dospívání a dospělosti. Jaterní postižení se projevilo u 14 (11 %) sledovaných z této skupiny. Nejčastěji se jaterní onemocnění manifestovalo jako prolongovaná novorozenecká žloutenka s cholestázou začínající mezi 4. dnem a 4. měsícem po porodu a trvající až do 1 roku života. Dřívější rozvoj příznaků AATD v dětském věku není nutně asociován s horší prognózou ve srovnání s pozdějším rozvojem příznaků, jako tomu bývá u jiných genetických chorob (10).

U více než 50 % Pi*ZZ jedinců byly abnormality v jaterních testech, nicméně většinou ještě v průběhu sledování došlo k jejich normalizaci. Pouze u 2–3 % Pi*ZZ homozygotů došlo k rozvoji jaterního selhání vyžadujícího transplantaci jater. Po dovršení 18 let věku pouze 12 % Pi*ZZ jedinců vykazovalo zvýšenou aktivitu jaterních aminotransferáz. U heterozygotů Pi*MZ či jiných patogenních alel je rozvoj onemocnění již v dětském věku extrémně vzácný a většinou je způsoben přítomností jiné jaterní choroby.

U dospělých pacientů s patologickými střádavými alelami může dojít k rozvoji těžké jaterní fibrózy až cirhózy se všemi komplikacemi s tím souvisejícími, či vzniku hepatocelulárního karcinomu. U většiny pacientů onemocnění vzniká bez předchozí manifestace v dětském věku (11). Zhruba 40 % dospělých pacientů s genotypem Pi*ZZ trpí klinicky významným jaterním postižením nebo jaterní cirhózou (12).

Rizikovými faktory spjatými s rychlejší progresí jaterního onemocnění jsou mužské pohlaví, metabolický syndrom, obezita a nadměrné užívání alkoholu. Dle dat z United Kingdom Biobank, která čerpala z kohorty přibližně 500 000 osob, z nichž více než 17 000 mělo genotyp Pi*MZ, více než 800 Pi*SZ a 140 mělo genotyp Pi*ZZ, byla aktivita ALT u všech AATD genotypů signifikantně vyšší než u Pi*MM, zatímco mezi jednotlivými genotypy byly rozdíly minimální (6). Na druhou stranu aktivity AST byly nejvyšší u osob s genotypem Pi*ZZ, nicméně k elevaci docházelo i u nosičů genotypů Pi*MZ a Pi*SZ. Data z dostupných studií však dokazují, že pouze u malé části pacientů s AATD dochází k signifikantní elevaci aminotransferáz.

Jak již bylo zmíněno výše, patogenním genotypem vyvolávajícím těžké postižení jater až jaterní cirhózu je genotyp Pi*ZZ. Riziko rozvoje jaterní fibrózy až cirhózy je u tohoto genotypu až 20× vyšší než u Pi*MM. Rozvoj jaterní cirhózy u pacientů s jinými genotypy či Z alelou v heterozygotní konstituci nastává pouze v přítomnosti jiného jaterního onemocnění a mechanismus postižení je stejný jako u genotypu Pi*ZZ (6).

Klinické projevy plicního onemocnění

Plicní forma onemocnění se manifestuje rozvojem emfyzému a příznaky s ním spojenými. Nejčastějšími příznaky, jenž pacienti popisují, jsou dyspnoe, kašel, sípání, časté jsou také respirační infekty. Kouření může významně urychlit nástup příznaků. Ve třech studiích bylo prokázáno, že zatímco rozvoj dyspnoe byl u nekuřáků mezi 48. a 54. rokem života, u kuřáků došlo k rozvoji příznaků již mezi 32. a 40. rokem života (13). Kouření taktéž vede k rozvoji emfyzému u genotypů, u nichž by za normálních okolností k jeho rozvoji došlo pouze velmi raritně. Pro pacienty s AATD je typické, že k rozvoji emfyzému dochází již v mladším věku. Emfyzém vykazuje typický radiologický obraz, kde jsou bulózní změny více viditelné při plicních bazích (14). Velká část pacientů s plicní formou onemocnění přesto zůstává, stejně jako u jaterního onemocnění, nediagnostikována a o svém onemocnění se mohou dozvědět např. až v rámci screeningu rodinných příslušníků u osob s AATD. Onemocnění se taktéž může primomanifestovat spontánním pneumothoraxem (15). Pneumothorax může komplikovat též již známé plicní onemocnění. Také může u genotypu Pi*ZZ dojít k rozvoji bronchiektázií, zejména v dolních lalocích plic více postižených emfyzémem. Mechanismus vzniku a jeho spojitost s rozvojem bronchiektázií však ještě není dokonale objasněn (16).

AATD jako systémové onemocnění

AATD nepostihuje pouze plíce a játra, ale může se projevit celou řadou dalších příznaků. Nejčastější z nich je kožní manifestace onemocnění. Častěji se rovněž vyskytuje u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou.

Kožní forma onemocnění se nejčastěji projevuje vznikem nekrotizující panikulitidy, mezi další možné projevy kožního onemocnění patří psoriáza, urtikárie a rozvoj angioedému. Panikulitida se projevuje rozvojem zánětlivých lézí kůže a podkožní tkáně. Pacienti mají jeden či více zarudlých bolestivých nodulů, nejčastěji na stehnech a hýždích. Medián rozvoje příznaků je kolem 40. roku života. Panikulitida byla popsána u více genotypů, většinově (až v 70 % popisovaných případů) se však vyskytuje u genotypu Pi*ZZ (17). Mechanismus vzniku poškození je stejný jako u plicní formy onemocnění a spočívá v nedostatečné koncentraci AAT, který nedostatečně brání proteolytické aktivitě v kůži. Nicméně byla popsána i kazuistika, která odhalila výskyt Z-AAT polymerů v postižené kůži, což by nasvědčovalo tomu, že k rozvoji onemocnění může přispívat i akumulace Z-AAT polymerů na postiženém místě (18). Z výše uvedeného patogenního mechanismu vzniku panikulitidy vyplývá, že ačkoliv „off label", k léčbě se používá stejně jako u plicní formy onemocnění purifikovaný AAT, jehož podávání u některých pacientů zmírnilo projevy (19). Mezi další léky používané k léčbě panikulitidy na podkladě AATD patří dapson a doxycyklin, nicméně neexistují dostatečná data k posouzení úspěšnosti léčby. Topické či systémové podávání kortikoidů nevedlo ke zlepšení onemocnění.

Diagnóza

Suspekce na AATD by měla v rámci diferenciální diagnostiky nastat u všech pacientů s kryptogenní jaterní cirhózou, diagnózou jaterní cirhózy v brzkém věku, pacientů s rozvojem plicního emfyzému v mladším věku a s dlouhodobými respiračními problémy od časné dospělosti, nejčastěji s chronickou obstrukční plicní nemocí, astma bronchiale nebo s bronchiektáziemi. Dále je nutno zmínit, že AATD může být v případě heterozygotů se Z alelou či jinými patogenními střádavými alelami rizikovým faktorem při souběhu s další jaterní chorobou, což přispívá k urychlení progrese jaterní fibrózy do cirhózy. I přes dnes již velmi dobré znalosti o této chorobě a dobrou diagnostiku zůstává většina pacientů s AATD nediagnostikovaná.

Prvním krokem k diagnostice AATD je stanovení koncentrace AAT v séru, nicméně je nutné mít na paměti, že AAT je reaktant akutní fáze a jeho koncentrace tak může v době aktivního zánětu dosahovat falešně normálních hodnot. Proto je zapotřebí odběr krve k vyšetření AAT v séru vždy provést spolu s koncentrací C-reaktivního proteinu,