

Paweł Kuca

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Czy i jak poszukiwać wrodzonego niedoboru alfa-1-antytrypsyny u chorych z obturacją oskrzeli?

Ways and purpose to detect alpha-1-antitrypsine deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 223–224

W bieżącym numerze „Pneumonologii i Alergologii Polskiej” opublikowano artykuł poglądowy Struniawskiego i wsp. pod tytułem „Diagnostyka molekularna niedoboru alfa-1-antytrypsyny w praktyce klinicznej” [1]. Zawiera on aktualny i wyczerpujący przegląd metod laboratoryjnych, stosowanych w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia rodzaju zaburzeń molekularnych, prowadzących do niedoboru alfa-1-antytrypsyny (AATD, *alpha-1 antitrypsin deficiency*).

Minęło już ponad 40 lat od opisanego przez Laurella i Erikssona związku między brakiem frakcji alfa globulin w proteinogramie a przedwczesnym rozwojem rozedmy płuc [2]. W tym czasie poznano patomechanizm choroby, opisując nową grupę zaburzeń o typie serpinopatii, których istota sprowadza się do zaburzeń konformacji białek. Ustalono podłoże genetyczne choroby, dotyczące zmian w genie *SERPINA1*. Uproszczono metody diagnostyki AATD, co pozwoliło na wprowadzenie w wielu krajach możliwości bezpłatnej diagnostyki w wyspecjalizowanych ośrodkach. Powołano do życia amerykański i europejski rejestr chorych z ciężkimi postaciami choroby [3]. W większości krajów Europy Zachodniej powstały stowarzyszenia pacjentów z AATD. Opublikowano dotyczące postępowania w AATD wspólne zalecenia największych towarzystw naukowych [4]. W Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach europejskich wprowadzono terapię suplementacyjną osoczopochodnymi preparatami alfa-1-antytrypsyny [5].

Zachęcając czytelników, w większości lekarzy praktyków, do lektury tego artykułu, należałoby odpowiedzieć na 3 ważne pytania, dotyczące tego schorzenia:

1. Dlaczego powinno się zwracać większą uwagę na możliwość występowania AATD w praktyce klinicznej?
2. Jakie przesłanki kliniczne mogą sugerować istnienie niedoboru u chorego i skłaniać do wdrożenia postępowania diagnostycznego?
3. Jakie korzyści dla chorego wynikają ze zdiagnozowania AATD?

Istnieje ugruntowany pogląd, że zaburzenie pozostaje niezdiagnozowane w większości przypadków. Wynika to z dwóch przyczyn — braku świadomości częstości tego niedoboru oraz z trudności wykonania badań, potwierdzających rozpoznanie w codziennej praktyce. Tymczasem ocenia się, że AATD jest, obok mukowiscydozy i zespołu Downa, jednym z 3 najczęstszych zaburzeń genetycznych stwierdzanych w obrębie rasy kaukaskiej. Na podstawie badań oceniających częstość występowania poszczególnych alleli genu *SERPINA1* w populacji ogólnej można ocenić, że liczba ciężkich postaci niedoboru w Polsce przekracza 4000, ale może wynosić nawet 5000–15 000 przypadków [6].

Według standardów ATS/ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*) AATD należy podejrzewać w przypadkach:

- rozwoju rozedmy przed 45. rokiem życia lub bez wyraźnych czynników ryzyka;
- rozedmy z przewagą zmian w dolnych częściach płuc;

Adres do korespondencji: Paweł Kuca, Oddział Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: p.kuca@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.06.2008 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

- patologii wątroby o niejasnej etiologii;
- chorób przebiegających z obrazem martwiczego zapalenia tkanki podskórnej lub pierwotnych zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał c-ANCA;
- rozedmy, rozstrzeni oskrzeli, chorób wątroby lub zapalenia tkanki podskórnej w wywiadzie rodzinnym;
- rozstrzeni oskrzeli o niewyjaśnionej przyczynie;
- nieprawidłowości w proteinogramie w postaci obniżenia frakcji alfa-1 globulin osocza.

Znaczenie praktyczne ustalenia rozpoznania AATD pozostaje ograniczone do dwóch dziedzin. W klinice chorób wątroby u dzieci diagnoza AATD pozwala na wyjaśnienie przyczyny takich zaburzeń, jak hipertransaminazemia, hepatosplenomegalia, przedłużająca się żółtaczka lub cholestaza u noworodka. W klinice chorób płuc u dorosłych ustalenie rozpoznania AATD tłumaczy wczesne wystąpienie rozedmy płuc oraz pozwala na intensyfikację profilaktyki przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u osób zdrowych, obarczonych tym niedoborem.

Terapia suplementacyjna niedoboru polega na cotygodniowym wlewie preparatów alfa-1-antytrypsyny, pozyskiwanych od zdrowych dawców. Warunkiem wdrożenia tego leczenia jest precyzyjne ustalenie rozpoznania AATD oraz obecność zmian rozedmowych w płucach, które ulegają progresji w badaniach czynnościowych. Trzeba podkreślić, że nie dysponujemy przekonującymi danymi o skuteczności tego typu leczenia [5]. W związku z tym wiele krajów europejskich nie wprowadziło tego leczenia dla chorych na AATD (np. Wielka Brytania, Holandia, Szwecja). Wydaje się, że leczenie suplementacyjne może spowolnić tempo uszkodzenia miąższu płuc w przebiegu AATD u chorych z umiarkowaną obturacją. Na pewno nie powinno się stosować tego rodzaju terapii jako profilaktyki rozedmy u chorych na AATD bez uchwytanych zmian w miąższu płuc. Obiecującym narzędziem dla oceny postępu zmian rozedmowych wydaje się, oparta na tomografii komputerowej, densytometria płuc. Trwają wielośrodkowe badania kliniczne, których celem jest udowodnienie skuteczności tego typu terapii na podstawie densytometrii płuc. Niestety, wstępne wyniki największego z nich, określonego akronimem

EXACTLY, które zostanie przedstawione na kongresie ERS w Berlinie, nie przynoszą zadowalającego rozstrzygnięcia.

Postępowanie diagnostyczne w AATD opiera się na 3 grupach badań: określeniu stężenia enzymu we krwi, fenotypowaniu chorego i przeprowadzeniu diagnostyki genetycznej. Dokładnie opisano je w niniejszym artykule. Należy zwrócić uwagę na dwie kwestie:

- po pierwsze, pewne rozpoznanie AATD może opierać się wyłącznie na potwierdzeniu niedoboru w 2 z 3 grup badań;
- po drugie, zdecydowana większość przypadków AATD wiąże się z obecnością niedoborowych alleli Z i S.

Mając to na uwadze, postępowanie diagnostyczne przeprowadza się zwykle dwuetapowo. W pierwszym etapie określa się stężenie białka we krwi i przeprowadza fenotypowanie. Badanie może opierać się na teście bibułowym, próbki można przysyłać do laboratorium listownie, zaś procedura jest tania. Na tym etapie potwierdza się przyczynę AATD nawet u 95% przypadków. W przypadku wątpliwości diagnostycznych wykonuje się drugi etap diagnostyki — genotypowanie, co wymaga odpowiedniego pobrania materiału od pacjenta i jego przesłania do laboratorium.

Należy wyrazić nadzieję, że w niedalekiej przyszłości będzie możliwe szybkie diagnozowanie AATD u chorych z obturacją oskrzeli, zgodnie ze standardami ERS/ATS w Polsce.

Piśmiennictwo

1. Strunawski R., Szpechciński A., Chorostowska-Wynimko J. Diagnostyka molekularna niedoboru alfa-1-antytrypsyny w praktyce klinicznej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 4: 253–264.
2. Laurell C.B., Ericsson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scan. J. Clin. Invest.* 1963, 15: 132–140.
3. Stockley R.A., Luisetti M., Miravittles M. i wsp. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 582–586.
4. 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.
5. Abboud R.T., Ford G.T., Chapman K.R. Emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: does replacement therapy affect outcome? *Treat. Respir. Med.* 2005; 4: 1–8.
6. 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.