

# ALFA-1 ANTITRIPSINO STOKA: RETA AR NEPAKANKAMAI GERAI DIAGNOZUOJAMA LIGA?

Brigita Jonaitytė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

**Ivadas.** Alfa-1 antitripsino (A1AT) stoka – viena dažniausių genetinių ligų. A1AT stoka susijusi su ankstyvu lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) išsivystymu, sparčiu ligos progresavimu. Daugeliu atvejų A1AT stoka lieka nedidžiai diagnozuota, o diagnozavus – delsiama skirti gydymą. Manoma, kad dėl minėtų priežasčių ši liga yra ketvirta pagal dažnį plaučių transplantacijos priežastis. Pastarąjį dešimtmetį daug dėmesio skirta ligos diagnostikai, genetiniams tyrimams, kuriami nauji gydymo metodai.

**Alfa-1 antitripsinas.** Alfa-1 antitripsinas yra glikoproteinas, serino proteinazių inhibitorius, kurio molekulinė masė siekia 52 kilodaltonus. Daugiausiai A1AT sintetinama kepenyse, mažesni jo kiekiai – bronchų ir alveolių, žarnyno epitelinėse ląstelėse, makrofaguose bei monocituose. Normaliai A1AT cirkuliuoja kraujyje, o jo koncentracija plazmoje gali būti virš 20  $\mu\text{mol/l}$ . Šis glikoproteinas saugo organizmo audinius nuo proteolizinių fermentų (pvz., neutrofilų elastazės, proteinazės 3) poveikio. A1AT stoka susijusi su ankstyva plaučių emfizema, bronhektazėmis, kvėpavimo takų obstrukcija, cholestazinėmis kepenų ligomis.

A1AT koduoja SERPINA1 genas, kuris yra 13 chromosomos ilgojo peties q31-32.3 segmente. Šiuo metu žinoma 100 A1AT genetinių variantų, kurių klasifikacija pagrįsta A1AT fenotipų judrumo greičiu izoelektrinio fokusavimo metu. „M“ raide žymimas normalus A1AT variantas (raidės „M“ reikšmė: angl. *medium mobility* – vidutinio judrumo), o normalus genotipas būtų žymimas PI\*MM. A1AT stoką lemiantys aleliai yra S

ir Z (lėtai migruojantys). Kitos svarbios geninės mutacijos yra PI\*Null bei PI\*Pittsburgh aleliai. A1AT stoka paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Jeigu abu tėvai yra PI\*Z alelio nešiotojai, t. y. heterozigotai (moteris – PI\*MZ, o vyras – PI\*MZ), tikimybė, kad kūdikis gims turėdamas PI\*ZZ homozigotinį geną, bus 1 iš 4.

PI\*S alelis lemia A1AT struktūros nestabilumą, todėl dalis tokių glikoproteinų lengvai suirs patekę į kraują. Turintiesiems PI\*Z alelį, hepatocituose formuojasi polimerai, kurie kaupiasi endoplazminiame ląstelės tinkle. Šiuo atveju hepatocitai sekretuoja labai nedidelį A1AT kiekį, net iki 85 proc. susintetinto A1AT lieka ląstelėse. Manoma, kad PI\*Z alelis lemia daugiausiai A1AT stoką sąlygojančių ligų. Turint šį alelį, A1AT koncentracija plazmoje gali tesiekti 5–6  $\mu\text{mol/l}$ .

**Epidemiologija.** Statistikos duomenimis, didžiausias Z alelio dažnis nustatytas Šiaurės ir Vakarų Europoje, o S alelis dažniausiai aptinkamas Pietų ir Rytų Europoje. Mišrų genotipą PI\*MZ gali turėti 2–3 proc. kaukazių. Tolimuosiuose Rytuose bei Afrikos šalyse A1AT stokos paplitimas nedidelis. Nuo 2011 m. vykdomas Europos Sąjungos remiamas projektas, kuriame dalyvavo Lenkijos, Lietuvos, Slovakijos, Rumunijos, Bulgarijos, Italijos, Olandijos bei Vokietijos ekspertai. Šio projekto tikslas – pagerinti A1AT stokos diagnostiką ir ligonių atranką Rytų Europos šalyse. Vykdamas projektą nustatytas A1AT genotipų pasiskirstymas tarp 1203 lėtinę obstrukcinę plaučių ligą sergančių ligonių tam tikruose regionuose

(1 lentelė). Lietuvoje tirtų ligonių skaičius, palyginti su kitomis šalimis, buvo nedidelis, vyravo PI\*MM bei PI\*MS genotipai. Kitų tyrėjų duomenimis, Lietuvoje LOPL

sergančiųjų populiacijoje vyraujantis genotipas buvo PI\*MM (92, 2 proc.), o PI\*ZZ genotipą turintieji sudarė 0,7 proc. tiriamųjų populiacijos.

1 lentelė. A1AT genotipų dažnis tarp 1203 lėtine obstrukcine plaučių liga sergančių ligonių, kurie dalyvavo patikros programoje vykdant projektą.

Genotipų dažnis					
	PI*MM	PI*MZ	PI*MS	PI*SZ	PI*ZZ
<b>Bulgarija</b>	71/74 (95,9 %)	3/74 (4,1 %)	-	-	-
<b>Lietuva</b>	19/21 (90,5 %)	-	2/21 (9,5 %)	-	-
<b>Lenkija</b>	227/262 (86,6 %)	16/262 (6,1 %)	10/262 (3,8 %)	-	9/262 (3,5 %)
<b>Rumunija</b>	163/173 (94,2 %)	3/173 (1,7 %)	6/173 (3,5 %)	1/173 (0,6 %)	-
<b>Slovakija</b>	98/104 (94,2 %)	2/88 (1,9 %)	4/88 (3,9 %)	-	-

Nors per pastaruosius 10–15 metų atlikta nemažai epidemiologinių tyrimų, vis dėlto iki galo nėra aiškus tikslus dažniausiai ligą sukeliančių PI\*Z ir PI\*S alelių pasiskirstymas, ypačingai Rytų Europoje, Rytų Azijoje, Pietų Amerikoje. Turimi duomenys nėra pakankamai tikslūs ir standartizuoti. Ypačingai trūksta informacijos apie retus genotipus.

**Diagnostika.** Atrankos tyrimų duomenimis, tik mažiau nei 10 proc. žmonių nustatoma A1AT stokos diagnozė. Kyla klausimas, kaip pagerinti diagnostiką? Gal tirti A1AT koncentraciją kraujo serume visiems naujagimiams? Šią dilemą padeda spręsti Amerikos torakalistų ir Europos respiratologų asociacijos (ATS/ERS) parengtos A1AT stokos diagnostikos ir stebėsenos rekomendacijos. Ar ligoniui yra didelė A1AT stokos rizika ir tikslingas kiekybinis A1AT tyrimas, galime nuspręsti, jei diagnozuota nors viena iš šių ligų: 1) ankstyva plaučių emfizema (iki 45 metų amžiaus); 2) visi LOPL atvejai; 3) bronchinė astma, kai spirometrijos rodi-

kiai gydant nesinormalizuoja; 4) nežinomos kilmės suaugusiųjų bronhektazės; 5) A1AT stoka giminėje; 6) nežinomos kilmės kepenų liga; 7) įtariamas antiproteazės-3 vaskulitas (c-ANCA teigiamas vaskulitas); 8) nekrotizuojantis panikulitas.

Šiuo metu naujas auksinis A1AT diagnostikos standartas yra ne tik A1AT koncentracijos kraujo serume nustatymas, bet ir kartu atliekami molekuliniai genetiniai DNR tyrimai siekiant prognozuoti ligos eigą, parinkti tinkamą gydymą ir profilaktiką. Genetinių tyrimų galimybė iškelia daug etinių klausimų. Dėl galimų psichologinių priežasčių, diskriminacijos ne visiems tiriamiesiems priimtina šią informaciją žinoti. Prieš pradėdant genetinį tyrimą, ATS/ERS rekomenduoja tyrimo galimybę aptarti su pacientu. Ligonų genetinių tyrimų diagnostikos kategorijos yra kelios:

- 1) tirti pacientus, kuriems pasireiškia ligos simptomai (2 lentelė);
- 2) tikrinti simptomų nepatiriančius pacien-

- tus, kuriems yra didelė A1AT stokos rizika (3 lentelė);  
 3) tirti prieš planuojamą nėštumą dėl galimo geno nešiojimo;  
 4) profilaktinė patikra.

2 lentelė. Pacientų grupės, kurioms rekomenduojami genetiniai tyrimai.

Genetinis tyrimas rekomenduojamas	Genetinio tyrimo poreikį aptarti su pacientu, jį atlikti tik pacientui sutikus
Simptomų patiriantys suaugusieji, sergantys emfizema, LOPL arba bronchine astma su nevisiškai grįžtama bronchų obstrukcija	Suaugusieji, sergantys neišskios kilmės bronchektazėmis
Asmenys, sergantys neišskios kilmės kepenų liga, įskaitant naujagimius, vaikus ir suaugusiuosius	Paaugliai, kuriems nustatyta persistuojanti kvėpavimo takų obstrukcija
Simptomų nepatiriantys asmenys, kuriems nustatyta išlikusi bronchų obstrukcija atliekant plaučių funkcijos tyrimus, turintys žinomų rizikos veiksnių (cigarečių rūkymas, užteršta darbo aplinka ir kt.)	Simptomų nepatiriantys asmenys, kuriems nustatyta išliekanti bronchų obstrukcija, neturintys žinomų rizikos veiksnių
Suaugusieji, sergantys nekrozinu panikulitu	Suaugusieji, sergantys antiproteazės-3 vaskulitu (cANCA teigiamu)

Airijoje atliktų genetinių tyrimų pagal rekomenduotą 1-ąją kategoriją duomenimis, nustatytas žymiai didesnis PI\*S ir PI\*Z alelių dažnis sergantiems pacientams, nei buvo iki šiol. Šie rezultatai parodė ankstyvos diagnostikos svarbą, pacientams rekomenduotas atitinkamas gyvenimo būdo pakeitimas, numatyta stebėsenos programa.

3 lentelė. Rekomendacijos atlikti predispozicinį tyrimą.

Genetinis tyrimas rekomenduojamas	Genetinio tyrimo poreikį aptarti su pacientu, jį atlikti tik pacientui sutikus
Asmens, kuriam nustatyta A1AT stoka, pirmos kartos giminaičiai	Asmenys, kurių giminėje yra ar buvo sergančiųjų LOPL arba kepenų ligomis, nesusijusiomis su A1AT stoka
	Tolimi giminaičiai asmens, turinčio homozigotinį A1AT stokos variantą
	Vaikai arba tėvai asmens, turinčio heterozigotinį A1AT stokos variantą
	Visi giminaičiai asmens, turinčio heterozigotinį A1AT stokos variantą

Besilaukiančioms moterims ATS/ERS rekomenduoja genetinių tyrimų galimybę siūlyti ir aptarti tik tuo atveju, jei jų partneriai turi homozigotinį arba heterozigotinį A1AT stokos variantą arba yra didelė rizika susirgti su A1AT stoka susijusiomis ligomis (didelis A1AT stokos dažnis šalyje). Vaisiui genetinių tyrimų atlikti nerekomenduoja.

Ar profilaktiškai tikrinti naujagimius? Tokia patikros programa buvo vykdoma Švedijoje. Vienintelis programos privalumas – sumažėjęs rūkymo paplitimas šioje šalyje. Pripažinta, kad, tikrinant visus naujagimius dėl A1AT stokos, buvo sukelta daugiau streso, neigiamų emocijų šeimoms ir pabloginti santykiai su vaikais. ATS/ERS naujagimių profilaktinio tikrinimo nerekomenduoja.

Profilaktinis rūkančių ir nerūkančių asmenų tikrinimas galėtų būti rekomenduojamas aptarus tai su pačiais pacientais ir atliekamas tose šalyse, kuriose A1AT stokos dažnumas yra didelis (apie 1 iš 1500 ar didesnis), kartu yra didelis rūkymo paplitimas ir prieinamos atitinkamo lygio konsultacijos.

Šios rekomendacijos kelia nemažai klausimų: ar identifikuoti visas A1AT mutacijas, ar tik IP\*ZZ, ar identifikuoti mutacijų nešiotojus, IP\*SZ mutacijas? Pavyzdžiui, turintiems IP\*SZ fenotipą nerūkantiems asmenims visiškai nėra LOPL rizikos, o to paties fenotipo rūkantiems žmonėms yra labai didelė rizika susirgti LOPL.

**A1AT stoka ir LOPL. Alternatyvūs ligos progresavimo vertinimo metodai.** LOPL progresavimui vertinti tradiciškai atliekama spirometrija, vertinamas forsutas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV<sub>1</sub>). Visgi gali pasitaikyti ir tokių atvejų, kuomet FEV<sub>1</sub> reikšmė yra normos ribose, tačiau jau nustatoma plaučių emfizema. Kompiuterinė tomografija – gerokai jautresnis metodas, leidžiantis anksčiau įvertinti plaučių emfizemą. Pastaraisiais metais atliekama nemažai tyrimų siekiant atrasti alternatyvius ligos

progresavimo žymenis, kuriuos būtų galima vertinti ir klinikiniuose tyrimuose skiriant ligą modifikuojantį gydymą. Iš tokių žymenų būtų galima paminėti desmosino koncentraciją kraujyje ir šlapime, A $\alpha$ -Val360 (fibrinogeno skilimo produktas), leukotrieną B<sub>4</sub>, MMP 9 (matrikso metalopeptidazė 9). Ar nors vienas žymuo bus naudingas vertinant su A1AT stoka susijusią LOPL progresiją? Į šį klausimą bus galima atsakyti tik atlikus ilgalaikius tyrimus.

**Gydymas.** A1AT stokai gydyti skiriamas intraveninis alfa-1 antitripsinas, kuris gaunamas išgryninus ir apdorojus žmogaus kraujo plazmą (4 lentelė).

#### Pagrindiniai gydymo tikslai:

- 1) sustabdyti plaučių emfizemos progresavimą;
- 2) sumažinti ligos paūmėjimo dažnį;
- 3) pagerinti gyvenimo kokybę.

ATS/ERS pateikia A1AT stokos gydymo indikacijas (5 lentelė).

Įvairių tyrimų duomenimis, vaisto dozavimo režimas skiriasi. Dažniausiai A1AT skiriamas kas savaitę po 60 mg/kg, kiti autoriai siūlo medikamentą skirti 2 kartus per savaitę. Paskyrus vaistą, po 7 dienų A1AT koncentracija turėtų siekti 35 proc. nustatytos normalios vertės, t. y. turėtų būti bent virš 15  $\mu$ mol/l. Be A1AT skyrimo taip pat svarbu gydyti pasireiškusią ligą, pvz., gydyti LOPL pagal patvirtintas rekomendacijas.

Pastarąjį dešimtmetį vyksta įvairūs bandymai kuriant alternatyvius gydymo metodus. Žmogaus A1AT genus bandoma įterpti į gyvūnų embrionus (pvz., avių), taip gaunant rekombinantines A1AT formas. Tiriamas genų terapijos metodas, t. y. bandoma įterpti normalų geną į sergančio paciento ląstelę. Tuo tikslu 2007 m. Europos Sąjungoje registruotas rekombinantinis adeno-asocijuotas

virusinis vektorius, turintis žmogaus alfa-1 antitripsino geną. Su gyvūnais tiriamos hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos galimybės.

**Apibendrinimas.** Supratimas apie A1AT stoką pasaulyje vis didėja. Tam tikrų plaučių ir kepenų ligų pasireiškimas priklauso nuo paveldėto A1AT genotipo. Šiuo metu

pagrindinis plaučių ligų, susijusių su A1AT stoka, gydymas yra labai panašus į LOPL gydymą, papildomai skiriant intraveninio alfa-1 antitripsino. Svarbiausia tolimesnė šios ligos tyrimų kryptis yra genetiniai ir žymenų tyrimai. Tikimasi, kad nauji atradimai padės geriau prognozuoti ligos eigą ir individualizuoti gydymą.

4 lentelė. Įvairiose pasaulio šalyse registruoti alfa-1 antitripsino preparatai.

Vaistas	Gamintojas	Šalys, kuriose preparatas registruotas
Prolastin	„Grifols“ (Ispanija)	Austrija, Belgija, Danija, Suomija, Vokietija, Graikija, Airija, Italija, Olandija, Norvegija, Lenkija, Portugalija, Ispanija, Švedija, Šveicarija
Prolastin C		JAV, Argentina, Brazilija, Čilė, Meksika
Trypsone		Ispanija, Argentina, Brazilija, Čilė, Meksika
Aralast NF	„Baxter“ (JAV)	JAV
Zemaira	„CSL Behring“ (JAV)	JAV, Brazilija
Glassia	„Kamada“ (Izraelis)	
Alfalastin	LFB (Prancūzija)	Prancūzija

## Literatūra

- McElvaney NG. Diagnosing  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: how to improve the current algorithm. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 52–57.
- Chorostowska-Wynimko J. Targeted screening programmes in COPD: how to identify individuals with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 40–45.
- Teschler H. Long-term experience in the treatment of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 46–51.
- Brebner JA, Stockley RA. Recent Advances in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency-related lung disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2013; 7: 213–230.
- [http://www.europeansharedtreasure.eu/detail.php?id\\_project\\_base=2011-1-PL1-LEO04-19715](http://www.europeansharedtreasure.eu/detail.php?id_project_base=2011-1-PL1-LEO04-19715).
- Sitkauskienė B, Serapinas D, Blanco I, et al. Screening for alpha1-antitrypsin deficiency in Lithuanian patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 1650–1654.
- 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.