

以肝功能衰竭合并溶血性贫血发病的儿童肝豆状核变性13例临床特点

王丽旻, 张敏, 董漪, 甘雨, 陈大为, 王福川, 闫建国, 朱世殊 (解放军总医院第五医学中心 青少年肝病诊疗与研究中心, 北京 100094)

摘要: 儿童肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 以肝功能衰竭合并溶血性贫血发病的临床表现不典型, 需通过各项检查综合判断。肝豆状核变性进展快, 预后差, 需积极联系肝移植。本文对13例以肝功能衰竭合并溶血性贫血发病的肝豆状核变性儿童患者的临床特点进行分析。

关键词: 儿童; 肝豆状核变性; 肝功能衰竭; 溶血; 临床特征; 预后

Clinical characteristics of 13 children of hepatolenticular degeneration with liver failure complicated with hemolytic anemia as symptoms

WANG Li-min, ZHANG Min, DONG Yi, GAN Yu, CHEN Da-wei, WANG Fu-chuan, YAN Jian-guo, ZHU Shi-shu (Pediatric Liver Diseases Therapy and Research Center, Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract: Hepatolenticular degeneration (HLD) in children expressed as liver failure complicated with hemolytic anemia is often atypical in clinical manifestations. The etiological diagnosis of HLD requires comprehensive judgment of various examinations. However, the disease progresses rapidly and the prognosis is poor. Liver transplantation should be considered actively. Clinical characteristics of 13 children with hepatolenticular degeneration expressed as liver failure complicated with hemolytic anemia were analyzed in this article.

Key words: Children; Hepatolenticular degeneration; Liver failure; Hemolysis; Clinical characteristics; Prognosis

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称Wilson病 (WD), 是一种常染色体隐性遗传疾病, WD基因突变可引起过多的铜在肝脏和其他器官中蓄积。患者通常在5~40岁出现症状, 仅少数患者表现为肝功能衰竭合并溶血性贫血, 若未及时行肝移植, 患者常死于肝功能衰竭^[1]。本文对解放军总医院第五医学中心 (原解放军302医院) 青少年肝病诊疗与研究中心近12年诊断为以肝功能衰竭合并溶血性贫血发病的13例儿童肝豆状核变性患者临床特征及预后进行分析。

1 临床资料

1.1 一般资料 2005年1月至2016年12月确诊的肝功能衰竭合并溶血性贫血的13例WD儿童患者中男性5例, 女性8例; 年龄5.18~16岁, 中位年龄9.42岁。其中1例既往诊断为WD, 自行停用青

霉素、硫酸锌10个月后发病; 1例因进食过量海产品而发病, 其他起病无诱因。所有患者中仅1例患者的弟弟患病, 其余12例无家族史。肝功能衰竭和肝豆状核变性的诊断符合相关标准^[2,3]。

1.2 临床表现 13例患者均以眼黄、尿黄发病, 病程中均有中度发热。1例患者发病同时有腹胀。患者均全身重度黄染、贫血貌; 肝掌阳性者8例, 皮肤黝黑者10例, 脾大9例, 肝大2例, 移动性浊音阳性6例, 下肢水肿4例。7例合并肝性脑病, 其中2例还合并消化道出血; 另外2例合并腹腔感染。

1.3 实验室检查 所有患者总胆红素 (total bilirubin, TBil)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、INR及网织红细胞百分比高于正常值, 铜蓝蛋白和血红蛋白 (hemoglobin, HGB) 低于正常值 (见表1)。甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎及戊型肝炎病原学检查均为阴性, 自身免疫性肝病抗体阴性, CMV IgM、EBV IgM、CMV DNA、EBV DNA均阴性, 血串联质谱及尿气相

色谱质谱联用检查均正常。7例行酸溶血试验和Coomb试验,结果均为阴性。12例患者24 h尿铜水平为335.6 ~ 3275 μg 。13例患者腹部超声均提示肝硬化、脾大,其中9例胆囊多发结石。行头颅CT检查的7例患者均未见异常。12例行眼KF环检查,结果均为阳性。既往已确诊的1例患者(例1)此次发病未行24 h尿铜及眼KF检查,该患者2年前铜蓝蛋白显著降低(10 mg/dl),眼KF阳性,肝脏病理见肝细胞胞浆大量铜颗粒沉积,已明确诊断。7例患者尸检示肝硬化、肝细胞胞浆见大量铜颗粒沉积。13例患者(ALP/正常值)/(TBil/正常值)均 < 4 (0.01 ~ 1.1),同时AST/ALT > 2.2 (2.3 ~ 21.2)。以经Dhawan校正后的Wilson预后指数

进行评分^[3],均 > 11 分。4例行基因检查的患者均表现为杂合突变,例2为1140、952、992的3个位点复合杂合突变,例4为935、778的2个位点复合杂合突变,例6为2755、2333、2310的3个位点复合杂合突变,例9为778位点的杂合突变。13例患者除1例既往明确诊断外,余12例发病至明确诊断为肝豆状核变性的时间为2 ~ 16周。

1.4 治疗和预后 13例患者均给予血浆、白蛋白、降酶保肝和维生素K₁治疗,9例加用硫酸锌(例3、4、9联合青霉胺)排铜治疗,其中4例加用激素及血浆置换(例3、4、8、12),4例(例6、7、11、13)患者未行排铜治疗。依据总胆红素及INR的结果,13例患者均诊断为肝功能衰竭,其中9例病死,

表1 13例WD儿童患者的临床资料及预后

编号	性别	年龄(岁)	时间(周)	ALB(g/L)	TBil($\mu\text{mol/L}$)	INR	LDH(U/L)	HGB(g/L)
1	女	9.42	0	24	942.3	4.97	763	65
2	女	9.58	4	28	534.9	2.67	531	60
3	男	9	2	25	403	2.61	317	54
4	女	16	8	28	386.9	3.22	-	76
5	女	15	6	24	303	2.96	471	44
6	女	16	4	21	1043.8	4.77	1135	51
7	男	10	16	22	1070	2.79	626	52
8	女	7.5	4	21	306.4	3.36	245	82
9	女	8	6	16	885.5	2.81	267	52
10	男	6.5	8	20	335.7	3.01	330	72
11	男	6	8	18	734.5	3.51	351	81
12	女	12	10	21	504.3	2.87	251	88
13	男	5.18	9	18	437.5	3.21	336	59

编号	Ret(%)	CER(mg/dl)	KF环	24 h尿铜($\mu\text{g/L}$)	预后评分(分)	并发症	结局
1	22.09	150(10) ¹	未检测	未检测	16	肝性脑病	病死
2	18.2	150	阳性	1164	12	肝性脑病	出院(病死)
3	10.3	160(30) ²	阳性	1039	13	无	好转
4	13.48	200	阳性	824.4	13	腹水	肝移植
5	12.5	160	阳性	3275	15	腹水	出院(于其他医院行肝移植)
6	14.38	170	阳性	1161	16	肝性脑病、消化道出血	病死
7	24.6	190	阳性	1065	16	肝性脑病、消化道出血	病死(尸检)
8	16.7	150	阳性	1048	15	肝性脑病	出院(病死)
9	11.8	160	阳性	869	14	腹水	肝移植
10	8.9	180	阳性	651.8	14	肝性脑病、腹水	出院(病死)
11	11.6	160	阳性	605.7	15	肝性脑病	病死
12	6.66	190	阳性	630.6	15	感染	出院(病死)
13	9.46	150	阳性	335.6	15	感染	病死

注:时间指发病至明确诊断为肝豆状核变性的时间;CER:铜蓝蛋白(正常值250 ~ 600 mg/dl);¹150是本次住院检查结果,10是2年前第1次住院诊断为肝豆状核变性的结果;²160本该次住院的结果,30是其后2年随访的结果;预后评分:因评分指数AST正常上限为20 U/L,故本研究评分采用AST正常高值的倍数,即 $5 < \text{倍数} \leq 7.5$ 记1分, $7.5 < \text{倍数} \leq 15$ 记2分, $15 < \text{倍数} \leq 20$ 记3分,倍数 > 20 记4分

原因分别为肝功能衰竭合并肝性脑病(5例)、肝性脑病合并上消化道出血(2例)和感染(2例)。3例行肝移植的患者预后均良好。1例(例3)好转患者加用了激素及血浆置换,无并发症,并在发病后最短时间明确诊断并加用排铜药物。但另外3例(例4、8、12)血浆置换及激素治疗的患者中1例行肝移植(例4),2例因出现肝性脑病而放弃治疗(例8、12),自动出院后病故。好转出院的1例患者随访3年,长期用青霉胺和硫酸锌治疗,未再出现溶血和肝功能衰竭。

2 讨论

Korman等^[4]研究表明,急性肝功能衰竭患者中约4%病因为肝豆状核变性,朱世殊等^[5]研究表明,肝功能衰竭患儿中约13.22%(25/189)病因为肝豆状核变性。WD自然病程按年龄及病理改变可分为5期:肝铜蓄积期、铜饱和释放期/肝急性损伤期、脑铜蓄积期、神经精神期及终末期或治疗后缓解期^[6]。如能够在肝铜蓄积期确诊并开始排铜治疗,大多数患者预后良好^[7-11]。但若在铜饱和释放期/肝急性损伤期以肝功能衰竭发病,则预后极差,该期患者以5~10岁发病多见,女性多于男性,临床表现为急、慢性肝功能衰竭^[6],合并急性溶血性贫血及肾功能衰竭,具体机制尚未明确^[12],以此期发病的患者肝豆状核变性表现常不典型,不易确诊。激素、排铜药物及血浆等联合治疗有一定效果^[13],但多数患者可在数天至2个月内病死,如不进行肝移植,病死率几乎为100%^[8]。另有研究认为二巯基丙磺酸钠比青霉胺驱铜效果更佳^[14,15]。

本组13例患者除1例是既往确诊后自行停用排铜药物后发病外,其余12例均为首次发病。1例进食大量高铜食物后发病,余均无明显诱因;所有患者以黄疸发病,女性多于男性,均为学龄期儿童,与文献报道一致^[12]。患者入院时铜蓝蛋白均轻度下降,加之白蛋白水平同时降低,在发病时临床易误判断肝脏合成功能减低所致铜蓝蛋白下降,而血红蛋白降低、网织红细胞百分比及乳酸脱氢酶升高易误诊为肝炎或溶血性贫血。本组1例患者经内科治疗后好转,其后复查铜蓝蛋白逐渐降低至30 mg/dl,另1例既往诊断为肝豆状核变性,诊断时铜蓝蛋白10 mg/dl。铜蓝蛋白是一种急性时相反应蛋白,在肝功能衰竭合并溶血时可能因急性炎症反应而升高^[3],故其对以肝功能衰竭合并溶血发病的肝豆状核变性的诊断价值有所下降。本组12例首次发病的患者从发病至确诊的时间为2~16周,仅9例患者在诊断后有机会加用排铜药物,但4例患者因24 h尿铜未及时回报结果,在病死

或放弃治疗出院后才明确诊断。

暴发性肝豆状核变性常在肝硬化基础上出现急性肝功能损伤,AST显著升高,碱性磷酸酶无明显升高,说明铜中毒引起的肝功能损伤以肝细胞为主^[16]。本组13例患者表现为肝功能衰竭,ALP/TBil < 4倍AST/ALT > 2.2,与文献报道的该比值特异度和灵敏度为100%一致^[17,18],可见该比值可作为肝豆状核变性以肝功能衰竭发病患者病因诊断的依据。本组患者眼KF环均阳性,24 h尿铜均显著高于正常值,故均明确诊断为WD,但因这两项检查患者配合且较耗时,为第一时间诊断带来困难。另外本组儿童9例合并胆囊多发结石,考虑胆囊结石与既往反复轻度溶血有关,因此儿童如发现胆囊结石合并肝功能异常需警惕本病。另外4例患者行基因检测,均为杂合突变,且变异位点均不同,可能与检测例数较少有关。

依据血TBil、AST、白蛋白、INR和白细胞五项指标制定的WD预后评分系统,认为评分≥11分者若不行肝移植则病死率较高^[19-22]。13例患者评分均>11分,除1例评分为12分经治疗好转外,余3例行肝移植,9例均因肝功能衰竭合并肝性脑病、上消化道出现及感染而病死,与文献报道一致^[23]。有研究采用激素、驱铜及血浆置换等方法综合治疗4例患者,其中3例好转^[23-25],但文献中患者均无其他严重并发症。本组亦有1例患者经血浆置换及激素、联合排铜治疗后好转,该患者无并发症,且在最短时间内明确诊断并加用排铜治疗,另外4例有并发症的患者采用同样治疗方法的效果不佳。可见肝功能衰竭并发症是影响预后的重要因素,应积极预防及处理,及时排铜治疗,而血浆置换及激素是否有效仍需进一步研究。

由此可见,儿童以肝功能衰竭合并溶血发病,如ALP/TBil < 4倍AST/ALT > 2.2,需考虑肝豆状核变性,除铜蓝蛋白外,眼KF环、24 h尿铜诊断价值也较高;一旦明确诊断需及时排铜并预防处理并发症,积极联系肝移植。血浆置换及激素治疗对此类患者的有效性有待进一步验证。

参考文献

- [1] 田沂,龚国忠,杨旭.暴发型肝豆状核变性的治疗及预后分析[J].中南大学学报(医学版),2011,36(11):1111-1114.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].中华临床感染病杂志,2012,5(6):321-327.
- [3] European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease[J]. J Hepatol,2012,56(3):671-685.
- [4] Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Screening for Wilson disease

- in acute liver failure: A comparison of currently available diagnostic tests[J]. *Hepatology*,2008,48(4):1167-1174.
- [5] 朱世殊,董漪,张鸿飞,等. 儿童肝衰竭185例病因及转归多因素分析[J]. *中国实用儿科杂志*,2014,29(3):205-208.
- [6] 喻绪恩,胡文彬,杨任民,等. Wilson病的病程与预后[J]. *中华神经科杂志*,2012,45(6):432-433.
- [7] Boga S, Ala A, Schilsky ML. Hepatic features of Wilson disease[J]. *Handb Clin Neurol*,2017,142:91-99.
- [8] Roberts EA, Socha P. Wilson disease in children[J]. *Handb Clin Neurol*,2017,142:141-156.
- [9] Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2018,66(2):334-344.
- [10] Czlonkowska A, Litwin T, Karlinski M, et al. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease[J]. *Eur J Neurol*,2014,21(4):599-606.
- [11] Ranucci G, Di Dato F, Leone F, et al. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa in Wilson's disease: is useful switching to zinc?[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2017,64(3):e72-e73.
- [12] 郝良纯,王弘,王秀丽,等. 以急性溶血性贫血及暴发性肝功能衰竭为首表现的儿童肝豆状核变性临床分析[J]. *中国小儿急救医学*,2009,16(8):369-372.
- [13] Verma N, Pai G, Hari P. Plasma exchange for hemolytic crisis and acute liver failure in Wilson disease[J]. *Indian J Pediatr*, 2014,81(5):498-500.
- [14] 李慎杰,张苓,钟萍,等. 以急性肝衰竭和溶血为特征的肝豆状核变性11例[J]. *重庆医学*,2016,45(10):1438-1439.
- [15] 王文虎,吴国栋,熊昌清,等. 暴发性肝豆状核变性合并溶血性尿毒综合征1例[J]. *肝脏*,2013,18(12):864.
- [16] 田沂,杨旭,将永芳,等. 4例暴发型肝豆状核变性患者的临床特点及其治疗[J]. *中华肝脏病杂志*,2010,18(9):717-718.
- [17] 曹海霞,范建高. 特殊人群肝豆状核变性诊治进展[J]. *实用肝脏病杂志*,2015,18(1):89-92.
- [18] 曹海霞,陈源文,范建高. 结合临床实践解读肝豆状核变性诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,22(8):570-572.
- [19] Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2005,11(4):441-448.
- [20] Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France[J]. *J Hepatol*,2014,60(3):579-589.
- [21] Fischer RT, Soltys KA, Squires RH Jr, et al. Prognostic scoring indices in Wilson disease: a case series and cautionary tale[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2011,52(4):466-469.
- [22] Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults[J]. *Clin Transplant*,2011,25(1):E52-E60.
- [23] Rustom N, Bost M, Cour-Andlauer F, et al. Effect of molecular adsorbents recirculating system treatment in children with acute liver failure caused by Wilson disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2014,58(2):160-164.
- [24] Verma N, Pai G, Hari P, et al. Plasma exchange for hemolytic crisis and acute liver failure in Wilson disease[J]. *Indian J Pediatr*, 2014,81(5):498-500.
- [25] Nagata Y, Uto H, Hasuiki S, et al. Bridging use of plasma exchange and continuous hemodiafiltration before living donor liver transplantation in fulminant Wilson's disease[J]. *Intern Med*,2003,42(10):967-970.

收稿日期: 2018-10-18

王丽旻,张敏,董漪,等. 以肝功能衰竭合并溶血性贫血发病的儿童肝豆状核变性13例临床特点[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(2):85-88.