

Polskie Towarzystwo Gastroenterologii,
Hepatologii i Żywienia Dzieci

Zasady postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii Dziecięcej

Tłumaczenie artykułu, należy cytować wersję oryginalną: Chorostowska-Wynimko J. et al. Standards for diagnosis and care of patients with inherited alpha-1 antitrypsin deficiency. Recommendations of the Polish Respiratory Society, Polish Society of Pediatric Pulmonology and Polish Society of Pediatric Gastroenterology. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 193–202. doi 10.5603/PiAP.2016.0023.

Redaktor: prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko¹

Autorzy zaleceń:

(w kolejności alfabetycznej)

dr n. med. Agnieszka Bakula²

prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko¹

prof. dr hab. n. med. Marek Kulus³

dr n. med. Paweł Kuca¹

prof. dr hab. n. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka⁴

prof. dr hab. n. med. Marek Sanak⁴

prof. dr hab. n. med. Piotr Socha²

prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński¹

¹Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Centrum Zdrowia Dziecka — Instytut w Warszawie

³Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

Recenzenci:

prof. dr hab. n. med. Adam Antczak

prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel

dr hab. n. med. Zbigniew Doniec, prof. nadzw.

Spis treści

1. Wprowadzenie

- 1.1. Znaczenie biologiczne alfa-1 antytrypsyny
- 1.2. Podłoże molekularne niedoboru alfa-1 antytrypsyny

2. Epidemiologia i znaczenie kliniczne wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny

- 2.1. Dane światowe
- 2.2. Dane polskie

3. Diagnostyka wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny

- 3.1. Metody diagnostyczne, stosowanie w niedoborze alfa-1 antytrypsyny — zalety i wady

3.2. Proponowany schemat postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu niedoboru alfa-1 antytrypsyny

4. Postępowanie lecznicze i opieka nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny

- 4.1. Problemy hepatologiczne u dzieci
- 4.2. Problemy oddechowe u dzieci
- 4.3. Problemy płucne u dorosłych

5. Podsumowanie

- 5.1. Główne wskazania do diagnostyki niedoboru alfa-1 antytrypsyny
- 5.2. Normy alfa-1 antytrypsyny
- 5.3. Adresy laboratoriów diagnostycznych

6. Piśmiennictwo

1. Wprowadzenie

Niedobór alfa-1 antytrypsyny (AAT, *alpha-1-antitrypsin*) jest najczęstszą chorobą genetyczną w populacji osób dorosłych pochodzenia europejskiego. Diagnostyka jest jednak najczęściej prowadzona późno, w piątej dekadzie życia, zwykle z powodu zaawansowanych zmian w układzie oddechowym lub wątrobie. U znacznego odsetka chorych niedobór pozostaje nierozpoznany.

Wstępna diagnostyka wrodzonego niedoboru AAT powinna być częścią standardowego postępowania lekarskiego u wszystkich chorych na przewlekłe schorzenia dróg oddechowych przebiegające z utrwaloną obturacją, zwłaszcza u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), astmy oskrzelowej bez całkowitej odwracalności zmian obturacyjnych oraz rozstrzeni oskrzeli, a także u dzieci z objawami żółtaczką cholestatyczną, marskości i dorosłych z niealkoholową marskością wątroby. Pilnego rozpowszechnienia w środowisku medycznym wymaga również zakres wskazań do postępowania diagnostycznego w innych pozapłucnych chorobach wieku dorosłego i w pediatrii, a także znajomość optymalnego algorytmu diagnostycznego z uwzględnieniem metod genotypowania i fenotypowania. Istotnymi zagadnieniami w opiece nad chorymi z niedoborem AAT pozostają: świadomość aktywnej profilaktyki ostrych i przewlekłych chorób układu oddechowego (rygorystyczny zakaz palenia czynnego i biernego tytoniu, zapobieganiu zanieczyszczeniom powietrza w środowisku pracy i w domu, stosowanie szczepień ochronnych) oraz ocena efektywności i wskazania do dożyłnej terapii suplementacyjnej.

Niniejszy dokument stanowi aktualizację „Zasad postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny” przygotowanych w 2010 roku przez zespół roboczy powołany wówczas przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc.

1.1. Znaczenie biologiczne alfa-1 antytrypsyny

Alfa-1 antytrypsyna jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 55 kDa, zbudowaną z pojedynczego łańcucha polipeptydowego (394 aminokwasy), który podlega złożonemu procesowi glikozylacji. Białko to jest syntetyzowane głównie w wątrobie, a następnie wydzielane do krwiobiegu. Alfa-1 antytrypsyna należy do rodziny serpin, jest jednym z najważniejszych osoczowych i tkankowych inhibitorów proteaz serynowych w organizmie człowieka, skutecznie hamując działanie wielu

Tabela 1. Wskazania do dożyłnej terapii suplementacyjnej alfa-1 antytrypsyną (wszystkie kryteria muszą być spełnione)

Rozedma z ciężkim wrodzonym niedoborem AAT
Stężenie alfa-1 antytrypsyny w surowicy $\leq 11 \mu\text{mol/l}$
FEV ₁ po leku rozszerzającym oskrzela = 30–65% wartości należącej lub roczny spadek FEV ₁ $\geq 50 \text{ ml/rok}$
Wyłącznie osoby nigdy niepalące lub byli palacze

enzymów (elastaza neutrofilowa, proteinaza 3, katepsyna G, trypsyna).

Alfa-1 antytrypsyna ma istotny udział w zachowaniu równowagi proteazowo-antyproteazowej w warunkach *in vivo*. Inhibitor ten stanowi ważny element osłony antyelastazowej w płucach, zabezpieczającej tkankę łączną tego narządu przed niekontrolowanym, destrukcyjnym wpływem enzymów proteolitycznych. Niskie stężenie AAT w układzie oddechowym prowadzi do stopniowego i nieodwracalnego zmniejszenia elastyczności płuc. Na skutek nadmiernej aktywności elastazy neutrofilowej dochodzi do degradacji elastyny, głównego składnika włókien sprężystych, oraz innych składników macierzy zewnątrzkomórkowej w dolnych drogach oddechowych. Ekspozycja na wziewne czynniki drażniące, zwłaszcza dym tytoniowy, stymuluje rozwój miejscowego procesu zapalnego w drogach oddechowych, w tym uwalnianie proteaz i wolnych rodników tlenowych. Ich interakcja z AAT sprzyja powstawaniu nieaktywnych i/lub spolimeryzowanych form tego białka, charakteryzujących się aktywnością prozapalną.

1.2. Podłoże molekularne niedoboru alfa-1 antytrypsyny

Niedobór AAT jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem spowodowanym mutacją genu *SERPINA1* (wcześniej określanym jako *PI* [protease inhibitor]), zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 14. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 130 wariantów genetycznych (alleli) tego genu, które kodują warianty białka AAT o różnej charakterystyce ilościowej (stężenie w surowicy) i/lub jakościowej (aktywność biologiczna). Fenotypowe warianty białka AAT sklasyfikowano w układzie określanym jako system PI. Klasyfikacja ta powstała na podstawie techniki ogniskowania izoelektrycznego, polegającej na rozdziale białek w żelach poliakrylamidowych o odpowiednim gradiencie pH. Następnym mutacji genu *SERPINA1* są różnice w składzie aminokwasów w poszczegól-

gólnych wariantach białka, co skutkuje zmianami punktu izoelektrycznego i ruchliwości elektroforetycznej w żelu. Zjawisko to jest wykorzystywane do identyfikacji fenotypu AAT. Warianty AAT oznaczone początkowymi literami alfabetu cechuje niższe pH punktu izoelektrycznego (zamiana aminokwasu na bardziej kwaśny) i większy dystans migracji na żelu; warianty o bardziej zasadowym punkcie izoelektrycznym, mniej ruchliwe — oznaczane są końcowymi literami alfabetu. Podczas rozdzielania elektroforetycznego zwykle uwidacznia się kilka prążków białka AAT, co wynika z różnego stopnia jego glikozylacji. Najczęściej spotykane warianty prawidłowe charakteryzują się pośrednią ruchliwością elektroforetyczną i są oznaczane literą M, odpowiednio M1A i M1V (Ala²¹³Val) oraz nieistotne klinicznie M2 (Arg¹⁰¹His), M3 (Glu³⁷⁶Asp), M4 (Asp²⁵⁶Val).

Dla celów klinicznych i praktycznych wprowadzono podział wariantów AAT na 4 klasy, w zależności od stężenia i funkcji danego typu w osoczu. Rodzinę prawidłowych wariantów AAT określa się jako PI*M. Są to najczęściej występujące allele genu *AAT* w populacji europejskiej (obecne u około 95% osób), zapewniające normalne stężenie i prawidłową funkcję tego inhibitora w osoczu. Kolejną klasę stanowią warianty deficytowe, których białkowe produkty ulegają wewnątrzkomórkowej akumulacji lub degradacji w wątrobie, prowadząc do znacznego spadku AAT w krwiobiegu. W grupie tej znajdują się dwa najczęstsze allele niedoborowe, PI*Z i PI*S, warunkujące ciężki deficyt AAT. Następną klasę tworzą allele pozbawione ekspresji, tak zwane „null”. Są to rzadkie warianty genetyczne AAT, których białkowe produkty nie są wykrywane w krwiobiegu. Ostatnia klasa to warianty genetyczne AAT kodujące dysfunkcyjne białka.

Wariant Z genu *SERPINA1* (bardzo wolna migracja) warunkuje pojedyncza mutacja punktowa prowadząca do podstawienia kwasu glutaminowego lizyną w pozycji 342 (Glu³⁴²>Lys), a w efekcie do utraty stabilności struktury przestrzennej białka (Z-AAT), które polimeryzuje już wewnątrz hepatocytów. Białko Z-AAT charakteryzuje niska zdolność hamowania proteaz w krwiobiegu i tkankach. U chorych z genotypem PI*ZZ, a więc posiadających dwa allele deficytowe PI*Z, stężenie AAT w surowicy wynosi 10–15% prawidłowego.

Produkt białkowy allelu S (wolna migracja) wyróżnia podstawienie kwasu glutaminowego waliną w pozycji 264 (Glu²⁴⁶>Val), co powoduje, że nowo powstałe białko S-AAT jest degradowane już w komórkach wątroby. Stężenie AAT w surowicy

homozygot PI*SS jest o około 40% niższe niż u osób z prawidłowym genotypem PI*MM.

2. Epidemiologia i znaczenie kliniczne wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny

2.1. Dane światowe

Niedobór AAT jest jedną z najczęstszych wrodzonych chorób w Europie. Występowanie ciężkiej formy niedoboru AAT (PI*ZZ) szacuje się na 1/1500–1/3500 żywych urodzeń w większości populacji, przy czym obserwowany jest gradient zmniejszania się częstości wariantu Z z północy na południe, a wariantu S z zachodu na wschód Europy.

Według danych z 58 państw, opublikowanych w 2002 roku, łączną liczbę chorych z niedoborem AAT (uwzględniając fenotyp PI: ZZ, SZ oraz SS) oszacowano na 3,4 mln w krajach Europy północnej i zachodniej. Wyższa jest częstość występowania allelu Z, która średnio wynosi 14 na 1000, natomiast występowanie homozygot PI*ZZ określa się na 1 na 5000. Opracowanie 68 wyselekcjonowanych badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w 21 europejskich krajach, łącznie w grupie 75 390 osób ocenia średnią częstość występowania fenotypu ciężkiego niedoboru AAT (PI*ZZ) w populacji europejskiej na 1:4727.

Publikowane wyniki nie są spójne, a różnice w obrębie tych samych populacji, wynikają z nielosowego doboru próby. Wysokie częstości allelu PI*Z stwierdzono w północnej i zachodniej Szwecji (2,3–3,2%), Estonii oraz Litwie, a także wśród Duńczyków. Nieco rzadziej (2–2,25%) allel PI*Z występuje w północnej Francji (Normandia i Bretania), Irlandii i południowej Anglii. Reszta Europy charakteryzuje się częstością wariantu Z mniejszą od 2%. Najniższe częstości wariantu Z stwierdzono w południowych Włoszech i w Rosji. Częstość homozygot PI*ZZ, teoretycznie jest równa kwadratowi częstości allela Z. Rozkład homozygot PI*ZZ zmniejsza się z północnego wschodu (1:500–5000) w kierunku południowo-zachodnim (1:1000–90 000).

2.2. Dane polskie

Polskie dane na temat częstości niedoboru AAT są nieliczne. Większość analiz dotyczy osób dorosłych i została wykonana w relatywnie niedużych grupach, łącznie obejmujących 2653 osoby. Częstość występowania allelu PI*S i PI*Z na podstawie analizy dostępnych danych wynosi odpowiednio 14,5/1000 oraz 10,9/1000. Pozwala to oszacować częstość fenotypu PI*ZZ na 1/9110.

W polskiej populacji, liczącej 38 milionów, można więc oczekiwać około 4189 osób z opisywanym fenotypem.

Ostatnio przeprowadzono badania częstości występowania głównych alleli niedoborowych w badaniu przesiewowym populacji 5000 noworodków z Warszawy i Mazowsza. Wstępne wyniki pochodzące z genotypowania w grupie 658 dzieci wskazują na wyższą częstość występowania głównego genotypu deficytowego PI*ZZ 1/5345, co odpowiadałoby szacunkowej liczbie około 7000 osób z ciężkim niedoborem (PI*ZZ) w Polsce.

3. Diagnostyka wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny

3.1. Metody diagnostyczne — zalety i wady

Pełna diagnostyka niedoboru AAT jest oparta na kombinacji metod ilościowych (pomiar stężenia AAT w surowicy) i jakościowych, które pozwalają zidentyfikować wariant białka AAT (fenotypowanie) lub genu *SERPINA1* (genotypowanie, analiza sekwencji DNA). Pewne rozpoznanie wrodzonego niedoboru AAT zawsze wymaga jego potwierdzenia na poziomie molekularnym. Konieczna jest więc jednoznaczna identyfikacja fenotypu białka lub genotypu. **Zaleca się, aby rozpoznanie niedoboru AAT zostało potwierdzone co najmniej dwiema metodami diagnostycznymi:**

- 1) pomiar stężenia AAT w surowicy + fenotypowanie białka AAT,
- 2) pomiar stężenia AAT w surowicy + genotypowanie,
- 3) fenotypowanie białka AAT + genotypowanie.

Powyższa zasada pozwala na pewne rozpoznanie najczęstszych wariantów niedoborowych. Przy podejrzeniu rzadkiego lub nietypowego wariantu mutacji genu AAT należy wykonać analizę sekwencji DNA.

3.1.1. Pomiar stężenia AAT

Badaniem wstępnym wykonywanym u osób z podejrzeniem niedoboru tego inhibitora proteaz jest pomiar stężenia AAT w surowicy/osoczu krwi przy użyciu metod immunologicznych lub kolorymetrycznych. Metodą z wyboru jest immunonefelometria, ze względu na wysoką czułość pomiaru. Stężenie AAT wyrażane jest zazwyczaj w miligramach na decylitr (mg/dl) lub w mikromolach na litr ($\mu\text{mol/l}$ lub μM). Prawidłowe wartości stężenia AAT w surowicy osób zdrowych mieszczą się w przedziale 20–39 μM , co przy pomiarze nowoczesną metodą immuno-

nefelometrycznej odpowiada zakresowi 83–220 mg/dl, a starszą metodą immunoelektroforezy rakietkowej — 150–330 mg/dl.

Stwierdzenie obniżonego stężenia AAT u osoby badanej (≤ 100 mg/dl), stanowi bezwzględne wskazanie do kontynuacji diagnostyki i wykonania dalszych badań jakościowych. Należy również je rozważyć u osoby z niskim prawidłowym stężeniem AAT (90–130 mg/dl lub 12–35 μM), zwłaszcza przy współistnieniu patologii układu oddechowego lub wątroby.

Alfa-1 antytrypsyna należy do grupy białek ostrej fazy, stąd jej stężenie może być podwyższone w przebiegu wielu procesów chorobowych, nawet przy współistnieniu niedoboru. W celu zwiększenia dokładności diagnostycznej i zmniejszenia ryzyka wyników fałszywie ujemnych, zalecane jest jednoczesne oznaczanie stężenia AAT i białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*).

3.1.2. Fenotypowanie

„Złotym standardem” w diagnostyce niedoboru jest metoda identyfikacji wariantu białka AAT za pomocą ogniskowania izoelektrycznego (IEF, *isoelectric focusing*) w żelu poliakrylamidowym (gradient pH 4,2–4,9). Niewielkie zmiany stałej dysocjacji elektrolitycznej białka pozwalają na różnicowanie wszystkich wariantów AAT z wyjątkiem wariantów typu „null”.

Metoda jest dość trudna technicznie, czasochłonna, a ze względu na złożoną mikroheterogenność wynikającą z glikozylacji oraz znaczną liczbę wariantów AAT wymaga dużego doświadczenia i umiejętności analizy wyników. Należy pamiętać, że fenotypowanie nie pozwala na identyfikację mutacji genu AAT, które nie ulegają ekspresji. Istnieją także rzadkie odmiany inhibitora proteaz serynowych o identycznej lub nieznacznie różnej wartości punktu izoelektrycznego. Prawidłowa interpretacja wyników elektroforezy tych fenotypów sprawia bardzo duże trudności. Wynik wskazujący na obecność deficytowego wariantu białka wymaga potwierdzenia inną metodą diagnostyczną, ilościową lub jakościową (jak zaznaczono powyżej).

3.1.3. Genotypowanie

Genotypowanie pozwala na bezpośrednią identyfikację nieprawidłowości w obrębie genu AAT, czyli mutacji w *locus* genu *SERPINA1* odpowiedzialnej za powstanie deficytu. Najczęściej stosowane metody diagnostyczne pozwalają na identyfikację jedynie dwóch najczęściej występujących mutacji niedoborowych — PI*Z i PI*S.

Podstawę większości metod identyfikacji mutacji stanowi analiza odpowiedniego regionu DNA powielanego w reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*). Podstawowym materiałem pobieranym od pacjenta w celu wykonania analizy genetycznej jest DNA izolowane z leukocytów krwi obwodowej, alternatywnie z komórek innej tkanki (komórki nabłonka błony śluzowej jamy ustnej), a także próbka krwi na bibule.

3.1.4. Analiza sekwencji DNA

Analiza sekwencji DNA pozwala na wykrycie mutacji nukleotydowych, czyli określenie wariantów genetycznych w analizowanym fragmencie DNA. Jest to kosztowna i pracochłonna metoda, wymagająca powielenia techniką PCR 7 eksonów genu *SERPINA1* i wykonania ich sekwencjonowania. Techniki tej nie stosuje się rutynowo w diagnostyce niedoboru AAT, a jedynie w przypadkach podejrzenia rzadkich lub nowych wariantów AAT (nietypowy wzór IEF, niskie stężenie AAT przy braku mutacji PI*Z albo PI*S).

3.2. Zalecany schemat postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu niedoboru alfa-1 antytrypsyny

Wstępnym badaniem diagnostycznym jest pomiar stężenia AAT w surowicy krwi obwodowej.

Zaleca się równoczesną ocenę stężenia CRP w celu wykluczenia aktywnej odpowiedzi ostrej fazy i uniknięcia wyników fałszywie ujemnych. Należy pamiętać, że w trakcie odpowiedzi zapalnej toczącej się z aktywacją białek ostrej fazy, w tym CRP, również stężenie AAT będzie podwyższone, a uzyskany wynik niediagnostyczny.

Stężenie AAT poniżej 100 mg/dl jest wskazaniem do kontynuowania diagnostyki i wykonania analizy jakościowej białka AAT (fenotypowanie) lub genu *SERPINA 1* (genotypowanie). Takie postępowanie umożliwia prawidłowe ustalenie rozpoznania u prawie 96% chorych z ciężkim niedoborem AAT oraz chorych z rzadkimi mutacjami implikującymi niedobór ilościowy AAT. Należy pamiętać, że analiza metodą genotypowania umożliwia na ogół identyfikację jedynie dwóch głównych alleli niedoborowych PI*Z i PI*S, nie wyklucza natomiast obecności innych mutacji. Fenotypowanie pozwala na identyfikację większości wariantów deficytowych białka AAT.

Jeżeli nie można na tym etapie diagnostyki ustalić rozpoznania, lub zachodzi podejrzenie rzadkich lub nowych wariantów AAT, konieczna jest analiza sekwencji genu *SERPINA1*, czyli wykonanie sekwencjonowania genu AAT.

Zazwyczaj pozwala to na uzyskanie rozpoznania i kończy diagnostykę ciężkiego niedoboru AAT.

Proponowany algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu ciężkiego niedoboru AAT lub innych mutacji powodujących niedobór ilościowy, z uwzględnieniem: fenotypowania białka AAT (patrz rozdział 3.1.2), genotypowania AAT (patrz rozdział 3.1.3) oraz sekwencjonowania DNA (patrz rozdział 3.1.4) przedstawiono na rycinie 1.

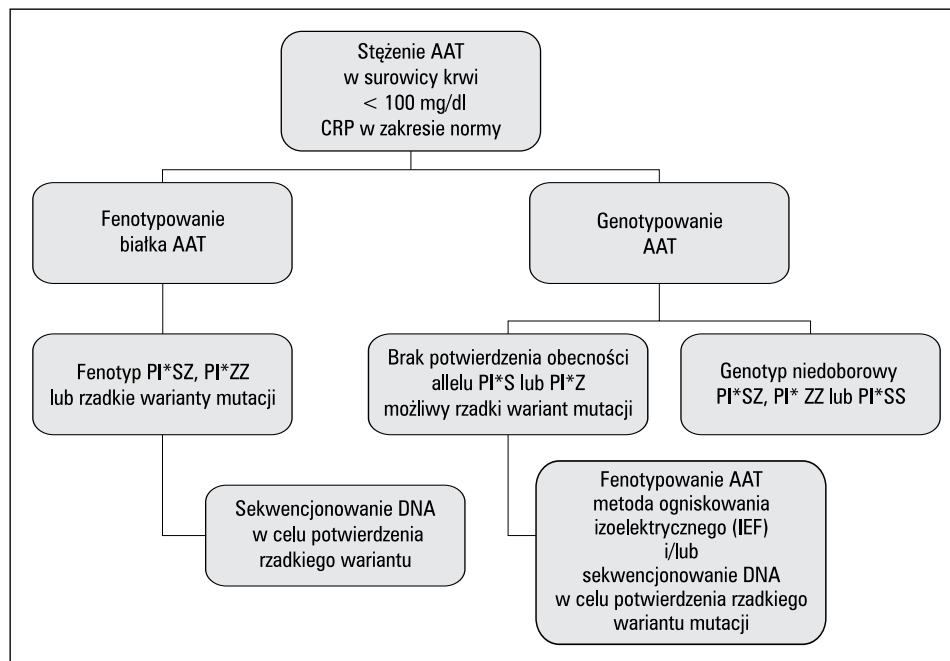
W uzasadnionych klinicznie przypadkach, zwłaszcza przy podejrzeniu rzadszych form niedoboru AAT spowodowanego obecnością mutacji jakościowej, implikującej niską lub brak aktywności biologicznej białka AAT, konieczne jest wykonanie fenotypowania i/lub sekwencjonowania genu *SERPINA1*. Prawidłowy wynik pomiaru stężenia surowiczego AAT nie wyklucza w tych przypadkach niedoboru AAT.

4. Postępowanie lecznicze i opieka nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny

4.1. Problemy hepatologiczne u dzieci

Gromadzenie AAT w hepatocytach i uszkodzenie wątroby jest możliwe od momentu podjęcia syntezy białka przez wątrobę. Jest to charakterystyczne dla fenotypu PI*ZZ. Tezę o niedoborze AAT jako chorobie płodu potwierdza wczesne wystąpienie objawów choroby w pierwszych dniach lub tygodniach życia, niska urodzeniowa masa ciała większości noworodków z uszkodzeniem wątroby oraz opisy przypadków współwystępowania niedoboru AAT i atrezji dróg żółciowych.

W większości przypadków pierwszym objawem choroby u niemowląt jest żółtaczką cholestatyczną przedłużająca się powyżej 4.–8. tygodnia życia oraz acholiczne stolce. W badaniu przedmiotowym zazwyczaj stwierdza się powiększenie wątroby, a w badaniach laboratoryjnych podwyższoną aktywność transaminaz i wyższe stężenie bilirubiny z przewagą frakcji związanej. Niekiedy do rozpoczęcia diagnostyki skłania krwawienie z pępka lub z przewodu pokarmowego u noworodka. Niedobór AAT często bywa rozpoznawany dopiero u starszych dzieci, u których pierwszym niepokojącym objawem jest hepatomegalia, podwyższona aktywność transaminaz czy żółtaczką, wklajające przebieg choroby podstawowej, często infekcyjnej. W każdym wieku pierwszą manifestacją choroby mogą być powikłania nadciśnienia wrotnego: splenomegalia, hipersplenizm, wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku oraz encefalopatia. Opisywane są również pojedyncze



Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu ciężkiego niedoboru alfa-1 antytrypsyny (AAT) lub innych mutacji powodujących niedobór ilościowy, z uwzględnieniem: fenotypowania białka AAT (patrz rozdział 3.1.2), genotypowania AAT (patrz rozdział 3.1.3) oraz sekwencjonowania DNA (patrz rozdział 3.1.4)

przypadki występowania raka wątrobowokomórkowego u dzieci.

Przebieg choroby u dzieci jest nieprzewidywalny. Stale poszukuje się czynników niekorzystnych rokowniczo, aby wyłonić grupę pacjentów o większym ryzyku wystąpienia marskości wątroby. Uważa się, że jeśli podwyższeniu stężenia transaminaz i hiperbilirubinemii z przewagą bilirubiny sprzężonej u noworodków nie towarzyszy żółtaczka ani hepatomegalia, rokowanie jest lepsze. Z kolei za rokowniczo niekorzystne w okresie niemowlęcym uznane są: przedłużająca się żółtaczka powyżej 6 tygodni, wyższa aktywność transaminaz w porównaniu z aktywnością w grupie o pomyślnym rokowaniu oraz nasilone zmiany w diagnostycznej biopsji wątroby. U pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i marskością wątroby w części przypadków stan kliniczny pozostaje długotrwale stabilny.

Poza przeszczepieniem wątroby brakuje obecnie możliwości przyczynowego leczenia niedoboru AAT. Wśród metod profilaktycznych, stosowanych u dzieci, wymienia się karmienie piersią lub mieszaną sojową, zaniechanie narażenia na dym tytoniowy, infuzje osocza przed planowymi zabiegami chirurgicznymi. W leczeniu cholestazy stosowane są preparaty kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, *ursodeoxycholic acid*) i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Istnieją doniesienia o skuteczności witaminy E we

wczesnym okresie niemowlęcym. W przypadku nadciśnienia wrotnego w przebiegu marskości wątroby skuteczne jest endoskopowe leczenie żyłaków przełyku, a u pacjentów z pogarszającą się funkcją wątroby — jej przeszczepienie. Wskazania do przeszczepienia wątroby nie odbiegają od obowiązujących w uszkodzeniu wątroby na innym tle: zaburzenia krzepnięcia, hipoalbuminemia, krwawienie z żyłaków przełyku. Niedobór AAT jest drugą co do częstości, po atrezji dróg żółciowych, przyczyną transplantacji wątroby u dzieci. Dawcą bywa zwykle jeden z rodziców, a rokowanie jest dobre. Po przeszczepieniu fenotyp AAT zgadza się z fenotypem dawcy narządu. Ponadto nie dochodzi do rozwoju rozedmy płuc.

4.2. Problemy oddechowe u dzieci

U osób z niedoborem AAT najczęściej brak istotnych objawów klinicznych choroby w okresie dzieciństwa i dojrzewania. Do czynników mogących przyspieszać rozwój choroby i wystąpienie objawów przed 20. rż. zalicza się ekspozycję na dym tytoniowy i zanieczyszczenia atmosferyczne, częste i ciężkie infekcje dolnych dróg oddechowych, niski status socjoekonomiczny, niedożywienie.

Poważnym problemem wpływającym negatywnie na czynność płuc u pacjentów pediatrycznych z niedoborem AAT jest narażenie na bierne palenie papierosów. Uważa się je za jeden

z czynników mogących przyspieszać wystąpienie rozedmy u dzieci. Nikotynizm ma udowodniony szkodliwy wpływ na czas przeżycia chorych z ciężkim niedoborem AAT, przyczynia się do skrócenia ich życia o około 20 lat. W związku z tym podstawową rolę w opiece nad pacjentami z niedoborem AAT odgrywają programy edukacyjne mające na celu wyeliminowanie narażenia na dym tytoniowy.

U pacjentów z niedoborem AAT często obserwuje się obturację dróg oddechowych. W grupie 127 pacjentów PiZZ obserwowanych od okresu niemowlęcego przez kolejne 22 lata u 15% rozpoznano astmę, a u 29% występowały nawracające świsty. Związek niedoboru AAT z obturacją drzewa oskrzelowego jest jednak niestały i nie udało się wykazać zależności pomiędzy fenotypem deficytowym i obniżonym poziomem AAT a częstszym występowaniem astmy i pyłkowicy u dzieci. Jednocześnie u chorych na astmę z niedoborem AAT stwierdza się bardziej nasiloną nadreaktywność dróg oddechowych oraz gorsze parametry czynności płuc w spirometrii. Ponadto obserwowano częstsze infekcje dolnych dróg oddechowych u niemowląt nosicieli alleli Z i S w porównaniu z dziećmi z prawidłowymi wariantami.

Ważnym elementem opieki nad dziećmi z niedoborem AAT jest profilaktyka infekcji dróg oddechowych oraz ograniczenie zanieczyszczeń powietrza. U tych chorych zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom oraz coroczne szczepienia przeciwko grypie. W przypadku komponenty obturacyjnej korzyść pacjentom mogą przynosić leki rozszerzające oskrzela i przeciwzapalne, zarówno niesteroidowe (LABA [*long-acting beta-agonists*], antycholinergiczne), jak i wżewne kortykosteroidy. U osób z niedoborem AAT zaleca się stosowanie antybiotyków, zwłaszcza makrolidów, które mają również działanie przeciwzapalne, w zapaleniach oskrzeli oraz infekcjach górnych dróg oddechowych. Dotychczas opisano jeden przypadek skutecznej terapii suplementacyjnej u dzieci. Obecnie nie jest to terapia zalecana u dzieci.

4.3. Problemy płucne u dorosłych

4.3.1. Czynniki ryzyka

Szacuje się, że u 1–5 % chorych na rozedmę płuc jest ona uwarunkowana wrodzonym niedoborem AAT. Istota zależności pomiędzy następstwami klinicznymi niedoboru, a jego determinantami genetycznymi nie została wyjaśniona. Charakter mutacji nie determinuje obrazu

klinicznego choroby płuc i osoby o identycznym genotypie niedoborowym mogą rozwijać bardzo różne powikłania w obrębie układu oddechowego. Palenie tytoniu jest najważniejszym czynnikiem środowiskowym determinującym dynamikę uszkodzenia płuc i rozwój objawów, zwłaszcza POChP. To kluczowy, silny czynnik ryzyka tej choroby zarówno u osób z ciężkim wrodzonym niedoborem AAT (PI*ZZ, PI*SZ, PI*Null/Null), jak i nosicieli jednego niedoborowego allelu (PI*MZ). Objawowa postać niedoboru nie zawsze jest jednak związana z narażeniem na dym tytoniowy lub czynniki zawodowe.

4.3.2. Obraz kliniczny

Najczęstszym powikłaniem ciężkiego niedoboru AAT jest rozedma płuc, zwłaszcza o wczesnym początku (przed 45. rż.) oraz objawowa postać POChP. Rzadziej występuje astma oskrzelowa z cechami utrwalonej obturacji (atopowa i nieatopowa) i rozstrzenie oskrzeli o niejasnej etiologii. Niekiedy ciężkiemu niedoborowi AAT towarzyszą nikłe objawy kliniczne, również ze współistnieniem cech obturacji w badaniach czynnościowych płuc. Niedobór AAT może sprzyjać nawracającym odmom opłucnowym.

Do symptomatologii niedoboru AAT zalicza się również zapalenie naczyń, głównie pod postacią ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*) (dawniej ziarniniakowatości Wegenera) z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) oraz zapalenie tkanki podskórnej (*panniculitis*).

Zaleca się, aby choroba płuc rozwijająca się w przebiegu ciężkiego niedoboru AAT była leczona zgodnie z aktualnie przyjętymi zasadami postępowania terapeutycznego w danej jednostce chorobowej. Zwraca się jednak uwagę na konieczność szczególnie starannej optymalizacji i doboru leków, rygorystycznego leczenia zaostrzeń i wnikliwej obserwacji chorych ze względu na duże ryzyko szybkiej progresji choroby.

4.3.3. Leczenie zaostrzeń choroby płuc

Szczególnie istotnym problemem klinicznym u chorych z ciężkim niedoborem AAT są infekcyjne zaostrzenia POChP. Podobnie jak w klasycznej postaci POChP, ich częstość jest związana z ogólnym stanem zdrowia oraz stopniem ograniczenia rezerw wentylacyjnych płuc. U chorych z niedoborem AAT epizody zaostrzeń trwają jednak znamienne dłużej, co wynika z upośledzenia tak

zwanej odpowiedzi ostrej fazy, a więc mechanizmów odporności nieswoistej, których głównym składnikiem jest AAT. Zaostrzenia przyspieszają procesy destrukcji mięszu płuc.

4.3.4. Leczenie objawowe choroby płuc w okresie stabilnym

Wśród podstawowych metod leczenia objawowego przewlekłych chorób przebiegających z utrwaloną obturacją, zwłaszcza POChP w przebiegu wrodzonego niedoboru AAT należy wymienić:

- rygorystyczne przestrzeganie zakazu palenia tytoniu: czynnego i biernego;
- rygorystyczne unikanie ekspozycji na wziewne czynniki drażniące (w środowisku domowym i w pracy);
- profilaktyka i energiczne leczenie zakażeń układu oddechowego; zaleca się coroczne szczepienia przeciw grypie oraz okresowe szczepienia przeciw pneumokokom;
- wczesne rozpoczęcie leczenia rozszerzającego oskrzela w razie wystąpienia objawów obturacji dróg oddechowych;
- rehabilitacja ogólna i oddechowa, wskazane jest pisemne przygotowanie planu ćwiczeń;
- zalecenia dietetyczne, wskazane jest zachowanie optymalnej masy ciała;
- tlenoterapia domowa, zgodnie z ogólnie przyjętymi wskazaniami;
- przeszczepienie płuc, zgodnie z ogólnie przyjętymi wskazaniami.

4.3.5. Leczenie substytucyjne ludzką AAT

Jedyną swoistą metodą leczenia ciężkiego wrodzonego niedoboru AAT jest dożylna suplementacja AAT, za pomocą białka otrzymywanego z osocza osób zdrowych.

Terapia substytucyjna została zaakceptowana przez odpowiednie instytucje europejskie i amerykańskie na podstawie trzech przesłanek:

- udowodnionej skuteczności biochemicznej preparatów dożylnych AAT — pozwalają uzyskać stabilne podwyższenie stężenia AAT w surowicy powyżej poziomu uznawanego za ochronny dla płuc (> 11 mM lub > 50 mg/dl oznaczenie metodą nefelometryczną),
- bezpieczeństwa, poważne działania niepożądane w okresie podawania są obserwowane z częstością zbliżoną do odnotowanych w grupie z placebo (27% v. 31%) pod warunkiem przestrzegania ogólnie przyjętych zasad prowadzenia wlewów dożylnych oraz przeciwskazań do stosowania leczenia suplementacyjnego,

- braku innych metod swoistego leczenia niedoboru AAT.

Zaleca się stosowanie leczenia suplementacyjnego w dawce 60 mg/kg masy ciała/tydzień u chorych z ciężkim wrodzonym niedoborem AAT, z rozedmą płuc, surowiczym stężeniem AAT poniżej ≤ 11 μ mol/l spełniających następujące kryteria spirometryczne: FEV₁ (*forced expiratory volume in one second*) po leku rozszerzającym oskrzela = 30–65% wartości należnej lub roczne zmniejszenie wartości FEV₁ ≥ 50 ml/rok. Terapia prowadzona jest dożywotnio. Palenie tytoniu stanowi czynnik wykluczający chorego z leczenia suplementacyjnego.

Przesłanki kliniczne do stosowania terapii suplementacyjnej AAT są ograniczone. Należy jednak uwzględnić istotne ograniczenia w prowadzeniu badań klinicznych w tej grupie chorych wynikające z jej relatywnie małej liczebności, a także z braku dostatecznie czułych biomarkerów umożliwiających wiarygodne monitorowanie dynamiki progresji rozedmy i POChP, które mogłyby stanowić adekwatny punkt końcowy w tych badaniach.

Z badań obserwacyjnych wynika, że u chorych z umiarkowanym do bardzo ciężkiego nasilenia zmian obturacyjnych (FEV₁ = 31–65% wartości należnej) dożylna substytucja AAT powoduje zwolnienie postępu zmian czynnościowych ocenianych metodą spirometrii. Brakuje dowodów, aby terapia ta wpływała istotnie na śmiertelność, czy czas przeżycia chorych z niedoborem AAT.

W wieloletnich badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo nie obserwowano korzystnego wpływu na dynamikę spadku wartości FEV₁, potwierdzono jednak istotny modyfikujący wpływ leczenia substytucyjnego na progresję rozedmy płuc u chorych z ciężkim niedoborem AAT. Wykazano znaczące spowolnienie utraty gęstości mięszu płuc ocenianej metodą densytometrii płuc za pomocą tomografii komputerowej. Korzystny efekt terapii był tym większy, im wcześniej rozpoczynano suplementację AAT.

Optymalną formą postępowania lekarskiego jest więc dążenie do możliwie wczesnego rozpoznania wrodzonego niedoboru AAT i wczesnego rozpoczęcia optymalnego leczenia, w tym substytucyjnego.

Nie wykazano, aby suplementacja AAT znacząco wpływała na poprawę stanu klinicznego chorych z łagodną i skrajnie ciężką obturacją (FEV₁ $< 30\%$ wartości należnej). Nie potwierdzono, aby stanowiła skuteczną profilaktykę rozwoju

Tabela 2. Główne wskazania diagnostyczne niedoboru alfa-1 antytrypsyny

Rozedma, w szczególności o wczesnym początku (przed 45. rokiem życia)
Objawowa postać POChP, niezależnie od ekspozycji na dym tytoniowy
Astma oskrzelowa z utrwaloną obturacją oskrzeli
Przetrwiała obturacja oskrzeli potwierdzona testami czynnościowymi i ekspozycja na czynniki zawodowe lub dym tytoniowy, niezależnie od obecności objawów
Rozstrzenie oskrzeli o nieznannej etiologii
Zapalenie naczyń z obecnością c-ANCA
Choroba wątroby o nieznannej etiologii
Martwicze zapalenie tkanki podskórnej (<i>necrotizing panniculitis</i>)
Krewni chorych z potwierdzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny
Osoby z rodzinnym wywiadem w kierunku wyżej wymienionych chorób

rozedmy u dorosłych obarczonych genotypem warunkującym ciężki niedobór AAT.

Znaczącym ograniczeniem długotrwałego stosowania dożylniej terapii substytucyjnej AAT są wysokie koszty oraz konieczność cotygodniowych wlewów dożylnych.

Nie potwierdzono dotąd skuteczności innych form substytucji AAT (podawanie preparatów AAT drogą wziewną, farmakologiczne wspomaganie wydzielania AAT z wątroby, podawanie innych inhibitorów elastazy neutrofilowej).

5. Podsumowanie

5.1. Główne wskazania do diagnostyki niedoboru alfa-1 antytrypsyny (tab. 2)

Zaleca się, aby diagnostykę wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny wykonać u dorosłych chorych obojga płci z następującymi rozpoznaniem:

- rozedma płuc, zwłaszcza o wczesnym początku (< 45. rż.);
- objawowa postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niezależnie od narażenia na dym tytoniowy;
- astma oskrzelowa z cechami utrwalonej obturacji;
- utrwalona obturacja potwierdzona w badaniach czynnościowych i narażenie na czynniki zawodowe lub dym tytoniowy, niezależnie od występowania objawów;
- rozstrzenie oskrzeli o niejasnej etiologii;
- zapalenie naczyń, przebiegające z obecnością przeciwciał c-ANCA;
- choroby wątroby o niejasnej etiologii;
- martwicze zapalenie tkanki podskórnej (*necrotizing panniculitis*).

Badanie w kierunku niedoboru AAT należy także wykonać:

- u krewnych osób z potwierdzonym niedoborem AAT,
- u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku jednego z wymienionych powyżej schorzeń.

5.2. Normy laboratoryjne

Pomiar stężenia AAT w surowicy/osoczu krwi jest badaniem wstępnym wykonywanym u osób z podejrzeniem deficytu tego inhibitora.

Stężenie AAT może być wyrażane w miligramach na decylitr (mg/dl) lub w mikromolach na litr ($\mu\text{mol/l}$ lub μM).

Prawidłowe wartości stężenia AAT w surowicy osób zdrowych wynoszą:

- za pomocą metody immunonefelometrycznej — 103–200 mg/dl (20–39 μM),
- za pomocą immunoelektroforezy rakieterowej — 150–330 mg/dl.

Stwierdzenie stężenia AAT < 100 mg/dl powinno stanowić wskazanie do dalszych badań jakościowych.

Stężenie progowe (ochronne) AAT wynosi 11 $\mu\text{mol/l}$, co oznacza odpowiednio:

- 50 mg/dl dla metody immunonefelometrycznej,
- 80 mg/dl dla immunoelektroforezy rakieterowej.

5.3. Adresy laboratoriów diagnostycznych

Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa
Kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med.
Joanna Chorostowska-Wynimko
Osoba odpowiedzialna za badania:
mgr Aneta Zdrał
tel.: 22 431 21 58
faks: 22 431 23 58
e-mail: immuno@igichp.edu.pl

Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej
II Katedra Chorób Wewnętrznych *Collegium Medium*
Uniwersytet Jagielloński
ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med.
Marek Sanak
Osoba odpowiedzialna za badania: dr med.
Marcin Kaczor
tel.: 12 430 52 66 wew. 238, 303
faks: 12 430 52 03
e-mail: aat1@mp.pl

6. Podstawowe piśmiennictwo

Standardy postępowania

ATS/ERS Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168: 818–900.

Artykuły

1. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of α_1 -antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006; 27: 77–84.
2. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E i wsp. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α_1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 360–368. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60860-1.
3. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C i wsp. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; 6: 177–184.
4. Chorostowska-Wynimko J. Disease modification in emphysema related to alpha-1 antitrypsin deficiency. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016 (in press)
5. Chorostowska-Wynimko J, Popławska B, Janciauskiene S. Alpha-1 antitrypsin: role in human physiology and pathology. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med.* 2012; 18: 22–28.
6. Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Popławska B, Borszewska-Kornacka M. Estimate of prevalence of main deficiency alleles of alpha-1 antitrypsin gene in population of the Mazovia Province — initial results of screening of neonates. *Pneumonologia i Alergologia polska* 2012; 80: 450–453.
7. Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Sliwinski P, Wajda B, Czajkowska-Malinowska M. The national alpha-1 antitrypsin deficiency registry in Poland. *COPD* 2015; 12 (supl. 1): 22–26. doi: 10.3109/15412555.2015.1021915.
8. Dirksen A, Piitulainen E, Parr D. i wsp. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009, 33: 1345–1353. doi: 10.1183/09031936.00159408.
9. Kaczor MP, Sanak M, Libura-Twardowska M, Szczeklik A. The prevalence of alpha1-antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. *Respir Med* 2007; 101: 2520–2525.
10. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I. i wsp. Laboratory testing of individuals with severe α_1 -antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J* 2010; 35: 960–968. doi: 10.1183/09031936.00069709.
11. Needham M, Stockley RA. α_1 -antitrypsin deficiency 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004; 59: 441–445.
12. Struniawski R, Szpechciński A, Chorostowska-Wynimko J.: Molecular diagnostics of alpha-1 antitrypsin deficiency in clinical practice. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2008; 76: 253–264.