

**STANDARD PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU PACIENTŮ S CHOPN S PROKÁZANOU DEFICIENCÍ ALFA-1  
ANTITRYPSINU (AATD) [KAP. 1.3] Sekce pro bronchiální obstrukce ČPFS**

Autor: MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.

## 1.3 CHOPN S PROKÁZANOU DEFICIENCÍ $\alpha_1$ -ANTITRYPSINU

Jan Chlumský

### 1.3.1 Úvod

- Deficience  $\alpha_1$ -antitrypsinu (AATD) je dědičnou poruchou, poprvé popsanou v roce 1963, která vzniká důsledkem vrozených defektů alel AAT genu, lokalizovaného na chromozomovém segmentu 14q31-32.3 [10]. Nejčastější deficientní alelou je PI\*Z, která v homozygotní kombinaci (PI\*ZZ) vede k nízké sérové koncentraci A1AT, obvykle pod 0,5 g/l (< 11 mmol).
- Panacelní plicní emfyzém je nejčastějším klinickým korelátem a nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s AAT deficiencí. Druhou nejčastější komplikací je postižení jater, které se obvykle v dětství projevuje cholestázou se spontánním ústupem v období dospívání. V posledních letech však bylo prokázáno, že cirhóza jater a karcinom jater se mohou vyskytovat až u 30–40 % dospělých nad 50 let [17].
- Alfa-1-antitrypsin (AAT, A1AT) je inhibitorem proteáz, jehož sérová koncentrace se pohybuje mezi 1,2 a 2 g/l. Jeho hlavním úkolem je inhibovat neutrofilní elastázu, enzym, který degraduje elastin, bazální membránu a další součásti extracelulární matrix.
- AAT patří mezi serinové inhibitory proteáz a v největší míře je syntetizován v hepa-tocytech. Varianta Z molekuly AAT, nejčastěji spojená s plicním postižením, je charakterizována normální tvorbou a velmi sníženou sekrecí AAT do cirkulace (cca 15 %). V hepatocytech je blokováno 85 % syntetizovaného A1AT, v jejichž cytoplasmě (endoplasmatickém retikulu) jsou patrné obrovské PAS pozitivní inkluze [1].
- Izoelektrickými testy (isoelectric focusing) bylo dosud identifikováno kolem 100 genetických variant AAT. Alely byly označeny podle rychlosti, se kterou se molekuly proteinů (varianty AAT) pohybují podle izoelektrického pH gradientu (Z je nejpomalejší). Normální fenotyp je PI\*MM, který se vyskytuje u 94–96 % kavkazské populace [16].

### 1.3.2 Epidemiologie

- Vzhledem k nízké frekvenci výskytu fenotypu PI\*ZZ v běžné populaci je obtížné získat relevantní prevalence data. Celosvětově existuje značná variabilita prevalence AAT deficience. Normální fenotyp PI alel (PI\*MM) se vyskytuje u 94–96 % kavkazské populace, přičemž heterozygotů (PI\*MZ) jsou přibližně 2–3 %. Deficit AAT byl prokázán i na Dálném Východě a v Africe, ale jeho výskyt byl vzácný [5].
- V minulosti bylo provedeno několik screeningových studií u novorozenců (za jedno- až dvouleté období) a byla zjištěna četnost výskytu fenotypu PI\*ZZ od 1 : 1 600 novorozenců (Švédsko) po 1 : 5097 (Oregon, USA). Z epidemiologických studií vyplývá, že se prevalence fenotypu PI\*ZZ mezi evropskými zeměmi značně liší [2], je vyšší na severovýchodě a pohybuje se od 0,0 % (Island) do 4,5 % (Litva) [6]. Pro Českou republiku žádná data neexistují.
- Výskyt genu pro S alelu je naproti tomu nejvyšší na Pyrenejském poloostrově (Portugalsko 18,5 %).
- Výskyt AAT deficience mezi pacienty s CHOPN je značně variabilní a pro PI\*ZZ se pohybuje mezi 1 a 4,5 %, výskyt heterozygotů PI\*MZ může dosahovat až 17,8 %.

### 1.3.3 Mechanismus onemocnění plic

- Vzniku emfyzému plic při AATD je připisována řada mechanismů. Nejčastěji zmiňovaným je nepoměr proteázové-antiproteázové aktivity, která vede k vysoké produkci neutrofilní elastázy a nekontrolované proteolytické aktivitě [9]. Mimoto je však do plic pacientů s AATD přitahováno velké množství neutrofilních leukocytů, které potencují zánětlivé změny na úrovni acinů. Největší odpovědnost v tomto případě nese zvýšená produkce leukotrienu B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), neutrofilního peptidu (HNP) a interleukinu 8 (IL-8) alveolárními makrofágy. Tyto mediátory jsou jen zčásti ovlivněny suplementační terapií.
- Dalším faktorem, který je odpovědný za chemotaxi neutrofilních leukocytů do plicního intersticia, jsou AAT polymery typu Z; vedou rovněž k jejich aktivaci a zvýšené tvorbě neutrofilní myeloperoxidázy. Tento děj však zůstává substituční terapií neovlivněn. Zajímavé je zjištění, že kouření cigaret může vést k polymeraci AAT typu Z v plicích.
- Dalším mechanismem je biomechanické poškození plicních sklípků jejich cyklickým napínáním při dýchání [16].

### 1.3.4 Klinický význam a diagnostika

- Deficience  $\alpha_1$ -antitrypsinu (AATD) predisponuje ke vzniku řady onemocnění, nejčastěji plicního emfyzému, případně bronchiektazií, chronické hepatitidy, cirhóze jater, hepatocelulárnímu karcinomu, panikulitidě a c-ANCA asociované vaskulitidě.
- Souvislost s ostatními onemocněními (celiakie, kolorektální karcinom, pankreatitida, aneurysmata mozkových a břišních tepen apod.) není dostatečně prozkoumána [1].
- Plicní emfyzém se typicky objevuje v mladším věku (4. dekáda), je panacinárního typu a disproportionálně postihuje bazální partie plic (na rozdíl od běžného emfyzému kuřáků). Klinické obtíže však nejsou pro diagnózu AATD specifické a pacienti zůstávají často nediodagnostikováni nebo je jim připisována diagnóza jiná (např. asthma bronchiale). To je přičítáno přinejmenším částečné reverzibilitě bronchiální obstrukce po aplikaci bronchodilatancia [3], která se vyskytuje až u 60 % pacientů. Na skiagramu hrudníku je nález odpovídající bazální predilekci emfyzému jen u přibližně pětiny pacientů. Při vyšetření výpočetní tomografií má dokonce jedna třetina pacientů apikální predilekci emfyzému [16].
- Důkazy pro spojení AATD s bronchiektaziemi jsou smíšené, v americkém NHLBI registru byla zaznamenána pouze u 2 % pacientů. Průkaz je však evidentně vázán na četnost použití CT s vysokou rozlišovací schopností (HRCT), kdy průkaz bronchiektazií může dosáhnout až 95 % [13].
- Postižení jater u AATD je vázáno na fenotypy charakterizované polymerací (Z, M<sub>malton</sub>, S<sub>iiyama</sub>); například u nulové varianty není možné. Jeho výskyt je málo prozkoumán. Z různých studií lze vyvodit, že laboratorní abnormalitu (elevace transamináz) lze detekovat u 12–18 % pacientů fenotypu PI\*ZZ. Riziko vývoje cirhózy může u těchto pacientů dosahovat 30–50 % [1].
- Spojení AATD s panikulitidou je velmi vzácné, odhaduje se na 1 : 1 000 pacientů s AATD. Panikulitida je charakterizována bolestivými a secernujícími noduly, které někdy nekrotizují, v 1/3 případů se objevují v místech mechanického poranění kůže.
- Spojení AATD s ostatními nemocemi je mnohem méně průkazné a zřejmě klinicky nevýznamné [16].

## DIAGNOSTIKA

Podle dostupných údajů je patrné, že diagnostika AAT deficiencie je nedostatečná. Pátrání po AAT deficienci by mělo být provedeno u následujících skupin pacientů:

1. chronická obstrukční plicní nemoc s převahou emfyzému u pacientů mladších 65 let věku

2. chronická obstrukční plicní nemoc s převahou emfyzému u pacientů bez expozice rizikovým faktorům (kuřácká anamnéza < 20 balíčkoroků)
3. chronická obstrukční plicní nemoc s převahou emfyzému s predilekcí v oblasti dolních laloků plic
4. bronchiectazie nezjištěné etiologie (při vyloučení cystické fibrózy, primární ciliární dyskineze, dysgamaglobulinemie apod.)
5. jinak neobjasněné jaterní onemocnění
6. nekrotizující panikulitida
7. rodinná anamnéza kteréhokoliv onemocnění uvedeného výše

## SCREENING

- Screening pacientů se provádí měřením hladiny AAT v krvi; je-li hladina nižší než 1,0 g/l, je indikována fenotypizace (izoelektricky) či genotypizace (amplifikační DNA metody) [11]. Měření hladiny AAT v krvi je všeobecně dostupné biochemické vyšetření, a proto je může indikovat jakýkoliv lékař.
- Je-li zjištěna hladina AAT v rozmezí 0,5–1,0 g/l, je doporučena konzultace pacienta v centru pro AATD. Je-li změřena hladina AAT pod 0,5 g/l, pacient by měl být odeslán do centra pro AATD ke zvážení suplementační terapie.

### 1.3.5 Přirozený průběh CHOPN na podkladě AATD

- Pacienti s CHOPN na podkladě AATD mají akcelerovaný pokles FEV<sub>1</sub> v čase, který je obvykle rychlejší než u pacientů s obvyklou CHOPN, a dosahuje až 300 ml/rok. Rychlejší pokles je predikovatelný kouřením, mužským pohlavím, bronchiální hyper-reaktivitou, příznaky chronické bronchitidy, mladším věkem a hodnotami FEV<sub>1</sub> mezi 35 a 79 % normy [3, 7].
- Nejčastější příčinou úmrtí je respirační selhání (45–72 % případů), následované jaterní cirhózou (10–13 % případů) [4]. U nekuřáků fenotypu PI\*ZZ je tento poměr více nakloněn k jaterní cirhóze (45 : 28 % případů) [16, 17].
- V NHLBI registru byly identifikovány následující faktory, které byly spojeny s vyšším rizikem úmrtí pacientů: vyšší věk, nižší vzdělání, nižší FEV<sub>1</sub> (% normy), stav po transplantaci plic a nepodávání substituční terapie. Pacienti fenotypu PI\*ZZ s normálními plicními funkcemi a heterozygotní pacienti mají prognózu srovnatelnou se zdravou populací, pakliže nikdy nekouřili [17].

### 1.3.6 Terapie pacientů s CHOPN na podkladě AATD

- Pacienti s CHOPN na podkladě AATD by měli být léčeni stejně jako pacienti s obvyklou CHOPN. Léčba by měla zahrnovat všechny modalities, včetně intervence k zanechání kouření, vakcinaci, farmakoterapii (zejména bronchodilatační léčba), DDOT u chronicky hypoxemických pacientů (podle platného doporučení) a nefarmakologické postupy s důrazem na program ambulantní plicní rehabilitace.
- Vzhledem k tomu, že jde většinou o pacienty středního věku, jsou po dosažení indikačních kritérií obvykle zařazeni k transplantaci plic.
- Jedinou výjimkou jsou chirurgické volum-redukční operace plic (LVRS), které mají u této skupiny pacientů velmi malý a krátkodobý efekt a mohou prognózu pacientů s AATD dokonce zhoršit [1]. Na základě dostupných dat se nelze domnívat, že by bronchoskopické LVRS měly mít lepší efekt než chirurgické LVRS. Exacerbace onemocnění se léčí shodně, bez ohledu na AATD [16].

### 1.3.7 Specifická léčba pacientů s CHOPN na podkladě AATD

- Specifickou léčbou se rozumí pravidelné podávání purifikovaného AAT vyrobeného z lidské plasmy a doposud je určeno pouze pro pacienty s CHOPN na podkladě AATD. Suplementační podávání AAT vede ke zvýšení jeho plasmatické hladiny a zvýšení koncentrace AAT v plicní tkáni.
- Z klinického pohledu vedlo podávání AAT pacientům s CHOPN na podkladě AATD podle nekontrolovaných observačních studií ke zpomalení rychlosti poklesu FEV<sub>1</sub> a snížení mortality [18, 19]. Největší efekt byl prokazován u pacientů se středně těžkým stupněm obstrukční ventilační poruchy s FEV<sub>1</sub> v rozmezí mezi 30 a 60 % náležitých hodnot. Podávání AAT pacientům s FEV<sub>1</sub> < 30 % poskytuje menší prospěch [18].
- V některých studiích byl prokázán i příznivý efekt na snížení počtu exacerbací.
- Teprve nedávno byly publikovány výsledky dvou randomizovaných, dvojitě slepých studií, které prokázaly zpomalení změn denzity plicní tkáně zjišťované pomocí CT plic. V těchto studiích nebyly potvrzeny výsledky dříve publikovaných observačních studií, zřejmě z důvodu nedostatečného počtu zařazených pacientů [15].
- Dosud neexistuje dostatek důkazů podporujících podávání AAT u pacientů s CHOPN na podkladě AAT deficience, kteří podstoupili transplantaci plic, a proto není doporučováno.
- K substituční léčbě jsou indikováni pacienti s CHOPN na podkladě AATD [1, 16], kteří:
  - ~ mají FEV<sub>1</sub> v rozmezí 30–60 % normy
  - ~ mají hladinu AAT pod 0,5 g/l
  - ~ jsou nekuřáky (s objektivní verifikací)
- Substituční léčba je v České republice dostupná od roku 2007. Jde o velmi nákladnou léčbu, její cena se u průměrného pacienta pohybuje okolo 2 mil. Kč/rok, a proto podléhá přísné regulaci. Je podávána jen ve zdravotnických centrech k tomu určených.

#### DŮLEŽITÉ

- » V době vydání tohoto doporučení existuje jediné centrum v ČR na -Pneumologické klinice 1. LF UK v Thomayerově nemocnici v Praze.

- Léčbu lze podat buď v rámci domluvených limitů na centrovou léčbu, nebo případně po schválení příslušnou zdravotní pojišťovnou. Někteří výrobci doporučují před zahájením podávání AAT provést (pře)očkování pacienta proti hepatitidě typu A a B.
- AAT je obvykle dodáván v podobě prášku pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem a podává se v pomalé i.v. infuzi v pravidelných intervalech tak, aby jeho hladina neklesla pod úroveň, která je všeobecně považována za protektivní. Tato hranice byla stanovena na 0,5 g/l. Je proto logické, že pacienty se spontánní hladinou AAT nad 0,5 g/l považujeme za přirozeně chráněné a substituční léčba u nich není indikována.
- Standardním intervalem k podávání suplementační terapie je jeden týden v dávce 60 mg AAT/kg hmotnosti pacienta. Podle NHLBI registru byla doporučována i varianta podávání 250 mg AAT/kg hmotnosti v intervalu jednou za měsíc [18], ale podle nedávné studie nebylo dosaženo udržení požadované protektivní hladiny AAT v krvi u většiny pacientů. Za možnou variantu lze akceptovat podávání AAT v dávce 120 mg/kg hmotnosti jednou za 14 dnů [14].
- V každém případě je nutné kontrolovat hladiny AAT těsně před druhou aplikací a pak jednou za 3 měsíce (těsně před následujícím podáním substituční dávky AAT).

### 1.3.8 Sledování pacientů s CHOPN na podkladě AATD (povinné pro pacienty na substituční terapii)

- Podávání suplementační terapie vyžaduje pečlivé sledování pacientů v pravidelných intervalech. Klinické sledování je stejné jako u pacientů s obvyklou CHOPN: klinická kontrola, fyzikální vyšetření, včetně měření SpO<sub>2</sub> (případně krevních plynů při hodnotě SpO<sub>2</sub> pod 92 %), hodnocení příznaků podle dotazníku CAT a stupnice mMRC, spirometrie s odstupem každých 3 měsíců.
- Vstupně a každý následující rok je provedeno měření nepřímo měřitelných plicních objemů a kapacit bodypletysmograficky a měření transferfaktoru plic pro oxid uhelnatý (TL<sub>CO</sub>).
- Vstupně a jednou za dva roky pacienti podstupují zátěžová vyšetření (optimálně pomocí spiroergometrie s měřením mechanické limitace ventilace a efektivity ventilace) a CT vyšetření hrudníku s kvalitativním hodnocením denzity plicní tkáně pomocí speciálního softwaru.
- Vstupně a následně každé dva roky se provádějí kontroly krevního obrazu, jaterních transamináz a sonografie epigastria, případně další vyšetření podle klinické potřeby.
- Efekt léčby se hodnotí primárně podle změny denzity plicní tkáně [8, 12, 15] a symptomů (CAT, mMRC), dále pak podle parametrů funkce plic, včetně tolerance fyzické zátěže.

#### DŮLEŽITÉ

- » Pacient s fenotypem PI\*ZZ s normálními plicními funkcemi a heterozygotní pacienti (pakliže jsou nekuřáky) jsou sledováni alespoň v pětiletých intervalech. Jsou u nich prováděna stejná vyšetření, jak uvedeno výše, s výjimkou CT vyšetření plic.

### KONTAKT NA CENTRUM PRO PACIENTY S CHOPN NA PODKLADĚ AATD

MUDr. Jan Chlumský, Ph.D., Centrum pro dospělé pacienty s CHOPN na podkladě deficitu AAT, Pneumologická klinika 1. LF UK, Tho-maye-rova nemocnice, Praha, e-mail: jan.chlumsky@ftn.cz.

#### LITERATURA

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. 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(7):818–900.
2. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E et al. Estimated numbers and prevalence of PI\*S and PI\*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J.* 2006;27(1):77–84.
3. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM et al. Rate of progression of lung function impairment in {alpha}1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1338–44.
4. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ et al. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003;58(12):1020–6.
5. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Estimated numbers and prevalence of PI\*S and PI\*Z deficiency alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in Asia. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1091–9.
6. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of alpha 1-antitrypsin deficiency alleles PI\*S and PI\*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI\*MS, PI\*MZ, PI\*SS, PI\*SZ, and PI\*ZZ: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6(5):277–95.
7. DeMeo DL, Sandhaus RA, Barker AF et al. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2007;62(9):805–12.
8. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1345–53.
9. Gooptu B, Ekeowa UI, Lomas DA. Mechanisms of emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: molecular and

- cellular insights. *Eur Respir J*. 2009;34(2):475–88.
10. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R et al. The discovery of  $\alpha$ 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med*. 2011;105(8):1129–39.
  11. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35(5):960–8.
  12. Parr DG, Stoel BC, Stolk J et al. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2006;61(6):485–90.
  13. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1215–21.
  14. Soy D, de la Roza C, Lara B et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax*. 2006;61(12):1059–64.
  15. Stockley R, Parr D, Piitulainen E et al. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res*. 2010;11(1):136.
  16. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):246–59.
  17. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA et al. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 2008;63(12):1091–5.
  18. [No authors listed] Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):49–59.
  19. Wencker M, Banik N, Buhl R et al. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J*. 1998;11(2):428–33.