

CHOPN na podkladě deficitu alfa-1 antitrypsinu

MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha

OBECNÉ POZNÁMKY K CHOPN

Výskyt klasické CHOPN kuřáků je u jedinců mladších 50 let poměrně řídký. Je to způsobeno jednak relativní rezistencí plic kuřáků na účinky cigaretového kouře, a pak i velkou funkční rezervou respiračního systému. Pacienti tak začínají vnímat dušnost v okamžiku, kdy se jejich průdušky zúží přibližně na polovinu svého průsvitu. K tomu právě u kuřáků dochází obvykle po 60. roce života, u žen nepatrně dříve. Pokud se CHOPN objeví v mladším věku, je téměř vždy způsobena genetickou poruchou způsobující deficit enzymu alfa-1 antitrypsinu (AAT). Plíce tvoří hlavní vstupní bránu do organismu a leukocyty jsou spolu s makrofágy hlavními strážci inhalačních infekčních či iritačních impulsů. AAT tvoří přirozenou obranu plic proti proteolytickým enzymům leukocytů, zejména neutrofilní elastáze, které se uvolňují v případě obranných reakcí. Nicméně, samotný deficit AAT nemusí nutně vést k vývoji CHOPN, k tomu je určité zapotřebí dalších faktorů, z nichž většina není známa, ale nejdůležitější je kouření cigaret (1). AAT se tvoří převážně v játrech a krevním řečištém se dostává do plic. Genetická porucha vede k tvorbě abnormálních molekul AAT, které v hepatocytech polymerují a nemohou být vyloučeny do krevního oběhu. Nahromadění polymerovaného AAT v endoplazmatickém retikulu hepatocytů vede k apoptóze buněk a k vysokému riziku poškození jater až k vývoji cirhózy. Poškození plic a jater je tudíž nejčastějším projevem deficitu AAT. Mnohem vzácněji se vyskytují panikulitida či nemoci spojené s autoprotilátkami proti PR3, jako např. granulomatóza s polyangiitidou (2).

Dosud bylo objeveno kolem 100 genetických variant AAT, přičemž varianta Z je ve svém homozygotním postavení odpovědná za většinu vyskytujících se onemocnění. Plošný screening se v současné době nedoporučuje, neboť je finančně i časově velmi náročný a podle nevelkých zkušeností byla retence jedinců v plošných sondách malá. Vyšetřování jsou tudíž zejména mladší jedinci se stanovenou diagnózou CHOPN. Empirické zkušenosti ukazují, že přibližně 1 % pacientů s CHOPN má své onemocnění (spolu)podmíněné deficitem AAT (3).

JAK POZNAT, KDY JE CHOPN ZPŮSOBENA DEFICITEM AAT?

Těžký deficit AAT vede často k vývoji CHOPN, která se klinickým obrazem nijak zásadně neliší od standardní CHOPN kuřáků (4). Podle zkušeností většina těchto jedinců navíc kouří, nebo kouřila, což vede ještě k dřívější symptomatologii a výraznější progresi onemocnění. Proto jsou deficitní pacienti mladšího věku (často do 50 let) s charakteristicky rychlým poklesem plicních funkcí v čase (pokles FEV_1 100 ml/rok a více) (2). Námahová dušnost, která je hlavním projevem emfyzematického fenotypu, však

často není jedinou charakteristikou, rovněž mohou být přítomné i fenotypy jiné: bronchitický, častých exacerbací či plicní kachexie. Proto je nutné na deficit AAT pomyslet za těchto okolností:

- pokud se CHOPN manifestuje v mladším věku, obvykle do 50 let, vzácněji i v pozdějším věku, nicméně mladší věk klinické prezentace je vždy alarmující,
- pokud je ireverzibilní obstrukční ventilační porucha u mladého nekuřáka nebo slabého kuřáka, je podezření na deficit AAT vysoké,
- pokud má emfyzém bazální predilekci, distribuce emfyzematických změn, je často patrna na prostém skiagramu hrudi, avšak jednoznačně prokazatelná pomocí CT hrudníku. Určitým pomocníkem může být vyšetření plicních funkcí, podezření na bazální predilekci emfyzému je vysoké při poměru FEV_1 k TL_{CO} vyjádřené v procentech normy, menší než 1, tedy $FEV_1(\%normy) < TL_{CO}(\%normy)$,
- při rychlém poklesu plicních funkcí, často 100 a více ml/rok,
- u všech nejasných případech jaterní cirhózy, zejména u nekuřáků, kteří často nemají postižené plíce, může být jaterní cirhóza jediným klinickým projevem závažného deficitu AAT,
- pokud je známý deficit AAT u rodinných příslušníků, měl by vést k podezření na tuto poruchu u vyšetřovaného jedince.

JAK OVĚŘIT, ZDA JDE O DEFICIT AAT?

Prvním krokem k potvrzení diagnózy je odběr krve k určení sérové hladiny AAT (4), vyšetření je dostupné ve všech běžných laboratořích. Rozmezí normálních hodnot AAT v séru se pohybuje mezi 1,0–2,0 g/l s mírnými odchylkami podle metodiky dané laboratoře. S ohledem na aktuální hladinu AAT lze rozlišit dvě hlavní hranice, které mají klinický dopad na sledování, případně léčeni pacienta. Koncentrace AAT nad 1,0 g/l vylučuje závažný deficit, koncentrace nižší znamenají deficit, přičemž hodnota 0,5 g/l je všeobecně chápána jako protektivní před poškozením plic. V rozmezí 0,5–1,0 g/l, označovaný jako lehký deficit, se obvykle pohybují nosiči defektních alel (nejčastěji heterozygoti Z alely – PiMZ). Těžký deficit AAT je charakterizován hladinou pod 0,5 g/l, přičemž homozygoti PiZZ mají hladinu pod 0,3 g/l. Všichni jedinci s hladinou AAT pod 1,0 g/l by měli podstoupit genotypizaci k průkazu alel M, S a Z, které se v kavkazské populaci vyskytují nejčastěji.

Všichni jedinci s hladinou AAT pod 1,0 g/l, by měli být konzultováni v centru pro nemocné s CHOPN na podkladě AATD (dále „centrum“). Heterozygotům jsou navržena režimová a preventivní opatření, z nichž nejdůležitější je nekuřáctví. U těchto jedinců je vhodná kontrola plicních funkcí a jaterních testů jednou za pět let. V případě, že jsou heterozygoti celoživotními nekuřáky, jejich

riziko vývoje CHOPN je zcela zanedbatelné. Nosiči alely Z v homozygotním postavení (PiZZ) jsou pak v „centru“ komplexně přešetření, podstupují komplexní funkční, laboratorní a zobrazovací vyšetření ke zjištění závažnosti postižení jejich plic a jater. Samozřejmostí je pak jejich pravidelné a dlouhodobé sledování, v indikovaných případech augmentační léčba.

KDO JE INDIKOVÁN K AUGMENTAČNÍ LÉČBĚ?

Náhrada chybějícího AAT se jeví jako logická varianta léčby jedinců s CHOPN na podkladě těžkého deficitu AAT. V současnosti jsou dostupné již pádné argumenty podporující efektivitu této léčby, nicméně i tak je augmentační léčba lidským AAT spojena s řadou nejasností a je nesmírně náročná (5). Indikování jedinci dostávají lidský AAT v podobě i.v. infuzí, ideálně jednou za týden, tak, aby bylo dosaženo sérové hladiny alespoň 0,5 g/l. Delší intervaly podání vedou bohužel k velké variabilitě dosažené hladiny AAT. Na přání plátců zdravotní péče je zavedeno, že jedinci docházejí k aplikaci do „centra“, což je pro nemocné náročné časově, finančně i organizačně. Proto celosvětově narůstá snaha o domácí podávání léčby.

Dosud platná indikační kritéria k augmentační léčbě pochází zejména z registrových dat (5), která ukázala efektivitu augmentace pouze u pacientů se mírným až středně těžkým

postižením mechaniky dýchání (objem vzduchu vydechnutého při usilovném výdechu za první vteřinu – FEV₁ v rozmezí mezi 35–60% normy). Tato historická anomálie vycházela z dnes již překonaného omylu, že dynamika poruchy mechaniky dýchání (zejména FEV₁) je nejcitlivějším parametrem sledování progresu CHOPN. Nedostatkem parametru FEV₁ byly odstraněny zavedením měření hustoty plicní tkáně (tzv. plicní denzitometrie), počítané z CT scanů plic (6). Právě díky plicní denzitometrii (použité ve studii RAPID) (7) bylo jednoznačně prokázáno, že pravidelné podávání lidského AAT vede ve srovnání s placebovou skupinou ke zpomalení destrukce plicní tkáně. Výsledky studie navíc ukázaly, že efekt léčby je tím významnější, čím dříve je zahájena. Dodatečné výpočty dokázaly kvantifikovat, že dvouleté opoždění zahájení augmentační léčby vede ke zkrácení doby do dosažení terminálního stadia onemocnění, případně smrti, o přibližně 6 let.

ZÁVĚR

Augmentační léčba lidským AAT pacientů s CHOPN na podkladě AATD je nově prokázanou nemocí modifikující terapií, a proto je zásadním pokrokem v péči o tyto nemocné. Bohužel jde o velmi nákladnou a náročnou léčbu, a indikace může být v některých případech zdlouhavým procesem, nicméně je její dostupnost pro české pacienty velkou nadějí.

LITERATURA

1. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of α 1-Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(3): 246–259. doi:10.1164/rccm.201108-1428CI.
2. Stoller, J K. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(7): 818–900. doi:10.1164/rccm.168.7.818.
3. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 2010; 104(6): 763–772. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.016.
4. Campos MA, Lascano J. Current Best Practice in Testing and Augmentation Therapy. *Ther Adv Resp, Dis.* 2014; 8(5): 150–161.
5. Vreim CE. 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. doi:10.1164/ajrcm.158.1.9712017.
6. Stockley R, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of α -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. doi:10.1186/1465-9921-11-136.
7. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9991): 360–368. doi:10.1016/S0140-6736(15)60860-1.