



Bolezen jeter pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina

Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency

Jernej Breclj*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 30–33

Ključne besede: serumna proteaza, holestatska bolezen jeter, kronična bolezen jeter, presaditev jeter, fazirsiran

Keywords: serum protease, cholestatic liver disease, chronic liver disease, liver transplantation, fazirsiran

IZVLEČEK

Alfa-1-antitripsin je beljakovina, ki jo sintetizirajo jetra in s svojo antiproteazno aktivnostjo ščiti pljučno tkivo. Pomanjkanje alfa-1 antitripsina lahko povzroči holestatsko bolezen jeter pri nekaterih novorojenčkih in kronično bolezen jeter pri nekaterih kasneje. Pri približno 30 % odraslih s fenotipom PiZZ povzroči napredovalo bolezen jeter, ki je odvisna tudi, vendar ne samo, od dodatnih dejavnikov tveganja (debelost, kronične okužbe jeter, uživanje alkohola). Nekateri od njih potrebuje presaditev jeter, ki je bila do nedavnega edino zdravljenje za napredovalo bolezen jeter pri pomanjkanju alfa-1 antitripsina. Poleg bolezni jeter je pomembna dodatna obolevnost tudi emfizem pljuč, zlasti pri aktivnih ali pasivnih kadilcih. Poznavanje patogeneze bolezni in napredki v razvoju zdravil so privedli do razvoja novih zdravilnih učinkovin, ki bodo verjetno spremenila potek bolezni. Ena od najbolj obetavnih je fazirsiran, ki vpliva na izražanje RNA in se je izkazal kot učinkovit in varen v 2. fazi kliničnih preskušanj pri odraslih. Pomemben izziv je razvoj in testiranje terapij za pediatrično populacijo.

ABSTRACT

Alpha-1-antitrypsin is a protein synthesised in the liver that protects the lung tissue through its antiprotease activity. Its deficiency leads to cholestatic liver disease in some newborns and later to chronic liver disease. In about 30% of adults with PiZZ phenotype, it leads to advanced liver disease, which is also, but not only, dependent on additional risk factors (obesity, chronic liver infections, alcohol consumption), and a proportion of them require liver transplantation, which until recently was the only treatment for advanced liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. In addition to liver disease, emphysema is an important additional morbidity, especially in active or passive smokers. Knowledge of the pathogenesis of the disease and advances in drug development have led to the development of new agents that are likely to change the course of the disease. One of the most promising active ingredients is fazirsiran, which interferes with RNA synthesis and has proven its efficacy and safety in phase 2 clinical trials in adults. An important challenge is the development of therapies and their testing for the paediatric population.

*doc. dr. Jernej Breclj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva c. 20, 1000 Ljubljana

E-pošta: jernej.breclj@kelj.si

UVOD

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina (AATD) je genetska motnja, ki jo povzročijo mutacije v genu SERPINA1, ki kodira beljakovino alfa-1-antitripsin. Izločajo jo jetra in z antiproteaznim delovanjem ščiti pljuča. Če je mutirana, se nabira v hepatocitih, kar povzroča napredujočo bolezen jeter in fibrozo (1).

Prvi opisi pomanjkanja alfa-1-antitripsina segajo v 60. leta prejšnjega stoletja. Sprva so bolezen povezovali predvsem z emfizemom pljuč. Kasneje pa so dokazali tudi nabiranje v jetrih, tako v obliki eozinofilnih depozitov v periportalnih hepatocitih, kot pri elektronski mikroskopiji z nabiranjem v endoplazemskem retikulumu (2).

Namen članka je opozoriti na bolezen jeter, ki se pojavlja v okviru pomanjkanja alfa-1-antitripsina, saj prihajajo v uporabo nova zdravila, ki bodo, upamo, pomembno vplivala na izid bolezni. Zato je tudi pomembno, da te bolnike pravočasno diagnosticiramo, saj jim bomo le tako lahko pomagali.

GENETIKA

Pri večini ljudi ima gen SERPINA1 dva alela M, ki poskrbita za normalno sintezo proteina alfa-1-antitripsin. Petindevetdeset odstotkov ljudi s pomembnim pomanjkanjem alfa-1-antitripsina ima točkovno mutacijo Glu342, t. i. alel Z, ki kodira nefunkcionalen protein. V heterozigotni obliki je ta mutacija prisotna pri 1 na 25 oseb evropskega porekla, homozigotov je 1 na 2000. Blažja mutacija je Glu264Val, t. i. alel S, ki ga ima v heterozigotni obliki četrtnina ljudi na iberškem polotoku, in povzroča blažje pomanjkanje alfa-1-antitripsina. Obstaja še veliko drugih genetskih variant gena SERPINA1, ki so za prizadetost jeter redko pomembne (1).

PATOGENEZA

Jetрно bolezen pri homozigotnem pomanjkanju alfa-1-antitripsina povzroča kopičenje nenormalne oblike alfa-1-antitripsina (oblika ZZ) v jetrnih celicah, kar

lahko vodi sprva do vnetja in fibroze, ki lahko nadaljuje v cirozo z vsemi zapleti ali pa v pojav hepatocelularnega karcinoma. Zaradi genetskih razlik in drugih dejavnikov, od katerih so nekateri še nepojasnjeni, se klinična slika in prognoza pri posameznikih precej razlikuje (1, 3).

V pljučih deluje alfa-1-antitripsin kot serinska proteaza, ki zavira nevtrofilno elastazo in preprečuje razgradnjo lastnih beljakovin v pljučih in razvoj pljučnega emfizema (1).

Heterozigotnih prenašalcev (oblika MZ) je 4 % med osebami evropskega porekla. Verjetnost za nastanek bolezni je veliko manjša, če ne uživajo alkohola in nimajo drugih bolezni jeter (1). Pri heterozigotnih prenašalcih s fenotipom MZ je potek drugih bolezni, ki prizadenejo tudi jetra, pomembno težji. To so dokazali za cistično fibrozo, z metabolno disfunkcijo povezano steatotično boleznijo jeter (MASLD), hepatitisom C in drugimi (4).

KLINIČNA SLIKA

Otroci

Pri otrocih se lahko pomanjkanje alfa-1-antitripsina pokaže že v neonatalnem obdobju solestazo in hepatomegalijo. Znaki jetrne bolezni lahko izzvenijo, lahko pa vodijo v hujše oblike do končne jetrne ciroze z zapleti in potrebe po presaditvi jeter pri pribl. 1 % otrok običajno med 8. in 10. letom starosti. Kasneje se bolezen pogosto ugotovi naključno ob preiskavah zaradi drugih težav in se kaže s povečanimi jetrnimi testi in fibrozo jeter (5).

Odrasli

Tudi pri odraslih se pomanjkanje alfa-1-antitripsina lahko ugotovi naključno ob rutinski kontroli jetrnih testov. Pri nekaterih pa se razvije fibroza, ki vodi v cirozo in potrebo po presaditvi jeter v starosti med 34. in 54. letom. Lahko pa ostane bolezen stabilna z blago fibrozo brez pomembnega poslabšanja. Dejavniki tveganja za težji potek bolezni jeter so debelost

z metabolnim sindromom, sladkorna bolezen, moški spol, starost na 50 let, kronična okužba z virusom hepatitisa B ali C in uživanje alkohola (3, 5).

Redko se v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina pojavijo še: boleči podkožni infiltrati (nevtrofilni panikulitis), ANCA pozitiven vaskulitis, kronična ledvična bolezen, diabetes in motnje lipidograma (znižana koncentracija trigliceridov in lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL)) (1).

DIAGNOSTIKA

Na pomanjkanje alfa-1-antitripsina posumimo ob patoloških jetrnih testih in znižani frakciji alfa globulinov v proteinogramu. Natančnejša je določitev beljakovine alfa-1-antitripsin v serumu, ki pa je lahko lažno normalna, saj je alfa-1-antitripsin protein akutne faze in se njegova sinteza med sistemskim vnetje lahko poveča za dvakrat. Diagnozo potrdimo z elektroforezo proteinov (fenotipizacijo) in/ali genetsko analizo gena *SERPINA1* (1, 6). Pomanjkanje alfa-1-antitripsina lahko potrdimo tudi s histološko preiskavo, ko so v hepatocitih vidni citoplazemski vključki, ki se obarvajo z barvilom PAS (1).

KONVENCIONALNO ZDRAVLJENJE

Zdravljenja boleznijeter v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina do nedavnega ni bilo. Poročali so sicer o ugodnem učinku zdravljenja z ursodeoksiholno kislino v manjši skupini otrok, česar pa v večjih raziskavah in pri odraslih niso potrdili (1, 7).

Za zmanjšanje vpliva boleznij je ključno zdravo življenje, predvsem izogibanje in preventiva drugih boleznij, ki prizadenejo jetra. Zato odsvetujemo uživanje alkohola vedno in predpis zdravil, ki jih presnavljajo jetra, kadar je to možno. Zaradi preventive emfizema pljuč odsvetujemo aktivno in pasivno kajenje. Ti ukrepi so koristni tudi za starše, ki so praviloma le heterozigotni prenašalci (najpogosteje imajo fenotip MZ), saj ob dodatnih škodljivih snoveh za jetra in pljuča hitreje razvijejo znake boleznij kot osebe brez mutacij (1, 6).

Zaenkrat je pri končnijetрни boleznij edino zdravljenje presaditev jeter (8).

Za zdravljenje pljučne boleznij se uporabljajo tedenske infuzije alfa-1-antitripsina, ki ga pridobivajo od zdravih dajalcev, ki pa ne vpliva pomembno na bolezen jeter (3).

RAZVOJ NOVIH ZDRAVIL

Pri razvoju zdravil za zdravljenje jetrne boleznij v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina raziskujejo tri možne mehanizme (8):

- gensko zdravljenje,
- zdravljenje na ravni RNA (RNAi),
- zdravljenje na posttranslacijskih sprememb (pravilno zvijanje molekul alfa-1-antitripsina).

Z raziskavami je najdlje učinkovina fazirsiran, molekula, ki interferira z RNA (RNAi). V hepatocite vstopa preko asialglikoproteinskega receptorja. V hepatocitih razgrajuje alfa-1-antitripsin in ustrezno mRNA, kar povzroči razgradnjo in zmanjšano sintezo patološke oblike alfa-1-antitripsina. V multicentrični raziskavi druge faze na sicer samo 16 bolnikih, ki so dobili infuzijo zdravila ob začetku, po 4 tednih in nato na 12 tednov skupno 1,5 let, so dokazali zmanjšanje vsebnosti alfa-1-antitripsina v hepatocitih in v krvi ter izboljšanje jetrnih testov (9).

PRESADITEV JETER PRI POMANJKANJU ALFA-1-ANTITRIPSINA

Pri približno 1 % bolnikov je indikacija za presaditev napredovala jetrna bolezen zaradi pomanjkanja alfa-1-antitripsina. V nedavno objavljeni raziskavi skupine 90 bolnikov s pomanjkanjem alfa-1-antitripsina in presaditvijo jeter, jih je imelo 93 % presaditev zaradi napredovale ciroze, 7 % pa zaradi hepatocelularnega karcinoma. Mediana starost pri presaditvi jeter je bila 13 let (10).

PROGNOZA, SLEDENJE IN TRANZICIJA

V otroški dobi priporočamo pregled v gastroenterološki ambulanti dvakrat letno, ko opravimo krvne teste vključno z določitvijo alfa-fetoproteina, enkrat letno pa tudi ultrazvok trebuha. Poleg ocene napredovanja jetrne bolezni iščemo morebitni pojav hepatocelularnega karcinoma, ki je pogostejši pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina (1).

Dolgoročna prognoza je odvisna od prizadetosti jeter in/ali pljuč, v veliki meri pa lahko na ugodno dolgoročno prognozo vplivajo bolniki sami z zdravim načinom življenja (1).

Pri odraslih pride pri pribl. 30 % do fibroze jeter, pri nekaterih se lahko razvije tudi hepatocelularni karcinom neodvisno od ciroze jeter. Zato je potrebna ustrezna tranzicija v mladostniški in zgodnji odrasli dobi, ki temelji na opolnomočenju mladostnika, ki prevzame odgovornost za zdrav način življenja, skrb za redne kontrolne preglede in nadzor nad zdravljenjem. Osebna predaja preko vzpostavitve zaupanja poveča complianco v odrasli dobi. Nato so potrebne redne kontrole tudi v odraslosti (1, 11).

ZAKLJUČEK

Bolezen jeter pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina predstavlja diagnostični in terapevtski izziv.

Kljub pogosto dobri prognozi, ima lahko bolezen tudi neugoden potek s številnimi zapleti, kot so napredovala bolezen jeter z zapleti, hepatocelularni karcinom in pljučni emfizem.

Nova zdravljenja jetrne bolezni bodo pomembno vplivala na potek bolezni in verjetno preprečila razvoj ciroze jeter in hepatocelularnega karcinoma ter posledično tudi potrebe po presaditvah jeter.

Pomemben del raziskav bo razvoj in preizkušanje zdravil za otroke, ki so pomemben del bolnikov s pomanjkanjem alfa-1-antitripsina.

Literatura

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha(1)-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2020;382(15):1443-55.
2. Sharp HL. History of the first description of childhood liver disease in AATD. *J Chron Obstr Pulm Dis* 2013;10 Suppl 1:13-6.
3. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. *J Hepatol* 2022;76(4):946-58.
4. Regev A, Guaqueta C, Molina EG, et al. Does the heterozygous state of alpha-1 antitrypsin deficiency have a role in chronic liver diseases? Interim results of a large case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43 Suppl 1:S30-5.
5. Townsend S, Newsome P, Turner AM. Presentation and prognosis of liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12(8):745-7.
6. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301692/> (accessed 5 May 2024).
7. Lykavieris P, Ducot B, Lachaux A, et al. Liver disease associated with ZZ alpha-1-antitrypsin deficiency and ursodeoxycholic acid therapy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(5):623-9.
8. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, et al. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(7):877-85.
9. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, et al. Fazirsiran for liver disease associated with alpha(1)-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2022;387(6):514-24.
10. Guillaud O, Jacquemin E, Couchonnal E, et al. Long-term results of liver transplantation for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Dig Liver Dis* 2021;53(5):606-11.
11. Lin HC, Kasi N, Quiros JA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: transition of care for the child with AAT deficiency into adulthood. *Curr Pediatr Rev* 2019;15(1):53-61.