

Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi*Z Variant of AAT (Pi*MZ vs Pi*ZZ genotype) and Noncarriers

Carolin V Schneider, Karim Hamesch, Annika Gross, Mattias Mandorfer, Linda S Moeller, Vitor Pereira, Monica Pons, Pawel Kuca, Matthias C Reichert, Federica Benini, Barbara Burbaum, Jessica Voss, Marla Gutberlet, Vivien Woditsch, Cecilia Lindhauer, Malin Fromme, Julia Kumpers, Lisa Bewersdorf, Benedikt Schaefer, Mohammed Eslam, Robert Bals, Sabina Janciauskiene, Joana Carvão, Daniel Neureiter, Biaohuan Zhou, Katharina Wöran, Heike Bantel, Andreas Geier, Timm Dirrachs, Felix Stickel, Alexander Teumer, Jef Verbeek, Frederik Nevens, Olivier Govaere, Marcin Krawczyk, Tania Roskams, Johannes Haybaeck, Georg Lurje, Joanna Chorostowska-Wynimko, Joan Genesca, Thomas Reiberger, Frank Lammert, Aleksander Krag, Jacob George, Quentin M Anstee, Michael Trauner, Christian Datz, Nadine T Gaisa, Helmut Denk, Christian Trautwein, Elmar Aigner, Pavel Strnad, European Alpha-1 Liver Study Group

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Η ομοζυγωτία του αλληλίου Pi * Z του γονιδίου που κωδικοποιεί το πεπτίδιο της α-1 αντιθρυψίνης (AAT), ονομάζεται γονότυπος Pi * ZZ, και προκαλεί μια νόσο του ήπατος και των πνευμόνων που ονομάζεται ανεπάρκεια της α-1 αντιθρυψίνης. Η ετεροζυγωτία (γονότυπος Pi * MZ) είναι ένας παράγοντας κινδύνου για κίρρωση σε άτομα με ηπατοπάθεια. Έως και το 4% των ατόμων της Καυκάσιας φυλής έχουν τον γονότυπο Pi * MZ. Συγκρίναμε τα χαρακτηριστικά των ενηλίκων με και χωρίς γονότυπο Pi * MZ με άτομα χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.

Μέθοδοι

Αναλύσαμε δεδομένα της Ευρωπαϊκής Ομάδας Alpha-1 Liver, από 419 ενήλικες με τον γονότυπο Pi * MZ, 309 ενήλικες με τον γονότυπο Pi * ZZ και 284 άτομα χωρίς το αλληλίο (μη φορείς). Όλα τα άτομα της μελέτης υποβλήθηκαν σε μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση: η μέτρηση της ηπατικής ακαμψίας (LSM) έγινε με παροδική ελαστογραφία. Οι βιοψίες ήπατος μελετήθηκαν με σκοπό τον προσδιορισμό των ιστολογικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών που συσχετίζονται με το αλληλίο Pi * Z. Τα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό ανακτήθηκαν μεταξύ 444.642 συμμετεχόντων, διαθέσιμα στη βιο-τράπεζα του Ηνωμένου Βασιλείου.

Αποτελέσματα

Στη βάση δεδομένων της βιο-τράπεζας του Ηνωμένου Βασιλείου, τα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό ήταν αυξημένα σε άτομα με γονότυπο Pi * MZ σε σύγκριση με τους μη φορείς. Στην Ομάδα Alpha-1 Liver, οι ενήλικες με Pi * MZ είχαν χαμηλότερα επίπεδα γGT στον ορό και χαμηλότερη LSM σε σύγκριση με τους ενήλικους με το αλλήλιο Pi * ZZ, αλλά αυτά ήταν υψηλότερα σε σχέση με τους μη φορείς. 10% των ατόμων με τον γονότυπο Pi * MZ έναντι 4% των μη φορέων είχαν LSM 7.1 kPa ή υψηλότερη (προσαρμοσμένος λόγος σχετικών πιθανοτήτων 4.8; 95% CI, 2.0-11.8). Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν οι πιο σημαντικοί παράγοντες που συσχετίστηκαν με LSM \geq 7.1 kPa σε άτομα με τον γονότυπο Pi * MZ. Έγκλειστα AAT διαπιστώθηκαν σε βιοψίες ήπατος του 63% των ατόμων με γονότυπο Pi * MZ, έναντι 97% των ατόμων με γονότυπο Pi * ZZ και αυξάνονταν όσο αύξανε το στάδιο της ηπατικής ίνωσης. Τα άτομα με γονότυπο Pi * MZ δεν είχαν αυξημένα επίπεδα AAT στο ήπαρ, ενώ τα επίπεδα της αδιάλυτης AAT ποικίλλαν μεταξύ των ατόμων.

Συμπέρασμα

Οι ενήλικες με γονότυπο Pi * MZ έχουν χαμηλότερα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό, λιγότερα έγκλειστα AAT στο ήπαρ και χαμηλότερη ηπατική ακαμψία σε σχέση με τους ενήλικες με γονότυπο Pi * ZZ, αλλά υψηλότερα σε σχέση με τους ενήλικες χωρίς το αλλήλιο Pi * Z. Αυτά τα ευρήματα θα βοηθήσουν στον προσδιορισμό του κινδύνου των ατόμων με γονότυπο Pi * MZ και θα βοηθήσουν στην παροχή συμβουλευτικής.

Σχόλιο άρθρου

Η ανεπάρκεια α -1 αντιθρυψίνης (AAT) είναι μια αυτοσωματικά υπολειπόμενη διαταραχή με ποικίλη διεύθυνση. Είναι γνωστό ότι η ομόζυγη κατάσταση του αλληλίου Pi*ZZ προκαλεί πρόωμη έναρξη εμφυσήματος και ηπατοπάθεια και μπορεί να αναγνωριστεί εύκολα στην κλινική πράξη λόγω των χαμηλών επιπέδων AAT στον ορό, αφορά όμως μόνο το 1.6% των ατόμων της Καυκάσιας φυλής. Αντίθετα, η ετερόζυγη φορεία Pi*Z (Pi*MZ) βάσει πρόσφατης μελέτης τροποποιεί την έκβαση της κυστικής ίνωσης και της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος, ενώ επιταχύνει την εξέλιξη προς κίρρωση και τον κίνδυνο για μεταμόσχευση ήπατος.

Η μελέτη των Schneider και συνεργατών από πολλαπλά ευρωπαϊκά ηπατολογικά κέντρα από 7 χώρες στο Gastroenterology του Αυγούστου 2020 διερευνά την επίδραση της φορείας Pi*Z στην ιστολογική και βιοχημική εικόνα, τη σημασία της φορείας και τη φυσική της ιστορία στο γενικό πληθυσμό, όπως επίσης και τους παράγοντες που επιδεινώνουν την ηπατοπάθεια στους φορείς Pi*Z προκειμένου να βελτιωθεί η διαχείριση των ασθενών και η δυνατότητα συμβουλευτικής. Στην μελέτη εντάχθηκαν 1012 άτομα. Παροδική

ελαστογραφία έγινε σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης. Βιοψία ήπατος διενεργήθηκε σε 84 Pi*MZ άτομα και 35 Pi*ZZ και έγινε ιστολογική, ανοσοϊστοχημική και βιοχημική αξιολόγηση. Η σύγκριση της ηπατικής βιοχημείας έγινε μεταξύ ομοζυγωτών (Pi*ZZ), ετεροζυγωτών (Pi*MZ) και υγιών ατόμων {309, 419, 284 άτομα αντίστοιχα}.

Πρόκειται για την πρώτη συστηματική αξιολόγηση του φορτίου νόσου στους Pi*MZ άτομα, στην οποία μάλιστα έγινε συνδυασμός δεδομένων πολυκεντρικής ομάδας μελέτης και ομάδας του γενικού πληθυσμού που κινητοποιήθηκε με πανευρωπαϊκή καμπάνια ευαισθητοποίησης στην έλλειψη της α1 αντιθρυψίνης. Διαπιστώθηκε ότι οι ετεροζυγώτες παρουσιάζουν ένα ενδιάμεσο φαινότυπο στην έκφραση της προσβολής του ήπατος μεταξύ των ομοζυγωτών και των υγιών ατόμων. Η τιμή της γGT παρουσίαζε μεγαλύτερη και σημαντικότερη αύξηση στους ετεροζυγώτες σε σύγκριση με τους υγιείς, αλλά παρατηρήθηκε μόλις οριακή αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Το ίδιο διαπιστώθηκε και για την ηπατική ακαμψία. Τα άτομα με Pi*MZ είχαν υψηλότερη ηπατική ακαμψία (5πλάσια ή και 9πλάσια πιθανότητα να έχουν σημαντική και προχωρημένη ίνωση σε σχέση με τους υγιείς). Η παχυσαρκία ήταν ανεξάρτητος και επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου για ηπατική ακαμψία >7.1 kPa σε άτομα με Pi*MZ, αν και χρειαζόταν και ένα δεύτερος παράγοντας για την ανάπτυξη σημαντικής ίνωσης (π.χ. ΣΔ, αντίσταση στην ινσουλίνη). Επιπλέον, με σημαντική ηπατική ακαμψία συσχετίστηκε και η ηλικία >50 ετών. Παρομοίως, τα χαμηλά αιμοπετάλια συσχετίστηκαν με προχωρημένη ίνωση και πυλαία υπέρταση.

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η παρουσία συναθροίσεων AAT δεν αποτελεί καθοριστικό γνώρισμα του Pi*MZ γονότυπου, καθώς συναντάται στη μειοψηφία αυτών, άρα δεν μπορεί να βοηθήσει στην ιστολογική διάγνωση, ούτε στην διάκριση των Pi*MZ και των Pi*ZZ ατόμων. Η παρουσία εγκλείστων θετικών για διαστάση ανθεκτική Periodic acid Schiff-base και α-1 αντιθρυψίνη υπήρχε στο 10-63% των ατόμων (ανάλογα με την ευαισθησία της χρώσης που χρησιμοποιήθηκε). Συνεπώς, η επίδραση του Pi*Z στο βαθμό της ίνωσης ήταν δύσκολο να εκτιμηθεί σε αυτή την αναδρομική μελέτη, αλλά η παρουσία εγκλείστων σε μια υποομάδα ασθενών υποδηλώνει ένα επιπλέον φορτίο νόσου.

Πρόκειται για την μεγαλύτερη μελέτη του είδους της και διατυπώνει με σαφήνεια ότι η ετεροζυγωτία Pi*MZ (τροφοδοτεί/ πυροδοτεί) την ανάπτυξη ίνωσης σε ασθενείς με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη. Η συμβουλευτική σε άτομα με τον γονότυπο Pi*MZ θα πρέπει να περιλαμβάνει συστάσεις για διατήρηση του ιδανικού σωματικού βάρους, την πρόληψη του ΣΔ και την αποχή από το αλκοόλ, ιδίως σε άτομα >50 ετών.

Υπό αυτό το πρίσμα οι συστάσεις για την ετεροζυγωτία Pi*MZ ευθυγραμμίζονται με τις συστάσεις για την υγεία των πνευμόνων (διακοπή καπνίσματος, αποφυγή έκθεσης σε σκόνη). Παρά ταύτα, προς το παρόν δεν δικαιολογούν την σύσταση για ευρεία εφαρμογή του γενετικού ελέγχου.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.058/>

Βιβλιογραφία

1. Strnad P, Hamesch K et al. Heterozygous carriage of the alpha 1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. Gut 2019;68:1099-1107
2. Mandorfer M, Bucsics T et al, Liver disease in adults with alpha 1-antitrypsin deficiency. United European Gastroenterol J 2018;6:710-718

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας