

# Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Alfa-1-antitrypsinmangel	Dato: 30.11.2017	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Niels Seersholm, Saher Shaker, Nils Hoyer og Tina Skjold	Dato for næste revision: November 2019	Sider: 2

## 1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Alfa-1-antitrypsinmangel er en arvelig proteinde-fekt, som disponerer til leversygdom hos nyfødte og voksne og til udvikling af emfysem hos voksne, især rygere.

Alfa-1-antitrypsin (A1AT) er et glycoprotein, hvis væsentligste funktion er hæmning af proteolytiske enzymer, specielt elastase fra neutrofile leukocytter. Produktionen af A1AT kontrolleres af et genpar på kromosom 14, og A1AT-mangel opstår ved mutation på en eller begge alleler. Arvegangen er autosomal recessiv med kodo-minante alleler.

Da A1AT er en del af proteinase inhibitor systemet, bruges initialerne Pi til at beskrive de enkelte genotyper. Den normale allel kaldes M, og de vigtigste mutationer kaldes S og Z. En heterozygot person med én normal allel og én allel med en Z mutation har fx genotypen PiMZ.

Genotype	Serum-A1AT	Emfysem
PiMM	Normal	Nej
PiMZ, PiSZ	Lav	Let øget risiko
PiZZ	Meget lav	Meget øget risiko

I Danmark findes A1AT-mangel PiZZ hos ca. 1/1600 af nyfødte, og det er således en af de hyppigste arvelige tilstande. Det svarer til, at der fødes ca. 40 PiZZ børn årligt, og prævalensen i den danske befolkning er ca. 2500 (1). I Danmark findes S varianten hos ca. 4% af befolkningen (2).

## 1.2. SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

A1AT-mangel er et godt eksempel på en tilstand, hvor genetisk disposition og miljøpåvirkning interagerer. Rygere med genotypen PiZZ har en meget høj risiko for at udvikle emfysem, som oftest debuterer allerede i 30-40 årsalderen, hvorimod kun få aldrig-rygere udvikler emfysem, og det er oftest i en senere alder (3). Personer med en af de to heterozygote former PiSZ og PiMZ har kun lidt øget risiko for udvikling af lungeemfysem, og det kræver samtidig rygning samt tilstedeværelse af andre genetiske faktorer, i hvert fald for PiMZ's vedkommende (4).

Mekanismen bag interaktionen mellem A1AT-mangel, rygning og emfysemudvikling menes at være ubalance i protease/antiprotease (elastase/antielastase) systemet. Human neutrofil el

stase (HNE) fra neutrofile leukocytter, som findes i øget mængde i lungerne hos rygere, forårsager nedbrydning af elastin. A1AT inaktiverer HNE, men ved fravær af A1AT forrykkes elastase/antielastasebalancen, og nedbrydningen af elastin fører til udvikling af emfysem.

### 1.2.1. Leverpåvirkning

Risikoen for at udvikle leversygdom hos børn er bedst belyst i en undersøgelse fra Sverige, hvor alle nyfødte blev screenet i 1970-72 (5). Man fandt 122 PiZ børn, hvoraf 14 (11%) udviklede længerevarende gulsot og serologisk tegn på leverpåvirkning. To børn døde af levercirrhose, og ét barn, som døde af aplastisk anæmi, viste sig ved obduktion at have levercirrhose. De resterende 11 børn havde ved to-års alderen ingen kliniske tegn på leversygdom. Risikoen for at udvikle levercirrhose hos voksne er ikke velundersøgt.

Mekanismen bag udviklingen af levercirrhose hos PiZ patienter er en anden end for udviklingen af lungesygdom. Ved A1AT-mangel ophobes det defekte A1AT molekyle i levercellerne, og det er denne ophobning, som kan medføre levercirrhose. Det er også ophobningen i leveren, som fører til manglende A1AT i blodet.

### 1.2.2. Andre sygdomme associeret med A1AT mangel

Den kroniske hudsygdom panniculitis ses hyppigere hos PiZ personer, og der er beskrevet et tilfælde hvor sygdommen forsvandt efter intravenøs indgift af alfa-1-antitrypsin, hvilket understøtter hypotesen om en association (6). Det sjældne vaskulitsyndrom Wegener's granulomatose (WG) er formentlig også associeret med A1AT mangel eller med Z-allelet. En Dansk undersøgelse af 44 patienter med WG fandt at 18% havde ét Z-allel sammenlignet med 4,5 % i normalbefolkningen (7).

## 1.3. DIAGNOSTICERING

A1AT-mangel bør mistænkes hos følgende patienter:

- KOL under 50 år
- Aldrig rygere med KOL
- Patienter med panlobulært emfysem med underlaps prædominans

Diagnosen A1AT-mangel stilles ved måling af A1AT-niveauet i serum. Værdier under 20% er i praksis diagnostisk for svær mangel (serum A1AT stiger dog ved svangerskab, østrogenbe-

handling og som akut fasereaktant (8)).

Diagnosen bør bekræftes med genotypebestemmelse, som foretages i speciallaboratorier på klinisk biokemisk afdeling, Herlev Hospital og på klinisk genetiske afdelinger.

#### 1.4. BEHANDLING

Rygeophør er helt centralt i behandlingen af patienter med A1AT-mangel. Passiv rygning bør også undgås, men effekten af dette er ikke undersøgt i større studier.

På grund af sygdommens sjældenhed, findes der ikke kontrollerede studier af inhalationsbehandling eller anden KOL-behandling, men for praktiske formål skal patienterne behandles som andre KOL-patienter efter gældende retningslinjer. Patienterne har ofte behandlingskrævende exacerbationer, og nogle studier tyder på, at exacerbationer medfører varigt lungefunktionsfald (9).

Da patienterne ofte er unge, vil mange af dem være transplantationskandidater, når de når terminalstadiet af deres KOL.

Desuden er der et psykosocialt aspekt, fordi mange af patienterne er i den erhvervsaktive alder og har små børn. Der kan være tale om omskoling til mindre fysiske belastende arbejde eller flexjob. Teoretisk set bør patienterne undgå støvet arbejde, men der er ikke videnskabelig evidens for, at det øger risikoen for emfysem.

Der findes humant alfa-1-antitrypsin til infusionsbehandling. Der ydes ikke tilskud til behandlingen i Danmark og behandlingen benyttes ikke. Der henvises til Dansk Lungemedicinsk Selskabs retningslinje/klaringsrapport fra 2011 vedrørende denne erstatningsbehandling (10).

#### 1.5. EFTERKONTROL

Patienter med A1AT mangel og normal lungefunktion bør følges med årlig spirometri, for evt at fange et betydende fald i lungefunktionen tidligt.

Patienter som har udviklet emfysem eller KOL bør følges i et lungemedicinsk ambulatorium med faste intervaller.

#### 1.6. ALFA-1-ANTITRYPSIN REGISTER

Det Danske Alfa-1-antitrypsin register varetages af overlæge Niels Seersholm, Lungemedicinsk afdeling, Gentofte Hospital.

Patienter med genotype PiZZ eller PiSZ tilmeldes Dansk Alfa-1-antitrypsin Register ved at sende en kopi af journalen til Niels Seersholm under forudsætning af patientens accept. Der registreres patienter med lungesygdomme og leversygdomme samt personer fundet ved familiescreening. Efter registrering tages kontakt til patienten og der tilbydes genundersøgelse af den nærmeste familie, det vil sige forældre, søskende og børn. Per 2017 er der registreret 1240 personer (Seersholm, personlig meddele-

se).

#### 1.7. REFERENCER

1. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002; 136(4):270-279.
2. Blanco I, Fernandez E, Bustillo EF. Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet* 2001; 60(1):31-41.
3. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998; 53(4):265-268.
4. Seersholm N, Kok-Jensen A. Intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency PiSZ; a risk factor for pulmonary emphysema? *Respiratory Medicine* 1998; 92(2):241-245.
5. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294:1316-1321.
6. O'Riordan K, Blei A, Rao MS, Abecassis M. Alpha-1-Antitrypsin deficiency-associated panniculitis. Resolution with intravenous alpha-1-antitrypsin administration and liver transplantation. *TRANSPLANTATION* 1997; 63:480-482.
7. Baslund B, Szpirt W, Eriksson S, Elzouki AN, Wiik A, Wieslander J et al. Complexes between proteinase 3, alpha 1-antitrypsin and proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm auto-antibodies: a comparison between alpha 1-antitrypsin PiZ allele carriers and non-carriers with Wegener's granulomatosis. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(9):786-92.
8. Lyngbye J, Kjær A, Ladefoged S, Nissen PH. (2010) Lyngbyes laboratoriemedicin, 2. udg. Nyt nordisk forlag Arnold Busck
9. Campos MA, Alazemi S, Zhang G, Wanner A, Salathe M, Baier H, Sandhaus RA. *Respir Med*. 2009 Oct;103(10):1532-9. Epub 2009 May 21. Exacerbations in subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency receiving augmentation therapy.
10. Ronald Dahl et al. Retningslinjer for erstatningsbehandling til patienter med alfa-1-antitrypsinmangel. Dansk Lungemedicinsk Selskab 2011. [www.lungemedicin.dk](http://www.lungemedicin.dk).