

儿童肝豆状核变性临床及病理分析

龙梅, 朱莉, 梁丽

(贵阳市儿童医院 儿内科, 贵州 贵阳 550003)

[摘要] 目的: 分析肝豆状核变性(Wilson)患者临床发病特征与肝脏病理损伤的相关性, 为指导治疗及判定预后提供依据。方法: 20例肝豆状核变性患者, 采用自行设计制作的简易带套肝穿活检针进行1 s肝穿刺活检术取肝组织活检, 分析临床表现、ALT及AST与肝脏病理结果的相关性。结果: 20例患者均有肝功能异常(100%), 其中伴黄疸3例(15%); 20例患者以消化道症状为首发症状, ALT和AST升高程度与肝脏病理表现不相符。结论: Wilson在儿童时期症状较隐匿, 肝脏病理学改变程度较临床表现严重。

[关键词] 儿童; 肝豆状核变性; 病理学

[中图分类号] R575.24 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-2707(2012)06-0678-02

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称Wilson病, 由Wilson首先报道和描述, 是一种遗传性铜代谢障碍所致的肝硬化和以基底节为主的脑部变性疾病。Wilson病临床上表现为进行性加重的锥体外系症状、肝硬化、精神症状、肾功能损害及角膜色素K-F环^[1]。此病患者由于P型铜转运ATP酶缺陷, 造成肝细胞不能将铜转运到Golgi体合成铜蓝蛋白, 过量铜在肝细胞聚集造成肝细胞坏死, 其所含的铜进入血液, 然后沉积在脑、肾、角膜等肝外组织而致病。儿童Wilson病的临床表现多种多样, 本研究对20例儿童Wilson病的临床表现、转氨酶及肝脏活组织穿刺的病理表现进行对比研究, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2006年1月~2009年12月确诊的Wilson病患者20例, 男12例, 女8例; 年龄4~16岁, 平均8岁。病程2 d~2年, 住院最长29 d, 平均住院17 d。

1.2 诊断标准 根据临床表现、铜蓝蛋白降低和铜代谢异常, 参照文献^[2]诊断。(1)临床为不明原因的肝病表现;(2)铜蓝蛋白<200 mg/L;(3)K-F环阳性;(4)尿铜>100 μg/d;(5)驱铜试验>1 500 μg/d;(6)头部影像学检查阳性。6项指标中, 4项或4项以上符合即可确诊; 若铜蓝蛋白低于150 mg/L, 但(1)和(3)项阳性亦可确诊; 若铜蓝蛋白高于150 mg/L, 但(1)和(6)项阳性仍可确诊。按2000年病毒性肝炎防治方案^[3]规定肝脏病

理炎症分级及纤维化分期判断肝脏病理改变。

1.3 研究方法 根据肝豆状核变性患者临床资料, 采用自行设计制作的简易带套肝穿活检针为20例患者进行1秒钟肝穿刺活检术^[4], 分析临床表现与肝脏病理结果的相关性。

2 结果

2.1 临床特点 20例肝豆状核变性患者均以肝功能异常及相关的临床表现为首发, 不伴有神经系统损害的症状和体征, 铜蓝蛋白及铜氧化物吸光度均阳性, 头颅CT及眼角膜检查均未见异常。以消化道症状为首发4例, 表现为恶心、呕吐、腹胀、黄疸; 肝大5例, 4例(20%)出现凝血功能异常(凝血酶原活动度, PA<60%); 2例(10%)发生肝衰竭, PA<40%, 低蛋白血症, 中等量腹水(其中1例曾确诊为Wilson未正规排铜治疗); 肾脏损害2例(10%), 表现为血尿、蛋白尿; 合并血液系统损害3例(15%), 表现为正色素、正细胞性的贫血。

2.2 辅助检查 20例患者血清铜蓝蛋白及铜氧化物吸光度均降低。腹部B超示肝实质弥漫性病变12例(54%), 5例肝硬化、脾大(25%), 3例(15%)未见异常。

2.3 肝脏活组织检查 20例患者1 s肝穿刺显示肝脏炎症改变, 轻度汇管区炎症(G1~2级)15例(75%), 中度汇管区炎症(G3级)5例(25%), 汇管区轻度纤维化(S1)2例(10%), 汇管区轻度纤维化、纤维间隔形成(S2)5例(25%), 平均年龄6岁; 早期肝硬化, 纤维间隔形成伴小叶结构紊乱

(S3)8 例(40%),平均年龄 10 岁;肝硬化,假小叶形成(S4)5 例(25%),平均年龄 14 岁。

2.4 临床特点与肝活检的相关性 Wilson 病患儿临床表现缺乏特异性,常以消化道症状为首发症状,肝脏病理检查主要以汇管区纤维化程度较重,与转氨酶升高程度不相符,其发病年龄越大,肝脏受损程度越重。见表 1。

表 1 Wilson 患者血清 ALT、AST 与肝活检

Tab.1 ALT and AST serum levels and liver biopsy of Wilson patients

年龄(岁)	ALT (U/L)	AST (U/L)	汇管区纤维化 (n)
4~8(平均 6)	110~205	89~175	S1(2) S2(5)
8~12(平均 8)	78~112	48~55	S3(8)
12~16(平均 14)	35~77	24~57	S4(5)

注:S1 为轻度纤维化,S2 为轻度纤维化+纤维间隔形成,S3 为早期肝硬化,S4 为肝硬化+假小叶形成。

2.5 治疗及转归 20 例患者均口服青霉胺、二巯基丁二酸胶囊、硫酸锌、维生素 B6,辅以低铜饮食及保肝治疗。1 例因未正规服药发展为肝硬化,之后行肝移植术。根据转氨酶、胆碱酯酶、白蛋白、凝血酶原活动度检查判断:病情明显好转 7 例,有改善 12 例,无变化 1 例。住院最长 29 d,平均住院 17 d,发病年龄小及病程短的患儿血转氨酶下降较快。

3 讨论

Wilson 是一种以铜代谢障碍为特征的常染色体隐性遗传病,发病率 1:5 万~1:10 万,致病基因位于 13q14.3^[5]。Wilson 病因为体内过多的铜沉积于肝、脑、肾、角膜等部位,导致不同程度的肝损害、角膜色素环、精神症状及肾损害等。Wilson 发病年龄和临床症状差异较大,肝脏内铜的沉积虽然在婴儿期即开始,但临床症状很少在 6 岁以前出现,绝大部分病例在 6~50 岁之间发病,20 岁以后发病者则神经精神症状明显,同时伴有肝损害,而在儿童时期发病常以肝病变为首发症状,血清铜蓝蛋白含量低下、尿铜明显增高为其特点,一般无 K-

F 环,但由于本病的早期症状较隐匿,容易延误治疗,一旦发现相应临床症状,大多数患者已经发展为肝硬化或早期肝硬化,预后不佳。

本组资料中,20 例 Wilson 患者肝脏病理检查其特征改变表现为汇管区不同程度的肝纤维化,且纤维化程度相当严重,跟临床表现不相符。本组 8 例 Wilson 患者出现早期肝硬化改变,5 例出现肝硬化,肝脏纤维化程度与年龄呈正相关,故早期诊断及干预非常重要。1 例患者因治疗不规范甚至自行停用排铜药物,以急性肝衰竭再次入院,最终行肝移植手术,提示本病必须终身规范用药。

Wilson 临床表现多样,但儿童时期以肝脏损害为主要表现,对于仅有肝功能异常的患儿,在排除病毒感染后,要警惕肝豆状核变性的可能,特别是有肝豆状核变性家族史的患儿,应予以高度重视,尽早给予铜蓝蛋白检查以及肝穿刺病理活组织检查,早期诊断,早期排铜治疗,减少肝脏损伤程度,对于改善预后有重要的意义,否则容易延误治疗,最终出现肝硬化、肝衰竭。临床医师应充分认识该病,结合相关辅助检查手段,及时准确诊断,早期治疗,以减缓其发展,改善预后。

4 参考文献

[1] 刘卉,曹祥梦,燕奎华,等.恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床分析[J].实用临床医药杂志,2011(17):113-115.

[2] Gow PJ, Smallwood RA, Angus Pw, et al. Diagnosis of wilson's dedisease;an experience ever three decades[J]. Gut,2000(46):415-419.

[3] 中华传染病寄生虫病学分会,肝脏病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000(6):324-329.

[4] 张鸿飞,杨晓晋,朱世殊,等.1020 例小儿肝穿刺组织病理学与临床的研究[J].中华儿科杂志,2002(3):131-134.

[5] 徐评议,梁秀龄,马少春,等.肝豆状核变性分子生物学研究[J].中山医科大学学报,2001(1):1-4.

(2012-08-17 收稿,2012-10-11 修回)

编辑:张丽君