

Increased Frequency of Heterozygous Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Liver Explants From Nonalcoholic Steatohepatitis Patients

Gregory Cheeney, Lincoln J. Pac, Purva Gopal, Charles S. Landis, Eric Q. Konnick, Paul E. Swanson, Dina N. Greene, Christina M. Lockwood, Maria Westerhoff

Περίληψη άρθρου

Τα εξαιρεθέντα κίρρωτικά ήπατα περιστασιακά εμφανίζουν μη αναμενόμενα periodic acid–Schiff–diastase (PASD)-θετικά κοκκία εντός του ηπατοκυτταρικού κυτταροπλάσματος. Δεν είναι συχνά ξεκάθαρο αν το εύρημα αυτό είναι μια μη ειδική συνέπεια της κίρρωσης ή είναι ενδεικτικό υποκείμενης ανεπάρκειας της α₁ αντιθρυψίνης (alpha-1-antitrypsin deficiency -A1ATD) που συμβάλλει στην κίρρωση. Σε αυτή τη μελέτη, τα εξαιρεθέντα ήπατα εκτιμήθηκαν αναδρομικά ως προς την ιστοπαθολογία, (συμπεριλαμβανομένου του PASD status με ανοσοϊστοχημεία άλφα-1-αντιθρυψίνης [A1AT] προς επιβεβαίωση), ενώ η ανασκόπηση των διαγραμμάτων παρείχε την αιτιολογία της ηπατικής ανεπάρκειας και γενικές κλινικές παραμέτρους. Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real-time polymerase chain reaction-RTPCR) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του γονοτύπου A1AT (*SERPINA1* S και Z αλληλίες) με melting curve analysis σε ιστό του εξαιρεθέντος ήπατος από επιλεγμένες περιπτώσεις. Από τα 196 εξαιρεθέντα ήπατα, 21 (11%) είχαν PASD+ κοκκία, τα οποία ήταν σημαντικά συχνότερα σε ασθενείς με κλινική διάγνωση μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH; 47%) σε σύγκριση με άλλες αιτίες ($P < 0.001$). Η ανοσοϊστοχημεία επιβεβαίωσε ότι όλα τα PASD+ κοκκία ήταν A1AT+, με 20 στις 21 περιπτώσεις να εμφανίζουν διάχυτη A1AT χρώση. Σε μια διευρυμένη NASH κοόρτη, 42% (14/33) από τα εξαιρεθέντα ήπατα είχαν PASD+ κοκκία, 92% εκ των οποίων ήταν ομόζυγα ($n = 1$) ή ετερόζυγα ($n = 11$) για το *SERPINA1* Z αλληλόμορφο, αντιστοιχώντας στο 40% του συνόλου των NASH ασθενών. Συνολικά, το Z αλληλόμορφο ήταν παρόν στο 10% του συνόλου των εξετασθέντων οργάνων, με 85% των PASD+ περιπτώσεων να γονοτυπώνονται ομόζυγες ($n = 2$) ή ετερόζυγες ($n = 20$), ποσοστό το οποίο είναι μακράν υψηλότερο του εκτιμώμενου 2% στον γενικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι τα PASD+ A1AT κοκκία (με επιβεβαιωτική γονοτύπωση που αναδεικνύει τουλάχιστον 1 Z αλληλόμορφο) παρατηρούνται συχνά στην NASH,

υποδηλώνοντας μια συνεργιστική σχέση που οδηγεί στην ηπατική ίνωση. Επιπλέον, η υψηλή συχνότητα των *SERPINA1* Z αλληλομόρφων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος, υποστηρίζει τη χρησιμότητα της προ της μεταμόσχευσης γονοτύπωσης.

Σχόλιο άρθρου:

Μελετώντας τη συχνότητα και την ανοσοϊστοχημεία των PASD(+) κυτταροπλασματικών κοκκίων σε εξαιρεθέντα κίρρωτικά ήπατα, οι Cheeney et al. αναδεικνύουν πρόσθετα ενδιαφέροντα δεδομένα σε σχέση με την επίδραση του γονοτύπου Z του γονιδίου της α1 αντιθρυψίνης (*SERPINA1*) στην εμφάνιση τελικού σταδίου ηπατικής νόσου και στη πιθανή συνεργιστική σχέση του γονοτύπου αυτού με άλλες αιτίες ηπατικής νόσου, και ιδίως με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου.

Εξετάζοντας ιστοπαθολογικά 196 συνολικά εξαιρεθέντα κίρρωτικά ήπατα, οι ερευνητές ανέδειξαν την παρουσία PASD(+) κυτταροπλασματικών κοκκίων στο 10% των ασθενών. Το ποσοστό αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενη παθολογοανατομική μελέτη¹, διαφοροποιείται δε σημαντικά ανάλογα με την αιτιολογία της ηπατικής νόσου, όντας σημαντικά υψηλότερο στις περιπτώσεις τελικού σταδίου ηπατικής νόσου στα πλαίσια μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD). Το πρόσθετο ωστόσο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη της ανοσοϊστοχημικής θετικότητας του συνόλου των κυτταροπλασματικών κοκκίων για την παρουσία α1 αντιθρυψίνης. Η ανοσοϊστοχημική αυτή θετικότητα με τη σειρά συνδυάστηκε με την παρουσία γονοτύπου Z του *SERPINA1* γονιδίου στο 85% των περιπτώσεων PASD(+) κοκκίων.

Τα ανωτέρω ευρήματα υποδηλώνουν μια συνεργιστική σχέση της παρουσίας του *SERPINA1* γονοτύπου Z με τις διάφορες αιτίες ηπατικής νόσου και ιδιαίτερα με την NAFLD, που επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η παρεγχυματική φλεγμονή και βλάβη από την NAFLD οδηγεί αφενός σε συσσώρευση A1AT κοκκίων και αφετέρου σε καταστολή μηχανισμών, όπως είναι η αυτοφαγία, που είναι σημαντικοί στην ενδοκυττάρια διαχείριση της μεταλλαγμένης Z πρωτεΐνης^{2,3}. Από την άλλη μεριά, η ελάττωση των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της α₁ αντιθρυψίνης στους Z ετερόζυγους μπορεί να

οδηγήσει σε αυξημένη δράση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως είναι ο TNFα και η IL-6, στους υπέρβαρους ασθενείς, η οποία οδηγεί σε ηπατική βλάβη και επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου ⁴. Η τεκμηρίωση, επομένως σε επόμενες μελέτες της προγνωστικής αξίας του Z γονοτύπου στην NAFLD θα αποτελέσει έναν πρόσθετο προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της ηπατικής νόσου, θα αναδείξει την επιταχυνόμενη ηπατική φθορά στα πλαίσια χρόνιας ηπατοπάθειας ως τον βασικό φαινότυπο της Z ετεροζυγωτίας *SERPINA1*, ενώ ενδεχομένως θα υποδείξει και τροποποιήσεις της διαχείρισης των ασθενών, όπως είναι η διακοπή καπνίσματος και ο έλεγχος των συγγενών.

Σχετική βιβλιογραφία

1. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Stacy EK, Normansell DE. Hepatocytic globules in end-stage hepatic disease: relationship to alpha1-antitrypsin phenotype. *Am J Clin Pathol* 1997;107:692-7.
2. Teckman JH. Emerging Concepts and Human Trials in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2017;37:152-8.
3. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: importance of proteasomal and autophagic degradative pathways in disposal of liver disease-associated protein aggregates. *Annu Rev Med* 2011;62:333-45.
4. Papatheodoridi AM, Chrysavgis L, Koutsilieris M, and Chatzigeorgiou A. The role of senescence in the development of non-alcoholic fatty liver disease and progression to non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 23 June 2019. doi: 10.1002/hep.30834.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.25652>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

