



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.
Ç.Gastroenteroloji Bilim Dalı Literatür
Sunumu



Recurrent acute liver failure due to NBAS deficiency: phenotypic spectrum, disease mechanisms, and therapeutic concepts

Christian Staufner¹ • Tobias B. Haack^{2,3} • Marlies G. Köpke³ • Beate K. Straub⁴ •
Stefan Kölker¹ • Christian Thiel¹ • Peter Freisinger⁵ • Ivo Baric⁶ •
Patrick J. McKiernan⁷ • Nicola Dikow⁸ • Inga Harting⁹ • Flemming Beisse¹⁰ •
Peter Burgard¹ • Urania Kotzaeridou¹ • Dominic Lenz¹ • Joachim Kühr¹¹ •
Urban Himbert¹² • Robert W. Taylor¹³ • Felix Distelmaier¹⁴ • Jerry Vockley¹⁵ •
Lina Ghaloul-Gonzalez¹⁵ • John A. Ozolek¹⁶ • Johannes Zschocke¹⁷ • Alice Kuster¹⁸ •
Anke Dick¹⁹ • Anib M. Das²⁰ • Thomas Wieland³ • Caterina Terrile³ • Tim M. Strom^{2,3} •
Thomas Meitinger^{2,3} • Holger Prokisch^{2,3} • Georg F. Hoffmann¹

Received: 28 July 2015 / Accepted: 28 September 2015 / Published online: 5 November 2015

© SSIEM 2015

Abstract

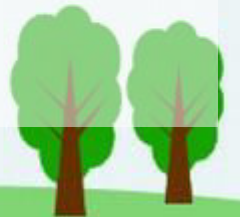
Background Acute liver failure (ALF) in infancy and childhood is a life-threatening emergency and in about 50 % the etiology remains unknown. Recently biallelic mutations in *NBAS* were identified as a new molecular cause of ALF with

onset in infancy, leading to recurrent acute liver failure (RALF).

Methods The phenotype and medical history of 14 individuals with NBAS deficiency was studied in detail and functional studies were performed on patients' fibroblasts.

NBAS Eksikliğine Bağlı Tekrarlayan Akut Karaciğer Yetmezliği

- ✗ Bebeklik ve çocukluk çağında akut karaciğer yetmezliği (ALF) hayatı tehdit eden acil bir durumdur.
- ✗ ALF'lerin Yaklaşık % 50'sinde etiyoloji bilinmemektedir.
- ✗ Son zamanlarda NBAS'taki bialelik mutasyonlar, bebeklik çağında başlayan ve tekrarlayan akut karaciğer yetmezliğine (RALF) yol açan yeni moleküler neden olarak tanımlanmıştır.
- ✗ NBAS eksikliği olan 14 bireyin fenotipi ve tıbbi öyküsü ayrıntılı olarak incelenmiş ve hastaların fibroblastları üzerinde fonksiyonel çalışmalar yapılmıştır.



NBAS Eksikliğine Bağlı Tekrarlayan Akut Karaciğer Yetmezliği

- × Ateşli enfeksiyon ile tetiklenen karaciğer krizleri yaşla birlikte daha az sıklıkla görülürler.
- × ALF tablosunun tam iyileşmesi tipiktir, ancak ölümcül de olabilirler.
- × Antipiretik tedavi, parenteral glikoz ve lipidler ile anabolizmanın indüksiyonu karaciğer krizlerinin seyrini etkili bir şekilde iyileştirir.

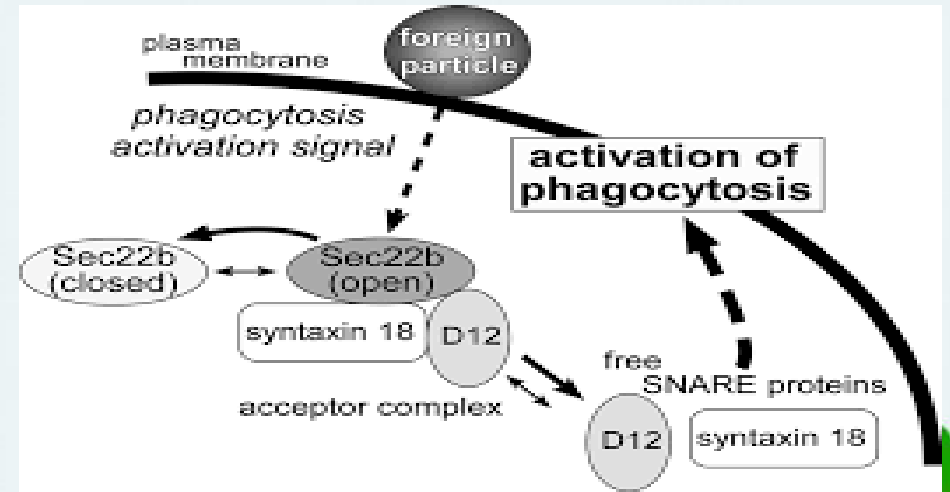
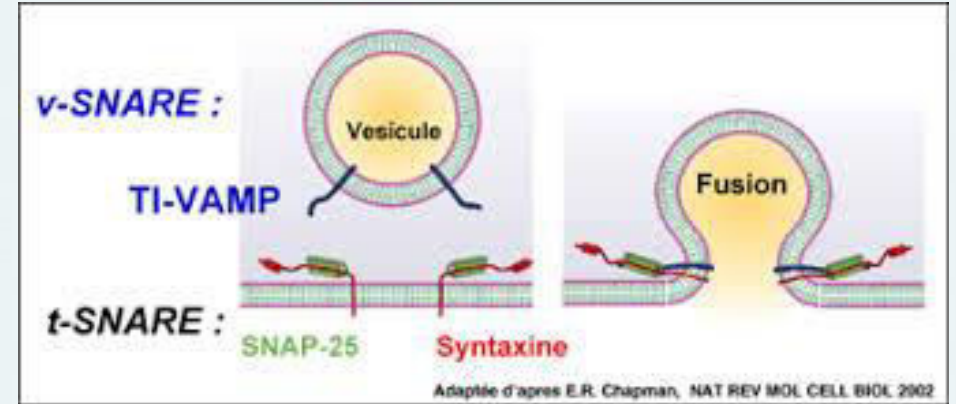


- × Bebeklik ve çocukluk çağında akut karaciğer yetmezliği (ALF) olan vakaların yaklaşık % 50'sinde etiyoloji halen çözümlenmemiştir.
- × Etiyolojinin bilinmemesi, uygun tedavi stratejileri konusunda karar vermeyi önemli ölçüde engeller.
- × Doğuştan metabolizma hastalıkları ALF'ye neden olan en sık saptanan hastalık grubudur. Bunlar; mitokondriyal hastalıklar, Wilson hastalığı, tirozinemi tip I, yağ asidi oksidasyon kusurları, üre döngüsü bozuklukları, sitrin eksikliği, galaktozemi, kalıtsal fruktoz intoleransı.
- × Son zamanlarda NBAS biallelik mutasyonları bebeklik dönemi ALF'nin yeni bir nedeni olarak belirlendi.
- × Çalışmada baz alınan 14 hastanın oldukça kısa bir zaman dilimi içerisinde tanımlandığı göz önüne alındığında, bu gendeki kusurlar pediyatrik ALF'nin nispeten sık görülen bir nedeni gibi görünmektedir.



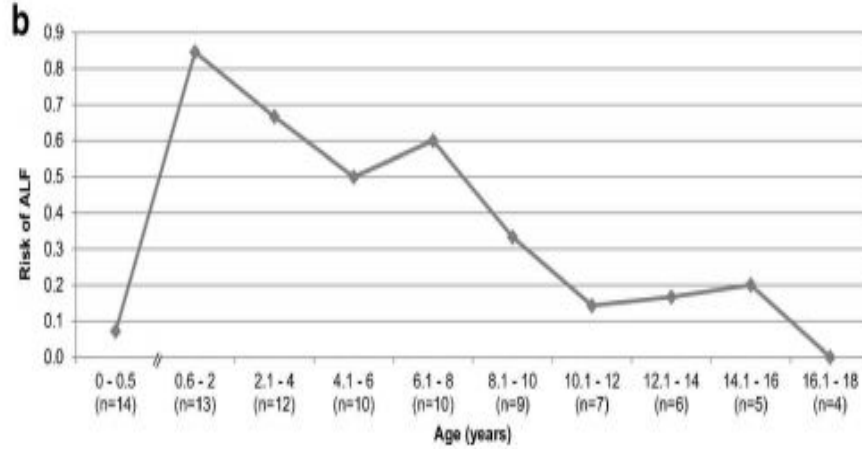
NBAS

- × NBAS proteini, faktör bağlanma proteini reseptörü (SNARE) kompleksinin bir bileşeni olarak kabul edilir.
- × SNARE'ler, taşıma vezikülleri (v-SNARE) ve hedefli membranlarda (t SNARE) bulunan membrana bağlı proteinler yoluyla taşıma veziküllerinin hedef membrana yerleştirilmesine ve füzyonuna aracılık eder.
- × NBAS, tSNARE p31 ile diğer bileşenlerle birlikte doğrudan etkileşerek sintaksin 18 kompleksini oluşturur.
- × Hasta hücrelerinde, NBAS'ın azalması, p31'in azalmasıyla eş zamanlı görülmüş.
- × Bu da SNARE kompleksi içinde NBAS'ın önemli bir fonksiyonunu olduğunu destekliyor.
- × Bununla birlikte, hastalık mekanizmaları ile ateşin ilişkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır.



- × Tekrarlayan ALF ve NBAS mutasyonları olan 13 aileden 14 hastanın prospektif bir gözlemsel takip çalışması yapıldı.
- × ALF çalışma grubu INR 2'nin üzerinde veya INR 1.5'in üzerinde olanlarda 3- 4. derece ensefalopati eşlik edenler hastaları içerdi.





× Tüm hastalarda ateşe bağlı ALF atakları vardı. ALF'nin ilk atakları daha çok bebeklik döneminde (ortalama 12.7 ay, dağılım 4-24 ay) meydana geldi;

× Karakteristik olarak, hastalar ateş başladıktan 1 veya 2 gün sonra tekrarlayan kusma ve halsizlik ile başvurdu. ALF atakları genellikle koagülopati ve hafif ile orta derecede sarılık ile birlikte AST, ALT değerlerinde yükselme ile başladı. Alkalın fosfataz ve GGT normaldi veya sadece hafifçe yükselmişti.



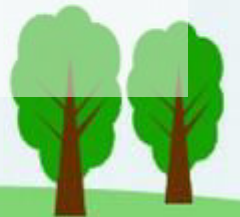
- × Bazı hastalarda geçici olarak hipoglisemi, hiperamonyemi ve hepatik ensefalopati gözlemlendi. Bazı hastalarda geçici hepatomegali eşlik etti.
- × Karaciğer krizi atlatıldıysa, karaciğer fonksiyonunun günler veya haftalar içinde tamamen iyileştiği görüldü.
- × Üç hasta dışında tüm hastalarda Rekürren ALF için en az iki atak vardı.



- × İlk 5 yaşta ALF epizodu en şiddetli oldu.
- × Yaş ilerledikçe, tedavinin de iyileşmesinin de etkisiyle tüm ateşli enfeksiyonlar hafif atlatıldı ya da krizlere yol açmadı.
- × 10 yaşından sonra ateş ile birlikte hafifçe yüksek ALT eşlik eden, pıhtılaşma bozukluğu ve sarılık olmayan hafif bir hepatik fenotipe neden oldu.



- × Çalışma aralığı boyunca tüm hastalarda normal ALT ve AST ve normal karaciğer fonksiyon parametreleri vardı.
- × Ultrason ile incelenen hepatik morfolojilerde dikkate değer özellik yoktu.



- × Krizler sırasında, kan gazı, kan laktat, idrardaki ketonlar, asilkarnitin profilleri, plazma amino asitleri ve idrar organik asitler dahil olmak üzere, aralıklarla yapılan ayrıntılı metabolik çalışmalar her zaman normal veya spesifik olmayan sonuçlar gösterdi.



Ekstrahepatik Fenotip

- × Bu makalede bildirilen NBAS mutasyonları olan hastaların çoğunda kısa boy görüldü. (ortalama -2.64 SDS)
- × Bazı bireylerde azalmış pubertal büyüme kaydedildi.
- × Bir hastada osteopeni içeren bir iskelet fenotipi bulunurken, diğer hastalarda hiç iskelet semptomu yoktur. Diğer iskelet anormalliklerinden bağımsız olarak, çoğu hastada hipotelorizm gözlemlendi.
- × Dört hastada otoimmün hastalıklar eşlik etti.
- × Eşlik eden diğer sistem bulguları; optik atrofi ve Pelger-Huët anomalisi, akut böbrek yetmezliği (ALF sırasında), hafif hipertrofik kardiyomiyopati ve epilepsi şeklinde.



NBAS eksikliği olan hastaların morfolojik özellikleri



a) iskelet displazisi olmayan hasta grubunda izlenen uzun yüz, hipotelorizm ve düz elmacık kemikleri gibi hafif dismorfik özellikler.

b)(Hasta 12, 14 aylıkken) 1 yaşında ALF atağında intrakranyal kanama yaşadı ve o zamandan beri sol taraflı hemiparezi var. Boy kısalığı (-2.48 SDS), enoftalmi, brakidaktili mevcut. Her iki elde 4. parmaklar 3. parmaklardan daha uzun.

Sağ ayak röntgeni (14 ay), 5. parmağın orta ve son falanksının eksik kemikleşmesini görüldü.



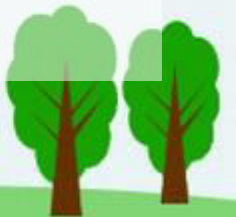
ALF'nin terapötik yönetimi

- × Ateşin erken ve etkili kontrolü genellikle karaciğer krizlerinin önlenmesini sağlarken, özellikle hastalık seyrinin erken döneminde parenteral glikoz uygulanmasının (10-12 g/kg/gün) iyi sonuçlar verdiği görüldü.



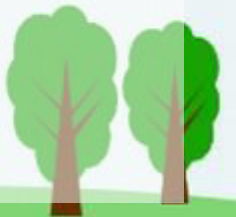
ALF'nin terapötik yönetimi

- × Parenteral lipid verilmesi ile (1g/kg/gün) çok daha hızlı iyileşme sağlandığı görüldü.
- × Bazı hastalara kriz sırasında karnitin (100 mg/kg/gün) verildi.
- × Bir hastaya 3 yaşında karaciğer nakli yapıldı. Bu hastada ALF tekrarlamadı.

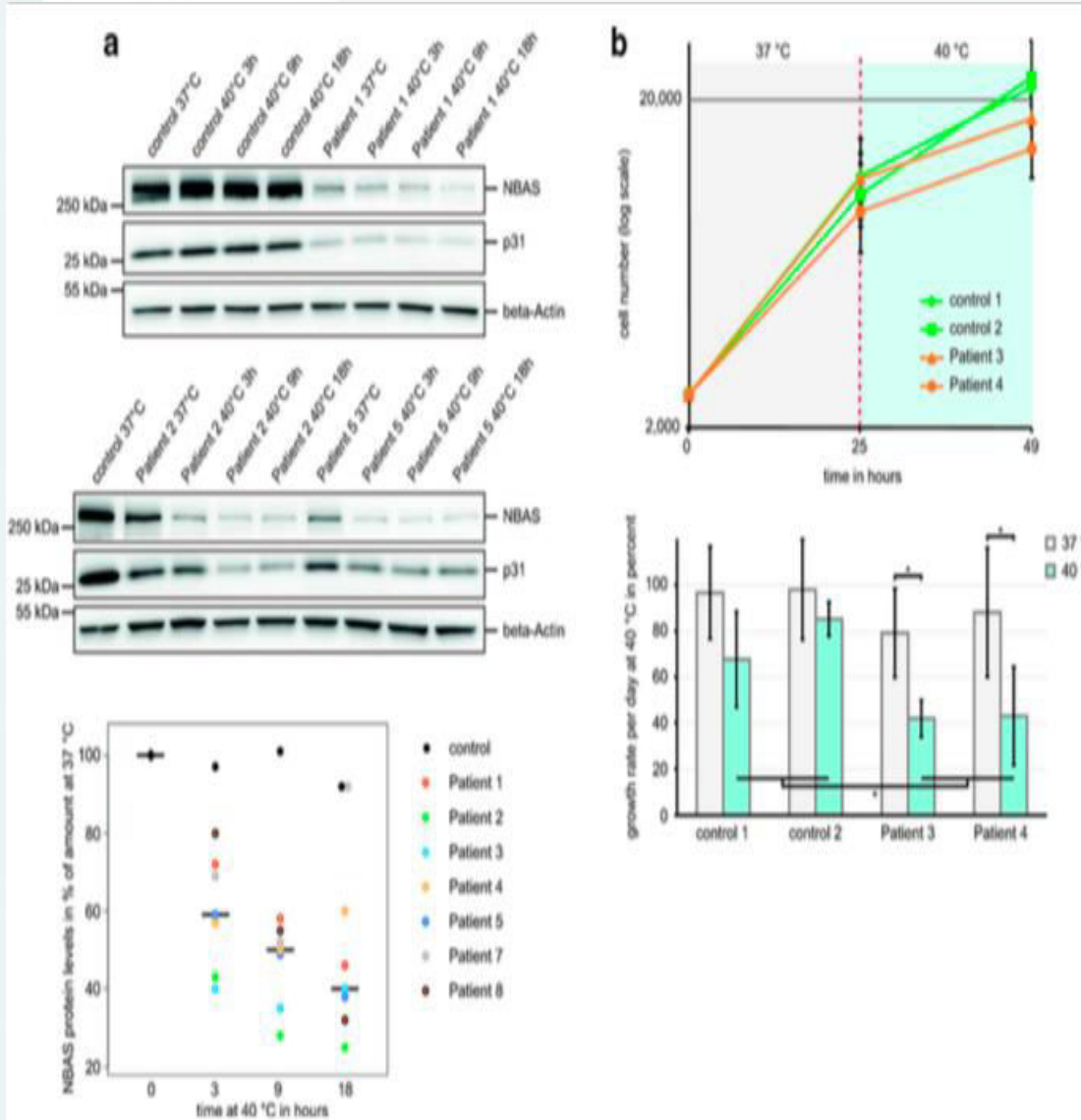


Hepatositlerin ve Fibroblastların Morfolojik Özellikleri

- × Karaciğer biyopsilerinde en belirgin bulgu ‘özellikle biyopsiler krizlerden kısa bir süre sonra alındığında’ mikroveziküler steatoz ve hepatositlerin yalancı rozetlenmesi ile rejenerasyon olgusudur. Karaciğer biyopsilerinde NBAS'ın immünohistokimyasal analizi sitoplazmik granüler pericanaliküler boyama ile ortaya konuldu.
- × NBAS mutasyonları olan hastaların fibroblastlarında, NBAS protein seviyesi sıcaklık değişimi ile azalırken kontrol hücrelerde sabit kaldığı görüldü.



Sintaksin 18 kompleksinin termal duyarlılığı



- a) hasta ve sağlıklı fibroblast hücreler 37 derecede farklı değildi. Hücreler 40 a kadar ısıtıldı. Hasta hücrelerde 40 ° C'de NBAS ve p31 protein seviyelerinde azalma görüldü. Kontrol hücresi hatlarında, NBAS ve p31 seviyeleri her koşulda değişmeden kaldı.
- b) Hastaların fibroblastlarının 40 ° C'de büyümesinde azalma. Hasta ve kontrol hücre çizgileri arasında 37 ° C'de büyüme oranları arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte ($p = 0.224$), hasta hücre çizgileri 40 ° C'de kontrol hücre çizgilerinden anlamlı derecede yavaşladı ($p = 0.037$). Ek olarak, sadece hasta hücre çizgileri, 37 ° C'ye kıyasla 40 ° C'de büyüme hızında önemli bir bozulma gösterdi.



- × NBAS eksikliğinde karaciğer yetmezliğinin kesin mekanizması belirsiz olmakla birlikte, NBAS azalırken p31'in eş zamanlı olarak azaldığının gösterilmesi NBAS ile aynı SNARE kompleksinin alt birimleri olduklarının ve NBASın hücre içi taşımada rol oynadığına dair net kanıtlar sağladı.



- ✖ Hücre içi transporta ek olarak NBAS'ın kolesterol biyosentezi ve kemik gelişiminde yer alan genleri modüle ettiği gösterilmiştir.
- ✖ NBAS mutasyonları fonksiyonel sonuçlarına bağlı olarak, kemik metabolizmasını etkileyebilir. Böylece iskelet displazileri de açıklanabilir.



× **Sonuç**

- × ALF'li çocukların% 50'sinde neden belirsizdir.
- × NBAS eksikliği Rekürren ALF'ın sık görülen bir nedeni gibi görünmektedir ve ayrıca ALF kriterlerini karşılamayan veya izole olmayan tekrarlayan, daha hafif karaciğer krizleri için sık görülen bir neden olduğu düşünülüyor.
- × Çocuklarda ALF. Kısa boy, iskelet displazisi, hipotelorizm veya optik atrofi gibi ekstrahepatik semptomlar veya komorbiditeler NBAS eksikliğini açıklanamayan bir ALF'nin altında yatan neden olarak tanımlamaya yardımcı olabilir, ancak hastaların karaciğer tutulumu dışında başka semptomları olmayabilir.
- × Spesifik bir laboratuvar markeri olmadığından, NBAS eksikliğinin teşhisi genetik teste dayanmaktadır. NBAS protein düzeylerinin karaciğer biyopsisinin analizi tanı sürecinde yardımcı olabilir.
- × Tedavide; Glikoz ve lipid infüzyonu ile ALF'nin seyrini iyileştirilebilir ve erken antipiretik tedavi, sintaksin18 kompleksinin termal duyarlılığını engeller.
- × Karaciğer krizlerinde tamamen iyileşme görülmekle birlikte ölümcül de olabilir.
- × ALF'li hastalarda NBAS eksikliğinin tanımlanması, optimize edilmiş tedaviye izin verir ve hatta başka ALF epizodlarının önlenmesini kolaylaştırır.





TEŞEKKÜRLER!



Kahtsal Pelger-Huët anomalisi. Ç.K. Nötrofil parçalı çekirdeklerinde loblaşma kusuru söz konusudur. Otozomal dominan geçiş gösterir. 1/6.000 canlı doğumda görülür. Laminin B reseptörü geninin (LBR) mutasyonuna bağlıdır. İyi huylu bir anomalidir. Lökosit sayısı ve işlevleri normaldir. Nadir rastlanan homozigotlarda iskelet anomalileri bildirilmiştir. Heterozigotlarda çekirdek, ya sosis biçiminde olup çomak çekirdeğine benzer ya da iki lobludur. Bu iki lobu kıl gibi ince bir kromatin köprüsü birleştirir. Bu görünümüyle hücre buruna tutturulan sapsız gözlüklere (fr pince-nez, kısaç gözlük, kelebek gözlük) benzetilir. Homozigotlarda çekirdek yuvarlaktır. Loblaşma olmaz. Pelger-Huët çekirdeklerinin ikinci bir özelliği kromatin yapısının son derece kaba ve yoğun oluşudur. Kötü boyanmış yaymalarda dikkatsiz gözler bu hücreleri nötrofil çomaklarla karıştırarak “sola kayma” tanısı koyabilir. Oysa lökosit sayısı artmamıştır ve hastanın kliniğinde infeksiyon ya da yangı (inflamasyon) belirtisi yoktur. Edinsel olarak akut ve kronik miyeloid lösemiler, MDS ve primer miyelofibroza benzer bir morfoloji ile karşılaşabilirsiniz (yalancı-psödo Pelger-Huët anomalisi).

