

UDK 616-008.9-056.7:577.122
DOI 10.7251/SCEPED1902023R
COBISS-ID 8383768

REVIEW ARTICLE

ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY

Nedeljko Radlović

*University of Belgrade - Faculty of Medicine, Serbia
Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society, Serbia*

Abstract

Alpha-1 antitrypsin deficiency is a relatively rare and clinically very heterogeneous autosomal recessive disorder of serpinopathy group. It occurs in all populations, but it is most common in individuals of European ancestry (1: 2000-5000), particularly of Northern European descent (1: 1600). Clinical manifestations of the disease are progressive degenerative and destructive changes in the liver and lungs, with other rare signs and symptoms. Despite the fact that the low serum levels of alpha-1 antitrypsin in the absence of hypoproteinemia and inflammation almost regularly indicate the presence of the disease, phenotyping or genotyping are required for a reliable diagnosis. The therapy is quite complex and depend on the type of deficit. The most common form of the disease requires the application of appropriate measures aimed at suppressing the development of pulmonary and hepatic lesions. Severe pulmonary disease requires aerosol or intravenous administration of alpha-1 antitrypsin, while the hepatic one requires adequate nutrition therapy. The only solution in patients with terminal liver and lung failure is transplantation of these organs. Liver and lung transplantation is the only curative option for patients with the end-stage lung and liver failure.

Key words: alpha-1 antitrypsin, deficiency, clinical manifestations, treatment

DEFICIT ALFA-1 ANTITRIPSINA

Nedeljko Radlović

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija
Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, Srbija*

Sažetak

Deficit alfa-1 antitripsina je relativno retko i klinički veoma heterogeno autozomno recesivno oboljenje iz grupe serpinopatija. Javlja se u svim populacionim grupacijama, a najčešće kod naroda evropskog porekla (1:2000-5000), posebno severnoevropskog (1:1600). Klinički ispoljene oblike bolesti karakteriše progresivna destrukcija jetre i pluća, a ređe druge manifestacije. Iako nizak serumski nivo alfa-1 antitripsina u odsustvu hipoproteinemije i inflamacije gotovo redovno ukazuje na prisustvo bolesti, za pouzdanu dijagnozu je neophodna njegova fenotipizacija ili genotipizacija. Terapija bolesti je dosta kompleksna i zavisna od tipa deficita. Najčeći oblik bolesti zahteva primenu odgovarajućih mera usmerenih na supresiju progresije pulmonalnih i hepatičnih lezija. Teška forma plućne bolesti iziskuje aerosol ili intravensku primenu alfa-1 antitripsina, a hepatična adekvatan dijetetsko-terapijski tretman. Jedino rešenje kod bolesnika sa terminalnom insuficijencijom jetre i pluća je transplantacija ovih organa.

Ključne reči: alfa-1 antitripsin, deficit, kliničke manifestacije, tretman

Deficit alfa-1 antitripsina je relativno retko i klinički veoma heterogeno autozomno recesivno oboljenje iz grupe serpinopatija (1). Javlja se u svim populacionim grupacijama, a najčešće kod naroda evropskog porekla (1:2000-5000), posebno severnoevropskog (1:1600) (2-4). U skladu sa vrstom molekularnog defekta, klinički ispoljene oblike bolesti karakteriše progresivna destrukcija jetre i pluća, a retko nekrotizirajući panikulitis, rekurentni pankreatitis, IgA nefropatija, membranoproliferativni glomerulonefritis, sistemski vaskulitis, hemoragijski sindrom i druge manifestacije (4-7). Zbog varijabilne ekspresije i nespecifične simptomatologije, deficit alfa-1 antitripsina spada u red nisko identifikovanih oboljenja (3, 4, 6).

Alfa-1 antitripsin je glikoprotein molekulske težine 52 kDa iz familije serin proteaza inhibitora (serpin) sa posebnim afinitetom prema granulocitnoj elastazi (2, 6-8). Primarno nastaje u hepatocitima (~80%) iz kojih se pod uticajem proinflamatornih citokina eksportuje u krvotok gde čini 80% alfa-1 globulinske frakcije (2, 7). Spada u reaktante prva faze inflamacije sa cirkulacijskim poluživotom od 4-5 dana i osnovnom ulogom da neutralizacijom granulocitne elastaze suprimira autodestruktivno oštećenje tkiva, pre svega pluća, tokom različitih infektivnih i neinfektivnih zapaljenskih procesa (9). Sem protektivnog efekta, alfa-1 antitripsin je važan imunomodulator i induktor reparacije

tkiva (2). Manji deo alfa-1 antitripsina, primarno namenjen za lokalne potrebe, nastaje u makrofazima, monocitima, bronho-alveolarnom epitelu, enterocitima, kolonocitima, epitelu korneje i ćelijama pankreasa (2, 4, 7).

Alfa-1 antitropsin kodira SERPINA1 gen lociran na dugom kraku hromozoma 14 (14q31–32.3) (7). Do sada je otkriveno preko 120 varijacija ovog gena od kojih 80, u homozigotnom stanju ili međusobnoj kombinaciji, prati defektna ekspresija alfa-1 antitripsina (4, 6). Najčešći normalni alel, prisutan kod 95% evropske populacije je M, a deficitni S i potom Z (4). Ove dve mutacije, bilo u homozigotnom (PiZZ) ili heterozigotnom (PiZS) stanju, su odgovorne za oko 95% klinički ispoljenih oblika bolesti (2, 6, 8). F, Null, Siyama, Mmalton, Mduarte, Mprocida, Mheerlen, Mmineral springs, Mnichinan, Pduarte, Wbethesda Zaugsberg, Zbristol, Pittsburgh i druge patološke mutacije su mnogo ređe ili izuzetno retke (2, 4).

Patogenetsku osnovu najčešćeg kliničkog oblika bolesti čini defekt u hepatocitnoj ekspresiji alfa-1-antitripsina praćen oštećenjem jetre i/ili pluća, a ređe i drugih telesnih struktura (2). Promene u jetri nastaju usled intrahepatocitne retencije i polimerizacije alfa-1 antitripsina, a plućne i druge kao rezultat nedostatka njegovog protektivnog efekta, kao i regulatornog učešća u procesu inflamacije i reparacije tkiva (2). Intrahepatocitnu akumulaciju defektnog alfa-1 antitripsina, karakterističnu za PiZZ, kao i homozigotnu i heterozigotnu kombinaciju Mmalton, Mduarte, Pduarte i Siyama genotipova, posredstvom proinflamatornih citokina indukuje bilo koje zapaljensko oboljenje, posebno ako je praćeno visokom febrilnošću (1, 4). Sem odsustva protektivnog efekta alfa-1 antitripsina koji potiče iz jetre, akumulacija polimera alfa-1 antitripsina koji nastaje u alveolarnom epitelu u ovom tipu bolesti dovodi do nekontrolisane intracelularne aktivacije kaspaze-3 koja indukuje epitelnu apoptozu i time dodatno doprinosi destrukciji plućnog parenhima i razvoju emfizema (2). U drugim patološkim mutacijama, kao što su S, F, Psalt like, Null i Pittsburgh, hepatocitna retencija alfa-1 antitripsina izostaje, te se ispoljavaju samo ekstrahepatične manifestacije bolesti, u prvom slučaju zbog njegovog kratkog poluživota, u drugom i trećem zbog slabe aktivnosti, u četvrtom zbog kompletnog bloka u sintezi i u petom zbog antitrombinskog efekta (4). Pored toga, sreću se i različite kombinacije patoloških alela, kao što su ZNull, SZ, ZF, SF i druge, te u skladu sa tipom i stepenom njihove manjkavosti i veoma varijabilne kliničke manifestacije (2).

Posmatrano sa kliničkog aspekta, deficit alfa-1-antitripsina može biti simptomatski ili dugo, pa i trajno, asimptomatski (2). Kakva će biti njegova ekspresija zavisi od genotipa, ali i brojnih egzogenih činilaca, kao što su različita infektivna, toksična i druga oboljenja jetre i/ili pluća (6-8). Pored osnovnog genotipa i spoljašnjih činilaca, na stopu i stepen ekspresije bolesti verovatno utiču i druge genske varijacije (7). Znaci oštećenja jetre u homozigotnim ili kombinovanim mutacijama praćenim intrahepatocitnom retencijom alfa-1 antitropsina se sreću u svim životnim dobima, uključujući prve mesece po rođenju, a pluća obično posle 40. ili 50. godine (1, 2). Osnovu rane ekspresije bolesti čini progresivniolestazni sindrom koji se registruje kod 10-20% nosilaca PiZZ genotipa, odnosno kod 5-10% bolesnika sa sindromom neonatalnog hepatitisa (5). U 1-2% slučajeva bolest ima fulminantni tok, te deficit alfa-1 antitripsina predstavlja najčešće genetski uzrokovano oboljenje koje iziskuje transplantaciju jetre u detinjstvu (6, 10).

Potreba za transplantacijom jetre je dvostruko veća kod dečaka u odnosu na devojčice, što ukazuje da polna pripadnost ima bitno učešće u ekspresiji bolesti. U odrasloj dobi, a posebno u poznijim godinama, sem veće učestalosti bilijarne ciroze (20-40%) i portne hipertenzije i hepatične insuficijencije kao njenih komplikacija, kod nekih bolesnika se javlja hepatocelularni ili holangiocelularni karcinom (2, 4, 8). Plućnu komponentu bolesti, koja se, sem u slučajevima izloženosti duvanskom dimu ili aerozagadenju druge vrste, obično ispoljava u kasnijem adultnom dobu, karakteriše panacinusni emfizem, odnosno progredirajuća opstruktivno-restruktivna pneumopatija (2, 4). Izuzetak su Null homozigoti koji respiratorne smetnje manifestuju već u detinjstvu. Relativno česte posledice hroničnog plućnog oštećenja su bronhiektazije i rekurentni pneumotoraks, kao i povećan rizik od karcinoma pluća (2, 4).

Potvrda deficita alfa-1 antitripsina se zasniva na određivanju njegovog serumskog nivoa, fenotipizaciji i genotipizaciji (2). Normalna serumska vrednost alfa-1 antitripsina varira od 20-53 $\mu\text{mol/L}$ (1,5-3,5 g/L), pri čemu se patološkom, tj. neprotektivnom smatra nivo ispod 11 $\mu\text{mol/L}$ (0,57 g/L) (4). Pri tumačenju ovog nalaza treba imati u vidu činjenicu da njegova serumska koncentracija kod deficitnih osoba može biti normalna u stanjima inflamacije, odnosno kod nedeficitnih niska, u oboljenjima praćenim hipoproteinemijom, kao što su teška malnutricija, nefrotski sindrom, eksudativna enteropatija i druga. Takođe, treba uzeti u obzir i to da zadovoljavajući nivo alfa-1 antitripsina u serumu ne isključuje disfunkcionalni oblik bolesti. Otuda pouzdana dijagnoza ovog patološkog stanja iziskuje fenotipizaciju ili genotipizaciju alfa-1 antitripsina (2).

Lečenje deficita alfa-1 antitripsina je dosta ograničeno i zavisno od molekularnog tipa poremećaja. Tretman klinički klasičnog i najčešćeg oblika bolesti je primarno usmeren na prevenciju i adekvatno lečenje oboljenja jetre i pluća, kao i svih patoloških stanja koja po svojoj prirodi angažuju hiperprodukciju i time hepatičnu akumulaciju alfa-1 antitripsina (3). U tom smislu ovi bolesnici zahtevaju uslove života bez aktivnog i pasivnog pušenja i aerozagadenja, kao i revnosnu vakcinaciju, posebno protiv hepatitisa A i B, gripa, pneumokoka i pertusisa (3, 4, 6). Takođe, obezitet i konzumiranje alkohola doprinose kliničkoj ekspresiji bolesti. Prisustvo holestaznog sindroma zahteva odgovarajući režim ishrane, tj. redukciju dugolančanih zasićenih masnih kiselina uz kalorijsku kompenzaciju ugljenim hidratima i srednjelančanim trigliceridima, kao i optimalni dodatak esencijalnih masnih kiselina i liposolubilnih vitamina. Bolesnici sa teškom plućnom bolešću iziskuju intravensku ili lokalnu (aerosol) primenu alfa-1 antitripsina, dok je u stanjima terminalne hepatične i respiratorne insuficijencije jedino rešenje transplantacija ovih organa (1, 2, 4, 6-8). Istraživanja na polju genske terapije bolesti su, za sada, samo obećavajuća (2, 4, 6, 8).

Na kraju treba istaći značaj testiranja srodnika prvog reda bolesnika sa deficitom alfa-1 antitripsina, jer se blagovremenim otkrivanjem supkliničkih oblika bolesti i primenom odgovarajućih mera može bitno uticati na njenu progresiju (3, 5, 6).

Literatura:

1. Lomas DA. New therapeutic targets for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2018;5(4):233-43.
2. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med.* 2014;276(4):311-35.
3. Stoller JK. Detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 4:S317-25.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):246-59.
5. Radlović N, Leković Z, Radlović V, Simić D, Topić A, Ristić D, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency in children: clinical characteristics and diagnosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(9-10):547-50.
6. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martinez-Delgado B, Castillo S, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):114.
7. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 2010;104(6):763-72.
8. Mitchell EL, Khan Z. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: Current approaches and future directions. *Curr Pathobiol Rep.* 2017;5(3):243-52.
9. Blanco I, Bueno P, Diego I, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Esquinas C, et al. Alpha-1 antitrypsin PiZ gene frequency and PiZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:561-9.
10. Khan Z. Pathogenesis of alpha-1 antitrypsin deficiency in the liver: new approaches to old questions. *J Liver Res Disord Ther.* 2016;2:00023.