

# Deficit alfa-1-antitrypsinu

Mikoláš Holinka<sup>1,2</sup>, Jan Šperl<sup>1,3</sup>, Soňa Fraňková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

<sup>3</sup>1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Deficit alfa-1-antitrypsinu (AATD) je jedním z nejčastějších genetických onemocnění. Většina osob nese dvě kopie divoké alely M genu *SERPINA1*, který kóduje alfa-1-antitrypsin (AAT), a má normální AAT v krvi. Devadesát pět procent případů těžkého deficitu AAT je důsledkem homozygotní záměny Glu342Lys (alela Z), která je přítomna u 1 z 25 osob evropského původu. Mírný nedostatek AAT je obvykle důsledkem mutace Glu264Val (alela S). AAT je syntetizován v játrech a vylučován do krve, kde je jeho hlavní úlohou chránit plicní tkáň před působením neutrofilní elastázy. Bodové mutace mohou vést k precipitaci AAT v játrech, což vede k jaterní fibróze a cirhóze vlivem proteotoxického stresu („gain of function“). Naopak nedostatek cirkulujícího AAT predisponuje homozygoty s těžkým deficitem k časnému vzniku plicního emfyzému („loss of function“). Článek podává přehled současných poznatků o patofyziologii deficitu AAT, možnostech jeho diagnostiky a diskutuje možnosti léčby plicního onemocnění i nové možnosti léčby jaterního onemocnění.

**Klíčová slova:** alfa-1-antitrypsin, deficit alfa-1-antitrypsinu, jaterní cirhóza, plicní emfyzém transplantace jater, *SERPINA1*.

## Alpha-1 antitrypsin deficiency

Alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency (AATD) is one of the most common genetic disorders. Most people carry two copies of the wild-type M allele of the *SERPINA1* gene, which encodes AAT, and have normal blood concentrations of AAT. Ninety-five percent of cases of severe AAT deficiency result from the homozygous Glu342Lys substitution (Z allele), which is present in 1 in 25 persons of European descent. Mild AAT deficiency is usually due to the Glu264Val mutation (S allele). AAT is synthesized in the liver and secreted into the blood. Its primary role is to protect lung tissue from neutrophil elastase attack. Point mutations can lead to the retention of AAT in the liver, leading to liver fibrosis and cirrhosis due to proteotoxic stress („gain of function“), whereas the lack of circulating AAT predisposes homozygotes with severe deficiency to early onset of pulmonary emphysema („loss of function“). This article reviews current knowledge of the pathophysiology of AAT deficiency, and its diagnostic options and discusses treatment options for pulmonary and novel treatment strategies in liver disease.

**Key words:** alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antitrypsin deficiency, liver cirrhosis, liver transplantation, lung emphysema, *SERPINA1*.

## Úvod

Deficit alfa-1-antitrypsinu (AAT) je geneticky podmíněná systémová porucha s autozomálně kodominantním typem dědičnosti, způsobená mutací v genu *SERPINA1*. Nejčastěji a nejzávažněji postihuje plíce a játra, vzácněji může postihovat i kůži či vyvolávat vaskulitidu nebo chronické renální selhání. Ačkoliv se jedná o poměrně časté, relativně známé a dobře prozkoumané onemocnění, většina nemocných zůstává ne-

diagnostikována a průměrný interval od začátku příznaků onemocnění do diagnózy je 5–7 let (1).

AAT je kódován genem *SERPINA1*, většina zdravých jedinců je nositelem dvou kopií divoké alely M a má normální koncentraci cirkulujícího AAT v krvi. Nicméně je známo již více než 100 variant genu *SERPINA1*, z nichž některé jsou tak raritní, že byly popsány jen v jednom či dvou případech na světě. Mezi nejčastější patologické alely patří alely S a Z.

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 nediagnostikována. 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

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 stádavými 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 20x 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, většinou (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 časně 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 stádavými alelami rizikovým faktorem při souběhu s další jaterní chorobou, což přispívá k urychlení progresu jaterní fibrózy do cirhózy. I přes dnes již velmi dobré znalosti o této chorobě a dobrou diagnostiku zůstává většina pacientů s AATD nediagnostikována.

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,

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

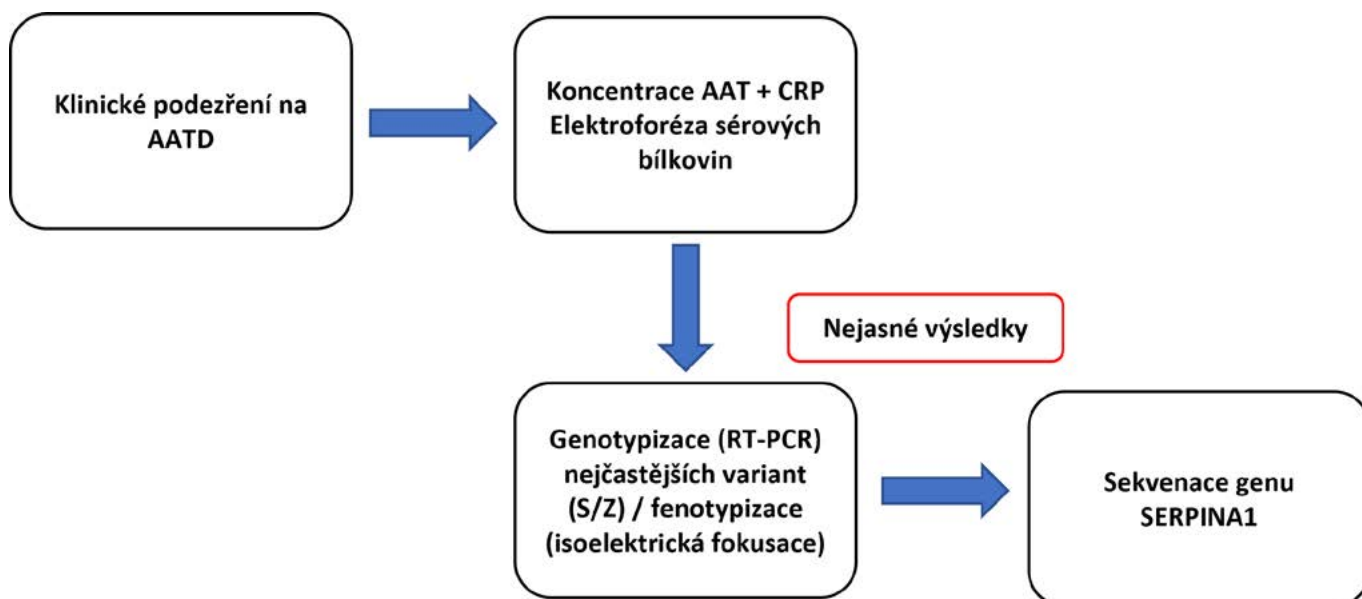
### Terapie jaterního onemocnění

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-Pughovo 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.

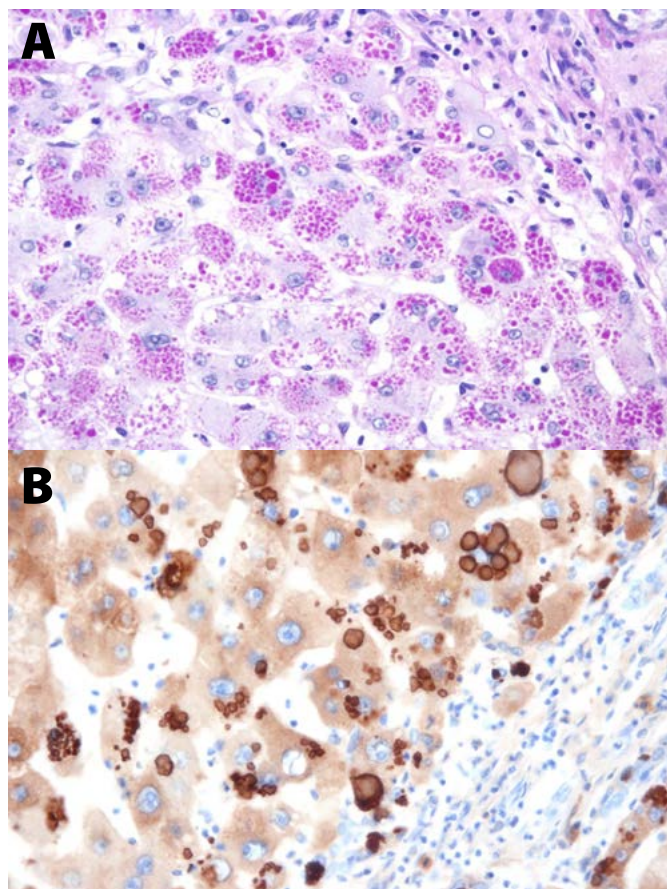
Lék, který může progresi jaterního onemocnění zpomalit, má zabránit vzniku patologických polymerů AAT, které tvoří granula v hepatocytech, a tím přispívají k progresi fibrózy. Lék by měl zároveň pokud možno co nejméně ovlivňovat tvorbu normálního AAT, a tím pádem co nejméně přispívat k progresi onemocnění 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“, jenž 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





**Obr. 2.** Průkaz granul AAT v hepatocytech. A. Barvení PAS-D, zvětšeno 500x. B. Barvení polyklonální králičí protilátkou, zvětšeno 600x. Obrázky poskytl doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D.



Důležité je také zmínit, i z důvodu mechanismu vzniku postižení plic, že plicní funkce zůstaly u všech pacientů stejné, nedošlo k exacerbacím onemocnění, a to ani u 6 pacientů s plicním emfyzémem, kterým byla již podávána augmentační terapie. Lék fazirsiran je stále ve fázi výzkumu, a proto dosud není dostupný v běžné klinické praxi (21).

### Terapie plicního onemocnění

Základní principy terapie plicního onemocnění se neliší od terapie chronické plicní obstrukční nemoci. Rizikovým faktorem

urychlujícím progresi plicního onemocnění je cigaretový kouř, ať už v aktivní formě (kuřáctví), či ve formě pasivní. Pacienti s AATD by se tedy expozici cigaretovému kouři měli zcela vyvarovat. Dále se dají užívat bronchodilatancia jako v terapii CHOPN. Pacienti mají také větší riziko respiračních infekcí, které by měly být v případě vzniku promptně a adekvátně léčeny. Samozřejmostí je vakcinace proti původcům respiračních infekcí.

Specifickou léčbou při splnění kritérií je u pacientů s plicní formou onemocnění intravenózní augmentační terapie lidským AAT. Suplementace AAT snižuje rychlost ztráty denzity plicní tkáně a oddaluje terminální události u pacientů s progredujícím emfyzémem (úmrť, transplantace plic) přibližně o šest let (22). Zahájení augmentační terapie se všeobecně doporučuje u pacientů nekuřáků, případně exkuřáků, jejichž FEV1 (jednovteřinová vitální kapacita plic) je pod 60 %, s geneticky potvrzeným AATD. Dále se má zvažovat u pacientů s AATD s nekrotizující panikulitidou. Augmentační terapie naopak není doporučena u kuřáků, u pacientů s alelou Z v heterozygotní konstituci, u pacientů s AATD s bronchiektáziemi či emfyzémem, pokud nemají známky obstrukce. Dále se augmentační terapie neužívá u pacientů s klinicky izolovanou jaterní formou onemocnění a u pacientů, kteří podstoupili z důvodu AATD transplantaci jater.

Substituční léčba AAT je v České republice k dispozici od roku 2007 a je podávána dosud v jediném specializovaném centru (Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze). Léčba je hrazena u všech pacientů nekuřáků či případně exkuřáků s chronickou obstrukční plicní nemocí stadia III a IV, kteří mají geneticky prokázaný deficit AAT a sníženou sérovou koncentraci AAT pod 0,5–0,80 g/l spolu s hodnotou FEV1 menší než 60 % náležitých hodnot.

Standardním intervalem k podávání augmentační terapie je jeden týden při dávce 60 mg AAT/kg hmotnosti pacienta, týdenní podávání je však pro pacienty i personál velmi náročné (23, 24). Za možnou variantu lze proto považovat podávání AAT v dávce 120 mg/kg jednou za 14 dní (25). V každém případě je nutno kontrolovat v tříměsíčních intervalech koncentraci AAT před podáním následující dávky (26).

U pacientů v terminálním stadiu respirační insuficience je nutné zvažovat transplantaci plic.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-06-00103. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etikou komisí:** N/A.

### LITERATURA

- Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. Nov 2017;50(5).
- Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. Apr 9 2020;382(15):1443-1455.
- Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. Jun 25 2009;360(26):2749-57.
- Teckman JH. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: current understanding and future therapy. *COPD*. Mar 2013;10 Suppl 1:35-43.
- Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi\*SZ genotype: estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1683-1694.
- Fromme M, Schneider CV, Pereira V, et al. Hepatobiliary phenotypes of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gut*. Feb 2022;71(2):415-423.
- Rabekova Z, Frankova S, Jirsa M, et al. Alpha-1 Antitrypsin and Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis: SERPINA1 MZ or MS Genotype Carriage Decreases the Risk. *Int J Mol Sci*. Sep 29 2021.
- Remih K, Amzou S, Strnad P. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol*. Aug 2021;59:149-156.
- Ruiz M, Lacaille F, Berthiller J, et al. Liver disease related to alpha1-antitrypsin deficiency in French children: The DEFI-ALPHA cohort. *Liver Int*. Jun 2019;39(6):1136-1146.
- Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. Jun 10 1976;294(24):1316-21.

11. Hiller AM, Ekstrom M, Piitulainen E, et al. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. Oct 2022;60(4):doi:10.1183/13993003.03200-2021
12. Bals R. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Oct 2010;24(5):629-33.
13. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand*. 1978;204(5):345-51.
14. Gishen P, Saunders AJ, Tobin MJ, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency: the radiological features of pulmonary emphysema in subjects of Pi type Z and Pi type SZ: a survey by the British Thoracic Association. *Clin Radiol*. Jul 1982;33(4):371-7.
15. Serapinas D, Obrikyte V, Vaicius D et al Alpha-1 antitrypsin deficiency and spontaneous pneumothorax: possible causal relationship. *Pneumologia*. Jan-Mar 2014;63(1):32-5.
16. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. Feb 2000;117(2):415-9.
17. Valverde R, Rosales B, Ortiz-de Frutos FJ, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Dermatol Clin*. Oct 2008;26(4):447-51.
18. Gross B, Grebe M, Wencker M, et al. New Findings in PiZZ alpha1-antitrypsin deficiency-related panniculitis. Demonstration of skin polymers and high dosing requirements of intravenous augmentation therapy. *Dermatology*. 2009;218(4):370-5.
19. Pittelkow MR, Smith KC, Su WP. Alpha-1-antitrypsin deficiency and panniculitis. Perspectives on disease relationship and replacement therapy. *Am J Med*. Jun 24 1988;84(6 A):80-6.
20. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-sur-facing adult liver disorder. *J Hepatol*. Apr 2022;76(4):946-958.
21. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, et al. Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha(1)-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. Aug 11 2022;387(6):514-524.
22. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Jul 25 2015;386(9991):360-8.
23. Hubbard RC, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. Jun 24 1988;84(6 A):52-62.
24. SUKL. Respreeza SPC. [cit. 2024-01-28] Dostupné z [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/respreeza-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/respreeza-epar-product-information_cs.pdf)
25. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax*. Dec 2006;61(12):1059-64. doi:10.1136/thx.2005.057943
26. Chlumský J. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHON s prokázanou deficiencí alfa-1-antitrypsinu. [cit. 2024-01-28] Dostupné z <https://alfa1.cz/index.php/pro-zdravot-niky/standard-pro-diagnostiku-a-lecbu-pacientu-s-chopn-na-podklade-aatd>

## KNIŽNÍ NOVINKA



### NEZAPOMENU!

#### Navždy vděčná vaše inteligence umělá

František Koukolík

Myslíte si, že umělá inteligence je jen dalším pokrokem v technologii, nebo stojíme na prahu něčeho, co překročí vše, co jsme doposud znali?

Lékař a neurovědec František Koukolík ve své nové knize NEZAPOMENU! rozvíjí myšlenku, že umělá inteligence může být daleko víc než jen pouhý nástroj v rukou lidstva. Její vývoj běží milovými kroky – zatímco evoluce života na Zemi trvala miliardy let, umělá inteligence se vyvíjí před našimi očima během několika měsíců. Co to znamená pro naši budoucnost?

Kniha je napsána srozumitelným jazykem a nabízí panoramatický pohled na umělou inteligenci, jenž spojuje biologické a humanitní aspekty. Autor se nezabývá pouze pozitivními přínosy, ale upozorňuje také na potenciální rizika umělé inteligence.

Dne 30. května 2023 vydala americká nezisková organizace Centrum pro bezpečnost umělé inteligence (CAIS) prohlášení, které podepsalo přes šest set odborníků, včetně Billa Gatese. Zní jasně: „Snížení rizika vyhynutí v důsledku umělé inteligence by mělo být celosvětovou prioritou.“ Toto varování staví rizika spojená s umělou inteligencí vedle globálních hrozeb, jako jsou pandemie a jaderná válka.

Koukolíkova kniha se tedy ptá: Jsme připraveni na možnost, že biologická inteligence a vědomí budou nahrazeny digitální inteligencí a vědomím? A co můžeme udělat, abychom zajistili, že umělá inteligence bude sloužit k dobru lidstva a ne naopak? Budeme svědky něčeho převratného, nebo už jen záznamem v digitálním vědomí?

Praha: Galén, 2024, 202 s. – První vydání

125×190 mm, brožované, černobíle, 300 Kč

ISBN 978-80-7492-705-8