

# Deficit alfa-1-antitrypsinu

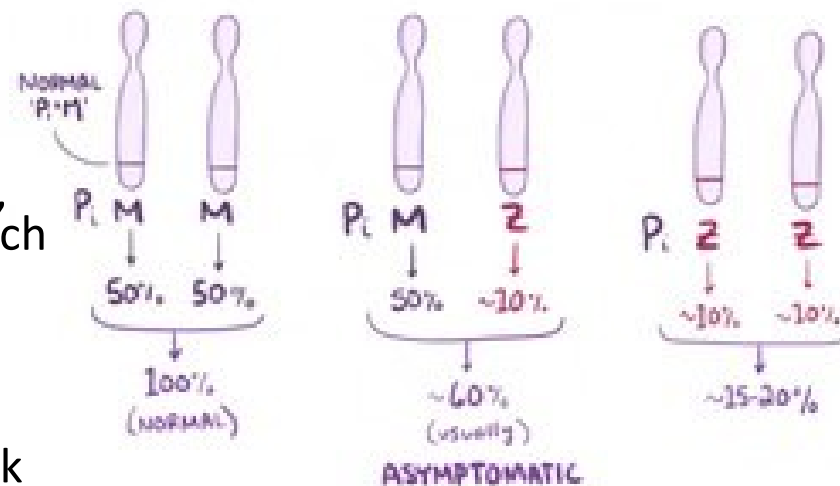
Karolína Máchová, F16091

- Alfa-1-antitrypsin (AAT)

- Plazmatické proteiny a reaktanty akutní fáze, AAT je inhibitorem proteáz, který inaktivuje různé enzymy, mimo jiné elastázu neutrofilů – elastáza ničí bakterie ale taky elastin v alveolách, který plicní tkáni dodává elasticitu a sílu
- AAT je produkován v játrech hepatocyty, odtud se dostane do krve a je poslán do plic, kde inhibuje elastázu, což zabraňuje ztrátě elastinu a tedy i ztrátě strukturální integrity – jinak by došlo k roztažení a destrukci acinu -> emfyzém (pan-acinární)
- Kódován genem SERPINA 1 (typ serinového proteázového inhibitoru), který je umístěn na dlouhém raménku 14. chromosomu
- Alely jsou vůči sobě kodominatní -každá kopie odpovídá za polovinu tvorby AAT -> pokud je mutace jednoho nebo obou genů vzniká málo AAT anebo dysfunkční AAT
- Tvorba AAT pod 30 % -> deficit alfa-1-antitrypsinu
- Deficit AAT může mít několik podob
  - Tvorba AAT zcela chybí, hladina AAT je pak v krvi neměřitelná a do plic se žádný nedostane
  - Tvorba chybného AAT – AAT má sníženou funkci a odlišnou strukturu, což vede k polymeraci, jaterní buňky nejsou schopny takto polymerovaný AAT vyplavit do krve a tak ho zadržují uvnitř endoplazmatického retikula. Shlukování AAT vede k poškození jater, až vývoji jaterní cirhózy

- Alely se v lokusu označují prefixem Pi (=proteázový inhibitor). Nejběžnější alela je PiM (normální) a nejčastější patogenickou je PiZ

- PiMZ – u heterozygotů je hladina AAT snížena na 60 % (50 % AAT je kódováno alelou M a 10 % alelou Z)
- PiZZ – u homozygotů je hladina AAT snížena na 15-20 %, je zde tedy mnohem větší riziko vzniku plicních a jaterních onemocnění než u PiMZ



- **Projevy**

- Hromadění AAT v endoplazmatickém retikulu jaterních buněk způsobuje jejich poškození → zjizvení tkáně – cirhóza
- Cirhóza může vést ke komplikacím jako je neschopnost tvořit koagulační faktory a bílkoviny, rakovina jater, obtíže s detoxikací vede k nárůstu toxinů, které mohou způsobit encefalopatii; portální hypertenze – vznikají jícnové varixy
- Zvýšená aktivita elastáz produkovaných bílými krvinkami poškozuje hlavně plíce a vede ke vzniku rozedmy (emfyzému) plic, dále způsobuje chronickou bronchitidu nebo bronchiektázii – chronické obstrukční plicní nemoci
- Příznaky CHOPN: dušnost, sípání, velká produkce hlenu, časté respirační infekce u novorozenců se projevuje žloutenkou (bilirubin málo vylučovaný z jater, nárůst v krvi)
- U dětí, které mají obě alely Z (PiZZ) může dojít k selhání jater během prvních let života, proto vyžadují transplantaci jater

- Diagnostika

- Často se nejprve provede rentgen plic – ten může být relativně normální, proto je důležité taky funkční vyšetření plic = spirometrie
- Stanovení hladiny sérového alfa-1-antitrypsinu
- Genetické vyšetření
- Ze zobrazovacích metod je důležité CT plic a ultrazvuk jater (cirhóza)
- Biopsie jater ke zjištění cirhózy
  - Používá se barvicí PAS metoda (Periodic Acid Schiff), glykoproteiny jako je AAT jsou obarveny růžově
  - Tkáň je vystavena diastáze, enzymu, který za normálních podmínek štěpí glykoproteiny, ale v případě akumulovaného AAT se k němu diastáza nemůže dostat -> PAS pozitivní inkluze AAT

- Terapie

- Chybějící AAT se podává intravenózně ve formě připraveného koncentrátu z lidské krevní plazmy
- Podávají se léky na roztažení průdušek (bronchodilatancia, inhalační kortikosteroidy,...) v posledních stádiích chronické obstrukční plicní nemoci pacient potřebuje přístroj s kyslíkem
- Zákaz kouření, snažit se vyhnout znečištěnému ovzduší
- Cirhóza při zhoršení jaterních funkcí– transplantace jater