

Grupa robocza Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc:

Koordynatorzy

doc. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko¹ — redaktor

prof. dr hab. n. med. Ewa Nizankowska-Mogilnicka² — redaktor

Współautorzy (w kolejności alfabetycznej)

Agnieszka Bakuła³, Dorota Górecka¹, Marek Kulus⁴, Paweł Kuca¹, Kazimierz Roszkowski-Śliż¹,
Marek Sanak², Piotr Socha⁴, Paweł Śliwiński¹

¹Institut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³Institut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

⁴Warszawski Uniwersytet Medyczny

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

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 5: 348–355

Wprowadzenie

Niedobór **alfa-1 antytrypsyny** (AAT, *alpha-1 antitrypsin*) jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą w populacji osób dorosłych rasy kaukaskiej. Charakteryzuje się złym rokowaniem i najczęściej pozostaje nierozpoznana, gdyż większość chorych poddaje się diagnostyce dopiero, gdy zmiany w układzie oddechowym są zaawansowane i nieodwracalne.

Z tego względu wstępna diagnostyka 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) oraz astmy oskrzelowej bez całkowitej odwracalności zmian obturacyjnych. Pilnego rozpowszechnienia w środowisku medycznym wymaga również zakres wskazań do postępowania diagnostycznego w innych pozapłucnych chorobach wieku dorosłego i dziecięcego, a także znajomość optymalnego algorytmu diagnostycznego z uwzględnieniem metod genotypowania i fenotypowania. Istotne zagadnienia w opiece nad

chorymi z niedoborem AAT stanowią ocena i znaczenie dożylniej terapii suplementacyjnej. Jest ona dostępna w niektórych krajach europejskich i charakteryzuje się ograniczoną skutecznością oraz bardzo wysokimi kosztami.

Przedstawione problemy stały się przyczyną powołania przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc grupy roboczej dla opracowania „Zasad postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny”. Celem tej pracy jest zarysowanie sytuacji epidemiologicznej i znaczenia klinicznego niedoboru AAT w Polsce, ustalenie standardowego schematu postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu niedoboru AAT oraz przedstawienie złożonego obrazu klinicznego i zasad postępowania lekarskiego u dorosłych i dzieci cierpiących na tę chorobę.

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 wą-

Adres do korespondencji: Doc. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko, Samodzielna Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Immunologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 22 431 21 58, faks: 22 431 23 58, e-mail: immuno@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.07.2010 r.

Copyright © 2010 Via Medica

ISSN 0867–7077

trobie, a następnie wydzielane do krwiobiegu. Należy ono do rodziny serpin (serpina-1), jest jednym z najważniejszych osoczowych i tkankowych inhibitorów proteaz serynowych w organizmie człowieka, gdyż skutecznie hamuje działanie wielu 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. W dymie tytoniowym są zawarte różnorodne substancje drażniące, powodujące napływ neutrofilów i makrofagów do płuc. Palenie papierosów nasila również stres oksydacyjny w układzie oddechowym, który inaktywuje AAT. Do innych manifestacji klinicznych niedoboru AAT, występujących głównie w dzieciństwie, należą choroby wątroby, takie jak zapalenie i marskość, a w wieku późniejszym rak wątroby. Zaburzenia te spowodowane są akumulacją zmutowanych cząsteczek AAT w hepatocytach.

2. Podłoże molekularne niedoboru alfa-1 antytrypsyny

Niedobór AAT jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem spowodowanym mutacją genu *SERPINA1* (wcześniej określanym jako *PI*), zlokalizowanym na długim ramieniu chromosomu 14. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 130 wariantów tego genu, które ściśle się wiążą z określonym stężeniem AAT w surowicy albo upośledzeniem jej funkcji. Fenotypowe warianty białka AAT sklasyfikowano w układzie określanym jako **system PI** (*PI*, *protease inhibitor*). Klasyfikacja ta powstała na podstawie techniki ogniskowania izoelektrycznego (IEF, *isoelectric focusing*), polegającego na rozdziale białek w żelach poliakrylamidowych mających odpowiedni gradient pH. Różnice w ruchliwości elektroforetycznej wynikają z odmiennego punktu izoelektrycznego białka AAT i w przypadku wariantów wykazujących zamiany aminokwasowe są 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 bar-

dziej zasadowym punkcie izoelektrycznym, mniej ruchliwe — są oznaczane końcowymi literami alfabetu. Podczas rozdziału elektroforetycznego stwierdza się najczęściej kilka prążków białka AAT, co wynika z różnego stopnia jego glikozylacji. Najczęściej spotykane warianty prawidłowe są oznaczane literą M (odpowiednio M1A i M1V oraz M2–M4, będące kombinacjami nieistotnych klinicznie wariantów Ala²¹³Val oraz Arg¹⁰¹His i Glu³⁷⁶Asp) i charakteryzują się pośrednią ruchliwością elektroforetyczną.

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 stężenia AAT w krwiobiegu. W tej grupie znajdują się dwa najczęstsze dla niedoboru AAT allele — Z i S. Kolejną klasę stanowią **allele pozbawione ekspresji**, tak zwane *null* — rzadkie warianty genetyczne *AAT*, których białkowe produkty nie są wykrywane w krwiobiegu. Ostatnią klasę tworzą warianty genetyczne *AAT*, które kodują **dysfunkcyjne białka**.

U podstaw **wariantu Z** (bardzo wolna migracja) leży pojedyncza mutacja punktowa prowadząca do podstawienia kwasu glutaminowego lizyną w kodonie 342 (Glu³⁴² > Lys). Mutacja Z powoduje utratę stabilności struktury przestrzennej inhibitora, czego efektem jest polimeryzacja nowo syntetyzowanych cząsteczek *AAT* wewnątrz hepatocytów. Zmutowane formy *AAT*, które opuszczają wątrobę, cechują się obniżoną zdolnością hamowania proteaz. U chorych z genotypem PI*ZZ stężenie alfa-1 antytrypsyny w surowicy wynosi 10–15% prawidłowego stężenia. Produkt białkowy **allelu S** (wolna migracja) w porównaniu z produktem białkowym najczęstszego allelu M różni się podstawieniem kwasu glutaminowego w miejsce waliny w pozycji 264 (Glu²⁶⁴ > Val). Ta pojedyncza zmiana aminokwasu w kodowanym białku prowadzi do wewnątrzkomórkowej degradacji inhibitora. Homozygoty PI*SS charakteryzują się o około 40% niższym stężeniem *AAT* w surowicy niż u osób z prawidłowym genotypem.

Epidemiologia i znaczenie kliniczne wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny

1. Dane światowe

Niedobór *AAT* jest jedną z **najczęstszych wrodzonych chorób w Europie**. Występowanie klasycz-

nej formy niedoboru AAT (PI*ZZ) szacuje się na 1:1500–3500 żywych urodzeń w większości populacji, przy czym obserwuje się wynikający z genetycznego efektu założyciela 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 14:1000, natomiast występowanie homozygot PI*ZZ określa się na 1:5000. 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 Z stwierdzono w północnej i zachodniej Szwecji (2,3–3,2%), Estonii oraz Litwie, a także wśród Duńczyków. Nieco rzadziej (2–2,25%) allel Z występuje w północnej Francji (Normandia i Bretania), Irlandii i południowej Anglii. Reszta Europy charakteryzuje się mniejszą niż 2% częstością wariantu Z. Najniższe częstości wariantu Z stwierdzono w południowych Włoszech i w Rosji. Częstość homozygot PI*ZZ jest teoretycznie równa kwadratowi częstości allelu Z. Rozkład homozygot PI*ZZ zmniejsza się z północnego wschodu (1:500–5000) w kierunku południowo-zachodnim (1:1000–90 000).

2. Polskie dane

Polskie dane na temat częstości niedoboru AAT są skąpe. Większość analiz dotyczy **osób dorosłych** i została wykonana w relatywnie niedużych grupach, łącznie obejmując 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, może być około 4189 osób z opisywanym fenotypem.

Dane dotyczące częstości występowania niedoboru AAT **u polskich dzieci** pochodzą z jednego opublikowanego na ten temat badania. Analizą objęto 741 noworodków z wielu regionów kraju, u których oznaczano fenotyp AAT metodą ogniskowania izoelektrycznego w żelu poliakrylamidowym. Uzyskane wyniki wykazują rzadsze występowanie wariantów deficytowych u dzieci niż w populacji dorosłych osób — allel S występował z częstością 9,4:1000, a allel Z — 6,7:1000.

Diagnostyka wrodzonego niedoboru α -1 antytrypsyny

1. Metody diagnostyczne — zalety i wady

Pełna diagnostyka niedoboru AAT opiera się na kombinacji metod ilościowych i jakościowych, takich jak: pomiar stężenia AAT, fenotypowanie, genotypowanie oraz, w nielicznych przypadkach, analiza sekwencji DNA. **Pełna weryfikacja rozpoznania klinicznego niedoboru AAT oraz potwierdzenie wyniku oznaczenia ilościowego są możliwe tylko na poziomie molekularnym.** W przypadku niedoboru AAT taką weryfikację zapewnia jedynie identyfikacja fenotypu lub genotypu inhibitora. W związku z tym uważa się, że do rozpoznania niedoboru AAT niezbędne jest potwierdzenie nieprawidłowego wyniku badania uzyskane co najmniej dwiema metodami diagnostycznymi (analiza ilościowa + fenotypowanie, analiza ilościowa + genotypowanie, fenotypowanie + genotypowanie). Najpełniejszych informacji diagnostycznych dostarcza połączenie analizy ilościowej z fenotypowaniem.

1.1. Pomiar stężenia AAT

Badaniem wstępnym wykonywanym u osób z podejrzeniem niedoboru tego inhibitora proteaz jest **pomiar stężenia alfa-1 antytrypsyny** w surowicy/osoczu krwi przy użyciu metod immunologicznych lub kolorymetrycznych. Najczęściej stosowaną metodą jest obecnie immunonefelometria, a także: immunoelektroforeza rakietskowa, immunodyfuzja radialna oraz ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Stężenie AAT może być wyrażane w miligramach na decylitr (mg/dl) lub w mikromolach na litr (μ mol/l lub μ m). Prawidłowe wartości stężenia AAT w surowicy osób zdrowych mierzone za pomocą metody immunonefelometrycznej wynoszą 83–220 mg/dl, zaś dla immunoelektroforezy rakietkowej wynoszą 150–330 mg/dl. Stwierdzenie nieprawidłowego stężenia AAT u badanej osoby (poniżej stężenia progowego) powinno stanowić podstawę do dalszych badań jakościowych. Również osoby z niskim prawidłowym stężeniem AAT (12–35 μ m lub 90–130 mg/dl) powinny być poddane dalszym badaniom.

1.2. Fenotypowanie

Powszechnie wykorzystywaną metodą identyfikacji wariantów AAT jest technika **ogniskowania izoelektrycznego**, która umożliwia określenie typu krążącego białka AAT, czyli jego fenotyp. Metodę IEF nadal uważa się za „złoty standard” w diagnostyce niedoboru AAT. Niewielkie zmiany stałej dysocjacji elektrolitycznej inhibitora pozwalają na różnicowanie wariantów AAT drogą

elektroforezy w żelu poliakrylamidowym w gradiencie pH 4,2–4,9. Ogniskowanie izoelektryczne umożliwia identyfikację prawie wszystkich wariantów AAT, z wyjątkiem wariantów typu *null*. Pomimo tych zalet, metoda jest dość trudna technicznie i bardzo czasochłonna. Ze względu na złożoną mikroheterogenność wynikającą z glikozylacji oraz znaczną liczbę wariantów AAT, wymaga ona dużego doświadczenia i umiejętności analizowania wyników. Dodatkową wadą fenotypowania jest fakt, że nie rozpoznaje wariantów AAT nieulegających 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 i wymaga ogromnej liczby standardów, które nie są dostępne komercyjnie.

1.3. Genotypowanie

Istnieje wiele technik genotypowania, które zostały opracowane w celu rozpoznawania niedoboru AAT. Większość z tych metod polega na bezpośredniej identyfikacji nieprawidłowości w obrębie genu *AAT* (mutacji w *locus PI*) odpowiedzialnej za powstanie deficytu i umożliwia rozpoznanie nosicielstwa mutacji niemal ze 100-procentową pewnością. W rutynowo wykonywanej diagnostyce molekularnej niedoboru AAT bada się obecność dwóch najczęściej występujących mutacji — Z i S.

Większość metod identyfikacji mutacji opiera się na analizie powielanego w reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) odpowiedniego regionu DNA. 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.

1.4. Analiza sekwencji DNA

Analiza sekwencji DNA pozwala na ustalenie obecności mutacji nukleotydowych, czyli określenie wariantów genetycznych w analizowanym fragmencie DNA. Jest to kosztowna i pracochłonna metoda, wymagająca powielenia techniką PCR 7 eksonów genu *AAT* i wykonania ich sekwencjonowania. Techniki tej nie stosuje się rutynowo w diagnostyce niedoboru AAT, a jedynie w przypadkach podejrzenia rzadkich lub nowych wariantów alfa-1 antytrypsyny (nietypowy wzór IEF, niskie stężenie AAT przy braku mutacji Z albo S).

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

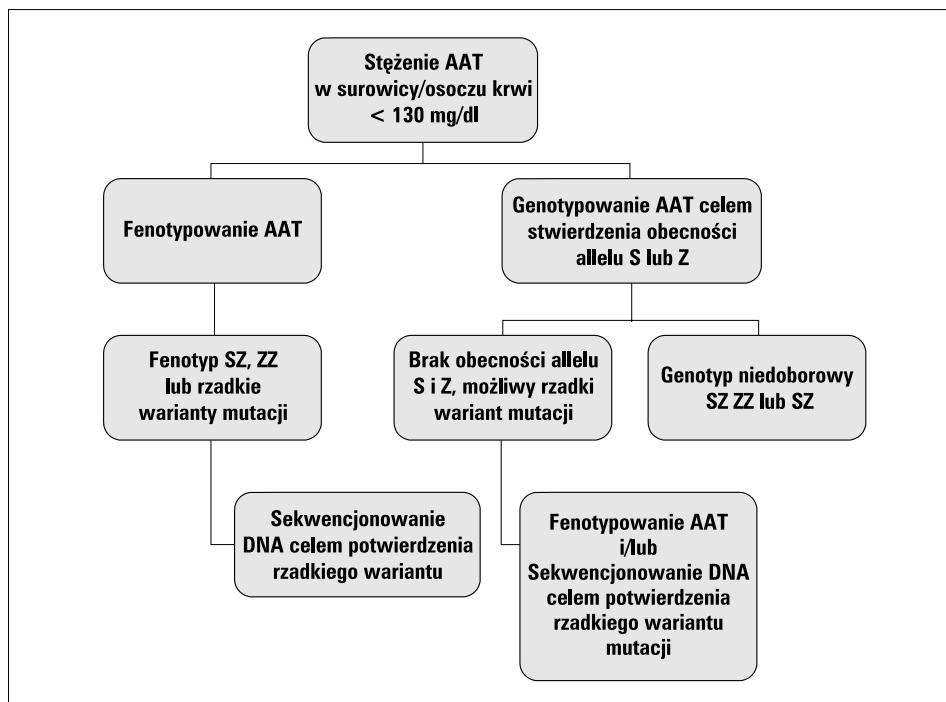
Stwierdzenie u osoby badanej stężenia AAT poniżej 130 mg/dl wymaga przeprowadzenia dalszych badań jakościowych. Obecnie „złotym standardem” i podstawą weryfikacji rozpoznania klinicznego pozostaje fenotypowanie AAT metodą IEF. Włączenie genotypowania w algorytm postępowania diagnostycznego znacząco ułatwia i przyspiesza rozpoznanie, ponieważ umożliwia prawidłowe oznaczenie genotypu u prawie 96% chorych z niedoborem AAT. Warto jednak podkreślić, że w przypadku rzadkich postaci mutacji konieczne jest wykonanie analizy fenotypu wspartej sekwencjonowaniem genu *AAT* (ryc. 1).

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

1. Problemy hepatologiczne u dzieci — obraz kliniczny i postępowanie

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 cholestatyczna 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 stężenia bilirubiny z przewagą frakcji związanej. Niekiedy do rozpoczęcia diagnostyki skłania krwawienie z pępka lub z przewodu pokarmowego u noworodka. Niedobór AAT często rozpoznaje się 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 przypadki występowania raka wątrobowokomórkowego u dzieci.



Rycina 1. Proponowany algorytm postępowania diagnostycznego wrodzonego niedoboru alfa-1-antytrypsyny (AAT)

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 żółtaczką ani hepatomegalia, rokowanie jest lepsze. Z kolei za rokowniczo niekorzystne w okresie niemowlęcym uznane są: żółtaczką przedłużająca się 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 mieszankę sojową, zaniechanie narażenia na dym tytoniowy, infuzje osocza przed planowymi zabiegami chirurgicznymi. W **leczeniu cholestazy** stosuje się 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 żylaków prze-

łyku, 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 żyłków przełyku. Niedobór AAT to druga co do częstości, po atrezji dróg żółciowych, przyczyna transplantacji wątroby u dzieci. Dawcą zwykle jest jeden z rodziców, a rokowanie jest dobre. Po przeszczepieniu fenotyp AAT jest zgodny z fenotypem dawcy narządu. Ponadto nie dochodzi do rozwoju rozedmy płuc.

2. Problemy oddechowe u dzieci

U osób z niedoborem AAT najczęściej brakuje istotnych objawów klinicznych choroby płuc w okresie dzieciństwa i dojrzewania. Do czynników mogących przyspieszać rozwój choroby i wystąpienie objawów przed 20. rokiem życia zalicza się ekspozycję na dym tytoniowy, częste i ciężkie infekcje dolnych dróg oddechowych, niski status socjoekonomiczny, niedożywienie oraz zanieczyszczenie atmosfery.

Poważny problem wpływający negatywnie na czynność płuc u pacjentów pediatrycznych z niedoborem AAT stanowi **narażenie na bierne palenie papierosów**. Uważa się je za jeden z czynników mogących przyspieszać wystąpienie rozedmy u dzieci. Nikotyzm ma udowodniony szkodliwy wpływ na czas przeżycia chorych z niedoborem

AAT, przyczyniając się do skrócenia życia palących pacjentów 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 **obturacyę dróg oddechowych**. W grupie 127 pacjentów PI*ZZ 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 stężeniem 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 badaniu spirometrycznym. 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 **ograniczenie zanieczyszczeń powietrza oraz profilaktyka infekcji dróg oddechowych**. U tych chorych zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom oraz coroczne szczepienia przeciwko grypie. W przypadku komponenty obturacyjnej korzyść mogą przynosić pacjentom leki rozszerzające oskrzela (β_2 -mimetyki o długim czasie działania, antycholinergiki) i leki przeciwzapalne, zarówno niesteroidowe (inhibitory fosfodiesterazy), jak i wziewne glikokortykosteroidy. W terapii zapaleń oskrzeli oraz infekcji górnych dróg oddechowych u osób z niedoborem AAT zalecane jest stosowanie antybiotyków, zwłaszcza makrolidów, które mają również działanie przeciwzapalne. Dotychczas opisano jeden przypadek skutecznej terapii suplementacyjnej u dzieci — obecnie nie jest to u nich terapia zalecana.

3. Problemy płucne u dorosłych — obraz kliniczny i postępowanie

Szacuje się, że **rozedma płuc** jest uwarunkowana wrodzonym niedoborem AAT u 1–2% chorych. Zależności między obrazem klinicznym tego niedoboru a jego determinantami genetycznymi nie zostały w pełni wyjaśnione. Wśród pacjentów o identycznym genotypie przebieg kliniczny niedoboru AAT może znacznie się różnić. U chorych z niedoborem AAT najczęściej rozpoznaje się rozedmę płuc, zwłaszcza o wczesnym początku (przed 45. rż.), objawową postać POChP, astmę oskrzelową z cechami niecałkowicie odwracalnej obturacji oraz rozstrzenie oskrzeli o niejasnej etiologii. Rzadziej bywa, że nie-

doborowi AAT towarzyszą nikłe objawy kliniczne przy współistniejących cechach obturacji stwierdzanych w badaniach czynnościowych płuc. Niedobór AAT może też sprzyjać nawracającym odmom opłucnowym. Warto podkreślić, że objawowa postać niedoboru nie zawsze jest związana z narażeniem na czynniki zawodowe lub dym tytoniowy.

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

Wśród **podstawowych metod leczenia objawowego** POChP w przebiegu niedoboru AAT należy wymienić: unikanie ekspozycji na czynniki drażniące, profilaktykę i energiczne leczenie zakażeń układu oddechowego, leczenie bronchodylatacyjne w przypadku wystąpienia objawów obturacji dróg oddechowych, rehabilitację oddechową i leczenie tlenem niewydolności oddychania. Zasady leczenia AAT w tym względzie nie odbiegają od standardowych metod postępowania w klasycznej postaci POChP.

Jedyną swoistą metodą leczenia jest **dożylna suplementacja AAT**, otrzymywanej z osocza zdrowych osób. Ten rodzaj terapii został zaakceptowany przez odpowiednie instytucje europejskie i amerykańskie na podstawie trzech przesłanek:

1. udowodniono skuteczność biochemiczną preparatów dożylnych AAT, polegającą na uzyskiwaniu wzrostu stężenia AAT w osoczu chorych powyżej poziomu uznawanego za ochronny dla płuc;
2. leczenie to jest stosunkowo bezpieczne i nie powoduje poważnych działań niepożądanych u większości chorych, przy przestrzeganiu przeciwwskazań do jego stosowania;
3. nie są dostępne inne metody swoistego leczenia niedoboru AAT.

Przesłanki kliniczne do stosowania terapii suplementacyjnej AAT są ograniczone. Ten rodzaj terapii powinien być dostępny dla chorych z częstymi zaostrzeniami i szybkim postępem choroby. Dane kliniczne wskazują, że swoista terapia ogranicza tempo destrukcji płuc i skraca czas trwania zaostrzeń. U chorych ze średnim nasileniem zmian obturacyjnych (FEV1 = 31–65% wartości należnej) podawanie dożylnych preparatów AAT powoduje zwolnienie postępu zmian czynnościowych ocenianych metodą spirometrii. Nie wykazano natomiast, aby leczenie suplementacyjne niedoboru AAT znacząco wpływało na poprawę stanu klinicznego chorych z łagodną i ciężką obturacją. Brakuje dowodów, aby terapia ta wpływała istotnie na śmiertelność czy czas przeżycia chorych z niedoborem AAT. Nie potwier-

dzono też, by stanowiła skuteczną profilaktykę rozwoju rozedmy u dorosłych obarczonych nieprawidłowym genotypem. W populacji dziecięcej brakuje tego typu badań. Dodatkowo, znaczącym ograniczeniem długotrwałego stosowania terapii dożylną AAT jest bardzo wysoka cena preparatu i konieczność cotygodniowych wlewów dożylnych.

Inne sposoby leczenia (podawanie preparatów AAT drogą wziewną, farmakologiczne wspomaganie wydzielania AAT z wątroby, przeszczepianie wątroby, podawanie innych inhibitorów elastazy granulocytarnej, operacyjne zmniejszanie objętości płuc, przeszczepianie płuc) znalazły ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej.

Poważnym problemem dla chorych z niedoborem AAT są **infekcyjne zaostrzenia POChP**. Ich częstość zależy przede wszystkim od ogólnego stanu zdrowia oraz stopnia ograniczenia rezerw wentylacyjnych płuc i jest podobna jak u chorych z klasyczną POChP. Jednak epizody zaostrzeń trwają z namiennie dłużej i prowadzą do przyspieszenia destrukcji miąższu płuc. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest przede wszystkim upośledzenie tak zwanej odpowiedzi ostrej fazy, która należy do mechanizmów odporności nieswoistej i której głównym elementem jest AAT.

Podsumowanie

1. Główne wskazania do diagnostyki niedoboru alfa-1 antytrypsyny

Diagnostykę wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny należy wykonać u dorosłych chorych obojga płci z rozpoznaniem:

- **rozedmy płuc**, zwłaszcza o wczesnym początku (< 45. rż.);
- objawowej postaci **POChP**, niezależnie od narażenia na dym tytoniowy;
- **astmy oskrzelowej** z cechami niecałkowicie odwracalnej obturacji;
- u bezobjawowych pacjentów z potwierdzoną w badaniach czynnościowych **nieodwracalną obturacją** i narażeniem na czynniki zawodowe lub dym tytoniowy;
- **rozstrzenia oskrzeli** o niejasnej etiologii;
- **zapalenia naczyń**, przebiegającego z obecnością przeciwciał c-ANCA;
- **chorób wątroby** o niejasnej etiologii;
- **martwiczego zapalenia tkanki podskórnej** (*necrotizing panniculitis*).

Badanie w kierunku niedoboru alfa-1 antytrypsyny należy także wykonać:

- **u krewnych osób** z potwierdzonym niedoborem AAT;
- **u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym** w kierunku jednego z wymienionych wyżej schorzeń.

2. Normy alfa-1 antytrypsyny

Badaniem wstępnym wykonywanym u osób z podejrzeniem deficytu tego inhibitora jest pomiar stężenia AAT w surowicy/osoczu krwi przy użyciu metod immunologicznych lub kolorymetrycznych.

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:

- 83–220 mg/dl (metoda immunonefelometryczna);
- 150–330 mg/dl (immunoelktroforeza raketkowa).

Stwierdzenie stężenia AAT poniżej 130 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 immunoelktroforezy raketkowej.

3. Adresy laboratoriów referencyjnych

Samodzielna Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Immunologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 22 431 21 58, faks: 22 431 23 58, e-mail: immuno@igichp.edu.pl. Kierownik: doc. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko, osoba odpowiedzialna za badania: mgr Radosław Struniawski. www.alfa1antytrypsyna.pl
Krajowy Rejestr Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa-1-Antytrypsyny www.alfa1rejestr.pl

Zakład Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej, II Katedra Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, tel.: 12 430 52 66, w. 238, 303, faks: 12 430 52 03, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Sanak, osoba odpowiedzialna za badania: dr n. med. Marcin Kaczor www.antytrypsyna.pl
e-mail: aat1@mp.pl; anrytrypsyna@antytrypsyna.pl

Pracownia Zaburzeń Metabolizmu, Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04–730 Warszawa, tel.: 22 815 71 46. Kierownik: dr n. med. Paweł Płudowski, osoba odpowiedzialna za badania: dr n. med. Maciej Adamowicz.

Podstawowe piśmiennictwo

Standardy postępowania:

1. 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.

Monografie:

1. Bals R., Kohnlein T. (red.). *Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment.* Thieme, Stuttgart 2009.
2. Kohnlein T., Welte T. (red.). *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency — Clinical Aspects and Management.* Uni-Med, Brema 2007.

Artykuły:

1. Aboussouan L.S., Stoller J.K. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: a review. *Respir. Med.* 2009; 103: 335–341.

2. Blanco I., de Serres F.J., 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.
3. Kaczor M.P., Sanak M., Libura-Twardowska M., Szczeklik A. The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. *Respir. Med.* 2007; 101: 2520–2525.
4. 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.
5. Needham M., Stockley R.A. α -1-antitrypsin deficiency: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004; 59: 441–445.
6. Struniawski R., Szpechciński A., Chorostowska-Wynimko J. Diagnostyka molekularna niedoboru alfa-1 antytrypsyny w praktyce klinicznej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 253–264.