

儿童 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症 1 例

卢华君 赵忠艳

(温州医学院附属育英儿童医院消化科, 浙江 温州 325027)

[中图分类号] R596 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2011)04-0354-02

患儿,男,5岁,因反复肝功能异常1年半入院。患儿于入托前体检时发现肝功能异常(转氨酶升高),无黄疸及任何不适。曾多家医院检查甲、乙、丙、戊型肝炎病毒血清学标志物均阴性,多次住院护肝降酶治疗,效果不佳。发病以来患儿无明显不适,无乏力、纳差、恶心、呕吐、尿黄,无鼻衄、牙龈出血,无腹痛、腹泻,无陶土色大便及柏油样大便,无皮肤瘙痒。饮食、睡眠良好,体重无明显下降。既往体质较差,经常患“呼吸道感染”,每次均需要予抗生素静脉注射治疗。曾有“阑尾切除术”史。父母体健。入院查体:T 36.5°C, P 78次/min, R 20次/min, BP 106/60 mmHg, 体重 20 kg, 身高 106 cm, 发育正常, 营养良好, 神志清晰, 全身皮肤无黄染, 无肝掌, 未见蜘蛛痣, 浅表淋巴结未触及。巩膜无黄染, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射正常。唇红, 扁桃体不大, 咽无充血。双肺呼吸音清, 未闻及干湿罗音及胸膜摩擦音。心律规则, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹平坦, 无腹壁静脉曲张, 未见肠型及蠕动波, 右下腹可见一长约 2 cm 手术疤痕, 腹壁柔软, 全腹无压痛、反跳痛, 肝脏右肋下、剑突下未触及, 胆囊右肋下未触及, 脾脏左肋下未触及, 墨菲氏征阴性, 麦氏点无压痛, 肝区及脾区无叩痛, 肾区无叩痛, 肝浊音界位于右锁骨中线第 5 肋间, 腹部移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。双下肢无浮肿。无扑翼样震颤。血常规示 WBC $7.9 \times 10^9/L$, RBC $4.48 \times 10^{12}/L$, HGB 126 g/L, PLT $334 \times 10^9/L$, N 0.347, L 0.541; PT/PA 14.1 s/77.4%; 肝功能示 TP 64 g/L, ALB 45 g/L, GLB 19 g/L, TBIL 4.9 $\mu\text{mol}/L$, DBIL 0.9 $\mu\text{mol}/L$, ALT 142 U/L, AST 73 U/L, ALP 290 U/L, GGT 51 U/L; 心肌酶、血脂、血糖、肾功能、电解质正常; 血蛋白电泳正常; 甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒血清学标志物均阴性; 抗 CMV-IgM(-)、抗 CMV-IgG(+), 抗 EBV-IgM(-), TPHA、

抗-HIV 阴性; 血清铜蓝蛋白 0.36 g/L, 铜氧化酶吸光度正常; 自身抗体阴性; 胸片及胸部 CT 未见明显异常; 肺功能检查正常; 腹部 B 超示“脂肪肝”。肝穿刺病理结果: 肝细胞轻度大小泡混合性脂肪变性, 少数点状坏死, 部分肝细胞内可见较多嗜酸性玻璃样小球, 可见凋亡小体; 窦壁细胞轻度增生, 可见窦周纤维化, 汇管区扩大, 少量炎细胞浸润, 纤维组织增生, 无明显界面炎。肝细胞 PAS 染色及 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -Antitrypsin, $\alpha 1$ -AT) 免疫组化染色呈阳性。铜染色(-)。最后诊断: $\alpha 1$ -AT 缺乏症。该患儿入院后仅予护肝降酶治疗, 病情确诊后自动出院。

讨论: $\alpha 1$ -AT 缺乏症是一种常染色体隐性遗传疾病。该病在欧美国家报道较多, 而国内则少有报道。 $\alpha 1$ -AT 属于蛋白酶抑制剂系统(protease inhibitor system), 简称 PI 系统。 $\alpha 1$ -AT 基因位于 14 号染色体长臂, 即 14q31-32 上, 现有研究发现该系统至少有 100 个以上等位基因^[1]。目前已知该病有 75 种以上基因类型。 PIMM 型最多见, 约占 95% 左右, 该基因型血清 $\alpha 1$ -AT 水平正常。 PIZZ 型最少见, 活产新生儿发生率约为 1:3500, 其血清 $\alpha 1$ -AT 浓度仅为正常的 10% ~ 20%, 临床病变最严重。 PIMZ、 PIFZ、 PIMS 等为杂合子, 血清 $\alpha 1$ -AT 浓度也低于正常的 40%, 但其病变发生较 PIZZ 型晚。

$\alpha 1$ -AT 缺乏症是一种全身性疾病, 临床以婴儿期出现胆汁淤积性黄疸、进行性肝损害和青年期后出现肺气肿为三大主要表现, 少数以脂膜炎、肾小球肾炎和血管炎为特征^[2]。该病引起肝损害者一般婴幼儿时即发病, 随着病情发展, 晚期则出现肝硬化表现^[1]。 $\alpha 1$ -AT 缺乏症相关性肝病也可能在儿童晚期或青春期才被发现。国内报道的 2 例以肝损害为主要表现的 $\alpha 1$ -AT 缺乏症年龄都超过 20 岁^[3,4]。虽然 $\alpha 1$ -AT 缺乏症在欧美国家发病率高, 但仅

[收稿日期] 2010-09-13; [修回日期] 2010-12-19
[作者简介] 卢华君, 男, 硕士, 主治医师。

10% ~ 15% 发生肝损害^[1]。 α 1-AT 缺乏症肺部损害出现较晚,一般为青春期后才出现,通常最初的症状是气短、喘息、咳嗽、咳痰,以及反复发生的肺部感染。国内报道的1例以肺部损害为主要表现的 α 1-AT 缺乏症为年龄58岁的女性患者,主要表现为肺大泡、反复发作的气胸和肺部感染^[5]。

检测血清 α 1-AT水平是诊断 α 1-AT缺乏症的一种方法。由于 α 1-AT属急性期反应蛋白,当机体在全身炎症状态时合成会增加;因此,血清 α 1-AT正常不能排除 α 1-AT缺乏症。肝脏穿刺活检是目前诊断该病的有效方法,肝细胞内见到嗜酸性玻璃样小球,PAS染色及 α 1-AT免疫组化染色阳性可以确诊。美国胸科协会和欧洲呼吸协会推荐等电聚焦电泳测定患者 α 1-AT的表型为诊断金标准^[2]。

α 1-AT缺乏症累及肝脏者预后较差,约30% ~ 50%患者死于进行性肝病或肝硬化。本病目前尚无有效的治疗方法,主要为对症及支持治疗。以往所用的免疫抑制剂、抗炎剂及细胞毒药物治疗效果不肯定。血浆置换疗法可修复血浆和组织中 α 1-AT水平,作为该病的选择性治疗方法,临床具有一定的有效性和可行性^[6]。国外有报道,对出现肝硬化的 α 1-AT缺乏症患者,肝移植手术治疗3年存活率达85%^[7]。基因治疗可能是未来治疗 α 1-AT缺乏症的最有效方法,但目前仍然处在在体外培养细胞和转基因老鼠模型研究阶段^[8-9]。国外有报道用合成寡核苷酸探针检测限制性片段长度多态性和家系分析可以对 α 1-AT缺乏症进行产前诊断。但由于多数 α 1-AT缺乏症个体在18岁之前不会出现肝损害表现及肺损害,因此,并不鼓励羊膜穿刺或流产进行产前诊断。

本文报道的该患儿从发现肝功能异常到明确诊断历时1年半,曾经过多家医院多次住院治疗都无好转且未能确诊,直到后经肝穿刺活检才得以明确诊断。该病例有以下几个特点:①幼儿期起病,起病隐匿,无明显症状;②主要表现为转氨酶升高但无明显胆汁淤积;③肺部病变不明显;④依靠肝脏穿刺肝组织活检行PAS染色及 α 1-AT免疫组化染色确诊;⑤保肝降酶治疗效果不佳。该患儿临床上主要表现为转氨酶升高,易误诊为病毒性肝炎、非嗜肝病

毒性肝炎以及其他遗传代谢性疾病。回顾该病例既往史,患儿既往体质较差,经常患“呼吸道感染”,提示患儿可能存在先天缺陷可能。该患儿无胆汁淤积的临床表现和病理改变且肺部损害不明显,可能与患儿基因型及年龄有关,有待进一步研究及随访。

总之, α 1-AT缺乏症临床少见,加上临床表现的隐匿性和复杂性容易导致误诊及漏诊。而且当该病发展至合并严重并发症时,临床上尚无规范化的治疗指南。作为一种可能伴随多系统受累的遗传性疾病,早期发现和治疗就显得非常重要。该病例提示尽管 α 1-AT缺乏症临床少见,但在临床工作中碰到不明原因肝功能损害或反复呼吸道感染时应想到该病。

[参 考 文 献]

- [1] DeMeo DL, Silverman EK. Alpha 1-antitrypsin deficiency, 2: genetic aspects of alpha 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk [J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 259-264.
- [2] Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a Review [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(8): 2136-2141.
- [3] 李富军,袁伟建. α 1-抗胰蛋白酶缺乏症一例[J]. *中华消化杂志*, 2002, 22(12): 744.
- [4] 饶日春,郑瑞丹,刘升湘,张闽峰. α 1-抗胰蛋白酶缺乏症合并慢性乙型病毒性肝炎1例[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2003, 13(5): 310-311.
- [5] 巫贵成. α 1-抗胰蛋白酶缺乏症1例[J]. *肝脏*, 2008, 13(6): 498.
- [6] De Oliveira P, Paz-Melgar L, Takahashi MD, Nico MM, Rivitti EA, Mendrone A Jr, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency associated with panniculitis treated with plasma exchange therapy [J]. *Int J Dermatol*, 2004, 43(9): 693-697.
- [7] Teckman JH. Lack of effect of oral 4-phenylbutyrate on serum alpha-1-antitrypsin in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency: a preliminary study [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39(1): 34-37.
- [8] Cruz PE, Mueller C, Cossette TL, Golant A, Tang Q, Beattie SG, et al. In vivo post-transcriptional gene silencing of alpha 1-antitrypsin by adeno-associated virus vectors expressing siRNA [J]. *Lab Invest*, 2007, 87(9): 893-902.
- [9] Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency [J]. *Respir Med*, 2010, 104(6): 763-772.

(本文编辑:邓芳明)