.

EIF2AK4'ün Genişleyen Rolü: PVOD'dan Kompleks PAH Fenotipine

Dr. Mehmet Burak Özen

EIF2AK4'ün Genişleyen Rolü: PVOD'dan Kompleks PAH Fenotipine

Hazırlayan: Dr. Mehmet Burak Özen

EIF2AK4 geni, hücresel stres yanıtının temel düzenleyicilerinden biri olan ve amino asit eksikliğini algılayarak entegre stres yanıtını (Integrated Stress Response, ISR) aktive eden bir kinazı kodlar. Normal koşullarda bu mekanizma pulmoner endotel ve düz kas hücrelerini metabolik stres ve hipoksinin zararlı etkilerinden korur. Ancak EIF2AK4 genindeki biyallelik fonksiyon kaybı mutasyonları bu koruyucu mekanizmayı ortadan kaldırarak kontrolsüz vasküler proliferasyon, damar yeniden şekillenmesi ve pulmoner vasküler hastalığa yol açar [1].

EIF2AK4 mutasyonları başlangıçta Pulmoner Veno-Oklüzif Hastalık (PVOD) ve Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatozis (PCH) ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle ailesel PVOD olgularının neredeyse tamamında bu mutasyonlar saptanırken, sporadik vakaların yaklaşık dörtte birinde de görülmektedir [1,3]. Histopatolojik olarak venüllerde lümen daralması ve alveolar kapiller proliferasyonu ile karakterizedir [4].

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, EIF2AK4 mutasyonlarının yalnızca klasik PVOD ile sınırlı olmadığını göstermiştir. Klinik olarak İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (IPAH) görünümünde olan bazı hastalarda da EIF2AK4 mutasyonları saptanmış ve bu durum "Kompleks PAH Fenotipi" kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur [2]. Bu hastalarda arteriyel, venöz ve kapiller patolojiler bir arada bulunabilir. Genç yaşta başlangıç, belirgin düşük difüzyon kapasitesi (DLCO), ciddi hipoksemi ve atipik radyolojik bulgular önemli ipuçlarıdır [2,3].

Kompleks fenotipli hastalarda yüksek çözünürlüklü toraks BT'de sentrilobüler buzlu cam opasiteleri, interlobüler septal kalınlaşmalar ve mediastinal lenfadenopati görülebilir [5]. Bununla birlikte bu bulgular her zaman klasik PVOD kadar belirgin değildir ve tanıyı güçleştirebilir [5].

Klinik açıdan en önemli noktalardan biri, bu hastaların standart PAH tedavilerine verdikleri yanıttır. Güçlü pulmoner vazodilatör ilaçlar bazı olgularda akut pulmoner ödem ve ciddi hipoksemik solunum yetmezliğini tetikleyebilir [2,6]. Bu nedenle PAH tedavisi sonrası gelişen pulmoner ödem, EIF2AK4 ilişkili hastalık açısından önemli bir uyarı işareti kabul edilmelidir [2].

Güncel ESC/ERS kılavuzları, genç yaşta PAH gelişen, DLCO değeri belirgin düşük olan ve radyolojik olarak PVOD düşündüren bulgular taşıyan hastalarda EIF2AK4 genetik analizini önermektedir [6]. Bu hastalarda kesin ve uzun dönem sağkalımı artıran tek tedavi seçeneği akciğer transplantasyonudur [6]. Erken genetik tanı sayesinde hastalar zamanında transplantasyon programlarına yönlendirilebilmekte, böylece ölümcül seyir gösterebilen bu kompleks fenotipte prognoz iyileştirilebilmektedir [6].

*Görselin hazırlanmasında yapay zeka destekli görselleştirme araçlarından yararlanılmış; bilimsel içerik, kavramsal tasarım ve nihai doğrulama yazar tarafından gerçekleştirilmiştir.

PH Gündem

Kaynaklar

[1] Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary veno-occlusive disease, a genome-wide association study. New England Journal of Medicine. 2014;370(3):245-253.
[2] Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of EIF2AK4 mutation carriers in a large pulmonary arterial hypertension cohort. Circulation. 2017;136(21):2022-2033.
[3] Montani D, Lau EMT, Dorfmüller P, et al. Heritable pulmonary veno-occlusive disease: from bench to bedside.European Respiratory Review. 2016;25(141):261-269.
[4] Langer A, et al. Histopathological landscape of EIF2AK4-mutated pulmonary veno-occlusive disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;203(8):A1045.
[5] Resten A, et al. High-resolution CT findings in pulmonary arterial hypertension associated with EIF2AK4 mutations.European Radiology. 2020;30(5):2821-2830.
[6] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal. 2022;43(38):3618-3731.