

Marskość wątroby u dwojga niemowląt w przebiegu niedoboru α_1 -antytrypsyny

Liver cirrhosis due to α_1 -antitrypsin deficiency in two infants

Agnieszka Bakuła¹, Piotr Socha¹, Joanna Pawłowska¹, Jerzy Socha¹, Piotr Kaliciński²

¹Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

²Klinika Chirurgii i Transplantacji Narządów Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (3): 136–138

Słowa kluczowe: niedobór α_1 -antytrypsyny, marskość wątroby, dzieci.

Key words: α_1 -antitrypsin deficiency, liver cirrhosis, children.

Adres do korespondencji: dr n. med. Agnieszka Bakuła, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: agabakula@wp.pl

Streszczenie

Niedobór α_1 -antytrypsyny jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, która przebiegać może jako noworodkowe zapalenie wątroby u dzieci i rozedma płuc u osób dorosłych. Jest też najczęstszą wśród chorób metabolicznych przyczyną przeszczepienia wątroby u dzieci. Tylko u ok. 10–15% pacjentów z homozygotyczną postacią schorzenia dochodzi do uszkodzenia wątroby. Naturalny przebieg tej choroby jest trudny do przewidzenia. Nie do końca poznana jest też patogenezą uszkodzenia wątroby. W ośrodku autorów w grupie osób z niedoborem α_1 -antytrypsyny przeszczepienie wątroby wykonywano między 1. a 17. rokiem życia. W pracy zaprezentowano dwoje niemowląt z gwałtownym przebiegiem uszkodzenia wątroby, rzadko obserwowanym w tak młodym wieku.

Wstęp

Najpowszechniej występujący inhibitor proteinaz w osoczu to α_1 -antytrypsyna. Jej niedobór jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem, które może doprowadzić do dysfunkcji wątroby oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP). To najczęstsza spośród wrodzonych zaburzeń metabolicznych przyczyna noworodkowego zapalenia wątroby.

Częstość występowania niedoboru α_1 -antytrypsyny ocenia się na 1:1639 żywych urodzeń w populacji szwedzkiej, 1:2000 w populacji północnoamerykańskiej. Tylko u niewielkiej grupy pacjentów z niedoborem α_1 -antytrypsyny rozwijają się kliniczne objawy choroby wątroby. Grupą szczególnie narażoną są chorzy z homozygotyczną odmianą niedoboru (PiZZ). Noworodkowe zapalenie wątroby rozwija się u 85–90% chorych z wą-

Abstract

α_1 -antitrypsin deficiency is a genetic disorder associated with liver disease mainly during infancy or childhood and with emphysema in adults. It is the most common metabolic disease as an indication for liver transplantation in children. Liver injury is observed only in 10–15% of children with homozygous form of α_1 -antitrypsin deficiency. The natural course of the disease is variable and pathogenesis of liver changes is not clear. Liver transplantation was performed at the age of 1–17 years in our patients. The rapid progress of liver injury in two infants, seldom observed at this age, is reported in this paper.

trobową manifestacją choroby. U większości z nich objawy ustępują z czasem [1, 2].

U części jednak uszkodzenie wątroby postępuje, doprowadzając do jej marskości. Na tym etapie nie dysponuje się inną metodą terapii niż przeszczepienie wątroby. W ośrodku autorów leczenie takie podejmowane było u dzieci między 10. a 17. rokiem życia. W artykule przedstawiono dwoje niemowląt z niewydolnością wątroby w przebiegu niedoboru α_1 -antytrypsyny, które już w 1. roku życia leczono przeszczepieniem wątroby.

Opisy przypadków

Przypadek I

Dziewczynka urodzona w 40. tyg. 3. ciąży drogą cięcia cesarskiego z powodu zagrażającej zamartwicy oraz stanu po 2 cięciach. Po porodzie dziecko oceniono na

9 pkt w skali Apgar. Masa urodzeniowa wynosiła 3430 g. Okres okołoporodowy przebiegał bez powikłań.

W wieku 6 tyg. w czasie zapalenia płuc stwierdzono u dziecka cechy cholestazy oraz hipertransaminazemię. Wykluczono wówczas wirusowe zapalenie wątroby typu B i C (WZW B i C), cytomegalię oraz toksoplazmozę. Cholescycygrafia ujawniła spowolnienie odpływu żółci do jelit. W wyniku zastosowania antybiotykoterapii i preparatów kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) uzyskano zmniejszenie wykładników cholestazy i zapalenia wątroby.

W 4. mies. życia, w czasie 2. epizodu zapalenia płuc stwierdzono hepatosplenomegalię oraz wodobrzusze, a w badaniach laboratoryjnych wzrost znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (ang. *international normalized ratio* – INR). Jako przyczynę uszkodzenia wątroby wykluczono mukowiscydozę, kwasice organiczne, galaktozemię, tyrozyzmię typu I oraz spichrzanie glikogenu.

Rozpoznano postać homozygotyczną PiZZ niedoboru α_1 -antytrypsyny. Zastosowane leczenie pozwoliło na uzyskanie 2-miesięcznej poprawy stanu dziecka.

W wieku 6 mies. dziewczynkę ponownie przyjęto do szpitala z cechami zaostrzenia niewydolności wątroby – hiperamonemią i koagulopatią.

W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej wykryto cechy bloku wewnątrzwątrobowego z obecnością krążenia obocznego. W gastrokopii stwierdzono żylaki przełyku oraz teleangiektazje jako wyraz nadciśnienia wrotnego. Biopsja wątroby wykonana w tym czasie ujawniła przebudowę marską narządu. Obecne były również barwiące się metodą p.a.S. oporne na trawienie diastazą, złogi w hepatocytach, które występują u większości osób z niedoborem α_1 -antytrypsyny.

Mimo intensywnego leczenia odwadniającego, antybiotykoterapii, infuzji osocza i podawania witaminy K parametry wydolności wątroby uległy poprawie tylko na 2 tyg. Po tym czasie w przebiegu kolejnego zapalenia płuc doszło do gwałtownej dysfunkcji narządu z wodobrzuszem i koagulopatią, niereagującą na witaminę K (bilirubina 23,2 mg/dl, aminotransferaza alaninowa ALT 152, INR 1,5). Rozpoczęto badania kwalifikacyjne do leczenia rodzinnym przeszczepieniem wątroby. Dawcą narządu był ojciec dziecka. Zabieg operacyjny przeprowadzono w 8. mies. życia.

Przypadek II

Chłopiec urodzony z ciąży 1. o czasie, z cechami hipotrofii wewnątrzmacicznej, o masie 2700 g. Po porodzie oceniony został na 9 pkt w skali Apgar. Wczesny okres okołoporodowy przebiegał bez powikłań. W 9. dobie życia wystąpił krwotok z pępka z anemizacją i objawami wstrząsu (hemoglobina HGB 7,4 g/dl i hematokryt Ht

19,7%). Stwierdzono wtedy zaburzenia krzepnięcia (INR 1,72). Aktywność enzymów wątrobowych była prawidłowa. Po przetoczeniu masy erythrocytarnej i osocza uzyskano normalizację parametrów hematologicznych i układu krzepnięcia.

Od 11. doby życia obserwowano odbarwione stolce oraz cechy cholestazy w badaniach laboratoryjnych, bez reakcji na preparaty UDCA. W scyntygrafii w 5. i 8. tyg. życia nie uwidoczniło dróg żółciowych ani przechodzenia radioaktywnej żółci do jelit. W 8. tyg. życia chłopiec przeżył zapalenie płuc. Wobec dodatniego wyniku badania przeciwciał w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) w klasie IgM i IgG oraz obecności kwasu dezoksyrybonukleinowego DNA wirusa we krwi i moczu stosowano gancyklowir. Nie wykryto zmian wskazujących na wrodzone zakażenie CMV w badaniu dna oczu, słuchu, USG przezciemiączkowym. Jako przyczynę cholestazy wykluczono mukowiscydozę. Stwierdzono zmniejszone stężenie α_1 -antytrypsyny. Jako przyczynę cholestazy uznano więc współistnienie postaci homozygotycznej (PiZZ) niedoboru α_1 -antytrypsyny oraz zakażenia CMV.

Wobec zwiększających się parametrów cholestazy (stężenie bilirubiny całkowitej 5,0 mg/dl, bezpośredniej 3,96 mg/dl, γ -glutamylotranspeptydazy GGTP 1289 U/l, cholesterolu 222 mg/dl), braku przechodzenia znacznika z żółci do jelit w scyntygrafii w celu wykluczenia atrezji dróg żółciowych wykonano u chłopca operacyjną rewizję tych dróg. Odnotowano prawidłowo wykształcone wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe i skąpo zaznaczony ryśunek dróg wewnątrzwątrobowych.

Zastosowano preparat UDCA, masę erythrocytarną, osocze, witaminy K, A, E i kalcyfediol oraz antybiotyki. Chłopiec był karmiony mieszanką sojową. Uzyskano stopniowe zmniejszenie nasilenia cholestazy.

W 7. mies. życia doszło do zaostrzenia dysfunkcji wątroby, wodobrzusza i hepatosplenomegalii w przebiegu zapalenia płuc (stężenie bilirubiny całkowitej 9,2 mg/dl, bezpośredniej 6,7 mg/dl, INR 2,43, albuminy 17 mg/dl). W wyniku rutynowego leczenia uzyskano ustąpienie zmian zapalnych płuc i poprawę parametrów laboratoryjnych funkcji wątroby. Z uwagi jednak na wciąż wzrastającą cholestazę oraz brak trwałej reakcji układu krzepnięcia na preparaty osocza i witaminę K, dziecko zakwalifikowano do leczenia przeszczepieniem wątroby od dawcy rodzinnego – matki. Zabieg wykonano w 8. mies. życia.

Omówienie

Niedobór α_1 -antytrypsyny jest najczęstszą wśród chorób uwarunkowanych genetycznie i drugą, po atrezji dróg żółciowych, przyczyną przeszczepienia wątroby u dzieci [3]. Przebieg choroby wątroby u dzieci z homo-

zygotyczną postacią niedoboru jest trudny do przewidzenia. U pewnej grupy pacjentów nie dochodzi do uszkodzenia wątroby, ale u ok. 10–15% uszkodzenie wątroby jest jednak istotne, a wśród nich u ok. 25% konieczne bywa leczenie przeszczepieniem wątroby w okresie dzieciństwa lub u młodych dorosłych [4].

Opisywane leczenie spektakularnie poprawiło rokowanie u tych pacjentów. Przed erą przeszczepów wątroby śmiertelność w ciągu 10 lat od wystąpienia objawów w tej grupie wynosiła 28%. Obecnie odsetek ten istotnie zmniejszył się do ok. 8% i związany jest z powikłaniami poprzyszczepowymi.

Wśród czynników pogarszających rokowanie wymienia się m.in.: niską masę urodzeniową, płęć męską, brak karmienia piersią, wysoką aktywność aminotransferazy asparaginianowej AST, GGTP w 1. mies. życia, zaawansowane zmiany histopatologiczne w biopsji wątroby czy przedłużanie się żółtaczki >6 tyg. [5].

W grupie 14 pacjentów leczonych przeszczepieniem wątroby z powodu niedoboru α_1 -antytrypsyny w IP CZD u wszystkich dzieci stwierdzano cholestazę noworodkową, a u 2 z nich przebieg choroby sugerował atreżję dróg żółciowych. U jednego dziecka wykryto współistnienie zakażenia cytomegalią, które mogło pogorszyć przebieg choroby podstawowej [6].

W tej grupie 2 dzieci było przedwcześnie urodzonych, u 9 urodzeniowa masa ciała nie przekraczała 3000 g (w tym u 2 przedwcześnie urodzonych). Początek objawów wystąpił między 1. a 9. tyg. życia.

Objawy niewydolności wątroby (INR >1,2 i hipalbuminemia <35 mg/dl) stwierdzano u 12 z 14 dzieci między 5. a 11. rokiem życia. U 2 opisanych dzieci objawy te pojawiły się już w wieku niemowlęcym. U 12 pacjentów wykryto żylaki przełyku >5. roku życia, u opisywanej dziewczynki w 1. roku życia. Krwawienie z żylaków wystąpiło u 6 pacjentów w wieku 6–11 lat. U 12 dzieci przeszczepienie wątroby wykonano między 10. a 17. rokiem życia. Dwoje opisanych powyżej dzieci wymagało leczenia przeszczepieniem wątroby już w wieku 8 mies.

Według danych autorów angielskich osoby z niedoborem α_1 -antytrypsyny wymagały leczenia przeszczepowego w wieku 0,6–15 lat [7], natomiast wg danych amerykańskich – w wieku 0,7–13 lat [8].

Wiek, w którym pacjenci powinni być kwalifikowani do transplantacji wątroby, jest trudny do określenia. Jednoznacznym wskazaniem jest koagulopatia niereagująca na witaminę K, krwawienie z żylaków przełyku, długotrwała żółtaczka czy oporne na leczenie wodobrzusze. Podkreśla się jednak, że wcześniej przeprowadzony zabieg pozwala zminimalizować ryzyko powikłań pooperacyjnych.

U osób z żylakami przełyku w przebiegu nadciśnienia wrotnego, przy zachowanej funkcji syntetycznej wątroby,

leczenie endoskopowe (skleroterapia lub opaskowanie żylaków) pozwala odsunąć w czasie przeszczepienia wątroby. Zespoleń wrotno-systemowe nie są obecnie wykonywane u tych pacjentów [9]. Duże nadzieje wiąże się z terapią genową, będącą jeszcze w fazie badań.

Na obecnym etapie przeszczepienie wątroby jest jednak jedyną metodą przyczynowego leczenia pacjentów z uszkodzeniem wątroby w przebiegu niedoboru α_1 -antytrypsyny. Zapobiega również rozwojowi zmian płucnych.

Piśmiennictwo

1. Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 1316-21.
2. Sveger T. The natural history of liver disease in alpha-1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 847-51.
3. Gartner JC Jr, Zitelli BJ, Malatack JJ i wsp. Orthotopic liver transplantation in children: two year experience with 47 patients. *Pediatrics* 1984; 74: 140.
4. Psacharopoulos HT, Mowat AP, Cook PJ i wsp. Outcome of liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ). Implications for genetic counseling and antenatal diagnosis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 882-7.
5. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N i wsp. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepat* 2000; 32: 986-92.
6. Bakula A, Socha P, Pawłowska J i wsp. Good and bad prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency in children: when to list for liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 3186-8.
7. Prachalias AA, Kalife M, Francavilla R i wsp. Liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency in children. *Transpl Int* 2000; 13: 207-10.
8. Esquivel CO, Vicente E, Van Thiel D i wsp. Orthotopic liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency: an experience in 29 children and 10 adults. *Transplant Proc* 1987; 19: 3798-802.
9. Celińska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M i wsp. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of prospective study. *J Pediatr Surg* 2002; 38: 1008-11.