

Katedra I i II Klinika Pediatriczna. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr med. Antoni Gębala

Antoni GĘBALA, Alina DOBRZAŃSKA
i Bronisław NIEWIEDZIOŁ

Nietypowe postacie egzokrynopatii u dzieci w świetle spostrzeganych
przypadków

Нетипичные образы *exocrinosis* у детей в свете изученных случаев

Atypical Pictures of *Exocrinosis* in Children

Egzokrynopatia jest zespołem objawów chorobowych, których patomechanizm nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniony. Wielopostaciowość przebiegu klinicznego stwarza jeszcze nadal duże trudności rozpoznawcze. Bogate mianownictwo tej choroby spotykane w piśmiennictwie zagranicznym i polskim (Bielińska (6), Bielińska i Stańczykowa (7), Krzeska i Bednarzewska-Nawrocka (34), Lejmbach (39), Sadokierski i Siedlecki (45), Uszycka, Karcz i Żychowicz (50), Szotowa (49)) jest wyrazem stopniowego pogłębiania wiadomości o jej patologii i klinice. Do r. 1936 zwracano uwagę głównie na objawy jelitowe tego cierpienia, przy czym nie odróżniano jeszcze przewlekłej niedomogi jelitowej od niedomogi trzustki. Znalazło to swój wyraz we wspólnym określaniu obu cierpień jako *steatorrhea familiaris congenita* (Landsteiner (38), Parmelee (42)). W r. 1936 Fanconi i wsp. (23, 24) wyodrębnili z zespołu choroby trzewnej wrodzone rodzinne zwłóknienie trzustki i rozstrzenie oskrzeli. W r. 1938 Andersen (1) w wyczerpującej monografii opisuje to cierpienie jako torbielowatą marskość trzustki. Glanzmann (27) określa je jako dysporia jelitowo-oskrzelowo-trzustkowa rodzinna wrodzona. Bodian (8) zwraca uwagę na rolę zmian w śluzie i określa tę chorobę jako *mucosis*. Wreszcie Farber (26) wprowadził pojęcie *mucoviscidosis*, dając tym samym wyraz nieprawidłowej lepkości śluzu jako jednej z zasadniczych przyczyn wielu objawów chorobowych. W końcu Di Sant'Agnese i wsp. (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) odkryli zmiany w innych gruczołach zewnętrznego wydzielania (potnych i ślinowych) i wprowadzili pojęcie *egzocrinosis*.

Typowa pełnoobjawowa egzokrynopatia obejmuje więc zaburzenia gruczołów zewnętrznego wydzielania umiejscowionych w obrębie przewodu pokarmowego, trzustki, wątroby, narządu oddechowego, gruczołów potowych, ślinowych i łzowych.

Zaburzenia czynności zewnątrzwydzielniczych gruczołów przewodu pokarmowego oraz narządu oddechowego są związane z produkcją patologicznego śluzu. Mukopolisacharydy śluzu są trudniej rozpuszczalne w wodzie. Precypitat etanolowo-benzenowy śluzu chorych na marskość trzustki jest trudniej rozpuszczalny w wodzie niż zdrowych, przy czym składnik mukopolisacharydowy wykazuje prawidłową budowę (Bauer (3)). Badania histo- oraz immunochemiczne Wagnera i wsp. (51) wykazały większą zawartość protein w śluzie chorych niż u zdrowych. Śluz u zdrowych i chorych jest fukomukopolisacharydem i składa się z heksozy, heksozaminy, fukozy i kwasu sialowego. W odróżnieniu od normalnego śluzu kwas sialowy u chorych znajduje się w mniejszej ilości, co obniża jego rozpuszczalność i powoduje wypadanie w zwiększonej ilości oraz większą lepkość. Precypitacja mukoidów wszystkich wydzielin śluzowych w ustroju może stanowić podstawę zmian patologicznych w płucach, trzustce i wątrobie (Dische i wsp. (21)). Liebermann (40) przypuszcza, że w tkance płucnej oraz w trzustce mieszczą się nieprawidłowe inhibitory proteazy. U 7 z 8 dzieci (w wieku od 2 dni do 11 lat) zmarłych z powodu marskości trzustki wykazano brak aktywatora plazminogenu płuc.

Pot chorych z egzokrynopatią zawiera zwiększoną ilość kationu sodowego i potasowego oraz anionu chlorowego. Zależnie od metody badania prawidłowe wartości sodu i chloru w pocie zachowują się różnie. Metodą jontoforezy pilokarpinowej A. Fanconi (25) stwierdził u 100 kontrolnych osobników wartości sodu i chloru wahające się od 2 do 30 mR/l, potasu 3—25 mR/l (średnie wartości sodu 12,5, chloru 10,8, potasu 10,7 mR/l). Natomiast w egzokrynopatiach wartości sodu wynosiły 50—119 mR/l, chloru 41,5—112 mR/l, potasu 5,7—59 mR/l. Barbero (2) za pomocą pobudzenia mechylem cholinergicznym zakończeń nerwowych uzyskał wartości zbliżone: sód w pocie zdrowych 28 mR/l, chlor 24,8 mR/l; u chorych z egzokrynopatią sód 117,9 mR/l, chlor 120 mR/l. Kulczycki i wsp. (35, 36, 37) otrzymali u dzieci zdrowych następujące wyniki: sód 10—80 mR/l, chlor 1—60 mR/l. Według Kaisera (33) prawidłowy poziom sodu w pocie wynosi 16—18 mR/l, a chloru 21—22 mR/l. Z badań Bożkowej (9) wynika, że u dzieci zdrowych sód w pocie waha się w granicach 15—35 mR/l ($20 \pm 4,9$), chlor 16—55 mR/l, a potas 8—10 mR/l. U niemowląt i małych dzieci maksymalny poziom sodu w pocie wynosi 20 mR/l, a chloru 60 mR/l (Ocklitz i Mach (41)).

Gruczoły potowe u chorych z egzokrynopatią ulegają łatwiej zmęczeniu niż u zdrowych. W krótkim czasie obniża się szybkość pocenia i większa jest wrażliwość chorych na intensywne pobudzenie. Prawdopodobnie siedzibą wady wydzielniczej w tej chorobie jest nieprawidłowa struktura części kłębkowej gruczołów potowych. Nie tylko pot, ale również ślina i łzy chorych wykazują nieprawidłowy skład elektrolitów. Według Pradera i Gautiera (43) poziom sodu w ślinie w warunkach prawidłowych wynosi przeciętnie $18,21 \pm 7,9$, potasu $10,6 \pm 8,8$.

Najwcześniejszym i najgroźniejszym objawem tej choroby jest niedrożność smółkowa (*meconium ileus*) u noworodków, spowodowana niedoborem lub brakiem zaczynów trzustkowych. Gęsty, ciągnisty śluz tworzy czopy, które w tym okresie życia łatwo doprowadzają do niedrożności jelit. Przypadki nieleczone giną z powodu zapalenia otrzewnej w następstwie przebiecia. Przy niezupełnym braku zaczynów trzustkowych nie dochodzi do objawów całkowitej niedrożności, jednakowoż niemowlęta te przybývają słabo na wadze, lub wogóle nie przybývają mimo zwiększonego łaknienia. Stolce u tych niemowląt są obfite i cuchnące, szczególnie po spożyciu pokarmów zawierających dużo skrobi.

Objawy ze strony narządu oddechowego zaczynają się od uporczywego suchego kaszlu, który później staje się napadowy i wilgotny, niekiedy połączony z wymiotami, przez co przypomina koklusz. Ruch rżęskowy nabłonka śluzówki oskrzeli jest zniesiony wskutek braku rzadkiej wodnistej wydzieliny śluzowej. Brak tego ruchu sprzyja inwazji flory bakteryjnej, szczególnie gronkowca, do płuc i powstawaniu nacieczeń wieloogniskowych. Ponadto wskutek częściowego lub zupełnego upośledzenia drożności oskrzeli następują procesy rozrodowe lub niedodmowe, ewentualnie dochodzi do rozstrzeni oskrzeli.

Poza zmianami w przewodzie pokarmowym i narządzie oddechowym występują zmiany marskie w wątrobie. Wskutek wzmożonego pocenia i nadmiernej utraty soli dzieci źle znoszą gorąco i może dojść nawet do nagłego zejścia śmiertelnego. Ostatnio zwraca się coraz częściej uwagę na niepełne postacie egзокrynopatii. U niektórych występują tylko zmiany w przewodzie pokarmowym wskutek upośledzenia aktywności zaczynów trzustkowych. W obecnym stanie wiedzy egзокrynopatia jest uważana za schorzenie dziedziczne się w sposób recesywny. Heterozygoty wykazują zwiększone elektrolity w pocie, ślinie i łzach, a u niektórych ponadto daje się wykryć zmniejszoną aktywność zaczynów trzustkowych. Badania genetyczne wykazały, że egзокrynopatię z przewagą objawów trzustkowych można wykazać średnio w 1 przypadku na 1000 żywo urodzonych. Znaczy to, że co 20 osoba jest nosicielem nieprawidłowego genu. Ponieważ w tej chorobie homozygoty umierają przeważnie przed okresem pełnej dojrzałości płciowej, nasuwa się pytanie, jak utrzymuje się wobec tego tak wysoka częstość tego genu. Według jednej teorii heterozygoty mają większą zdolność przeżycia albo też większą zdolność do reprodukcji, względnie zdolność przeżycia jest skojarzona ze zdolnością do reprodukcji. Według drugiej teorii gen ten ma wykazywać wysoką zdolność do mutacji (Hsia (32)). Gochberg i Cooke (28) przypuszczają, że egзокrynopatia jest wywołana przez genetycznie uwarunkowany niedobór enzymu, koenzymu albo podłoża z następową zmianą w uwalnianiu energii, co z kolei oddziałuje na zmianę jej składu. Wydaje się, że ogólne zaburzenia czynności zewnątrzwydzielniczej są przyczyną wszystkich objawów chorobowych. Zmiany w składzie elektrolitów potu powodują zupełne wyczerpanie organizmu wskutek ciepła. Prawdopodobnie braki enzymatyczne stanowią w tej chorobie odbicie bardziej podstawowych zaburzeń.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

5-miesięczne niemowlę płci żeńskiej M. C., przyjęte po raz pierwszy do Kliniki Pediatrycznej 3 VI 1960 (nr hist. chor. 3971/427). Siódme z kolei dziecko rodziców ze środowiska wiejskiego. Matka, lat 44, w czasie ciąży nie chorowała. Poród prawidłowy, o czasie. Ojciec lat 49, alkoholik. Waga dziecka po urodzeniu 3,300 kg. Karmione piersią do 3 mies., następnie pełnym mlekiem sproszkowanym, zupką jarzynową, sokami owocowymi. Szczepione BCG śródskórnie po urodzeniu. Rodzeństwo w wieku od 7 do 20 lat zdrowe. Dziecko przyjęte z powodu gorączki, kaszlu i wolnych stolców.

Badanie przedmiotowe: stan odżywienia zły, waga 4,300 kg (należna 6,300 kg, niedobór 32%). Skóra blada, mięśnie wiotkie i słabo napięte, nie unosi samodzielnie główki, nie próbuje siadać. Klatka piersiowa symetryczna z zaznaczonym różniem krzywiczym. Nad obu polami płucnymi wypuk jawny, szmery oddechowe



Ryc. 1. Przypadek 1: Dziewczynka M. C. 5 mies. Dodatni test potny na płytce agarowej

Case 1: 5-month old girl, M. C., Positive sweat test on the agar plate



Ryc. 2. Przypadek 1.: Zdjęcie rtg klatki piersiowej z widocznymi zmianami smugowato-plamistymi i naciekowymi zwłaszcza po stronie prawej

Case 1: X-ray picture of the chest. On the right side striped-spotty infiltrations are visible

pęcherzykowe zaostrome, pojedyncze furczenia oraz liczne drobno- i średniobańkowe rżenia. Serce opukowo i osłuchowo bez zmian. Wątroba dolnym brzegiem sięga do linii pępkowej, śledziona wystaje na 4 cm z pod łuku żebrowego. Dziecko leczono antybiotykami oraz dietetycznie i po uzyskaniu poprawy wypisano.



Ryc. 3. Przypadek 2.: Dziewczynka D. M., 3,5 lat. Widoczne zniekształcenie klatki piersiowej
Case 2: 3.5-year old girl, D. M. Deformation of the chest is visible



Ryc. 4. Przypadek 2: Widoczny duży brzuch, stosunkowo krótki tułów
Case 2: Large abdomen and relatively short trunk are visible

Po raz drugi przyjęto je 15 XI 1960 z podobnym wywiadem jak poprzednio. Waga dziecka w tym czasie 8,250 kg (należna 9,900, niedobór 17%), wzrost 67 cm (należy 74, niedobór 10%), obwód głowy 42 cm, obwód klatki piersiowej 42 cm. Badanie fizykalne klatki piersiowej: wypuk po stronie lewej jawny, po stronie prawej skrócony; osłuchowo po stronie lewej szmery oddechowe pęcherzykowe zaostrome, po stronie prawej liczne rżenia średnio- i drobnobańkowe. Liczba oddechów 40/min. Serce badaniem fizykalnym bez zmian. Wątroba 3—4 cm poniżej łuku żebrowego, śledziona na 2 cm. Dziecko sprawia wra-

zenie zahamowanego w rozwoju umysłowym, jest apatyczne, trudno z nim nawiązać kontakt.

Badania dodatkowe: odczyn tuberkulinowy 3-krotnie ujemny, odczyn Wa u matki i u dziecka ujemny. Kilkakrotne badania moczu zmian patologicznych nie wykazały. OB: 34/50 mm. Morfologia krwi: Hb 72 %, krw. czerw. 3.500.000, wsk. 1,0, krw. biał. 7.000 w obrazie odsetkowym przeważają limfocyty (68 %). Myelogram b. z. Czas krwawienia i krzepnięcia prawidłowy. Trombocyty 186.900/mm³. Oporność krwinek czerwonych prawidłowa. Stolce o zabarwieniu jasno-żółtym, połyskujące, zawierają stercobilinę oraz liczne tłuszcze obojętne. W treści żołądkowej wolny HCl 34, ogólna kwasota 44, obecny śluz. Treść dwunastnicza: diastaza 16 j.W. (norma 320—2560), lipaza 1 ml N/10 NaOH (norma 10—30 ml N/10 NaOH, met. Bondiego), trypsyna 9 ml N/10 NaOH (norma 7—10 ml N/10 NaOH, met. Gautier'a, Roche'a i Baratte'a).



Ryc. 5. Przypadek 2.: Rtg klatki piersiowej: wzmożony rysunek naczyniowo-oskrzelowy w dolnoprzyśrodkowych odcinkach oraz pasmowate zagęszczenia o charakterze odoskrzelowym nacieżeń zwłaszcza po stronie prawej
Case 2: X-ray picture of the chest. Increased broncho-vascular markings in lower medial segments and striped densifications similar to bronchopulmonary infiltration, especially on the right side

W surowicy krwi ślad diastazy (norma 8—32 j.W.), w moczu 4 j.W. (norma 16—32 j.W.).

Próby czynnościowe wątroby: kadmowa ujemna, tymolowa 9,5 j. M. L.,



Ryc. 6. Przypadek 2: Zdjęcie nadgarstków: silniejsze wysycenie linii przynasadowych oraz przedwczesne w stosunku do wieku chronologicznego pojawienie się punktów kostnienia (*os lunatum, multangulum maius i naviculare*)

Case 2: X-ray picture of the wrists. More intense calcification of *metaphysis* and — in relation to age — precocious ossification of some small wrist bones (*os lunatum, multangulum maius, naviculare*)

bilirubina pośrednia i bezpośrednia ujemna. Cholesterol 111 mg%, w tym wolny 37 mg%, estry 74 mg%. Białko 7,2 g%, alb. 2,1 g%, glob. 5,1 g% alb./glob. 0,41. Elektroforegram: alb. 39,72% (norma 59,4—62,3 %, glob. α_1 6,38 %, glob. α_2 14,89 % (norma dla glob. α 14,3—15,9%), glob. β 13,48% (norma 11,8—13,6%), glob. γ 25,55% (norma 9,8—12,4 %). Surowica krwi: mocznik 20 mg%, fosfat. zasad. 3,4 j. B., zasób zasad 48 obj.%. Krzywe glikemiczne po obciążeniu doustnym glikozą w ilości 2,5 g na kg wagi: 73, 147, 168, 157, 94, 94, 52 mg%; po podaniu 1% adrenaliny w ilości 0,03 ml/kg naczcho 63 mg%, po 15' — 125, po 30' — 115, 60' — 115, 120' — 105, 180' — 63 mg%. Po obciążeniu dożylnym glikozą 0,5 g/kg wagi w postaci 20% roztworu naczcho 86 mg%, 2' — 211, 15' — 128, 30' — 70, 45' — 64, 60' — 66, 75' — 52, 90' — 52 mg%, P : 6,8 mg%, Ca : 12 mg%, K : 19 mg%, Na : 280 mg%, NaCl : 678 mg%, Cl : 411mg%.

Stężenie chloru w pocie dwukrotnie kontrolowane dało wyniki: 110 i 119 mR/l. Również próba palcowo-dłoniowa dodatnia (ryc. 1). EKG bez zmian. Badanie okulistyczne: dno oka bez zmian, widoczny okresowy poziomy oczopląs. Pasaż przewodu pokarmowego: żołądek typu niemowlęcego ułożony prawidłowo, pasaż poprzez niezmienny

odźwiernik bardzo nieznacznie opóźniony, w obrębie jelita cienkiego prawidłowy.

Rtg kośćca: Kości czaszki przeciętnej grubości, ciemię duże otwarte, siodełko tureckie ostro zarysowane. W obrębie kości długich istota korowa cienka; kości długie, kręgosłup oraz żebra słabiej uwapnione, poza tym bez zmian. Rtg klatki piersiowej wykonywane okresowo co kilka tygodni wykazuje w obu polach płucnych okołooskrzelowe plamisto-pasemkowate zagęszczenia, których ilość i wysycenie zmniejszały się w okresach poprawy, a nasilały się w okresach pogorszenia stanu klinicznego. W okresie od czerwca 1960 do stycznia 1961 r. dziecko przebyło 8-krotne zaostrzenia procesu zapalnego w narządzie oddechowym (ryc. 2).



Ryc. 7. Przypadek 2.: Rtg jamy brzusznej: po prawej stronie widoczny cień przypominający kształtem odlew kielichowo-miedniczkowy, odpowiadający koncrementowi w prawym układzie miedniczkowo-kielichowym

Case 2: X-ray picture of the abdomen: on the right side a shade is visible, similar to the shape of a calyx and renal pelvis, which corresponds to the calculi

3-miesięczne leczenie preparatami trzustkowymi przyczyniło się do nieznacznego wzrostu aktywności zacinów trzustkowych w treści dwunastniczej: diastaza 1280 j. W., lipaza 5,8 N/10 NaOH, trypsyna 5,5 ml N/10 NaOH.

W przedstawionym przypadku za egzokrynopatią przemawiają dane z wywiadu (wielokrotne pneumopatie), wyniki badania fizykalnego oraz radiologicznego narządu oddechowego, okresowe zaburzenia jeli-

towe i zmniejszona znacznie aktywność zacyzynów trzustkowych w soku dwunastniczym, dodatnia próba potna palcowo-dłoniowa na płytce agarowej i zwiększona ponad 100 mR/l zawartość sodu i chloru w pocie.

Nietypowe są następujące wyniki badania fizykalnego oraz badań dodatkowych klinicznych i laboratoryjnych: *hepatosplenomegalia*, *oligophrenia*, *nystagmus*, dodatnia próba tymolowa, *dysproteinemia* (*hypoalbuminemia*, *hyper-alfa- i gammaglobulinemia*, *normobetaglobulinemia*), hipofosfatazemia alkaliczna, hiperkalcemia i hiperchloremia, która częściowo może tłumaczyć zwiększoną zawartość chloru w pocie.

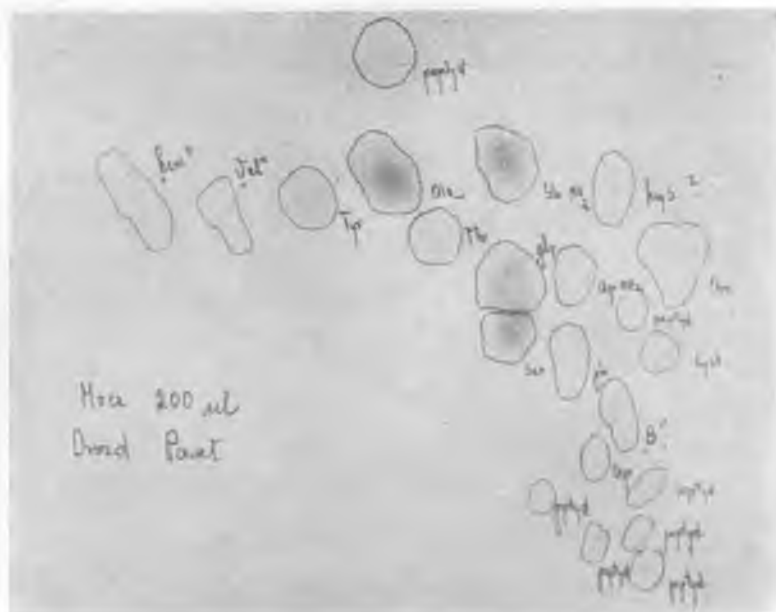


Ryc. 8. Przypadek 2.: Dodatni test potny na płytce agarowej
Case 2: Positive sweat test on the agar plate

Przypadek 2:

3 i 1/2-letnia dziewczynka D. M. przyjęta do Kliniki 3 I 1962 r. (nr hist. chor. 370/49). Pierwsze dziecko zdrowych rodziców ze środowiska miejskiego. Matka przeżyła w 4 mies. ciąży zapalenie nerek. Poród o czasie, prawidłowy. Waga po urodzeniu 2,400 kg, długość 49 cm. Karmione piersią do 4 mies., dokarmiane od 1 mies. mlekiem sproszkowanym, od 6 tyg. otrzymywało soki, od 3 mies. witaminę D. Od 1 r. życia na diecie ogólnej, przeważnie potrawy półpłynne i papkowate. Zaczęła siadać w 12 mies., stawać w 18 mies., pierwsze zęby w 11 mies., pierwsze słowa w 18 mies. Przebyte choroby: koklusz w 4 mies., oспа wietrzna w 12 mies. Od drugiego półrocza życia bardzo często zapada na anginy oraz zapalenia płuc. Z tego powodu przebywała 5-krotnie w szpitalu. Szczepienia ochronne: BCG śródskórnice, oспа, błonica, koklusz i polio. Matka zgłasza się okresowo z dzieckiem do Przychodni Przyklinicznej z powodu zahamowania jego wzrostu i rozwoju, częstych zmian zapalnych dróg oddechowych oraz zaburzeń jelitowych z silnie cuchnącymi wypróżnieniami. W stolcu stwier-





Ryc. 12. Prawidłowy chromatogram moczu brata chorej D. M. (przypadek 2)
Normal chromatogram of the urine in the patient's brother (case 2)

Ze względów technicznych innych badań w tym czasie nie przeprowadzono. W dalszym leczeniu w Przychodni stosowano preparaty trzustkowe, witaminy, okresowo środki anaboliczne, żelazo, antybiotyki. Stwierdzano stały przyrost wagi i wzrostu do 3 roku życia. W kontrolnym badaniu kału tłuszczów obojętnych nie stwierdzono. Na kilka miesięcy przed ponownym przyjęciem do Kliniki stan uległ pogorszeniu, stolce 2—3 na dobę nadal silnie cuchnące, wolne, brak łaknienia, ponowne zahamowanie wzrostu, przy prawidłowym rozwoju psychicznym.

Badanie przedmiotowe w dniu przyjęcia 3 I 1962 r. (ryc. 3, 4): waga 10,5 kg (norma 15,3, niedobór 33%), wzrost 82 cm (norma 97,7, niedobór 16%), obwód czaszki 44 cm, obwód klatki piersiowej 46 cm (norma 51,9), obwód brzucha 44 cm, wymiar dolny 34 cm, rozstęp ramion 83 cm. Dziecko przytomne, nawiązuje łączność z otoczeniem. Budowa ciała drobna, symetryczna, odżywienie niedostateczne, skóra biała bez wykwitów, słabo napięta, sucha. Tkanka podskórna skąpo rozwinięta. Nasady kości długich nieco poszerzone, na klatce piersiowej zaznaczony różaniec krzywicy. Napięcie i siła mięśniowa prawidłowe. Węzły chłonne obwodowe drobne, ruchome względem otoczenia, niebolesne przy ucisku. Czaszka mała, symetryczna, opukowo niebolesna, owłosienie rzadkie. Uszy osadzone prawidłowo, małżowiny uszne dobrze wykształcone, szpary powiekowe symetryczne, spojówki bladoróżowe, źrenice równe, reagują na światło, zbieżność i akomodację.

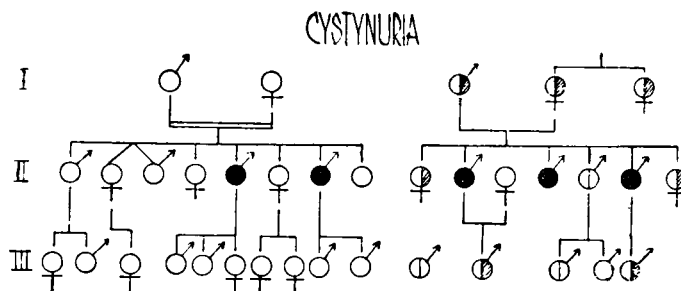


Ryc. 13. Przypadek 2.: Chromatogram moczu: obok cystyny (4) i lizyny (14), obecność argininy (12), ornityny (15), proliny (17) i hydroksyproliny (16)
Case 2: Chromatogram of the urine shows spots of cystine (4), lysine (14), arginine (12), ornithine (15), proline (17) and hydroxyproline (16)



Ryc. 14. Przypadek 2.: Chromatogram surowicy krwi: zmniejszona ilość lizyny (14) i ornityny (15), brak argininy i histydyny
Case 2: Chromatogram of the blood serum. Lowered level of lysine (14) and ornithine (15), no spots of arginine and histidine

Śluzówki nosa i gardła bez zmian. Migdałki podniebienne nieco powiększone i przekrwione, uzębienie zdrowe. Szyja krótka, gruczoł tarczycowy niewyczuwalny. Klatka piersiowa typu kurzego. Badanie fizykalne płuc i serca bez zmian. Brzuch duży, powłoki silnie wysklepione, miękkie, dolnego brzegu wątroby i śledziony nie udaje się wy badać, oporów patologicznych i bolesności uciskowej nie stwierdza się. Narządy moczowo-płciowe bez zmian. Odruchy ścięgnowe i okostnowe żywe, obustronnie symetrycznie równe. Objawów oponowych nie stwierdza się.



Ryc. 15. Dwa typy dziedziczenia cystynurii: na lewo — genotyp I, na prawo — genotyp II

Two types of heredity in cystinuria: genotype I on the left, genotype II on the right

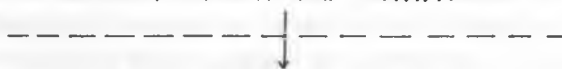
Badania dodatkowe: morfologia krwi obwodowej: Hb 8,47 g %, krw. czerw. 3,760.000, wsk. 0,74, krw. biał. 9.000, pał. 8 %, podziel. 30 %, kwasochł. 4 %, limfo 56 %, mono 2 %. Szpik: kryształków cystyny nie stwierdzono. Surowica krwi: Ca 5,8 mR/1, K⁺ 4,84 mR/1, Na 143,5 mR/1, Cl 106,9 mR/1, rez. alk. 21,15 mR/1, P 2,5 mR/1, cholesterol całkowity 116,4 mg % (w tym wolny 38,6, estrowy 77,8), fosfat. zasad. 3,28 j. B. Krzywe cukrowe :po obciążeniu doustnym 104, 176, 144, 140, 136, 120, 104 mg %, po adrenalinie: 76, 82, 95, 95, 69, 50 mg %, po insulinie: 101, 69, 56, 50, 44, 50, 50 mg %. Elektroforeza białek: białko całkowite 8,72 g %, albuminy 3,2 g %, globuliny α_1 0,54 g % (norma 0,3—0,5), globuliny α_2 1,17 (norma 0,5—0,7), globuliny β 1,08 g % (norma 0,5—0,85), globuliny γ 2,73 g % (norma 1,2—1,9).

Mocz mikroskopowo i chemicznie bez zmian, w osadzie kryształków cystyny nie stwierdzono. Próby Branda i Meyera również nie wykazały obecności cystyny w moczu. Probą Volharda-Straussa wykazano prawidłowe rozcieńczenie i zagęszczenie moczu. Klirancja kreatyniny endogennej 49,56 ml/min. (norma 35—80 ml/min.).

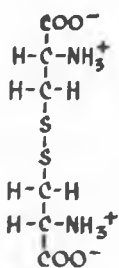
Rtg klatki piersiowej: wzmożony rysunek w dolnoprzyśrodkowych odcinkach oraz pasmowate zagęszczenia o charakterze odoskrzelowych

nacieczeń (ryc. 5). Rtg układu kostnego: kości czaszki przeciętnej grubości, rysunek szwów i rowków naczyniowych prawidłowy. Siodełko tureckie ostro zarysowane, przeciętnej wielkości. Brak powietrzności zatok obocznych nosa. Zdjęcie nadgarstków wykazuje silniejsze wysycenie linii przynasadowych oraz przedwczesne w stosunku do wieku chronologicznego pojawienie się punktów kostnienia w os *lunatum*, *multangulum maius* i *naviculare*, co pozwala określić wiek kostny na lat 5 (ryc. 6). Nieregularne przejaśnienia w szyjkach oraz w obrębie dalszych przynasad kości udowych na tle ogólnej sklerotyzacji mogą odpowiadać *dysplasia fibrosa polyostotica*. Rtg jamy brzusznej: na zdjęciu przeglądowym widoczny jest cień przypominający kształtem odlew kielichowo-miedniczkowy, odpowiadający konkrementowi w prawym układzie miedniczkowo-kielichowym (ryc. 7). Test palcowy dodatni (ryc. 8), ilościowo pot zawiera 52,65 mR/1 Na i 60,0 mR/1 Cl. Badanie okulistyczne: *fundus oculi utriusque normalis*. Odczyny tuberkulinowe, Wa i w kierunku toksoplazmozy ujemne.

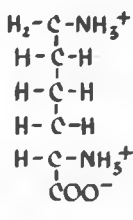
ZABURZENIA WCHŁANIANIA ZWROTNEGO DWUZASADOWYCH AMINOKWASÓW



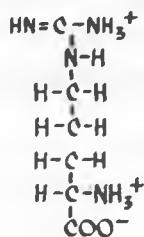
ZWIĘKSZONE WYDALANIE W MOCZU



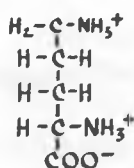
CYSTYNA



LIZYNA



ARGININA



ORNITINA

TWORZENIE
KAMIENI CYSTYNOWYCH

Ryc. 16. Aminokwasy dwuzasadowe wydalone w cystynurii
The secretion of two-basic amino acids in cystinuria

Wykonano 2-krotnie badania chromatograficzne moczu i jednorazowo badanie chromatograficzne krwi dziecka. W pierwszym badaniu chromatograficznym moczu wykazano zwiększone wydalenie cystyny i lizyny (ryc. 9), w drugim natomiast obok cystyny i lizyny obecność argininy,

ornityny, proliny i hydroksyproliny (ryc. 13), które to aminokwasy w moczu fizjologicznym nie występują. Równocześnie z drugim badaniem chromatograficznym moczu pobrana krew wykazała w analizie chromatograficznej zmniejszoną ilość lizyny i ornityny, brak argininy i histydyny (ryc. 14). Analizy chromatograficzne moczu ojca (ryc. 10), matki (ryc. 11) oraz młodszego brata naszej chorej (ryc. 12) nie wykazały zwiększonego wydalania cystyny, lizyny, argininy i ornityny.

W przedstawionym przypadku rozpoznano egzokrynopatię w oparciu o wywiad (częste pneumopatie oraz okresowe zaburzenia jelitowe), badanie fizykalne i radiologiczne narządu oddechowego (zmiany w płucach) oraz badania dodatkowe (znacznie obniżona aktywność zaczynów trzustkowych w soku dwunastniczym, obecność tłuszczów obojętnych w stolcach, dodatni test potny, zwiększona zawartość sodu i chloru w pocie, znaczny niedobór wagi i wzrostu). Nietypowa i nie opisana dotąd w egzokrynopatiach jest obniżona aktywność fosfataz zasadowych, dysproteinemia (zwiększone prawie 2-krotnie globuliny α_2 , również zwiększone, aczkolwiek w mniejszym stopniu globuliny β i γ) i cystynuria z *nephrolithiasis*, której nie stwierdzono u rodziców i młodszego brata. Cystynurii towarzyszy w naszym przypadku lizynuria, okresowo pojawiają się w moczu jeszcze dwa pozostałe dwuzasadowe aminokwasy (ornityna i arginina).

OMÓWIENIE PRZYPADKÓW I DYSKUSJA

W przypadku pierwszym, dotyczącym 5-mies. niemowlęcia, zasługują na podkreślenie następujące fakty: dziecko alkoholika, siódme z kolei, upośledzone w rozwoju fizycznym i umysłowym, zapada często na nieżyty dróg oddechowych i stany zapalne płuc, nawet w porze letniej. Test potny palcowo-bibułowy oraz badania ilościowe wykazały znaczny, 2—3-krotny wzrost Na i Cl w pocie. Aktywność enzymów trzustkowych w treści dwunastniczej znacznie obniżona, stolce o zabarwieniu jasno-żółtym, połyskujące, zawierają liczne tłuszcze obojętne. Nietypowe w tym przypadku jest powiększenie wątroby i pewne cechy jej uszkodzenia (przesunięcie wskaźnika albuminowo-globulinowego na korzyść globulin, dodatnia próba tymolowa, a w obrazie elektroforetycznym zmniejszenie albumin i zwiększenie globulin głównie α i γ przy niezmienionych β). Dalszą osobliwością tego przypadku, zasługującą na omówienie jest zachowanie się krzywej cukrowej po doustnym i dożylnym obciążeniu glukozą. Po obciążeniu doustnym i dożylnym krzywa lekko hiper-glikemiczna, a po adrenalinie prawidłowa o charakterze dwufazowym.

Poziom fosforu i wapnia w surowicy krwi wysoki, sodu niski, chloru wysoki, w sumie chlorki krwi podwyższone. Widoczna w obrazie radiologicznym osteoporoza wskazuje na upośledzenie gospodarki wapniowej. Obraz elektroforetyczny w naszym przypadku wykazał zwiększenie α globulin w przeciwieństwie do wyników Greena i wsp. (29). Natomiast, podobnie jak w materiale wymienionych autorów, albuminy w naszym przypadku były znacznie zmniejszone, a γ globuliny zwiększone. Greenowi nie udało się odróżnić tych zmian od zmian związanych z uszkodzeniem wątroby, przewlekłymi zakażeniami płucnymi lub niedożywieniem.

W przypadku drugim na szczególne podkreślenie zasługują wyniki badania urograficznego i chromatograficznego. Urografia wykazała obecność złogów w prawej miedniczce nerkowej, a chromatografia bibułowa zwiększone wydalanie cystyny, lizyny, ornityny i małej ilości argininy. W krwi natomiast lizyna i ornityna występowały w ilości zmniejszonej, a brak było histydyny i argininy. U rodziców i rodzeństwa nie wykazano podobnych zmian w obrazie chromatograficznym moczu. Fakt ten zasługuje na szczególne podkreślenie z uwagi na to, że cystynuria jest obecnie zaliczana do grupy enzymopatii, podobnie jak egzokrynopatia. Połączenie więc tych dwu typów enzymopatii jest wyjątkowo rzadkie. W dostępnym nam piśmiennictwie nie znaleźliśmy podobnego sprzężenia objawów egzokrynopatii i cystynurii. W przypadku egzokrynopatii Sochora (48) stwierdzono w moczu wzmożone wydalanie kwasu glutaminowego, glikokolu, seryny i kwasu asparaginowego; natomiast cystyna występowała w nieznacznej ilości obok alaniny, metionin-sulfoksydu, waliny i metioniny. Cystynozę można było w tym przypadku wyłączyć z powodu braku kryształków cystyny w szpiku kostnym i w narządzie wzroku (rogówka, spojówka), braku uogólnionej hiperaminoacidurii, polidypsji, poliurii, dehydratacji, kwasicy i krzywicy. Stwierdzono natomiast w tym przypadku karłowatość i osteoporozę. Obecność kamienia w drogach moczowych u 3 i 1/2-letniego dziecka nasunęła podejrzenie w kierunku cystynurii. Badanie chromatograficzne potwierdziło to przypuszczenie; obok zwiększonego wydalania cystyny stwierdzono również zwiększone wydalanie lizyny. Dent i Rose (10) wykazali, że nieprawidłowy obraz chromatograficzny moczu nie ogranicza się do cystyny, lecz może dotyczyć również 3 innych dwuzasadowych aminokwasów: lizyny, argininy i ornityny. U chorych z cystynurią dochodzi do tworzenia się kamieni, ponieważ cystyna jest jednym z najtrudniej rozpuszczalnych aminokwasów. W moczu o pH 5—7 cystyna rozpuszcza się tylko w ilości 300—400 mg/litr. Jeżeli zmniejsza się objętość moczu, szczególnie w nocy, wtedy ten aminokwas wypada z roztworu i tworzą się kamienie w drogach moczowych. Ponieważ

lizyna, arginina i ornityna są rozpuszczalne, nie wchodzą w skład kamieni. Ostatnio Harris i wsp. (30, 31) oraz Smoller i wsp. (47) wysunęli przypuszczenie, że chorych z cystynurią można podzielić na 2 fenotypy: pierwszy (α) wykazujący zwiększone wydalenie cystyny, lizyny, argininy i ornityny oraz kamienie w drogach moczowych i drugi (β) obejmujący chorych z umiarkowanym wzrostem cystyny i lizyny, brakiem wzrostu argininy w moczu oraz objawów kamicy cystynowej.

Cystynuria występuje w 2 odrębnych genotypach. Typ pierwszy jest przenoszony przez autosomalny gen recesywny; ten sposób dziedziczenia pozwala sądzić, że nienormalni osobnicy występują pojedynczo w rodzinie, a rodzice, dzieci i inni bliscy krewni są zdrowi. Wśród rodziców stwierdza się często pokrewieństwo. Homozygoty dla genu cystynurii należą do fenotypu α , wydają z moczem w dużej ilości wszystkie cztery aminokwasy i wykazują kamienie cystynowe. Natomiast u nosicieli heterozygotów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości w moczu. Genotyp drugi jest także przenoszony przez autosomalny gen recesywny, homozygoty również należą do fenotypu α i często wykazują kamienie cystynowe. Natomiast heterozygoty tego typu wykazują zmiany w moczu, które są charakterystyczne dla fenotypu β i pozwalają łatwo ich odróżnić od osobników zupełnie zdrowych. Nasz drugi przypadek można by zaliczyć do genotypu pierwszego (ryc. 15) gdyż jest pojedynczym z tej rodziny, drugie dziecko jest zdrowe, nie wykazuje cystynurii podobnie jak jego rodzice. Wydaje się, że wymienione genotypy zależą od 2 oddzielnych genów umiejscowionych w 2 różnych miejscach. Z badań Baumann'a (4) wynika, że cystynuria może być również dziedziczona w sposób nieregularnie dominujący. Przypuszczalnie 1 na 600 osobników ogólnej populacji wydala nieprawidłowo duże ilości cystyny. Trudno jednak w obecnym stadium badań ocenić, jak wielu osobników jest homozygotami, jak wielu heterozygotami. Pierwotny defekt w cystynurii polega na upośledzeniu wchłaniania zwrotnego cystyny oraz innych dwuzasadowych aminokwasów w kanalikach nerkowych (Dent i wsp. (10)) (ryc. 16). U cystynurików poziom cystyny w osoczu i innych płynach ustrojowych przedstawia się podobnie jak u osobników zdrowych, lub nawet wykazuje nieco niższe wartości. Cystyna nie gromadzi się nadmiernie w tkankach bogatych w ten aminokwas, jak włosy i paznokcie. Obciążenie cystyną, metioniną i cysteiną u osobników z cystynurią oraz u osobników zdrowych nie wywołuje różnic w pośrednim metabolizmie tych ciał. Dent i wsp. wykazali ponadto, że klirancja cystyny

u cystynuryków jest niekiedy 30-krotnie większa niż u zdrowych, co odpowiada oczekiwanej szybkości przesączania kłębkowego. Wynika z tego, że cystynuria może być wyjaśniona na podstawie nieznacznego wchłaniania lub zupełnego jego braku w kanalikach nerkowych. Prawdopodobnie to samo odnosi się do lizyny, argininy i ornityny. W naszym przypadku stwierdzono w surowicy krwi prawidłową zawartość cystyny, zmniejszoną lizyny i ornityny oraz brak argininy. Natomiast w moczu zwiększoną zawartość cystyny oraz lizynę, ornitynę i argininę. Wskazuje to na zaburzenie wchłaniania zwrotnego tych aminokwasów.

W przypadku drugim mamy więc połączenie egzokrynopatii z cystynurią i nefrolitiazą, zaś oba przedstawione przypadki są przykładem polimorfizmu egzokrynopatii.

W obecnym stadium wiedzy istnieje zgodność poglądów odnośnie przyczyn i następstw *mucoviscidosis*. Natomiast nadal niewyjaśniona pozostaje przyczyna anomalii w czynności gruczołów potowych. Zwiększona zawartość sodu i chloru w pocie nie wynika ani ze wzmożonego wchłaniania zwrotnego wody, ani też z niedostatecznego wchłaniania zwrotnego sodu i chloru. Według Gochberga i Cooke'a (28) anomalia w gruczołach potowych mogłaby wynikać ze zmniejszonej ilości energii, jaka pozostaje dla ich sekrecji. Analiza termodynamiczna wykazuje w istocie, że w miarę zmniejszania się ilości energii, zwiększa się stężenie elektrolitów. Również zamknięcie doświadczalne jednej tętnicy powoduje w następstwie hiperkoncentrację elektrolitów potu wydzielanego w odpowiednim odcinku gruczołu potowego (Randall, Deering i Dougherty (44), Sibinga i Barbero (46)). Jest możliwe, że przypuszczenie to odpowiada wszystkim anomaliiom w wydzielaniu gruczołów potowych i śluzowych oraz innych, oddziaływających na bodźce cholinergiczne (Bergstrand (5)). Choroba byłaby więc następstwem dysfunkcji systemu autonomicznego, czyli dyscholinergią. Nieznana jest jednak przyczyna zmian chemicznych, które ją określają. Stąd próba wyjaśnienia pozostaje na razie w granicach przypuszczenia. Egzokrynopatia może przebiegać w postaci poronnej, szczególnie u osób dorosłych (Dubach 22). Jednym z głównych objawów, niespotykanych zasadniczo u dzieci, jest u nich choroba wrzodowa. W początkowym okresie choroby test potny może być ujemny.*)

STRESZCZENIE I WNIOSKI

Przedstawiono dwa nietypowe przypadki egzokrynopatii u dzieci i przedyskutowano jej etiopatogenezę. W pierwszym przypadku, dotyczącym 10-mies. niemowlęcia oprócz zmian kliniczno-laboratoryjnych,

przemawiających za egzokrynopatią wykazano upośledzenie rozwoju umysłowego i oczopląs, dość znaczne powiększenie wątroby i śledziony, zmiany w składzie białek surowicy krwi, obniżony poziom fosfataz zasadowych, podwyższony poziom potasu oraz chloru. W drugim natomiast wykazano dysproteinię i hipofosfatazemię alkaliczną podobnie jak w pierwszym przypadku oraz dodatkowo cystynurię i *nephrolithiasis*. Spostrzeżenia te w oparciu o dane z piśmiennictwa zdają się przemawiać za współistnieniem dwóch enzymopatii wrodzonych, uwarunkowanych genetycznie.

W n i o s k i

1. Egzokrynopatie u dzieci wykazują polimorfizm, w którym obok objawów typowych występują nietypowe.
2. W każdej egzokrynopatii, obok rutynowych badań zmierzających do ustalenia rozpoznania, wskazana jest także analiza chromatograficzna moczu i krwi.
3. W wypadku wykrycia hiperaminoacidurii u chorego z egzokrynopatią wskazane są badania pozostałych członków rodziny, celem wniknięcia w aspekty genetyczne schorzenia.

*) Pani prof. dr Janinie Opieńskiej-Blauth składamy serdeczne podziękowanie za wykonane w Katedrze Chemii Fizjologicznej Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie badania chromatograficzne moczu i krwi.

PIŚMIENNICTWO

1. Andersen D. H.: Cystic Fibrosis of the Pancreas and Its Relation to Coeliac Disease. *Am. J. Dis. Child.* **56**, 344—399, 1938.
2. Barbero G. J.: Proceedings in Diagnosis of Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Pediatrics.* **24**, 658—665, 1959.
3. Bauer U.: A Biochemical Study of the Mucopolysaccharides Present in Several Body Fluids of Children Suffering from Fibrocystic Disease of the Pancreas and Normal Controls. *Ann. Paed.* **194**, 226—245, 1960.
4. Baumann Th.: Die *Mucoviscidosis* als recessives und irregulär dominantes Erbleiden. B. Schwabe. Basel-Stuttgart 1958. *Helv. Paed. Acta.* nr 13, suppl. 8, 1958.
5. Bergstrand H.: Fibrocystic Disease of the Pancreas, a Disorder of the Autonomic Nervous System. *Acta Paediatr.* **40**, 349—359, 1951.
6. Bielicka I.: Torbielowata marskość trzustki. *Ped. Pol.* **24**, 55—64, 1950.
7. Bielicka I., Stańczykowa R.: Zespół marskości trzustki i rozstrzeni oskrzeli u wcześniaka. *Ped. Pol.* **24**, 82—89, 1950.
8. Bodian M.: Fibrocystic Disease of the Pancreas. A Congenital Disorder of Mucus Production — Mucosis, William Heinemann. London 1952; Grune & Stratton. Inc. New York 1953.
9. Bożkowska K.: Patofizjologia zewnętrznego wydzielania trzustki u dzieci. PZWL, Warszawa 1961. ss. 152—160.
10. Dent C. E., Rose G. A.: Amino Acid Metabolism in Cystinuria. *Quart. J. Med.* **20**, 205—219, 1951.
11. Di Sant'Agnese P. A.: Bronchial Obstruction with Lobar Atelectasis and Emphysema in Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Pediatrics.* **12**, 178—100, 1953.
12. Di Sant'Agnese P. A.: Fibrocystic Disease of the Pancreas with Normal or Partial Pancreatic Function. *Pediatrics.* **15**, 683—697, 1955.
13. Di Sant'Agnese P. A.: The Pulmonary Manifestations of Fibrocystic Disease of the Pancreas. *Dis. of the Chest.* **27**, 654—667, 1955.
14. Di Sant'Agnese P. A.: Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Am. J. Med.* **21**, 406—422, 1956.
15. Di Sant'Agnese P. A.: Exocrine Gland Dysfunction in Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Acta Paed.* **46**, 51—58, 1957.
16. Di Sant'Agnese P. A., Darling R. C., Perera G. A., Shea E.: Abnormal Electrolyte Composition of Sweat in Cystic Fibrosis of the Pancreas; Clinical Significance and Relationship to the Disease. *Pediatrics.* **12**, 549—563, 1953.
17. Di Sant'Agnese P. A., Blanc W. A.: A Distinctive Type of Biliary Cirrhosis of the Liver Associated with Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Pediatrics.* **18**, 387—409, 1956.
18. Di Sant'Agnese P. A., Dische Z., Danilczenko A.: Physiochemical Differences of Mucoproteins in Duodenal Fluid of Patients with Cystic Fibrosis of the Pancreas and Controls; Clinical Aspects. *Pediatrics.* **19**, 252—260, 1957.
19. Di Sant'Agnese P. A., Lowe C. U.: Cystic Fibrosis of the Pancreas; Excerpts from a Round Table Discussion. *Pediatrics.* **19**, 1136—1138, 1957.
20. Di Sant'Agnese P. A., Andersen D. H.: Cystic Fibrosis of the Pancreas in Young Adults. *Ann. Int. Med.* **50**, 1321—1330, 1959.

21. Dische Z., Di Sant'Agnese P. A., Pallaviscini C., Joulos J.: Composition of Mucoproteins Fractions from Duodenal Fluid of Patients with Cystic Fibrosis of the Pancreas and from Controls. *Pediatrics*, **24**, 174—191, 1959.
22. Dubach U. C.: Die Mucoviscidose des Erwachsenen. *Schweiz. Med. Wschr.* **92**, 187—193, 1962.
23. Fanconi G., Rossi E., Prader A.: La fibrose pancreatique avec broncheectasies. *Rev. Int. d'Hepatol.* **6**, 359—377, 1956.
24. Fanconi G., Botsztein. cyt. wg Bożkovej (9).
25. Fanconi A.: Natrium- und Chlorkonzentration im Schweiß von Kindern mit Pancreasfibrose, Addisonscher Krankheit und hypophysärem Zwergwuchs. *Schweiz. Med. Wschr.* **91**, 578—581, 1961.
26. Farber E.: Pancreatic Function and Disease in Early Life. *Arch. Path.* **37**, 238—250, 1944.
27. Glanzmann E.: *Dysporia entero-bronchopancreatica congenita familiaris*. *Ann. Paed.* **166**, 289—313, 1946.
28. Gochberg S. H., Cooke R. E.: Physiology of the Sweat Gland in Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Pediatrics*, **18**, 701—715, 1956.
29. Green M. N., Kulczycki L. L., Shwachman H.: Serum Protein Paper Electrophoresis in Patient with Cystic Fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* **100**, 365—372, 1960.
30. Harris H., Mittwoch U., Robson E. B., Warren F. L.: Phenotypes and Genotypes in Cystinuria. *Ann. Eugenics*, **20**, 57—91, 1955.
31. Harris H., Robson E. B.: Cystinuria. *Am. J. Med.* **22**, 774—783, 1957.
32. Hsia D. Y. Y.: Inborn Errors of Metabolism. The Year Book Publishers. Inc. 200 East Illinois Street. Chicago 1959, ss. 196—201.
33. Kaiser E., Kunstadter R. H., Mendelsohn R.: Electrolyte Concentrations in Sweat and Saliva. *Am. J. Dis. Child.* **92**, 369—373, 1956.
34. Krzeska I., Bednarzewska-Nawrocka B.: Wartość diagnostyczna próby palcowej, jako próberza zawartości chloru w pocie, w przypadkach marskości płuc. *Pol. Tyg. Lek.* **15**, 1437—1440, 1960.
35. Kulczycki L. L., Craig J. M., Shwachman H.: Resection of Pulmonary Lesions Associated with Cystic Fibrosis of the Pancreas. *New. Engl. J. Med.* **257**, 203—208, 1957.
36. Kulczycki L. L.: *Exocrinosis*, czyli schorzenie zewnątrzwydzielniczych gruczołów. *Pamiętnik I Dni Pediatrycznych*. Warszawa 1960., ss. 163—173.
37. Kulczycki L. L.: O rozpoznawaniu zwióknienia torbielowatego. *Pol. Tyg. Lek.* **15**, 1222—1226, 1960.
38. Landsteiner: cyt. wg Bożkovej (9).
39. Lejmbach Z.: *Dysporia entero-broncho-pancreatica congenita familiaris*. *Ped. Pol.* **23**, 723—734, 1949.
40. Lieberman J.: Clinical Syndromes Associated with Deficient Fibrinolytic Activity of the Lung. Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Pediatrics*, **25**, 419—431, 1960.
41. Ocklitz H. W., Mach J.: Kochsalzbestimmung im Schweiß von Säuglingen und Kleinkindern. *M Schr. Kinderhkl.* **107**, 1335—1358, 1959.
42. Parmelee A. H.: The Pathology of Steatorrhea. *Am. J. Dis. Child.* **50**, 1418—1428, 1935.

43. Prader A., Gautier E.: Na und K Konzentration im Speichel bei Nebennieren-Störungen. *Helv. Paed. Acta.* 10, 56—62, 1955.
44. Randall W. C., Deering R., Dougherty I.: Reflex Sweating and Inhibition of Sweating by Prolonged Arterial Occlusion. *J. Appl. Physiol.* 1, 53—59, 1948 .
45. Sadokierski Wł., Siedlecki E.: Przypadek torbielowatej marskości trzustki u osoby dorosłej. *Pol. Tyg. Lek.* 13, 1243—1245, 1958.
46. Sibinga M. S., Barbero G. J.: Studies in the Physiology of Sweating in Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* 27, 912—920, 1961.
47. Smoller M., Hsia D. Y. Y.: Studies on the Genetic Mechanism in Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Am. J. Dis. Child.* 98, 277—292, 1959.
48. Sochor H.: Pancreasinsuffizienz bei chronischer Aminoacidurie. Österreich. Zeitschr. f. Kinderhik. und Kinderfürs. 7, 264—273, 1952.
49. Szotowa W.: Trudności w rozpoznawaniu *mucoviscidosis*. *Ped. Pol.* 36, 615—625, 1961.
50. Uszycka-Karcz M., Zychowicz Cz.: Postać płucna torbielowatej marskości trzustki u dwojga spokrewnionych niemowląt. *Pol. Tyg. Lek.* 32, 1239—1241, 1960.
51. Wagner B. M., Barbero G. J., Chernick W., Kim H. S.: Histochemical Studies in Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Am. J. Dis. Child.* 99, 61—66, 1960.

РЕЗЮМЕ

Представлены два нетипичных случая *exocrinosis* у детей и об-сужден ее этиопатогенез. В первом случае у 10-месячного младенца, кроме клинических и лабораторных изменений, характерных для *exocrinosis* обнаружено умственное недоразвитие и нистагм, довольно заметное увеличение печени и селезенки, изменения белков сы-воротки крови, пониженный уровень щелочной фосфатазы, повы-шенный уровень калия и хлора. Во втором случае обнаружена дис-протеинемия и щелочная гипофосфатаземия (подобным образом, как в первом случае), а также дополнительно обнаружена цистинурия и нефролитиаза. Эти наблюдения, опираясь на данных из литературы вероятно, свидетельствуют о сосуществовании двух врожденных, ге-нетически обусловленных энзимопатий.

Делаются следующие выводы:

1. *Exocrinosis* у детей обнаруживает полиморфизм, при котором рядом с типичными симптомами появляются нетипичные.
2. В каждом случае *exocrinosis* рядом с обыкновенными исследо-ваниями нужно обратить внимание на хроматографический анализ мочи и крови.

3. В случае обнаружения аминокацидурии у больного с *exocrinosis* рекомендуется обследование остальных членов семьи для выяснения генетических аспектов болезни.

Рис. 1. Случай 1: 5-месячная девочка, М. Т. Положительный потный тест на агаровой пластинке.

Рис. 2. Случай 1: Рентгенограмма грудной клетки. Пятнисто — тяжевидные и инфильтрированные изменения, особенно с правой стороны.

Рис. 3. Случай 2: 3,5 летняя девочка, Д. М. Деформации грудной клетки.

Рис. 4. Случай 2: Большой живот и относительно короткое туловище.

Рис. 5. Случай 2: Рентгенограмма грудной клетки. Усиление вазобронхиального рисунка в нижне-медиальных участках и тяжёобразное сгущение в виде бронхогенных инфильтраций, особенно с правой стороны.

Рис. 6. Случай 2: Рентгенограмма запястий. Более интенсивная тень метафиза и преждевременная — по отношению к возрасту оксификация некоторых маленьких костей запястий (*os lunatum, multangulum maius, naviculare*).

Рис. 7. Случай 2: Рентгенограмма брюшной полости; с правой стороны видна тень, напоминающая литье почечной чашки и почечной лоханки, соответствующая конкременту в правой почечной лоханке.

Рис. 8. Случай 2: Положительный тест потный на агаровой пластинке.

Рис. 9. Случай 2: Хроматограмма мочи показывает увеличенное выделение цистина и лизина.

Рис. 10. Случай 2: Правильная хроматограмма мочи отца больной.

Рис. 11. Случай 2: Правильная хроматограмма мочи матери больной.

Рис. 12. Случай 2: Правильная хроматограмма мочи брата больной.

Рис. 13. Случай 2: Хроматограмма мочи. Возле цистина (4) и лизина (14) присутствие аргинина (12), орнитина (15), пролина (17) и гидродиспролина (16).

Рис. 14. Случай 2: Хроматограмма сыворотки крови. Уменьшенное количество лизина (14) и орнитина (15), отсутствие аргинина и гистидина.

Рис. 15. Два типа исследования цистинурии: по левой стороне — генотип I, по правой стороне — генотип II

Рис. 16. Двухосновные аминокислоты, выделяемые в цистинурии.

S U M M A R Y

The authors present two atypical cases of *exocrinosis* in children and discuss its pathogenesis. The first case, a 10-month old infant, showed — besides clinical and laboratory changes characteristic of *exocrinosis* — impairment of mental development and *nystagmus*, significant hepatosplenomegaly, *dysproteinemia*, lowered level of alkaline phosphatases, raised level of potassium and chlorine in blood serum. In the second case, as in the first one, *dysproteinemia*, alkaline *hypophosphatasemia*, and additionally *cystinuria*, and *nephrolithiasis* were stated. These observations as well as data from literature seem to indicate a coexistence of two congenital enzymopathies which are genetically determined.

Conclusions:

1. *Exocrinosis* in children shows a polymorphic picture with partly typical and partly atypical symptoms.
2. In each *exocrinosis* besides routine examinations, chromatographic analyses of urine and blood serum are indicated.
3. In pathological *aminoaciduria* in patients with *exocrinosis* all members of their families should be examined to trace genetic pedigree.

