

Ciddi kanamayla tanı alan alfa-1 antitripsin eksikliği olan bir olgu

A case with alpha-1 antitrypsin deficiency who had severe bleeding

Zarife Kuloğlu, Aydan Kansu, Sonay İncesoy Özdemir, Fulya Demirçeken, Esra Erden, Nurten Girgin

Alfa-1 antitripsin eksikliği (A1ATE) karaciğer hücresi endoplazmik retikulumunda (ER) sıra dışı A1AT birikimine neden olarak karaciğer hasarına yol açan otozomal çekinik (resesif) geçen kalıtsal bir hastalıktır. Alfa-1 antitripsin eksikliği bebeklik dönemi hemorajik hastalığına, kolestaza ya da kronik karaciğer hastalığına neden olabilir. Kolestaz ve bebeklik dönemi hemorajik hastalığı gelişen bir A1ATE (PiZZ fenotipi) olan olgu sunulmuştur. Bu olgu ile yenidoğanın geç hemorajik hastalığının nedeninin tanı almamış kolestaz olabileceğinin unutulmaması, 15 günden uzun süren sarılığı olan bebeklerin yenidoğan kolestaz nedenleri açısından mutlaka değerlendirilmeleri gerektiği, erken tanı almayan yenidoğan kolestazlarının kafa içi kanama gibi ciddi sonuçlar doğurabileceği ve erken tanı ve tedavinin önemi vurgulanmak istendi.

Anahtar kelimeler: Alfa-1 antitripsin eksikliği, geç hemorajik hastalık, kolestaz

Alpha-1-antitrypsin deficiency is an autosomal recessive disease in which liver disease results from retention of abnormal alpha-1-antitrypsin in the endoplasmic reticulum of hepatocytes. In childhood, alpha-1-antitrypsin deficiency may present as cholestasis, late hemorrhagic disease of infancy or chronic liver disease. Here, we present a case with alpha-1-antitrypsin deficiency who developed cholestasis and late hemorrhagic disease of infancy. We emphasize that the cause of late hemorrhagic disease of infancy may be unrecognized neonatal cholestasis and, that all infants who have jaundice for more than 15 days should be evaluated for neonatal cholestasis. Unrecognized neonatal cholestasis can result in severe conditions such as intracranial bleeding therefore, early diagnosis and treatment are essential.

Key words: Alpha-1-antitrypsin deficiency, cholestasis, late hemorrhagic disease

Giriş

Alfa-1 antitripsin eksikliği (A1ATE) karaciğer hücresi endoplazmik retikulumunda (ER) sıra dışı A1AT birikimine neden olarak karaciğer hasarına yol açan otozomal çekinik (resesif) geçen kalıtsal bir hastalıktır. Geni 14q32.1'de yer alır. Sıklığı 1/1600-1/1800'dür. Hastalığın en ağır tipi PiZZ fenotipine sahip olanlarda görülür. Alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı karaciğer ve akciğer hastalığı olanların %95'i PiZZ mutantına sahiptir.

Bu kişilerde dolaşımdaki A1AT düzeyi belirgin olarak

düşüktür ve karaciğer hücresinde belirgin mutant protein birikimi vardır. Alfa-1 antitripsin eksikliği çocuklarda erken bebeklik dönemi hemorajik hastalığına, kolestaza ya da kronik karaciğer hastalığına neden olabilir (1-3). Kolestaz ve bebeklik dönemi hemorajik hastalığı gelişen bir A1ATE (PiZZ fenotipi) olan olgu sunulmuştur.

Olgu

Dört aylık erkek bebek kafa içi kanama, direkt

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Patoloji Ana Bilim Dalı

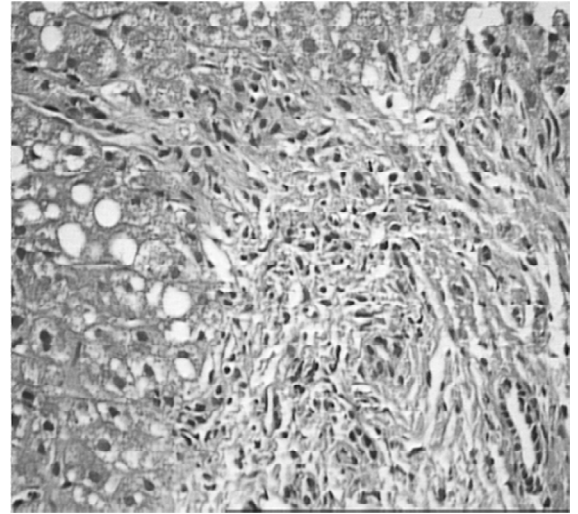
Yazışma adresi: Zarife Kuloğlu, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Dikimevi/Ankara
Tel: (0312) 362 30 30 Cep: (0533) 564 38 00
e-mail: zarifekuloglu@yahoo.com

Alındığı tarih: 24. 11. 2006, kabul tarihi: 13. 04. 2006

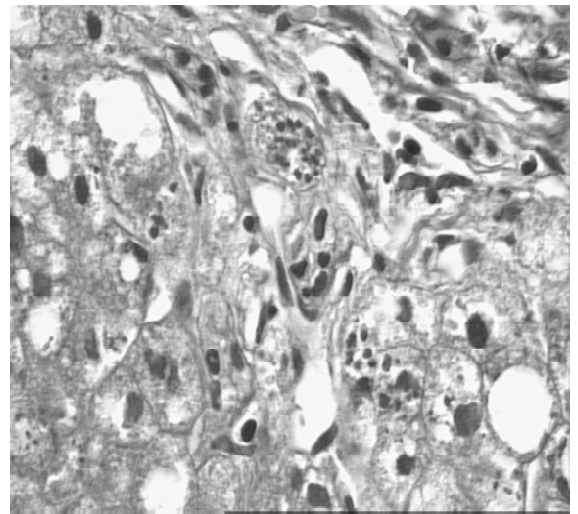
hiperbilirubinemi ve protrombin zamanı (PT) yüksekliği nedeniyle ileri tetkik amacıyla kliniğimize başvurdu. Sarılığın ailesi tarafından ilk kez iki aylıkken fark edildiği, bu yakınma ile başvurduğu sağlık kurumunda incelenmediği ve önemli olmadığı söylenildiği, 3 aylıkken nöbet geçirme nedeniyle başvurduğu bir başka merkezde kranyal ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile kafa içi kanama geçirdiği saptandığı öğrenildi. Soygeçmişinde 5 aylık erkek kardeşi safra kesesi yokluğu nedeni ile ölmüştü.

Fizik incelemesinde vücut ağırlığı 5 380 g (%10-25), boy 63,5 cm, koltuk altı vücut ısısı 36,5°C idi. Ciltte ve sklerada sarılık, orta klaviküler hatta 5 cm karaciğer büyüklüğü ve karında sıvı dışında muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre 10 800/mm³, hemoglobin 12 g/dl, hematokrit %36,4, ortalama eritrosit volümü 89 fl, ortalama eritrosit hemoglobini 31 pg, ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu 35 g/dl, kırmızı küre dağılım genişliği %14,5, trombosit 486 000/mm³, periferik yaymada eritrosit şekilleri normaldi. Biyokimyasal incelemeleri total bilirubin 7,8 mg/dl, direkt bilirubin 3,4 mg/dl, AST 173 U/L (Normal 10-37 U/L), ALT 143 U/L (Normal 10-37 U/L), GGT 603 U/L (Normal 5-32 U/L) ve ALP 556 U/L (Normal 145-420 U/L) olması dışında normaldi. Protrombin zamanı 17 sn, parsiyel tromboplastin zamanı 34 sn idi. Elektrokardiyogram ve ekokardiyografi normaldi. Kolestazi olan hastada etiolojiye yönelik yapılan incelemelerde; viral seroloji (HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, TORCHS), bakteriyolojik tetkikler (kan, idrar kültürü, aside dirençli bakteri) ve metabolik incelemeleri (kan gazı, laktik asit, pürevik asit, amonyak, idrar ve kan aminoasit düzeyi, idrarda indirgen madde, idrarda organik asit) negatifti. Tiroid işlev testleri ve ter testi normaldi. Karın USG'de karaciğer büyüklüğü ve parankim ekojenitesinde artış, hepatobiliyer sintigrafide ise karaciğer tutulum işlevinin normal, atılım işlevinin azalmış olduğu, ancak duodenuma safra geçişinin olduğu saptandı. Karaciğer içi kolestazi olan hastada iki kez bakılan AAT düzeyi düşük saptandı (42,7 ve 45 mg/dl (normal 90-200 mg/dl). Alfa-1 antitripsin eksikliğinden şüphelenilen hastanın karaciğer biyopsisinde karaciğer parankim yapısının bozulduğu, portal alanlar arasında köprüleşme nekrozları, belirgin duktal proliferasyon, makroveziküler yağlanma saptandı.

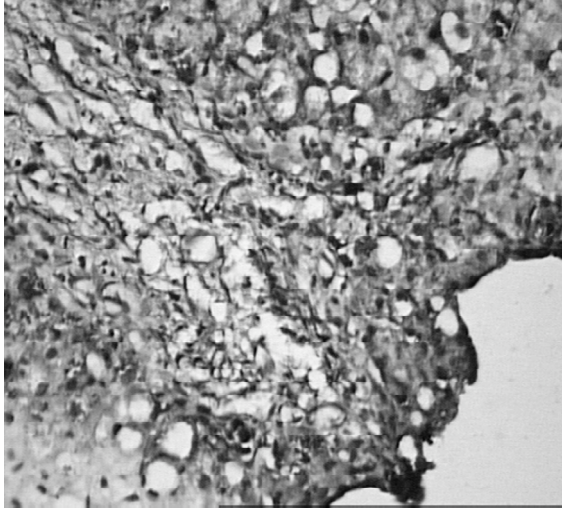
Alfa-1 antitripsin ile yapılan boyamalarda periyodik asit pozitif, diyastaz dirençli (PAS) tanecikler (globüller) görüldü (Resim 1-3). Fenotip incelemesinde PiZZ homozigot eksikliği saptanan hastaya A1ATE tanısı konuldu. Kolestaz dozunda ADEK vitamin desteği ve ürsodeoksikolik asit (15 mg/kg/gün) başlandı. Anne sütüne devam edilmesi önerildi. İki yıldır izlenen hastanın hafif karaciğer büyüklüğü (3 cm), skleralarda hafif sarılık ve transaminaz yüksekliği (AST 119 U/L, ALT 108 U/L, GGT 83 U/L, ALP 722 U/L) devam etmektedir, ancak karaciğer sentez işlevleri normaldir.



Resim 1: Portal alanda köprüleşme fibrozisi ile parankim çatısı bozulmuş, duktüler proliferasyon, karaciğer hücrelerinde yağlanma ve tepkisel (reaktif) değişiklikler, MassontrikromX200



Resim 2: Periportal karaciğer hücrelerinde sitoplazma içinde diyastaza dirençli tanecikler, D-PASX400



Resim 3: Periportal karaciğer hücrelerinde, sitoplazma içindeki taneciklerde alfa-1 antitripsin bulunması immünohistokimya (Alfa-1-antitripsin antikorü)X400

Tartışma

Alfa-1 antitripsin eksikliği, çocukluk çağı karaciğer hastalıklarının ve erişkinlerdeki akciğer amfizeminin en sık görülen genetik nedenidir. Alfa-1 antitripsin eksikliği, karaciğer tarafından sentez edilen bir serum proteaz inhibitörü ve dokuları hasardan koruyan glikoprotein yapısındaki bir akut faz belirteçidir. Alfa-1 antitripsin karaciğerde sentezlenir. Normalde yeni oluşmuş A1AT molekülü karaciğer hücresinde ER'ye gelir, burada bir seri refakatçi moleküller glikolizasyon, disulfid bağlarını ve molekül katlanmalarını kontrol eder, daha sonra A1AT molekülünün üçüncül (tersiyer) yapısı oluşturulur. Alfa-1 antitripsin ER'den ayrılarak golgi organeline gider, salgılayan (sekretuar) veziküllerle plazma zarına doğru gider ve 55 kDA ağırlığında bir molekül olarak salgılanır. Yeni sentezlenmiş A1AT molekülü kalite-kontrol sürecine tabiidir. Doğru üçüncül yapı oluşturulamamışsa protein yıkım sürecine girer ve proteozomlar da parçalanmış olarak ER'den ayrılır. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde, PiZZ fenotipinde molekülde tek bir aminoasit değişikliği vardır, bu peptid katlanmalarının hızını azaltır, sonuç olarak peptid monomerleri polimerler halinde ER'de birikir (4). Biriken mutant proteinin karaciğer hücresinde neden ve nasıl hasara yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmaların

sonuçları karaciğer hasarının, karaciğer hücreleri ER'inde mutant A1AT moleküllerinin birikmesine bağlı hepatotoksik etki sonucu oluştuğunu desteklemektedir (5). Son çalışmalarda mitokondriyal hasarın ve kaspaz etkinleşmesinin karaciğer hücre hasarlanmasında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (6). Alfa-1 antitripsin eksikliği PiZZ homozigot bireylerin ancak %15'inde karaciğer hastalığı gelişmektedir. Bebeklik döneminde en sık ortaya çıkış şekli yenidoğanın fizyolojik sarılığını izleyen akut sarılıklı hepatittir. Yenidoğan kolestazı 1/200 bebekte görülür, bunların %20'sini PiZZ homozigot bebekler oluşturur. İleriye dönük yapılan İsveç çalışmasında PiZZ yenidoğanların %11'inde sarılık ve kolestaz olduğu gösterilmiştir (7). İlk bulgu idrar renginde değişikliktir. Direkt hiperbilirübinemisi olan bebeklerde A1ATE'den şüphelenilmelidir. Sarılık ilk 4 ayda herhangi bir zamanda başlayabilir. Tanı yaşı ortalama 2-3. hafta civarındadır. Sarılık ortalama 3 ay civarında düzeler, ancak bir yıl kadar uzun sürebilir. Biliyer atrezide görüldüğü gibi renksiz (akolik) dışkılama görülebilir. Bebeklerin çoğunda kilo alımı yavaşlar, huzursuzluk görülebilir. Karaciğer büyüklüğü hastaların hepsinde saptanırken dalak büyüklüğü yarısında saptanır. Hastalık yenidoğan döneminde nadiren asitle ortaya çıkar (8). Hastaların %5'i, hastamızda olduğu gibi yaşamın 2-6. haftalarında ortaya çıkan ciddi kanama atağı ile tanı alır. Kanama göbekten ve yüzeysel yaralanmalardan olabileceği gibi hastamızda olduğu gibi kafa içi kanama şeklinde yaşamı tehdit edici şekilde olabilir. Bu çocuklarda uzun sürede hidrosefali, zihinsel ve motor bozukluklar gelişir. Bu bebeklerde direkt hiperbilirübinemi, transaminaz yüksekliği değişmeyen bulgulardır. Protrombin zamanı ileri derecede uzamıştır ve damardan K vitamini ile 6 saat içinde düzeler. Bu tür kanamalar hastalığın erken tanısı ve K vitamini verilmesiyle önlenir (3, 8,9). İleriye dönük yapılan İsveç çalışmasında A1AT eksikliğine bağlı karaciğer hastalığı olan bebeklerin %85-90'ında 16-18 yaşlarında karaciğer hasarı bulunmadığı, %2-3'ünün siroza ilerlediği bildirilmiştir (10). Bu bebeklerde yıllar içinde son-dönem karaciğer hastalığı gelişir (11). Genellikle çocukluk çağındaki karaciğer hastalığının seyri erken bebeklik dönemindeki akut hepatitin süresi

ve ciddiyetiyle ilişkilidir. Karaciğer biyopsisi bu konuda daha güvenilir bulgular verir. Yaşamın ilk 6 ayında yapılan karaciğer biyopsisinde portal sistemde köprüleşme fibrozisi ya da siroz bulguları yaşamın ilk on yılı içinde ölümler ya da siroz gelişeceğini gösterir. Erkeklerde hastalığın seyrinin daha kötü olduğu bildirilmiştir, ancak bu tam olarak doğrulanmamıştır. Anne sütü ile beslenenlerde karaciğer hastalığının az olduğu gösterilmiş, ancak bazı çalışmalar bunu desteklememiştir. İnataçı direkt hiperbilirubinemi (6 haftadan uzun), sert karaciğer büyüklüğü, dalak büyüklüğünün erken gelişmesi, uzun PT, yüksek aminotransferaz düzeyi ve düşük A1AT düzeyinin de kötü gidiş göstergesi olduğu bildirilmiştir (12,13). Alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı karaciğer hastalığı ilk kez çocukluk veya ergenlik döneminde de tanı alabilir. Bu çocuklarda karaciğer-dalak büyüklüğü, asite bağlı karın gerginliği veya özofagus varislerine bağlı üst sindirim sistemi kanaması olabilir. Bazılarında yenidoğan döneminde açıklanamamış uzamış sarılık öyküsü bulunabilir. Bazılarında ise böyle bir öykü yoktur (14,15).

Kolestazı ya da hepatiti olan bebeklerle kronik karaciğer hastalığı olan büyük çocuklar A1AT eksikliği açısından araştırılmalıdır. Serum A1AT düzeyi tanı için yararlı ancak güvenilir bir belirleyici değildir. Histopatolojik bulgular hastanın tanı aldığı yaşa göre değişir. Yenidoğan döneminde, karaciğer hücre hasarı, belirgin duktuler proliferasyonla birlikte değişen derecelerde portal fibrozis görülürken, bebeklik döneminde periportal bölgelerde belirgin olan steatoz, değişik derecelerde fibrozis, safra duktus sayısında azalma ve periportal karaciğer hücrelerinde PAS (+) tanecikler görülür. PAS (+) tanecikler ilk 2 ayda göze çarpmayabilir, bu nedenle erken dönemde tanısal değeri yoktur. Alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı, serum örneklerinde izoelektrik odaklı jel incelemesinde anormal A1AT molekülünün hareket değişikliğine dayanan fenotip tayiniyle konur. Hastamız gerek klinik, gerek laboratuvar bulgularıyla A1ATE tanı ölçütlerini sağlamaktadır (16,17).

Alfa-1 antitripsin eksikliğinin özgün bir tedavisi yoktur. Hastamızda olduğu gibi, alfa-1 antitripsin eksikliği olan bebeklere kolestaz dozunda ADEK takviyesi yapılmalı, 10-15 mg/kg/gün ağızdan ursodeoksikolik asit

başlanmalı, anne sütüne devam edilmesi desteklenmelidir. Portal hipertansiyon bulguları (asit, varis kanaması, hipersplenizm vb) varsa bunlara yönelik tedaviler planlanmalıdır. Son dönem karaciğer hastalığı gelişmiş çocuklarda tek tedavi yöntemi karaciğer naklidir. Karaciğer nakli ile hastanın proteaz inhibitör tipi değişir, böylece A1ATE düzelir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde karaciğer nakli ile 5 yıllık hayatta kalma oranının %78 olduğu ve bu oranın diğer metabolik hastalıklardan farklı olmadığı bildirilmiştir (3,15). Hastamızda olduğu gibi, karaciğer sentez işlevlerinin korunduğu, hafif karaciğer işlev bozukluğu olanlarda (karaciğer büyüklüğü veya transaminaz yüksekliği gibi) karaciğer nakli önerilmemektedir

Yenidoğanın geç hemorajik hastalığının nedeninin genellikle tanı almamış kolestaz olduğu unutulmamalıdır. Bu hasta nedeniyle 15 günden uzun süren sarılığı olan bebeklerin yenidoğan kolestaz nedenleri açısından mutlaka değerlendirilmeleri gerektiğini, erken tanı almayan yenidoğan kolestazlarının kafa içi kanama gibi ciddi sonuçlar doğurabileceğini, dolayısıyla erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Marcus N, Teckman JH, Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: from genotype to childhood disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 65- 74.
2. Blank CA, Brantly M. Clinical features and molecular characteristics of α 1-antitrypsin deficiency. *Ann Allergy* 1994; 72: 105- 20.
3. Perlmutter DH. 1 antitrypsin deficiency. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver disease in children*. 2 nd ed. Philadelphia:Lippincott Williams &Wilkins Company, 2001; 523- 47.
4. Primhak RA, Taner MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arc Dis Child* 2001; 85: 2- 5.
5. Schilsky ML, Oikonomou I. Inherited metabolic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 275- 82.
6. Rudnick DA, Liao Y, An JK, et al. Analyses of hepatocellular proliferation in a mouse model of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Hepatology* 2004;39:1048- 56.
7. Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 1316- 21.
8. Mowat AP. Alpha-1-antitrypsin deficiency (PIZZ): features

- of liver involvement in childhood. *Acta Paediatr* 1994; 393: 13- 7.
9. Hope PL, Hall MA, Millward-Sadler GH, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency presenting as a bleeding diathesis in the newborn. *Arch Dis Child* 1982; 57: 68- 70.
 10. Sveger T. The natural history of liver disease in alpha-1 antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 847- 51.
 11. Volpert D, Molleston JP, Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease progress slowly in some children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 504- 5.
 12. Nebbia G, Hadchouel M, Odievre M, et al. Early assessment of evolution of liver associated α -1-antitrypsin deficiency in childhood. *J Pediatr* 1983; 85: 435- 8.
 13. Ibarguen E, Gross CR, Savik SK, Sharp HL. Liver disease in α -1-antitrypsin deficiency: prognostic indicators. *J Pediatr* 1990; 117: 864- 70.
 14. Rosen HR. Liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Liver Dis* 1998; 2: 175- 85.
 15. Burdelski M. Diagnostic, preventive, medical and surgical management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1994; 393: 33- 6.
 16. Erikson S. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* 1999; 30: 34- 9.
 17. Deutsch J, Becker H, Auböck L. Histopathological features of liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 1994; 393: 8- 12.