbilical artery thrombosis

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81901508)。 作者简介:王蓉(2001—),学士,主要从事妇产科方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:170216384@qq.com。

肝豆状核变性(WD)是典型的常染色体隐性遗传病,主要因 14q13.4 的 ATP7B 基因突变所致,发病机制为跨膜转运铜离子的 ATP 酶缺陷,致使患者体内铜离子代谢异常,并在全身多处不同部位(尤其肝脏和大脑)异常沉积,进而影响脏器功能^[1-2]。妊娠状态会导致铜离子在体内重新分布,因此 WD 患者妊娠期间极易出现病情进展、恶化,甚至出现急性肝衰竭^[3]和食管出血^[4]等严重并发症,危及母儿生命安全。WD 女性患者常合并月经异常或生殖障碍,不易妊娠,因此全球妊娠期发病率仅为 1/100 000~1/30 000^[5],临床工作者对该病的孕期管理经验较为不足。

作者近期发现 1 例妊娠合并 WD 患者,孕晚期随着疾病进展恶化,出现急性脐动脉栓塞、胎儿窘迫等严重并发症。目前,国内关于 WD 孕期管理的报道极少,作者进行了文献总结,以期为广大医务工作者分享妊娠期 WD 管理及危险预警的相关经验。

1 临床资料

孕妇,26 岁,孕 1 产 0。确诊 WD 8 年,孕前服用多巴丝肼片、巴氯芬片、复方甘草酸苷胶囊、二巯丁二酸胶囊、盐酸苯海素片、硫酸锌片等排铜治疗,孕期间断服用硫酸锌治疗。孕期患者于外院不规律产检,妊娠 18 周行羊膜腔穿刺术,开展染色体核型、基因芯片

及全外显子组测序检测,发现该孕妇为 ATP7B p. P992L 纯合子基因突变,胎儿为杂合子基因型。妊娠 35 周患者因“伴发言语障碍、双手震颤 1 周”就诊本院。本院产检发现胎心监护“可疑”,产科超声提示“脐带横断面呈品字形,膀胱两侧脐动脉显示,脐动脉血流收缩期峰值流速与舒张末期流速比值(S/D)为 2.62”,4 h 后复查超声提示“脐带横断面为吕字形,彩色多普勒血流显像(CDFI)提示为一动脉一静脉,膀胱右侧脐动脉血流信号未显示,脐动脉血流 S/D 为 3.2”,考虑“继发性单脐动脉(脐动脉栓塞可能)”,见图 1。该患者 WD 病情进展且出现脐动脉栓塞、胎儿窘迫,经沟通后予地塞米松 10 mg 肌肉注射促进胎儿肺成熟,行子宫下段横切口剖宫产术终止妊娠。新生儿 Apgar 评分为 8(肤色减 1 分,呼吸减 1 分)-9(肤色减 1 分)-10 分。术后切开脐带可见一根脐动脉管腔有长约 10 cm 陈旧凝血块。病理切片提示“2 条脐动脉,1 条脐静脉,其中 1 条脐动脉内血栓形成”,见图 2。

该患者产后 1 d 复查血清铜为 12.9 $\mu\text{mol/L}$,新生儿血清铜为 13.4 $\mu\text{mol/L}$ 。持续随访患儿 1 年体健。

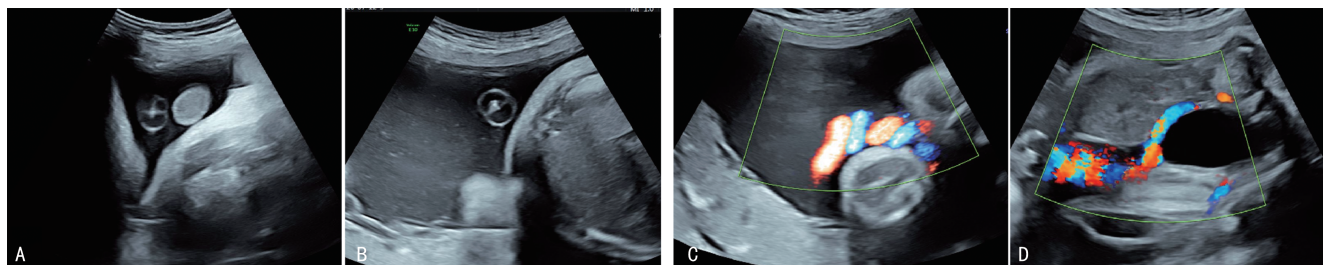


图 1 产前超声检查结果

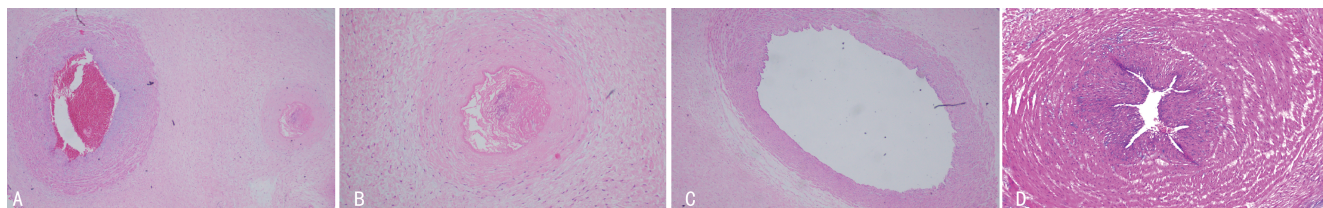


图 2 产后脐带病理切片结果

2 讨论

2.1 基因特点

WD 临床表现多样,误诊率漏诊率极高,基因检测对于早期发现和妊娠管理具有重要意义。ATP7B 基因是目前已知的 WD 唯一致病基因,ATP7B 基因全长 80 kb,含 21 个外显子,已发现多达 900 余种突变类型^[6],欧洲人群以 p. His1069Gln 突变为主(10%~

40%),亚洲人群以 p. R778L 突变为主(17.3%~44%)^[7],我国人群以 p. R778L、p. P992L 和 p. T935M 为主(50%~60%)^[8]。据 CHENG 等^[6]报道,2000—2012 年间,1 222 例中国 WD 患者基因型中,聚合酶链式反应(PCR)基因芯片检测发现 60.07%(734/1 222)为 ATP7B 基因突变的纯合子或复合杂合子,39.93%(488/1 222)为单个 ATP7B 基

因突变的杂合子。由此,临床高度怀疑 WD 的患者可以先筛查常见致病变异的基因芯片,若未检出可再行筛查 ATP7B 基因全长编码区及其侧翼序列。在本案例中,羊水穿刺经全外显子组 3 人平行测序确定,孕妇为 ATP7B c. 2975C>T 纯合突变,胎儿为 ATP7B c. 2975C>T 单杂突变,丈夫为正常表型。妊娠期间,建议尽早对 WD 孕妇进行产前诊断以明确胎儿基因型,这对我国的优生优育工作至关重要。

2.2 病因分析

妊娠合并 WD 患者极其罕见,发生率为 1/100 000~1/30 000^[5],其可能原因为 ATP7B 基因突变使 P 型铜转运 ATP 酶功能下降或丧失,血清铜蓝蛋白合成减少,胆管排铜障碍,蓄积在体内的血清铜离子在组织中异常沉积,导致反馈性促性腺激素分泌减少、卵巢功能障碍等,故 WD 女性常合并月经或生殖障碍。本例 WD 患者孕前接受规范趋铜治疗,病情控制良好,自热受孕,但孕期未予重视,孕晚期病情恶化,并随之出现急性脐动脉栓塞,这可能是铜离子在胎盘胎儿循环中异常增高所致。胎盘高表达 ATP7B 基因并随着妊娠进展 ATP7B 基因活化增加,促使胎盘中多余的铜离子转运回母体^[9],因此 ATP7B 基因异常会导致铜离子在胎盘中蓄积^[10]。OGA 等^[11]检测发现,妊娠 36 周的 WD 孕妇,其脐血和羊水的铜离子水平分别为 40.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 和 32.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$,而正常同孕龄孕妇相应铜离子水平仅为 23.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 和 5.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。此外,动物实验发现,在 Sprague-Dawley 大鼠体内,过量铜离子使氧自由基数量增加,抗氧化分子减少,氧化还原紊乱,不仅会使脂质过氧化,出现高血糖症、高血脂症,促进凝血,还会刺激棘细胞形成、血小板伪足增加及纤维蛋白网络形成,进一步促进凝血^[12]。WD 孕妇铜离子蓄积可能会加重母体循环及胎盘胎儿侧循环的高凝状态,促进微血栓形成。本例患者表现为急性脐动脉栓塞,如未及时发现,极有可能出现胎儿在宫内死亡,故 WD 孕妇需警惕胎盘胎儿循环中的铜离子蓄积,尤其是在孕妇临床症状恶化时,应当加强胎儿、孕妇的超声监测。然而,妊娠合并 WD 并不是剖宫产手术指征,终止妊娠的方式仍需要结合母儿及产科因素综合评估。

2.3 妊娠期管理

未经规范治疗的 WD 患者发生自然流产的风险明显升高(41% vs. 15%),规范治疗、病情稳定的 WD 患者自然流产风险与一般人群相似^[1,13]。WD 患者的治疗原则为一经诊断,终身治疗,终身监测^[8]。治疗方案包括:饮食控铜、药物趋铜、对症治疗及肝脏移植,其中以药物趋铜为主。趋铜药物主要分为两大类,一是络合剂,能强力促进体内铜离子排出,如青霉胺(PCA)、二巯丙磺酸钠、二巯丁二酸钠、二巯丁二酸

等;二是阻止肠道对外源性铜的吸收,如锌剂、四硫钼酸盐等。我国 2021 年指南推荐 WD 患者备孕前应尽量将体内残余的铜排出体外并达到理想状态,妊娠期间首选继续服用食品药品监督管理局(FDA)分级 A 类的锌剂,最好停用 FDA 分级为 D 类的 D-PCA,且不推荐服用 PCA 的患者哺乳^[8]。然而锌剂起效慢(需要 4~6 个月),妊娠期间突然停用 PCA 常常会导致病情恶化,而患者一旦出现神经系统症状,常常为不可逆性改变,产后无法恢复,故孕期 PCA 的使用尚有争议。JAN 等^[1]回顾性分析了 138 例 WD 患者的 282 次妊娠,发现 WD 治疗并不会增加自然流产的风险,且孕期 PCA 治疗也并未显著增加出生缺陷的发生风险,因此建议孕中期行锌剂治疗时可联合应用 600~900 mg/d 的 PCA。孕晚期由于胎儿铜需求量增加,可调整 PCA 用量至 300~600 mg/d 维持治疗,分娩后调整 PCA 至孕前剂量^[14]。欧洲肝病研究协会 2012 版临床实践指南中也认为,孕期停用 PCA 带来的母儿不良预后风险更大,因此建议可在妊娠中晚期个体化联合应用锌剂和低剂量 PCA 以控制病情^[15]。大多数学者认为,WD 患者在妊娠期间需要每隔 1~2 个月定期检测肝功能、尿铜、血清铜、铜蓝蛋白等,同时密切关注患者的肝脏和神经系统症状,避免因过度趋铜或趋铜不足而导致胎儿生长发育的异常^[1,4]。

2.4 携带者随访

本例 WD 患者在孕晚期病情恶化,脐血铜离子水平明显升高使胎儿长期处于高铜的宫内环境中。胎儿基因型为携带者,理论上可能终生不发病,但由于尚不明确携带者是否有正常能力处理多余的铜离子,因此携带者是否需要治疗,尚无统一共识^[16]。有研究认为,WD 携带者由于 ATP7B 基因的部分功能下降,铜离子缓慢沉积,更容易出现神经退行性变和认知功能减退^[17],故大多数学者仍然建议所有 WD 患者的后代均应进行 WD 的监测和随访。综上所述,妊娠合并 WD 的孕期管理仍然需要不断总结、积累经验,在基础研究的探索创新和基因检测的日益更新下,以最优化的治疗和管理推进优生优育工作,捍卫母儿健康。

参考文献

- [1] JAN P, BEINHARDT S, GOTTHARDT D N, et al. Pregnancy in Wilson's disease: management and outcome [J]. Hepatology, 2018, 67 (4): 1261-1269.
- [2] FERENCI P, CACA K, LOUDIANOS G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease [J]. Liver Int, 2003, 23(3): 139-142.

- [3] 于彦超,金镇. WD 合并妊娠并发急性肝衰竭一例及文献复习[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2020,39(4):298-300.
- [4] 贺茜,惠宁,费梅. 妊娠合并 WD 一例报告[J]. 第二军医大学学报,2006,27(6):659.
- [5] LIU J, LUAN J, ZHOU X, et al. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2017, 6(4):249-255.
- [6] CHENG N, WANG H, WU W, et al. Spectrum of ATP7B mutations and genotype-phenotype correlation in large-scale Chinese patients with Wilson Disease[J]. *Clin Genet*, 2017, 92(1):69-79.
- [7] 杜娟,高伯笛,李麓芸,等. 应用变性高效液相色谱技术进行 WD 的基因突变筛查及产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志,2008,25(5):527-530.
- [8] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国 WD 诊治指南 2021[J]. 中华神经科杂志,2021,54(4):310-319.
- [9] HARDMAN B, MICHALCZYK A, GREENOU GH M, et al. Distinct functional roles for the Menkes and Wilson copper translocating P-type ATPases in human placental cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2007, 20(6):1073-1084.
- [10] KENNEDY E, EVERSON T M, PUNSHON T, et al. Copper associates with differential methylation in placentae from two US birth cohorts[J]. *Epigenetics*, 2020, 15(3):215-230.
- [11] OGA M, MATSUI N, ANAI T, et al. Copper disposition of the fetus and placenta in a patient with untreated Wilson's disease[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169(1):196-198.
- [12] JANSE V R M, VAN ROOY M J, BESTER M J, et al. Ultrastructural alterations of whole blood by copper, manganese and mercury metal mixtures using a chronic in vivo model of coagulation [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 75:103314.
- [13] 王世伟,谢雯. Wilson 病合并妊娠[J]. 肝脏, 2018, 23(7):570-571.
- [14] SAROLI P C, SCHILSKY M L. Clinical practice guidelines in Wilson disease [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(Suppl 2):S65.
- [15] European Association For Study Of Liver. EA-SL clinical practice guidelines: Wilson's disease [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3):671-685.
- [16] 周香雪,何荣兴,蒲小勇,等. WD 携带者的临床特点及治疗策略[J]. 中华医学杂志,2019, 99(11):806-811.
- [17] TARNACKA B, SZESZKOWSKI W, BUETTNER J, et al. Heterozygous carriers for Wilson's disease: magnetic spectroscopy changes in the brain[J]. *Metab Brain Dis*, 2009, 24(3):463-468.

(收稿日期:2022-01-02 修回日期:2022-10-10)

(上接第 352 页)

- [10] GUPTA S, DONN S M. Continuous positive airway pressure: physiology and comparison of devices[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(3):204-211.
- [11] MINI G, RAY B R, ANAND R K, et al. Effect of driving pressure-guided positive end-expiratory pressure (PEEP) titration on postoperative lung atelectasis in adult patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized controlled trial[J]. *Surgery*, 2021, 170(1):277-283.
- [12] 贺慧为,杨春丽,陈志,等. 以驱动压为导向的镇静策略对机械通气患者预后影响的研究[J]. 中华危重病急救医学,2020,32(10):1217-1220.
- [13] MEZIDI M, PARRILLA F J, YONIS H, et al. Effects of positive end-expiratory pressure strategy in supine and prone position on lung and chest wall mechanics in acute respiratory distress syndrome [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):86-95.
- [14] 陶建平. 跨肺压-驱动压监测在急性呼吸窘迫综合征机械通气治疗中的临床应用[J]. 中国小儿急救医学,2020,27(4):264-267.
- [15] MARINI J J. Should we titrate positive end-expiratory pressure based on an end-expiratory transpulmonary pressure? [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(19):391-399.
- [16] 诸葛斯亮,骆雪萍. 驱动压导向机械通气用于治疗急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. 国际医药卫生导报,2020,26(21):3360-3364.

(收稿日期:2022-03-31 修回日期:2022-10-18)