

Alfa 1 Antitripsin Eksikliğinde Moleküler Tanının Önemi: Olgu Sunumu

The Importance of Molecular Diagnosis in Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: Case Report

Gülşay Güleç Ceylan^{1,*}, Ayşegül Şentürk², Canan Hasanoğlu²

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Alfa 1 Antitripsin (AAT), karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Alfa-1 antitripsin eksikliği, çocukluk çağı karaciğer hastalıklarının ve erişkinlerdeki akciğer amfizeminin en sık görülen genetik nedenidir. AAT geni, 14q32.19 kromozom üzerinde yer almaktadır. En sık görülen eksik varyant PIZZ alleli olup AAT geninin 342. pozisyonunda glutamat yerine lizin gelmesi ile oluşur. Yaklaşık 10 yıldır kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olan olgumuzda yaygın amfizematöz görüntüler ve AAT eksikliğini destekleyen laboratuvar bulguları sonucunda ileri moleküler genetik inceleme yapılmıştır. Hastanın AAT geninde homozigot PIZZ alleli (mutant allel) tespit edilmiştir. Bu olgu sunumunda, klinisyenlere yardımcı olacak şekilde, AAT eksikliğinin tanısı ve tedavinin planlanmasında genotiplendirmenin önemi ortaya konulmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alfa 1 antitripsin eksikliği, genotip, amfizem

ABSTRACT

Alpha 1 antitrypsin (AAT) is a glycoprotein which is synthesized by liver cells. AAT deficiency is the most commonly seen genetic cause of childhood liver diseases and adulthood lung emphysema. AAT gene is localized on chromosome 14q32.19. The most common seen variant is PIZZ allele which is formed by inserting lysine instead of glutamate at position 342. Here, molecular genetic testing is performed for our case with chronic obstructive lung disease for 10 years. There were widespread emphysematous views and laboratory findings that support AAT deficiency. In our case, homozygote PIZZ allele (mutant allele) has been detected on AAT gene. In this case report, the importance of genotyping at the diagnosis and treatment of AAT deficiency is emphasized.

Key Words: Alpha 1 antitrypsin deficiency, genotype, emphysema

Giriş

Alfa 1 Antitripsin (AAT), karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. AAT de Anti-trombin 3, ovalalbumin vetiroid bağlayıcı globulin gibi serin proteaz inhibitör ailesi'nin (SERPIN) bir üyesidir (1). Esas görevi, aktive olmuş nötrofillerden salınan proteinaz 3, elastin ve katepsin G gibi proteazların yıkıcı etkilerini önlemektir. Bu nedenle, inflamasyon sırasında serum AAT düzeyinin yükselmesinden dolayı, AAT bir akut faz reaktanı olarak da kabul edilmektedir. AAT geni, 14q32.19 kromozom üzerinde yer almaktadır (2). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, AAT'nin 100'den fazla varyant allelinin olduğu tespit edilmiştir. Bu varyantların, tek nokta mutasyonları sonucunda oluştuğu bilinmektedir. AAT geni

genotipik olarak; normal allel (P1MM), taşıyıcı allel (P1MS, P1MZ) ve eksik allel (P1SS, P1SZ, P1ZZ) olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir. Dünya genelinde en sık saptanan allel P1MM alleli olup, normal AAT fonksiyonunu yerine getirmektedir. En sık görülen eksik varyant ise P1ZZ alleli olup AAT geninin 342. pozisyonunda glutamat yerine lizin aminoasitinin geçmesi ile oluşmaktadır. Gen haritalaması çalışmalarında P1ZZ allelinin muhtemelen Kuzey Avrupa kökenli olduğu belirlenmiştir (3, 4).

Alfa-1 antitripsin eksikliği (A1ATE) karaciğer hücresi endoplazmik retikulumunda sıra dışı (A1AT) birikimine neden olarak karaciğer hasarına yol açan otozomal resesif geçen kalıtsal bir hastalıktır. Sıklığı 1/1600-1/1800'dür (5-7). AAT eksikliği, çocukluk çağı karaciğer hastalıklarının ve

*Sorumlu Yazar: Dr. Gülşay Güleç Ceylan, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, 06510, Türkiye

Cep: 0 (532) 377 87 18, Tel: 0 (312) 291 25 25-4515, Fax: 0 (312) 291 27 28, E-mail: gulayceylan23@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.07.2014, Kabul Tarihi: 17.12.2015

erişkinlerdeki akciğer amfizeminin en sık görülen genetik nedenidir (1). Burada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) nedeni ile gelen ve ileri tetkikinde PİZZ alleleline bağlı olarak A1ATE gözlenen bir olgu sunulmuştur.

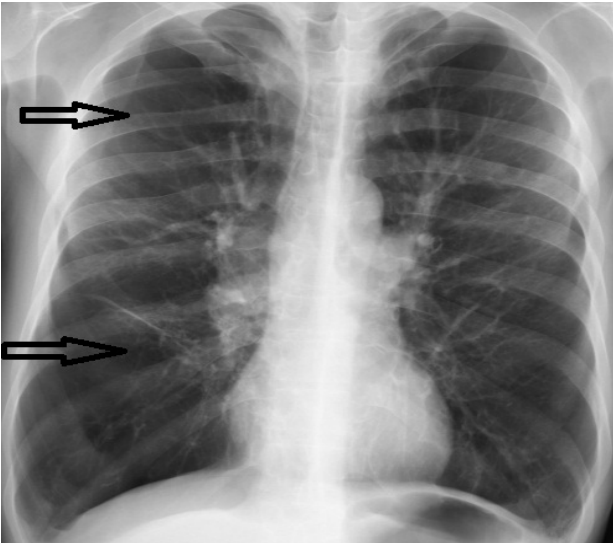
Olgu Sunumu

10 yıldır dış merkezde KOAH tanısı ile takip edilmekte olan 51 yaşındaki erkek hasta nefes darlığı nedeniyle hastanemiz Göğüs Hastalıkları kliniğine başvurmuştur. Günde iki paket olmak üzere 40 yıllık sigara kullanıcısı olan hastanın akciğer oskültasyonunda solunum sesleri derinden gelmekteydi. Göğüs ön-arka çapı artmıştı. Kalp sesleri ritmik, ek ses yoktu. Posteroanterior akciğer grafisinde diyafram düzleşmiş, kotlar paralelleşmiş ve sağda daha belirgin olmak üzere bilateral havalanma artışı vardı (Resim 1). Solunum fonksiyon testi (valv öncesi): FEV₁: %20, FEV₁/FVC: 36, FVC: %44, RV: 224. AKG: 7.41, PaO₂:54mmHg, PaCO₂:55, pH: 7.41 idi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde, alt loblarda AAT eksikliğinin klasik bulgusu panasiner amfizem ve uzun süredir sigara içmesine bağlı olarak üst loblarda da sentriasiner amfizemi mevcuttu. Bilateral yaygın heterojen amfizem özellikle sağ tarafta daha belirgindi (Resim 2). Hasta uzun etkili β₂ mimetik/inhaler steroid, tiotropium, teofilin ve evde uzun süreli oksijen tedavisi almasına rağmen günlük işlerini yapamamaktaydı. Bu nedenle sağ üst loba biri 4-7mm, ikisi 5,5-8,5mm olmak üzere üç adet intrabronşiyal valv takılarak volüm küçültme işlemi uygulandı. Valv takıldığı ilk haftadan sonra görülebilen bir komplikasyon

olarak KOAH atağı saptandı. Fakat antibiyotik ve ekspektoran tedavi sonrası hastanın şikayetlerinde belirgin bir düzelme gözlemlendi. Valv takımından 1 ay sonraki kontrolünde; solunum fonksiyon testi: FEV₁: %23, FEV₁/FVC: 38, FVC: %50, RV: 205 olarak saptandı. A1ATE'nden şüphelenilen hasta ileri tetkik nedeniyle laboratuvarımıza yönlendirildi. Hastanın periferik kanından elde edilen DNA ekstraktından (QIAamp DNA mini kit, Qiagen, Hilden, Germany) DNA dizi analizi yöntemi ile genotip incelemesi yapıldı. Bu tetkik sonucunda PİZZ homozigot mutasyonu saptanan hastaya A1ATE tanısı konuldu. Hastaya AAT replasman tedavisi planlandı ve başvuruda bulunuldu. Hastadan tüm bu tetkikler için bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Tartışma

Alfa-1 antitripsin eksikliğinde sıklıkla amfizem, kronik karaciğer hastalığı, panikülit ve cANCA pozitif vaskülit görülmektedir. Daha seyrek olarak astım, broşiektazi, glomerülonefrit, çölyak hastalığı, pankreas tutulumu ve anevrizmalara neden olabilmektedir (8). A1ATE'nin, PİZZ allelinde normal allele allele kıyasla tek bir aminoasit değişikliği vardır. Bu varyant peptit katlanmalarının hızını azaltmakta, sonuç olarak peptit monomerleri polimerler halinde endoplazmik retikulumunda birikmektedir. Biriken mutant proteinin karaciğer hücresinde meydana getirdiği hasarın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalara göre homozigot PİZZ alleli taşıyan bireylerin ancak %15'inde karaciğer hastalığı gelişmektedir (9).



Resim 1. Sağ akciğer üst ve alt bölgesinde havalanma artışı gösteren akciğer grafisi (okla gösterilmiştir).



Resim 2. Heterojen amfizematöz alanların oklarla gösterildiği bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

AAT eksikliğinde amfizem, genellikle 5. ve 6. dekadlarda görülmektedir. Fakat sigara içen olgularda amfizem görülme yaşının 4. dekada kadar gerilediği bilinmektedir. AAT eksik alleleline sahip olan kişilerde akciğer hastalığı gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksek iken, AAT taşıyıcı alleleline sahip olmanın akciğer hastalığına yol açıp açmadığı kesin olarak saptanamamıştır (10). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), mevcut verilere dayanarak bütün KOAH hastaları ile genç veya erişkin yaşta tanı alan astım hastalarının mutlaka yaşamlarında en az bir kere AAT eksikliği yönünde kantitatif test yaptırılmalarını, anormal sonuçlanan durumlarda ise AAT eksikliği için genotiplendirme yapılmasını önermektedir (10). Bizim hastamız da KOAH nedeni ile kliniğimize başvurmuş sigara öyküsü olan bir hastaydı. Özellikle uygun tedavinin verilebilmesi için AAT açısından ileri genetik analiz bu tip hastalarda hayat kurtarıcı olabilmektedir. AAT eksikliği sonucu oluşan akciğer hastalıklarının tedavisi için çeşitli çalışmalar devam etmektedir. Primer önlem ise özellikle AAT eksikliği saptanan kişilerin sigaradan uzak durmalarınıdır. Sigara dumanı ve lökositlerden salınan serbest radikallerin miktarındaki artış P2 methioninin oksidasyonunu arttırmakta ve sonuçta, AAT aktivitesini kaybetmektedir. Bu durum, normal serum AAT seviyesine sahip kişilerde de amfizem gelişebileceğini açıklayan bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca AAT eksikliği tespit edilen kişilere pnömokok ve influenza aşılarının düzenli aralıklarla yapılması tavsiye edilmektedir (11).

Sonuç olarak KOAH, amfizem ve erişkin yaşta ortaya çıkan astım durumunda, klinisyenler, AAT eksikliği açısından da duyarlı olmalıdırlar. İleri genetik testlerle mutasyon tespit edildiğinde, buna yönelik tedavi planları uygulanmalıdır. Bu olgu sunumunda, AAT eksikliği literatür bilgisi ışığı

altında değerlendirilerek genotiplendirmenin önemi ortaya konulmak istenmiştir.

Kaynaklar

1. Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Arch Dis Child 2001; 85(1): 2-5.
2. Massi G, Chiarelli C. Alpha 1-antitrypsin: molecular structure and the Pi system. Acta Paediatr Suppl 1994; 393: 1-4.
3. Simsek H, Pinar A, Altınbaş A, Alp A, Balaban YH, Buyukasik Y ve ark. Cutoff level to detect heterozygous alpha 1 antitrypsin deficiency in Turkish population. J Clin Lab Anal 2011; 25(4): 296-299.
4. Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. Respir Med 1998; 92(3): 367-377.
5. Marcus N, Teckman JH, Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: from genotype to childhood disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 27(1): 65-74.
6. Blank CA, Brantly M. Clinical features and molecular characteristics of α 1-antitrypsin deficiency. Ann Allergy 1994; 72(2): 105-120.
7. Altınbaş A, Ekiz F, Çoban Ş, Yüksel O. Alfa 1 Antitripsin Eksikliği. Yeni Tıp Dergisi 2012; 29(3): 138-141.
8. Ioachimescu OC, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. COPD 2005; 2(2):263-275.
9. Kuloğlu Z, Kansu A, Özdemir Sİ, Demirçeken F, Erden E, Girgin N. Ciddi kanamayla tanı alan alfa-1 antitripsin eksikliği olan bir olgu. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 228- 232.
10. Memoranda: Alpha 1 antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1997; 75(5): 397-415.
11. Sharp RR, De Serres FJ, Newman L, Sandhous RA, Walsh JW, Hood E, et al. Environmental occupational and genetic risk factors for Alpha 1 antitrypsin deficiency. Environ Health Perspect 2003; 111(4): 1749-1752.