

# Maksakahjustus alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini vaeguse korral

Kairi Mansberg<sup>1,2</sup>, Karin Kull<sup>1,2</sup>,  
Hele Remmel<sup>1</sup>, Riina Salupere<sup>1,2</sup> –  
<sup>1</sup>TÜ Kliinikumi sisekliinik, <sup>2</sup>Tartu Ülikooli  
sisekliinik

**Võttesõnad:** maksakahjustus, alfa<sub>1</sub>-  
antitrüpsiini vaegus, PiZZ fenotüüp

**Alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini (AAT) vaegus on maksas produtseeritava proteaasi inhibiitori alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini pärilik defitsiit, mis loob eelsoodumuse kopsu-, naha- ja maksakahjustuste tekkeks. AAT-vaegus pärandub autosoom-kodominantselt. Maksakahjustus ilmneb homosügootidel PiZZ alleeli olemasolu korral, kui alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini süntees hepatotsüütide endoplasmaatilises retiikulumis on häirunud. Erinevalt alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini vaegusest põhjustatud kopsukahjustuse tekkemehhanismist ei ole plasmaproteaaside pärssimine maksakahjustuse patogeneesis oluline. Hepatotsüütide endoplasmaatilisse retiikulumini ladestunud AAT põhjustab väga varieeruva maksakahjustuse hepatiidist tsirroosini. Neil, kel otsitakse aminotransferaaside aktiivsuse tõusu põhjust, on skriiningtestiks alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini määramine vereseerumis. Kui alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini tase on vähenenud, siis on näidustatud täiendavad geeniuuringud Z- ja S-alleeli olemasolu hindamiseks. Artiklis on analüüsitud alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini vaegusest põhjustatud maksakahjustusega patsiendi haigusjuhtu.**

Maksa pärilikest ainevahetushaigustest on kolmeks olulisemaks ladestushaiguseks hemokromatoos ehk rauladestustõbi, Wilsoni tõbi ehk vaseladestustõbi ning alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini vaegus ehk alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini ladestushaigus maksas. Alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini (AAT) vaegus (*alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency*) on proteaasi inhibiitori (Pi) alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini pärilik defitsiit maksas, mis loob eelsoodumuse kopsu-, naha- ja maksakahjustuste tekkeks (1, 2). Esimest korda kirjeldasid AAT-vaeguse kliinilist tähendust – seost kopsuemfüseemi ja alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini vahel – 1963. aastal Laurell ja Eriksson (3).

AAT on 52-kDA valk, mis koosneb 394 aminohappest ning mida sünteesitakse eelkõige hepatotsüütides (1, 3, 4). AAT on ägeda faasi valkude hulka kuuluv ensüüm, mis proteaaside (neutrofiilide elastaas, katepsiin, proteinaas jt) pärssimisega pidurdab nende poolt põhjustatava koekahjustuse tekke (4). Sellest tulenevalt on tema tähtsaimaks ülesandeks kaitsta eelkõige kopsukude neutrofiilide elastaasi eest. AAT moodustab peamise osa alfa<sub>1</sub>-globuliinide fraktsioonist seerumi elektroforegrammil.

AAT-vaegus pärandub autosoom-kodominantselt. AAT sünteesi kodeeriv Pi geen (SERPINA1) paikneb 14. kromosoomi pikas õlas positsioonis 14q31-32 ning tal on identifitseeritud üle 100 erineva alleeli (1–6). M-alleel on sagedasim ning temaga kaasub normipärane alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini tase seerumis (4–6). Z-alleel moodustab kuni 1% kõigist alleelidest ja tema puhul on mutatsioon aminohapete positsioonis 342,

S-alleeli puhul (2–3% alleelidest) on mutatsioon positsioonis 264 (1, 6). AAT süntees on häirunud juhul, kui esineb PiSS või PiZZ fenotüüp (5, 6). Maksakahjustus tekib homosügootidel Z-alleeliga (PiZZ) ning ainult üksikuil S-alleeliga (PiSS) (2). Vähe on kirjanduses andmeid maksakahjustuse ja kopsukahjustuse koosinemise kohta. Geenisisene varieeruvus võib olla põhjuseks, miks osal PiZZ fenotüübiga inimestel tekib maksakahjustus ning osal kopsukahjustus (7) ning miks koekahjustus tekib ainult osal PiZZ alleeli kandjail (4, 5). Seega ei pruugi kõigil PiZZ fenotüübiga inimestel maksahaigusele viitavaid kliinilisi ilminguid olla (1).

Geneetilised ja epidemioloogilised uuringud on kinnitanud, et AAT-vaegus esineb kõigis maades ja kõigil rassidel (2, 4, 6). Homosügootset PiZZ kandlust on eri piirkondades erinevalt, Euroopas keskmiselt 0,2% (1, 2). Eestis on PiZZ fenotüübi esinemine harvem (0,06%) kui enamikus Euroopa maades, olles võrreldav esinemisega Soomes ja Leedus (2). Need andmed on saadud kahe Eestis tehtud uuringu võrdlemisel teiste uuringutega Euroopas (2). PiZZ heterosügootte esineb eri piirkondades erinevalt, Lääne-Euroopas keskmiselt 2–4% (2).

### MAKSAKAHJUSTUS

Maksakahjustus ilmneb homosügootidel PiZZ alleeli olemasolu korral. PiZZ alleeli puhul on alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini süntees hepatotsüütide endoplasmaatilises retiikulis häirunud ning seetõttu moodustab enamik AAT molekulidest endoplasmaatilises retiikulis polümeriseerunud kogumikke ehk AAT konglomeraate (4, 7). Häirunud on ka AAT konglomeraatide sekretsioon hepatotsüütide poolt (1). Seetõttu nimetatakse AAT-vaegust ka AAT ladestushaiguseks maksas. Ladestunud AAT on nähtav ka maksapreparaadis hematoksüliin-eosiinvärvinguga, kuid paremini PAS-värvinguga diastaasiresistentsete punaste „pisaratena” ehk gloobulitena (7). AAT ladestushai-

guse puhul maksas vabaneb verre vaid vähe mittepolümeriseerunud AAT molekule ning AAT sisaldus seerumis on neil haigeil vähenenud (4). Erinevalt AAT-vaegusest põhjustatud kopsukahjustuse tekkemehhanismist ei ole plasmaproteasaaside pärssimine maksakahjustuse patogeneesis oluline.

Kui AAT tase seerumis on normis, siis sellest piisab, et vältida AAT konglomeraatide teket maksas ja kaitsta kopsu ning nahka eelkõige neutrofiilide elastaasi kahjustava toime eest (5). Kliiniliselt avaldub koekahjustus tekib juhul, kui AAT tase seerumis on vähem kui 60% normist (2).

Hepatotsüütide endoplasmaatilises retiikulis ladestunud AAT põhjustab väga varieeruva maksakahjustuse hepatiidist tsirroosini, ei ole välistatud ka maksarakulise vähi teke neil haigeil (4, 6). PAS-positiivsed kogumikud võivad olla hepatotsüütides ka aastaid kliiniliste ilminguteta (7). 10%-l PiZZ fenotüübiga imikuist tekib sapiteede atreesiaga sarnanev kolestaasiga kulgev hepatiit, mis on sagedasim maksa-siirdamise põhjus lastel (6–8). Vastsündinu kolestaasiga kulgeva hepatiidi põhjuseks arvatakse ägedat reaktsiooni Z-tüüpi valgu polümeriseerumisele hepatotsüütides (1). Täiskasvanuil avaldub AAT ladestushaigus maksas enamasti keskeas ja progresseerub aeglaselt tsirroosini (1, 4, 7, 8). Täiskasvanueas avalduva maksakahjustuse olemuseks on pikaajaline hepatotsüütide kahjustus neis olevaist polümeriseerunud AAT kogumikest (1). Keskmine vanus maksakahjustuse diagnoosimisel on 43 aastat (8). Keskkonna- ja ka teised geneetilised tegurid võivad olla põhjuseks, miks ainult osal PiZZ fenotüübiga haigeil progresseerub hepatiit maksatsirroosini (6, 7). Osa autoreid väidab, et maksakahjustuse progresseerumist soodustab meessugu ja liigne kehakaal (8).

Heterosügootidel (PiMS, PiMZ, PiSZ) täheldatakse normist madalamat AAT taset vereseerumis, kuid selle seos maksakahjustuse tekkega ei ole selge (6, 7). Osa autoreid väidab, et PiMZ ja PiSZ olemasolu ei viita maksakahjustuse suuremale tekkeriskile (9).

Samast uuringust selgus, et mõne teise olemasoleva maksahaiguse (näiteks kroonilise C-hepatiidi või mittealkoholsteatohepatiidi) progresseerumine on heterosügootidel kiirem (9). Nimelt korreleerus PiZZ alleeli kandjate maksabiopsias PAS-positiivsete gloobulite olemasolu põletikulise aktiivsuse ja fibroosiga ning autorid järeldasid, et PiZZ kandjail on kaasuva maksahaiguse kulg raskem (9).

### KOPSUKAHJUSTUS

Kopsukahjustus on AAT-vaeguse sagedasim kliiniline ilming, põhjustades kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kopsuemfüseemi tekke (1, 4). Kopsukahjustuse tekkemehhanism erineb maksakahjustuse tekkemehhanismist: AAT-vaegusest tingitult väheneb neutrofiilide elastaasi pärssimine ja sellest tulenevalt hävivad kopsualveoolide elastiinkiud (6). Kopsuemfüseemi risk suureneb eelkõige neutrofiilide elastaasi pärssimise vähenemisega, kuigi PiZZ fenotüübiga haigeil on ka leitud bronhoalveolaarlavaaži vedelikus suures koguses polümeriseerunud AAT molekule (4). Kopsukahjustus avaldub täiskasvanueas ning suitsetajail varem kui mittesuitsetajail (1). Radioloogilistel uuringutel on ulatuslikumaid muutuseid leitud kopsukoe basaalosades (4).

### NAHAKAHJUSTUS

AAT-vaeguse harva esinevaks kliiniliseks ilminguks on nahakahjustus, mis tekib eelkõige PiZZ fenotüübi korral (1, 4, 10). Nahakahjustuse patogenees ei ole täpselt teada, kuid peamiseks arvatakse nagu kopsukahjustuse puhulgi plasmaproteaaaside pärssimise vähenemist ja sellest tulenevalt elastiinkiudude hävimist. Nahakahjustus võib olla ainukeseks ja ka esimeseks AAT-vaeguse sümptomiks (10). Sagedasemaks kliiniliseks ilminguks on põletiku teke veeldusnekroosiga alusnahas ehk pannikuliit. Pannikuliidile viitavad spontaansed ulatuslikud nekroosialad on kroonilised, ägenevad ning võivad haarata eri piirkondi,

sagedamini kehatüve ja jäsemeid (1, 10). Kirjanduses on publitseeritud enam kui 40 pannikuliidi AAT-vaegusega seotud haigusjuhu kirjeldust (3, 10, 11), kuid ka näiteks psoriaasi ja vaskuliidi üksikjuhtude kirjeldusi (1, 10).

### SKRIINING JA DIAGNOOSIMINE

Neil, kel otsitakse aminotransferaaside aktiivsuse tõusu põhjust, on alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini määramine vereseerumis sõltestiks (1, 5). Kui AAT tase on vähenenud (täiskasvanuil referentsväärtuseks 0,9–2,00 g/l; oluliseks vähenemiseks peetakse väärtust alla 0,5 g/l), siis on näidustatud täiendavad geeniuuringud Z- ja S-alleeli olemasolu hindamiseks (1, 6).

AAT-vaeguse suhtes soovitatakse uurida kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega haigeid ning AAT-vaegusega patsiendi õdesid-vendi (5). Ka siis, kui esineb pannikuliit või selgitamata põhjusel nahakahjustus, soovitatakse mõelda AAT-vaegusele ja skriinida neid isikuid (5).

### RAVI

AAT-vaeguse, sealhulgas maksakahjustuse ravi võimalused on väga piiratud (1, 3, 4). Asendusravina kasutatakse kopsukahjustusega haigel igal nädalal veenisisesi doonoriplasmast valmistatud alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini manustamist. Kopsukahjustuse puhul on uuringuis kasutatud geeniteraapiat, eelkõige adenoviirustel põhinevaid vektoreid ning nendega on saavutatud AAT terapeutiline tase vereseerumis (3). Need ravimeetodid on kasutusel kopsukahjustusega haigeil ning neil ei ole tähendust maksakahjustuse ravis (6).

Maksakahjustuse ravis on uuritud AAT polümeriseerumist vähendavaid võimalusi, polümeriseerunud AAT sekretsiooni suurendamist hepatotsüütidest ja AAT rakusise degradatsiooni suurendamist, kuid ükski neist ei ole jõudnud kliinilisse praktikasse (6). Lõppstaadiumis maksakahjustusega haigel on näidustatud maksasiirdamine (6). Samas võib õigeaegne maksasiirdamine vältida kopsukahjustuse ja ka

nahakahjustuse teket, sest maksasiirdamise järel AAT sisaldus normaliseerub ja retsi-pient omandab doonori fenotüübi (3, 6).

Maksakahjustust ennetav ravi puudub. Hepatiidi ja/või maksatsirroosi korral on vajalik vältida teisi võimalikke maksakahjustusi, näiteks loobuda alkoholist ning vaktsineerida A- ja B-hepatiidi vastu (1, 4).

Nahakahjustuse korral on ravi sümptomaatiline. Suitsetamisest loobumine on oluline kõigil AAT-vaegusega haigeil (4, 5).

### HAIGUSJUHT

66aastane naispatsient suunati gastroenteroloogi konsultatsioonile ning hospitaliseeriti Tartu Ülikooli Kliinikumi gastroenteroloogia osakonda 2008. aastal aminotransferaaside tõusu põhjuse selgitamiseks. Nimelt oli kümne aasta jooksul teada aminotransferaaside aktiivsuse minimaalne tõus järgmistes väärtustes: ASAT 54–62–44 u/l ja ALAT 37–34–28 u/l (referentsväärtus ALAT < 31 u/l, ASAT < 32 u/l). Patsiendil ei olnud maksahaigusele viitavaid kaebuseid ega ühtegi maksahaigusele viitavat haigustunnust, kopsudes kuulat-lusel leiti vesikulaarne hingamiskahin, südametöö oli regulaarne, kõhupalpatsioon valutu ning maks ei olnud suurenenud. Kaasvalt oli patsiendil hüpertooniatõbi ja gastroösofageaalne reflukshaigus, sapipõis oli eemaldatud sapikivide tõttu (2006. a) ja 1988. a oli tehtud hüsterektoomia müoomi tõttu. Patsient ei ole kunagi suitsetanud.

Viimase kümne aasta jooksul on patsiendi peamiseks probleemiks olnud nahal – eelkõige kehatüvel ja kõhul – haavandunud ja pigmenteerunud alad. Ta oli viibinud uuringuil nii nahakliinikus kui ka reumatoloogia osakonnas. Nahabiop-taadis (17.01.2001) leiti tookord mittespet-siifiline põletik. Järgnevate aastate jooksul oli ta kasutanud asatiopriini ning lokaalselt haavandunud aladele määrimiseks glükokortikoidsalvi. Hoolimata ravist püsisid haavandunud alad, mis osaliselt paranesid, kuid millest jäid hüerpigmenteerunud ketendavad atroofilise nahaga piirkonnad.

Hospitaliseerimisel gastroenteroloogia osakonda esinesid mõlema rinna all hüerpigmentatsiooniga tihenenud ja valkjad atroofilise nahaaluskoega alad, naba piirkonnas lineaarselt kulgev hüerpigmenteeritud ketendav ala, turjal ebakorrapärase kujuga hüerpigmentatsiooniga tihedad laigud, kaenlaalusi hüerpigmenteerunud laigud, kubeme piirkonnas nahk pigmenteerunud ja kohati haavandunud, nimme-piirkonnas 6 x 8 cm alal sügav haavandumine (vt foto 1, 2).



Foto 1. 6 x 8 cm alal sügav haavandumine.

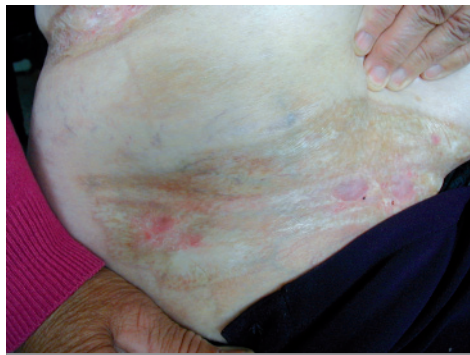
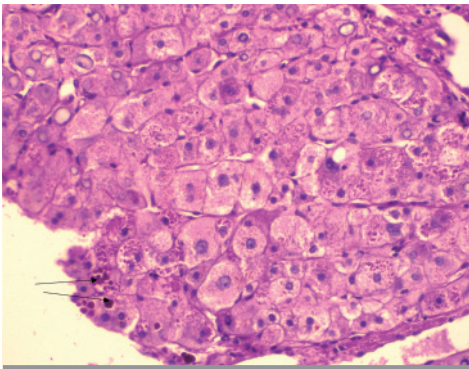


Foto 2. Pigmenteerunud ja kohati haavandunud ala kubemepiirkonnas.

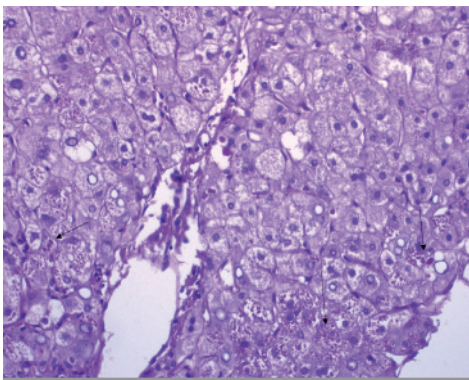
Osakonnas tehtud uuringutel ilmnes veres aminotransferaaside sisalduse vähenemine (ASAT 44 u/l, ALAT oli normi piires) ning glutamüültransferaasi (GGT) sisalduse vähenemine (44 u/l (norm <36 u/l)). Aluselise fosfataasi sisaldus veres oli normi piires; B- ja C-hepatiidiviirused veres puudusid; analüüsid autoantikehade ANA,

SMA, AMA, LKMA suhtes olid negatiivsed; tseruloplasmiini sisaldus veres ja transferrini saturatsioon olid referentsväärtustes. Ainukese analüüsina, mis selgitaks aminotransferaaside tõusu põhjust, oli AAT sisaldus 0,29 g/l (referentsväärtus 0,90–2,00 g/l). Kopsu röntgenuurin ja kõhuõõne-elundite ultraheliuurin olid normipärase leiuga.

Maksakoe nõelbioptaadis (nr 14219/15.12.2008) leiti, et maksakude on säilinud sagarikulise ehitusega, puudus fibroos portaalväljades, esines väheseid lümfotsütaarset põletikulist infiltraati sisaldavaid kiudsidekoe väite, maksarakud olid paisunud ja laia tsütoplasmaäärisega, tsütoplasmas esines suuremaid ja väiksemaid PAS-positiivseid ja diastaasiresis-



**Foto 3.** Maksabioptaat. Hepatotsüütides erineva suurusega gloobulid (värving hematoksüliin-eosiiniga).



**Foto 4.** Maksabioptaat. PAS-positiivsed ja diastaasiresistentsed gloobulid tsütoplasmas.

tentseid gloobuleid, paisunud hepatotsüütide naabruses oli näha regeneratoorseid mikrohepatotsüüte, raua värving oli negatiivne, puudus steatoos ja kolestaas. Kokkuvõttes sobis histoloogiline leid AAT-vaegusele (vt foto 3, 4).

Järgneval geeniuuringul (30.01.2009) tehti patsiendi DNA analüüs Z (valgus E342K) ja S (valgus 288V) mutatsioonide suhtes AAT geenis. Selgus, et patsiendil esines Z mutatsioon AAT geeni mõlemas geenikoopias. Seega oli patsient homosügootne Z mutatsiooni suhtes ehk tal oli PiZZ fenotüüp.

Patsiendil diagnoositi AAT-vaegusest maksakahjustus ning edasi, et täpsustada naha ja kopsukahjustust, tehti lisauuringud. Kompuutertomograafial kopsukoest (18.05.2009) leidis kinnitust mõeldukalt väljendunud tsentrilobulaarne kuni atsiinaarne emfüseem ning kopsude basaalsosa mantelkihis leiti interstitsiaalseid tihene-misi. Difusioonitesti alusel järeldati, et patsiendil esineb kopsukahjustus difusioonivõime kerge halvenemise ja vähe väljendunud emfüseemi näol. Spiromeetria tulemus oli normis ning kopsuarst ei pidanud ravi vajalikuks. Seega jäi kopsuarsti diagnoosiks panatsinaarne emfüseem, tingitud alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini vaegusest.

Nahabioptaadis (nr 6483/28.05.2009) leiti, et epidermis on lamenenud ja kohati atroofiline, basaalkihi rakkudes esines paiguti lümfotsüüte ning sklerootilises papillaarnahas pigmentmakrofaage, sklerootilise papillaarnaha alusi oli perivas-kulaarselt lümfotsütaarne põletikuline infiltraat, ülejäänud *derma*'s paiknesid kollageenkimbud paralleelselt epidermi-sega, nahaalune rasvkude oli iseärasusteta. Nahaarsti diagnoosiks jäi skleroseeriv ja atroofiliseks muutev lihhen. Raviks soovitati 0,1% metüülprednisoloonatseponaadi salvi haavandunud alale määramiseks. Nahaarsti arvates käsitletud haigel pannikuliidi diagnoosimiseks alust ei ole. Samas on skleroseeriva atroofilise lihheni etioloogia teadmata ning alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini vaeguse ja

skleroseeriva lihheni võimalikku seost ei ole uuritud.

Seega leidis 66aastasel naisel uuringuil kinnitust alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini vaegusest tingitud maksakahjustus ja kopsukahjustus. AAT-vaegus patsiendil oli tingitud muutustest AAT geenis – patsient on PiZZ alleeli kandja. Maksakahjustus oli tagasihoidlik ja edaspidi on vaja patsiendi seisundit jälgida ning kord aastas määrata aminotransferaasid. Võimalik, et kopsukahjustus ei ole kliiniliselt ilmnenu seetõttu, et patsient ei ole kunagi suitsetanud. Nahakahjustuse – skleroseeriva atroofilise lihheni – seost AAT-vaegusega ei õnnestunud uuringuil kinnitada, samuti ei saa nende võimalikku seost ka välistada.

#### KIRJANDUS

1. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:16.
2. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, et al. Estimated numbers and prevalence of PIS and PIZZ alleles of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27:77–84.
3. Wood AM, Stockley RA. Alpha one antitrypsin deficiency: from gene to treatment. *Respiration* 2007;74:481–92.
4. Köhnlein T, Welte T. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Am J Medicine* 2008;121:3–9.
5. Hogarth DK, Rachelefsky G. Screening and familial testing of patients for alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency. *Chest* 2008;133:981–8.
6. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2136–2141.
7. Chappell S, Hadzic N, Stockley R, et al. A Polymorphism of the alpha<sub>1</sub>-antitrypsin gene represents a risk factor for liver disease. *Hepatology* 2008;47:127–32.
8. Bowlus CL, Willner I, Zern MA, et al. Factors associated with advanced liver disease in adults with alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol* 2005;3:390–6.
9. Regev A, Guaqueta C, Molina EG. Does the heterozygous state of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency have role in chronic liver disease? *JPGN* 2006;43:S30–5.
10. Ortiz PG, Skoc BG, Benfeldt E. Alfa<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of treatment options. *JEADV* 2005;19:487–90.
11. de Oliveira P, Paz-Melgar L, Takahashi MD, et al. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency associated with panniculitis treated with plasma exchange therapy. *Int J Dermatol* 2004;43:693–7.

#### SUMMARY

### Liver disease in alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency

Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency is an inherited metabolic disorder in which mutations in the coding sequence of the protease inhibitor, alpha<sub>1</sub>-antitrypsin, prevent its export from the hepatocyte. Abnormal accumulation of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin in hepatocytes results in hepatic inflammation. Patients with the PIZZ phenotype develop clinically significant liver disease which manifests initially as hepatitis followed later by cirrhosis. The mechanisms of liver and

#### KOKKUVÕTE

Alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini ladestushaigust maksas on lihtne diagnoosida kui sellele õigel ajal mõelda. Haigust tuleb kahtlustada kõigil kroonilise maksahaigusega haigeil, kui hepatiidi või maksatsirroosi teised põhjused on välistatud. Skriiningtestiks on alfa<sub>1</sub>-antitrüpsiini määramine seerumis.

#### TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad patsiendi maksabioptaadi fotode eest patoloog Zivile Riispere ning nõuannete eest patsiendi uurimisel nahaarst Maire Karelsoni, kopsuarst Sulev Meristet ja reumatoloog Riina Kallikormi ning geneetikakeskuse doktoreid Neeme Tõnissoni ja Tiia Reimandit.

*riina.salupere@kliinikum.ee*

lung disease are distinct and unique. Lung disease occurs as a result of deficiency in the concentration of AAT, allowing uninhibited proteolytic damage to the connective tissue of the lung. Diagnosis of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency can be established by measurement of serum alpha<sub>1</sub>-antitrypsin concentration and by genotyping.

This article reviews liver disease associated with alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency and analyses a case history.