

· 病例报告 ·

肝豆状核变性肝移植术后一例

杨广娥 胡纪源 韩永升

【关键词】 肝豆状核变性; 肝移植; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.05.021

患者 女性, 17 岁。主因渐进性言语不清、手颤抖、动作笨拙 6 年余, 于 2009 年 5 月 19 日入院。患者于 2003 年 8 月无明显诱因出现流涎、言语不清、手颤抖及动作笨拙等症状与体征, 情绪紧张时明显加重, 安静状态时减轻, 睡眠时完全消失, 影响日常生活。当地医院诊断为“肝豆状核变性”, 未予治疗; 同年 10 月就诊于其他医院明确诊断为“肝豆状核变性”, 建议施行肝移植术, 遂口服青霉胺 0.25 g, 3 次/d, 等待肝移植手术, 服药后上述症状与体征略缓解。2004 年 12 月接受左侧肝脏同种异体移植术(尸体供肝), 手术后应用免疫抑制剂他克莫司(具体剂量不详)并停服青霉胺, 手术后数月内临床症状与体征进一步改善, 2005 年 7 月出院, 9 月复学。此后常因“感冒、发热”而停课, 2008 年 12 月再次出现发热症状, 同时伴双侧下肢不自主抖动、兴奋躁动和腹水, 再次入住接受肝移植术的医院。实验室检查: 血清白蛋白低于正常水平(患者家属口诉, 未见报告单), 给予对症治疗, 病情好转, 腹水消失, 住院 38 d 出院, 继续服用他克莫司, 剂量减为早 0.50 mg, 晚 1.00 mg, 同时予青霉胺 0.25 g 口服, 3 次/d, 青霉胺应用第 5 天因出现皮疹及皮肤瘙痒等药物过敏反应而停用。随后言语不清、手颤抖等症状逐渐加重, 于 2009 年 5 月入我院。患者既往身体健康, 否认有特殊疾病史及青霉胺以外药物过敏史。出生后按时接种疫苗, 无不良嗜好。14 岁初潮, 经期、经量正常, 周期 1~5 个月, 无痛经, 未婚、未育。患者为独女, 父母非近亲婚配, 否认家族中有类似疾病。

入院后体格检查 体型消瘦, 表情呆板, 构音障碍, 声音低平, 自主言语少。角膜 K-F 环检查呈强阳性(+++)。胸壁正中及腹部见“人”字形陈旧手术疤痕, 3 支分支各长 10 cm, 胸廓右侧高于左侧, 腹部平软, 肝、脾肋下未及, 移动性浊音阴性。四肢肌力正常, 肌张力呈轻度铅管样增高; 腱反射正常; 双侧 Babinski 征阳性; 双侧上肢细小姿位性震颤; 行走步态正常。

入院后辅助检查 (1) 实验室检查: 4 次尿常规检查尿隐血强阳性(+++), 尿蛋白阳性, 红细胞阳性(+~++/高倍视

野)。血常规检查白细胞计数 $3.80 \times 10^9/L$ [$(4 \sim 10) \times 10^9/L$], 血小板计数 $85 \times 10^9/L$ [$(100 \sim 300) \times 10^9/L$]。肝、肾功能均于正常值范围。多次复查血清电解质无明显异常, 偶有血清钾离子降低为 3.20 mmol/L ($3.50 \sim 5.30$ mmol/L)。血清铜离子 6.60 $\mu\text{mol/L}$ ($12.60 \sim 24.40$ $\mu\text{mol/L}$), 铜氧化酶 0.09 光密度 (OD, > 0.20 OD), 铜蓝蛋白 62.60 mg/L ($200 \sim 420$ mg/L), 治疗前尿铜 5.23 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (< 1.60 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$)。(2) 影像学检查: 腹部 B 超检查肝脏回声粗糙, 双侧肾皮质回声增强, 皮、髓质分界不清, 腹水征阴性。头部 MRI 检查显示双侧尾状核、壳核和丘脑呈对称性片状长 T_1 、长 T_2 信号, 边界清晰, 无占位性改变, 脑室系统正常。临床诊断: 肝豆状核变性。

治疗经过 患者入院后即给予二巯基丙磺酸钠 1.00 g 静脉滴注, 每 8 天为一疗程, 连续治疗 8 个疗程, 其间尿铜水平最高达 42.42 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$, 第 2 疗程中曾出现二巯基丙磺酸钠过敏反应, 经地塞米松抗过敏治疗后症状改善。住院期间有症状波动, 主要表现为双足不自主屈、伸动作, 行走步态慌张并欠稳准, 双手颤抖略有加重。共住院 66 d, 症状与体征较入院时略加重, 不能自己进食, 独立行走不稳, 尿铜为 9.71 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$, 建议出院。出院后继续坚持驱铜治疗, 口服二巯基丁二酸 0.75 g, 2 次/d; 葡萄糖酸锌 0.56 g, 3 次/d; 中药制剂肝豆片 1.35 g, 3 次/d。出院 3 个月后构音障碍、动作迟缓及行走不稳等症状与体征明显改善, 食欲改善, 体质增强, 精神平稳, 无反复发热, 无腹水。其母自行将他克莫司剂量减至 0.50 mg, 早晚口服。2010 年 5 月患者第 2 次入我院巩固驱铜治疗, 症状明显改善, 距首次住院出院间隔 10 个月。入院后体格检查: 无明显构音障碍, 语言交流增加, 手颤抖和足部屈、伸动作消失, 动作迟缓改善; 四肢肌力、肌张力和腱反射均正常, 病理征未引出; 腹部平软, 腹水征阴性, 双侧下肢无浮肿; 其余体征同首次入院。相关实验室检查显示血、尿常规均于正常值范围, 血清铜离子 1.73 $\mu\text{mol/L}$, 铜氧化酶 0.02 OD, 铜蓝蛋白 45.50 mg/L, 尿铜 10~20 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ 。腹部 B 超检查右肝同前, 左肝上下径为 23 mm, 较一年前略缩小, 其余检查结果与首次入院相似。其母认为患者自体左肝被切除, 仅存右肝, 完全依靠右肝难以维持正常肝功能, 移植肝脏可能具有部分合成和代谢功能, 因此继续接受他克莫司治疗, 0.50 mg, 早晚口服。

作者单位: 230031 合肥, 安徽中医学院神经病学研究所附属医院神经内科

通信作者: 杨广娥 (Email: guangyang@163.com)

讨 论

肝豆状核变性(HLD)为少数可以治疗的神经系统遗传性疾病,经过内科药物治疗,轻症患者可以完全消除症状而恢复学习及工作^[1,2];大部分肝脑症状明显者可获得临床症状显著改善,不影响寿命、婚姻及日常生活。近年来,国内除王学浩等^[3]采用肝移植术治疗肝豆状核变性患者 32 例,鲜见大样本多中心长期随访肝移植术后转归的报道。北美多所肝移植中心临床观察结果显示,461 例接受肝移植术治疗的患者,手术后 1、3 和 5 年生存率分别为 93%、90% 和 88%,生存者中移植术后第 1、3 和 5 年分别有 7%、10% 和 13% 的患者罹患糖尿病^[4]。Karie-Guigues 等^[5]对 1508 例 18 岁以上施行肝移植术患者的肾功能进行分析,发现手术后近期和远期慢性肾脏疾病患病率极高。一项关于 798 例肝移植术患者的 12 年随访结果显示,新生恶性肿瘤可影响 22% 肝移植患者,与相同器官肿瘤的非肝移植者相比,肝移植患者预后不良,较快进入晚期^[6]。通过以上大样本临床随访试验可以发现,肝移植术后的急慢性并发症可影响肝外器官的功能状况。移植肝脏是否成活直接影响患者预后,而且移植手术成功并不单纯取决于移植存活率,长期应用免疫抑制剂的毒性作用亦是影响患者生存质量的重要因素。该例患者移植肝脏存活不良,导致其体内铜离子沉积,进一步加重自体右肝的损害,临床表现为腹水、神经系统症状渐进性加重,长期服用免疫抑制剂,患者体质下降,反复发热,影响日常生活与活动。因此,对于肝豆状核变性患者在制订治疗方案时,应慎重选择肝移植术,对存在暴发性肝功能衰竭、慢性进展性肝病终末期或严重的神经精神症状,以及对内科药物治疗无

好转趋势的患者方建议接受肝移植术。手术方式的选择建议采取部分肝移植,这样在移植肝脏不能存活的情况下患者有继续接受药物治疗的机会。对于已经接受肝移植术治疗的患者,手术后除了应常规接受移植肝脏存活状况的特定检测外,还应长期进行血清铜离子和尿铜监测,如果移植肝脏功能良好,且患者血清铜离子及尿铜指标均在正常值范围,基本无需驱铜药物治疗,症状可以逐渐改善;但若血清铜氧化酶水平明显低于正常值范围,而且尿铜水平明显升高,则提示移植肝脏功能不良,手术后体内铜离子代谢未得到改善,应尽早接受药物驱铜治疗。

参 考 文 献

- [1] 梁秀龄. 肝豆状核变性诊断与治疗中需注意的问题. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7:4-8.
- [2] 梁秀龄. 解读《肝豆状核变性的诊断上治疗指南》. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:212-215.
- [3] 王学浩, 张峰, 李相成, 等. 亲属活体部分肝移植治疗肝豆状核变性的临床研究. 中华医学杂志, 2006, 86:3290-3293.
- [4] Ng VL, Fecteau A, Shepherd R, et al. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a north american multicenter registry. Pediatrics, 2008, 6:E1128-1135.
- [5] Karie - Guigues S, Janus N, Saliba F, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. Liver Transpl, 2009, 15:1083-1091.
- [6] Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Long-term probability of mortality from de novo malignancy after liver transplantation. Gastroenterology, 2009, 137:2010-2017.

(收稿日期:2010-09-02)

第八届亚洲神经肿瘤学术大会、第五届韩-中神经肿瘤会议暨中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会第八届学术会议征文通知

由亚洲神经肿瘤协会(Asian Society for Neuro-Oncology, ASNO)和中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会主办,苏州大学附属第一医院承办的第八届亚洲神经肿瘤学术大会(8th ASNO Meeting)、第五届韩-中神经肿瘤会议(5th Korean-Chinese Neuro-Oncology Meeting)暨中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会第八届学术会议拟定于 2011 年 5 月 26-29 日在江苏省苏州市举行。届时将特别邀请国际神经肿瘤著名专家作专题报告,并安排大会论文报告和壁报交流。内容包括神经肿瘤外科、神经肿瘤病理、神经肿瘤放射治疗、神经肿瘤影像学、神经肿瘤药物化疗和生物治疗等与神经肿瘤相关学科的基础和临床研究。欢迎神经肿瘤学专业人士踊跃投稿和参会。

1. 征文要求 未在国内外公开发表的论文全文,并提交 800 字以内的英文摘要(亚洲神经肿瘤协会会议和韩-中神经肿瘤会议)或中文摘要(中国神经肿瘤会议)。大会同时设立青年(40 岁以下)优秀论文奖,需提供中文论文全文。

2. 投稿方式 请网上投稿,网址:www.anso2011.cn 和 www.csno.cn。参加评奖的论文需同时将论文全文发送至中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会秘书处,Email:secretary@csno.cn。

3. 截稿日期 2010 年 12 月 31 日。

4. 联系方式 大会会务处设在:苏州大学附属第一医院神经外科(江苏省苏州市十梓街 188 号)。邮政编码:215006。电话/传真:(0521)67781170。Email:anso2011@anso2011.org。详细信息请登录:www.anso2011.cn 和 www.csno.cn。