

Wilson 病的肝移植治疗(附五例报告)

Liver transplantation for Wilson's disease: a report of 5 cases

邵卓, 杨广顺*

(第二军医大学东方肝胆外科医院胆道二科, 上海 200438)

[关键词] Wilson 病; 肝移植; 活体肝移植

[中图分类号] R 657.3 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2007)10-1159-02

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种常染色体隐性遗传病,发病率约 1:30 000 左右^[1],于 1912 年首次由 Wilson 报道,故又被称为 Wilson 病(WD)。该病发病年龄一般为 12 岁左右,主要特征为铜代谢障碍导致的体内铜蓄积,从而引起患者原因不明的肝硬化以及相关的神、精神症状,不经治疗病死率可达 100%^[2]。自 2002 年 10 月至 2005 年 2 月间,本科共收治 5 例 WD 患者,均予肝移植手术治疗,取得一定疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 5 例 WD 患者,男 3 例,女 2 例;年龄 12~33(20.8±9.3)岁。3 例患者乙肝表面抗原阳性,2 例为阴性。

1.2 临床表现 1 例患者因腹胀、双下肢水肿等肝病症状入院,另 4 例患者除肝病症状外,还同时合并有震颤、言语不利、行动困难及行为异常等神经、精神症状。2 例女性患者无口服避孕药史。病程 2 个月至 4 年。本次入院前,除 1 例病程 2 个月的患者外,其余 4 例患者均口服药物治疗,其中 3 例患者口服青霉胺片(上海信谊药业)0.5 g/d,另 1 例患者口服葡萄糖酸锌口服液(安徽珠峰生物科技)30 ml/d。5 例患者术前眼科检查均发现 Kayser-Fleischer 环。

1.3 辅助检查 5 例患者术前 Child-Pugh 分级均为 B 级。

所有患者术前血清铜蓝蛋白及血铜水平均低于正常范围。术前所有患者均接受 B 超、CT 及 MRI 等影像学检查并提示肝硬化,脾大。其中 3 例患者头部 MRI 提示阳性病变,考虑为豆状核变性,另 2 例患者则未见明显异常。

2 结果

2.1 手术情况 5 例患者中 3 例患者接受原位肝移植术(OLT),2 例患者接受活体肝移植术(LRLT)。手术时间 360~730 min,平均(530.0±158.4)min;无肝期时间 58~107 min,平均(87.8±19.3)min;术中输血量 1 600~3 600 ml,平均(2 760.0±740.3)ml。术后所有患者病理组织学检测均确诊为肝豆状核变性,肝硬化。

2.2 术后治疗 术后所有患者均接受正规抗排斥治疗,3 例患者抗排斥治疗方案为他克莫司+甲泼尼龙,另 2 例患者使用他克莫司+霉酚酸酯+甲泼尼龙方案。1 例(例 5)接受活体肝移植的患者术后 1 个月因供肝急性脂肪变性而死亡,1 例患者发生轻度急性排斥反应并治愈,其余患者均恢复良好。4 例存活患者在重症监护病房滞留 7~12 d 后均转至普通病房,术后住院时间 21~29 d,平均(25±4.3)d。4 例患者出院后均定期复查肝功能及血清铜蓝蛋白、血铜水平。患者肝移植术中及术后详细情况见表 1。

表 1 患者肝移植术中及术后详细情况

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5
手术方式	LRLT	OLT	OLT	OLT	LRLT
供肝/受体	0.26/30=0.87%	—	—	—	0.27/28=0.9%
手术时间(t/min)	660	420	360	480	730
无肝期(t/min)	102	83	58	89	107
输血量(V/ml)	1 600	3 000	3 000	2 600	3 600
术后住院天数(t/d)	29	20	21	29	26
术后随访时间(t/月)	36	31	21	49	1
抗排斥方案	FK506+MMF+MP	FK506+MP	FK506+MMF+MP	FK506+MP	FK506+MP

FK506:他克莫司;MMF:霉酚酸酯;MP:甲泼尼龙

2.3 术后随访 除例 5 因供肝急性脂肪变性于术后 1 个月死亡外,其余 4 例患者均存活至今且肝功能情况良好,随访期 21~49(34.25±11.6)个月。所有患者术后 1 个月血清铜

[作者简介] 邵卓,硕士生。

* Corresponding author. E-mail:gs-yang00@yhao.com

蓝蛋白水平和血铜水平均升至正常。存活的3例术前有神经症状的患者中,1例13岁男性患者肢体肿痛、运动不能症状完全消失,1例18岁男性患者术后肢体间歇性肿痛,构音障碍等症状也完全消失,另1例33岁女性患者的震颤症状自术后7个月左右开始逐渐好转,但至今仍有手抖等轻微的后遗症。所有患者术后12个月内K-F环均消失。

3 讨论

WD的治疗主要包括内科药物治疗与外科肝移植治疗两种方法,但由于药物治疗并不能完全治愈WD,只能暂时控制症状,而肝移植由于其具有彻底性、有效性等特点,越来越受到临床医师及科研工作者的关注。目前通常使用的WD肝移植治疗术式包括辅助肝移植,活体肝移植和经典原位肝移植,均能有效缓解WD患者的病情。

本组5例患者中,2例接受LRLT的患者术后的恢复情况各有差异,1例使用父亲左半肝带肝中静脉供肝的患者术后死于急性脂肪变性;另1例使用母亲右半肝不带肝中静脉供肝的患者则恢复良好,目前每日他克莫司的服用剂量仅为0.5 mg。这一方面说明术前供肝质量的筛选对于活体肝移植手术的成败至关重要,另一方面也体现出活体肝移植可能在术后抗排斥方面具有巨大的优越性。此外,由于WD患者为常染色体纯合子突变基因携带者,在使用活体供肝尤其是在使用来自父母的供体肝脏时尤其应当注意,后者实际上为杂合子突变型基因携带者,尽管目前还没有接受活体肝移植术后WD复发的报道,但已有学者指出,接受LRLT的WD患者术后的血清铜蓝蛋白和血铜水平并不能完全恢复至正常人水平很可能与此有关^[3],因此术前必须考虑到供肝的基因问题,在有条件的情况下进行基因检测。另外3例接受改良背驮式原位肝移植的患者术后恢复情况均良好,其中1例患者术后1个月因轻度急性排斥反应而接受大剂量激素冲击疗法并得到治愈。采用改良背驮式肝移植的优点在于能缩短肝脏无肝期时间,简化手术操作,从而最大限度地减轻术中无肝期对肾脏的损伤,减少术后肾衰竭发生的可能性^[4]。

目前,国际上对于WD接受OLT治疗的时机尚存在争议,一般认为,发生急性或亚急性肝功能衰竭以及慢性肝病终末期的WD是OLT的绝对适应证,而出现神经病学症状

但肝功能正常的WD患者并没有接受OLT的迫切性。但同时,越来越多的学者开始支持,对于WD患者,神经病学症状应当置于与肝功能失代偿程度相同的地位,即对于有明显神经病学症状而无明显肝功能异常的患者也应当考虑接受肝移植治疗^[5-7]。在本次研究中,患者接受肝移植治疗时机的选择为出现肝功能不全和(或)精神神经症状。通过长期随访,我们发现,存活的3例有明显的神经症状的患者中,1例病程22个月的患者在接受LRLT后,神经病学症状已完全消失,日常生活已完全不受影响,目前正常上学,成绩中上;另1例18岁男性患者病程较短,术前头部MRI未见异常,术后2个月肢体肿痛、构音困难等神经病学症状完全消失。另1例病程4年的中年女性患者震颤、运动不能症状明显好转,生活基本能够自理,但仍伴有轻微的类帕金森症状。通过对这3例患者的头部MRI进行对比发现,病程短的患者大脑异常改变在随访期基本消失,而病程较长的患者术前大脑铜顺磁样改变与随访期相比相差不大。这提示即使症状消失,WD对大脑造成的损害很可能是不可逆的。因此,结合此前国内外的相关报道,我们倾向于WD患者,特别是年轻患者,在出现精神神经症状后尽快接受早期肝移植治疗也许更为有效。

【参考文献】

- [1] Dhawan A, Ferenci P, Geubel A, et al. Genes and metals: a deadly combination[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2005, 68: 26-32.
- [2] Hoogenraad T U, Van Hattum J. Unithiol in Wilson's disease [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 290: 1213.
- [3] Bellary S, Hassanein T, Van Thiel D H. Liver transplantation for Wilson's disease[J]. *J Hepatol*, 1995, 23: 373-381.
- [4] 吴存造, 虞冠锋, 张启瑜, 等. 改良背驮式肝移植治疗 Wilson 病 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2005, 17: 153-154.
- [5] Schumacher G, Platz K P, Mueller A R, et al. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33: 1518-1519.
- [6] Geissler I, Heinemann K, Rohm S, et al. Liver transplantation for hepatic and neurological Wilson's disease[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35: 1445-1446.
- [7] Wang X H, Cheng F, Zhang F, et al. Living-related liver transplantation for Wilson's disease[J]. *Transpl Int*, 2005, 18: 651-656.

【收稿日期】 2007-03-09

【修回日期】 2007-08-20

【本文编辑】 贾泽军