

Zatímco S alela je vůbec nejčastější patologickou alelou, Z alela v homozygotní konstituci je nejčastějším původcem těžkého deficitu AAT (AATD) (2).

Epidemiologie

AATD je mnohem častější, než se dříve předpokládalo. Ačkoliv se jedná o poměrně častou poruchu, většina nemocných, ať už s plicní či jaterní formou onemocnění eventuálně s jinou systémovou formou, zůstává nediodagnostikována. Dle dat z populačních studií je incidence AATD ve většině studovaných populací přibližně 1 : 3 000 (3). Zatímco těžký deficit AATD způsobený genotypem Pi*ZZ má incidenci cca 1 : 2 000 v evropské populaci (4), heterozygotní varianta Pi*MZ je v evropské populaci poměrně častá s incidencí přibližně 1 : 30, a incidence složených heterozygotů Pi*SZ v evropské populaci je zhruba 1 : 500 (5). Tyto méně závažné alely či Z alela v heterozygotní konstituci nejsou přímým vyvolavatelem postižení jater, jakým je přítomnost Z alely v homozygotní konstituci, ale pouze faktorem predisponujícím k rozvoji jaterního onemocnění v případě přítomnosti dalšího vyvolávajícího faktoru. Taktéž tomu je i u plicního onemocnění, kde tyto alely zvyšují riziko plicního emfyzému v přítomnosti dalšího rizikového faktoru, jakým je například kouření. Genotyp Pi*SS je přibližně stejně častý jako genotyp Pi*SZ, ale jaterní onemocnění nevyvolává (6).

Patofyziologie

AAT je syntetizován zejména v endoplazmatickém retikulu hepatocytů, játra syntetizují přibližně 34 mg AAT na kilogram tělesné váhy za 24 hodin. AAT je 52 kDa velký protein z rodiny SERPINA a jeho molekula je tvořena jednořetězcovým glykoproteinem složeným z 394 aminokyselin. Má charakteristickou sekundární strukturu beta listů a alfa helixů, a právě patologie v této struktuře jsou příčinou vzniku onemocnění.

Normální koncentrace AAT v plazmě je 0,9–1,75 g/l, s polčasem rozpadu 3 až 5 dnů. Protože AAT patří mezi reaktanty akutní fáze, může se jeho koncentrace v průběhu akutní fáze zánětu až zdvojnásobit, což může způsobit falešně normální koncentraci u lidí s lehkým deficitem AAT, zatímco u lidí s těžkým deficitem AAT ani v průběhu akutní fáze zánětu jeho koncentrace nedosáhne normálních hodnot.

Postižení plic se od postižení jater u AATD liší mechanismem vzniku: zatímco plíce jsou postižené z nedostatku cirkulujícího AAT („loss of function“), který nedostatečně brání neutrofilní elastáze v proteolytickém působení na tkáň plicních alveolů, postižení jater je způsobeno proteotoxickým efektem způsobeným precipitací variantního AAT v hepatocytech („gain of function“). Proto například u null alely v homozygotní variantě vzniká těžké postižení plic, ale jaterní forma onemocnění nevzniká, z důvodu absence precipitujícího AAT v hepatocytech.

Tab. 1. Koncentrace AAT v séru u nejčastějších genotypů SERPINA1 (8)

Genotyp	% normální koncentrace AAT
Pi*MM	100 %
Pi*MS	80 %
Pi*SS	60 %
Pi*MZ	60 %
Pi*SZ	40 %
Pi*ZZ	10–15 %

Patofyziologie postižení jater

Existují 3 typy patogenních alel SERPINA1: nulové alely, stádavé alely a alela S.

Nulové alely jsou charakterizované úplnou absencí tvorby proteinu nebo syntézou nepolymerizujícího zkráceného proteinu. S alela je typem variantní alely, který je charakterizován syntézou dysfunkčního proteinu, který však podléhá kompletní intracelulární degradaci. Jaterní onemocnění způsobují stádavé alely, z nichž nejčastější alelou způsobující těžké postižení je alela Z v homozygotní konstituci, vznikající výměnou glutaminu v pozici 342 za lysin, která postihuje zhruba 1 : 2 000 jedinců evropského původu. Projevuje se významným poklesem sérové koncentrace AAT a akumulací patologických PAS-D pozitivních granul v hepatocytech. Často také vyvolává těžké postižení plic.

Proteiny rezultující ze stádavých alel podstupují parciální intracelulární degradaci (70 %) a sekreci (15 %), v přibližně 15 % dojde k tvorbě polymerů. Hromadění polymerů AAT v endoplazmatickém retikulu hepatocytů vede k proteotoxickému stresu, poruše jeho funkce, a tím k jaterní steatóze, fibróze a cirhóze. PAS-D pozitivní granula jsou histopatologickým průkazem onemocnění (Obr. 2).

Také alely způsobující méně závažný stupeň choroby či Z alela v heterozygotní konstituci mohou tvořit PAS-D pozitivní granula a mechanismus postižení jater je u nich stejný jako v případě Z alely v homozygotní konstituci (7). Tyto méně závažné alely či Z alela v heterozygotní konstituci nejsou přímým vyvolavatelem postižení jater, jakým je přítomnost Z alely v homozygotní konstituci, ale pouze faktory predisponující k rozvoji jaterního onemocnění v případě přítomnosti dalších vyvolávajících faktorů.

Patofyziologie postižení plic

Patofyziologie postižení plic spočívá v nedostatečné sérové koncentraci AAT. AAT je inhibitor neutrofilní elastázy, která je zodpovědná za rozklad mnoha strukturálních proteinů alveolů, její nedostatečná inhibice proto vede k rozvoji plicního emfyzému. To může být umocněno dalšími rizikovými faktory pro vznik plicního onemocnění, jakým je například kouření, jež přispívá k rychlejšímu rozvoji a progresi onemocnění. Mezi nejčastější genotypy způsobující závažné formy plicního onemocnění patří Pi*ZZ a Pi*Null. Rozdílem je, že zatímco u Pi*Null vzhledem k absenci syntézy AAT nevznikají granula v hepatocytech a tedy se nemůže rozvinout jaterní forma onemocnění, tak u genotypu Pi*ZZ se mohou rozvinout obě formy onemocnění, jaterní i plicní. Zatím není dostatečně objasněno, proč někteří pacienti s genotypem Pi*ZZ vyvinou jaterní formu onemocnění a ne plicní, či naopak. AAT dále váže různé bílkoviny a mastné kyseliny séra, jejichž ztráta či pokles funkce v důsledku AATD snižují obranyschopnost organismu. Sérové koncentrace AAT se u jednotlivých genotypů liší, viz Tab. 1.

Klinické projevy jaterního onemocnění

AATD se může projevit již v dětském věku, nejčastěji ve formě neonatální cholestázy (9). Jedna z nejpřesnějších dat ohledně projevů AATD v dětském věku pochází ze švédského registru neonatálního screeningu, který identifikoval 127 novorozenců s genotypem Pi*ZZ z celkového počtu 200 000 novorozenců, kteří byli následně sledováni po dobu