

Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Olan Çocukların Karaciğer Tutulumları ve Genetik Özellikleri

The Liver Involvement and Genetics of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Children

Aysel ÜNLÜSOY AKSU, Sinan SARI, Ödül EĞRITAŞ GÜRKAN, Buket DALGIÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Alfa-1 antitripsin eksikliği (A1ATE), çocuklarda en sık görülen genetik karaciğer hastalığıdır. Çalışmamızda karaciğer disfonksiyonu bulguları ile başvuran ve A1ATE tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları incelenerek hastalığın karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde A1ATE tanısı ile izlenen 18 yaş altındaki çocukların demografik, klinik, laboratuvar, histopatolojik bulguları ve A1ATE genotipleri geriye dönük taranmıştır. Hastalar homozigot ZZ allele sahip olanlar (grup 1) ve diğer genotiplere sahip olanlar (grup 2) olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Haziran 1998-Haziran 2018 yılları arasında A1ATE tanısı alan 20 çocuktan; 18'ine fenotipik inceleme yapılmış olup, 7'si homozigot ZZ (%35), 7'si MZ (%35), biri MS, biri M_{Malton}, biri M_{duarte}, biri I allellerine sahiptir. Grup 1'de serum A1AT düzeyinin grup 2'ye göre daha düşük olduğu bulunmuştur (p=0,016). Diğer klinik ve laboratuvar bulgularına bakıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. İzlemde hastalardan ikisine son dönem karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli yapılmıştır. Karaciğer nakli yapılan bir hasta MZ genotipine sahiptir, diğer hastaya genotiplendirme yapılamamıştır.

Sonuç: A1ATE çocuklarda karaciğer hastalığının önemli bir nedeni olsa da, bu mutasyonu taşıyan hastaların az bir kısmında ilerleyici karaciğer hastalığı gelişmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alfa-1 antitripsin, Çocuklar, Fenotip, Genotip, Karaciğer, SERPINA mutasyonu

ABSTRACT

Objective: Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is the most common genetic liver disorder in the children. We aimed to evaluate the clinical, laboratory and histopathological findings of the liver in children who referred for the liver dysfunction and diagnosed as AATD.

Material and Methods: The demographic, clinical, laboratory, histopathological findings and genotypes of the children, aged 0-18 years old and diagnosed as AATD in the department of Pediatric Gastroenterology, were evaluated retrospectively. The patients are divided into two groups as the patients who are homozygous for the ZZ allele (group 1) and the patients who have the other genotypes (group 2).

Results: The 20 children were diagnosed as AATD between June 1998 and June 2018. Phenotype or genotype tests were performed in 18 children; 7 children (35%) were homozygous for the ZZ allele, 7 children (35%) were heterozygous for the Z allele (MZ), a child was heterozygous for the S allele (MS), a child had M_{Malton} allele, a child has M_{duarte} allele, a child had I allele. Serum A1AT level in the group 1 was lower than the group 2 (p=0,016). The other clinical and laboratory findings were not statistically different between the two groups. In the follow-up, liver transplantation was performed in two patients for the end-stage liver disease; one of them is heterozygous for the Z allele (MZ) and the phenotype or genotype tests could not be done in the other patient.

Conclusion: Although AATD is an important cause of the liver disease in children, progressive liver disease develops in a small proportion of patients carrying the AATD mutation.

Key Words: Alpha-1 antitrypsin, Children, Phenotype, Genotype, Liver, SERPINA mutation

GİRİŞ

Alfa-1 antitripsin eksikliği (A1ATE), İngiliz literatüründe çocuklarda en sık görülen genetik karaciğer hastalığı olarak bildirilmektedir. (1,2). İlk kez 1963 yılında tanımlanan A1ATE; en sık Kuzey Avrupa ülkelerinde görülmektedir (2). Günümüzde, dünyada çeşitli ırk ve etnik gruplarda sıklıkla bildirilmektedir (2). İnsidansı Kuzey Amerika ve Avrupa'da 1/3.8-13.4 arasında bildirilirken, Türkiye'de olgu serileri dışında insidansının belirlendiği bir yayın bulunmamaktadır (2). Dünya'da çocuklarda karaciğer naklinin en sık genetik nedeni A1ATE iken (1,2), Türkiye'de Wilson hastalığı ve progresif ailesel intrahepatik kolestazlar başlıca genetik nedenleri oluşturmaktadır (3,4).

A1AT nötrofil proteazları (elastaz, katepsin G, proteinaz 3) inhibe eden serin proteaz inhibitörüdür (1). Serpinler olarak adlandırılan serin-proteaz inhibitörleri ile yapısal ilişkilidir (5). Serin peptidaz inhibitör ailesi geni (SERPINA1), 14. kromozomda yer alır. A1AT varyantları asit pH'da agaroz elektroforez veya poliakrilamid ile plazma izoelektrik fokuslama yöntemi ile sınıflandırılır. Her bir fenotip; aminoasit değişikliklerine, izoelektrik fokuslamadaki geçiş hızlarına göre temel olarak M, S, Z, F olarak isimlendirilir (5). DNA dizi analizi ile de 100'den fazla allelik varyant tanımlanmıştır (1). Normal allel M'dir (M1, M2, M3). A1ATE'ne sahip olguların büyük çoğunluğu S ve Z allellere sahiptir (2). A1AT, çoğunlukla hepatositte sentezlenen bir akut faz sekretuar glikoproteinidir (2). Karaciğer dışında akciğer, bağırsak epitel hücrelerinde, nötrofil ve alveolar makrofajlarda da küçük bir kısmı üretilir (5). En önemli görevi akciğerde nötrofil kaynaklı elastazın neden olduğu ekstrasellüler matriks bozulmasını engellemektir (5). Yetersiz antiproteaz aktivitesine sahip A1ATE olan bireylerde mikroorganizmalar ve/veya diğer inflamatuvar uyaranlar ile nötrofil elastaz (proteaz) aktivitesi artarak akciğer dokusunun yıkımına neden olur (2). Sigara kullanımı da az miktarda olan A1AT'ın oksidatif inaktivasyonuna neden olarak akciğer yıkımını artırır (1). Antiproteaz aktivitenin kaybı ile akciğerde amfizem, kronik bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşektazi ve astıma neden olur (2,5). A1ATE olan çocuklarda, solunum fonksiyonlarında belirgin bozukluk saptanmamıştır (5).

A1ATE olan olgularda yanlış katlanan, anormal polimerize protein yapı hepatositlerde endoplazmik retikulumda birikerek karaciğer hastalığı oluşumuna neden olur (2). Karaciğer tutulumu hepatit, siroz, hepatokarsinom ve karaciğer yetmezliği olarak karşımıza çıkar (5). A1ATE olan tüm hastaların %10'unda siroz gelişirken, A1ATE olan çocukların %16.5'inde, yetişkinlerin %14.7'sinde karaciğer nakil gereksinimi olduğu saptanmıştır (6). Karaciğer tutulumu en sık homozigot ZZ allelinde görülür (1). Avrupa'daki homozigot ZZ allel sıklığı % 0.5-4 arasındadır (5). Heterozigot MZ alleli, karaciğer tutulumu açısından düşük risk taşımaktadır (7). Nadir olarak da A1ATE'de nekrotizan pannikülit ve anti nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit görülebilir (1,2).

Çalışmamızda karaciğer disfonksiyonu bulguları ile başvuran ve A1ATE tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve histopatolojik

bulguları incelenerek hastalığın karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 18 yaş altında A1ATE tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, başvuru yaşları, başvuru yakınmaları, muayenede karaciğer ve dalak büyüklükleri, karaciğer biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik özellikleri, A1ATE fenotip ve genotipleri, izlem süreleri geriye dönük olarak, dosya ve elektronik hasta kayıtlarından taranmıştır. Hastaların tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve ölçülen serum A1AT düzeyleri kaydedilmiştir. Hastalar homozigot ZZ allele sahip olanlar (grup 1) ve diğer fenotiplere sahip olanlar (grup 2) olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiştir. Alfa 1 AT serum düzeyleri turbidimetrik yöntem ile ölçülmüştür; normal aralığı 90-200 mg/dl'dir.

İstatistiksel analizler, 'IBM SPSS for Windows version 21.0 Armonk, NY, ABD' paket programında yapılmıştır. Devamlı değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Devamlı değişkenler Mann-Whitney U test, devamlı olmayan değişkenler Fisher exact test kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir. Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2018 yılı 484 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme bölümünde Haziran 1998-Haziran 2018 yılları arasında 20 hastaya A1ATE tanısı konulmuştur. Hastaların tanı yaşı ortalama 14.7±16.7 ay (1-66 ay, ortanca 11 ay) olup, 14 hasta (%70) erkektir. Hastaların 7'sinde homozigot ZZ (%35), 7'sinde MZ (%35), birinde MS, birinde M_{Malton}, birinde M_{duarte}, birinde I allelleri saptanmıştır. 2 hastaya klinik ve karaciğer histopatolojisi ile tanı konulmuştur, fenotip veya genotiplendirme yapılamamıştır. Homozigot ZZ alleli ve diğer allellere sahip hastaların demografik özellikleri, başvuru ve muayene bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Serum A1AT düzeyi, grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,016) (Tablo II). Transaminazlar, bilirübinler, gamma glutamil transferaz, alkalin fosfataz, albümin, protrombin zamanı, INR, hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo II). Bir hastanın takibinde serum transaminazları normalin 3-4 katı olarak seyretmiş olup, diğer hastaların serum transaminazları normalin 1.5 katı artmış ya da normal aralıkta seyretmiştir. Transaminazları daha yüksek seyreden hastanın A1ATE açısından homozigot ZZ alleli olup, Alağille Sendromunun fenotipik bulguları görülse de moleküler incelemede JAG1 ve NOTCH2 genlerinde mutasyon saptanmamıştır.

Tablo I: Başvuruda grup 1 ve 2'nin demografik ve klinik bulguları.

	Grup 1	Grup 2	p
Başvuru yaşı, ay*	10 (3-30)	12 (1-66)	>0.05
Cinsiyet, erkek†	5 (71.4)	9 (69.2)	>0.05
Anne-baba arasında akrabalık†	2 (28.6)	5 (38.5)	>0.05
Başvuru bulguları			
Kolestaz†	3 (42.9)	6 (46.2)	>0.05
Asemptomatik transaminaz yüksekliği†	4 (57.1)	7 (53.8)	>0.05
Muayenede ikter†	1 (14.3)	2 (18.2)	>0.05
Muayenede hepatomegali†	5 (71.4)	8 (61.5)	>0.05
Muayenede splenomegali†	4 (57.1)	3 (23.1)	>0.05
İzlem süresi, ay*	68 (1-108)	6 (2-127)	>0.05

*Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir, †: n(%).

Tablo II. Hastalarımızın laboratuvar bulguları.

	Grup 1	Grup 2	p
AST, U/L	114 (68-148)	85 (34-343)	0.415
ALT, U/L	112 (71-236)	69 (19-147)	0.077
ALP, U/L	470 (139-1592)	209 (33-1031)	0.696
GGT, U/L	60 (13-2160)	37 (10-394)	0.770
Total bilirübin, mg/dl	0.5 (0.2-10.7)	0.7 (0.1-9.9)	0.733
Direkt bilirübin, mg/dl	0.2 (0.02-7.9)	0.2 (0.01-3.6)	0.807
Albümin, g/dl	4.6 (3.3-5.1)	4.2 (3.2-4.7)	0.383
PT, sn	12.6 (12.2-13.6)	12 (10.9-20.9)	0.283
INR	1.1 (0.9-1.2)	1 (0.9-1.7)	0.086
Hb, g/dl	11.3 (6.8-14.6)	11.9 (10.9-19.9)	0.339
Lökosit, x10³/µl	12.3 (9.1-22.7)	10.5 (7.7-18.1)	0.421
Trombosit, x10³/µl	302 (220-571)	385 (106-665)	0.421
A1AT, mg/dl (N:90-200)	34 (27-66)	75 (22-91)	0.016

AST: aspartat aminotransferaz; **ALT:** alanin aminotransferaz; **ALP:** alkalen fosfat; **GGT:** gamma glutamil transferaz; **PT:** protrombin zamanı; **INR:** international normalized ratio, **A1AT:** alfa-1 antitripsin.

Karaciğer biyopsisi yapılan 8 hastada orta-ağır fibrozis ve bu hastalardan 6'sında diastaz dirençli periyodik asid-schiff ile boyanan globüller görülmüştür. Alagille Sendromu fenotipini taşıyan hasta ve MZ alleleline sahip hastada bu globüller izlenmemiştir. Bu hastalardan 2'sinde portal hipertansiyon bulguları da olup, izleminde karaciğer nakli yapılmıştır. Bu hastalardan MZ alleleline sahip olana 5 yaşında; histopatoloji ile tanı konulmuş olup fenotiplendirme çalışılmayan hastaya 15 yaşında karaciğer nakli yapılmıştır. Diğer 6 hastanın ortanca 8.75 yıllık (2.5-14.5 yıl) izleminde portal hipertansiyon bulguları izlenmemiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan 5'i homozigot Z alleleline, biri MZ alleleline sahiptir. Diğer iki hasta histopatoloji ile tanı alan, fenotiplendirme yapılamayan hastalardır. Karaciğer nakli yapılan 2 hasta dışında, ortanca 3.25 yıl (0.5-14.5) izlenen olgularımızın hepsine takip süresince ursodeoksikolik asit verilmiştir.

TARTIŞMA

A1ATE prevalansı yüksek olmasına rağmen, hastalığa sahip olanların %10'unundan daha azının tanı aldığı düşünülmektedir (5). Nedeni belirlenemeyen karaciğer hastalığı ve ailede A1ATE yönünden karaciğer hastalığı olanlarda; tedaviye yanıtız astım ve KOAH hastaları taranmalıdır (5). Uzamış sarılık ve kolestaz A1ATE'nin ilk 3 ayda görülen en sık başvuru bulgularındır (1). Biliyer atrezide olduğu gibi akolik dışı görülebilir. Konjuge bilirübin düzeyleri ve transaminazlar hafif-orta derecede yükselir. Kolestaz bulguları 8 aya kadar uzayabilir (5). Hastalarımız, kolestaz ya da tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliği nedeni araştırılırken A1AT düşüklüğü saptanarak, A1ATE tanısı almışlardır. Çalışmamızda 11 hasta (%55) tesadüfen saptanmış transaminaz yüksekliği ile, 9 hasta (%45) kolestaz bulguları ile başvurmuştur. Hastalarımızdan 3'ü (%15), 2 ay ve altında sarılık yakınması ile başvurmuş olup, 2'sinde akolik dışı

görülmüştür. Başvuru yakınmalarının hem homozigot ZZ allele sahip hem de diğer allellere sahip olgularda benzer oranlarda olduğu bulunmuştur. Homozigot Z allele sahip olgularda organomegali sıklığının diğer allellere sahip hastalara göre daha yüksek oranlarda olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

A1ATE tanısının ilk basamağını A1AT serum düzeyinin ölçülmesi oluşturmaktadır. Akut faz reaktanı olması nedeni ile sistemik inflamasyon ve oral kontraseptif kullanımı ve gebelik gibi serum östrojen düzeylerinin arttığı durumlarda serumda A1AT düzeylerinin 3-5 kat artabileceği bilinmektedir (5,8). Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 5 gündür (1). Birçok vücut sıvısında bulunur, birçok dokuya da geçer (1). Alt solunum yollarından alınan sıvı örneğinde, serumdaki konsantrasyonuna eşit miktarlarda bulunmaktadır (1). Protein kaybettiren enteropatilerde artmış enterosit yenilenme siklusu nedeniyle dışkı düzeyleri artar (1). Normal laboratuvar aralığının, alt sınırının %50'sinden daha düşük düzeylerin tanısız olduğu kabul edilse de (5); duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğundan normal serum düzeyleri A1ATE tanısını dışlatmamaktadır. (5). Homozigot Z alleli taşıyanlarda normal A1AT'in %10-15'i, heterozigot MZ alleli taşıyanlarda ise %50'si hepatositlerden dolaşıma salgılanır (5). Serimizde de homozigot Z allele sahip olguların serum A1AT düzeyinin diğer gruba göre daha düşük saptanmış olması bu durumu desteklemektedir. Hastalarımızdan 3'ünde A1AT düzeyi laboratuvarımıza göre normal aralığın alt sınırına yakın düzeyde (86-92 mg/dl) ölçülmüş olup, bu hastalardan 2'sinde MZ, bir hastada MS alleli saptanmıştır. Serum A1AT düzeyinin normal değeri 150 mg/dl olarak alındığında; heterozigot MZ alleli olan olgularımızın normalin %46.6'sı, homozigot Z alleli olanların %27.6'sı kadar serum A1AT düzeylerine sahip olduğu görülmektedir.

Fenotipleme analizinde izoelektrik odaklama yöntemi ile anormal A1AT proteinleri ayrıştırılır. Sık görülen Z ve S mutasyonları ayırt edilebilir. Homozigot disfonksiyonel veya heterozigot disfonksiyonel ve null allellerde ise, sadece fonksiyon bozukluğu olması nedeni ile fenotipleme kullanılmaz (5). Karaciğer tutulumu ile izlediğimiz A1ATE olan çocuk hastalarımızda %35 oranında homozigot Z alleli, %35 oranında heterozigot MZ alleli, %15 oranında diğer alleller saptanmıştır. İki hastaya karaciğer histopatolojisi ve klinik bulgularla tanı konmuştur. Homozigot Z alleli, karaciğer hastalığı için bir risk faktörü olmasına rağmen, bu mutasyona sahip hastaların sadece %50'sinde karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve %10-20'sinde klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı görüldüğü bildirilmiştir (5,9). 18 yaşından önce hastaların %5'inde siroz veya son dönem karaciğer hastalığı görülmektedir (5).

Heterozigot Z alleli, genotip MZ allelinin karaciğer hastalığı açısından risk faktörü olduğu tartışmalıdır (10). Heterozigot MZ alleli taşımanın, çocuklarda karaciğer hastalığına yol açtığına dair kanıt yoktur (1). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da homozigot Z alleli olanların çoğunda kronik karaciğer hastalığı görülmüş, heterozigot MZ allelinde ise izlemde normale dönen

asemptomatik transaminaz yüksekliği görülmüştür (11). Çalışmamızda 7 hasta heterozigot MZ allele sahip olup, sadece bir tanesine karaciğer nakli yapılmıştır. Diğer hastalarda asemptomatik transaminaz yüksekliği görülmüştür. Erişkin siroz hastalarında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, homozigot Z allelinin siroz ile ilişkili, ancak heterozigot Z allellerinin (MZ ve SZ gibi) ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (10). Erişkinlerde ise kriptojenik siroz ve karaciğer nakli olan hastalarda heterozigot A1ATE hastalarının prevalansının yüksek bulunduğu bildirilmektedir (12). Homozigot SS alleli ile hepatositlerden dolaşıma, normal A1AT'in %52'si, heterozigot SZ alleli ile normal A1AT'in %32'si, heterozigot MS alleli ile %75'i salgılanır (5). Heterozigot ZS alleli olan çocuklarda ZZ benzeri karaciğer hasarı tanımlanmıştır (1). S mutant proteini karaciğerde birikir ancak, Z mutant proteini ile birlikte olmadığı sürece intrahepatik toksik polimerler oluşmaz (7). Bu nedenle homozigot SS allelinde karaciğer tutulumu olmaz iken heterozigot SZ allelinde görülebilir (7). Hastalarımızdan birinde MS alleli saptanmış olup, 15 günlük iken transaminaz yüksekliği ile başvurmuştur, A1AT düzeyi normal aralığın alt sınırına yakın 86 mg/dl ölçülmüştür (normal aralık: 90-200). Hastanın serum transaminaz düzeyleri 2 ay sonra normal aralıkta saptanmıştır. Hasta 4 yıldır izlenmekte olup serum transaminaz düzeyleri normal aralıkta seyretmiştir. M_{Malton} , M_{Duarte} , W, FZ, King's gibi birçok allelik A1AT varyantında karaciğer hastalığı tanımlanmıştır (1). Hastalarımızdan birinde M_{Malton} , birinde M_{Duarte} , birinde I alleli saptanmıştır. M_{Duarte} alleli olan hasta hipoglisemi ve laktik asidoz bulguları ile birlikte genetik olarak glikojen depo hastalığı tip 0 tanısı almış olup serum transaminaz düzeyleri normal aralıktadır. M_{Malton} alleli olan hastanın serum transaminaz düzeyleri 1-1.5 kat yüksek seyretmektedir. I alleli olan hastanın serum transaminaz düzeyleri normal aralıkta seyretmektedir.

Null alleller ile plazmada A1AT saptanmaz, Pi yerine Q0 olarak belirtilir (5). İki null allel ya da bir null, bir eksiklik alleli olduğunda premature amfizem görülür (1). Bu alleller nadir görülürler, beyaz ırkta %0.1'in altında görülmektedir; protein salgılanmaz, polimerik yapı da oluşmaz, akciğer bulguları ağır seyirlidir (5). Disfonksiyonel AAT varyantlarında protein fonksiyonu değişmiştir, plazmada normal miktarlarda A1AT sentezlenir. A1AT fonksiyonel olarak aktif olup, spesifik olarak elastaz inhibitor kapasitesinde de düşüklük olabilir (1).

Karaciğer tutulumu olan A1ATE olgularında karaciğer tutulumunun özgül bir tedavisi yoktur (1). Kanıt düzeyi yeterli olmasa da ursodeoksikolik asit ve kolşisin tedavide önerilen ilaçlardır (1). Bizim hastalarımızın hepsinde ursodeoksikolik asit kullanılmıştır. Karaciğer yetmezliği ve ilerleyici karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda karaciğer nakli yapılmakta olup, 5 yıllık yaşam beklenti oranı %92'dir (1). Tedavide amaç, A1AT'in hepatositte polimerizasyonunu engellemek ve sonrasında gen tedavisi olmalıdır. Ağır akciğer hasarı oluşmadan karaciğer nakli de tedavi seçenekleri arasındadır (5). Serumda düşük A1AT düzeylerinin karaciğer hasarı ile ilişkisi olmadığı için protein replasman tedavisi karaciğer hastaları için önerilmez (1). Polimerizasyonu engellemek, katlanma hatasını düzeltmek için

şaperonlara benzer (kimyasal şaperonlar) gliserol, trimetilamin N-oksit ve üre siklus defektlerinde kullanılan 4-fenilbütirik asit (PBA), suberoilanolid hidroksumik asit (SAHA); karaciğerdeki A1AT yükünü azalttığı ve fibrozisi azalttığı gösterilen karbamazepin; anormal katlanmış A1AT üretimini azalttığı gösterilen RNAi (C. elegans modeli) bazlı terapötikler (trisiklik antidepressanlara yapısal benzeyen ilaçlar ve fenotiazin grubu ilaçlar) ile ilgili bir çok deneysel çalışmalar yapılmaktadır (1,5,13). Gen ve kök hücre tedavileri ve hepatosit nakli de etkin tedavi seçenekleridir (5).

A1ATE çocuklarda karaciğer hastalığının önemli bir nedeni olsa da bu mutasyonu taşıyan hastaların az bir kısmında ilerleyici karaciğer hastalığı gelişmektedir. Sınırlı sayıda hasta ile yapılan bu çalışmada literatüre benzer şekilde homozigot Z alleli varlığının daha düşük serum A1AT düzeyleri ve daha şiddetli karaciğer tutulumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. A1ATE diğer ülkelerde sık görülen bir genetik hastalık olmasına rağmen, akraba evliliği sıklığının oldukça yüksek olduğu ülkemizde diğer genetik karaciğer hastalıklarına göre daha nadir görüldüğü düşünülmektedir. Allel sıklığı, klinik bulguları ve seyirini değerlendirebilmek için ülkemizden A1ATE ile ilgili çok merkezli daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyesi veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Perlmutter DH. Genetic and Metabolic Disorders, Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. in: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL editors. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease 6th ed. North Carolina: People's Medical Publishing House-USA 2018:3825-87.
2. de Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. Environ Health Perspect 2003;111:1851-4.
3. Basturk A, Yılmaz A, Sayar E, Dinçhan A, Aliosmanoğlu İ, Erbiş H et al. Pediatric Liver Transplantation: Our Experiences. Eurasian J Med 2016;48:209-12.
4. Moray G, Tezcaner T, Akdur A, Özçay F, Sezgin A, Kırnap M, et al. Results of pediatric liver transplant: a single-center experience. Exp Clin Transplant 2015 Apr;13 Suppl 1:59-63.
5. Hazari YM, Bashir A, Habib M, Bashir S, Habib H, Qasim MA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. Mutat Res 2017;773:14-25.
6. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:877-85.
7. Teckman J. Author's response. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:e38
8. Abboud RT, Nelson TN, Jung B, Mattman A. Alpha1-antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview. Appl Clin Genet 2011 Mar 31;4:55-65.
9. Bjursell M, Porritt MJ, Ericson E, Taheri-Ghahfarokhi A1, Clausen M1, Magnusson L. Therapeutic Genome Editing With CRISPR/Cas9 in a Humanized Mouse Model Ameliorates α 1-antitrypsin Deficiency Phenotype. EBioMedicine 2018;29:104-11.
10. Schaefer B, Mandorfer M, Viveiros A, Finkenstedt A, Ferenci P, Schneeberger S, et al. Heterozygosity for the alpha-1-antitrypsin Z allele in cirrhosis is associated with more advanced disease. Liver Transpl 2018;24:744-51.
11. Comba A, Demirbaş F, Çaltepe G, Eren E, Kalayci AG. Retrospective analysis of children with α -1 antitrypsin deficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:774-8.
12. Cacciottolo TM, Gelson WT, Maguire G, Davies SE, Griffiths WJ. Pi*Z heterozygous alpha-1 antitrypsin states accelerate parenchymal but not biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:412-7.
13. Turner AM, Stolk J, Bals R, Lickliter JD, Hamilton J, Christianson DR, et al. Hepatic-targeted RNAinterference provides robust and persistent knockdown of alpha-1 antitrypsin levels in ZZ patients. J Hepatol 2018;69:378-84.