

Stłuszczenie wątroby u dzieci z mukowiscydozą

Hepatic steatosis in children with cystic fibrosis

Mikołaj Teisseyre, Piotr Socha, Jerzy Socha

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

Summary: The authors describe the principles of the diagnosis, pathogenesis and treatment of hepatic steatosis in children with cystic fibrosis. Hepatic steatosis is probably related to malnutrition, inflammatory reaction, essential fatty acid deficiency, genetic defect itself. Therapy includes: improvement of nutritional status, treatment with ursodeoxycholic acid and antioxidative agents, supplementation with lipid-soluble vitamins, dietary supplementation with omega-3 essential fatty acids.

Słowa kluczowe: mukowiscydoza • stłuszczenie wątroby • dzieci

Key words: cystic fibrosis • hepatic steatosis • children

Adres do korespondencji: Mikołaj Teisseyre, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa, Polska, e-mail: m.teisseyre@chello.pl

Wstęp

Mukowiscydoza jest najczęściej występującą chorobą uwarunkowaną genetycznie spowodowaną mutacją genu CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) zlokalizowanego na 7 chromosomie. Dziedziczy się w sposób autosomalny, recesywny. Mukowiscydoza, w rasie kaukaskiej, występuje z częstością 1:2500 urodzeń. Procesem chorobowym objęte są przede wszystkim płuca i trzustka, ale także w różnym stopniu cały przewód pokarmowy wraz z wątrobą. Stopień zaawansowania zmian w układzie oddechowym warunkuje ciężkość choroby i czas przeżycia chorych. Wraz z postępowaniem w leczeniu mukowiscydozy i wydłużeniem życia wzrasta odsetek chorych z patologią wątroby i dróg żółciowych. Marskość wątroby stanowi obecnie drugą, po powikłaniach oddechowych, przyczynę zgonu u chorych na mukowiscydozę [1]. Nie wykazano bezpośredniej korelacji między rodzajem mutacji a nasileniem zmian w wątrobie. Większość mutacji genu CFTR, w tym najczęstsza w krajach europejskich mutacja delta F508, należy do alleli PI (*pancreatic insufficiency*) odpowiedzialnych za ciężki przebieg choroby z niewydolnością trzustki. Allele PS (*pancreatic sufficiency*) występują tylko u 10–15% chorych. Patologia wątroby prawdopodobnie związana jest z mutacjami odpowiedzialnymi za niewydolność trzustki [2–4].

Patologia wątroby i dróg żółciowych u chorych z mukowiscydozą

Patologia wątroby można pojawić się już w okresie noworodkowym jako przedłużająca się żółtaczka. Przebieg cholestazy noworodkowej nie warunkuje jednak dalszego rozwoju zmian

w wątrobie. Patologia wątroby u dzieci starszych i chorych dorosłych obejmuje 3 stadia zaawansowania zmian patologicznych: stłuszczenie wątroby lub stłuszczenie z zapaleniem wątroby (hepatic steatosis, steatohepatitis), ogniskową marskość żółciową (focal biliary cirrhosis) i wielozrazikową marskość wątroby (multilobular cirrhosis) [5]. Marskość wątroby, u dzieci z mukowiscydozą, charakteryzuje się rozwojem nadciśnienia wrotnego z rozwojem żyłaków przelyku, powiększeniem śledziony z objawami jej nadczynności (splenomegalia i hipersplenizm). Czynność hepatocytów pozostaje natomiast długi czas zachowana, także chorzy często nie mają istotnych zaburzeń krzepnięcia, hipoalbuminemii ani hiperbilirubinemii. W zakresie patologii dróg żółciowych obserwuje się zwiększoną skłonność do kamicy żółciowej uwarunkowaną zmianami właściwości żółci ze wzrostem jej lepkości, a także z powodu stwierdzanej, u około 30% pacjentów, hipoplazji pęcherzyka żółciowego. Rzadziej współistnieją z mukowiscydozą stwardniające zapalenie dróg żółciowych i zwężenie przewodu żółciowego wspólnego. Opisywano także występowanie nowotworu wywodzącego się z dróg żółciowych.

Zmiany patologiczne w zakresie wątroby i dróg żółciowych ściśle są ze sobą związane. Pierwotne zaburzenie dotyczy dróg żółciowych, albowiem białko CFTR produkowane jest w komórkach nabłonka wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz pęcherzyka żółciowego. Nie jest natomiast syntetyzowane w hepatocytach i innych komórkach wątroby [6]. Zaburzenia w transporcie chloru, reabsorpcji sodu i wzrost stężenia skoniugowanych z glicyną kwasów żółciowych w obrębie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, spowodowane defektem CFTR w obrębie cholangiocytołów, powoduje zmiany w składzie żółci i zmniejszenie jej

rzenia czynności serca, mięśni szkieletowych i stłuszczenie wątroby. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się hipoglikemię i hiperamonemię. Suplementacja karnityną przeciwdziała negatywnym skutkom stresu oksydacyjnego i redukcijnego (zaburzenie stosunku NADH/NAD+) [20]. Karnityna hamuje peroksydację lipidów poprzez zmniejszenie syntezy oksydazy ksantynowej, zwiększa natomiast syntezę dysmutazy ponadtlenkowej (zmiatacza wolnych rodników tlenowych) [20]. Przyczyną niedoboru karnityny mogą być stany zwiększające zapotrzebowanie na ten związek, zaburzenia wchłaniania jelitowego i wiele innych. Wymienione powyżej czynniki występują właśnie w mukowiscydozie. U chorych tych obserwujemy zwiększoną pracę mięśni oddechowych i zaburzenia wchłaniania. Woś i wsp. stwierdzili niedobór karnityny u dzieci w wieku od 8 do 18 lat z mukowiscydozą [21]. Treem opisał niemowlę z niedoborem karnityny, wg autora wtórnym, spowodowanym nadmierną utratą karnityny z moczem w wyniku uszkodzenia cewek nerkowych w przebiegu niedoboru witaminy D i wtórnej nadczynności przytarczyc [22]. Hepatomegalię z hipertransaminazemią opisał Ishida u wcześniaka karmionego odżywką wzbogaconą w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT stanowiły 76,8% tłuszczów) [23]. O możliwości wystąpienia takiego powikłania należy pamiętać, albowiem preparaty wzbogacone w MCT stosuje się u niemowląt z cholestazą, również w przebiegu mukowiscydozy. Zazwyczaj jednak stosowane preparaty zawierają nie więcej niż 50% tłuszczów MCT, i w takim składzie nie stanowią zagrożenia dla pacjentów.

W mukowiscydozie obserwuje się niedobór niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z obniżeniem stężenia kwasu linolenowego (n-6) i dokozaheksaenowego (n-3) z kompensacyjnym wzrostem stężenia kwasu eikozatetraenowego (n-9) [24]. Zaburzenia te obserwowano także u pacjentów z dobrym stanem odżywienia oraz u heterozygotycznych nosicieli mutacji CFTR. Sugeruje to, że powyższe zaburzenia lipidowe zależą nie od niedożywienia, ale od dysfunkcji białka CFTR [25–27]. Kwasy tłuszczowe odgrywają istotną rolę w integralności błon komórkowych.

Freedman i wsp. oznaczyli stężenie niezbędnych kwasów tłuszczowych (linolenowego, arachidonowego, dokozaheksaenowego) w bioptatach pobranych ze śluzówki nosa i odbyticy, w zeszkrobinach z nosa oraz w osoczu u chorych na mukowiscydozą oraz dla porównania u nosicieli mutacji CFTR, chorych na nieswoiste zapalenie jelit, pacjentów z zakażeniami górnych dróg oddechowych, chorych na astmę oskrzelową i u zdrowych [28]. U chorych na mukowiscydozę stwierdzono w bioptatach pobranych ze śluzówki nosa istotne statystycznie obniżenie stężenia kwasu linolenowego i kwasu dokozaheksaenowego oraz wzrost stężenia kwasu arachidonowego, w porównaniu z kontrolną grupą zdrowych. W zeszkrobinach śluzówki nosa autorzy stwierdzili najwyższą średnią wartość stosunku kwasu arachidonowego do dokozaheksaenowego u chorych na mukowiscydozę, a najniższą (nawet poniżej wartości dla grupy kontrolnej) u chorych na nieswoiste zapalenie jelit. Nosiciele mukowiscydozy wykazali średnią wartość tego stosunku pośrednią między chorymi na mukowiscydozę a zdrowymi. Wysokie wartości (pomiędzy stwierdzanymi w mukowiscydozie a heterozygotami mutacji CFTR) stwierdzono u chorych na astmę oskrzelową. Powyższe wyniki wskazują, że zaburzenia w zakresie metabolizmu i wchłaniania niezbędnych kwasów tłuszczowych zależą prawdopodobnie od dysfunkcji białka CFTR. Wskazuje na to fakt, że podwyższony stosunek kwasu arachidonowego do dokozaheksaeno-

wego stwierdzono również w podgrupie chorych na mukowiscydozę z zachowaną wydolnością trzustki (bez zaburzeń wchłaniania). Zaburzenia kwasów tłuszczowych stwierdzane u chorych na astmę autorzy tłumaczą dysfunkcją białka CFTR powodowaną mutacją M470V. Implikacje wynikające z powyższych zaburzeń w zakresie niezbędnych kwasów tłuszczowych nie są w pełni poznane. Niski poziom kwasu dokozaheksaenowego może odpowiadać za nadmierną reakcję zapalną. Kwas dokozaheksaenowy jest prekursorem dokozaatrienów i rezolwin serii 17 S uczestniczących w zwalczaniu zapalenia [29,30]. Powyższe zaburzenia w metabolizmie kwasów tłuszczowych sprzyjają stanom zapalnym, w pośredni sposób mogą mieć też wpływ na rozwój stłuszczenia wątroby. Niedobór niezbędnych kwasów tłuszczowych wpływa też na pogorszenie czynności układu oddechowego [31].

Leczenie stłuszczenia wątroby w przebiegu mukowiscydozy

Postępowanie lecznicze w stłuszczeniu wątroby powinno przeciwdziałać wymienionym powyżej, prawdopodobnym czynnikom odpowiedzialnym za rozwój tego powikłania mukowiscydozy.

Istotnym elementem terapii jest poprawa stanu odżywienia. Uwzględnić należy zwiększone zapotrzebowanie energetyczne spowodowane zaburzeniami wchłaniania i trawienia, a także wzrostem spoczynkowego wydatku energetycznego. W przypadkach braku możliwości dostarczenia odpowiedniej ilości pożywienia drogą doustną należy rozważyć wykonanie, metodą endoskopową, przeskrónej gastrostomii. Niezbędna jest suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, szczególnie u chorych z obecną cholestazą.

Kwas ursodezoksycholowy stosujemy u wszystkich pacjentów z powikłaniami wątrobowymi i żółciowymi w dawce od 15 do 40 mg/kg/dobę.

Należy zapobiegać niedoborom karnityny poprzez odpowiednią dietę. Bogate w karnitynę są mięsa wołowe i wieprzowe oraz nabiał, a najmniej zawartość mają warzywa i owoce [20]. Nie ma potrzeby suplementacji preparatami karnityny poza przypadkami, w których wykazemy jej niedobór.

W zapobieganiu skutkom stresu oksydacyjnego stosuje się witaminy E, C, preparaty selenu, beta karoten.

Niedobór wielonienasyconych kwasów tłuszczowych uzupełnić można olejem rybim będącym źródłem kwasów omega-3 (eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego). Suplementacja olejem rybim zmniejsza produkcję prozapalnych metabolitów pochodzących z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 poprzez konkurencyjne działanie kwasu eikozapentaenowego z kwasem arachidonowym. Olej rybi wpływa też na poprawę czynności układu oddechowego [32].

W zapobieganiu stłuszczeniu wątroby jak i rozwojowi innych powikłań hepatologicznych mukowiscydozy kluczową rolę odgrywa ich wczesne rozpoznanie. Rozwój stłuszczenia wątroby może, we wczesnej fazie, przebiegać bezobjawowo. Z tego powodu, u wszystkich dzieci chorych na mukowiscydozę, konieczne jest przeprowadzanie co najmniej raz w roku badań ultrasonograficznych jamy brzusznej i podstawowych testów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby.

1. Efrati O, Barak A, Modan-Moses D i wsp: Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 15: 1073-78
2. Duthie A, Doherty DG, Williams C i wsp: Genotype analysis for delta F508, G551D and R553X mutations in children and young adults with cystic fibrosis with and without chronic liver disease. *Hepatology*, 1992; 15: 660-64
3. De Arce M, O'Brien S, Hegarty J i wsp: Deletion delta F508 and clinical expression of cystic fibrosis-related liver disease. *Clinical Genetics*, 1992; 42: 271-72
4. Augarten A, Kerem BS, Yahav Y i wsp: Mild cystic fibrosis and normal and borderline sweat test in patients with the 3849 + 10kb C->T.Mutation. *Lancet*, 1993; 342: 25-26
5. Teisseyre M, Oralewska B, Teisseyre J i wsp: Problemy terapeutyczne u dzieci z nadciśnieniem wrotnym w przebiegu mukowiscydozy. *Ped Pol*, 1998; 73: 171-76
6. Cohn JA, Strong TV, Piccioto MR i wsp: Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*, 1993; 105: 1857-64
7. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM: Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol*, 1999; 31: 946-54
8. Jansen PLM: Nonalcoholic steatohepatitis. *Neth J Med*, 2004; 62: 217-24
9. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC i wsp: NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*, 2002; 35: 373-79
10. Pagano C, Pacini G, Musso G i wsp: Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*, 2002; 35: 367-72
11. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG i wsp: Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol*, 2003; 16: 49-56
12. Boer M den, Voshol PJ, Kuipers F i wsp: Hepatic steatosis: a mediator of the metabolic syndrome. Lessons from animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 644-49
13. Kotzka J, Muller-Wieland D: Sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1: gene regulatory target for insulin resistance? *Expert Opin Ther Targets*, 2004; 8: 141-49
14. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D i wsp: Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2002; 35: 898-904
15. Weisberg SP, McCann D, Desai M i wsp: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003; 112: 1796-808
16. Harnois D, Angulo P, Jorgensen RA i wsp: High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 1558-62
17. Colombo C, Crosignani A, Assaisso M i wsp: Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: A dose-response study. *Hepatology*, 1992; 16: 924-30
18. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ i wsp: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of randomized trial. *Hepatology*, 2004; 39: 770-78
19. Angulo P, Dickson ER, Thorneau TM i wsp: Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol*, 1999; 30: 830-35
20. Czech E, Hartleb M: Poglądy na funkcje metaboliczne karnityny po stu latach od jej odkrycia. *Żyw Człow Metab*, 2005; 32: 262-75
21. Woś H, Pawlik J, Pogorzelski A i wsp: Stężenie karnityn w surowicy krwi u dzieci z mukowiscydozą. *Ped Współ Gastroenterol, Hepatol, Żyw Dz*, 2002; 4: 161-65
22. Treem WR, Stanley CA: Massive hepatomegaly, steatosis, and secondary plasma carnitine deficiency in an infant with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 1989; 83: 993-97
23. Ishida A, Goto A, Takahashi Y i wsp: A preterm infant with secondary carnitine deficiency due to MCT formula-effective treatment of L-carnitine. *Tohoku J Exp Med*, 1994; 172: 59-64
24. Farrell PM, Mischler EH, Engle MJ i wsp: Fatty acid abnormalities in cystic fibrosis. *Pediatr Res*, 1985; 19: 104-9
25. Roulet M, Frascarolo P, Rappaz I, Pilet M: Essential fatty acid deficiency in well nourished young cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr*, 1997; 156: 952-56
26. Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F i wsp: Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2001; 139: 650-55
27. Christophe AB, Warwick WJ, Holman RT: Serum fatty acid profiles in cystic fibrosis patients and their parents. *Lipids*, 1994; 29: 569-75
28. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM et al: Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *New Eng J Med*, 2004; 350: 560-69
29. Hong S, Gronert K, Devchand PR i wsp: Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells: autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem*, 2003; 278: 14677-87
30. Serhan CN, Hong S, Gronert K i wsp: Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med*, 2002; 196: 1025-37
31. Lloyd-Still JD, Bibus DM, Powers CA i wsp: Essential fatty acid deficiency and predisposition to lung disease in cystic fibrosis. *Acta Pediatr*, 1996; 85: 1426-32
32. Panchaud A, Sauty A, Kernan Y i wsp: Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: A randomised, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, 2006; 25: 418-27

