

Bronşektazi Etyolojisinde Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Düşünülmeli midir?*

Should Alpha-1 Antitrypsin Deficiency be Considered in the Etiology of Bronchiectasis?

Tülin Sevim, Fatma Tokgöz Akyıl, Emine Aksoy, Umut Kuver, Oğuz Aktaş

Özet

Alfa 1 Antitripsin (AAT), serin proteaz ailesinden bir glikoproteindir ve eksikliğinde akciğerlerde en sık amfizem gelişmektedir. AAT eksikliğinde, amfizeme bronşektazi eşlik edebilir. Nadiren izole olarak bronşektazi bulunabileceği bildirilmiştir. Burada, kistik bronşektaziler nedeniyle tetkik edilen ve AAT eksikliği tanısı konulan ileri yaştaki bir olgu sunulmuştur. Bir haftadır ateş, öksürük ve balgam şikâyetleri ile başvuran 55 yaşındaki erkek hasta, hipoksemi ve enfekte kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi tanıları ile kliniğimize yatırıldı. Bronkodilatör tedavi kullanmakta olan hastanın 50 paket/yıl sigara öyküsü bulunuyordu. Bilgisayarlı tomografide her iki akciğerde orta ve alt alanlarda yaygın kistik bronşektaziler saptandı. Etyolojik araştırma için istenen AAT düzeyi 21 mg/dL saptanarak AAT eksikliği tanısı konuldu. Panasiner amfizemin sık geliştiği AAT eksikliğinde nadiren baskın olarak bronşektazi bulunabilir. Bronşektazilerin etiyolojik araştırmasında, tüm yaş gruplarında AAT eksikliği de ayırıcı tanılar arasında bulunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Alfa-1 antitripsin, bronşektazi, KOAH.

Abstract

Alpha 1 antitrypsin (AAT) is a glycoprotein of the serine protease family. In deficiency of AAT, pulmonary emphysema is common. Bronchiectasis may accompany with emphysema, although bronchiectasis may be rarely isolated. Herein, we report a 55-year-old male, who was examined due to widespread cystic bronchiectasis and diagnosed with AAT deficiency. A 55-year-old male was admitted with one week fever, cough, and sputum and was hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbation with hypoxemic respiratory failure. He was on bronchodilator treatment with a smoking history of 50 pack-year. Chest imaging revealed diffuse cystic bronchiectasis in the middle and lower lung zones. During the etiological investigation, AAT level was found to be 21 mg/dL. He was diagnosed with AAT deficiency. Although mostly panacinar emphysema is seen in AAT deficiency, bronchiectasis can be rarely predominant finding. It should be considered in all age groups in the differential diagnosis of bronchiectasis.

Key words: Alpha-1 antitrypsin, bronchiectasis, COPD.

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Department of Chest Diseases, Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 13.08.2015 **Kabul tarihi (Accepted):** 04.11.2015

İletişim (Correspondence): Fatma Tokgöz Akyıl, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

e-mail: fatmatokgoz86@gmail.com

*Bu olgu; 2015 TÜSAD kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.



Alfa 1 Antitripsin (AAT), karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen, serin proteaz inhibitör ailesinin üyesi bir glikoproteindir (1). Eksikliğinde, akciğerde nötrofil elastaz gibi proteolitik enzimlerin etkisinden korunma fonksiyonu bozulur ve hasar başlar. Bu kronik hasar sürecinde obstrüktif akciğer hastalıkları, amfizem, kronik bronşit ve bronşektazi gelişir (2,3). Semptomların başlaması 25 yaşın altında nadirdir. Sigara içenlerde semptomlar genelde 4. dekatta başlarken, içmeyenlerde semptomlar daha hafiftir ve geç yaşlarda ortaya çıkar (4).

Spirometrede obstrüksiyon bulguları, radyolojik olarak panasiner amfizem tipiktir (4). Serilerde % 8–43 oranında bronşektazi saptanmıştır (5,6). Bronşektazinin AAT eksikliği ile ilişkili olarak mı, amfizematöz değişikliklere sekonder mi geliştiği tartışmalı olsa da AAT eksikliğinde izole olarak bronşektazi saptanabildiği bildirilmiştir (6–8). Kliniğimizde yaygın kistik bronşektaziler nedeniyle tetkik edilen 55 yaşındaki erkek hastada AAT eksikliği saptandı. Nadir görülen ve geç yaşta tanı konulan olgu literatürler eşliğinde sunuldu.

OLGU

Elli beş yaşında erkek hasta, bir haftadır olan nefes darlığı, ateş şikâyetleri ile acil servise başvurarak servisimize yatırıldı. Şikâyetleri iki gündür artmıştı. Hastanın KOAH ve diyabetes mellitus tanıları bulunmaktaydı. Sigortacıydı ve 50 paket/yıl sigara içmişti, 10 yıldır sigara içmemektedir. On dört yıl önce dış merkezde tüberküloz tanısı almış ve 6 ay düzenli tedavi kullanmıştı. Bir yıl önce solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü vardı. Başvurusunda genel durumu orta, arteriel tansiyonu 130/80 mmHg, nabız dakika sayısı 97, ateşi 37°C, dakikada solunum sayısı 24 idi. Oda havasında oksijen satürasyonu %83 idi. Solunum sistemi muayenesinde bilateral alt alanlarında inspiyumda raller duyuldu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Tam kan sayımında beyaz küresi 22.000 u/L, C-reaktif proteini: 240 mg/dl idi. Diğer laboratuvar değerleri normal sınırlarda idi. Hastanın PA akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda nonhomojen opasite artışı görüldü (Şekil 1). Piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasin ile bronkodilatör ve oksijen tedavileri başlandı. Balgam kültürü, balgamda asidorezistan basil (ARB) ve mantar kültürleri istendi. Nonspesifik ve mantar kültürlerinde üreme olmadı, ARB yaymaları negatifti. Tedavinin ilk haftasının sonunda klinik ve laboratuvar yanıt alındı. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) her iki akciğerinde yaygın tübüler, sakküler bronşektaziler ve peribronşial kalınlaşmalar mevcuttu (Şekil 2). Yaygın bronşektazileri bulunduğundan etiyojik neden araştırıl-

mak üzere immunglobulin (Ig) A, Ig G, Ig M düzeyleri tetkik edildi ve normal saptandı. AAT düzeyinin 21 mg/dl olduğu belirlendi ve AAT eksikliği tanısı konuldu. Tedavi sonrası hipoksemisi devam eden hastaya uzun süreli oksijen tedavisi başlandı ve bronkodilatör tedaviye devam etmesi önerilerek taburcu edildi. Hastalığı hakkında bilgilendirildi ve yakınlarına tarama önerildi.



Şekil 1: PA akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda nonhomojen opasite artışı.

TARTIŞMA

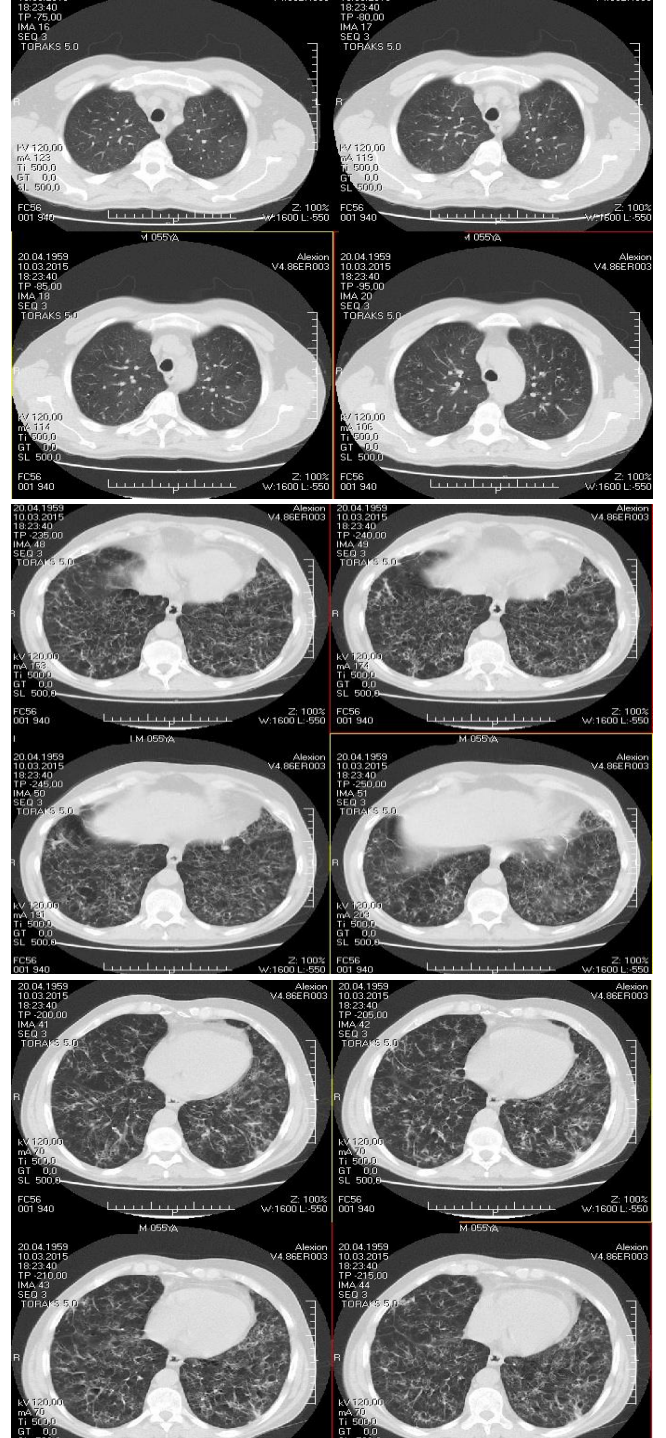
Akciğerde AAT eksikliğinde temelde obstrüktif akciğer hastalıkları gelişmektedir. Hasarın derecesi ve klinik prezentasyon ise sigara içimi başta olmak üzere çeşitli etkenlere bağlı olarak değişmektedir. Serilerde AAT eksikliği bulunanların %60'ından daha azında belirgin havayolu obstrüksiyonu saptanmışken, sigara içmeyenlerde semptom bulunmayabileceği bildirilmiştir (2,3). Bizim hastamızda yoğun sigara içme öyküsü mevcuttu ve şikâyetleri 40 yaşından sonra başlamıştı.

Alfa 1 antitripsin eksikliği için tarama önerilen belirli risk grupları tanımlanmıştır. Kanama bozukluğu ve uzamış sarılığı olan tüm yeni doğanların, 45 yaş altında başka nedeni saptanmayan, alt alanlarda baskın amfizem, bronşektazi, karaciğer hastalığı ve c-ANCA pozitif vaskülit bulunanlarda ve aile öyküsü olanlarda tarama yapılması önerilmektedir. İndeks olguların kardeşlerinde de tarama yapılmalıdır (4). Rutin plazma elektroforezi ve AAT düzeyi ilk önerilen tetkiklerdir. Elektroforezde alfa-1 globulin bantı bulunmayabilir veya düşük saptanabilir. Normal varyant olarak kabul edilen P1M alleleline sahip kişilerde serum AAT düzeyi, 150-350 mg/ dl'dir. Düzey radial immünodifüzyon veya nefelometre ile ölçülebilir ve sırası-

la 80 mg/dl ve 50 mg/dl'nin altındaki değerler AAT eksikliği tanısı koydurur (1,4). Bu olgularda genetik inceleme ile çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Normal AAT geni, 14q32.19 kromozom segmentinde yer almaktadır. AAT'nin tek nokta mutasyonları sonucu oluşan 100'den fazla allelik varyantı bulunmaktadır. Genotipik olarak AAT normal allel (P1MM), taşıyıcı (P1MS, P1MZ) ve eksik allel (P1SS, P1SZ, P1ZZ) olarak üç ana grupta incelenmektedir. En sık normal allel P1MM, en sık eksik varyant ise P1ZZ'dir (9,10). Ülkemizde kan bankasında 1203 sağlıklı donörde yapılan bir çalışmada, katılımcıların %96,8'nin normal P1MM allelinde olduğunu, sırasıyla P1MZ, P1MS, MF, M2 alellerinin %0,7, %0,6, %0,5, %1,4 oranda olduğunu saptamışlardır. Çalışmada <100,5 mg/dl değerinin heterozigot bireyler için cutoff değer alınabileceğini öngörmüştür (11). Hastamızda tüberküloz geçirme öyküsü olsa da kistik bronşektazileri açıklamaya yeterli olmadığından AAT düzeyi araştırıldı. Eksik olduğu saptanarak AAT eksikliği tanısı konuldu. Mutasyon analizi için dış merkezde tetkiki önerilen hasta genetik tayin yaptırmak istemediğinden genetik alleli belirlenemedi.

Bronşektazi ve AAT eksikliğinin ilişkisi için Parr ve ark. (7) 74 hastalık seri yayınlamışlardır. Bu seride 70 hastada bronşektazik değişikliklerin bulunduğunu, 20'sinde (%27) bu değişikliklerin semptomatik ve yaygın olduğunu bildirmiştir. Cuvelier ve ark. (6) AAT eksikliği saptadıkları hastalarda yaptıkları ayrıntılı radyolojik değerlendirmede bronşektazinin amfizematöz değişikliklere sekonder geliştiğini savunmuştur. Badawy ve ark. (8) ise bronşektazi etiyolojisini araştırdıkları serilerinde hiperinflasyonu bulunmayan bronşektazi hastalarında da AAT eksikliği bulunabileceğini bildirmiştir. Diğer yandan bronşektazi etiyolojisinde de AAT eksikliğinin yer aldığı bilinmektedir (12). Prognoz için FEV1 düzeyi ile ilişki gösterilmiştir. FEV1 %20'nin altında olanlarda iki yıllık mortalite %40'tır (13). Günümüzde tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Hastalar sigara içmemesi konusunda bilgilendirilmelidir. Uzun etkili bronkodilatör ve inhaler kortikosteroidlerden fayda sağlanabilir. FEV1 %35–65 arasında olduğunda intravenöz alfa-1 antitripsin tedavisi, son evre karaciğer ve akciğer hastalığında transplantasyon önerilmektedir. Ayrıca yıllık grip aşılı ve 5 yılda bir pnömokok aşılı yapılmalıdır (1,4). Hastamızda bronkodilatör ve uzun süreli oksijen tedavisi başlandı ve takibe alındı.

Sonuç olarak, bronşektazi etiyolojisinde AAT eksikliği yer almaktadır ve AAT eksikliğinde nadiren baskın olarak bronşektaziler bulunabilir. İleri yaşta da karşımıza çıkabilecek bu olgularda AAT eksikliği de ayırıcı tanılarımız arasında yer almalıdır.



Şekil 2: Toraks bilgisayarlı tomografide her iki akciğerinde yaygın tübüler, sakküler bronşektaziler ve peribronşial kalınlaşmalar.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - T.S., F.T.A., E.A., U.K., O.A.; Tasarım ve Dizayn - T.S., F.T.A., E.A., U.K., O.A.; Denetleme - T.S., F.T.A., E.A., U.K., O.A.; Kaynaklar - T.S.; Malzemeler - T.S.; Veri Toplama ve/veya İşleme - T.S., F.T.A.; Analiz ve/veya Yorum - T.S., F.T.A., O.A.; Literatür Taraması - T.S.,

F.T.A.; Yazıyı Yazan - T.S., F.T.A.; Eleştirel İnceleme - T.S., F.T.A., O.A.

KAYNAKLAR

1. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:16. [\[CrossRef\]](#)
2. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha-1 antitrypsin deficiency, *Pi Z. Acta Med Scand* 1978; 204:345-51. [\[CrossRef\]](#)
3. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax* 1994; 49:695-8. [\[CrossRef\]](#)
4. [ATS/ERS] American Thoracic Society, European Respiratory Society: American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818-900.
5. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Serum levels of alpha1-antitrypsin predict phenotypic expression of the alpha 1-antitrypsin gene. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1793-6.
6. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, Benhamou D, Martin JP, Benichou J, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest* 2000; 117:415-9.
7. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1215-21.
8. Badawy MS, El Qarn AF, Mohamadeen HA. Alpha 1 antitrypsin deficiency in non cystic fibrosis bronchiectasis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2013; 62:311-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Massi G, Chiarelli. Alpha 1-antitrypsin: molecular structure and Pi system. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 393:1-4.
10. Altınbaş A, Ekiz F, Çoban Ş, Yüksel O. Alfa 1 antitripsin eksikliği. *Yeni Tıp Dergisi* 2012; 29:138-41.
11. Simsek H, Pınar A, Altınbaş A, Alp A, Balaban YH, Buyukaskı Y, et al. Cut-off level to detect heterozygous alpha 1 antitrypsin deficiency in Turkish population. *J Clin Lab Anal* 2011; 25:296-9.
12. Fishman AP. Bronchiectasis. Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 2045-70.
13. Seersholm N, Dirksen A, Kok-Jensen A. Airways obstruction and two year survival in patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 1994; 7:1985-7.