

DEFICIENŢA DE ALFA-1-ANTITRIPSINĂ ÎN AFECŢIUNILE CRONICE PULMONARE ALE SUGARULUI ŞI COPILULUI

Csilla B. Todea, I. Muntean, E. Módy

Studiul deficitului de alfa-1 antitripsină în patologia respiratorie a copilului şi îndeosebi a sugarului este o preocupare relativ recentă.

Deficitul de alfa-1 antitripsină a fost descris în anul 1963 de către *Laurell* şi *Eriksson*, ca o deficienţă determinată genetic a unui inhibitor major de protează serică.

Alfa-1 antitripsina este o antiprotează (alfa-1 proteinaze inhibitor -PI după denumirea nouă: *Vircan*; *Schnebli* 1984) de natură glucoproteică sintetizată în ficat şi care în cimpul electroforetic migrează cu alfa-1 globulinele, reprezentând o fracţiune importantă (90%) a bandei.

Cea mai importantă funcţie fiziologică a alfa-1 antitripsinei este inhibarea activităţii proteazelor leucocitare, bacteriene, a elastazei şi a „collagenaze like enzym”-elor. De inhibarea acestor proteaze pare să fie legat rolul său de a controla răspunsul tisular la infecţii şi inflamaţii, respectiv funcţia de modificare a răspunsului celular la enzimele eliberate din bacteriile lizate sau celele distruse în focarul inflamator.

Serul uman, încă din perioada de nou-născut conţine 150-300 mg/100 ml alfa-1 antitripsină, concentraţie ce se modifică în inflamaţii, procese tumorale, afecţiuni hepatice, renale şi intestinale cu pierderi de proteine. Avînd o greutate moleculară similară cu a albuminei, se excretă în intestin în paralel cu pierderea de proteine în lumen, şi fiind rezistentă la proteoliza enzimatică, determinarea alfa-1-antitripsinei a fost folosită recent ca un marker activ (neradioactiv) pentru pierderea excesivă de proteine din bolile inflamatorii intestinale, alergii gastrointestinale, limfangiectazie, sîngerări intestinale, boală celiacă şi chiar în unele boli diareice.

Deficienţa antiproteazei, duce la distrucţii tisulare de către proteaze. Se produc perturbări în sistemul inhibitor al proteazelor bacteriene, virotice sau celulare eliberate. La nivelul plămînului prin distrugerea fibrelor elastice şi ruperea pereţilor alveolari de către proteaze se dezvoltă emfizemul, mai ales localizat bazal. Infecţiile pulmonare repetate pot duce la creşterea depozitelor de enzime proteolitice prin acţiunea directă sau prin chemotaxia polimorfonuclearelor şi macrofagelor la acest nivel. La fel acţionează şi factorii nocivi din mediul înconjurător, ca aerul poluat de gaze industriale şi fumatul.

Deficitul de alfa-1-antitripsină există ca entitate de sine stătătoare la tineri prin afectarea plămînului şi/sau a ficatului.

Observaţiile din literatura de specialitate arată că acest deficit poate coexista şi în alte afecţiuni respiratorii, influenţînd gravitatea lor.

Manifestările pulmonare la copil se traduc prin infecţii respiratorii recidivante, condensări pulmonare cu caracter trenant, tuse persistentă şi prezenţa puseelor de dispnee expiratorie cu wheezing. Aceste afecţiuni

pulmonare prezintă o evoluție mai gravă, greu influențabilă prin tratament. Instalarea emfizemului pulmonar bazal se produce de obicei mai tardiv.

Deficitul secretor de inhibitori de protează (Pi) este legat de fenotipul (Pi) al subiectivului. Indivizii normali d.p.d.v. al inhibitorilor de proteaze au 2 gene M (fenotip MM).

Indivizii nesecretor de antiproteaze (globulina alfa-1-antitripsina) apar cu un fenotip lipsit de gena M (fenotip ZZ).

Există și heterozigoți cu fenotip MZ. Fenotipul MZ este mai frecvent decât fenotipul ZZ. Apare în proporție de 1: 1000 în populațiile anchetate față de 1:4000 pentru fenotipul ZZ.

Deficiența ca formă homozigotă (valoare serică a alfa-1-antitripsinei sub 100 mg/100 ml) apare ca o raritate descrisă în literatură de specialitate, în schimb formele heterozigote (concentrații sub 150 mg/100 ml ser) apar destul de frecvent. Formele heterozigote sînt în majoritatea cazurilor asimptomatice clinic, dar dacă se asociază cu afecțiuni pulmonare recidivante sau cronice, sau sînt expuse frecvent noxelor exogene duc la apariția emfizemului pulmonar juvenil.

Diagnosticul de laborator al deficienței de alfa-1-antitripsină constă în determinarea electroforezei serice (fracțiunea alfa-1), imuno-electroforezei radiare Mancini, imunodifuziunii bidimensionale Laurell, și determinarea capacității atitripsinice totale a serului.

În prezent nu există măsuri specifice terapeutice pentru corectarea deficienței de alfa-1 antitripsină. Tratamentul acestor cazuri fiind doar profilactic prin: tratamentul energetic al infecțiilor respiratorii, efectuarea sistematică a imunizărilor specifice, evitarea noxelor exogene (fum de tutun, aer poluat cu gaze industriale), evitarea tratamentului cu soluții mucolitice de tip N-acetilcisteină în aerosoli, care prin acțiunea lui proteolitică grăbește instalarea emfizemului pulmonar. În fond, se suprapune acțiunii alfa-1-antitripsinei (alfa-1-AT) care favorizează digestia structurilor normale pulmonare (septuri interalveolare) de către proteazele leucocitare.

Material și metodă

Din anul 1985 la Clinica de Pediatrie nr. 1 am determinat nivelul seric al alfa-1-AT iar din 1989 am efectuat și determinarea capacității anti-tripsinice a serului, la copiii bolnavi internați cu pneumopatii trenante și recidivante. După criteriile O.M.S., am considerat bronhopneumopatie recidivantă o tuse cu o durată de peste 2 săptămîni, iar în formele obstructive prin minimum 3 episoade de wheezing pe an. (Raport d'un groupe de travail, Burreau regionale de l'Europe de I.O.M.S, 1975), Încadrarea în aceste criterii a fost cu atît mai necesară cu cît infecțiile căilor respiratorii sînt frecvente la vîrsta mică. (În număr de 12/an la sugar și scad la 8/an la școlar după Praxis Kurier 1986, 15,28).

Laboratorul central al Spitalului Clinic Județean (cond: E. Mody) folosește „Imunoplăci pentru determinarea cantitativă a alfa-1-antitripsinei umane“ livrate de Institutul I. Cantacuzino București.

Centrul de Cercetări Medicale Tîrgu-Mureș (cond: L. Popoviciu) determină „Capacitatea totală antitriptică a serului“ (valori normale de 25-45 microkat/1).

Rezultate și discuții

La cei 300 de copii bolnavi (cu limita de vîrstă între 2 luni—16 ani) internați cu diferite afecțiuni pulmonare recidivante, 42 au prezentat valori ale alfa-1-antitripsinei sub $150 \text{ mg}^{\text{o}}$, astfel:

— 18 cazuri în procentaj la 41% au prezentat pneumonii recidivante cu evoluție trenantă.

— 16 cazuri în procentaj de 40% bronșite obstructive recidivante.

— 8 cazuri în procentaj de 19% astm bronșic infantil.

La 25 de bolnavi cu afecțiuni pulmonare recidivante și/sau cu evoluția trenantă s-a determinat și capacitatea totală antitripsinică a serului, depășindu-se 7 cazuri cu valori sub limita normalului (25 microkat/l). (Din motive obiective, pînă în prezent, nu am reușit determinarea paralelă a alfa-1-antitripsinei cu ambele metode).

Evoluția clinică a acestor cazuri sub un tratament intensiv și corect condus, a fost lentă, trenantă, necesitînd spitalizări repetate. La cei 49 de bolnavi cu afecțiuni pulmonare cronice și recidivante, cu valori de alfa-1-antitripsină sub limita inferioară a normalului încadrîndu-se în formele heterozigote a deficienței de antiprotează serică, urmăriți și în prezent prin examinări repetate, clinice și paraclinice, se observă o discrepanță între sindromul funcțional respirator accentuat, greu influențabil prin tratament și semnele clinice, radiologice pulmonare și paraclinice, moderat modificate. Urmărirea și tratarea acestor copii ne-a condus la concluzia că în prezent singurul mijloc de a ajuta (neexistînd un tratament etiologic) constă în tratarea rapidă și intensă cu antibiotice a oricărei infecții acute respiratorii.

Prin necunoașterea cazurilor cu deficit de alfa-1-AT, episoadele acute, cele de suprainfecție, se confundă ca simptomatologie cu bronșitele obstructive și adeseori, se recomandă mucolitice în aerosoli ceea ce duce la agravarea bolii.

Concluzii

1. Prin utilizarea imunoplăcii sau alte tehnici este deosebit de util ca în cazul bronhopneumopatiilor cronice sau recidivante să se efectueze determinarea alfa-1-AT.

2. La 300 copii internați în clinică cu diverse afecțiuni pulmonare cronice și recidivante s-au descoperit 49 cazuri cu deficit de alfa-1-AT.

3. Descoperirea din timp a formelor heterozigote are o mare importanță practică, acestea trebuind să fie dispensarizate.

4. Prin dispensarizare se va putea asigura tratamentul energetic cu antibiotice în perioada infecțiilor acute respiratorii evitarea folosirii mucolicitelor în aerosoli și a expunerii bolnavului la inhalarea noxelor exogene.

Bibliografie

1. Baranyai P., Barb E., Kardos M.: Orv. Hetilap (1976), 117, 1571; 2. Bodner I., Schnebli H.P.: Schweiz med. Wschr. (1984), 114, 1359; 3. Bukaresti L., Sikó Gabriela, Nagy I., Erdelyi A., Hadnagy Cs., Módy E., Kovács A.: Rev. med. (1981), 27, 81; 4. Crețu S.: Actualități în pediatrie,

Timișoara, 1983, 109; 5. *Dinari G., Rosenbach J.*: Alabama J. Med. Sciences (1984), 138, 10, 971; 6. *Endre L.*: Pneum. Hungarica (1981), 9, 506; 7. *Endre L.*: Orvosképzés (1975), 50, 307; 8. *Endre L.*: Magyar Pediater (1978), 12, 411; 9. *Endre L.*: Orv. Hetilap (1976), 3137; 10. *Eriksson S., Larsson C., Sveger T.*: Acta med. Scand. (1964), 175, 197; 11. *Kiss G.*: Pneum. Hungarica (1986), 3, 131; 12. *Maiorescu M.*: Tendințe moderne in pediatrie Ed. Med. București 1982, 173; 13. *Mogos Gh.*: Mica enciclopedie de boli interne. Ed. Șt. și Encicloped. București 1986; 14. *Nelson V.*: Textbook of Pediatrics, 1981, 552; 15. *Păun R.*: Tratat de medicină internă Ed. Med. București, 1983, 921; 16. *Popescu V.*: Tratat de pediatrie vol. 3. Ed. Med. București 1984, 797; 17. *Sveger T.*: Pediatrics (1978) 114, 22; 18. *Tarján E., Magyar P., Zsirai M.*: Orv. Hetilap (1986) 28, 2639; 19. *Tarján E., Tolnay E.*: Orvosképzés (1972) 47, 288.

Csilla B. Todea, I. Muntean, E. Mody

ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN CHRONIC PULMONARY CONDITIONS OF SUCKLINGS AND CHILDREN

The authors have studied the role of alpha-1-antitrypsin deficiency in the recurrent or long-lasting respiratory pathology of the suckling and young child.

In a group of 300 infants hospitalized at the Clinic of Paediatric Nr. 1. Tirgu-Mureș, with various chronic and recurrent pulmonary conditions, 49 cases of alpha-1-antitrypsin deficiency were found.

With a view to determine alpha-1-antitrypsin special immunoplatelets were used, or the total antitrypsin capacity of the serum was determined. In conclusion, the authors have pointed out the practical importance of revealing the heterozygote forms of deficiency.

They recommend the dispensary treatment of these cases, — strong antibiotic therapy during acute respiratory infections — and avoiding the use of mucolytics in aerosols and the exposure to exogenic inhalant noxious effects.