

Document redactat în cadrul programului european LPP Leonardo da Vinci „Introducerea standardelor de bune practici medicale pentru pacienții cu deficit de alfa-1 antitripsină ereditar din Europa Centrală și de Est” (2011-1-PL1-LEO04-19715-3).

Deficitul de alfa-1 antitripsină

Ghidul complet pentru specialiștii din domeniul medical

Ce este alfa-1 antitripsina?

Alfa-1 antitripsina (AAT) este o proteină sintetizată predominant de hepatocite și eliberată de ficat în fluxul sanguin. Proteina este prezentă în toate țesuturile organismului, dar principalul său rol fiziologic pare să se manifeste în plămâni, unde protejează țesutul alveolar sănătos, dar fragil împotriva leziunilor proteolitice cauzate de enzime, cum ar fi elastaza neutrofilică. Alfa-1 antitripsina este o proteină de fază acută, ceea ce înseamnă că sintetiza ei în ficat este influențată de diverși stimuli, printre care se numără și mediatorii inflamației induși de febră. Prin urmare, valorile circulatorii ale proteinei pot varia în funcție de starea de sănătate a individului. Nivelul seric normal se situează între 90 și 175 mg/dL.

Factori genetici ai deficitului de alfa-1 antitripsină?

Gena care codifică alfa-1 antitripsina se numește *SERPINA1*. Se cunosc mai multe variante genetice ale acestei gene care formează diverse variante de proteină, clasificate astfel: variante normale (M), deficitare (cele mai răspândite sunt Z și S), disfuncționale sau nule. În cazul deficitului de alfa-1 antitripsină (DA1AT), alelele „nule” sunt asociate cu AAT nedetectabilă în ser, în timp ce alelele „deficitare” duc la o scădere a nivelului plasmatic de AAT. Genele AAT sunt moștenite ca alele codominante (produși ai fiecărei gene sunt identificați în circulație). Prin urmare, la indivizii heterozigoți cu alela Z (MZ), valoarea AAT este de 50-

60% din valoarea normală AAT întâlnită în cazul indivizilor MM, în timp ce la indivizii homozigoti cu alela Z (ZZ) este de doar 10-15% din aceeași valoare normală (80 mg/dl sau 11 mmol/L).

Cele mai răspândite alele responsabile de deficitul de alfa-1 antitripsină și cele mai importante din punct de vedere clinic sunt alelele Z și S.

Care sunt consecințele alelelor S și Z?

Varianta homozigotă S a alfa-1 antitripsinei formează o proteină instabilă care se descompune ușor în afara celulei hepatice și afectează timpul de înjumătățire al variantei S. Varianta homozigotă Z are proprietatea de a forma polimeri care se leagă între ei în interiorul hepatocitelor, prin urmare hepatocitele vor secreta acest tip de proteină numai în cantități foarte mici.

Epidemiologie

Studiile efectuate în diferite regiuni ale Europei au arătat că prevalența genei Z variază considerabil în funcție de țară.

Gena se întâlnește cel mai des pe coasta de nord-vest a continentului european și se pare că mutația a apărut în sudul Scandinaviei. Distribuția genei S este destul de diferită: prevalența maximă a genei se înregistrează în Peninsula Iberică și mutația pare să fi apărut în această regiune. Epidemiologia variantelor rare de deficit de AAT nu a fost bine documentată. De asemenea, nu există date de bună calitate privind Europa Centrală și de Est.

Estimarea corectă a prevalenței bolii în România nu se poate face datorită lipsei studiilor epidemiologice. Estimarea se poate face însă pornind de la studiile epidemiologice internaționale. Folosind echilibrul Hardy-Weinberg, Luisetti a poziționat în 2004 România în zona cu frecvență scăzută a alelelor PI*S și PI*Z ($<0,02$, respectiv $<0,005$), iar Blanco în 2006 a estimat frecvența fenotipurilor astfel: PI*ZZ: 1/5000, PI*MZ: 1/50-1/100, PI*SZ: 1/5000. Ulterior, în 2012, același Blanco folosește metoda multivariată de interpolare pentru a calcula frecvența de distribuție a genelor PI*Z și PI*S (PI*Z: o medie de 7-8 la 1.000 locuitori, mai mare pentru partea estică a țării, PI*S: medie de 8-11 la 1.000 locuitori, cu o zonă de frecvență minimă de 0-2 la 1.000 de locuitori în zona estică). Prevalența reală va putea fi redată corect după efectuarea unor studii epidemiologice riguroase în țara noastră.

Tablou clinic

Manifestările clinice ale deficitului de AAT sunt puternic asociate cu tipul ZZ de deficit, însă diferă foarte mult în cadrul pacienților cu mutație ZZ, de la lipsa oricărui simptom la unii până la boli hepatice sau pulmonare fatale la alții. Rareori pot apărea paniculite necrozante și vasculite secundare.

Boala pulmonară și deficitul de alfa-1 antitripsină

Printre manifestările pulmonare ale deficitului de AAT se numără emfizemul și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). De regulă, emfizemul apare la vârsta de 30 – 40 de ani la indivizii susceptibili care fumează și se poate manifesta la vârsta de 50 – 60 de ani la cei care nu au fumat niciodată.

Afectarea pulmonară gravă, manifestată sub formă de BPOC și emfizem pulmonar panacinar, poate apărea atunci când nivelul seric al AAT este sub pragul protector de 35% din valoarea medie normală (80 mg/dl sau 11 mmol/L). Simptomele pulmonare, cum ar fi tusea,

expectorația și dispneea pot apărea la vârsta de 30 – 40 de ani. Până la 20% dintre pacienții simptomatici dezvoltă hiperreactivitate bronșică. Boala evoluează progresiv și poate duce la insuficiență respiratorie gravă. La fel ca în BPOC-ul fără legătură cu DA1AT, se constată de regulă exacerbări acute repetate, manifestate ca accentuare a simptomelor și agravare a stării generale. În majoritatea cazurilor, infecția căilor respiratorii este considerată a fi cauza acutizărilor. Frecvența exacerbărilor pare să fie asociată cu evoluția progresivă a emfizemului pulmonar și se corelează cu declinul funcției pulmonare. Boala poate evolua mai rapid în prezența unor factori de risc suplimentari, cum ar fi fumatul sau poluanți din aer (inclusiv ocupational). Speranța de viață medie a pacienților cu DA1AT ZZ este de 48-52 de ani la fumători și de 60-68 de ani la nefumători.

Semnele și simptomele de astm sunt des întâlnite în DA1AT cu sau fără BPOC, iar răspunsul la testul bronhodilatator este un factor de risc pentru declinul VEMS. Registrul britanic al pacienților cu DA1AT a raportat prezența astmului la aproximativ 11% din cazuri, cu o prevalență crescută a genotipurilor MS (18%) și MZ (7%). Prin urmare, s-a presupus că nu doar forma ZZ gravă, ci și cea ușoară heterozigotă (MS, MZ, SZ) a DA1AT poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea patologiei căilor respiratorii.

Boala hepatică și deficitul de alfa-1 antitripsină

La copilul mic, boala hepatică asociată cu DA1AT ZZ se manifestă de regulă prin icter colestatic neonatal, care de cele mai multe ori se remite spontan după câteva luni. Cu toate acestea, evoluția în perioada copilăriei și adolescenței variază foarte mult, de la normalizarea rezultatelor analizelor hepatice la ciroză timpurie care necesită transplant de ficat. Chiar și copiii care par să aibă o evoluție favorabilă pot prezenta un anumit grad de fibroză hepatică. Se știe că persoanele cu DA1AT ZZ care nu dezvoltă o afecțiune hepatică în copilărie prezintă un risc crescut de ciroză hepatică și carcinom hepato-celular mai târziu, la maturitate. Mai exact, DA1AT poate fi o cauză relevantă a cirozei hepatice, după hepatita virală, abuzul de alcool și colangita cronică. Conform estimărilor, până la 25% dintre cei cu DA1AT ZZ pot suferi de ciroză hepatică sau cancer hepatic la vârsta maturității.

Afecțiuni tegumentare și deficitul de alfa-1 antitripsină

În general, se presupune că paniculita este o afecțiune tegumentară asociată genotipului Z al alfa-1 antitripsinei. Paniculita se manifestă prin apariția de zone spontan necrozate ale tegumentului și supurații spontane în absența unui traumatism anterior al tegumentului. Poate apărea oriunde pe corp, dar există o preferință pentru zona fesieră, trunchi, membre și brațe. Examinările histologice indică modificări extinse ale septurilor și ale lobulilor adipoși determinate de inflamația limfohistiocitară. Vasculita secundară poate duce la necroză care este eliminată transepidermic.

Diagnosticarea deficitului de A1AT

Cine și cum ar trebui testat pentru deficitul de alfa-1 antitripsină?

În 2003, ERS/ATS (Societatea Europeană de Medicină Respiratorie/Societatea Toracică Americană) au publicat ghidul privind strategiile de diagnosticare și managementul DA1AT. Tabelul 1 prezintă indicațiile ATS/ERS privind grupurile de pacienți la care se recomandă testarea deficitului de A1AT.

Ce metode de diagnosticare permit stabilirea unui diagnostic clar?

În general, determinarea nivelului seric de A1AT este primul pas în algoritmul diagnosticării DA1AT.

Însă A1AT este o proteină de fază acută și sintetizarea ei se poate intensifica în timpul inflamației. Prin urmare, se recomandă determinarea simultană a nivelurilor de proteină C-reactivă (PCR), iar valorile A1AT nu vor fi acceptate dacă nivelurile PCR sunt anormale. Pe de altă parte, dacă nivelul seric al A1AT este sub valorile normale, se recomandă caracterizarea genotipului A1AT (prin analiza genei A1AT = genotipare) și a fenotipului (prin analiza proteinei A1AT = fenotipare). Algoritmul de diagnosticare este prezentat în figura 1. Analizele au ca scop consilierea persoanelor afectate de genotipurile deficitului. În cazul afectării hepatice, pacienții ar trebui să renunțe la alcool și pot fi consiliați cu privire la un viitor transplant de ficat. În privința afecțiunilor pulmonare, pacienții nu ar trebui să se apuce de fumat sau, dacă au început deja să fumeze, ar trebui să renunțe imediat. Este singurul tratament eficient disponibil care permite limitarea declinului funcției pulmonare. Comunitatea științifică a ajuns la un consens privind metodele de depistare, exprimat într-o Declarație ATS/ERS privind diagnosticarea și tratamentul deficitului de alfa-1 antitripsină. Conform acestui document, un medic ar trebui să înceapă cu determinarea nivelului seric al alfa-1 antitripsinei. Dacă acesta este sub valoarea de referință a laboratorului, medicii ar trebui să obțină un genotip sau fenotip al alfa-1 antitripsinei.

Ce materiale biologice ar trebui recoltate?

De regulă, este suficientă recoltarea unei probe de ser/plasmă dacă laboratorul de diagnosticare este ușor accesibil.

O altă opțiune este o picătură de sânge uscat recoltată pe o hârtie de filtru specială (câteva picături de sânge recoltate corespunzător și uscate) ce oferă material de bună calitate pentru laboratoarele de experimente care folosesc metode validate. Picăturile de sânge uscat pot fi expediate în siguranță cu poșta obișnuită.

Consiliere genetică și analize prenatale

În cazul pacienților depistați cu deficit de alfa-1 antitripsină homozigot tip Z, se pune deseori problema moștenirii bolii de către copiii lor. Deoarece aproximativ 95% din populație este purtătoare de fenotip MM, toți copiii cu părinți cu tipul ZZ și MM vor fi purtători de alfa-1 antitripsină tip MZ. Dacă părintele nu este MM, ci este purtătorul unei alele deficitare pe lângă alela M (de exemplu, MZ), există șanse de 50% ca fiecare nou-născut al acestor părinți să prezinte un genotip ZZ, iar acest lucru poate fi confirmat la copil prin electroforeză de tip IEF (isoelectric focusing). Datorită penetranței scăzute a bolii hepatice imediat după naștere, analizele prenatale nu reprezintă o procedură de rutină.

Tratament

Ca tratament al bolii pulmonare, Declarația ATS/ERS recomandă terapia de augmentare cu alfa-1 antitripsină intravenos pentru indivizii Pi ZZ cu VEMS între 35 și 65% din valoarea prezisă. În plus, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă vaccinarea antigripală anuală și un vaccinare antipneumococică la fiecare cinci ani. La fel ca la pacienții cu emfizem fără deficit de alfa-1 antitripsină, dispneea poate fi ameliorată cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune și corticosteroizi inhalatori.

Pacienții cu ciroză hepatică ar trebui monitorizați pentru depistarea insuficienței hepatice la fel ca pacienții cu orice altă formă de ciroză hepatică și ar trebui evaluați pentru transplant de ficat atunci când ajung în ultimul stadiu clinic al insuficienței hepatice. Deoarece polimerizarea alfa-1 antitripsinei Pi ZZ este accelerată de febră, pacienții pot folosi paracetamol sau alte medicamente antiinflamatoare pentru scăderea febrei.

Istoric natural și prognostic

Deficitul de alfa-1 antitripsină cu numeroasele sale genotipuri și manifestări în mai multe organe este rareori observată în practica clinică zilnică și deseori nu este diagnosticată sau este diagnosticată greșit. În medie, intervalul dintre primele manifestări ale bolii și diagnosticarea sa corectă este de câțiva ani.

VEMS-ul este considerat cel mai important factor predictiv al supraviețuirii la pacienții cu emfizem cauzat de DA1AT. Pacienții care nu au fumat niciodată și care sunt descoperiți prin screeningul familial ajung să aibă o speranță de viață normală. Majoritatea acestor persoane cu DA1AT (83%) sunt clinic sănătoase la maturitate și cei mai mulți vor avea valori anormale ale enzimelor hepatice în prima parte a vieții.

La adulți, ciroza la pacienți cu DA1AT se poate manifesta clinic la orice vârstă, dar preponderent la vârste înaintate. Prognosticul este în general grav, cu o medie a supraviețuirii de doi ani de la stabilirea diagnosticului de ciroză și o indicație clară pentru transplant hepatic.

Obstacole în calea diagnosticării DA1AT în practica clinică obișnuită

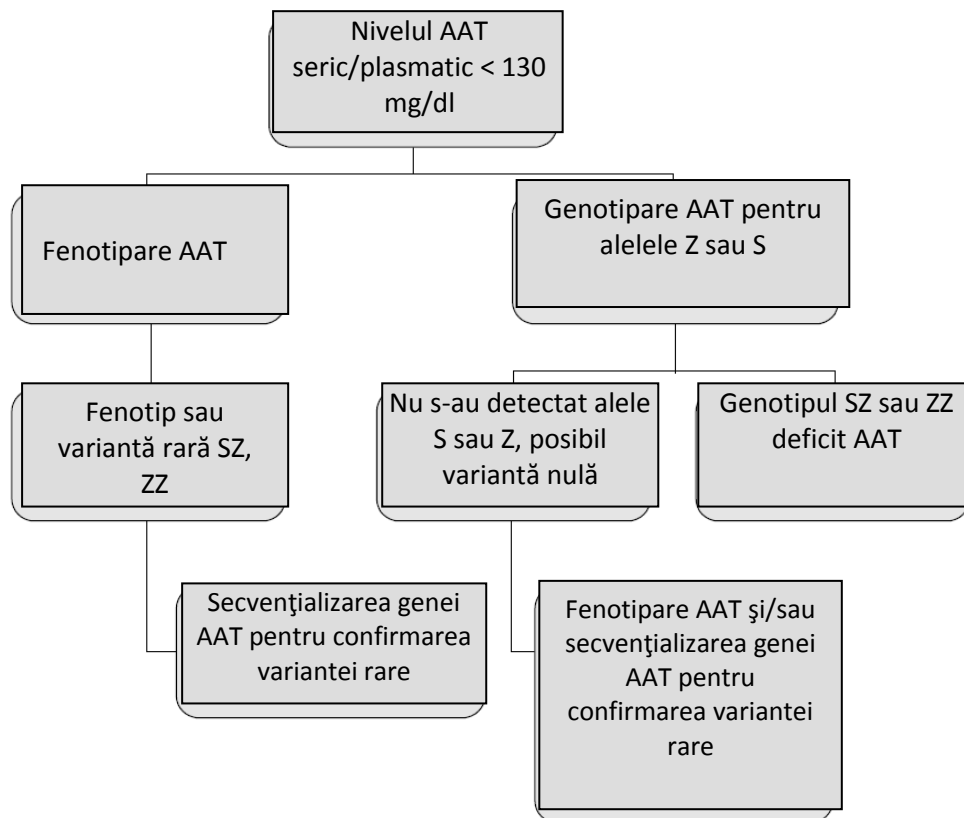
- Afecțiunea nu este conștientizată sau cunoscută, lucru care poate duce la un diagnostic greșit sau întârziat.
- Timp insuficient pentru o consultație amănunțită a pacienților.
- Acces limitat la servicii medicale suplimentare, cum ar fi laboratoarele genetice cu experiență.
- Comunicare inefficientă în rândul personalului unităților medicale, între medici și pacienți sau familiile lor și între medici și consultanții specializați.
- Atitudinea descurajatoare a medicilor, care consideră că boala este prea costisitoare sau prea complicat de tratat, ori că nu există terapii eficiente.

Deficitul de alfa-1 antitripsină în România

Începând cu anul 2012, prin intermediul colaborării cu laboratorul genetic din Polonia, cu sprijinul partenerilor polonezi din cadrul proiectului „Introducerea standardelor de bune practici medicale pentru pacienții cu deficit de alfa-1 antitripsină ereditar din Europa Centrală și de Est” (2011-1-PL1-LEO04-19715-3), testarea genetică este posibilă și gratuită și în cadrul țării noastre. Poate fi testat orice pacient ce îndeplinește criteriile recomandate de ERS/ATS (tabelul 1) și care își oferă acordul pentru testare. Testarea a început în cadrul Institutului de Pneumologie Marius Nasta, însă cu sprijinul colaboratorilor noștri din țară s-a extins. Tehnica folosită pentru testare este cea a hârtiei de filtru. Rezultatele se vor trimite în format electronic medicului curant sau la cerere, pacientului testat.

Dacă sunteți interesați de testarea pentru DA1AT la unul dintre pacienții dumneavoastră, vă rugăm să solicitați informații suplimentare sunând la numărul de telefon 0213356910 (interior 1516) sau 0213374460, sau, de asemenea, în scris, la e-mailul giselafarcas@yahoo.com.

Figura 1
Algoritmul de analize pentru alfa-1 antitripsină



Tabelul 1:

Indicații de screening conform recomandărilor din ghidul ATS/ERS.

Analizele se recomandă în următoarele situații (recomandare de tip A):

1. Adulți simptomatici cu obstrucție persistentă a funcției pulmonare, cu:
 - a. emfizem
 - b. BPOC
 - c. Astm, dacă prezintă obstrucție incomplet reversibilă a fluxului de aer după tratament agresiv cu bronhodilatatoare
2. Persoane asimptomatice cu obstrucție persistentă a funcției pulmonare care prezintă factori de risc identificabili, printre care:
 - a. fumatul
 - b. expunerea profesională
3. Persoane cu boală hepatică inexplicabilă, inclusiv nou-născuți, copii și adulți (în special cei în vârstă)
4. Adulți cu paniculită necrotizantă
5. Adulți și adolescenți cu frați care prezintă homozigotitate AAT, de exemplu genotipul PiZZ (persoane asimptomatice care pot fi supuse unui risc ridicat de predispoziție genetică spre dezvoltarea deficitului de alfa-1 antitripsină)

Bibliografie:

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 168: 818-900.
2. Janciauskiene S.M., Bals R., Koczulla R. et al.: The discovery of α 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Resp. Med.*, 2011; 105: 1129-1139.
3. Fregonese L., Stolk J.: Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3, 16.
4. Luisetti M., Balfour-Lynn IM., Johnson SR.: Perspectives for improving the evaluation and access of therapies for rare lung diseases in Europe. *Respir Med.* 2012; 106: 759-68.
5. Chorostowska-Wynimko J., Nizankowska-Mogilnicka E. on behalf of the Working Group of the Polish Respiratory Society Diagnosis and treatment of patients with alpha-1 antitrypsin (alpha-1 AT) deficiency. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2010; 78: 348-355.
6. Luisetti M, Seersholm N. α 1-Antitrypsin deficiency? 1: Epidemiology of α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2004; 59: 164-70.
7. Blanco I, De Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*
8. Blanco I, De Serres FJ, Cárcaba V, Lara B, Fernández-Bustillo E. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency PI*Z and PI*S Gene Frequency Distribution Using on Maps of the World by an Inverse Distance Weighting (IDW) Multivariate Interpolation Method. *Hepatitis monthly*