

Májátültetés Wilson-kóros betegekben, 1996–2017

Németh Dániel dr.¹ ■ Folhoffer Anikó dr.¹
László Szilvia Bianka dr.¹ ■ Kóbori László dr.² ■ Görög Dénes dr.²
Fehérvári Imre dr.² ■ Fazakas János dr.² ■ Gerlei Zsuzsanna dr.²
Máthé Zoltán dr.² ■ Szalay Ferenc dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

Bevezetés: A Wilson-kór a rézanyagcsere ritka, kezelés nélkül fatális, öröklődő megbetegedése. Bár a diagnosztika és a kezelés jelentős fejlődésen ment át az elmúlt években, számos beteg esetében ma is májátültetésre van szükség.

Célkitűzés: A vizsgálat célja a Magyarországon Wilson-kór miatt májátültetésen átesett betegek adatainak összegyűjtése és feldolgozása volt.

Módszer: Retrospektív módon vizsgáltuk a Semmelweis Egyetemen 1996 és 2017 között Wilson-kór miatt májátültetésen átesett 24 beteg adatait. A Wilson-kór diagnózisa minden esetben a nemzetközi, lipcsei pontrendszeren alapult. A heveny májelégtelenség felállításához a King's College-kritériumrendszert használtuk. A májátültetések a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján történtek, első alkalommal 1996-ban.

Eredmények: Az átlagéletkor 26 év volt, a nő/férfi arány 13/11. 12 beteg heveny májelégtelenség miatt, 12 beteg dekompenzált cirrhosis miatt esett át májátültetésen. Egy beteg krónikus rejeckió miatt retranszplantációra került. Három heveny májelégtelen beteg az Eurotransplant segítségével kapott új májat. A várólistán eltöltött átlagos idő 3 nap volt a heveny májelégtelen betegek, míg 320 nap a dekompenzált májbetegek esetében. Az ötéves túlélés 66% volt, azonban a 2002 után transzplantáltak esetében 80%, ami a tanulási folyamatot és a májátültetés elérhetőségének javulását jelezheti. A diagnosztika nehézségei ellenére a betegek többségében (21/24 beteg) már a műtét előtt ismert volt a Wilson-kór.

Következtetések: Bár a Wilson-kór diagnosztikája és kezelése jelentős fejlődésen ment át az elmúlt évek során, ma is számos esetben van szükség májátültetésre. A betegek megfelelő kiválasztása és a transzplantáció időzítése jelentősen javítja a betegek túlélését.

Orv Hetil. 2019; 160(51): 2021–2025.

Kulcsszavak: heveny májelégtelenség, hepatolenticularis degeneratio, májcirrhosis, májátültetés, Wilson-kór

Liver transplantation in Wilson's disease patients, 1996–2017

Introduction: Wilson's disease is a lethal-without-treatment inherited disorder of copper metabolism. Despite the increased focus on the diagnosis and treatment, liver transplantation is needed in a number of cases even nowadays.

Aim: To collect and analyze the data of the Hungarian Wilson's disease patients who underwent liver transplantation.

Method: Data of 24 Wilson's disease patients who underwent liver transplantation at the Semmelweis University have been analyzed retrospectively. The diagnosis of Wilson's disease was based on the international score system. The diagnosis of acute liver failure corresponded to the King's College criteria. All liver transplantations had been performed at the Department of Transplantation and Surgery of Semmelweis University, in 1996 for the first time.

Results: The mean age was 26 years, F/M = 13/11. Twelve patients needed urgent liver transplantation for acute liver failure, and 12 underwent transplantation for decompensated liver cirrhosis. One patient had been retransplanted because of chronic rejection. Three patients with acute on chronic liver failure were transplanted *via* the Eurotransplant program. The mean time on the waiting list was 3 vs 320 days in acute liver failure and chronic liver disease groups, respectively. The overall 5-year survival was 66%, but it was 80% after 2002 indicating both the learning curve effect and the improvement of vigilance in Hungary. Despite difficulties of the diagnostic process, Wilson's disease was identified in 21/24 patients prior to the transplantation.

Conclusion: Liver transplantation is needed in a number of cases of Wilson's disease. The ideal indication and timing of transplantation may improve the survival of the patients.

Keywords: acute liver failure, hepatolenticular degeneration, liver cirrhosis, liver transplantation, Wilson's disease

Németh D, Folhoffer A, László SzB, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Fazakas J, Gerlei Zs, Máthé Z, Szalay F. [Liver transplantation in Wilson's disease patients, 1996–2017]. *Orv Hetil.* 2019; 160(51): 2021–2025.

(Beérkezett: 2019. július 15.; elfogadva: 2019. augusztus 19.)

Rövidítések

ALF = (acute liver failure) heveny májelégtelenség; ARDS = (adult respiratory distress syndrome) felnőttkori légzési distressz szindróma; ATP7B = (adenosine triphosphatase 7B) adenozin-trifoszfátáz-7B; CLD = (chronic liver disease) idült májbetegség; DIC = (disseminated intravascular coagulation) disszeminált intravasculáris coagulatio; ECD = (extended criteria donation) kiterjesztett donorválogatás; F = férfi; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; MARS = (molecular adsorbent recirculating system) molekuláris adszorbens-visszakeringető rendszer; N = nő

A Wilson-kór a rézanyagcsere ritka, kezelés nélkül halálos, genetikailag determinált betegsége, amely a májbetegségek bármely formájában és igen változatos idegrendszeri tünetekkel manifesztálódhat. A 7 transzmembrán fehérjét kódoló ATP7B-gén mutációja következtében károsodik a felesleges réz kiválasztása, ami annak felhalmozódásához vezet [1]. Bár a betegség bármilyen életkorban manifesztálódhat, a májbetegség elsősorban gyermekekben és fiatal felnőttekben jelentkezik, míg a központi idegrendszeri tünetek későbbi életkorban jelennek meg [2].

Amennyiben a diagnózist még a súlyos tünetek kialakulását megelőzően felállítják, a betegek többsége sikeresen kezelhető kelátképző szerekkel (D-penicillamin vagy trientin-dihidroklorid) vagy cinksókkal, amelyekkel akár normális életminőség is elérhető [3, 4]. Bár a diagnosztika és a kezelés jelentős fejlődésen ment át az utóbbi évek során, még ma is a betegek közel 1%-ában válik szükségessé májátültetés [5]. Heveny májelégtelenség esetén a transzplantáció lehet az egyetlen, életmentő megoldás. Kezelés ellenére vagy a nélkül kialakult dekompenzált májcirrhosis esetén is indikált a májátültetés, ha attól az élettartam meghosszabbítása várható. Noha korábban neurológiai tünetek miatt is próbálkoztak májátültetéssel, ez ma már nem képezi a beavatkozás indikációját [6].

Vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetemen regisztrált 232, Wilson-kóros beteg közül a májátültetésen átesett 24 beteg adatait dolgoztuk fel. A diagnosztikai és a sebészeti technikák fejlődésének és a nemzetközi együttműködésnek köszönhetően az eredmények igen sokat javultak. Magyarországnak az Eurotransplanthoz történt csatlakozásával lehetőség nyílt a heveny májelégtelen betegek időben történő transzplantációjára. Adataink alapján felhívjuk a figyelmet a gyógyszerhűség (compliance) fontosságára is.

Módszer

A Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján 232, Wilson-kóros beteg adatait tartjuk nyilván. Retrospektíve elemeztük a májátültetésen átesett 24 beteg adatait. A Wilson-kór diagnózisa minden esetben a nemzetközi, lipcsei pontrendszeren alapult [7]; minden betegnek legalább 4 pontja volt. A heveny májelégtelenség kórisméjét a King's College-kritériumrendszer alapján állítottuk fel. A májátültetések a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján történtek, első alkalommal 1996-ban.

Eredmények

A vizsgált 232, Wilson-kóros beteg közül 24 (10,3%) esett át májátültetésen. Az átlagéletkor 26 ± 12 év volt, és valamivel több nő volt a betegek között (nő/férfi = 13/11). 12 májátültetés heveny májelégtelenség, 13 pedig dekompenzált cirrhosis miatt történt. Egy beteg a beültetett máj krónikus rejekciója miatt retranszplantáción esett át. A betegek adatait az 1. táblázat tartalmazza.

A heveny májelégtelen és az idült májbetegség összehasonlítása során azt találtuk, hogy a heveny májelégtelenség átlagosan 12 évvel fiatalabb betegek között fordul elő, és több nő volt közöttük, mint férfi (nő/férfi = 8/4). Idült májbetegségben ez az arány 5/8 (nő/férfi). A várólistán töltött idő heveny májelégtelenség esetén $3 \pm 2,5$ nap, míg a dekompenzált májbetegség esetében 320 ± 291 nap volt. 3 heveny májelégtelen beteg az Eurotransplant segítségével kapott új májat. Egy beteg áthidaló kezelésként MARS-kezelésen is átesett.

A műtétet követően 8 beteget veszítettünk el, mindkét csoportban négyet-négyet. 3 beteg szepszisben hunyt el, 2 beteg ARDS és DIC következtében, 1 kontroll-májbiopszia kapcsán fellépő vérzés miatt, 1 heveny májelégtelen beteg esetében a májátültetésre későn került sor, míg 1 beteg az immunszuppresszív kezelés önkényes felfüggesztését követően kialakult krónikus rejekció és szepszis következtében halt meg. A 8 beteg közül 6 a transzplantációt követően kevesebb, mint két hónappal hunyt el, közülük 3 beteg heveny májelégtelenség, 3 beteg dekompenzált cirrhosis miatt esett át májátültetésen. Az öt éves túlélés 66% volt, amennyiben azonban a 2002 után elhunyt betegek adatait összesítjük, az öt éves túlélés 80% volt (1. ábra).

21 beteg esetében Wilson-kór volt a májátültetés indikációja, de 3 beteg esetében a tényleges kórisme csupán

1. táblázat | A májátültetésen átesett 24 beteg adatai

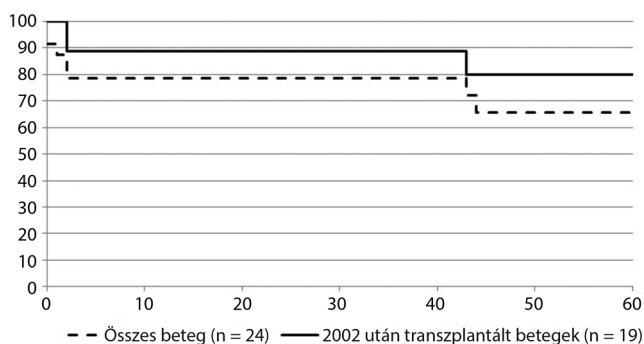
Beteg	Nem	Életkor a diagnózis idején [év]	Életkor a LTx idején [év]	A LTx indikációja	Neurológiai tünetek	ATP7B-gén-mutáció	Túlélés (hónap)
1.	F	15	15	CLD	Nem	E1064K/E1064K	227
2.	N	15	15	ALF	Nem	G591D/?	†0
3.	F	10	10	ALF*	Nem	N/A	†44
4.	N	24	34	CLD	Nem	N/A	†1
5.	N	20	25	CLD	Igen	H1069Q/?	†0
6.	N	42	43	CLD	Nem	N/A	168
7.	F	18	18	ALF	Nem	N676I/?	†2
8.	N	30	30	ALF	Nem	N/A	151
9.	N	14	14	ALF	Nem	H1069Q/?	151
10.	N	16	29	CLD	Igen	G1341V/?	†43
11.	N	18	17	CLD	Nem	H1069Q/A874V	143
12.	N	17	17	ALF	Nem	K844K-fs/?	†2
13.	F	16	16	CLD	Nem	H1069Q/P1134P-fs	136
14.	F	21	22	CLD	Nem	N/A	131
15.	N	16	16	ALF	Nem	N/A	102
16.	F	17	38	CLD	Nem	H1069Q/?	83
17.	N	15	15	ALF	Nem	H1069Q/?	54
18.	F	47	47	CLD	Nem	c.1707+2dupT/A1270I	38
19.	F	25	25	ALF	Nem	H1069Q/?	32
20.	N	25	44	CLD	Igen	H1069Q/H1069Q	†1
21.	N	16	16	ALF	Nem	N/A	19
22.	F	17	24	CLD	Nem	N/A	16
23.	F	42	52	CLD	Nem	R969Q/H1069Q	15
24.	F	36	40	CLD	Nem	N/A	13

*A beteg 13 éves korában krónikus rejeckió miatt retranszplantáción esett át.

ALF = heveny májelégtelenség; CLD = idült májbetegség; F = Férfi; LTx = májtranszplantáció; N = Nő

a transzplantációt követően volt felállítható. Közülük 2 beteg esetében cryptogen cirrhosis, 1 betegben autoimmun hepatitis volt az iránydiagnózis. Utólag a szövettani és a genetikai vizsgálat, valamint a nemzetközi pontrendszer alapján számított érték bizonyította a Wilson-kór

alapterbetegséget. A 24 transzplantált betegből 21-ben történt genetikai vizsgálat, s az közülük 16-ban megerősítette a kórismét. 5 betegben nem sikerült a génmutáció kimutatása, ami nem meglepő a betegséget okozó 600-nál több mutációt tekintve. A Wilson-kór diagnózisát természetesen a többi paraméter pozitívítása bizonyította.



1. ábra | A májátültetésen átesett betegek öt éves túlélése. Az átlagos túlélés 66%, azonban a 2002 után transzplantált betegeket tekintve 80%, ami jelentős javulást mutat

Megbeszélés

A tanulmány elkészítésének idején Magyarországon összesen 853 májátültetés történt. Wilson-kór miatt 24 beteg esetében került sor transzplantációra, ami a betegek 2,9%-a. Ez összhangban van a nemzetközi adatokkal [5]. Másrészt a magyar Wilson-kóros betegek 10,3%-a esett át májátültetésen heveny májelégtelenség vagy dekompenzált májbetegség miatt. A nemzetközi eredményeknek megfelelően a Wilson-kór miatt transzplantált betegek felében került sor akut műtétre [5, 8]. Az akut májelégtelenség gyakoribb volt nőkben, és ezek a bete-

gek fiatalabbak voltak az idült májbetegeknél. Ismert, hogy a Wilson-kór talaján kialakult akut/fulmináns májelégtelenség döntően a menarche utáni években jelentkezik, míg a cirrhosis évekkel később mutatkozik, és ez esetben nincs nemi különbség sem. A női hormonoknak, illetve azok változásának szerepét felvetették, de direkt bizonyíték erre nincsen. Ismert, hogy a Wilson-kór több esetében autoimmun eltéréseket figyeltek meg, s az autoimmun hepatitis nőkben gyakoribb. Néhány esetben ez is magyarázat lehet a nemek közötti különbségre.

Sajnos nincs olyan paraméter, amely előre jelezné Wilson-kórban a heveny májelégtelenség kialakulását. Az általunk vizsgált betegekben sem az életkor, sem a genetikai mutációk milyensége, sem a coeruleoplazminszt, sem más klinikai paraméter, társbetegség vagy anamnesztikus adat nem adott támpontot arra, hogy a születés, sőt a már kilenc hónappal korábban meglévő genetikai betegség miért az adott időpontban vezetett heveny májelégtelenséghez. Azt azért meg lehetett állapítani, hogy ha a gyógyszeresen kezelt beteg abbahagyja a gyógyszer szedését, a májbetegség rosszabbodásának, a heveny májelégtelenség kialakulásának kockázata nagy. Ezért is felhívjuk a figyelmet a gyógyszerhűség (compliance) fontosságára, amit egy eset kapcsán be is mutatunk.

A nem heveny májbetegek összességét tekintve, irodalmi adatokkal egybehangzóan [9], a férfi Wilson-kóros betegek gyakrabban esnek át májátültetésen, mint a nőbetegek.

A 66%-os ötéves túlélés relatíve szerénynek tűnhet. Amennyiben azonban csak a 2002 után transzplantált betegeket vizsgáltuk, az eredmények sokkal jobbak (80%-os ötéves túlélés); ennek hátterében a tanulási görbe mellett az Eurotransplanthoz való csatlakozás, az alapkutatások és a műtéttechnikai innovációk szerepe is felmerül. A marginális donormájak (ECD, extended criteria donation) bevezetése és válogatott esetekben a gépi perfúzió alkalmazása az eredmények további javulásához vezethet [10]. Érdemes megemlíteni, hogy a 2002 után műtött 16 beteg közül mindössze hármat veszítettünk el.

A Wilson-kór diagnózisát nemcsak az igen változatos tünetek, de a rendelkezésre álló vizsgálati módszerek relatíve alacsony fajlagossága és érzékenysége is nehezíti. Bár a probléma megoldására kidolgoztak egy nemzetközi pontrendszert, heveny májelégtelen betegek esetében ezt csak erős megkötésekkel lehet alkalmazni [7]. Idült májbetegek akut májelégtelensége (acute on chronic) esetén a Wilson-kór kórisméjének felállítása különösen fontos, mivel az Eurotransplant, a Budd–Chiari-szindróma mellett, csupán ezt a betegséget fogadja el a sürgős májátültetés indikációjának. Bár a De Ritis-hányados (GOT/GPT arány) és az alkalikus foszfatáz-bilirubin arány együttes alkalmazása jó fajlagosságú és érzékenységgű módszer [11], ez jelenleg nem része a diagnosztikus algoritmusnak.

Korábban ismertettük egy 47 éves férfi beteg esetét, akinek a gyors diagnózisát újgenerációs szekvenálás se-

gítségével lehetett felállítani, és ennek köszönhetően kapott új májat az Eurotransplant révén [12]. Heveny májelégtelenség esetén az ismert betegséget okozó mutációk nagy száma (több mint 600) nehezíti teszi a genetikai vizsgálatokat. Magyarországon a betegek 71%-ában előforduló H1069Q-mutáció vizsgálatát végzik rutinszerűen [13]. Az újgenerációs szekvenálás bevezetése megoldhatja ezt a problémát, noha alkalmazását nagyban gátolja a vizsgálat költsége. A diagnosztika korlátai ellenére a betegek többségében, 24-ből 21 betegben már a műtét előtt felállítható volt a kórisme.

Tanulmányunkban felhívjuk a figyelmet a gyógyszerhűség fontosságára is. Egy 29 éves, máj- és idegrendszeri tünetekkel jelentkező nőbeteg dekompenzált cirrhosis miatt került májátültetésre (a 10. beteg az 1. táblázatban). Noha már 16 éves kora óta ismert volt Wilson-betegsége, és adekvát kezelést (D-penicillamin) kapott, a gyógyszerhűség hiánya miatt állapota fokozatosan romlott, és 13 évvel később májátültetésre lett szükség. A transzplantációt követően nem jelentkezett a kontrollokon, elhagyta immunszuppresszív kezelését, majd három évvel később krónikus rejeckió talaján kialakult májelégtelenség miatt elhunyt. Bár a Wilson-kór okozhat pszichés eltéréseket is, ebben az esetben nem lehetett egyértelmű összefüggést találni a beteg mentális állapota és alapbetegsége között. Az eset további különlegessége, hogy ritka esetként a Wilson-kór két egymást követő generációban is előfordult [14]. A beteg lánya szintén Wilson-kórban szenved, kelátképző kezelés mellett teljesen egyensúlyban van.

Következtetés

Bár a Wilson-kór diagnózisa és kezelése jelentős fejlődésen ment át az elmúlt évek során, a betegek egy része ma is májátültetésre kerül akár heveny májelégtelenség, akár dekompenzált cirrhosis miatt. A javuló túlélés jól mutatja a transzplantációs gyakorlat fejlődését és az Eurotransplant pozitív hatását is. Munkánk alapján felhívjuk a figyelmet a betegség korai felismerésének és kezelésének fontosságára. Minden, tisztázatlan eredetűnek vélt májbetegség esetében gondolni kell a Wilson-kór lehetőségére, hogy a megkezdett kezeléssel megelőzhető lehessen a májtranszplantáció.

Anyagi támogatás: A kutatás anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: N. D., F. A., L. Sz. B., G. Zs., Sz. F. diagnosztizálták és gondozták a betegeket. K. L., G. D., F. I., F. J., M. Z. végezték a májátültetéseket. N. D., G. Zs. gyűjtötték össze az adatokat. Sz. F. tervezte meg és felügyelte a vizsgálatot. N. D., F. A., L. Sz. B. dolgozták fel az adatokat. F. J., M. Z. technikai segítsé-

get nyújtottak. K. L., G. D., F. I. szakmai segítséget nyújtottak a kézirat megírásában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Sarkar B. Copper transport and its defect in Wilson disease: characterization of the copper-binding domain of Wilson disease ATPase. *J Inorg Biochem.* 2000; 79: 187–191.
- [2] Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Gender differences in Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2012; 312: 31–35.
- [3] Li WJ, Chen C, You ZF, et al. Current drug managements of Wilson's disease: from West to East. *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14: 322–325.
- [4] Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, et al. Wilson disease: clinical presentation, treatment and survival. *Ann Intern Med.* 1991; 115: 720–726.
- [5] Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant.* 2011; 25: E52–60.
- [6] Brewer GJ, Askari F. Transplant livers in Wilson's disease for hepatic, not neurologic, indications. *Liver Transpl.* 2000; 6: 662–664.
- [7] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003; 23: 139–142.
- [8] Dezsőfi A, Reusz Gy, Kovács L, et al. Solid organ transplantation in childhood. [Szervtranszplantáció gyermekkorban.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1948–1956. [Hungarian]
- [9] Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol.* 2014; 60: 579–589.
- [10] Sevmis S, Karakayali H, Aliosmanoglu I, et al. Liver transplantation for Wilson's disease. *Transplant Proc.* 2008; 40: 228–230.
- [11] Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008; 48: 1167–1174.
- [12] Németh D, Árvai K, Horváth P, et al. Clinical use of next-generation sequencing in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016: 4548039.
- [13] Folhoffer A, Ferenci P, Csak T, et al. Novel mutations of the ATP7B gene among 109 Hungarian patients with Wilson's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19: 105–111.
- [14] Firneisz G, Szónyi L, Ferenci P, et al. Wilson disease in two consecutive generations: an exceptional family. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 2269–2271.

(Németh Dániel dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/a, 1083
e-mail: neemethd@gmail.com)

„Tempora mutantur et nos mutamur in illis.”
(Változnak az idők és mi is változunk azokban.)