

Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation.

Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, Moeller LS, Pons M, Dolman GE, Reichert MC, Schneider CV, Woditsch V, Voss J, Lindhauer C, Fromme M, Spivak I, Guldiken N, Zhou B, Arslanow A, Schaefer B, Zoller H, Aigner E, Reiberger T, Wetzel M, Siegmund B, Simões C, Gaspar R, Maia L, Costa D, Bento-Miranda M, van Helden J, Yagmur E, Bzdok D, Stolk J, Gleiber W, Knipel V, Windisch W, Mahadeva R, Bals R, Koczulla R, Barrecheuren M, Miravittles M, Janciauskiene S, Stickel F, Lammert F, Liberal R, Genesca J, Griffiths WJ, Trauner M, Krag A, Trautwein C, Strnad P; European Alpha1-Liver Study Group.

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Η ανεπάρκεια άλφα-1 αντιθρυψίνης (AAT deficiency, AATD) αποτελεί μία από τις συχνότερες γενετικές διαταραχές. Η σοβαρή AATD προκαλείται από μια ομόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο SERPINA1 το οποίο κωδικοποιεί την υποκατάσταση Glu342Lys (ονομάζεται Pi * Z μετάλλαξη, Pi * ZZ γονότυπος). Τα άτομα που φέρουν την μετάλλαξη Pi*ZZ ενδέχεται να παρουσιάσουν προσβολή του πνεύμονα και του ήπατος. Οι διαταραχές του πνεύμονα έχουν μελετηθεί καλά, αλλά λιγότερα είναι γνωστά για τις επιδράσεις της μετάλλαξης στο ήπαρ. Εκτιμήσαμε το φορτίο της νόσου στο ήπαρ και τα σχετιζόμενα χαρακτηριστικά των ενηλίκων με αυτή τη μορφή ανεπάρκειας AAT.

Μέθοδοι

Συλλέξαμε δεδομένα από 554 ενήλικες σε 9 ευρωπαϊκές χώρες, με AATD και ομοζυγωτία για τη μετάλλαξη Pi*Z (403 άτομα στην ομάδα έρευνας, 151 στην ομάδα επιβεβαίωσης) και 234 ενήλικες χωρίς την μετάλλαξη Pi*Z (ομάδα ελέγχου), όλοι χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Συγκεντρώσαμε δεδομένα όσον αφορά σε δημογραφικές παραμέτρους,

συννοσηρότητες, υγεία πνευμόνων/ήπατος και δείγματα αίματος για εργαστηριακή ανάλυση. Η ηπατική ίνωση αξιολογήθηκε μη επεμβατικά με το δείκτη ασπартικής αμινοτρανσφεράσης- αιμοπεταλίων, το HeraScore και μέσω παλμικής ελαστογραφίας. Η στεάτωση του ήπατος προσδιορίστηκε με την παράμετρο ελεγχόμενης εξασθένησης (CAP) βάσει της παλμικής ελαστογραφίας. Πραγματοποιήσαμε ιστολογικές αναλύσεις ηπατικού ιστού διαγονιδιακών ποντικών με AATD που υπερεκφράζουν τη σχετική μετάλλαξη Pi*Z

Αποτελέσματα

Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα στους Pi*ZZ φορείς έναντι των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Με βάση τις μη επεμβατικές δοκιμασίες αξιολόγησης της ηπατικής ίνωσης, υπήρχε υποψία σημαντικής ίνωσης στο 20%-36% των φορέων Pi*ZZ, ενώ η προχωρημένη ίνωση ήταν 9-20 φορές συχνότερη στους φορείς της μετάλλαξης Pi*ZZ σε σύγκριση με τους μη φορείς. Η υψηλότερη ηπατική ίνωση συσχετίσθηκε με το ανδρικό φύλο, την ηλικία > 50 έτη, τα αυξημένα επίπεδα ALT, AST ή γGT και τον χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Δεν βρήκαμε στοιχεία συσχέτισης της πνευμονικής λειτουργίας και της ηπατικής ίνωσης. Η παράμετρος ελεγχόμενης εξασθένησης ≥ 280 dB/m, η οποία υποδηλώνει σοβαρή στεάτωση, ανιχνεύθηκε στο 39% των φορέων Pi*ZZ έναντι του 31% των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Οι φορείς του Pi*ZZ είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεϊνών χαμηλής και πολύ χαμηλής πυκνότητας σε σχέση με τους μάρτυρες, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη ηπατική έκκριση λιπιδίων. Ο ηπατικός ιστός των ποντικών με υπερέκφραση του Pi*Z είχε στεάτωση και ρύθμιση προς τα κάτω των γονιδίων που εμπλέκονται στην έκκριση λιπιδίων.

Συμπεράσματα

Σε μελέτες ενηλίκων με AATD που φέρουν την μετάλλαξη Pi*ZZ και ποντικών που υπερεκφράζουν την μετάλλαξη Pi*Z βρήκαμε ενδείξεις ηπατικής στεάτωσης και διαταραγμένη έκκριση λιπιδίων. Εντοπίσαμε παράγοντες που συσχετίζονται με σημαντική ηπατική ίνωση, οι οποίοι θα μπορούσαν να διευκολύνουν την συμβουλευτική των ασθενών από ηπατολόγο για τα άτομα που φέρουν τη μετάλλαξη Pi*ZZ. ClinicalTrials.gov Number NCT02929940.

Σχόλιο άρθρου

Η α1-αντιθρυψίνη (AAT) αποτελεί τον κύριο αναστολέα πρωτεάσης και την αφθονότερη γλυκοπρωτεΐνη στον ορό. Αναστέλλει την ελαστάση των ουδετεροφίλων και την πρωτεΐνάση 3. Η ανεπάρκεια AAT είναι μια από τις πιο γνωστές γενετικές διαταραχές στην Καυκάσια φυλή και συσχετίζεται μεταξύ άλλων με την πρώιμη εμφάνιση εμφυσήματος (κυρίως η ομόζυγη Pi*ZZ μετάλλαξη).

Η μελέτη των Hamesh και συνεργατών έρχεται να προσθέσει δεδομένα στην κατά γενική ομολογία εν πολλοίς μάλλον άγνωστη ηπατική προσβολή της Pi*ZZ ανεπάρκειας AAT. Αυτό που είναι γνωστό έως τώρα είναι ότι πρόκειται για νόσο που προκύπτει από την ενδοκυττάρια συσσώρευση των παθολογικών πολυμερών πρωτεΐνης AAT στο ηπατοκύτταρο, ότι η εκδήλωσή της έχει διφασική ηλικιακή κατανομή (παιδική ηλικία και ακολούθως περί την ηλικία των 50 ετών) και ότι οδηγεί προοδευτικά στην εμφάνιση χρόνιας ηπατοπάθειας με ίνωση και/ή ΗΚΚ.

Η μεγάλη διεθνής μελέτη ενέταξε στην ομάδα ελέγχου 243 άτομα με φυσιολογικό φαινότυπο και γονότυπο AAT και 554 άτομα με Pi*ZZ ανεπάρκεια AAT (προέλευση τα μητρώα καταγραφής ασθενών από 9 ευρωπαϊκές χώρες). Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κλινικά, συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια, υποβλήθηκαν σε έλεγχο με εργαστηριακές εξετάσεις αίματος. Αποκλείσθηκε η προϋπάρχουσα έτερη αιτία ηπατοπάθειας (ηπατεκτομή, μεταμόσχευση ήπατος, παρουσία ηπατικής φλεγμονής ή χολόσταση). Η ελαστογραφία έγινε με Fibroscan (M ή XL probe), με όριο τα 7.1 kPa και τα 10 kPa (για σημαντική ή προχωρημένη ίνωση αντίστοιχα) βάσει βιβλιογραφίας, ενώ την ίδια στιγμή υπολογίζονταν και το CAP. Η ηπατική ίνωση αξιολογήθηκε επιπλέον με το APRI score [AST (U/L)/40]/platelet count (G/L) και το HepaScore [ηλικία, φύλο, α2-μακροσφαιρίνη, υαλουρονικό οξύ, χολερυθρίνη και γGT].

Οι φορείς της μετάλλαξης είχαν αυξημένες τιμές ηπατικής βιοχημείας (19.1% ALT, 12.7% AST, 23.7% γGT, 8.6% ALP), αλβουμίνη και INR εντός των φυσιολογικών ορίων, αλλά υψηλότερη αιμοσφαιρίνη σε σχέση με την ομάδα των υγιών. Οι μέθοδοι μη επεμβατικής αξιολόγησης της ηπατικής ίνωσης κατέδειξαν σημαντική ίνωση σε ποσοστό 20%-36% και προχωρημένη ίνωση στο 5%-26% των ασθενών της μελέτης. Επιπλέον οι ασθενείς είχαν 9-20 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα σε σχέση με τους υγιείς να έχουν προχωρημένη ίνωση

στο ήπαρ. Συγκεκριμένα η ελαστογραφία κατέδειξε υψηλότερες τιμές ακαμψίας για τα άτομα με την Pi*ZZ μετάλλαξη σε σχέση με τους υγιείς (6.7 ± 5.8 kPa vs 4.6 ± 1.7 kPa, $P < .001$). Το 23.6% των φορέων έναντι του 6.4% των υγιών είχε LSM 7.1 kPa και το 13.6% των φορέων έναντι 1.3% των υγιών είχε LSM>10 kPa (προσαρμοσμένο OR, 19,8, 95% CI, 4,6-84,1). Αυτά τα αποτελέσματα είναι χαμηλότερα συγκριτικά με άλλες μελέτες που έχουν διαπιστώσει ότι ποσοστό έως και 43% των Pi*ZZ ασθενών μπορεί να εμφανίσει κίρρωση. Το HepaScore ανεδείχθη υποδεέστερο σε αυτό τον πληθυσμό σε σχέση με το APRI score και το Fibroscan. Το CAP έδειξε ότι παρουσία Pi*ZZ μετάλλαξης υπάρχει έκδηλη στεάτωση. Ταυτόχρονη παρουσία μειωμένων τριγλυκεριδίων και VLDL σημαίνει ότι επηρεάζεται και ο μεταβολισμός των λιπιδίων στο ενδοπλασματικό δίκτυο του ηπατοκυττάρου. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της βαρύτητας της προσβολής ήπατος και πνεύμονα. Η ομάδα επιβεβαίωσης αποτελούνταν από 151 άτομα από 4 ευρωπαϊκές χώρες και είχε αντίστοιχα δημογραφικά χαρακτηριστικά και αντίστοιχα ευρήματα.

Πρόκειται για μια εξαιρετικά δομημένη πολυκεντρική μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών και αυστηρά κριτήρια ένταξης, καθώς και πολυπαραγοντική ανάλυση προσαρμοσμένη για ηλικία, φύλο, BMI, παρουσία ΣΔ, κατανάλωση αλκοόλ. Περιορισμό της μελέτης αποτελεί το ίδιο της το πλεονέκτημα: ο αυστηρά επιλεγμένος πληθυσμός ασθενών με Pi*ZZ ανεπάρκεια AAT, επειδή: 1) είναι δυνατόν να μην απεικονίζει την πραγματικότητα του γενικού πληθυσμού η οποία περιλαμβάνει διαβητικούς, παχύσαρκους και/ή την κατάχρηση αλκοόλ (σε αυτούς η ίνωση εξελίσσεται ταχύτερα), 2) η αξιολόγηση της ίνωσης έγινε μόνο με μη επεμβατικές μεθόδους (αν και χρησιμοποίησε τρεις διαφορετικούς), 3) αν και η επιλογή των ασθενών είχε αυστηρά κριτήρια όσον αφορά στην ηπατοπάθεια, συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ανάγκη χρόνιας χορήγησης οξυγόνου και ενδεχομένως δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας (άρα και ηπατικής συμφόρησης/στάσης).

Παρά ταύτα η μελέτη των Hamesh και συνεργατών ενδεχομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μακροχρόνια παρακολούθηση των Pi*ZZ ασθενών με ανεπάρκεια AAT, καθώς προτείνει την στενότερη παρακολούθηση των ανδρών >50 ετών, κυρίως με μέτρηση της γGT, του αριθμού των αιμοπεταλίων και της ηπατικής ακαμψίας με Fibroscan.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013>

Σχετική βιβλιογραφία:

1. Clark VC, Marek G, Liu C, et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. *J Hepatol* 2018;69:1357–1364.
2. Teckman JH, Blomenkamp KS. Pathophysiology of alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease. *Methods Mol Biol* 2017;1639:1–8

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας