

abychom případně odhalili falešně zvýšenou koncentraci AAT v době zánětu. Taktéž může pomoci elektroforéza bílkovin séra s typickým vymizením alfa-1 frakce.

K identifikaci patogenních alel se dříve využívalo metod isoelektrické fokusace. Při této metodě se protein pohybuje v gelu dle elektrického náboje v pevném pH gradientu, z této metody také pramení pojmenování jednotlivých alel genu *SERPINA1*. Normální AAT je nazýván M a pohybuje se ke středu pole. Ostatní varianty (méně funkční) jsou pojmenovány A–L a N–Z, podle toho, zda se pohybují proximálně či distálně od proužku M. Diagnostický postup je přehledně znázorněn v Obr. 1.

K určení genotypu se dnes již využívá široce dostupných genetických metod. Mezi ně patří RT-PCR či sekvenace genu *SERPINA1*, jež diagnózu nejen potvrdí, ale i přesně určí genotyp onemocnění.

V rámci histopatologické diagnostiky se dá využít vzorek jaterní tkáně získaný jaterní biopsií, případně explantát jater získaný při transplantaci. Granula AAT v hepatocytu se charakteristicky barví pomocí PAS-D barvení (periodic acid Schiff s diastázou), a nacházíme tak PAS-D pozitivní agregáty v typické periseptální lokalizaci. Následně můžeme provést imunohistochemickou verifikaci granul pomocí polyklonální králičí protilátky, jež etiologii granul AAT definitivně potvrdí (Obr. 2).

Terapie AATD

Terapie jaterního onemocnění

Pacienti s AATD mají dodržovat režimová opatření, která mohou ovlivnit faktory přispívající k progresi jaterního onemocnění. Zcela zásadní je abstinence od alkoholu, udržování ideální tělesné hmotnosti a těsná kompenzace diabetu mellitu, pokud je přítomen (20). Vzhledem k rozdílnému patofyziologickému mechanismu jaterního onemocnění není možné užít suplementaci AAT jako v případě plicní formy onemocnění.

Jedinou prokázanou kurativní léčbou jaterního onemocnění je v případě pokročilé jaterní cirhózy či v případě vzniku hepatocelulárního karcinomu u jedinců s AATD transplantace jater. V případě hepatocelulárního karcinomu se zařazení do čekací listiny k transplantaci jater řídí obvykle Milánskými kritérii. V případě jaterní cirhózy je rozhodující funkční pokročilost onemocnění dle MELD skóre (Model for End-stage Liver Disease) a Child-Pughova skóre. K zařazení na čekací listinu k transplantaci jater může dojít i v případě nesplnění funkční pokročilosti podle výše uvedených skóre v případě jiné závažné komplikace cirhózy. Tou může být například refrakterní ascites při nemožnosti zavedení transjugulárního intrahepatického portosystémového shuntu (TIPS), selhání funkce TIPS, opakované variceální krvácení s nemožností endoskopické léčby, jaterní encefalopatie či jiné.

Lék, který může progresi jaterního onemocnění zpomalit, má zabránit vzniku patologických polymerů AAT, které tvoří granula v hepatocytech, a tím přispívají k progresi fibrózy. Lék by měl zároveň pokud možno co nejméně ovlivňovat tvorbu normálního AAT, a tím pádem co nejméně přispívat k progresi onemocnění plicního. V současnosti probíhají klinická hodnocení léků, které by mohly oddálit či zcela zastavit progresi jaterního onemocnění. Ve fázi výzkumu jsou léky, které brání vzniku patologického AAT, a tím pádem snižují množství vznikajících granul v endoplazmatickém retikulu hepatocytů na třech různých úrovních. Jednak pomocí genetického editování, např. pomocí CRISPR metody, dále na úrovni RNA interference a editace, a třetí úroveň jsou tzv. „folding correctors“, jež by měly opravit patologicky vytvořenou sekundární strukturu AAT. Nejnadějnějším se momentálně zdá ovlivnění vzniku patologického AAT na úrovni RNA interference, a to konkrétně pomocí tzv. silencing RNA (siRNA), která je podstatou léku fazirsiran (21). Dle klinické studie fáze 2 na 16 pacientech s genotypem Pi*ZZ byl při subkutánním podávání fazirsiranu 83% pokles v koncentraci patologické formy Z-AAT v játrech po 24 nebo 48 týdnech podávání. Taktéž bylo pozorováno zmírnění v histologických známkách portálního zánětu v játrech u dvou třetin pacientů. U 15 pacientů, u nichž byly k dispozici porovnávací biopsie, došlo k regresi jaterní fibrózy u sedmi a progresi u dvou nemocných.

Obr. 1. Diagnostický postup při stanovení diagnózy deficitu alfa-1-antitrypsinu

