

Wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny – błędne poglądy na ważny problem kliniczny

Alpha1-antitrypsin deficiency – misconceptions about an important clinical problem

PAWEŁ JAN KUCA^{E, F}, JOANNA CHOROSTOWSKA-WYNIMKO^{E, F}

Institut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny (ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*, AATD) jest jednym z najczęstszych zaburzeń genetycznych, rozpoznawanym rzadko pomimo szerokiego spektrum manifestacji klinicznej (przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli, astma oskrzelowa, marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zapalenie tkanki podskórnej itd.). Tymczasem od kilku lat działa w Polsce program bezpłatnych badań diagnostycznych w kierunku AATD dla chorych z przewlekłymi schorzeniami obturacyjnymi układu oddechowego, opracowano i wprowadzono do praktyki klinicznej polskie zalecenia dotyczące tego deficytu, powstał krajowy rejestr chorych. Pomimo to wśród lekarzy funkcjonuje wiele mitów na temat AATD. Celem artykułu jest skonfrontowanie najczęstszych z nich z faktami i wiedzą medyczną. Omówiono sześć najpowszechniejszych, które sformułowano w postaci sześciu punktów: 1) AATD jest rzadkim schorzeniem i nie istnieje w Polsce, 2) diagnostyka AATD jest skomplikowana i bardzo kosztowna, 3) ustalenie rozpoznania AATD nie ma żadnego wpływu na postępowanie z chorym, obarczonym tym zaburzeniem, 4) diagnostyka AATD może skutkować problemami psychologicznymi i stygmatyzacją genetyczną, 5) rozpoznanie AATD oznacza nieuchronny rozwój ciężkiej rozedmy w młodym wieku, 6) dysponujemy wieloma możliwościami leczenia suplementacyjnego AATD. Unikanie błędnych poglądów na temat tego ważnego problemu klinicznego może pozwolić na bardziej skuteczne diagnozowanie chorych w kierunku AATD, na wychwycenie większej liczby pacjentów obarczonych tym schorzeniem oraz na odpowiednio wczesne wdrożenie adekwatnego leczenia, takiego jak walka z paleniem tytoniu lub leczenie substytucyjne AATD.

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc, niedobór α -1 antytrypsyny, diagnostyka molekularna, leczenie suplementacyjne.

Summary Alpha1-antitrypsin deficiency (AATD) is a common and underdiagnosed genetic disease with a broad spectrum of clinical manifestations (chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectases, cirrhosis, hepatoma, panniculitis etc). For 50 years our knowledge about specific augmentation therapy has been evolving and international and local standards for diagnosis of AATD were established. The goal of the present paper is to articulate certain misconceptions about the management of patients with this conditions. The authors propose six most frequent myths about AATD and offer corrective responses for general practitioners. The myths affects following problems: 1) AATD is a very rare condition, 2) the diagnosis of AATD is difficult and expensive, 3) there is no influence of AATD diagnosis for clinical management of the patients, 4) the diagnosis of AATD may cause some psychological problems, 5) AATD means severe emphysema in young adults only, 6) there are many forms of augmentation therapy for AATD patients. Avoiding misunderstanding about AATD is important for detection affected individuals and introducing optimal interventions such as smoking cessation and augmentation therapy. AATD testing should be a routine procedure in the diagnostic evaluation of all COPD subjects and patients with an early onset of pulmonary emphysema or liver disease of unknown causes. Early detection of lung or liver disease in patients with AATD plays a pivotal role in slowing down the progression of the disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, α -1 antitrypsin deficiency, molecular diagnosis, augmentation therapy.

Fam Med Prim Care Rev 2015; 17(3): 237–242

Wstęp

Przewlekłe choroby układu oddechowego przebiegające z obturacją stanowią jeden z najważniejszych problemów epidemiologicznych i klinicznych współczesnej pneumologii. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest najbardziej powszechnym przewlekłym schorzeniem układu oddechowego w populacji polskiej, a także czwartą pod względem częstości przyczyną zgonu, po chorobach układu krążenia, nowotworach i wypadkach.

Jedynym znanym, uwarunkowanym genetycznie czynnikiem ryzyka POChP, jest wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny (ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*, AATD).

W myśl aktualnie obowiązującej wiedzy białko alfa-1 antytrypsyny (ang. *alpha-1 antitrypsin*, AAT) jest zasadniczym elementem warunkującym zachowanie równowagi proteazowo-antyproteazowej w płucach, a jego niedobór prowadzi do zaburzeń kluczowych w patogenezie POChP, a zwłaszcza rozedmy płuc.

Standardy postępowania z chorymi na POChP są ogólnie znane i powszechnie stosowane. W Polsce rekomendacje stanowią cyklicznie aktualizowany dokument przygotowany przez grono ekspertów Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) [1]. Istotnym uzupełnieniem tych zaleceń są „Zasady postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny”.



ny”, również opracowane pod auspicjami PTChP w formie dokumentu, przydatnego w pracy lekarzy rodzinnych, internistów i pulmonologów, ale także pediatrów, zajmujących się dziećmi z problemami hepatologicznymi [2].

Ocenia się, że u ponad 80% chorych bezpośrednią przyczyną rozwoju POChP jest palenie tytoniu. Wpływ innych czynników, takich jak palenie bierne, częste infekcje dolnych dróg oddechowych we wczesnym dzieciństwie, zapylenie i zadywienie środowiska pracy i życia, infekcje wirusowe układu oddechowego w wieku dorosłym, jest trudny do zbadania i w niewielkim stopniu podlega działaniom profilaktycznym. Wyjątek stanowi jedynie POChP rozwijająca się u osób z wrodzonym AATD. Deficyt ten jest nie tylko stosunkowo łatwy do zdiagnozowania, ale możliwa jest także wczesna profilaktyka nasilonych procesów destrukcyjnych, zachodzących w układzie oddechowym tych chorych.

AATD jest jednym z najczęstszych zaburzeń genetycznych występujących u rasy białej. Od pierwszego opisu związku między obniżonym stężeniem AAT a rozedmą płuc, dokonanej przez Laurella i Erikssona, upłynęło ponad 50 lat. W tym czasie dokonał się olbrzymi postęp w rozumieniu podłoża molekularnego patomechanizmu tego schorzenia. Z inicjatywy Światowej Organizacji Zdrowia opracowano międzynarodowe standardy dotyczące zasad postępowania diagnostycznego i terapeutycznego oraz utworzono krajowe i międzynarodowe rejestry chorych na AATD [3]. Upowszechniono metody diagnostyki AATD w oparciu o badanie kilku kropli krwi, przesyłanych do laboratoriów na specjalnej bibule. W części krajów Europy wprowadzono tzw. leczenie suplementacyjne. Nadal jednak w środowisku medycznym, w tym również w Polsce, pokutuje wiele błędnych poglądów, które usprawiedliwiają postawę nihilizmu diagnostycznego i terapeutycznego, szczególnie w dziedzinie patologii płuc, uwarunkowanej AATD [4]. Poniżej przedstawiono najczęstsze spośród tych opinii, dokonując ich korekty w oparciu o wiarygodne badania kliniczne ostatnich lat, dostępne piśmiennictwo i zasady medycyny opartej na faktach.

Mit 1

Niedobór alfa-1 antytrypsyny występuje bardzo rzadko, zaś w Polsce nie występuje w ogóle

Wśród lekarzy praktyków ugruntowało się przekonanie, że AATD jest bardzo rzadkim schorzeniem, w związku z czym prawdopodobieństwo spotkania chorego z takim niedoborem przez lekarza ogólnie praktykującego jest znikome. Tymczasem AATD jest jedną z najczęstszych wrodzonych chorób w Europie i wśród rasy białej. Występowanie klasycznej formy AATD (fenotyp deficytowy Pi^{ZZ}) szacowane jest na od 1/1500 do 1/3500 żywych urodzeń w większości populacji [5].

W 2002 r. opublikowano dane z 58 państw (373 badania kohortowe), gdzie oszacowano łączną liczbę pacjentów z AATD, uwzględniając najczęstsze fenotypy Pi^{ZZ} , Pi^{SZ} oraz Pi^{SS} na 3, 4 miliony [6]. Wyższa jest częstość występowania allelu Z w krajach Europy Północnej i Zachodniej. Szacuje się ją średnio na 14/1000, co określa występowanie fenotypu Pi^{ZZ} na 1/5000 osób. W 2006 r. ukazało się opracowanie 68 wyselekcjonowanych badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w 21 europejskich krajach, łącznie w grupie 75 390 osób [7]. Na ich podstawie średnią częstość występowania fenotypu Pi^{ZZ} w populacji europejskiej oceniono na 1/4727. W grupie krajów o największej liczbie osób z ciężkim niedoborem homozygot Pi^{ZZ} (5000–15 000) znalazły się: Włochy, Hiszpania, Niemcy, Francja, Wielka Brytania, Łotwa, Szwecja i Dania. Mniejszą liczbę osób z fenotypem Pi^{ZZ} (1000–2000) odnotowano w: Belgii, Portugalii, Serbii, Rosji, Niderlandach, Norwegii i Austrii. W każdym z pozostałych europejskich państw, biorących udział w ba-

daniu, liczbę homozygot oszacowano na poniżej 1000. Niestety dane dotyczące Polski zawarte w tej publikacji wydają się mało wiarygodne, gdyż oszacowano je na podstawie skąpych danych z lat 70. i 90. ubiegłego stulecia, przeprowadzonych w ograniczonych liczebnie populacjach, niekiedy z użyciem przestarzałych już technik.

Według ostatnich badań, wykorzystujących nowoczesne i czułe metody genetyczne, szacowana liczba osób chorych w Polsce z wrodzonym deficytem AAT jest znacznie wyższa. Wyniki oznaczeń wykonanych w grupie 789 osób z Krakowa wskazują na częstość występowania allelu Pi^S – 14,5/1000, zaś allelu Z – 10,9/1000. Pozwala to oszacować częstość fenotypu Pi^{ZZ} na 1/9110 osób. Skoro zatem polska populacja liczy 38 milionów, to należy oczekiwać około 4189 osób z tym właśnie fenotypem ciężkiego AATD [8].

Dla porównania dane dotyczące częstości występowania AATD u polskich dzieci pochodzą przede wszystkim z badania opublikowanego w 1995 r. [9]. Analizą objęto wówczas 741 noworodków z trzech regionów kraju, u których oznaczano fenotyp AAT metodą ogniskowania izoelektrycznego w żelu poliakrylamidowym. Uzyskane wyniki wskazywały na rzadsze występowanie wariantów deficytowych u dzieci niż we wspomnianej populacji osób dorosłych – allel S występował z częstością 9,4/1000, a allel Z z częstością 6,7/1000 osób. Z oczywistych powodów nie jest możliwe, aby częstość występowania wrodzonego niedoboru wśród dzieci i dorosłych była istotnie różna, należy więc domniemywać, że istotne znaczenie dla powstania tych rozbieżności miała również relatywnie mała liczebność grup w obu badaniach.

Ostatnio przeprowadzono badania częstości występowania głównych alleli niedoborowych w badaniu przesiewowym populacji 5000 noworodków z Mazowsza. Wstępne wyniki pochodzące z grupy 658 dzieci wskazują, że częstość występowania głównego genotypu deficytowego ZZ 1/5345 jest znacząco wyższa niż sądzono, a szacowana liczba osób z ciężkim niedoborem (Pi^{ZZ}) może być jeszcze większa niż sądzono [10].

Od niedawna dostępne są również wstępne dane dotyczące częstości występowania AATD wśród osób ze schorzeniami układu oddechowego. Od 2009 r. działa w Polsce program bezpłatnych badań przesiewowych skierowany do chorych z przewlekłymi schorzeniami obturacyjnymi, prowadzony przez Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. W tym czasie przebadano ponad 2600 chorych wykazując, że główne allele niedoborowe Pi^Z i Pi^S występują w tej populacji 4-krotnie częściej niż u pozostałych Polaków, natomiast ciężki niedobór AATD aż 26 razy częściej [11].

Warto również zaznaczyć, że w tym samym ośrodku prowadzony jest polski Rejestr Chorych z Wrodzonym Niedoborem AAT, który obejmuje chorych z potwierdzonym deficytem typu Pi^{ZZ} , $Pi^{Null/Null}$, Pi^{SZ} oraz innymi rzadkimi fenotypami AATD.

Zatem pogląd, że w Polsce AATD nie występuje, nie znajduje uzasadnienia. Uprawniona jest jedynie opinia, że nie dysponujemy wynikami badań epidemiologicznych zrealizowanych w dostatecznie licznych grupach, pozwalających faktycznie ocenić rozpowszechnienie tego niedoboru w populacji ogólnej naszego kraju oraz wśród pacjentów, których schorzenia mogą być związane z tym niedoborem (np. chorzy na POChP).

Mit 2

Diagnostyka niedoboru alfa-1 antytrypsyny jest trudna i kosztowna

Jednym z najczęściej podnoszonych argumentów przeciwko prowadzeniu diagnostyki w kierunku AATD są jej rze-

komo wysokie koszty. Spotykana jest też opinia, że diagnostyka ta jest trudna, a jej wyniki rzadko miarodajne.

Bezsprzeczny jest fakt, iż nawet na świecie lista laboratoriów zdolnych wykonać pełną diagnostykę AATD jest krótka. Powszechna jest zasada, że jedno laboratorium wykonuje badania dla bardzo dużych populacji, często dla kilku sąsiadujących krajów. W Stanach Zjednoczonych funkcjonują dwa duże laboratoria, również w Europie Zachodniej ich liczba nie przekracza 10. Zarówno koszty odpowiedniego wyposażenia i wyszkolenia personelu, jak również częstotliwość występowania niedoboru nie usprawiedliwiają konieczności tworzenia większej liczby takich placówek. Co więcej, wysoki stopień trudności, związany z procedurami diagnostycznymi, wymaga znacznego doświadczenia od osób wykonujących kompletne badania.

W Polsce rzeczywistym problemem jest natomiast niewielka liczba ośrodków, w których można zmierzyć stężenie AAT w krwi. Ta prosta procedura, technicznie możliwa w większości laboratoriów analitycznych, stanowi wstępny krok w algorytmie diagnostycznym AATD, zarówno wedle aktualnych zaleceń polskich, jak i europejskich [2]. Dopiero dalsze etapy postępowania diagnostycznego, rekomendowane u osób z obniżonym lub granicznym stężeniem AAT, powinny być prowadzone wyłącznie w doświadczonym ośrodku wysokospecjalistycznym.

Ogromnym postępowaniem w diagnostyce AATD jest możliwość wykonania wszystkich niezbędnych oznaczeń z materiału – kropli krwi, pobranej na specjalną bibułę. Po wyschnięciu może być ona przesłana do laboratorium drogą listową. Jest to znaczne ułatwienie w pobieraniu i przekazywaniu materiału diagnostycznego do laboratorium. W wielu krajach zestawy diagnostyczne do pobierania kropli krwi na odpowiednie bibuły są wysyłane zainteresowanym chorym przez centralne laboratoria, organizacje zrzeszające chorych z AATD (Niemcy) lub bezpośrednio przez koncerny produkujące preparaty AAT i prowadzące własne pracownie diagnostyczne (USA) [12].

W Polsce od 2009 r. istnieje możliwość bezpłatnego oznaczenia stężenia AAT oraz przeprowadzenia wszystkich wysokospecjalistycznych etapów diagnostyki w kierunku częstych i rzadszych wariantów AATD (fenotypowanie, genotypowanie) w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie [13]. Wszystkie badania wykonywane są w oparciu o krew pobraną na bibułę, którą laboratorium przekazuje bezpłatnie na prośbę lekarza. Materiał może być przesłany zwykłą przesyłką listową. Badanie w kierunku głównych alleli deficytowych jest wykonywane także w kilku innych ośrodkach w kraju (Kraków, Poznań).

Tak więc obecnie pełna diagnostyka AATD w Polsce jest możliwa i, co bardzo ważne, chory nie ponosi żadnych kosztów przeprowadzonych badań. Ze względu na prostotę pobrania i przesyłania materiału dążenie do zwiększenia liczby pracowni oferujących pełną diagnostykę genetyczną AATD w Polsce nie ma uzasadnienia ekonomicznego.

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami wskazania do przeprowadzenia badań powinien ustalić lekarz pediatra, internista lub pulmonolog, zgodnie ze wspomnianymi standardami PTChP, na podstawie obrazu klinicznego. Diagnostykę wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny należy wykonać u dorosłych chorych z rozpoznaniem:

- rozedmy płuc, zwłaszcza o wczesnym początku (< 45. r.ż.),
- objawowej postaci POChP, niezależnie od narażenia na dym tytoniowy,
- astmy oskrzelowej z cechami niecałkowicie odwracalnej obturacji,
- u bezobjawowych pacjentów z potwierdzoną w badaniach czynnościowych nieodwracalną obturacją i narażeniem na czynniki zawodowe lub dym tytoniowy,

- rozstrzeni oskrzeli o niejasnej etiologii,
- zapalenia naczyń, przebiegającego z obecnością przeciwciał c-ANCA,
- chorób wątroby o niejasnej etiologii,
- martwiczego zapalenia tkanki podskórnej (*necrotizing panniculitis*).

Badanie w kierunku niedoboru alfa-1 antytrypsyny należy także wykonać:

- u krewnych osób z potwierdzonym niedoborem AAT,
- u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku jednego z wymienionych wyżej schorzeń [2].

Mit 3

Ustalenie rozpoznania niedoboru alfa-1 antytrypsyny nie wpływa na postępowanie lekarskie

Wielu lekarzy praktyków uważa, że diagnozowanie chorych w kierunku AATD nie ma sensu, ponieważ do tej pory brak jest skutecznych metod leczenia tego niedoboru. Pogląd ten jest nie tylko niezgodny z prawdą, ale może skutkować niekorzystnymi dla pacjenta konsekwencjami.

Ustalenie rozpoznania AATD ma doniosłe znaczenie przede wszystkim dla profilaktyki chorób płuc. Ograniczenie nałogu palenia tytoniu, jak również biernej ekspozycji na dym tytoniowy, stanowi podstawę wszelkich dalszych działań lekarskich [14]. Istotne znaczenie ma też unikanie ekspozycji na czynniki drażniące w środowisku domowym i pracy oraz profilaktyka i energiczne leczenie zakażeń układu oddechowego. Regularne szczepienia przeciw grypie i zakażeniom pneumokokowym pozwalają na ograniczenie liczby i ciężkości infekcyjnych zaostrzeń choroby.

Do podstawowych metod leczenia objawowego POChP/rozedmy w przebiegu AATD należą: regularne stosowanie leczenia bronchodilatoryjnego w przypadku wystąpienia objawów bronchospastycznych, a także rehabilitacja oddechowa i leczenie tlenem niewydolności oddychania w ciężkich postaciach. W zawnosowanym okresie choroby pacjenci z AATD są kandydatami do przeszczepienia płuc. Uważa się, że AATD jest czynnikiem ryzyka rozwoju rozstrzeni oskrzeli. Udowodniony jest również jego związek z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (dawniej ziarniniakowatość Wegenera). Zależność między AATD a astmą oskrzelową jest obserwowana, choć jej związek z ciężkim przebiegiem astmy oskrzelowej jest mniej zrozumiały. Z kolei rola niedoboru w patogenezie idiopatycznych odm opłucnowych oraz rozwoju tętniaków dużych naczyń pozostaje problematyczna.

Wykluczenie rozpoznania AATD powinno stanowić składnik rutynowego postępowania diagnostycznego nie tylko w klinice chorób płuc dorosłych, ale także w pediatrii. Jedną z manifestacji klinicznych tego niedoboru u dzieci może być uszkodzenie wątroby o różnym stopniu ciężkości. AATD może być przyczyną schorzeń dermatologicznych (martwicze zapalenie tkanki podskórnej).

Mit 4

Rozpoznanie niedoboru alfa-1 antytrypsyny może powodować poważne problemy psychologiczne i „stygmatyzować genetycznie” chorego oraz jego rodzinę

Stosunkowo często można spotkać się z obawami dotyczącymi diagnozowania AATD, spowodowanymi „stygmatyzacją genetyczną” i związanymi z tym problemami psychologicznymi. W krajach Europy Zachodniej, gdzie diagnostyka AATD jest szeroko dostępna, wielu chorych boi

się ujawnienia swojej choroby firmom ubezpieczeniowym oraz pracodawcom, ze względu na ryzyko podwyższania składek zdrowotnych czy też możliwość utraty pracy [15].

Dobrze udokumentowane badania wskazują, że ryzyko poważnych zaburzeń psychologicznych, spowodowanych postawieniem diagnozy AATD, jest w większości przypadków przeszacowane. Należy jednak pamiętać, że ujawnienie jakiegokolwiek defektu genetycznego może być dodatkowym czynnikiem, powodującym ujawnianie się konfliktów osobowościowych, szczególnie u osób młodych w wieku dorastania. Ograniczenia, wynikające na przykład z zakazu palenia tytoniu i nadużywania alkoholu, są dość często ignorowane przez nastolatki obciążone AATD, co nieuchronnie rodzi konflikty z rodzicami.

Znacznie poważniejszy, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, jest problem ryzyka utraty pracy przez dorosłych po ustaleniu rozpoznania AATD oraz realna konieczność płacenia wysokich stawek ubezpieczeniowych po ujawnieniu tego schorzenia [16]. Jest to trudne zagadnienie dla wielu chorych i należy przyznać, że istniejące w tym względzie regulacje prawne Unii Europejskiej nie są wystarczające. Opisane problemy nie mają na razie istotnego znaczenia dla polskich chorych. W tym kontekście należy podkreślić, że polski Rejestr Chorych z Wrodzonym Niedoborem AAT, który powstał i jest prowadzony w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, jest prowadzony zgodnie z obowiązującymi w naszym kraju przepisami o niejawności danych osobowych, uzyskał akceptację i jest nadzorowany przez Urząd Generalnego Inspektora Ochrony Danych Osobowych.

Znacznie częściej można się spotkać w naszym kraju ze zjawiskiem niechęci do diagnostyki genetycznej, związanej z obawą przed odium posiadania „złych genów” i odpowiedzialnością za ich przekazywanie następnym pokoleniom. Postawy takie są spotykane głównie w starszych grupach wiekowych i mają istotny negatywny wpływ, utrudniający prowadzenie badań przesiewowych w rodzinach osób ze zdiagnozowanym AATD. Problemem jest także znikoma wiedza lekarzy praktyków na temat AATD, co powoduje niekiedy, że osoby, których ten problem dotyka bezpośrednio poszukują informacji medycznych na wszelkie możliwe sposoby (np. w internecie lub w znajomych). Rzetelna wiedza, przekazywana przez kompetentnych pracowników ochrony zdrowia, stanowi najlepszą formę zabezpieczenia chorych przed tego typu problemami.

Mit 5

Każdemu pacjentowi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny grozi ciężka rozedma płuc w młodym wieku

Potoczne kojarzenie ciężkiej rozedmy płuc z AATD bywa tak ścisłe, że już w momencie ustalenia rozpoznania niedoboru u dziecka rodzice są często informowani o fatalnym rokowaniu w zakresie czynności jego płuc. Tymczasem nasza wiedza o rozwoju rozedmy płuc nawet w ciężkich postaciach AATD nadal nie jest pełna [17]. Istnieje wiele dodatkowych czynników genetycznych i środowiskowych, które znacząco modyfikują przebieg kliniczny, tempo i nasilenie zmian w płucach u poszczególnych chorych [18]. Zasadnicze znaczenie ma wiedza o szkodliwości czynnego i biernego palenia tytoniu. Zwalczanie palenia tytoniu jest jedynym czynnikiem, który ma wpływ na obniżenie śmiertelności u chorych na POChP. Należy też podkreślić, że u chorych z AATD stopień uszkodzenia miąższu płuc nie przekłada się bezpośrednio na wyniki badań czynnościowych płuc i wydolność wysiłkową. Rozpoznanie AATD powinno więc stanowić wyzwanie dla chorego i mobilizację dla jego lekarza, tak by uchronić płuca pacjen-

ta przed rozwojem choroby płuc bądź też znacząco spowolnić jej progresję. AATD w żadnym razie nie stanowi wyroku i nie decyduje jednoznacznie o złym rokowaniu.

Jak już podkreślano, w Polsce od 2009 r. prowadzony jest bezpłatny program badań przesiewowych nad występowaniem AATD wśród osób z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc. Nadal jednak przytłaczająca większość przypadków AATD pozostaje nierozpoznanych. Powszechne mniemanie, że AATD występuje wyłącznie u młodych chorych z wczesną rozedmą, powoduje, że zaniebdywane jest diagnozowanie chorych, u których zmiany w płucach są mniej zaawansowane, lub mają mniej typową prezentację niż rozedma dolnych płatów płuc. Niedoceniana jest też potrzeba diagnozowania AATD u chorych w starszym wieku.

Mit 6

Istnieją bardzo różne formy i schematy leczenia suplementacyjnego wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny u dorosłych i dzieci

Leczenie suplementacyjne AATD i pochodzenie stosowanych preparatów AAT jest przedmiotem sprzecznych opinii. Zdumienie budzi fakt, jak wiele z nich jest wielokrotnie powielanych w polskich podręcznikach medycznych. Tymczasem jedyną formą leczenia, zarezerwowaną specyficznie dla pacjentów z AATD, jest tzw. dożylnie leczenie suplementacyjne [19]. Polega ono na cotygodniowych wlewach kroplowych preparatów AAT, otrzymywanych z osocza zdrowych dawców. Dawkowanie AAT jest dostosowane do wagi ciała pacjenta, co zapewnia utrzymywanie się stężenia AAT w surowicy krwi powyżej wartości, uznanych za ochronne dla płuc. Ma to skutkować przewróceniem prawidłowej równowagi proteazowo-antyproteazowej [20]. Leczenie jest zalecane wyłącznie u chorych z ciężkimi postaciami niedoboru (Pi^{ZZ} , $Pi^{Null/Null}$, Pi^{SZ}), u których parametry wentylacyjne odpowiadają zmianom o charakterze obturacji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia w zakresie $30\% < FEV_1$ % wartości należnej $< 80\%$ lub zmiany mają charakter łagodny, jednak potwierdzono ich szybką progresję w kolejnych badaniach spirometrycznych. U osób zdrowych roczny spadek wartości FEV_1 wynosi w wartościach bezwzględnych do 30 ml; jeżeli jest on zatem większy, może to stanowić podstawę do rozważenia u chorego tej formy leczenia.

Skuteczność dożylnego leczenia suplementacyjnego nie jest tak spektakularna, jak można by oczekiwać i w dużym stopniu zależy od obrazu klinicznego. Oczywiście jest, że ze względu na relatywnie małą liczbę chorych i charakter obserwowanych zmian w układzie oddechowym badanie skuteczności tej terapii w ramach standardowych badań klinicznych jest niezwykle trudne, trwa wiele lat i wiąże się z ogromnymi kosztami. Amerykańskie badania obserwacyjne prowadzone w oparciu o krajowy rejestr w grupie ponad 1000 chorych z AATD przez okres 3,5 do 7 lat wykazały, że leczeni suplementacyjnie żyli istotnie dłużej [21].

Metaanaliza czterech największych badań klinicznych wykazała, że największe korzyści z tej formy leczenia odnoszą chorzy z umiarkowaną obturacją – w tej grupie obserwowano tendencję do spowalniania tempa destrukcji płuc. W związku z tym pacjenci w końcowym stadium choroby płuc z bardzo zaawansowanymi zmianami obturacyjnymi są leczeni jedynie w razie kontynuacji wcześniej stosowanego leczenia suplementacyjnego. Natomiast, u osób z łagodną obturacją terapia dopuszczana jest jedynie w przypadku szybkiej progresji zmian wentylacyjnych. Trzeba też zaznaczyć, że jak każde leczenie preparatami krwiopochodnymi, terapia ta wiąże się z trudnym do precyzyjnego oszacowania ryzykiem przenoszenia drobnoustrojów chorobotwórczych, potencjalnie zawartych i niemożliwych do wykrycia w tego typu preparatach.

Koszty leczenia suplementacyjnego są bardzo wysokie [22]. AAT jest produkowana przez konkretny wyspecjalizowany w produkcji preparatów osoczopochodnych na świecie. Jest ono refundowane w kilku krajach europejskich (Austria, Niemcy, Hiszpania, Holandia, Włochy), w USA i w Kanadzie w ograniczonym zakresie. Uważa się, że leczenie to powinno być stosowane bezterminowo, do końca życia chorego [23].

Inne formy AAT (preparaty rekombinowane genetycznie) i inne drogi jej podawania (leczenie inhalacyjne) nie są na razie dostępne i stanowią jedynie przedmiot badań klinicznych I lub II fazy. Nie wykazano też skuteczności biochemicznej wlewów AAT, podawanych w większych odstępach czasowych (co 2 tygodnie lub raz w miesiącu). Przewodzone są badania skuteczności tych preparatów podawanych w podwójnej dawce, w celu osiągnięcia lepszej penetracji do układu oddechowego i zahamowania postępu destrukcji płuc. Leczenia suplementacyjnego nie stosuje się u dzieci. Nie jest ono także przeznaczone dla zapobiegania rozedmie uwarunkowanej AATD.

Podsumowanie

Niski poziom wiedzy na temat istoty AATD, klinicznych postaci niedoboru, jak również brak realnych możliwości diagnostyki spowodował, że świadomość istnienia tego

problemu w Polsce była do niedawna niepokojąco niska. W efekcie badania w kierunku AATD są do dziś wykonywane sporadycznie, zazwyczaj u chorych z wczesną ciężką postacią POChP i dominującą rozedmą. W 2010 r. opracowano zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, przygotowane wspólnie przez specjalistów chorób płuc oraz pediatrów. Od 2009 r. istnieje możliwość wykonania kompleksowej i, co warto podkreślić, bezpłatnej diagnostyki AATD (w tym metodami fenotypowania i genotypowania) w Zakładzie Genetyki i Immunologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Powstał Polski Rejestr Chorych z Wrodzonym Niedoborem AAT, który obejmuje chorych z potwierdzonym deficytem typu Pi^{ZZ} , $Pi^{Null/Null}$, Pi^{SZ} oraz innymi rzadkimi fenotypami AATD.

Z całą mocą należy podkreślić, że ocena częstości AATD wśród chorych na przewlekłe choroby płuc ma nie tylko znaczenie poznawcze. Trwają intensywne badania nad różnymi możliwościami leczenia chorych z niedoborem AAT. Podstawowe znaczenie w prawidłowej opiece nad tą grupą chorych ma optymalizacja leczenia farmakologicznego rozedmy, profilaktyka zaostrzeń i rehabilitacja oddechowa. Najistotniejszym elementem profilaktyki choroby pozostaje uświadomienie choremu z niedoborem AAT, który pali papierosy, konieczności zaprzestania palenia, co może zmniejszyć liczbę przedwczesnych zgonów wśród tej grupy chorych i wśród członków ich rodzin.

Źródło finansowania: Praca sfinansowana ze środków własnych autorów.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82(3): 227–263.
2. Chorostowska-Wynimko J, Niżankowska-Mogilnicka E, red. Zasady postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny. *Pneumonol Alergol Pol* 2010; 78(5): 348–355.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society. 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.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225–2236.
5. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2010; 104(15): 763–772.
6. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of α 1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002; 122(5): 1818–1829.
7. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Pi S and Pi Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide: a review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67(4): 184–208.
8. Kaczor MP, Sanak M, Libura-Twardowska M, et al. The prevalence of alpha(1)-antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. *Respir Med* 2007; 101(12): 2520–2525.
9. Kowalska A, Rujner J. Diagnostyka niedoboru alfa-1 antytrypsyny metodą fenotypowania wariantów przy użyciu izoogniskowania białek surowicy krwi w żelu agarozowym. *Diag Lab* 1995; 43–49.
10. Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Popławska B, i wsp. Ocena częstości występowania głównych alleli deficytowych genu alfa-1 antytrypsyny w populacji województwa mazowieckiego – wstępne wyniki badań przesiewowych noworodków. *Pneumonol Alergol Pol* 2012; 80: 450–453.
11. Chorostowska-Wynimko J. Targeted screening programmes in COPD: how to identify individuals with α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 40–45.
12. Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, et al. Laboratory diagnosis of alpha₁-antitrypsin deficiency. *Transl Res* 2007; 150(5): 267–274.
13. Struniawski R, Szpechciński A, Chorostowska-Wynimko J. Diagnostyka molekularna niedoboru alfa-1 antytrypsyny w praktyce klinicznej. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 253–264.
14. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, et al. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (Pi^{ZZ}). *Thorax* 2008; 63(12): 1091–1095.
15. Wulfsberg EA, Hoffmann DE, Cohen MM. Alpha 1-antitrypsin deficiency: impact of genetic discovery on medicine and society. *JAMA* 1994; 271(3): 217–222.
16. Hall MA, Rich SS. Laws restricting health insurers' use of genetic information: impact on genetic discrimination. *Am J Hum Genet* 2000; 66(1): 293–307.
17. Bernspång E, Sveger T, Piitulainen E. Respiratory symptoms and lung function in 30-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2007; 101(9): 1971–1976.
18. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z: a survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* 1983; 77(1): 14–27.
19. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316(17): 1055–1062.
20. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma α 1-antitrypsin, Respitin. *Chest* 2002; 122(1): 66–74.

21. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of α -1 antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49–59.
22. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, et al. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(10): 1387–1392.
23. Minai OA, Stoller JK. Therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency: pharmacology and clinical recommendations. *BioDrugs* 2000; 13(2): 135–147.

Adres do korespondencji:
 Dr n. med. Paweł Jan Kuca
 Instytut Gruzlicy i Chorób Płuc
 ul. Płocka 26
 01-138 Warszawa
 Tel.: 22 431-21-74
 E-mail: pawel.jan.kuca@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.03.2015 r.
 Po recenzji: 27.04.2015 r.
 Zaakceptowano do druku: 01.05.2015 r.

Pytania do artykułu

1. Zaznacz prawidłowe stwierdzenie, dotyczące częstości występowania niedoboru alfa-1 antytrypsyny:
 - a) niedobór alfa-1 antytrypsyny jest bardzo rzadkim schorzeniem,
 - b) prawdopodobieństwo spotkania chorego z niedoborem alfa-1 antytrypsyny przez lekarza ogólnie praktykującego jest znikome,
 - c) niedobór alfa-1 antytrypsyny jest jedną z najczęstszych wrodzonych chorób w Europie i wśród rasy białej,
 - d) w Polsce niedobór alfa-1 antytrypsyny nie występuje.
2. Zaznacz prawidłowe stwierdzenie, dotyczące diagnostyki alfa-1 antytrypsyny:
 - a) diagnostyka niedoboru alfa-1 antytrypsyny jest bardzo trudna i kosztowna,
 - b) wyniki dotyczące diagnostyki niedoboru alfa-1 antytrypsyny są rzadko miarodajne i wymagają konsultacji,
 - c) pomiar stężenia alfa-1 antytrypsyny w krwi rozstrzyga o rozpoznaniu jej niedoboru,
 - d) liczba laboratoriów, zdolnych wykonać pełną diagnostykę niedoboru alfa-1 antytrypsyny, jest niewielka.
3. Zaznacz prawidłowe stwierdzenie, dotyczące postępowania lekarskiego w niedoborze alfa-1 antytrypsyny:
 - a) ze względu na brak skutecznych metod leczenia niedoboru alfa-1 antytrypsyny jego diagnozowanie nie ma sensu,
 - b) wykluczenie niedoboru alfa-1 antytrypsyny powinno stanowić składnik rutynowego postępowania diagnostycznego u chorych na POChP,
 - c) ograniczenie nałogu palenia tytoniu, jak również biernej ekspozycji na dym tytoniowy, nie ma znaczenia w leczeniu niedoboru alfa-1 antytrypsyny,
 - d) podstawową metodą leczenia rozedmy płuc, uwarunkowanej niedoborem alfa-1 antytrypsyny, jest stosowanie steroidów systemowo.
4. Zaznacz fałszywe twierdzenie, dotyczące problemów psychologicznych, dotyczących chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny i ich rodzin:
 - a) wielu chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny boi się ujawnienia swojej choroby firmom ubezpieczeniowym oraz pracodawcom,
 - b) ujawnienie jakiegokolwiek defektu genetycznego może być dodatkowym czynnikiem powodującym ujawnianie się konfliktów osobowościowych, szczególnie u osób młodych w wieku dorastania,
 - c) nastolatki, obarczone niedoborem alfa-1 antytrypsyny, nie mają problemów z zakazem palenia tytoniu i nadużywaniem alkoholu,
 - d) chorzy z niedoborem alfa-1 antytrypsyny poszukują informacji o swojej chorobie przede wszystkim w internecie lub u znajomych.
5. Zaznacz fałszywe twierdzenie, dotyczące ryzyka rozedmy u chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny:
 - a) każdemu pacjentowi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny grozi ciężka rozedma płuc w młodym wieku,
 - b) nasza wiedza o rozwoju rozedmy płuc w ciężkich postaciach niedoboru alfa-1 antytrypsyny nadal nie jest pełna,
 - c) nadal przytłaczająca większość przypadków niedoboru alfa-1 antytrypsyny pozostaje nierozpoznanych,
 - d) niedoceniana jest potrzeba diagnozowania niedoboru alfa-1 antytrypsyny u chorych w starszym wieku.
6. Zaznacz fałszywe twierdzenie, dotyczące możliwości leczenia niedoboru alfa-1 antytrypsyny:
 - a) jedyną formą leczenia, zarezerwowaną dla dorosłych pacjentów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny, jest dożylne leczenie suplementacyjne,
 - b) koszty leczenia suplementacyjnego są bardzo wysokie,
 - c) istnieją bardzo różne formy i schematy leczenia suplementacyjnego wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny,
 - d) leczenie suplementacyjne nie jest przeznaczone dla zapobiegania rozedmie.

Prawidłowe odpowiedzi do pytań do artykułu na s. 224