

DEFICIT ALFA-1-ANTITRYPSINU (AATD)

- kazuistika

MUDr. Mária Drugdová

Carl-Bertil Laurell



1963: Central Laboratory Lund University

Sten Eriksson



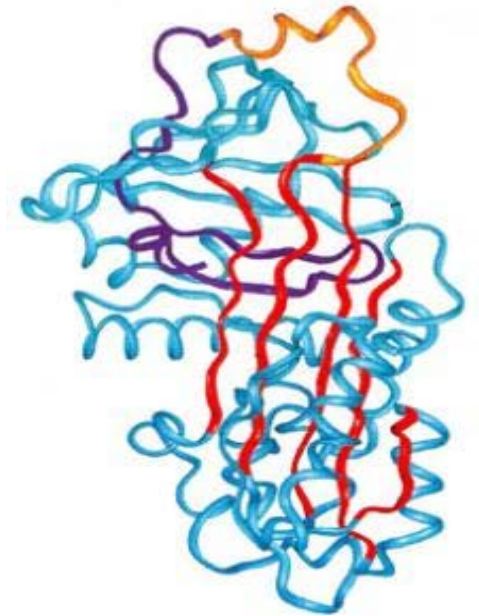
1963: Malmö General Hospital

ALFA-1 ANTITRYPSIN (AAT)

- AATD je autozomálne recesívne genetické ochorenie
- Vzniká v dôsledku vrodených variant alel génu SERPINA1 (Pi) chromozóm 14 (lokus 4q31-32.3), kódujúceho AAT, známych > 100 variant

Alpha-1 antitrypsin (AAT) - alpha1 - inhibítor serínových proteáz

- Glykoproteín, 394 AMK, 52 kDa
- Inhibítor neutrofilnej elastázy
- Produkováný predominantne v hepatocytoch
- Ochrana pľúcneho tkaniva pred proteolytickým enzýmovým pôsobením
- Sérová koncentrácia 0,9 – 2,0 g/l
(AAT 0,5-1 g/l – ľahký deficit, < 0,5 g/l - ťažký deficit)

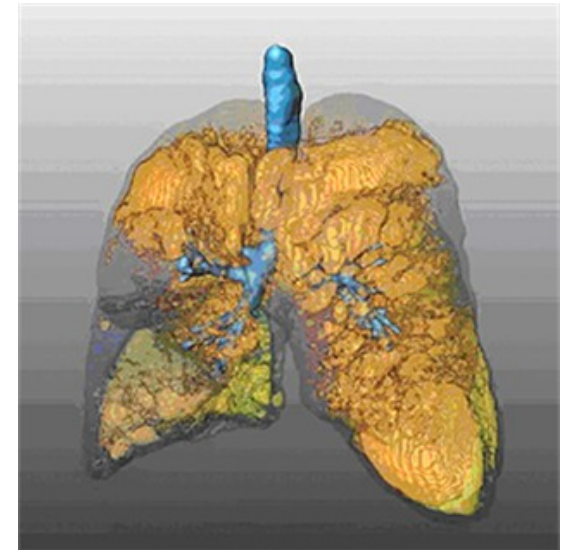


GENETIKA AAT

- Normálne sú alely M - zdravý homozygot Pi^*MM
- Patologické alely S - stredne ťažký deficit, Z - ťažký deficit
- Heterozygotné mutácie Pi^*MZ , Pi^*MS nevedú ku klinicky významnej redukcii AAT
- Pi^*SS – 60% normálnej hodnoty AAT-S
- Pi^*SZ – 40% AAT-S
- Pi^*ZZ – 10% AAT-S
- Pi^* null – minimálna, alebo nulová hodnota proteínu

EPIDEMIOLOGIA

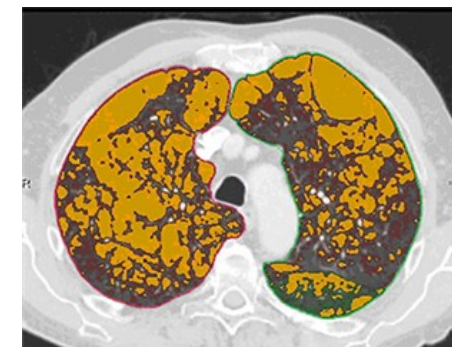
- Prevalencia v západnej Európe na 1:2500
- Prevalencia genotypu Pi*ZZ v Európe – 2% populácie
- Pi*ZZ – 1-4,5% pacientov s CHOCHP
- Heterozygotná forma Pi*MZ u pacientov s CHOCHP – 17,8%



Koblížek V., Pneumologie, 2010

Chlumský J, ŠDTP CHOCHP a AAT, Sekcia pre bronchiálne obštrukcie, ČPFS

AATD – KLINICKÝ OBRAZ



Plúcne postihnutie:

- Včasný výskyt emfyzému pľúc u dospelých, panacinárny, dolné laloky pľúc, akcelerovaný pokles FEV1, TLCO, charakteristická ireverzibilná OVP, možná aj variabilná obštrukcia dýchacích ciest
- Rizikový faktor fajčenie, zvýšené riziko panlobulárneho emfyzému u fajčiarov
- Bronchiectázie (11%), centrilobulárny emfyzém (36%), pneumothorax
- Astma - 22% pacientov s AATD, zvýšené IgE, atopia

Kašeľ, sťažené dýchanie, zahlienenie

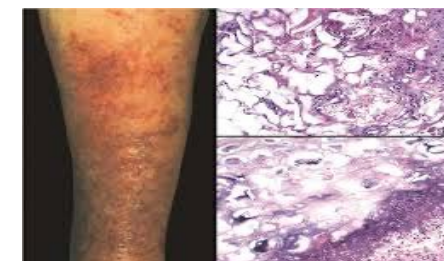
Ročný pokles FEV1 o 40-110ml

Hepatálne postihnutie:

- Deti: Prolongovaná neonatálny ikterus, cholestáza. U malej časti pacientov rozvoj chronického hepatálneho zlyhania.
- Dospelí: cirhóza pečene, fibróza u časti pacientov (10-34%) s PiZZ genotypom. Incidencia stúpa s vekom.

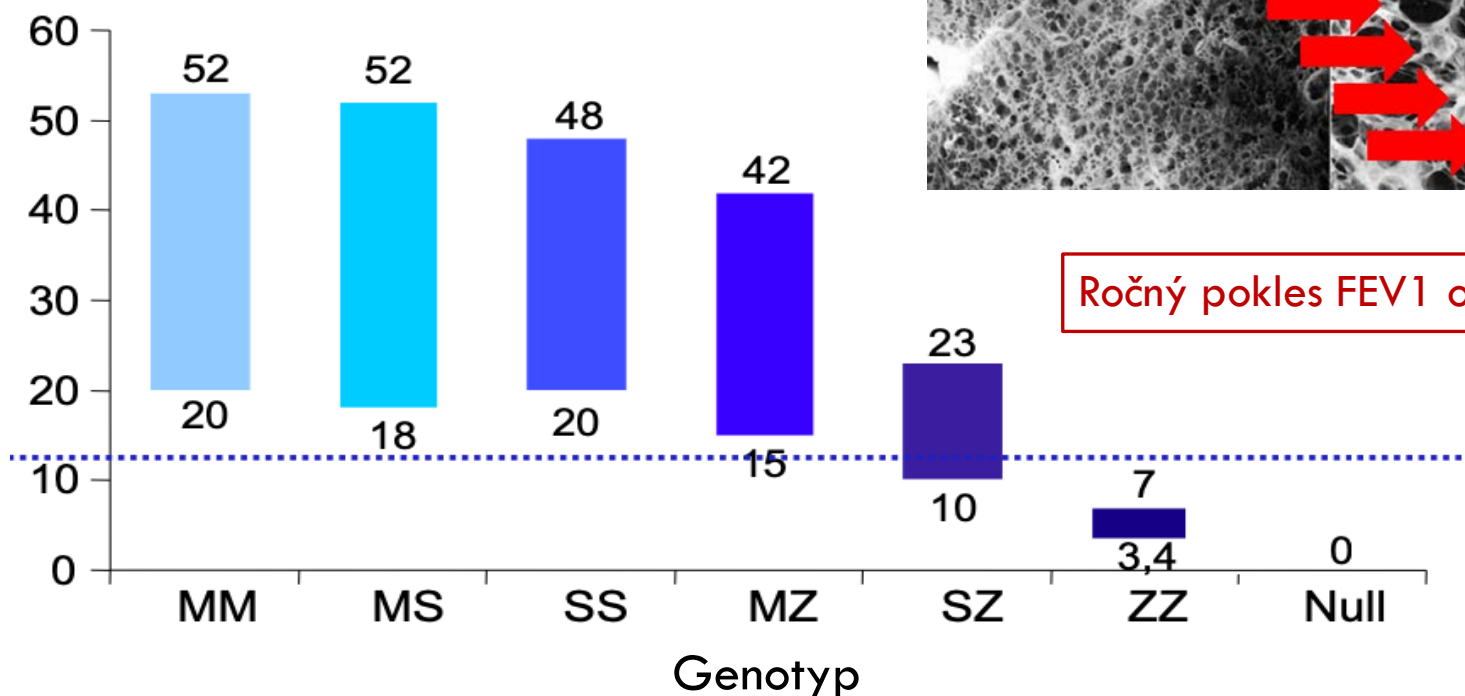
Iné :

- Reumatoidná artritída
- Membranoproliferatívna glomerulonefritída (MPGN)
- cANCA pozit. vaskulitída – AATD u 17% pac. s WG, panikulitída



AATD – RIZIKO VZNIKU EMFYZÉMU PĹÚC

AAT-S($\mu\text{mol/l}$)



Ročný pokles FEV1 o 40-110 ml

Riziko vzniku emfyzému

žiadne žiadne nízke nízke stredné vysoké vysoké

AATD – diferenciálna diagnostika

	CHOCHP	AATD	Astma
Emfyzém pľúc?	často	často	nie
Emfyzém pľúc bazálne?	často	často	NA
Vek prvých príznakov ochorenia	50-60	30-40	detský vek
Fajčenie	takmer vždy	často menej ako u CHOCHP	niekedy
Rodinná anamnéza	niekedy	často	často
Astmatická zložka	niekedy	často	vždy
Exacerbácie	podskupina	mnoho pacientov s častými exacerbáciami	malá podskupina
Rýchla progresia	niekedy	často	neobvyklé
Ochorenie pečene	neobvyklé	v skorom detskom veku a v dospelosti	neobvyklé
Ochorenie pečene	neobvyklé	v skorom detskom veku a v dospelosti	neobvyklé

INDIKÁCIA VYŠETRENIA AAT

- Všetci pacienti s prieduškovou astmou, CHOCHP, emfyzém pľúc - v úvode liečby
- Bronchiektázie nejasnej etiológie, včasný výskyt (vylúčenie CF, PCD, dysgamaglobulinémie)
- Ireverzibilná obštrukcia dýchacích ciest bez ohľadu na pľúcne ochorenie
- Cholestatický ikterus v detskom veku, cirhóza pečene v dospelosti (ERS, ATS 2003)
- Dospelí pacienti s cANCA pozit. vaskulitídou (ERS, ATS 2003)
- Rodinný výskyt CHOCHP, hepatálne ochorenie nejasnej etiológie nezávisle od veku
- Nekrotizujúca panikulitída

Genetické vyšetrenie je indikované u príbuzných pacientov s AATD, AAT < 1,0g/l

American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with AAT Deficiency. AJRCCM 2003

Miravittles M. ERJ 2010; 35: 960-968

Sandhaus R.A. J COPD F 2016; 3: 668-680

Chlumský J Acta medicae 8/2020

AATD DIAGNOSTIKA

- **> 85% s ťažkou formou AATD nie je diagnostikovaných**
- **Oneskorenie diagnostiky ochorenia od nástupu príznakov: 5 - 7 rokov**

Príčiny nízkej dg. AATD

- Nesprávna dg. prieduškovej astmy – mladí pacienti
- Fajčenie ako príčina CHOCHP – vzácny výskyt CHOCHP u fajčiarov < 50 rokov veku
- Vyšetrenie AAT počas akútnej zápalovej fázy môže maskovať deficit AAT (+CRP)

Silverman NEJM 2009;360:2749-57

Stoller JK et al. Clevel Clin J Med 1994; 61: 461-467

Köhnlein T. et al. Ther Adv Respir Dis 2001; 4:279-287

Campos MA et al. Chest 2005; 128: 1179-1186 Greulich

Respir Med 2013;107:1400-1408

Chlumský J Acta medicae 8/2020



TERAPIA

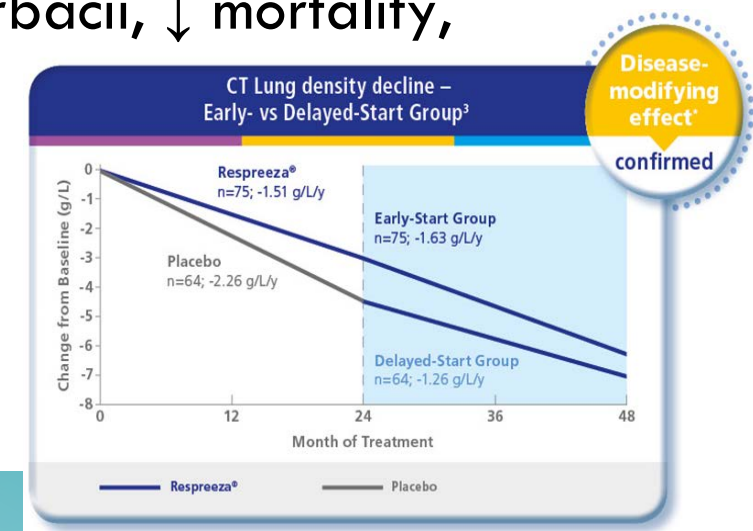
- Úprava životosprávy, pravidelný pohybový režim, respiračná fyzioterapia, pľúcna rehabilitácia
- Odvykanie od fajčenia
- Voľba profesie – snaha o minimalizáciu rizika expozície dráždivými látkami, výpary
- Prevencia a včasná terapie respiračných infekcií
- Štandardná terapia CHOCHP – všetky modality, vrátane DDO, vakcinácia, okrem LVRS
- Vakcinácia proti hepatitíde A,B
- **Substitučná terapia AAT u indikovaných pacientov**
- Transplantácia pľúc, transplantácia pečene je zriedkavá

ŠPECIFICKÁ LIEČBA AAT

Pacienti s CHOCHP na podklade AATD

- Pravidelné podávanie purifikovaného AAT vyrobeného z ľudskej plazmy
suplementácia vedie k zvýšeniu plazmatickej hladiny a zvýšeniu koncentrácie v
pľúcnom tkanive.
- 60 mg AAT/kg 1 x týždenne, alebo 120 mg AAT/kg každých 14 dní
- Klinický efekt: spomalenie rýchlosti poklesu FEV1, ↓ počtu exacerbácií, ↓ mortality,
spomalenie zmien denzity pľúcneho tkaniva podľa CT
denzitometrie, najväčší benefit FEV1 30-60%RH

Chapman KR, International Journal of COPD, 2018



ŠPECIFICKÁ LIEČBA AAT

Indikácia:

- Zdokumentovaný závažný deficit AAT, napr. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ
- AAT < 0,5 g/l
- FEV1/FVC < 70%, FEV1 < 80% RH,
- TLCO < 80% RH, a/alebo znížená denzita pľúcneho tkaniva (LAA) > 5% a/alebo rýchly pokles pľúcnych funkcií alebo LAA
- Nefajčiar

Kontraindikácia: deficit IgA, LuTx

Chlumský J, Standard pro diagnostiku a léčbu pacientu s CHOCHP s prokázanou deficiencí AAT (AATD), kap.1.3, 3.vydání, 2019

Horváth I, Diagnosis and management of AATD in Europe:an expert survey, ERJ Open Res 2019

MONITOROVANIE PRI LIEČBE AAT

Iniciálne vyšetrenie

- Klinické vyšetrenie, bodypletyzmografia, DLCO, pulzoxymetria, aABR ak sat.O₂<92%
- CAT, mMRC, KO, biochémia

AAT - pred liečbou, pred 2. dávkou, následne a 3 mesiace pred podaní AAT

OFVP každé 3 mesiace

Bodypletyzmografia, difúzia každých 6-12 mesiacov

CT+HRCT hrudníka, CT denzitometria - pred liečbou a následne 1x/2 roky

USG brucha - pred liečbou a následne 1x/2 roky

Spiroergometria, alternatíva 6MWT

Posúdenie efektu terapie – CT denzitometria, CAT, mMRC, bodypletyzmografia, difúzia



1953

- 2/2015

TO: odoslaná pre proťahovaný IDC, exacerbáciu AB, ponámahové dyspnoe dlhodobo, progresia pri menšej záťaži, výrazný záchvatovitý kašeľ, vykašliavala husté zelenohnedé hlien, TT do 39 st.C 2T red vyš., ústup po ATB, st.p. bronchopneumónia l.dx. dl'a RTG, v.s. chlamýdiovej etiol.

OA: AB s opakovanými exacerbáciami od 1984, polinóza s prejavmi rinokonjunktivitídy, potravinová alergia, koreňová zelenina, lieskové orechy, arašidy, IDS, st.p. PNO l.dx.1981, hepatopatia – steatóza, intermitentná elevácia transamináz 2006, st.p. TE, st.p. HYE a adnexektómii pre myómy 2001, st.p. parciálnej STE pre tyreotoxikózu, chronická gastritída, st.p. ulkuse duodena, st.p.erozívnej ezofagitíde, dyslipidémia, varixy DK, st.p. tromboflebitíde

RA: 3 bratia + 1 sestra, 1 brat CHOCHP, emfyzém pľúc, genotyp Pi*ZZ, 1 brat zomrel po LuTx – emfyzém pľúc, cirhóza pečene, 1 sestra cirhóza pečene, chronická bronchitída, 1 brat emfyzém pľúc

AA: 0, intolerancia simvastatín - myalgie



1953

- LA: levotyroxin, fexofenadin, montelukast, fluvastatin, k. acetylsalicylovu, FOR/BDP 6/100 1x2 nepravidelne, polyoxydonium, st.p. th Azithromycin l., klarithromycin 500 l.
- Abúzy: nefajčiar, káva, alkohol 0

Obj.: BMI 29,7, dysfónia, KP komp. bilat. difúzne spastické fenomény, normoxémia

OFVP: VC 2,87L 93%, FEV1 1,75L 67%RH, TI 69%

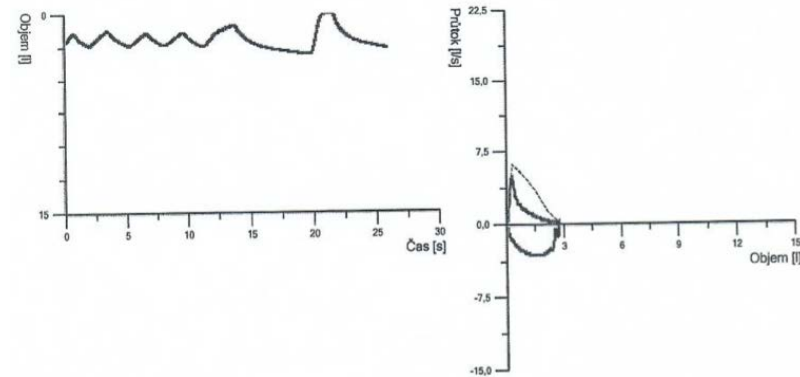
1/2015 RTG hrudníka: pl'. parenchým bez ložiskových zmien, akcentované hily, pruhovité zatienenie smerujúce k vnut. FC uhlu v dolnom pl. poli l.dx., bránice kľenté, bez fluidothoraxu, parakardiálne l.dx., vo vnútornom uhle zmnožená pľúcna kresba, tieň srdca nezväčšený.

♀ 1953



- 2/15 AAT 0,31-, KO, glu, urea, kreat., KM, CB, BiC, ALT, ALP, IgA,G,M, ASLO, RF v norme, Fbg 4,16+, D-Di 0,79+, AST 0,68+, GMT 1,36+, CRP 10,90+, IgE 647,90+, spútum na NBF negatívne
- 2/15 CT+HRCT hrudníka: HRCT obraz panlobulárneho emfyzému pľúc, incipientné známky fibrotizácie pľúcneho parenchýmu bilaterálne bazálne
- LA: FOR/BDT 6/200 2x2 inhal., tiotrópium 2,5 1x2 inhal. krátkodobo I bal., ipratrópium p.p.
- 4/2015 KFVP VC 121% 3,48L, FEV1 100% 2,15L, TI 62%, DLCO 56% RH

♀ 1953



- Opakované vyšetrenie 2/17
- 3/16 st.p. bronchopneumónii, 12/16 ťažká exacerbácia astmy
- OFVP: VC 3,39L 115%, FEV1 76%, TI 66%, DLCO 47%RH
- mMRC 1, CAT 18 bodov
- 12/17 genetické vyšetrenie záver: identifikovaná alela Z v homozygotnom stave, Pi*ZZ
- Indikácia: substitučná terapia AAT i.v. 60 mg/kg t.j. 5g 1x týždenne

♀ 1953

- 05.2020 CT hrudníka + HRCT: Záver: Plúcny parenchým bez čerstvých ložiskových a infiltratívnych zmien HRCT obraz panlobulárneho emfyzému bilat a incipientnej fibrotizácie bilat v progresii pri porovnaní s CT vyš. z 05.01.2018



♀ 1953

- Terapia AAT 5g i.v. , FOR/BDP 6/200 2x2, ipratrópium p.p., fexofenadin 120 mg 1x1 (intolerancia tiotrópium – tachykardia)
- Týždenne 6/2018 – 3/2019, 5/2020 - doteraz

	FVC l/% RH	FEV1 l/% RH	FEV1/VC %	mMRC	CAT	6MWT (m)
4/18	116	66	59	1	18	
9/18	121	81	60	1	16	
1/20	105	65	57	2	20	420 (N:584)
8/20	118	76	56	1	15	

Sat. O2 87% v 2.-6. min.

ZÁVER

INDIKÁCIA VYŠETRENIA AAT

Ireverzibilná obštrukcia dýchacích ciest bez ohľadu na pľúcne ochorenie
Chronické ochorenie pečene nejasnej etiológie
Príbuzní pacientov s AATD

Ďakujem, za pozornosť