

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Alpha-1 antitrypsin deficiency: epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical manifestation, diagnosis, treatment (literature review)

Gabija Žemgulytė¹, Aistė Šidlauskaitė¹, Miglė Jurgėlėnaitė²

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

² *Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Pulmonology, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Introduction. Alpha-1 antitrypsin (A1AT) is a glycoprotein that protects the body's tissues from damage caused by substances released by the immune system. It's deficiency is one of the most common genetic diseases that is underdiagnosed. The main clinical manifestations of A1AT deficiency involve damage to the lungs, liver and rarely the skin. Lung damage can put people at risk for obstructive pulmonary disease (COPD), while liver damage can be manifested by cholestasis, cirrhosis, and increased risk of hepatocellular carcinoma.

Aim: to review the epidemiology, etiology, pathophysiology, clinic, diagnosis and treatment options of alpha-1 antitrypsin deficiency.

Materials and methods: a literature review was performed using PubMed, Science direct and other databases. Keywords used in the search: alpha-1 antitrypsin; alpha-1 antitrypsin deficiency; AATD; SERPINA1; COPD; hepatic cirrhosis. Articles and clinical case publications up to five years old were selected for analysis. The results are described in terms of etiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment.

Results: approximately 1 in 2,500 people worldwide suffer from alpha-1 antitrypsin deficiency, but most of them are undiagnosed. This genetic disorder can cause damage to the lungs, liver or, less commonly, to the skin.

Conclusions: alpha-1 antitrypsin deficiency remains largely undiagnosed because the clinical symptoms of this pathology are not specific. To confirm the diagnosis, blood levels of alpha-1 antitrypsin protein should be determined. Specific treatment is only available for patients with lung damage.

Keywords: alpha-1 antitrypsin deficiency, COPD, cirrhosis, A1AT diagnosis, A1AT treatment.

Alfa -1 antitripsino stoka: epidemiologija, etiologija, patofiziologija, kliniškas pasireiškimas, diagnostika, gydymas (literatūros apžvalga)

Gabija Žemgulytė¹, Aistė Šidlauskaitė¹, Miglė Jurgelėnaitė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, Pulmonologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas: alfa-1 antitripsinas (A1AT) - tai glikoproteinas, apsaugantis organizmo audinius nuo pažeidimų, kuriuos sukelia imuninės sistemos išskiriamos medžiagos. Jo trūkumas yra viena labiausiai paplitusių genetinių ligų, kuri yra nepakankamai diagnozuojama. Pagrindinės klinikinės A1AT trūkumo išraiškos yra susijusios su plaučių, kepenų ir retai odos - pažeidimu. Plaučių pažeidimas gali pasireikšti lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), o kepenų - cholestaze, kepenų ciroze, padidėjusia hepatoceliulinės karcinomos rizika.

Tyrimo tikslas: apžvelgti alfa-1 antitripsino stokos epidemiologiją, etiologiją, patofiziologiją, kliniką, diagnostiką ir gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai: literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed, Science direct ir kitas duomenų bazes. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai: alpha-1 antitrypsin; alpha-1 antitrypsin deficiency; AATD; SERPINA1; COPD; hepatic cirrhosis. Analizei atrinkti ne senesni nei penkerių metų straipsniai ir klinikinių atvejų publikacijos. Rezultatai aprašyti išskiriant etiologijos, patofiziologijos, klinikinio pasireiškimo, diagnostikos bei gydymo dalis.

Rezultatai: pasaulyje alfa-1 antitripsino trūkumu serga maždaug 1 iš 2500 žmonių, tačiau dauguma jų yra nediagnozuojami. Dėl šio genetinio sutrikimo gali išsivystyti plaučių, kepenų ar rečiau odos pažeidimas.

Išvados: alfa-1 antitripsino stoka dažniausiai lieka nediagnozuota, kadangi šios patologijos kliniškiniai simptomai nėra specifiniai. Diagnostikos patvirtinimui reikia nustatyti alfa-1 antitripsino baltymo kiekį kraujyje. Specifinis gydymas yra taikomas tik pacientams su plaučių pažeidimu.

Raktažodžiai: alfa-1 antitripsino stoka, LOPL, kepenų cirozė, A1AT diagnostika, A1AT gydymas

1. Įvadas

Alfa-1 antitripsino (A1AT) trūkumas yra autosominis kodominantinis paveldimas sutrikimas, kuriam būdingas mažas alfa-1 antitripsino kiekis serume [1]. Tai viena labiausiai paplitusių genetinių ligų [2]. Pirmą kartą ligą 1963 metais aprašė Carl-Bertil Laurell ir Sten Eriksson, kurie tyrė sąsają tarp A1AT ir plaučių emfizemos išsivystymo jauname amžiuje [3]. Tolesni tyrimai įrodė, kad būklė lemia ankstyvą lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) atsiradimą bei vaikų ir suaugusiųjų kepenų cirozę. Taip pat galima teigti, kad turi įtakos neutrofilinio panikulito, sisteminio vaskulito ir kitų uždegiminių, autoimuninių, navikinių ligų atsiradimui [4]. Nepaisant paplitimo, visame pasaulyje alfa-1 antitripsino trūkumas yra nepakankamai diagnozuojamas ir pacientai nesulaukia specifinio gydymo [5].

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed, Science direct ir kitas duomenų bazes. paieškoms metu naudoti raktiniai žodžiai: alpha-1 antitripsin; alpha-1 antitripsin deficiency; AATD; SERPINA1; COPD; hepatic cirrhosis. Analizei atrinkti ne senesni nei penkerių metų straipsniai ir klinikinių atvejų publikacijos. Rezultatai aprašyti išskiriant etiologijos, patofiziologijos, klinikinio pasireiškimo, diagnostikos bei gydymo dalis.

3. Rezultatai

3.1 Epidemiologija

Kadangi A1AT stoka yra nepakankamai diagnozuojama, ligos epidemiologija nėra iki galo

aiški [6]. Apskaičiuota, kad pasaulyje A1AT stoka serga maždaug 1 iš 2500 žmonių. Šis sutrikimas aptinkamas visose etninėse grupėse, tačiau dažniausiai pasitaiko europiečių kilmės baltodžiams [2]. Atlikti tyrimai įvairiuose Europos regionuose parodė, kad Z genas yra labiausiai paplitęs pietų Skandinavijoje [6]. Manoma, kad visame pasaulyje daugiau nei 3 mln. žmonių gali sirgti sunkia ligos forma [7]. Vis dėlto norint atlikti tikslesnę epidemiologinę analizę, reikia tirti visus pacientus sergančius LOPL ir suaugusiųjų astma [6].

3.2 Etiologija

Alfa-1 antitripsinas yra 52 kDa cirkuliuojantis glikoproteinas, serino proteinazių inhibitorius, kurio pagrindinė funkcija - slopinti neutrofilų elastazę ir kitas serino proteazes kraujyje bei audiniuose, ypač plaučiuose [8]. Jis daugiausiai sintetinamas kepenyse, tačiau mažesni jo kiekiai gaminami neutrofiluose, makrofaguose, plaučių alveolėse, žarnyno epitelinėse ląstelėse [9].

A1AT koduoja SERPINA1 genas, esantis 14q32 chromosomoje. Iki šiol literatūroje aprašyta daugiau kaip 120 SERPINA1 mutacijų, iš kurių beveik 40 % sukelia tam tikro tipo A1AT stoką [10]. Dauguma žmonių turi normalų A1AT variantą „M“ (angl. *medium mobility* – vidutinio judrumo), todėl vyraujantis normalus genotipas yra PI*MM, kuris sąlygoja normos ribose esantį cirkuliuojančio baltymo kiekį [11]. Dažniausiai A1AT stokos klinikinė išraiška yra siejama su dviem patogeniniais variantais - Z aleliu (p.Glu342Lys) ir S aleliu (p.Glu264Val), kurie gali būti sujungti į sunkios PI*ZZ arba vidutinės PI*SZ rizikos genotipus [10]. Klinikinėje praktikoje 96%

A1AT stokos atvejų pasireiškia esant homozigotiniam PI*ZZ genotipui, o likę 4% - heterozigotiniam PI*SZ ir retai pasitaikantiems genotipams [12].

3.3. Patofiziologija

3.3.1 Kepenų pažeidimas

Dažniausiai esant kepenų pažeidimui vyrauja PI*ZZ genotipas, tačiau pažeidimo riziką didina ir PI*SZ genotipas [13]. Esant homozigotiniam ZZ A1AT trūkumui, Z variantas kepenyse neteisingai susilanksto, lieka hepatocituose kaip dideli baltymų polimerai, kurie yra nukreipiami į viduląstelinės proteolizės kelius. Dažniausiai jie yra suskaidomi iki aminorūgščių, tačiau pacientams, kuriems pasireiškia kepenų ligos, yra stebimas sumažėjęs skaidymo efektyvumas [14]. Ilgai endoplazminiame tinkle išlikę polimerai sukelia viduląstelinį pažeidimų kaskadą [15]. Jos metu prasideda daugiausiai mutavusio Z baltymo sukauptųjų hepatocitų apoptozė. Siekiant išlaikyti funkcinę kepenų masę, hepatocitai, kuriuose yra mažiau mutavusio Z baltymo, ima daugintis. Laikui bėgant dėl nuolatinio hepatocitų streso, žūties ir atsistatymo yra aktyvuojamos kepenų žvaigždinės ląstelės, vyksta kepenų fibrozė, išsivysto cirozė, hepatoceliulinė karcinoma [13,15].

3.3.2 Plaučių pažeidimas

Polimerų kaupimasis hepatocitų endoplazminiame tinkle lemia cirkuliuojančių baltymų trūkumą, todėl nepakankamai slopinama neutrofilų elastazė [16]. Proteazės ir antiproteazės aktyvumo disbalansas gali sukelti savaime besitęsiantį uždegimo ir kvėpavimo takų pažeidimo ciklą [17]. Vystosi lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL),

stebimos bronhektazės, emfizema. Situaciją dar labiau blogina infekcijos ir cigarečių dūmai [18]. Jų oksidantai veikia cirkuliuojančius mutavusius baltymus ir didina polimerizaciją. Dėl šios priežasties neutrofilų elastazės slopinimas dar labiau sumažėja, o tai lemia ankstesnę ir sunkesnę plaučių ligų atsiradimą [11].

3.4. Klinikinis pasireiškimas

Pagrindinis klinikinis A1AT trūkumo pasireiškimas yra susijęs su plaučių, kepenų ir retai odos - pažeidimu. Plaučių pažeidimas gali pasireikšti lėtine obstrukcine plaučių liga (emfizema ir (arba) bronhektazėmis) dažniausiai vyresniems nei 30 metų asmenims [11]. Taip pat alfa-1 antitripsino deficitas (A1ATD) gali pasireikšti kepenų funkcijos sutrikimu laikotarpyje nuo kūdikystės iki pilnametystės. Su A1ATD susijusi kepenų liga, kuria serga tik nedidelė dalis sergančių vaikų, pasireiškia kaip naujagimių cholestazė. Suaugusiems kepenų cirozė ir fibrozė gali pasireikšti nesant jokių kepenų ligų požymių kūdikystėje ar vaikystėje. Hepatoceliulinės karcinomos rizika taip pat didėja asmenims, sergantiems A1ATD [19]. Didėja ir panikulito rizika, nors ir reta tačiau potencialiai mirtina alfa-1 antitripsino trūkumo apraiška [20].

3.5 Diagnostika

Alfa-1 antitripsino trūkumas nėra pakankamai diagnozuojama būklė. Apskaičiuota, kad daugiau nei 120 000 žmonių Europoje serga sunkia A1ATD forma ir daugiau nei 90 % jų yra nediagnozuoti [21]. Pagrindinė nepakankamo diagnozavimo priežastis yra ta, kad nors tai reta liga, jos klinikiniai požymiai atitinka įprastas ligas (LOPL, lėtinės kepenų ligas) todėl diagnozė dažnai

nepastebima [5]. AATD pirmiausia turi būti įtariama žmonėms, kurie turi plaučių ligų (pvz., emfizemos, LOPL ar astmos) simptomų, ypač kai nėra akivaizdžios priežasties arba liga diagnozuojama jaunesniame amžiuje, ar kai yra nežinomos kilmės kepenų liga. Diagnozei patvirtinti atliekamas kraujo tyrimas, kurio metu kraujyje nustatomas mažas alfa-1 antitripsino baltymo kiekis (atliekant šį matavimą reikėtų kartu vertinti ir C reaktyvųjį baltymą, nes A1AT yra ūmios fazės reagentas, kurio kiekis padidėja infekcijos ar uždegimo metu) bei funkciškai nepakankamas A1AT baltymo variantas, kuris nustatomas naudojant specialų testą, vadinamą izoelektriniu fokusavimu. Taip pat gali būti atliekamas genetinis tyrimas nustatant ligą sukeltantį patogeninį variantą abiejose SERPINA1 geno kopijose [11]. Nustačius diagnozę, rekomenduojama atlikti šeimyninį tyrimą, nes alfa-1 antitripsino trūkumas yra paveldima liga [22].

3.6. Gydymas

Alfa-1 proteinazės inhibitoriaus infuzijos į veną (papildoma terapija) reguliariais intervalais yra specifinis gydymas asmenims, sergantiems A1ATD su plaučių pažeidimu [23]. Šis gydymas yra tiesioginis ir veiksmingiausias būdas padidinti A1AT kiekį plazmoje ir plaučių intersticiniame skystyje [24]. Yra įrodymų, jog toks gydymas sulėtina emfizemos progresavimą bei plaučių funkcijos silpnėjimą [5]. Asmenims, kuriems trūksta A1AT ir kurių kepenų funkcija yra normali, rekomenduojama palaikyti normalų kūno masės indeksą ir vartoti alkoholį neviršijant rekomenduojamų normų. Asmenys, sergantys pažengusia kepenų liga, susijusia su A1AT

trūkumu, turėtų visai nevartoti alkoholio. Šiuo metu nėra patvirtintas joks kitas su A1AT trūkumu susijusios kepenų ligos gydymas, išskyrus kepenų transplantaciją [11]. Duomenų apie kitus alfa-1 antitripsino trūkumo gydymo būdus yra nedaug [25].

4. Išvados

1. Pasaulyje A1AT stoka serga maždaug 1 iš 2500 žmonių, tačiau liga nėra pakankamai diagnozuojama, nes ligos klinikiniai požymiai yra panašūs į LOPL, lėtines kepenų ligas.
2. Diagnozės patvirtinimui reikia iširti alfa-1 antitripsino baltymo kiekį kraujyje. Patvirtinus diagnozę galima atlikti izoelektrinio fokusavimo testą, genetinį SERPINA1 tyrimą.
3. Specifinis gydymas alfa-1 proteinazės inhibitoriaus infuzijomis į veną yra skiriama tik pacientams su plaučių pažeidimu. Šiuo metu specifinio gydymo pacientams su kepenų pažeidimu nėra.

Literatūros šaltiniai

1. Belmonte I, Nuñez A, Barrecheguren M, Esquinas C, Pons M, López-Martínez R et al. Trends in Diagnosis of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Between 2015 and 2019 in a Reference Laboratory. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;Volume 15:2421-2431.
2. Hazari Y, Bashir A, Habib M, Bashir S, Habib H, Qasim M et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;773:14-25.
3. Foray N, Stone T, White P. Alpha-1-antitrypsin Disease, Treatment and Role for Lung Volume Reduction Surgery. *Thorac Surg Clin.* 2021;31(2):139-160.
4. Blanco I, Bueno P, Diego I, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Esquinas C et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;Volume 12:561-569.
5. Brantly M, Campos M, Davis A, D'Armiento J, Goodman K, Hanna K et al. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: the past, present and future. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1).
6. A. Perciaccante, P. Charlier, C. Negri, A. Coralli, O. Appenzeller & R. Bianucci (2018) Lessons from the Past: Some Histories of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Before Its Discovery, *COPD: J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 15:1,1-3
7. Cortes-Lopez R, Barjaktarevic I. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: a Rare Disease? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Sep 12;20(11):71.
8. Blanco I. Blanco's Overview of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: History, Biology, Pathophysiology, Related Diseases, Diagnosis, and Treatment. 1st ed. Barcelona, Spain: Elsevier Inc.; 2017.
9. Loyola M, Reis T, Oliveira G, Fonseca Palmeira J, Argañaraz G, Argañaraz E. Alpha-1-antitrypsin : A possible host protective factor against Covid-19. *Rev Med Virol.* 2020;31(2).
10. Seixas S, Marques P. Known Mutations at the Cause of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency an Updated Overview of SERPINA1 Variation Spectrum. *Appl Clin Genet.* 2021;Volume 14:173-194.
11. Strnad P, McElvaney N, Lomas D. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1443-1455.
12. Blanco I, Bueno P, Diego I, Pérez-Holanda S, Lara B, Casas-Maldonado F et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*SZ genotype: estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;Volume 12:1683-1694.
13. Patel D, McAllister S, Teckman J. Alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:23-23.
14. Patel D, Teckman J. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):643-655.
15. Teckman J, Blomenkamp K. Pathophysiology of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease. *Methods Mol Biol.* 2017;;1-8.
16. Pini L, Paoletti G, Heffler E, Tantucci C, Puggioni F. Alpha-1-antitrypsin deficiency and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;21(1):46-51.

17. Ferrarotti I, Ottaviani S, De Silvestri A, Corsico A. Update on α 1-antitrypsin deficiency. *Breathe (Sheff)*. 2018;14(2):e17-e24.
18. Patrucco F, Venezia L, Gavelli F, Pellicano R, Solidoro P. Alpha1-antitrypsin deficiency: what's new after European Respiratory Society Statement. *Panminerva Med*. 2018;60(3).
19. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 2006 Oct 27 [updated 2020 May 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW et al. GeneRev; 1993–2022: 20301692.
20. Franciosi AN, Ralph J, O'Farrell NJ, Buckley C, Gulmann C, O'Kane M et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan 29:S0190-9622(21)00232-2.
21. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):114.
22. Santos G, Turner AM. Alpha-1 antitrypsin deficiency: an update on clinical aspects of diagnosis and management. *Fac Rev*. 2020;9:1.
23. Campos M, Lascano J. Therapeutics: Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy. *Methods Mol Biol*. 2017;1639:249-262.
24. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017 Nov 30;50(5):1700610.
25. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 May 2;12:1295-1308.