

## PRACE KAZUISTYCZNE • CASE REPORTS

PL ISSN 1734-3402

Cholestaza wewnątrzwątrobowa pierwotną manifestacją niedoboru  $\alpha$ 1-antytrypsyny u 4-miesięcznego niemowlęciaIntrahepatic cholestasis as a primary manifestation of  $\alpha$ 1-antitripsin deficiency in 4-month-old infantMARLENA JAKUBCZYK<sup>B, D-F</sup>, KINGA ŚWIĄTEK<sup>B, D-F</sup>,  
MIECZYŚŁAWA CZERWIONKA-SZAFLARSKA<sup>B, D-F</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii  
Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Kierownik: prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-SzaflarskaA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,  
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** **Wstęp.** Niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny jest genetycznie uwarunkowanym defektem spowodowanym mutacją w obrębie genu kodującego  $\alpha$ 1-antytrypsynę. Prawidłowy poziom  $\alpha$ 1-antytrypsyny gwarantuje zachowanie równowagi układu proteazy–antyproteazy, dlatego zaburzone wydzielanie  $\alpha$ 1-antytrypsyny przez wątrobę usposabia do rozwoju przewlekłych chorób płuc, wątroby, trzustki, skóry, a także nerek. Niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny jest najczęstszą genetyczną przyczyną uszkodzenia wątroby, a obraz kliniczny jest zróżnicowany i zależy od wieku. W okresie niemowlęcym niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny manifestuje się najczęściej cholestazą wewnątrzwątrobową.

**Opis przypadku.** Chłopiec 4-miesięczny, z niepowikłanym wywiadem rodzinnym i okołoporodowym, został skierowany do kliniki z powodu utrzymującej się od urodzenia żółtaczki. Wcześniej wykluczono mukowiscydozę, cytomegalię i toksoplazmozę. Przy przyjęciu stan ogólny dziecka był dobry, w badaniu przedmiotowym z odchył od stanu prawidłowego stwierdzono lekko zażółcone powłoki skórne i twardówki, wątroba wystawała spod łuku żebrowego na około 4 cm. W wykonanych badaniach laboratoryjnych z nieprawidłowości wykazano podwyższone wykładniki cholestatycznego zapalenia wątroby (aminotransferaza asparaginianowa – AspAT 278 U/l; aminotransferaza alaninowa – AlAT 181 U/l, bilirubina całkowita – 5,1g/dl, bilirubina bezpośrednia – 3,29mg/dl; fosfataza alkaliczna – 320 U/l; gamma-glutamylotranspeptydaza – GGTP 507 U/l). W wykonanym proteinogramie wykazano niedobór  $\alpha$ 1-globuliny (0,8g/l – norma wiekowa 1–5 g/l), poziom  $\alpha$ 1-antytrypsyny w dwóch kolejnych badaniach był znacznie obniżony (0,37 g/l i 0,29 g/l, norma: 0,9–2,0 g/l).

**Wyniki.** Na podstawie całości obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych rozpoznano niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny, co potwierdzono w badaniu genetycznym. W leczeniu zastosowano kwas ursodeksyholowy oraz suplementację witamin A, D, E, K. Po tygodniu leczenia poziom bilirubiny obniżył się do 3,26 g/l. Chłopca wypisano do domu pod dalszą opiekę Poradni Gastroenterologicznej. Obecnie w wieku 8 miesięcy rozwija się prawidłowo, parametry wątrobowe są w normie.

**Wnioski.** Przedstawiamy przypadek, aby zwrócić uwagę, że przyczyną przedłużającej się żółtaczki u noworodka i niemowlęcia, zwłaszcza karmionego sztucznie, obok przyczyn związanych z niedojrzałością wątroby i zakażeniem wewnątrzmacicznym, może być defekt genetyczny – niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny.

**Słowa kluczowe:**  $\alpha$ 1-antytrypsyna, niemowlę, cholestaza wewnątrzwątrobowa.

**Summary** **Background.** Alfa-1-antitripsin deficiency is a kind of defect caused by gene of alfa-1-antitripsin mutation. Normal level of alfa-1-antitripsin influences the maintaining of proteases-antiproteases balance thus abnormal hepatic production of alfa-1-antitripsin leads to chronic pulmonary diseases, insufficiencies of hepar, pancreas, skin and kidneys. Alfa-1-antitripsin deficiency is the most common genetic cause of hepatic insufficiency and clinical picture is various and depends on age.

**Case report.** In infancy alfa-1-antitripsin deficiency is usually manifested by intrahepatic cholestasis. Four-month-old boy, with uncomplicated family history, was admitted to hospital due to prolonged jaundice. Cystic fibrosis, CMV infection and toxoplasmosis were previously excluded. At the moment of admission general state of patient was good, in physical examination mild jaundice and hepatomegalia were found. In laboratory tests exponents of cholestatic hepatitis were found (aspartate aminotransferase – 278 U/l, alanine aminotransferase – 181 U/l, bilirubin – 5.1 g/dl, conjugated bilirubin – 3.29 mg/dl, alkaline phosphatase – 320 U/l, GGTP – 507 U/l). In proteinogram deficiency of alfa-1-globulin was showed (0.8 g/l – age norm: 1–5 g/l) and alfa-1-antitripsin levels in two following tests were significantly lower (0.37 g/l and 0.29g/l, norm: 0.9–2.0 g/l).

**Results.** On the basis of whole clinical picture and laboratory tests alfa-1-antitripsin deficiency was diagnosed which was confirmed in genetical studies. In the treatment ursodeoxycholic acid and ADEK vitamins were recommended. After the first week of therapy bilirubin level decreased to 3.26 g/l. Patient was discharged with recom-

mendation of following care of gastroenterological outpatient clinic. Nowadays the patient is 8 months old, development and hepatic parameters are normal.

**Conclusions.** This cause was presented for the purpose of paying attention for the fact that prolonged jaundice in newborn or infant, usually artificially fed, may be caused not only by premature hepatic metabolism and intrauterine infections but also by genetical defect – alfa-1-antitrypsin deficiency.

**Key words:**  $\alpha$ -1-antitrypsin, infant, intrahepatic cholestasis.

## Wstęp

Niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny jest genetycznie uwarunkowanym defektem spowodowanym mutacją w obrębie genu kodującego antytrypsynę, zlokalizowanym na długim ramieniu chromosomu 14 (14q32.1), który w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia sekrecji i gromadzenia się  $\alpha$ 1-antytrypsyny w miejscu jej wytwarzania oraz spadku jej stężenia w surowicy [1, 2, 3, 4].  $\alpha$ -antytrypsyna jako inhibitor proteazy hamuje aktywność proteazy serynowej, trypsyny, chymotrypsyny, elastazy oraz enzymów proteolitycznych granulocytów obojętnochłonnych i makrofagów. Znajduje się w surowicy krwi oraz w innych płynach ustrojowych, takich jak: płyn mózgowo-rdzeniowy, limfatyczny, stawowy, żółć, ślina, siara, mleko kobiece. Jest to białko ostrej fazy, dlatego jego podwyższony poziom obserwujemy w stanach zapalnych, natomiast obniżony może wystąpić w posocznicy, występuje także w galaktozemii i fruktozemii [5]. Prawidłowy jej poziom gwarantuje zachowanie równowagi układu proteazy-antyproteazy, dlatego zaburzone wydzielanie  $\alpha$ 1-antytrypsyny przez wątrobę usposabia do rozwoju przewlekłych chorób płuc, wątroby, trzustki, skóry, a także nerek.

Znaczenie tego faktu odkryto dopiero w 1963 r., kiedy to wykazano związek między deficytem  $\alpha$ 1-antytrypsyny a mechanizmami uszkodzenia płuc. Po raz pierwszy niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny został opisany przez Freiera i wsp. w 1968 r. [6]. W 1969 r. Sharp i wsp. powiązali patogenetyczny wpływ niedoboru antyproteazy na hepatocyty wątrobowe, które są jej głównym źródłem (za [5]). Biosyntetyzują ją również, choć w mniejszych ilościach, monocyty krwi, makrofagi płucne i nabłonka jelitowego, fagocyty mononuklearne oraz komórki rąbka szczołeczkowego dystalnej części cewki nerkowej [7].

Częstość występowania nosicieli tego defektu w Europie Środkowej i Północnej szacuje się na 2–4% (za [4]). Jest on częstszy w krajach skandynawskich niż na południu kontynentu [9]. U rasy białej częstość tą określa się od 1 : 2500 do 1 : 10 000/żywych urodzeń [1]. Wśród Azjatów i rasy czarnej niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny występuje bardzo rzadko.

Obraz kliniczny niedoboru  $\alpha$ 1-antytrypsyny zależy głównie od ekspresji fenotypowej, z jakim

związany jest dziedziczny autosomalnie recesywnie defekt [2, 7]. Obecnie zidentyfikowano ponad 100 wariantów tego genu, z czego 34 wiążą się z ilościowym lub funkcjonalnym niedoborem krążącej w ustroju  $\alpha$ 1-antytrypsyny [8]. Prawidłowy genotyp glikoproteiny określany jest jako PiMM, natomiast najczęstszymi allelami nieprawidłowymi są allele Z i S (genotyp PiZZ lub PiSS) (za [5, 8]). Genotyp homozygotyczny PiZZ jest klasycznym niedoborem  $\alpha$ 1-antytrypsyny, z największą redukcją jej poziomu w surowicy – od 10 do 20% w stosunku do osób z genotypem PiMM (za [5, 8]). Niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny jest najczęstszą genetyczną przyczyną uszkodzenia wątroby. Mechanizm uszkodzenia komórki wątrobowej nie jest do końca znany. Istnieją dwie teorie, tj.: immunologiczna i kumulacyjna.

Pierwsza polega na nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej gospodarza na niezidentyfikowane antygeny komórek wątrobowych, prowadząc do uszkodzenia wątroby. Potwierdzeniem tej teorii jest możliwość wyizolowania z krwi obwodowej limfocytów cytotoksycznych dla hepatocytów (jednak podobna sytuacja występuje u niemowląt po przebytych zapaleniu wątroby o innej etiologii). Według teorii kumulacyjnej uszkodzenie wątroby spowodowane jest efektem hepatotoksycznym wywołanym przez akumulację  $\alpha$ 1-antytrypsyny w siateczce endoplazmatycznej hepatocytów [10]. Nadal dyskusyjne jest, czy uszkodzenie komórki wątrobowej jest wynikiem nagromadzenia nieprawidłowego białka wewnątrz reticulum endoplazmatycznego, czy też spowodowane jest działaniem proteolitycznym proteaz przy braku  $\alpha$ 1-antytrypsyny w surowicy [10]. Rozwój i obraz chorób wątroby nosicieli PiZZ jest zróżnicowany i zależy od wieku. W okresie niemowlęcym niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny manifestuje się najczęściej cholestazą wewnątrzwątrobową (10–15%). Można również stwierdzić hepatomegalię oraz obecność acholicznych stolców [15]. Leczenie objawowe żółtaczki cholestatycznej jest skuteczne u większości pacjentów, jednak u około 5% dochodzi w późniejszym wieku do włóknienia, marskości wątroby i podwyższonego ryzyka raka wątrobowo-komórkowego [11, 12]. Do czynników pogarszających rokowanie jest obecność w biopsji wątroby skąpości dróg żółciowych z włóknieniem przestrzeni wrotnych i tworzeniem most-

ków włóknistych, co predysponuje do wczesnej marskości wątroby (za [5]).

U części nosicieli okresowo, a zwłaszcza w czasie zakażenia, dochodzi do rozpadu hepatocytów, czego objawem jest przejściowy wzrost aminotransferaz. U osób, które są heterozygotami PiMZ, nie ma ryzyka uszkodzenia wątroby w okresie dzieciństwa, ale może pojawić się w wieku dorosłym [13]. Jedyną drogą leczenia marskości wątroby we wrodzonym niedoborze  $\alpha$ 1-antytrypsyny jest przeszczep wątroby [3, 12, 14, 15].

Mutacja typu PiZZ, oprócz chorób wątroby, prowadzi często u młodych dorosłych do rozwoju chorób płuc. W wyniku braku inhibitora proteiny dochodzi do niekontrolowanej aktywności proteolitycznej elastazy neutrofilowej. Proces ten uszkadza ściany pęcherzyków płucnych [8, 9]. Nawet u 80% spośród objawowych nosicieli tej mutacji rozwija się w wieku dorosłym rozedma płuc. Czynnikiem przyspieszającym ten proces jest dym tytoniowy, zanieczyszczenia pyłami przemysłowymi oraz nawracające zakażenia dróg oddechowych (za [5, 9]). Manifestacja płucna jednak rzadko występuje przed 7. rokiem życia. Co dziesiąty pacjent z rozedmą płuc jest nosicielem mutacji  $\alpha$ 1-antytrypsyny.

Rzadszymi objawami pozawątrobowymi, związanymi z genotypem homozygoty PiZZ, są: błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków nerkowych, zwłóknienie trzustki, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, zapalenie naczyń, choroba Huntera, celiakia, zapalenie tkanki podskórnej (*panniculitis*), pokrzywka kontaktowa, zapalenie naczyń siatkówki, [12].

Leczenie niedoboru  $\alpha$ 1-antytrypsyny skupia się głównie na leczeniu zachowawczym następstw zaburzenia, a nie przyczynowej terapii defektu genetycznego. Terapia, która jest dostępna tylko w ograniczonej liczbie krajów, polega na dożylnym podawaniu oczyszczonej antytrypsyny, pochodzącej z osocza zdrowych ludzi. Preparatem, który został jako pierwszy dopuszczony do produkcji w 1987 r., jest Prolastyna, której dawka oczyszczonej  $\alpha$ 1-antytrypsyny wynosi 60 mg/kg. Z powodu obawy przed ryzykiem przeniesienia przez osocze ludzkie czynników zakaźnych oraz ograniczonych dostaw świeżego materiału doszło do rozwoju transgenicznych rekombinowanych źródeł ludzkiej  $\alpha$ 1-antytrypsyny, dokonywanej w organizmie owiec i kóz [8]. Niemieckie i amerykańskie rejestry osób z niedoborem inhibitora proteaz przeprowadzone we wczesnych latach 90. ubiegłego stulecia wykazały obniżoną śmiertelność oraz statystycznie istotne obniżenie poziomu upośledzenia funkcji płuc wśród osób stosujących terapię Prolastyną [8]. Brak dostatecznej dokumentacji dotyczącej efek-

tywności uzupełniającej terapii dożylną powoduje, iż jest ona nadal niedopuszczona do stosowania w Europie. Trwają badania nad innymi alternatywnymi drogami podawania  $\alpha$ 1-antytrypsyny, które będą wygodniejsze niż droga dożylna. Lek podany drogą wziewną dzięki bezpośrednio dostarczaniu  $\alpha$ 1-antytrypsyny do płuc nie wymaga tak dużej dawki, jak droga dożylna [8]. Terapia skierowana na leczenie chorób wątroby oparta jest na syntetycznych chaperonach i operacjach molekularnych, które prowadzą do uwolnienia  $\alpha$ 1-antytrypsyny zatrzymanej w wątrobie, co powoduje odciążenie hepatocytów, ich ochronę oraz wzrost w surowicy antyproteiny. Trwają również badania nad zastosowaniem terapii genowej w złagodzeniu lub wyłączeniu tego defektu, które polegają na wprowadzeniu prawidłowego genu kodującego  $\alpha$ 1-antytrypsynę przy użyciu wektorów wirusowych lub przy użyciu antysensownych oligonukleotydów i technologii rybozymowej prowadzącej do zahamowania syntezy białka [8,17].

Według Dobrzańskiej i wsp. [11] zarówno terapia substytucyjna, jak i genowa są zasadne w leczeniu postaci płucnej, a nie w schorzeniach wątroby, gdyż mechanizm uszkodzenia hepatocytów najprawdopodobniej nie wynika z braku antyproteazy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby, leczeniem z wyboru pozostaje transplantacja. Przeszczep wątroby u tych chorych znacznie poprawił rokowanie. W grupie dzieci po przeszczepie wątroby przeżycie oceniano po roku na 90%, po 5 latach – na 80%. Podobnie według Francavilla i wsp. [18] przeżycie po 10-letniej obserwacji wynosiło 98%, a w okresie przed wprowadzeniem przeszczepów śmiertelność wynosiła 28%.

## Opis przypadku

Chłopiec 4-miesięczny ze środowiska miejskiego, rodziców młodych, zdrowych, z nieobciążonym wywiadem rodzinnym, z ciąży I fizjologicznej, urodził się siłami natury z masą ciała 3440 g. Został oceniony na 10 pkt. w skali Apgar. Karmiony był naturalnie i dokarmiany mieszankami mlecznymi początkowymi. Dotychczas rozwijał się prawidłowo (w wieku 3 miesięcy: masa 6 kg – 25 centyl, długość 67 cm – 75 – 90 centyl, a obwód głowy i klatki piersiowej wynosił 41 cm, mieszcząc się w 50–75 przedziale centylowym). W wywiadzie od urodzenia utrzymywało się założenie powłok skórnych. Z tego powodu dziecko w wieku 3 miesięcy zostało skierowane do szpitala rejonowego, gdzie stwierdzono podwyższone wykładniki cholestazy. W ramach diagnostyki różnicowej wykluczono mukowiscydozę, zakażenie cytomegalowirusem i toksoplazmozę,

stwierdzono zakażenie dróg moczowych. W celu dalszej diagnostyki dziecko zostało przekazane do Katedry i Kliniki Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii w Bydgoszczy. Przy przyjęciu stan ogólny dziecka był dobry. W badaniu przedmiotowym z odchyleniem od stanu prawidłowego stwierdzono zażółcone powłoki skórne, twarłowki, wątrobę wystającą spod łuku żeberowego około 4 cm. W wykonanych badaniach laboratoryjnych z nieprawidłowości wykazano obniżony poziom Hb (9,6 g/dl), podwyższone wykładniki cholestazy zapalenia wątroby (aminotransferaza asparaginianowa – AspAT 278 U/l; aminotransferaza alaninowa – AlAT 181 U/l, bilirubina całkowita – 5,1 g/dl, bilirubina bezpośredniej – 3,29 mg/dl; fosfataza alkaliczna – 320 U/l;  $\gamma$ -glutamylotranspeptydaza – GGTP 507 U/l). W wykonanym proteinogramie wykazano niedobór  $\alpha$ 1-globuliny (0,8 g/l – norma wiekowa 1–5 g/l), a poziom  $\alpha$ 1-antytrypsyny w dwóch kolejnych badaniach był znacznie obniżony (0,37 g/l i 0,29 g/l, norma: 0,9–2,0 g/l). W ramach diagnostyki różnicowej cholestazy wykonano również badania hormonów tarczycy wykazując niedoczynność – włączono suplementację lewotyroxyną. W USG jamy brzusznej wykazano powiększoną wątrobę, wystającą spod łuku żeberowego około 4 cm. Na podstawie całości obrazu klinicznego i wykonanych badań dodatkowych rozpoznano niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny. W klinice kontynuowano leczenie zakażenia dróg moczowych. Do czasu ustalenia rozpoznania (w tym również wykluczenia chorób metabolicznych, np. galaktozemii) żywiony mieszanką sojową. W leczeniu zastosowano kwas ursodeksyholowy, suplementację witamin A, D, E, K. Po tygodniu uzyskano obniżenie poziomu bilirubiny do 3,26 g/l. W badaniu genetycznym przeprowadzonym techniką reakcji łańcuchowej polimerazy z użyciem sond oligonukleotydowych podwójnie znakowanych fluorescencyjnie i detekcją produktu w czasie reakcji (real-time PCR) wykazano w obrębie locus PI obecność mutacji Z (Glu<sup>342</sup>-Lys) w obu allelach w obrębie locus Pi. Określono genotyp homozygotyczny Z (PiZZ). Nie stwierdzono mutacji S (Glu<sup>264</sup>-Val).

Ze względu na ochraniającą rolę tłuszczu MCT na wątrobę zmieniono w żywieniu preparat sojowy na Humanę z MCT. Chłopiec pozostaje pod kontrolą Poradni Gastroenterologicznej i Genetycznej. W wieku 8 miesięcy rozwija się prawidłowo, parametry wątrobowe uległy normalizacji.

## Omówienie

Żółtaczką cholestazy u noworodków i młodych niemowląt jest wczesnym objawem

chorób wątroby (odwrotnie jak u dzieci starszych i dorosłych, gdzie bywa objawem późnym uszkodzenia wątroby). Żółtaczką wiąże się po części z niedojrzałością wydzielniczą wątroby, może towarzyszyć karmieniu naturalnemu. Mówimy wówczas o fizjologicznej cholestazie noworodków. Cholestaza może być również objawem zakażeń, do których okres noworodkowy predysponuje. Ponadto jest ona pierwszym objawem wrodzonych wad rozwojowych, szczególnie dróg żółciowych oraz często objawem chorób genetycznych i zaburzeń metabolicznych [14].

W omawianym przypadku niemowlęcia z fenotypem PiZZ niedobór ujawnił się w okresie niemowlęcym pod postacią przedłużającej się cholestazy. Według Trivedi i wsp. (za [2]) u 8% pacjentów z niedoborem  $\alpha$ 1-antytrypsyny z genotypem PiZZ pierwotną manifestacją jest w okresie noworodkowym i wczesniomowlęcym cholestaza.

U przedstawianego przez nas pacjenta, oprócz żółtaczki, podwyższonych wartości aminotransferaz, GGTP i bilirubiny, obserwowano powiększenie wątroby, nie obserwowano natomiast acholicznych stolców.

Według badań Sevegera i wsp. [20] u 50% pacjentów z niedoborem  $\alpha$ 1-antytrypsyny w okresie niemowlęcym stwierdzano podwyższenie poziomu transaminaz, u 6% chorych różnego stopnia uszkodzenie komórki wątrobowej z hepatomegalią, u 11% cholestazę, u 2–3% po 12 latach obserwacji rozpoznano marskość wątroby. Według Suchego [14] cholestaza występuje u 10–15% noworodków z niedoborem  $\alpha$ 1-antytrypsyny z genotypem PiZZ, często występuje też hepatomegalia i acholiczne stolce. Nieprawidłowe wyniki badań (AlAT, AspAT, GGTP) mogą się utrzymywać przez wiele lat, a marskość wątroby może rozwinąć się w wieku dorosłym. Według tego samego autora u 40–50% niemowląt z fenotypem PiZZ nie obserwuje się żadnych objawów, a w pierwszych miesiącach życia mogą występować tylko nieprawidłowości w badaniach biochemicznych [14]. Według Rujner [5], przyczyną chorób wątroby mogą być również fenotypy heterozygotyczne, których poziom  $\alpha$ 1-antytrypsyny w surowicy w stosunku do prawidłowego fenotypu PiMM wynosi odpowiednio dla PiMZ – 65%, PiSZ – 35%, PiMS – 80%, PiSS – 60%. Niejasne natomiast jest, dlaczego choroby wątroby rozwijają się u około 10% pacjentów z genotypem PiZZ, a nie u 100%. Przypuszcza się, że wśród czynników przyspieszających wystąpienie chorób wątroby są zakażenia wewnątrzmaciczne, gorączka, która powoduje zwiększoną syntezę i szybkość polimeryzacji  $\alpha$ 1-antytrypsyny, utajone zakażenia HBV i HCV, uwarunkowana genetycznie zróżnicowana zdolność degradacji polimeru  $\alpha$ 1-antytrypsyny typu Z (za [11]).

U opisywanego przez nas dziecka żółtaczka ustąpiła około 4. miesiąca życia, normalizacji również uległy pozostałe parametry wątrobowe. Podobne obserwacje podaje Suchy [14] uważając, że w większości przypadków żółtaczka ustępuje właśnie w wieku 4 miesięcy.

Różnego stopnia uszkodzenia wątroby w przebiegu niedoboru  $\alpha$ 1-antytrypsyny opisuje wielu autorów. Według Rujner [5], u większości dzieci, u których w okresie niemowlęcym stwierdzono objawy cholestazy, rozwija się marskość wątroby. Rokowanie w cholestazie noworodków z niedoborem  $\alpha$ 1-antytrypsyny pogarsza stwierdzenie w wycinku wątroby włóknienia przestrzeni wrotnych i tworzenia mostków włóknistych. Zmiany te świadczą o wczesnej marskości wątroby, z powodu której do 10. roku życia umiera 14,2–57%, a u 10–61,5% żyjących stwierdza się przewlekłe schorzenia wątroby (za [5]). Według Francavilla i wsp. [18] u około 10–15% populacji z fenotypem PiZZ stwierdzono chorobę wątroby, aż 5% dzieci z tej grupy wymagało przeszczepu wątroby przed ukończeniem 4. roku życia. U pacjentów, u których nie stwierdzono objawów cholestazy niemowlęcej, tylko u 14% w wieku późniejszym obserwowano podwyższony poziom GGTP (za [13]). Według Carella [21], u wszystkich osób dorosłych z fenotypem PiZZ stwierdza się w badaniach histopatologicznych uszkodzenie komórki wątroby, a u 20% rozpoznaje się marskość [21].

U przedstawianego przez nas pacjenta rozpoznanie postawiono na podstawie obniżonego poziomu  $\alpha$ 1-globulin w proteinogramie oraz obniżonego stężenia  $\alpha$ 1-antytrypsyny do poziomu 0,4 g/l, rozpoznanie to potwierdzono badaniem genetycznym. Według Rujner [5] i Sochy i wsp. [22], charakterystyczny dla niedoboru  $\alpha$ 1-antytrypsyny jest płaski wykres frakcji  $\alpha$ 1-globulin w proteinogramie i zmniejszenie jej stężenia poniżej 1,5 g/l oraz obniżone stężenia  $\alpha$ 1-antytrypsyny. Poza tym w diagnostyce wrodzonego niedoboru  $\alpha$ 1-antytrypsyny stosuje się badanie histopatologiczne wątroby, w którym powyżej 3. miesiąca życia można stwierdzić w hepatocytach sąsiadujących z przestrzenią wrotną ziarnistości PAS (+) odporne na diastazę, których wykrycie pogarsza rokowanie pacjenta ([3], za [5, 14]).

U przedstawianego pacjenta nie obserwowano zaburzeń ze strony innych układów, w tym układu oddechowego. Według dostępnego piśmiennictwa zmiany w płucach pojawiają się w wieku późniejszym. I tak według Zielińskiego i wsp. [9] 1–2% chorych na POCHP ma niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny. Według Silverman i wsp. [23] cechy kliniczno-radiologiczne rozedmy płuc u pacjentów z niedoborem  $\alpha$ 1-antytrypsyny mogą ujawnić się przed ukończeniem 40. roku życia, a przed ukończeniem 55. roku życia może

nastąpić zgon. Według Cosio i wsp. [24] zmiany rozedmowe w płucach przy niedoborze  $\alpha$ 1-antytrypsyny lokalizują się w dolnych płatach płuc.

W wielu badaniach podkreśla ochronną rolę karmienia naturalnego do 1. roku życia w prewencji cholestatycznych chorób wątroby [25].

W opisywanym przypadku, chłopiec początkowo karmiony był naturalnie, dokarmiany mlekiem początkowym. Podczas pobytu w Klinice wprowadzono do diety preparat oparty na białku soi, który według Sochy i wsp. [3] ma działanie antyproteazowe. W białku sojowym rzeczywiście znajdują się inhibitory proteazy o właściwościach antytrypsyny, antychymotrypsyny i antyelastyny, jednak w wyniku podgrzania preparatu sojowego aktywność ich maleje nawet do 90% [26].

Ze względu na upośledzenie czynności wątroby włączono do żywienia dziecka Humanę MCT, który dzięki zawartości lepiej przyswajalnych średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT – *medium chain triglycerides*) wspomaga czynność wątroby przez ich bezpośrednie wchłanianie do żyły wrotnej. Poza tym tłuszcze MCT mają zdolność szybkiego uwalniania energii, na którą wzrasta zapotrzebowanie, szczególnie u dzieci z cholestazą i przewlekłym zapaleniem wątroby do 130–160% [3].

Pokrycie zapotrzebowania energetycznego z węglowodanów nie powinno przekraczać 50%, natomiast w przypadku rozwinięcia się rozedmy płuc należy ich ilość zmniejszyć do około 30% na rzecz tłuszczów, dla których współczynnik oddechowy wynosi 0,7. Wynika to z tego, iż podczas konsumpcji glukozy, której współczynnik oddechowy wynosi 1,0, następuje wzrost zużycia tlenu oraz wytwarzania dwutlenku węgla, prowadząc do wzrostu częstości skurczów i wentylacji minutowej oraz spadku pojemności oddechowej [27]. U osób z rozedmą płuc nie ma możliwości poprawy tej wentylacji, w wyniku czego dwutlenek węgla nie jest w dostateczny sposób eliminowany przez płuca, co wpływa na powstanie kwasicy oddechowej.

W niedoborze  $\alpha$ 1-antytrypsyny przebiegającej z cholestazą należy zwiększyć w diecie dziecka również ilość białka do 3 g/kg/dzień, nie przekraczając 10–15% zapotrzebowania energetycznego. Poza tym niezwykle ważna jest suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach A, D, E, K [3, 25, 28]. Obecny stan wiedzy nie pozwala na podjęcie innych metod leczenia.

Prezentujemy przypadek dziecka z niedoborem  $\alpha$ 1-antytrypsyny, aby zwrócić uwagę, że przyczyną przedłużającej się żółtaczki u noworodka i niemowlęcia, zwłaszcza karmionego sztucznie, obok przyczyn związanych z niedojrzałością wątroby i zakażeniami wewnątrzmacicznymi mogą być również defekty genetyczne, a najczęstszym z nich jest niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny.

## Piśmiennictwo

1. Massi G, Chiarelli C. Alpha-1-antitrypsin: molecular structure and the Pi system. *Acta Paediatr* 1994; Suppl. 393: 1–4.
2. Mowat A. Alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ): features of liver involvement in childhood. *Acta Paediatr* 1994; Suppl. 393: 13–17.
3. Socha J, Jankowska I, Pawłowska J, Rujner J, Socha P, Świątkowska E. Cholestazy wątrobowe u dzieci. *Prz Paediatr* 1998; 28(1): 7–12.
4. Passage E [tł. Mazurek T]. *Genetyka. Ilustrowany przewodnik*. PZWL, Warszawa 2004: 347–349.
5. Rujner J. Wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny. *Klinika* 1993; 2(10): 14–16.
6. Freier E, Sharp HL, Bridges RA. Alpha-1-antytrypsyny deficiency associated with familial liver disease. *Clin Chem* 1968; 14: 782.
7. Książek J, Rujner J, Cielecka-Kuszyk J, Wyszyńska T. Sterydooporny zespół nerczycowy u chłopca z niedoborem  $\alpha$ 1-antytrypsyny i towarzyszącym wirusowym zapaleniem wątroby B i C. *Pediatr Pol* 1999; 74(4): 399–403.
8. Sandhaus RA. Alpha-1-Antitrypsin deficiency. 6: new and emerging treatments for alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 904–909.
9. Zieliński J, Kuca P. Wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny: słabo poznana przyczyna POChP w Polsce. *Pneum Alergol Pol* 2004; 72: 364–365.
10. Marcus N, Teckman JH, Perlmutter DH. L-1 antytrypsyny deficiency: from genotype to childhood disease. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 65–74.
11. Dobrzyńska A, Malinowska E, Latka-Grot J. Niedobór alfa1-antytrypsyny jako przyczyna cholestazy w okresie noworodkowym. *Post Neonatol* 2006; 2(10): 127–130.
12. Jankowska I, Pawłowska J, Socha J, Świątkowska E, Rujner J. Cholestaza u dzieci. *Pediatr Współ Gastroenterol Hepatol Żywnienie Dziecka* 2001; 3(4): 309–314.
13. Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 85: 2–5.
14. Suchy FJ. Cholestaza noworodków. *Pediatr po Dypl* 2005; 9(5): 44–52.
15. Jankowska I, Socha P, Woźniak M, Pawłowska J, Socha J, Rujner J. Nieinfekcyjne zapalne choroby wątroby. *Klin Paediatr* 10 (3): 353–360.
16. Stecenko AA, Brigham KL. Gene therapy progress and prospects: alpha1-antitrypsin. *Gene Therapy* 2003; 10: 95–99.
17. Francavilla R, Castellana PS, Hadzic N, Chambers SM, Portmann B, Tung J, Cheesdeman P, Rela M, Heaton ND, Mieli-Vergani G. et al. Prognosis of alfa-1-antitrypsin deficiency – related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 986–992.
18. Trivedi P, Tanner MS, Portman B, McClement J, Mowat AP. Hepatic peptidyl prylyl hydroxylase activity and liver fibrosis—a prospective study of 94 infants and children with hepatobiliary disorders. *Hepatology* 1984; 4(3): 436–441.
19. Seveger T. Liver disease in alpha 1 antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants. *N Engl J Med* 1976; 10: 1316–1321.
20. Carrell R. W. Alpha-1-antytrypsyny: molecular pathology, leukocytes and tissue damage. *J Clin Invest* 1986; 78: 1412–1431.
21. Socha J, Jankowska I, Pawłowska J, Celińska-Cedro D, Rujner J, Ryżko J, Socha P, Świątkowska E, Teisseyre M, Woynarowska M, Woźniak M. Postępy w hepatologii dziecięcej. *Pediatr Współcz* 2000; 2(1): 13–18.
22. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, O'donnell WJ, Reilly JJ, Ginns L, Mentzer S, Wain J, Speizer FE. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6): 1770–1778.
23. Cosio MG, Cosio-Piqueras MG. Pathology of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 124–129.
24. Bruderski M. Diagnostic, preventive, medical and surgical management of alpha1-antitrypsin deficiency in childhood. *Acta Paediatr* 1994; Suppl. 393: 33–36.
25. Amerykańska Akademia Pediatrii, Komitet do Spraw Żywnienia, Zalecenia dotyczące stosowania preparatów zawierających białko sojowe w żywieniu dzieci. *Pediatrics* 1998; 101(1): 148–153.
26. Sibilska M, Książek J. Metody oceny bilansu energetycznego i białkowego. *Stand Med* 2004; 10: 1068–1071.
27. Pratt A, Garcia M, Kerner J. Żywnienie noworodków i niemowląt z chorobami wątroby. *Pediatr po Dypl* 2002; 6: 95–105.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska  
Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii  
Collegium Medicum w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9  
85-094 Bydgoszcz  
Tel.: (052) 585-48-50  
Fax: (052) 585-40-86  
E-mail: klped@cm.umk.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.05.2007 r.  
Po recenzji: 10.06.2008 r.  
Zaakceptowano do druku: 12.06.2008 r.