

Hanan Tanash
Docent/överläkare
Lung- och allergisektionen,SUS, Malmö

Alfa1-antitrypsinbrist



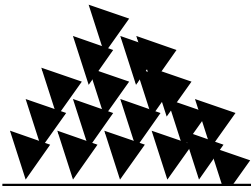
Vad är alfa-1-antitrypsin?

- Akutfasprotein
- Ökar vid inflammation, infektion, cancer och graviditet.
- AAT molekylen halveringstid i serum är 4-5 dagar
- Den viktigaste antiproteasen i lungvävnad
- Inaktiverar proteaser, framför allt neutrofilelastas (NE)
- Skyddar lungvävnad mot nedbrytning (dvs. emfysemutveckling)

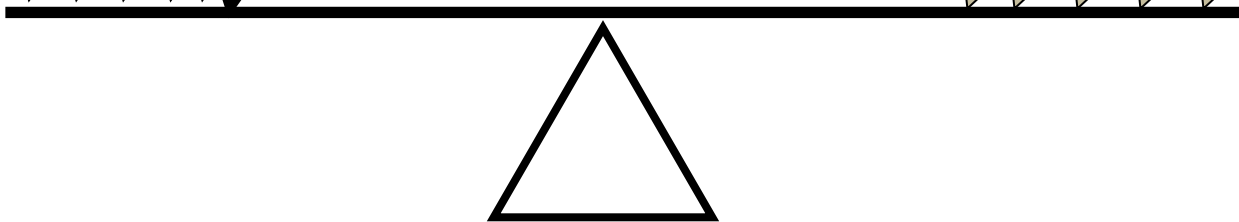
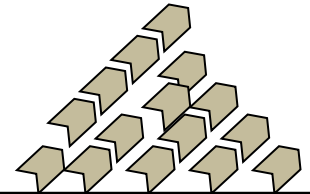


Proteas-antiproteas-balans i lungvävnad

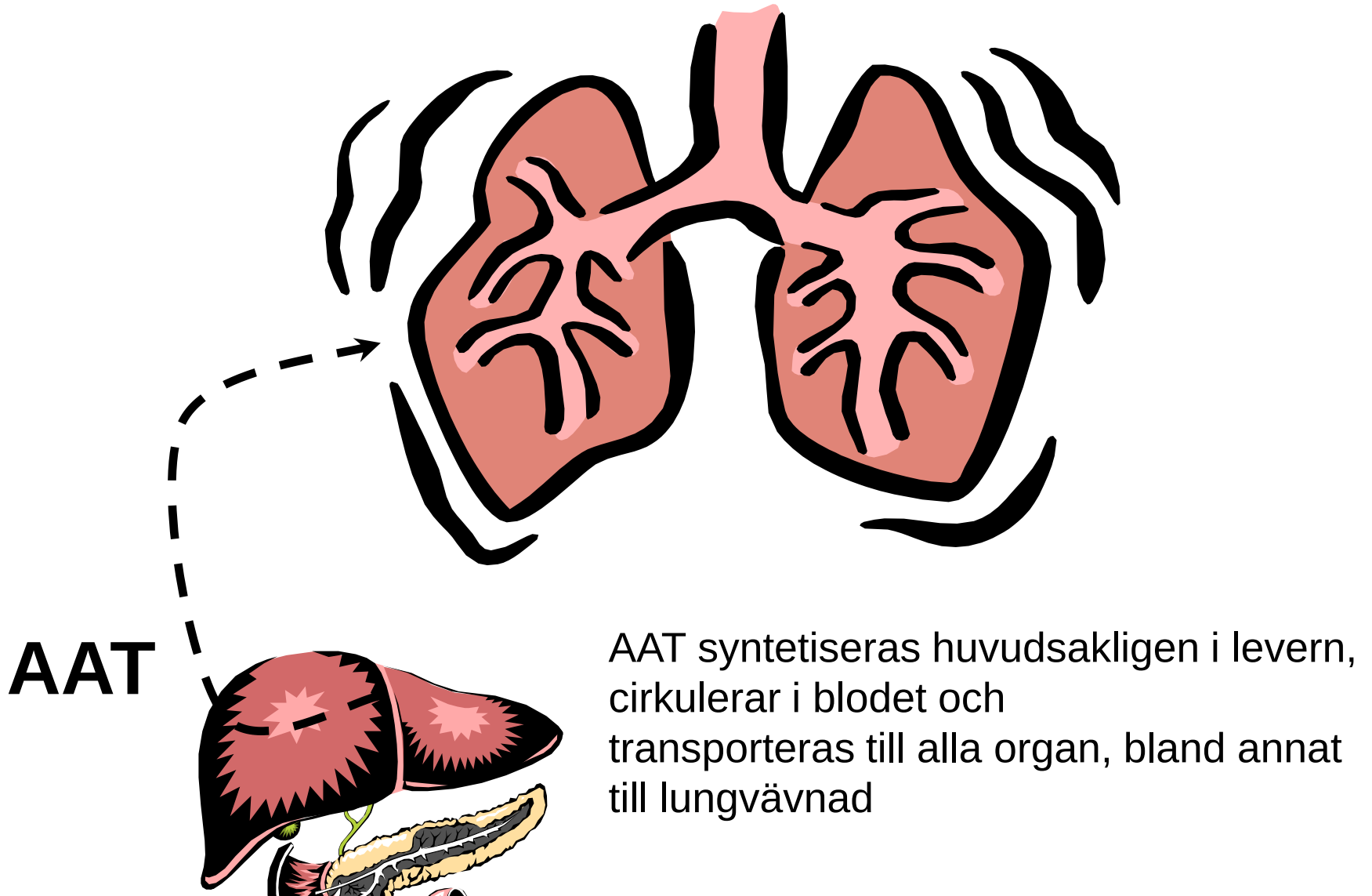
**Antiproteaser
(AAT)**



**Proteaser
(NE)**



Syntes av alfa₁-antitrypsin

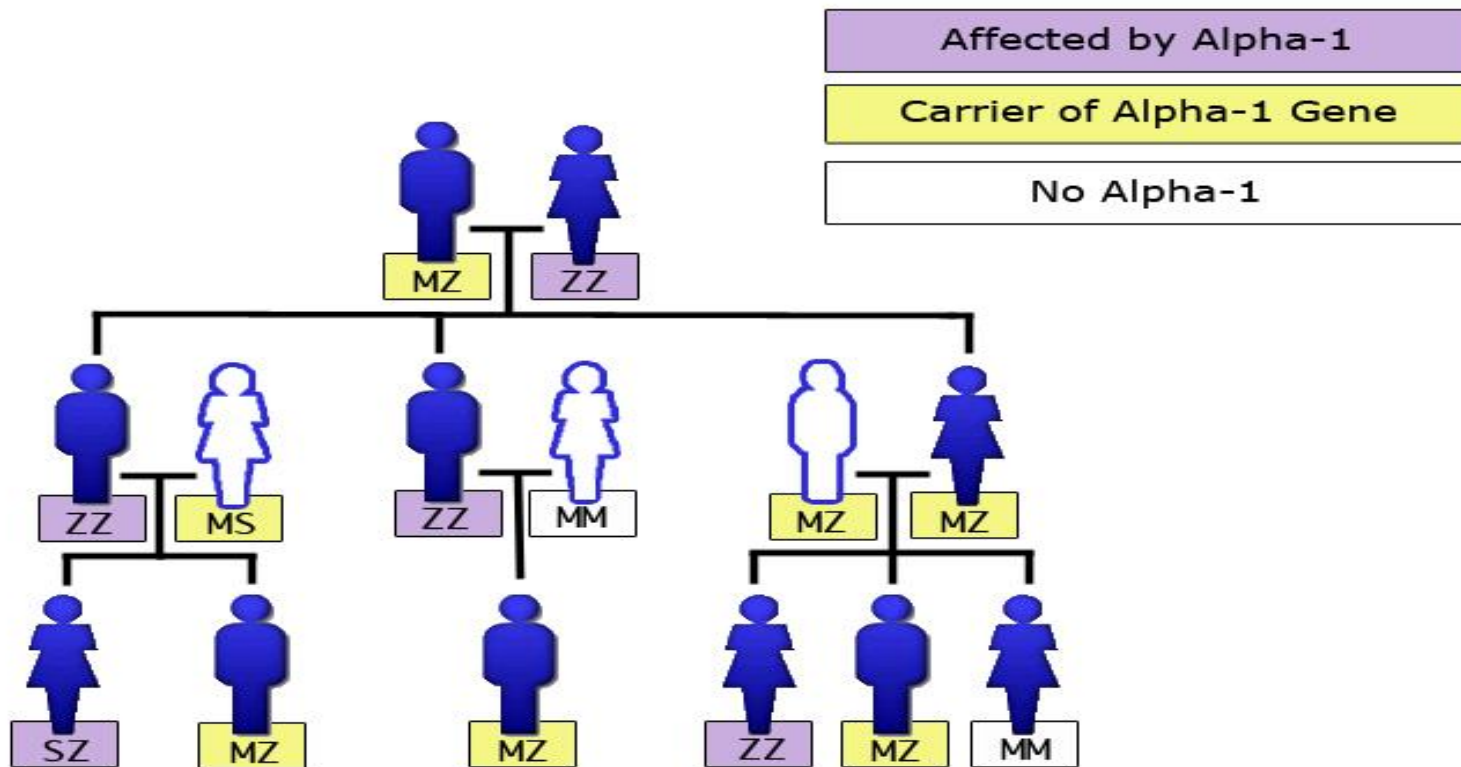


Genetik

- Syntesen av AAT protein är kodad av SERPINA 1 gen (protease inhibitor, PI).
- Upp till 150 olika genetiska varianter av AAT-molekylen har hittills identifierats
- Den systematiska indelningen av de olika genetiska varianterna av AAT-molekylen kallas *Proteas inhibitor (Pi) system*.
- De flesta varianterna har ingen klinisk betydelse
- Några varianter ger nedsatt AAT-halt i blodet
- De viktigaste varianterna betecknas med stora bokstäver beroende på hur snabbt molekylen rör sig i elektriskt fält



AAT och ärftlighet



* Spouses are indicated by a blue outline

AAT-halt vid de viktigaste AAT fenotyperna

Fenotyp	AAT-halt	% av normal halt	Prevalens Sverige
PiMM	"Normal"	100 %	95 %
PiMZ	Lätt AAT-brist	70 - 90 %	4,5 %
PiSZ	Måttlig AAT-brist	40 – 60 %	0,0006 % (1/1600)
PiZZ	Svår AAT-brist	10 – 30 %	0,0006 % (1/1600)
Pi00 (PiNullNull)	Inget AAT	0 %	1/miljon

Pi = Protease inhibitor Normal halt 0,86-1,75 g/L



AAT-halt och risk för emfysem

Nedsatt cirkulerande AAT-halt innebär försämrat skydd mot elastaser, särskilt NE

Ju lägre AAT-halt desto sämre skydd för lungvävnad



Ökad risk för emfysem



Risk för emfysem vid de viktigaste AAT fenotyperna

Fenotyp	AAT-halt	% av normal halt	Risk KOL/emfysem
PiMM	"Normal"	100 %	Normal
PiMZ	Lätt AAT-brist	70 - 90 %	Lätt ökad (storrökare)
PiSZ	Måttlig AAT-brist	40 – 60 %	Ökad (rökare)
PiZZ	Svår AAT-brist	10 – 30 %	Kraftigt ökad
Pi00 (PiNullNull)	Inget AAT	0%	Kraftigt ökad

Pi = Protease inhibitor Normal halt 0,86-1,75 g/L

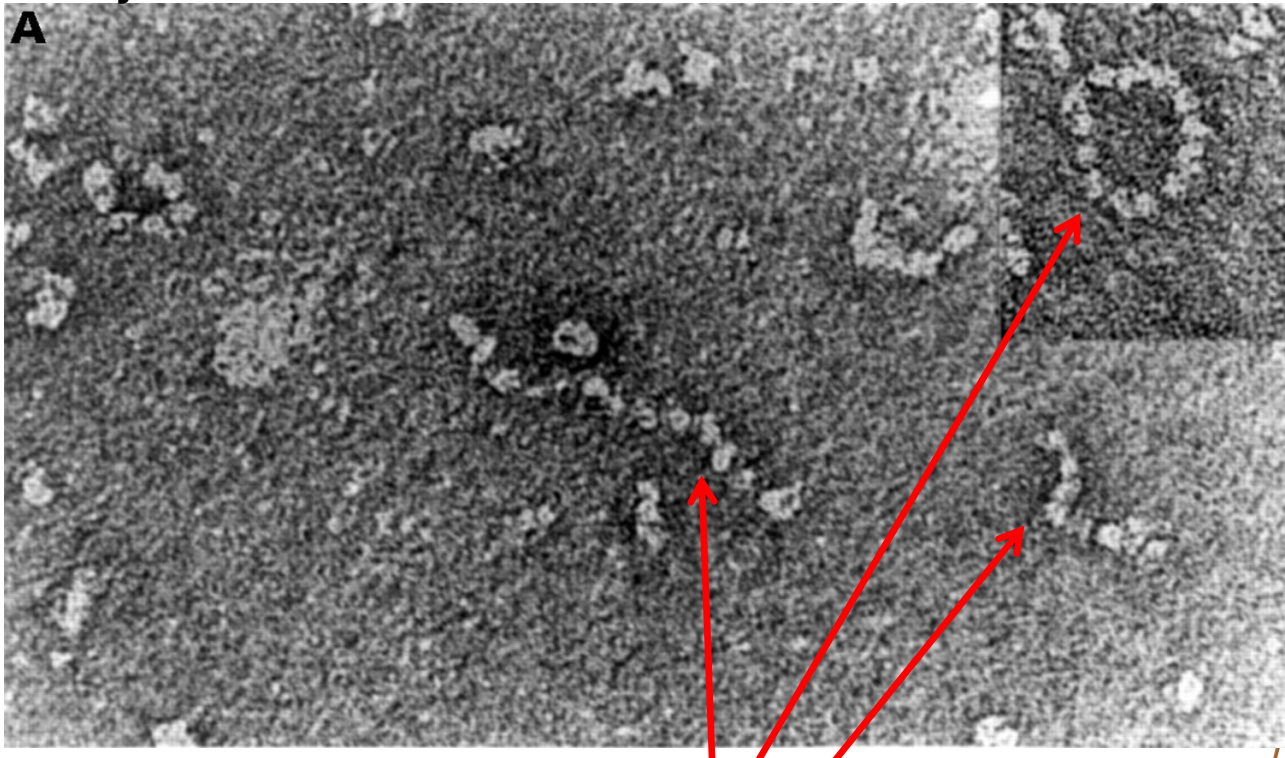


Varför AAT-brist? Vad händer i levern?

Hos PiZZ-individer ackumuleras AAT-molekylerna i levercellerna och bildar polymerer

Endast 15% utsöndras i cirkulationen

Risk för leversjukdom



AAT polymerer



Risk för leversjukdom vid de viktigaste AAT fenotyperna

Fenotyp	AAT-halt	% av normal halt	Risk för leversjukdom
PiMM	"Normal"	100 %	Normal
PiMZ	Lätt AAT-brist	70 - 90 %	Normal (?)
PiSZ	Måttlig AAT-brist	40 – 60 %	Normal hos nyfödda Vuxna?
PiZZ	Svår AAT-brist	10 – 30 %	Ökad
Pi00 (PiNullNull)	Inget AAT	0 %	Normal

Pi = Protease inhibitor Normal halt 0,86-1,75 g/L



Diagnos av AAT-brist

Blodprov I: AAT-halt i blodet

Alla laboratorier i Sverige

Som screening räcker kontroll av AAT-halt, helst i kombination med CRP

Blodprov II: Pi fenotypning (Pi-typning)

Isoelektrisk fokusering

Endast de vanligaste anlagen (M, S, Z) kan identifieras med Pi-typningen

Man kan inte identifiera 0 anlaget, d.v.s. man kan inte skilja

Blodprov III: B-DNA alfa-1-antitrypsin (genotypning med DNA-sekvens)

för analys av alla >100 anlagen, t.ex. 0 anlag



När skall AAT kontrolleras?

Enligt ATS/ERS:

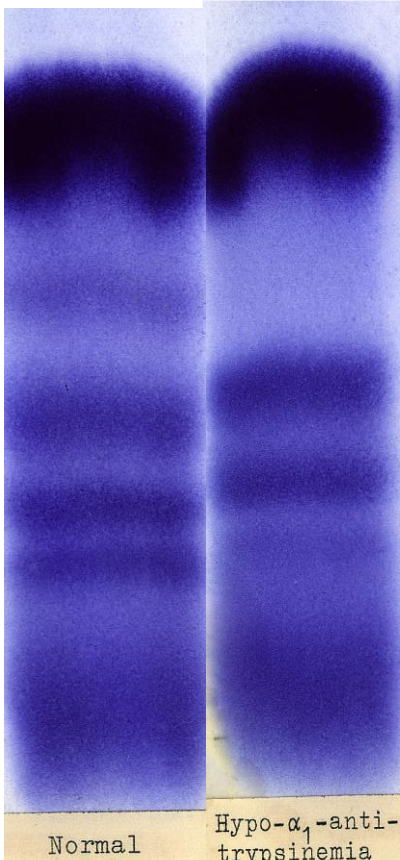
- Emfysem eller KOL före 45 års ålder
- Emfysem eller KOL utan kända riskfaktorer (rökning eller annan exponering)
- Övervägande basalt emfysem oavsett ålder
- Spontan pneumothorax hos patient utan annan riskfaktor
- Astma som inte är fullt reversibel
- Bronkiektasier utan annan känd orsak
- Oklar leversjukdom
- Nekrotiserande pannikulit
- C-ANCA-positiv vaskulit
- Hereditet för emfysem, bronkiektasier, leversjukdom eller pannikulit
- PiZZ fenotyp hos syskon, barn eller föräldrar



Historik__1963



Carl-Bertil Laurell



Blodprover från medicinavdelning i
Eksjö



Historik 1972-74



Doktorand **Tomas Sveger** ansvarade för

Nationell AAT-screening av alla nyfödda i Sverige

Syften:

- Att studera prevalensen av AAT-gen i Sverige
- Att studera risken för lung- och leversjukdom tidigt i livet
- Att hindra rökning hos bristindividerna



Hur genomfördes screeningen?

- Blodprov för AAT-analys på alla nyfödda barn i Sverige
Start: november 1972
Stop: september 1974
- PKU-provet användes

Sverige är det enda landet i världen som har undersökt alla nyfödda barn avseende AAT-brist!

200 000 barn undersöktes med följande resultat:

- 129 barn med svår AAT-brist (PiZZ):
Prevalens av PiZZ i Sverige: 1/1600
- 55 barn med måttlig AAT-brist (PiSZ)

Kohorten följs upp regelbundet

(46-års kontroll pågår, försenat pga pandemin)



AAT-registret 1991



Doktorand **Eeva Piitulainen** och Sten Eriksson startade AAT-registret

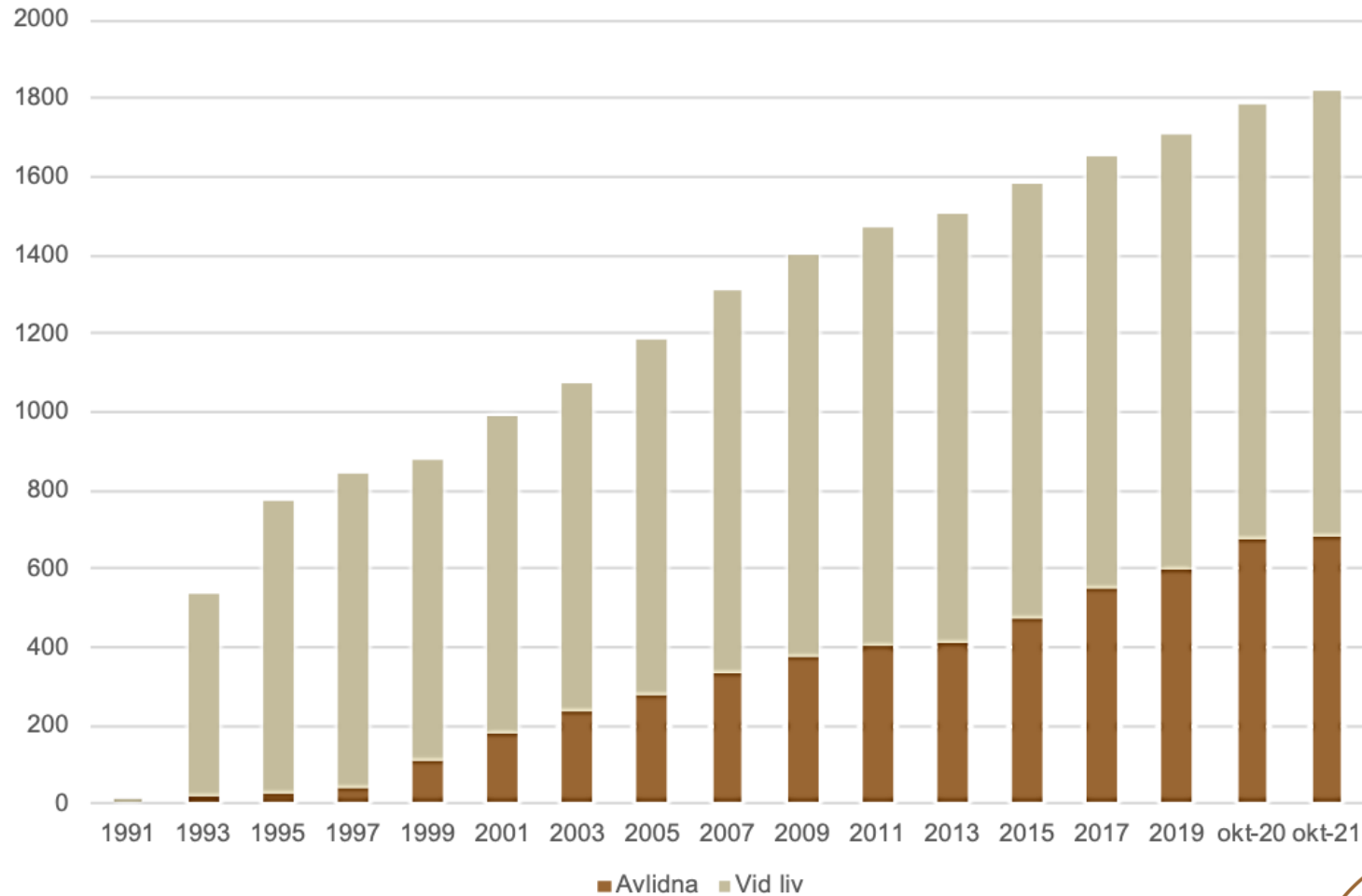
Inklusionskriterierna i registret är

- Ålder ≥ 18 år
- Svår AAT-brist (PiZZ, PiZ Null eller PiNull Null)
- Måttlig AAT-brist (PiSZ) (sedan 2020)
- Ovanlig allel i kombination med Z (sedan 2020)
- Skriftligt informerat samtycke

1988, ett internationellt vetenskapligt möte anordnat av världshälso-organisationen WHO att **starta** nationella register över patienter med AAT-brist för att öka kunskapen om AAT-bristen hos läkarkåren och allmänheten, samt studera dess naturalförlopp och hälsoeffekter både vad gäller lungsjukdom, leversjukdom och andra organ”



Tillväxt av AAT-registret



Demographic data of the PiZZ individuals at inclusion in the Swedish AAT deficiency register

	n= 1882
Never-smoker	46 %
Mean (SD) age at diagnosis	41 (21)
Mean (SD) age at inclusion	47 (17)
Mode of identification	
Respiratory	43 %
Liver diseases	7 %
Screening	24 %
Other	26
Mean (range) number of pack years	14 (0.1-116)
Deaths, no. (%)	34%



Kliniska manifestationer vid svår, homozygot AAT-brist (PiZZ)

Ökad risk för KOL/emfysem

Resultat från kohorten

Ålder	Rökning	lungfunktion	Datortomografi
8 år	-	Normal	
18 år		Normal	
18 år	10,2 %	Normal	
22 år	14,5 %	Normal	
26 år	16,8 %	Normal	
30 år	22,4 %	Normal	Inget emfysem
34 år	24,4%	Normal	Tidiga tecken på emfysem hos ex-rökare
38 år	19,9 %	KOL hos rökare	Tecken på emfysem hos ex-rökare
42 år			
46 år	Kontrollen pågår		



Kliniska manifestationer vid svår, homozygot AAT-brist (PiZZ)

KOL/emfysem

- Symtom på emfysem på grund av svår AAT-brist är samma som vid emfysem på grund av rökning.
- Spirometri visar kronisk luftvägsobstruktion som vid KOL
- Dyspné vid ansträngning är den vanligaste symtomen.
- Rökning ökar risken för emfysem som startar före 40 års ålder hos rökare.
- Aldrig-rökare kan också utveckla KOL/emfysem. Oftast efter 50-års ålder
- Exponering för andra yttre riskfaktorer än rökning, t.ex. yrkesexponering för luftvägsirriterande ämnen, kan öka risken för utveckling av kronisk luftvägsobstruktion.



Leversjukdom hos PiZZ-individerna

- Neonatal kolestas (gulsot) 10% vanligare hos PiZZ barn än hos PiMM barn
- Hos vuxna
 - Förhöjda leverprover
 - Leversteatos (fettlever)
 - Levercirros (skrumplever)
 - Hepatocellulär cancer



Leversjukdom

Leversjukdom före 6 månaders ålder

- 22 PiZZ barn (17%) hade leversjukdom
- 14 neonatal kolestas (gulsot)
 - 8 lindriga symptom på leversjukdom

Sveger N Engl J Med 1976



Fem barn dog före 8 års ålder

- Fyra av de 22 PiZZ barn med leversjukdom dog tidigt:
 - 2 av levercirros
 - 1 av svår anemi (+ levercirrhos)
 - 1 av olycka
- Ett PiZZ barn dog av allergisk chock



Liver disease in 1595 PiZZ subjects

Liver disease	At identification N=55	At inclusion N=53	At study end N=155
Liver cirrhosis	45	49	103 (7%)
Fatty liver	4	2	17 (1%)
Unspecific hepatitis	2	Recovered	6 (<1%)
Hepatocellular carcinoma	2	2	29 (2%)
Neonatal cholestasis	2	Recovered	-

117-2023-MARK

- The mean age at the onset of liver disease was 61 years.
- Risk faktors for liver disease: **male gender**, **age > 50** years, **repeated elevated LFTs**, **hepatitis virus** infection, and **diabetes**

Regelbunden kontroll med ultraljud av levern rekommenderas hos vuxna PiZZ-individer!!!



Necrotizing panniculitis

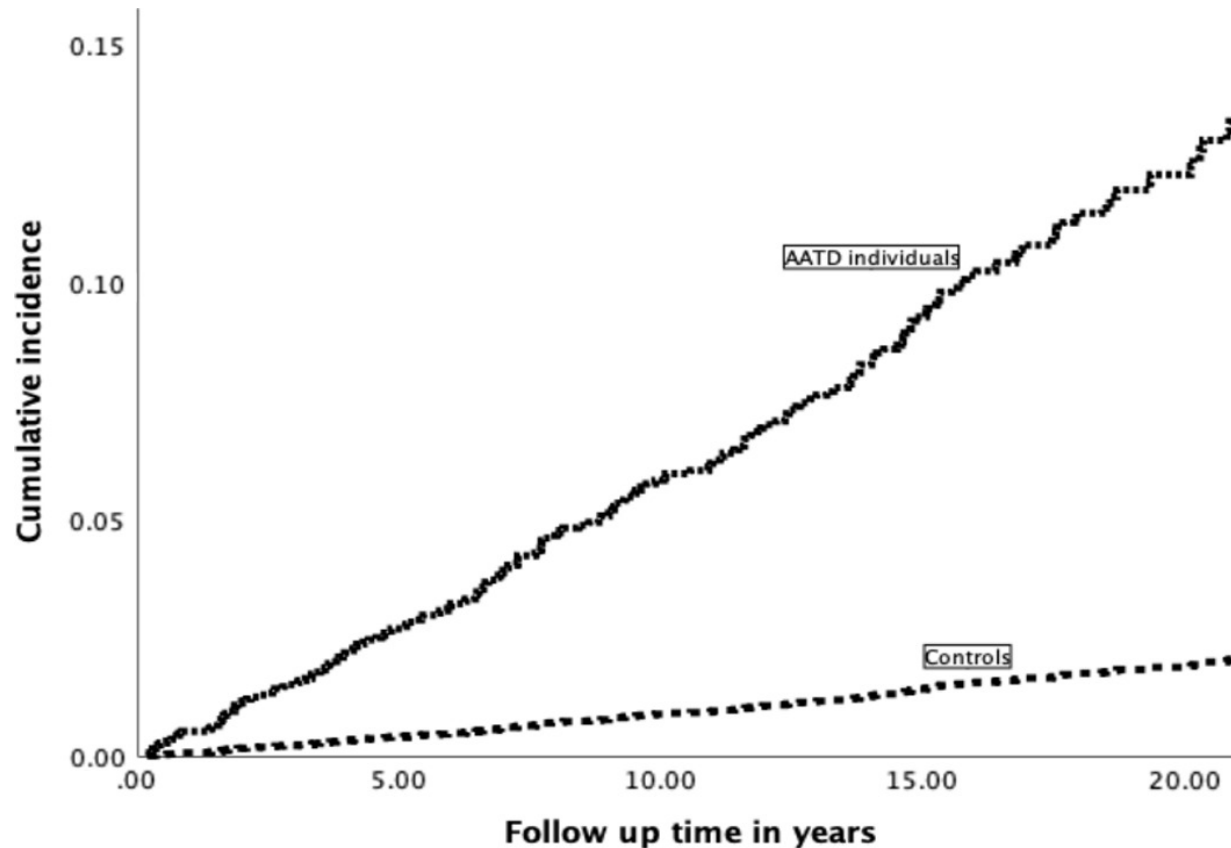
Säkerställt samband mellan PiZZ fenotyp och

- **Necrotizing panniculitis**
- **C-ANCA positiv vaskulit**



Risk of incident VTE in the PiZZ and control subjects

*AAT-register
OLIN studier*



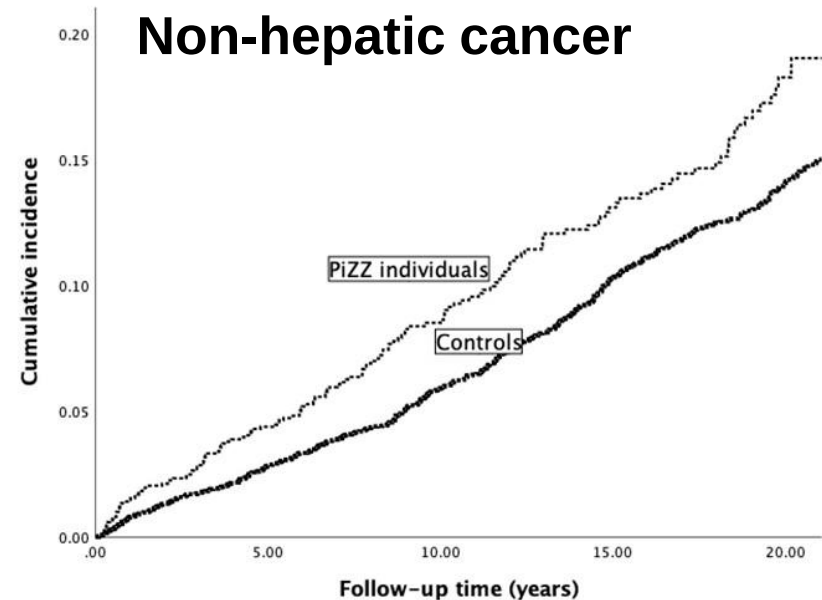
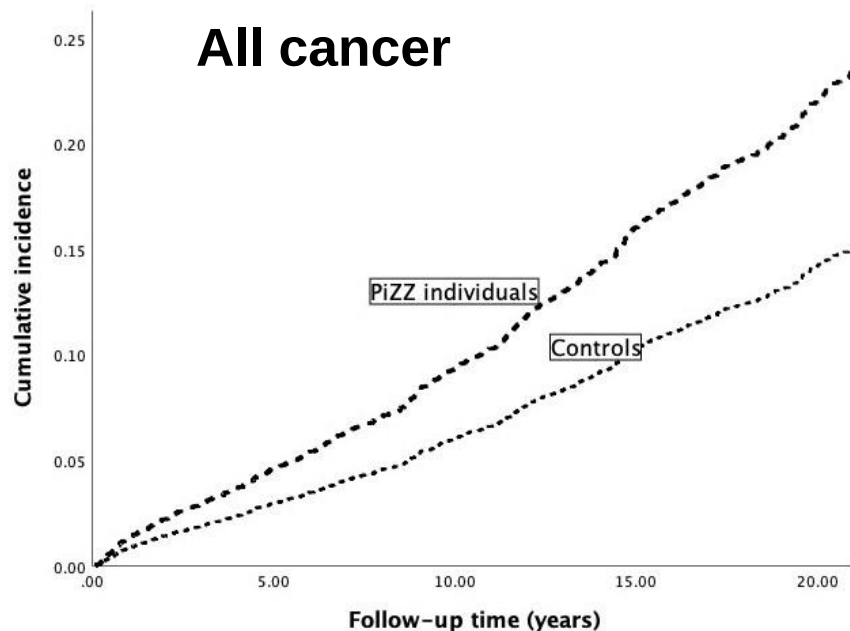
Risk factors for incident VTE were male gender, age, COPD, cancer, and liver disease.

Adjusted hazard ratio 4.2 (95% CI 2.9–6.2) as compared with the controls.



Severe alpha-1-antitrypsin deficiency increases the risk of cancer

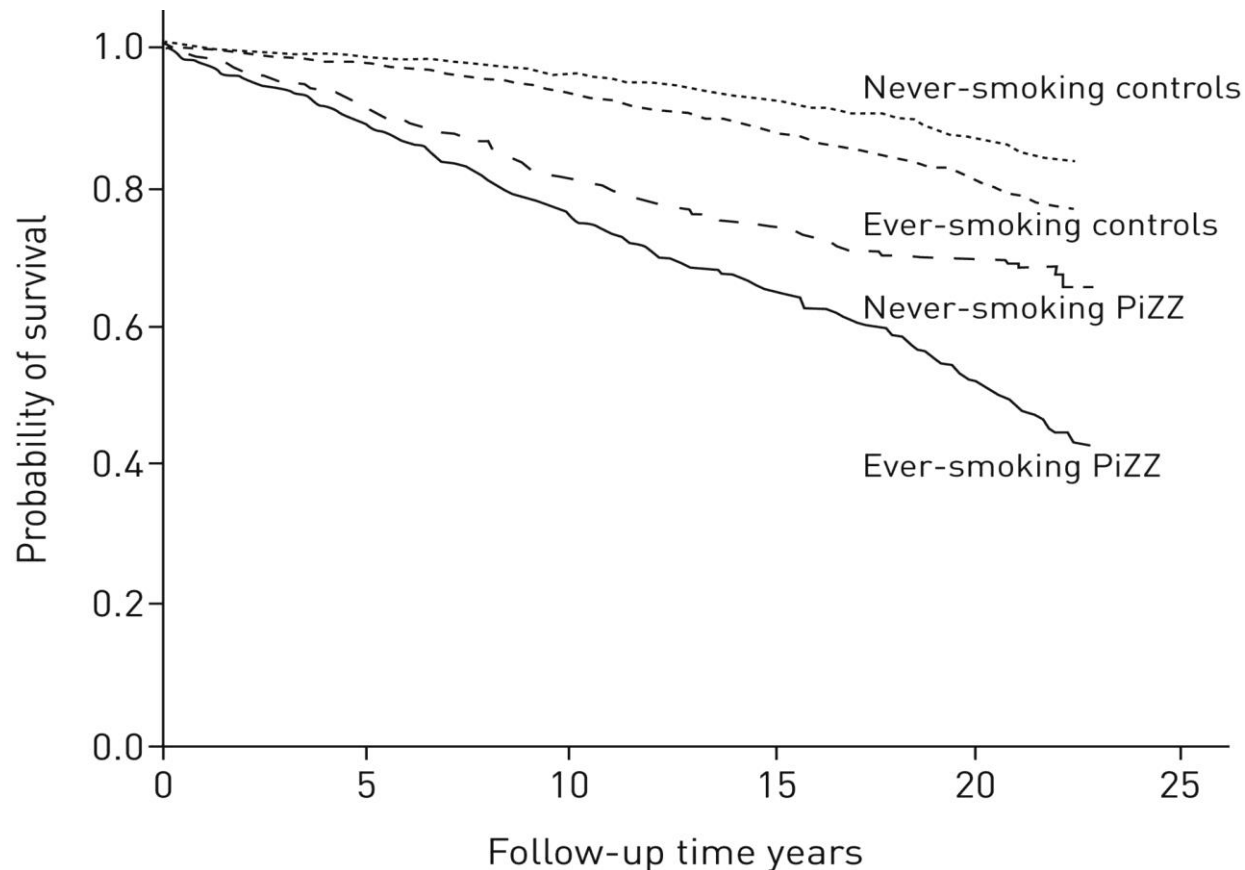
*AAT-register
OLIN studier*



The adjusted hazard ratios (HR) for
Hepatic cancer 23.4 (95% CI 9.9-55.4)
Non-hepatic cancer 1.3 (95% CI 1.1-1.5)



Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison to a general population with known smoking habits



**AAT-register
Olin-studier**

117-2023-MARK

Conclusion:

- The never-smoking PiZZ individuals identified by screening have a similar life expectancy as the never-smokers in the Swedish general population.
- Early diagnosis of AAT deficiency is of utmost importance.



Omhändertagandet om personer med AAT-brist

- Information
- Rökstopp
- Anmäla till AAT-registret
- Regelbunden kontroll med
 spirometri, leverprover, ultraljud lever, fibroscan
- Sedvanlig behandling av KOL/emfysem
- Substitutionsbehandling med humant AAT



Fenotyp PiMZ (lätt AAT-brist)

- PiMZ storrökare har sannolikt ökad risk för KOL/emfysem jämfört med storrökare med normal AAT-halt
- Aldrig-rökare har ingen ökad risk
- Leversjukdom?
- Följande information kan ges till PiMZ-individer:
”Fenotyp PiMZ är ett ärftligt tillstånd utan risk för lungsjukdom hos icke-rökare, enligt dagens kunskap.
- ***PiMZ-individerna inkluderas inte i AAT-registret!***



Fenotyp PiSZ (måttlig AAT-brist)

- PiSZ rökare har ökad risk för utveckling av emfysem
- Hos PiSZ aldrig-rökare har man inte visat någon ökad risk för lungsjukdom.
- Samma rekommendationer för behandling av KOL som vid "vanlig" KOL.
- Vi rekommenderar att PiSZ-individer med normal lungfunktion och utan symtom kontrolleras vartannat år. Vid nedsatt lungfunktion kontroll och behandling som vid "vanlig" KOL.
- PiSZ barn har ingen ökad risk för neonatal kolestas.
- Leversjukdom i vuxenålder?



Screening?

Vilken Ålder?

Mer kunskap!

Oro om leversjukdom?



Aldrig-rökare som identifieras via screening har normal överlevnad jämfört med svensk befolkning (Tanash ERJ 2018)

Never-smoking individuals with severe AATD identified by screening have better lung function, fewer symptoms, lower annual decline in FEV_1 and better survival compared with the ever-smokers.

Screening for AATD at an early age may improve the prognosis of AATD (Hiller 2021)

These findings support the importance of early identification of AAT deficiency, before the assumed smoking debut, in order to improve the prognosis, by promoting early lifestyle options and preventive measures such as abstaining from smoking.



Upplevelse och konsekvenser av vetenskapen om ett genetiskt tillstånd som innebär risk för sjukdom.

Vid 46 års ålder.

-Hur har du upplevt graden av Dina föräldrars oro och rädsla över din hälsa?

Inget **47%** Lagom **47%**

Mycket 4% Överdrivit 1%

-Har deras oro och försiktighet påverkat Din barndom/uppväxt?

Nej **82%**

-Har kännedom om AAT-bristen begränsat Dina aktiviteter som barn (aktiviteter som du hade velat göra men inte fick pga. bristen)? Vilka aktiviteter?

Nej **97%**

- Hade dina föräldrar åsikter om/försökt styra över Din utbildning och Ditt yrkesval?

Nej **89%** Ja 9%

- Har Du haft en rädsla och oro för att själv utveckla lungsjukdom eller leversjukdom?

Nej **63%** Ja **33%**

- Utifrån Din upplevelse, rekommenderar du att screening av AAT-brist införs i Sverige?

☐ Ja **60%** ☐ nej 11% ☐ vet ej 6%

Om ja i vilken ålder

Vid födelse **73%**, före skolålder 13%

Skolålder 6%



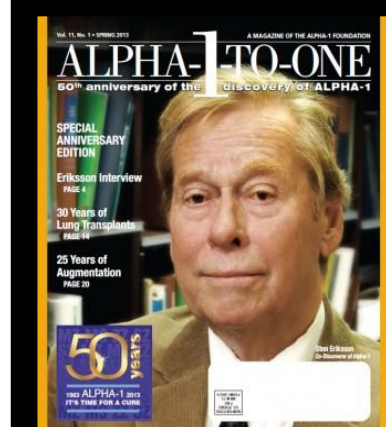


117-2023-MARK





Tack till Hjärt Lungfonden



Skånes universitetssjukhus

En del av Region Skåne

**Alla Lungläkare
Internmedicinare Allmän läkare**

