

《威尔逊(Wilson)病诊治指南》

美国肝病研究学会(AASLD)最近更新了 2008 年《威尔逊(Wilson)病诊治指南》(下简称《指南》)。Wilson 病又称肝豆状核变性,《指南》对此病的诊断和治疗进行了详尽描述,旨在指导医生对 Wilson 病的诊治作出比较合理的决策,并非提供强制性标准。临床医生应参照《指南》,充分了解最佳临床证据和现有的医疗资源,全面考虑具体病情及患者意愿,制订合理的诊治方案。现介绍《指南》中 23 条推荐意见。

临床表现

对于尚未出现神经病学症状的可疑 Wilson 病患者,应用近年来的诊断学进展,能够更加系统地对其进行评价,其中临床表现主要为 K-F 环。

对于年龄在 3 岁至 55 岁之间、出现原因不明肝功能异常的个体,都应考虑可能患有 Wilson 病。仅仅根据发病年龄不能排除 Wilson 病的诊断(Ⅱ类,B 级)。

任何伴有不明原因肝脏疾病、神经系统和精神方面异常的患者,都应该被考虑可能患有 Wilson 病。(Ⅱ类,B 级)

可疑 Wilson 病患者应由熟练的诊查者进行凯泽-弗莱舍(Kayser-Fleischer,K-F)环检查。K-F 环的缺失并不能用于排除 Wilson 病的诊断,即使在主要表现为神经系统异常的患者中(Ⅱ类,B 级)。

诊断性检查

诊断性检查项目包括血、尿生化指标、肝脏组织学检查、神经系统影像学检查及近年来出现的基因序列测定等。目前,还有学者建议建立评分系统用于辅助诊断,其将主要有利于 Wilson 病患儿的诊断。

血浆铜蓝蛋白水平特别低(<50 mg/L 或 <5 mg/dl),是诊断为 Wilson 病的有力证据。若稍低于正常水平,进一步的检查是有必要的,但血浆铜蓝蛋白在正常范围内,也不能排除此诊断(Ⅱ类,B 级)。

对于所有考虑诊断 Wilson 病的患者,均应测定其 24 小时尿铜含量(简称:尿铜)。有症状患者的 24 小时尿铜通常超过 100 μg (1.6 μmol),但如果这项指标超过 40 μg (>0.6 μmol 或者 >600 nmol),则表明可能患 Wilson 病,须进一步检查(Ⅱ类,B 级)。

对于有症状但基础尿铜 $<100\ \mu\text{g}/24\text{h}$ ($1.6\ \mu\text{mol}/24\text{h}$)的儿童,青霉胺试验可提供诊断 Wilson 病的进一步依据。在青霉胺评价试验中,开始及 12 小时均给予患者 500 mg 左旋青霉胺,随后收集 24 小时尿液,如果尿铜超过 $1600\ \mu\text{g}/24\text{h}$ ($>25\ \mu\text{mol}/24\text{h}$),即可诊断 Wilson 病。这一试验在成人中的评价效果并未得到证实(类,B 级)。

肝组织铜含量(简称:肝铜)超过 $250\ \mu\text{g}/\text{g}$ 干重可作为诊断 Wilson 病的一个重要依据。对于诊断不明确的患者及年轻患者,可建议其接受肝铜测定。对于未接受治疗的患者,如果肝铜含量正常($<40\sim 50\ \mu\text{g}/\text{g}$ 干重),可排除 Wilson 病的可能。如果 Wilson 病患者伴有活动性肝病或其他症状,肝铜含量为 $40\sim 50\ \mu\text{g}/\text{g}$ 干重,需要进一步检查(类,B 级)。

神经系统的评估和头颅影像学检查最好选用磁共振成像(MRI),应在 Wilson 病患者接受治疗前进行。这项检查结果可作为有神经系统异常表现的 Wilson 病患者的部分病情评估指标(类,C 级)。

当难以通过临床表现和生化指标明确诊断时,可进行完整基因序列测定的基因突变分析。如果条件允许,Wilson 病患者的直系亲属要接受基因学诊断分析或特异性检查,以检测已知的基因突变。检测结果应由临床基因学家进行解释说明(类,B 级)。

对于有自身免疫性肝炎临床表现的儿童患者,应进行 Wilson 病的相关系列检查(类,B 级)。

当成人患者表现出非典型的自身免疫性肝炎症状,或对标准的皮质类固醇类药物治疗不敏感时,应考虑 Wilson 病的可能(类,C 级)。

当患者被诊断为非酒精性脂肪性肝病存在异议,或具有非酒精性脂肪性肝炎的病理改变时,应考虑 Wilson 病的可能(b 类,C 级)。

任何患者表现出急性肝功能衰竭症状,伴有血管内溶血库姆斯(Coombs)试验阴性、血清氨基转移酶轻度升高、低血清碱性磷酸酶水平及碱性磷酸酶与胆红素的比例小于 2,则应被怀疑患有 Wilson 病(类,B 级)。

新近诊断为 Wilson 病患者的直系亲属必须接受该病的筛查,包括病史采集与体格检查,血清氨基转移酶水平和肝脏合成功能的生化检查,全血细胞计数,血浆铜蓝蛋白,裂隙灯检查以查 K-F 环、24 小时尿液检测。如条件允许,还应进行

基因型和单倍体检测(类,A 级)。

治疗

一般来说,拟定治疗方案主要依据是否已确诊或是否存在提示进展性炎症损伤的实验室或组织学检查结果等具体情况。

对有症状患者的初期治疗为给予螯合剂(青霉胺或曲恩汀)曲恩汀的耐受性良好(类, B 级)。

在开始治疗的第 1 年内患者应特别注意避免摄入含铜量高的食物和水,如贝类、干果、巧克力、蘑菇和动物内脏(类,C 级)。

对还没有症状的患者或具有症状并正在维持治疗的患者,可用螯合剂或锌。曲恩汀的耐受性良好(类,B 级)。

有急性肝功能衰竭的 Wilson 病患者,应立即接受肝移植治疗(类,B 级)。

经螯合剂治疗无效的肝硬化失代偿期患者应迅速接受准备进行肝移植的病情评估(类,B 级)。

处于妊娠期的 Wilson 病患者应继续接受治疗,但应适当减少青霉胺和曲恩汀的用量(类,C 级)。

除非进行肝移植治疗,其他治疗方案都应终身进行且不能中断。(类,B 级)

治疗目标和监测

监测的目的在于观察临床症状及生化指标的改善,及时发现并发症和不良反应。

常规监测指标包括血清铜、血浆铜蓝蛋白、肝脏生化指标、国际标准化比率、全血细胞计数、尿常规(特别是接受螯合剂治疗的患者),定期进行体格检查。不管患者接受螯合剂治疗的时间多长,都应该定期检测全血细胞计数和尿常规(类,C 级)。

在药物治疗期间,应该每年检测 24 小时尿铜含量,如果患者出现药物反应或者药物治疗的用量有所调整,就应更经常地检测尿铜。同时,还应检测非铜蓝蛋白结合的血清铜含量,因为未坚持治疗的患者非铜蓝蛋白结合的血清铜含量往往升高,而过度治疗可导致其降低(类,C 级)。

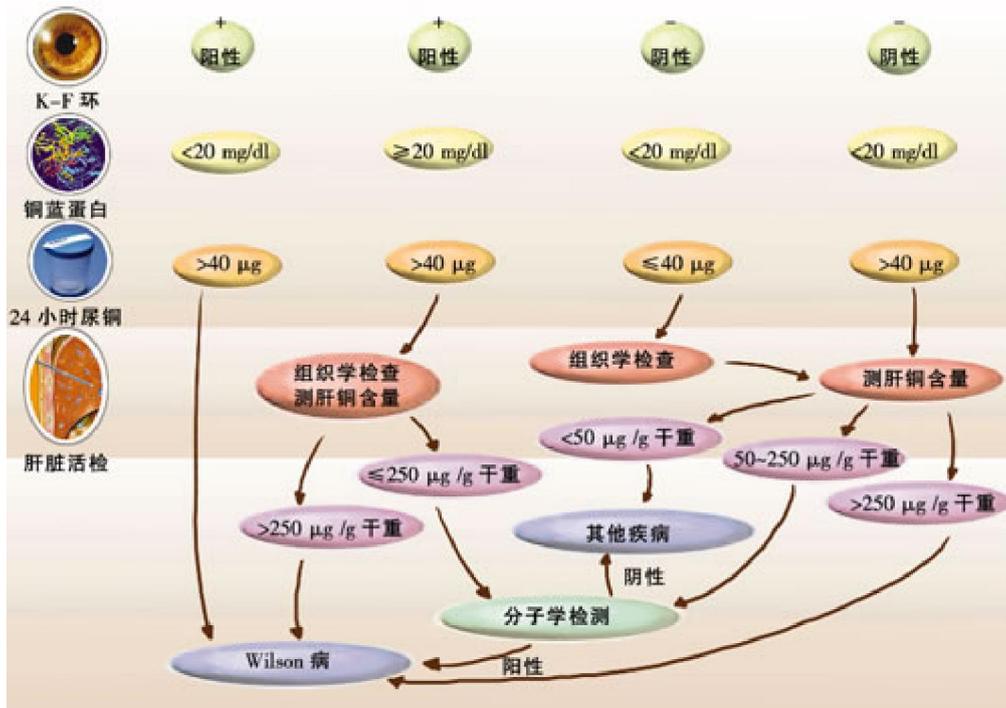


图 1 疑为 Wilson 病的不明原因肝病患者检查流程图

摘译自 Hepatology 2008,47(6):2089