

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

WISKOTT-ALDRICH SENDROMU VE X' E BAĞLI GEÇİŞLİ
TROMBOSİTOPENİ TANILARIYLA İZLENEN
23 VAKANIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK,
LABORATUVAR BULGULARI VE
KLİNİK SEYİRLERİ

Dr. Hacer Neslihan BİLDİK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2014

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**WISKOTT-ALDRICH SENDROMU VE X' E BAĞLI GEÇİŞLİ
TROMBOSİTOPENİ TANILARIYLA İZLENEN
23 VAKANIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK,
LABORATUVAR BULGULARI VE
KLİNİK SEYİRLERİ**

Dr. Hacer Neslihan BİLDİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof Dr. İlhan TEZCAN**

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Çalışmamın tüm basamaklarında tecrübe ve bilgisiyle bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. İlhan Tezcan' a,

İmmünoloji Bilim Dalı' nda çalıştığım süre içinde eğitimime katkısı olan Doç. Dr. Deniz Ayvaz' a,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan Özen'e,

İyi birer hekim olabilmemiz için çabalayan değerli hocalarıma,

Hastalarımızın moleküler ve genetik çalışmalarını yürüten Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı' ndan Dr. Ayşenur Öztürk' e,

Çalışma ortamımı paylaşmaktan keyif aldığım İmmünoloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Her koşulda sevgi ve desteklerini hissettiğim annem ve babama

Teşekkür ederim.

ÖZET

Wiskott Aldrich sendromu ve X' e bağlı geçişli trombositopeni tanılarıyla izlenen 23 vakanın klinik, laboratuvar özellikleri ve klinik seyirleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 2014. Wiskott Aldrich sendromu (WAS); WASp geninde meydana gelen mutasyonların neden olduğu, X'e bağlı kalıtılan, mikrotrombositopeni, egzema, tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterize; otoimmünitenin arttığı ve lenforetiküler neoplazi riski bulunan bir immün yetmezliktir. X' e bağlı geçişli trombositopeni (XLT) olarak adlandırılan, mikrotrombositopeni ile seyreden ancak diğer klasik WAS fenotipine ait bulguları taşımayan daha hafif form da, WASp genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. WAS için tek küratif tedavi kemik iliği, periferik kan ya da kord kanından yapılan hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. Çalışmamızda kliniğimizde WAS/XLT tanıları ile takip ettiğimiz toplam 23 hastanın başvuru yakınmaları, demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, genetik defektleri, tedavileri ve klinik seyirleri incelenmiştir. Çalışmamızda yer alan hastaların tamamı erkekti ve ortalama tanı yaşı 41 ay idi. Hastaların büyük çoğunluğunda sık enfeksiyon hikayesi (en sık otitis media ve pnömoni), kanama ve egzema bulguları, pozitif aile öyküsü mevcuttu. Tüm hastalarda tanı anında trombositopeni ve MPV düşüklüğü vardı. İzlemede 8 hastada (%34,7) otoimmün manifestasyon görüldü; en sık gelişen otoimmün bulgu hemolitik anemi idi. Çalışma süresince malignite gelişen hastamız olmadı. Hastaların yaklaşık yarısında (%47,8) hastalığa bağlı komplikasyon gelişti; en sık majör GİS kanaması görüldü. 13 hastada altta yatan genetik defekt saptandı ve mutasyonların hepsi farklıydı. Belirlenen üç mutasyonun, 2. ekzonda yer aldığı; ancak ekzon üzerindeki lokalizasyonlarının ve klinik etkilerinin farklı olduğu görüldü. Hastalarımızda saptanan mutasyonların hepsi WAS kliniği ile sonuçlandı. 1 hastaya splenektomi, 9 hastaya tam uyumlu akrabalarından kök hücre nakli yapıldı. Hastaların 5' inin KİT sonrası herhangi bir problemi olmadı, 2 hastada kronik GVHD gelişti ve 1 hasta sepsis nedeni ile kaybedildi. Sonuç olarak erken yaşlarda ortaya çıkan kanama diyatezi bulguları uyarıcı olmalı, laboratuvar incelemelerinde trombositopeni ve küçük plateletler saptanması durumunda WAS/XLT tanısı akla gelerek ileri araştırma yapılmalıdır. Kanama, enfeksiyonlar, otoimmün bulgular ve malignensilere bağlı morbidite ve mortalite gelişmeden bir an önce hastalık tanısı konularak; tek küratif tedavi seçeneği olan KİT için uygun donör taraması başlatılmalıdır. Otoimmün bulgular ve malignensi gelişimi açısından dikkatli olunmalı, düzenli kontrollerle hastalar bu açılarından takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Wiskott-Aldrich sendromu, X' e bağlı geçişli trombositopeni, WASp geni, kök hücre transplantasyonu

ABSTRACT

The clinical and laboratory features and clinical courses of 23 cases followed by diagnosis Wiskott Aldrich syndrome and X linked thrombocytopenia. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2014.

Wiskott Aldrich syndrome (WAS) is an X linked inherited immune deficiency caused by mutations occurring at WASp gene, characterized by microthrombocytopenia (microplatelet and low count of platelet), eczema and recurrent infections and has increased autoimmunity and lymphoreticular neoplasia risk. The milder form of WAS called as X linked thrombocytopenia (XLT) is caused by mutations in the WASp gene. XLT patients are thrombocytopenic at diagnosis also, but these patients do not carry the other findings of classic WAS phenotype. Hematopoietic stem cell transplantation from bone marrow, peripheral blood or cord blood is the only curative treatment for WAS. In our study; clinical presentations, demographic characteristics, laboratory findings, genetic defects, treatment and clinical courses of total 23 patients who were followed by WAS/XLT diagnoses were analyzed. In our study, all the patients were male and the mean age at diagnosis was 41 months. History of frequent infections (the most frequent otitis media and pneumonia), hemorrhage and eczema symptoms, positive family history were present in the majority of patients. All patients had thrombocytopenia and decreased MPV values at the time of diagnosis. 8 patients (34.7%) showed autoimmune manifestations during the follow up; the most common finding was autoimmune hemolytic anemia. No patients have malignancy during the study. Approximately half of the patients (47.8%) had complications associated with the disease; major gastrointestinal bleeding was observed most frequently. The underlying genetic defect was found in 13 patients and all of the mutations were different. Three mutations identified on exon 2, but the locations and clinical effects were different. All mutations had resulted in WAS clinic. Splenectomy was performed in 1 patient and stem cell transplantation from HLA matched relatives was performed in 9 patients. Five patients did not have any problem after BMT, chronic GVHD occurred in 2 patients and 1 patient died from septicemia. Consequently, bleeding diathesis findings at an early age should be received attention, WAS / XLT diagnosis should be considered and further research should be done if thrombocytopenia and small platelets have been detected in laboratory studies. Disease should be diagnosed as soon as possible before morbidity and mortality developed related to bleeding, infections, autoimmune findings and malignancies. Donor screening for BMT that only curative treatment option should be initiated immediately. Patients should be followed regularly for the development of malignancy and associated autoimmune disorders.

Key words: Wiskott Aldrich syndrome, X linked thrombocytopenia, WASp gene, stem cell transplantation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Klinik Özellikler	4
2.2.1. Enfeksiyonlar	5
2.2.2. Platelet Anormallikleri	7
2.2.3. Egzema ve Diğer Atopik Manifestasyonlar	10
2.2.4. Otoimmün Bulgular	10
2.2.5. Malignensiler	11
2.3. Klinik Skorelama	13
2.4. X' e Bağlı Nötropeni	15
2.5. Laboratuvar Bulguları	15
2.6. Radyolojik Bulgular	16
2.7. Histopatolojik Bulgular	17
2.8. Genetik	17
2.8.1. WASp domainleri	19
2.8.2. WASp Aktivasyon Mekanizmaları	20
2.8.3. WAS' da İmmün Hücre Fonksiyonları	21
2.8.4. Fenotip Genotip İlişkisi	26
2.9. Tanı	27
2.10. Tedavi	29
2.11. Prognoz	32
3. HASTALAR VE YÖNTEM	33

4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	60
EKLER	79
EK 1. WISKOTT-ALDRICH SENDROMU HASTA TANI VE TAKİP FORMU	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

A domain	: Acidic domain
ADP	: Adenozin difosfat
AKİY	: Ağır kombine immün yetmezlik
ANA	: Anti-nükleer antikor
APC	: Antigen-presenting cell (antijen sunan hücreler)
Arp 2/3	: Actin related protein 2/3
BR	: Basic region
Cdc42	: Cell division control protein 42 homolog
C domain	: Cofilin homology veya central domain
CIBp	: Kalsiyum ve integrin bağlayıcı protein
CMV	: Sitomegalovirüs (cytomegalovirus)
DC	: Dendritik hücreler
EBV	: Epstein-Barr virüs
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESID	: Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu
EVH1	: Ena-VASP homology domain
F-actin	: Filamentous actin
G-actin	: Globular actin
GBD	: Cdc42/Rac GTPase binding domain
GIS	: Gastrointestinal sistem
GTPaz	: Guanozin trifosfataz
GVHD	: Graft versus host hastalığı (graft versus host disease)
HLA	: Human leukocyte antigen
HSP	: Henoch-Schönlein purpurası
IFN- γ	: İnterferon- γ
IgA	: İmmünglobulin A
IgE	: İmmünglobulin E
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
İK	: intrakranial
IL-2	: İnterlökin 2

IL-4	: İnterlökin 4
IL-12	: İnterlökin 12
IS	: İmmün sinaps
ITP	: İdiopatik trombositopenik purpura
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KİA	: Kemik iliği aspirasyonu
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
MPV	: Ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume)
MTOC	: Microtubule organizing center (mikrotübül düzenleme merkezi)
NK	: Natural killer (doğal öldürücü hücre)
NPFs	: Actin nucleation promoting factors
N-WASp	: Neural Wiskott Aldrich sendromu proteini
PAGID	: Amerika İmmün Yetmezlik Grubu
PCP	: pneumocystis carinii (jiroveci) pnömonisi
PIP2	: Phophatidylinositol (4,5)-biphosphate
PPP	: Proline rich region
SH3	: Src homology 3 domain
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
Toca-1	: Transducer of Cdc42-dependent actin assembly-1
Treg	: Regülatör (düzenleyici) T hücreleri
TS	: Trombosit süspansiyonu
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
V domain	: Verprolin homology domain
WAS	: Wiskott Aldrich sendromu
WASp	: Wiskott Aldrich sendromu proteini
WH1	: WASp homology domain 1
WIP	: WASp-interacting protein
X-HİM	: X' e bağlı hiperimmünglobulin M sendromu
XLT	: X' e bağlı geçişli trombositopeni
XLN	: X' e bağlı geçişli nötropeni
Y291	: GBD' de 291. pozisyonunda yer alan tirozin

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
2.1. WASp geni ekzon yapısının ve protein domainlerinin şematik olarak gösterilmesi	18
2.2. WASp' ın inaktif ve aktif konformasyonlarının şematik gösterimi	21
4.1. Hastalarda saptanan mutasyonların WASp geni üzerinde gösterilmesi	40

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
4.1. KİT yapılmış hastaların izlemleri	41
4.2. Eksitus olan 6 hastanın değerlendirilmesi	42

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
2.1. Wiskott Aldrich sendromunda majör klinik bulgular ve görülme sıklıkları	12
2.2. X' e bağlı trombositopenide majör klinik bulgular ve görülme sıklıkları	13
2.3. WAS/XLT klinik skorlama sistemi	14
2.4. WAS tanı kriterleri (ESID+PAGID)	28
2.5. WAS/XLT klinik tanı kriterleri (genetik tanısı olmayan hastalar için) ESID Registry-Working definitions for clinical diagnosis of PID, 2014	29
4.1. Hastaların klinik prezentasyonları ve sıklıkları	37
4.2. Pozitif aile öyküsü olanların tanı yaşı ile olmayanların tanı yaşının karşılaştırılması	37
4.3. Sık enfeksiyon geçirme hikayesi olan ve olmayan hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	38
4.4. Hastaların başvuru sırasında ve izlemdeki laboratuvar bulguları	39
4.5. Otoimmün bulgu gelişen hastaların genetik ve moleküler çalışmaları	40
4.6. KİT yanıtı ve tanı yaşının karşılaştırılması	41
4.7. Eksitus olan hastaların ölüm nedenleri	42
4.8. Wiskott-Aldrich Sendromu ve X' e bağlı geçişli trombositopeni tanısı olan hastaların demografik ve klinik özellikleri	43
4.9. Wiskott-Aldrich Sendromu ve X' e bağlı geçişli trombositopeni tanısı olan hastaların laboratuvar bulguları, öz-soygeçmiş özellikleri ve klinik izlemleri	45
4.10. Wiskott-Aldrich Sendromu ve X' e bağlı geçişli trombositopeni tanısı olan hastaların genetik ve moleküler analiz bulguları, aldıkları tedaviler ve mevcut klinik durumları	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Wiskott Aldrich sendromu (WAS); Wiskott Aldrich sendromu proteini (WASp) geninde meydana gelen mutasyonların neden olduğu, X'e bağılı kalıtılan, mikrotrombositopeni, egzema, tekrarlayan enfeksiyonlar ile seyreden; otoimmün hastalıkların artış gösterdiği ve lenforetiküler neoplazi riski bulunan bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Klasik WAS triadı; mikrotrombositopeni, egzema ve tekrarlayan pyojenik enfeksiyonlar olarak belirlenmekle birlikte; hastaların sadece üçte biri klasik WAS triadı belirtilerinin hepsini göstermektedir. WASp geninde oluşan bazı mutasyonlar X' e bağılı geçişli trombositopeni (XLT) olarak adlandırılan, mikrotrombositopeni ile seyreden ancak diğer klasik WAS fenotipine ait bulguları taşımayan daha hafif bir hastalık şekline neden olabilir. Ayrıca ağır nütropeni ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla karakterize X' e bağılı geçişli nütropeni (XLN) de, WASp' in aktive edici mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalığa neden olan WASp geninin tanımlanması; bu kompleks molekülün (WASp) hücre iskeleti, hareketi ve hücreler arası etkileşimdeki kritik rolünün anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Yapılan moleküler çalışmalar sayesinde hastalığa neden olan mutasyonlar saptanarak genotip fenotip ilişkisi aydınlatılmıştır. Bu aşamadan sonra tanı ve tedavide önemli gelişmeler sağlanmıştır. Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu (ESID) 2014' te WAS tanısı için kriterler belirlemiştir. En az iki ölçümde trombositopenisi ($<100000/mm^3$) ve küçük plateletleri (ortalama platelet volümü $< 7.5fl$) olan erkek hastalarda; egzema, tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalık, malignensi, WASp ekspresyonunda azalma, anormal polisakkarit antikor yanıtı ve/veya düşük izohemaglütinin titreleri, pozitif maternal aile hikayesi (XLT/WAS) bulgularından en az birinin varlığında tanı konulmaktadır. Literatürde aynı bulgularla başvuran kız hastalar da mevcuttur. Rastgele olmayan X inaktivasyonu nedeni ile normal olan X kromozomunun inaktive edilmesi ve WIP' i kodlayan WIPF1 geninde saptanan bir mutasyon kızlarda hastalığa neden olmaktadır. WAS'da erken tanı; etkin profilaksi, semptomatik ve küratif tedavi açısından önemlidir. WAS için tek küratif tedavi kemik iliği, periferik kan ya da kord kanından yapılan hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. Yeni tedavi yaklaşımlarından gen tedavisi ile son yıllarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Uygun donörü olmayan hastalar için gen tedavisi iyi bir tedavi seçeneği olabilir. Hastaların sağkalımlarının artması, yaşam

süresinin uzamasını sağlamıştır. Bu nedenle uzun dönem hastalık komplikasyonları olan otoimmün bulgular ve malignensi gelişimi açısından hastaların yakın takibi yapılmalıdır ve bulgular gelişmeden küratif tedavi sağlanmalıdır.

Hastalar yaşamın erken dönemlerinde farklı klinik özellikler gösterebilmektedir. Olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi, bu hastalığın erken tanı ve etkin tedavisi açısından önem taşımaktadır. Bu özelliklerin sistematik bir şekilde tanımlanması ve verilerin analiz edilmesi; hastalığın tanı ve tedavisi için optimal algoritmanın oluşturulması önemlidir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji bölümünde, Kasım 1989 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Wiskott-Aldrich sendromu ve X'e bağlı geçişli trombositopeni tanıları ile takip edilen hastalarının demografik, klinik, antropometrik, laboratuvar, genetik özellikleri, hastalık seyri boyunca gelişebilecek komplikasyonları incelenerek; toplumumuzda WAS'lı hastaların uzun süreli izlemlerindeki klinik ve laboratuvar özellikleri belirlenerek; bu hastalara en iyi şekilde yaklaşımın planlanması, takipte ve tedavide optimal algoritmanın oluşturulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Wiskott Aldrich sendromu (WAS); X' e bağılı genetik geçiş gösteren, Wiskott Aldrich sendromu proteinini (WASp) kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, genelde egzema, immün yetmezlik ve konjenital küçük trombositlerle karakterize bir immün yetmezlik sendromudur. WASp genindeki çeşitli mutasyonlara bağılı olarak geniş bir klinik spektrum ile karşımıza çıkmaktadır.

İlk kez 1937'de Alfred Wiskott tarafından üç erkek kardeşte, doğumdan kısa süre sonra ortaya çıkan konjenital trombositopeni, kanlı diyare, egzema, tekrarlayan ateş ve kulak enfeksiyonları ile giden bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Hastaların kızkardeşlerinde semptom olmaması ve bulguların erken yaşta başlaması; Wiskott tarafından idiopatik trombositopenik purpura (ITP)' den farklı, yeni bir herediter trombopati olarak yorumlanmıştır [1] .

Robert Aldrich, 1954'de geniş bir ailede altı jenerasyonu incelemiş; 40 erkekten 16'sının etkilendiğini, kızların etkilenmediğini saptamış ve hastalığın X'e bağılı kalıtıldığını göstermiştir [2] .

Klasik WAS triadı mikrotrombositopeni, egzema ve tekrarlayan pyojenik enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır [1, 2] . Ancak hastaların sadece üçte biri klasik WAS triadı semptomlarının hepsini göstermektedir. İlerleyen yıllarda klasik WAS tanısı almış hastalar dışında yalnız trombositopeni ile giden, daha hafif klinik bulguları olan bir tablo tanımlanmış ve X' e bağılı geçişli trombositopeni (XLT) olarak adlandırılmıştır [3] . Bu spektrumdaki diğer bir hastalık olan X' e bağılı geçişli nötropeni (XLN); izole nötropeni ile karakterizedir.

1961' de WAS' da malignite riskinin; daha sonraki yıllarda da özellikle lenfoma, lösemi ve malign retiküloendoteliozis riskinin arttığı kanıtlanmıştır [4-7] .

Hastalığa bağılı immün sistem bozuklukları, 1968' den sonra tanımlanmıştır [8]. İlk olarak WAS' da progresif lenfopeni ve anormal in vivo antikor üretimi olduğu, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun olmadığı gösterilmiştir [5, 8-10] . Daha sonraki yıllarda WAS tanılı hastalarda immünolojik bulguların zeminini, daha baskın olarak T hücre defektinin hazırladığı kanıtlanmıştır [5, 11, 12] . Bazı alışmalarda, WAS B hücrelerinin maturasyonunun olumsuz etkilendiği, morfolojilerinin

bozulduğu, filopodiaları ve hareket kabiliyetlerinin azaldığı görülmüştür [13-15] . Doğal öldürücü hücre (natural killer-NK) fonksiyonunun bozulduğunun gösterilmesi, innate immünitinin de etkilendiğine işaret etmiştir [16, 17] .

Hastalığa besin alerjilerinin eşlik etmesi, eozinofili ve IgE düzeylerinin yüksek olması; WAS' da görülen egzemanın alerjik bir temelinin olduğunu düşündürmüştür [18, 19].

1969 yılı ve sonrasında mikrotrombositopeniye ek olarak, trombositlerdeki morfolojik anomaliler ve fonksiyon bozuklukları tanımlanmıştır [8, 10, 20-22] .

WAS ve XLT' ye neden olan genin Xp11.22' de lokalize olduğu 1991' de gösterilmiş [23]; 1994' de pozisyonel klonlama yöntemi ile WASp geni izole edilmiştir [24] . WASp geninin tanımlanması; bu kompleks molekülün, hücre hareketi ve hücreler arası etkileşimdeki kritik rolünün anlaşılmasına yardımcı olmuş, genotip-fenotip korelasyonunu göstermiştir [25-28] . Ayrıca WAS/XLT tanısının konulmasında, taşıyıcı kadınların belirlenmesinde, prenatal tanıda büyük önem taşımaktadır. X inaktivasyon çalışmalarında görüldüğü kadarı ile; WAS için taşıyıcı kadınlarda, bütün hematopoetik hücre serilerinde, normal olan X kromozomu aktif olarak kullanılmaktadır. Taşıyıcı kadınlardaki, rastgele olmayan X inaktivasyonu göstermiştir ki; mutasyona uğramış bir WASp genine sahip hücreler, büyüme ve gelişme açısından selektif bir dezavantaja sahiptir [29, 30] .

Bütün bu gelişmeler göz önüne alındığında, WAS; mikrotrombositopeni, egzema, tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterize; otoimmünitinin arttığı ve lenforetiküler neoplazi riski bulunan, X'e bağlı kalıtılan resesif bir hastalık olarak tanımlanabilir [1, 2, 5] . WASp geninde meydana gelen mutasyonlar sadece WAS' a yol açmazlar. XLT; mikrotrombositopeni ile seyreden ancak diğer klasik WAS fenotipine ait bulguları taşımayan daha hafif form olarak karşımıza çıkmaktadır [31-33].

2.2. Klinik Özellikler

Klasik WAS fenotipinin, $10^5 - 10^6$ canlı doğumda bir görüldüğü tahmin edilmektedir [34] . Ancak trombositopeni, egzema, tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize klasik WAS triadı, hastaların sadece % 30' unda görülür [5] . Klasik WAS ve daha hafif form olan XLT fenotipi hakkındaki farkındalığın artması ve tanısal

metodların kullanımının artması nedeni ile gerçek insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Klasik triada ait bulgular, bütün hastalarda görülmediği gibi; aynı zamanda ortaya çıkmazlar. WAS ve XLT' de görülen ilk klinik bulgular, doğumdan itibaren gelişen peteşi, ekimoz ve kanlı diyaredir [1, 2] . Hem WAS hem de XLT olgularında, tanı anında en karakteristik bulgu, trombositopeni ve küçük plateletlerdir. Bu yüzden, eğer prenatal WAS tanısı konulmuş ise; vajinal doğum sırasında intrakranial kanama riski arttığından, sezaryen ile doğum daha güvenli bir seçenek olacaktır. Sünnnet sonrası aşırı kanama, ilk fark edilen semptom olabilir ve tanısız açıdan erken bir ipucu olabilir. Trombositopeninin klinik manifestasyonları arasında peteşi ve morarmaya ek olarak; hematemez, melena, epistaksis ve oral mukozal kanama yer almaktadır. Hastalık seyri sırasında gelişen enfeksiyonlar da sıklıkla trombositopeni ve kanamayı ağırlaştırır. Olguların yaklaşık % 80' inde görülen egzema; klasik WAS hastalarında erken ortaya çıkan ve dirençli bir bulgudur. Egzema genellikle hayatın ilk yılında ortaya çıkar ve şiddeti hastalar arasında değişkenlik gösterebilir. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ilk 6 ay içerisinde görülmeye başlar [3] . Özellikle mukopürülan akıntının eşlik ettiği otitis media ve sinopulmoner enfeksiyonlar sık görülür [5] . Sık kulak enfeksiyonu orta kulakta kanama, mastoidit, işitme kaybı ile sonuçlanabilir. Pnömoni ve persistan öksürük görülebilir. Egzema olan yerlerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Hastalarda herpes simpleks ve varisella enfeksiyonları görülebilir. Daha nadir olarak solukluk, büyüme geriliği, jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, artrit, vaskülit, keratit görülebilir.

WAS/XLT; doğumdan 25 yaşa kadar tanı alabilir, ortalama tanı yaşı 21 aydır [5] . Eğer bilinen etkilenmiş aile bireyleri varsa, hastalar daha erken yaşta (ortalama 10 ay) tanı alabilir. XLT fenotipindeki hastalarda, genelde önce ITP düşünüldüğü için, kesin tanı gecikebilir.

2.2.1. Enfeksiyonlar

Klasik WAS' da; selüler, hümmoral ve innate immünitedeki defektler nedeni ile, tekrarlayan enfeksiyonlar sık görülen bir bulgudur ve hayatı tehdit edici boyutlarda olabilir.

Sık gözlenen patojenlerin neden olduğu üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülebilir. Yapılan bir çalışmada WAS tanılı hastaların % 78' inde otitis media, % 24' ünde sinüzit, % 45' inde pnömoni, % 24' ünde sepsis, % 7' sinde menenjit, %13'ünde enfeksiyöz ishal görülmüştür [5] . Sistemik komplikasyonlarla giden varisella enfeksiyonu ve rekürren herpes simplex enfeksiyonu (% 12) gibi viral enfeksiyonlar da görülebilir. Pneumocystis carinii (jiroveci) pnömonisi (PCP) % 9 oranında görülmekle birlikte; ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) ya da X' e bağlı hiperimmünglobulin M sendromunda (X-HİM) görülenden daha nadirdir. Candida türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar hastaların % 10' unda görülür; ancak antibiyotik kullanımı sırasında yaygınlaşabilir [5] . XLT fenotipindeki hastalarda ağır ve sık enfeksiyon hikayesi genelde yoktur [25, 27, 28, 32] . Eğer WAS ya da XLT hastalarına splenektomi yapılırsa; kapsüllü bakterilerle enfeksiyonlar (sepsis, menenjit) açısından risk artar [26] .

WAS' ı olan hastalarda görülen immün defekt, hastalığa neden olan mutasyona ve bu mutasyonun WASp ekspresyonu üzerindeki etkilerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir [27, 28] . Erken çocukluk döneminde, lenfosit sayısı normal ya da hafif düşük olabilir [10, 35] . Altı yaş civarında, T lenfosit kaybına bağlı olarak lenfopeni gelişebilir ve genelde lenf nodundaki foliküllerde B hücre sayısı azalmış olarak bulunur [10] . Klasik WAS tanılı hastalarda, periferik kandaki lenfositlerde görülen hızlı hücre ölümü, XLT' de görülmez [36, 37] . T hücre proliferasyonu azalmıştır. Yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %50' sinde mitojenlere proliferatif yanıtın azaldığı, % 90' ında ise anormal gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu görülmüştür [5] . Klasik WAS' ı olan hastalarda görülen anormal antikor üretiminin, defektif T lenfosit fonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. PCP insidansının artması da, altta yatan bir T hücre fonksiyon bozukluğuna işaret eder.

Serum immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin M (IgM) düzeyleri genellikle düşük-normal, immünglobulin A (IgA) ve immünglobulin E (IgE) düzeyleri ise yüksektir. B lenfosit sayısı normal ya da orta derecede düşük olabilir [14] . İzohemaglutinin titreleri düşüktür [5, 10] . Bazı antijenlere karşı antikor yanıtı normalken, bazılarına karşı yetersizdir. Özellikle polisakkarit antijenlere antikor cevabı oldukça düşüktür [8, 10] . Daha sonra yapılan çalışmalarda bazı protein antijenlere (difteri ve tetanoz toksoidi ve Hemofilus influenza tip b aşısı) karşı oluşan

antikor yanıtının, WAS tanılı hastaların % 50' sinden fazlasında anormal olduğu; ancak canlı virüs aşılara yanıtın normal olduğu görülmüştür [5] . WAS' da anormal izotip dönüşümü (class switch recombination) ve somatik hipermutasyon görülür; ancak XLT fenotipinde normale yakın izotip geçişi gerçekleşir.

WAS' da T bağımlı antijenlere olduğu gibi, T bağımsız antijenlere de azalmış ve gecikmiş antikor cevabının olması; B hücre fonksiyon bozukluğunu düşündürmüştür. B hücrelerinin motilitesi bozulmuştur. Anormal B hücre migrasyonu, azalmış germinal merkez formasyonu ve anormal marjinal zone B hücre hemostazı ve fonksiyonu nedeni ile B hücre yapı ve işlevlerinde bozukluk görülmektedir [13, 15, 38, 39] .

Klasik WAS tanılı hastalarda NK hücre sayısı normal ya da artmıştır. WAS' ı olan hastaların hepsinde, XLT tanılı hastaların ise çoğunda sitotoksik fonksiyon bozulmuştur. WAS/XLT NK hücrelerinin hedef hücrelerle immün sinaps oluşturma potansiyelleri ve oluşturulan immün sinapstaki F-aktin azalmıştır. Bu durumun NK hücre sitolitik fonksiyonunu bozduğu düşünülmektedir [17] . Hastalarının viral enfeksiyonlara ve malignansilere yatkınlığının olmasına, NK hücrelerinin anormal sitolitik ve sitotoksik fonksiyon göstermesi katkıda bulunmaktadır.

WAS' da regülatör (düzenleyici) T hücrelerinin (Treg), efektör hücreleri supresyonu bozulur ve otoimmünite kontrolü kaybolur [40, 41] .

WAS' da hücre iskeletinin bozuk olması; hücre migrasyonunu ve fagositozu olumsuz etkiler. WASp olmayan makrofajlarda, aktinden zengin fagositik cup oluşumu ve IgG aracılı apoptotik hücre fagositozu bozulmuştur [42-44] . Anormal, elonge makrofajların kemotaktik cevapları bozuktur [45] . WASp eksikliğinde monosit, makrofaj, dendritik hücre ve ostoklastlarda podozom ve filopodia formasyonu ve fonksiyonu anormal olduğundan; hücre adezyonu ve motilitesi bozulur [46-49] . Dendritik hücrelerin, sekonder lenfoid dokulardaki T hücre zonuna migrasyonları olumsuz etkilenir [50] . Nötrofil sayısı normal olmasına rağmen, kemotaksis bozulmuştur [10] .

2.2.2. Platelet Anormallikleri

WASp geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu hastalarda dirençli trombositopeni gelişir ve düşük platelet volümü, kalıcı bulgulardan biridir. Platelet

sayısı mutasyonun tipine bağılı olarak değişkenlik gösterebilir; $5000/ \text{mm}^3$ ile $50000 / \text{mm}^3$ arasında olabilir. İki ailede ise, WASp geninde tek amino asit değişikliği ile ilgili bir mutasyon sonucu intermitan trombositopeni saptanmıştır [51] . Bu çalışmada WASp geninde ekzon 2 ve 11' de missense mutasyon taşıyan iki ailede trombositopeninin intermitan olduğu ve platelet sayısının genelde $100.000\text{-}250.000/ \text{mm}^3$ olduğu bildirilmiştir. Ancak bu hastalarda da platelet sayısı $30.000/ \text{mm}^3$ e kadar düşebilmekte ve peteşi gelişebilmektedir. WASp mutasyonu olan çoğu hastada ortalama platelet volümü (mean platelet volume-MPV), normal kontrol vakaların yarısı kadardır (hasta; 3.8-5.0 fl, kontrol; 7.1-10.5 fl) [10] . Splenektomi sonrası, platelet sayısı ve volümünde artış olur; ancak tamamen normale dönmez [52, 53] . WAS ve XLT tanılı hastalarda splenektomiyi takiben, trombositlerdeki sayısal ve yapısal düzelme; bu hastalarda dalakta ve diğer retiküloendotelyal organlarda trombosit yıkımı olduğunu düşündürmektedir [20, 54] . İki yaşı ve altındaki WAS/XLT tanılı hastaların prognozu çok kötüdür. Enfeksiyon, malignensi ve otoimmünite sıklığı artmıştır. Bu hastaların yaklaşık yarısında ağır, dirençli trombositopeni görülmektedir ve anti-platelet otoantikor varlığı, küçük yaşta otoimmün trombositopeni komplikasyonunun gelişip, ağır klinik bulgulara eşlik ettiğini düşündürmektedir [55] . Yetersiz üretim, trombositopeniye neden olabilecek diğer bir mekanizmadır. Hastalarda platelet yaşam süresi normal vakaların yarısı kadardır (normal; 9.5 ± 0.6 gün, hasta; 5.0 ± 1.3 gün) ve platelet döngüsü (turnover), normal vakaların %30' u kadardır [10] . Bu bulgular platelet üretiminde bozukluk olduğuna işaret etmektedir. Fakat kemik iliğinde megakaryosit sayısının normal ya da artmış olduğu düşünülüğünde; kemik iliği substratı ve dolaşan ürün arasındaki bu uyumsuzluk inefektif trombopoez olarak tanımlanabilir [10, 52] . Bazı çalışmalarda kemik iliğinde, efektif megakaryosit kolonileri yapılamadığı ve yeterince olgunlaşmadığı; WASp ve hücre iskeletinin etkileşiminin bozulduğu ve bu nedenle platelet demarkasyonu ve megakaryositlerden platelet salınımının bozuk olduğu hipotezi öne sürülmüştür [56] . Diğer bazı in vitro çalışmalarda ise hastalarda megakaryosit diferansiasyon ve proplatelet formasyonunun normal olduğu, hastanın periferik kan plateletlerinin küçük olmasına rağmen, in vitro üretilenlerin normal olduğu; ancak F-aktin dağılımı ve filopodia formasyonunun bozuk olduğu gösterilmiştir [52] . Özetle; WAS' da görülen

trombositopeninin muhtemel nedenleri, dalak ve diğer retikuloendotelial sistem organlarında yıkım, otoimmün komplikasyonlar ve inefektif trombopoezdir.

Trombositopeni ve küçük plateletlerin yanı sıra, trombositlerde fonksiyon bozukluğu da mevcuttur. Her ne kadar trombositopenik hastalarda, fonksiyonu değerlendirmek zor olsa da bu konuda birçok çalışma mevcuttur. Yapılan bir araştırmaya göre WAS' da plateletlerin yapı, fonksiyon ve metabolizması bozuktur. Plateletlerin kollajene adezyonu ve platelet agregasyonu azalmış ya da yoktur, heksokinaz aktivitesinde düşme ve enerji metabolizmasında sorun mevcuttur. Aerobik ya da anaerobik glikolizde intrinsik bir blok yoktur; ancak yaygın agregan ve degranülan ajanlar ile sitrik asit siklusunun stimülasyonu gerçekleşmez, bu da enerji açığını doğurur [54]. Plateletler adenosin difosfat (ADP), kollajen ve epinefrine anormal yanıt verir; ve bu da agregasyon bozukluğunu gösterir [20, 21].

Splenektomize bir XLT' si olan hasta ile yapılan bir araştırmada ise, yeterli sayıda trombosit ile çalışılmış ve normal agregasyon olduğu görülmüştür [10]. Daha sonra, ekzon 1-3' ü etkileyen missense mutasyonlar sonucu, WASp' ın plateletlerdeki kalsiyum ve integrin bağlayıcı (CIB) proteine afinitesinin azaldığı ve α IIB β 3 aracılı hücre adezyonu ve agregasyonunun bozularak; WAS/XLT tanılı hastalardaki kanama diyetezine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [57]. Hareketsiz olan fibrinojen tarafından başlatılan, platelet üzerindeki α IIB β 3 integrin aracılı, dış-iç sinyal iletimi sayesinde platelet adezyon ve yayılımı güçlenmektedir; WAS' da bu sinyal iletimi bozulduğundan, adezyon ve yayılım azalır [58].

Hastalarda, platelet sayısı 5000/ mm³ kadar düşük olsa bile, ciddi ve yaşamı tehdit eden kanama riski çok yüksek değildir; bu da platelet fonksiyonunun yeterli olduğunu düşündürmektedir. Yine de persistan trombositopeniye bağlı kanama eğilimi; WAS ya da XLT' de sıklıkla ilk semptom olabilir ya da XLT tanılı hastalarda tek semptom olabilir. Fizik muayene sırasında görülebilecek peteşiler ve sünet sonrası uzamış kanama, erken tanı için uyarıcı bulgulardır. Retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir ki; WAS tanılı hastaların %84' ünde kanamayı destekleyen klinik manifestasyonlar görülmektedir. Hastaların %78' inde peteşi ve/veya purpura, %28' inde hematemez ve melena, %16' sında epistaksis, %6' sında ağız içi kanama, %30' unda hayatı tehdit eden gastrointestinal, intrakranial kanama, %2' sinde intrakranial kanama görülmüştür [5]. Diğer bir çalışmada ise 173 XLT tanılı hastanın,

%13.9' unda ciddi kanama epizodu bildirilmiştir [25] .

Klasik WAS' a neden olan mutasyonlar için taşıyıcı kadınlarda ise platelet sayısı, boyutu, fonksiyonu ve yaşam süresi normaldir. Bu durum T, B hücre ve plateletlerdeki nonrandom X kromozomu inaktivasyonu ile açıklanmaktadır [29, 59] . Bazı nadir durumlarda mutasyonu taşıyan X kromozomu lehine random inaktivasyon gerçekleşmektedir; taşıyıcı kadınlar XLT fenotipinde presente olmaktadır. Rastgele olan inaktivasyonun gerçekleştiği hücre serilerine bağlı olarak klinik bulgular değişiklik gösterebilir [60-62] .

2.2.3. Egzema ve Diğer Atopik Manifestasyonlar

WAS tanılı hastalarda görülen ve WAS ile ITP' yi birbirinden ayıran karakteristik bulgu egzemadır [1] . Yapılan çalışmada, %81 oranında; hafif ya da ciddi, geçici ya da sürekli egzema hikayesi saptanmıştır [5] .Bazı ciddi vakalarda, egzema tedaviye dirençlidir ve erişkin döneme kadar devam edebilir. Egzemadan etkilenen cilt bölgelerinde molluskum contagiosum, herpes simplex ya da bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir ve bu durum tedaviyi daha da zorlaştırmaktadır. Egzemanın kronik hale gelmesinde sürekli bakteriyel antijenlerle uyarının rolü olduğu düşünülmektedir; çünkü WAS' ı olan hastaların döküntüleri sıklıkla sistemik antibiyotik tedavisine cevap vermektedir. Atopik yatkınlığı olan ailelerde, WAS hastalarında görülen egzema daha ciddi seyretmektedir. XLT fenotipindeki hastalarda ise egzema görülmeyebilir ya da hafif ve geçici egzema görülebilir [25, 26] .

Bazı WAS hastaları, yiyecek ve ilaçlara karşı duyarlılık geliştirebilir. Bu antijenlerle karşılaşmaları anafilaktik şok ile sonuçlanabilir.

Yapılan bir araştırmada, dendritik ve langerhans hücrelerinin anormal kemotaksisinin; atopik diatezden sorumlu tutulan T hücrelerinin oluşmasında rol oynadığı hipotezi öne sürülmüştür [63] . Bu hipotez, kemik iliği transplantasyonu (KIT) öncesi hazırlık rejimi uygulanması sırasında egzemanın düzelmesi ile desteklenmiştir.

2.2.4. Otoimmün Bulgular

WAS' da otoimmün bulgular sık görülür. Otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların WAS' da %40-72 oranında görüldüğü bildirilmiştir [5, 64] . Otoimmün

hemolitik anemi, en sık gelişen otoimmün hastalık olup; WAS' da %36 oranında görülmekte ve genellikle beş yaşından önce ortaya çıkmaktadır [64] . Diğer sık görülen otoimmün manifestasyonlar; vaskülit [65] , Henoch-Schönlein benzeri purpura, artrit, inflamatuvar barsak hastalığıdır. Daha az sıklıkta görülen otoimmün bulgular ise; nötropeni, dermatomyozit, rekürren anjioödem, üveit ve serebral vaskülitir. Yeni yapılan bir araştırmada, iki yaşından küçük WAS/XLT tanılı hastaların prognozunun kötü olduğu ve ağır, dirençli trombositopeni ile presente olmalarının nedeninin otoimmün trombositopeni olduğu gösterilmiştir [55] .

Dupuis-Girod ve arkadaşlarının 2003' te yayınladığı bu araştırmada, tek merkezden 55 WAS tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 40 hastada (%72), en az bir otoimmün ya da inflamatuvar komplikasyon gelişmiştir. Otoimmün hemolitik anemi 20 hastada (%36), artrit hastaların %29' unda, nötropeni %25' inde, vaskülit %29' unda, inflamatuvar barsak hastalığı %9' unda, renal hastalık %3' ünde görülmüştür. Yüksek serum IgM düzeyi, otoimmün hastalık gelişmesi ve erken ölüm için önemli bir risk faktörüdür. Düşük serum IgM düzeyi ise iyi prognoz göstergesidir [64] . Diğer bir araştırmada ise, kök hücre transplantasyonu (KİT) yapılan 97 hastanın 21' inde (%21.6) otoimmün hastalık gelişmiştir. Parsiyel kimerizm saptanan hastaların %67' sinde, tam kimerizm olanların ise %14' ünde otoimmün hastalık saptanmıştır [66] .

XLT tanısı olan hastalarda otoimmün hastalıkların görülme sıklığı, klasik WAS' ı olan hastalara göre daha azdır. Yapılan retrospektif bir çalışmada; 173 XLT' si olan hastanın 21' inde (12.1) otoimmün bulgular, %13.9' unda ciddi kanama epizodları, %6.9' unda hayatı tehdit eden enfeksiyonlar, %5.2' sinde malignensi saptanmıştır. Bu hastalarda en sık otoimmün hemolitik anemi ve nefropati görülmüştür [25] .

2.2.5. Malignensiler

Klasik WAS tanılı hastalarda çocukluk dönemi boyunca malignensiler gelişebilir; ancak adolesan ve genç erişkin dönemde daha sıklıkla görülmektedir [5, 7] . Sullivan ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, WAS hastalarında malignensi sıklığı %13; ortalama malignensi gelişme yaşı 9.5 yaş olarak bulunmuştur. Lenforetiküler kökenli maligniteler, diğer immün yetmezliklerin çoğunda olduğu gibi en sık rastlanılan kanser türüdür. En sık görülen malignensi lenfomadır. Özellikle

Ebstein-Barr virüs (EBV) pozitif B hücreli lenfomanın sıklıkla görülmesi, gelişen maligniteler ile immün sistem bozuklukları arasında direkt bir ilişki olduğunu öngörmektedir. Gelişen 21 tümörden yalnızca üçünün (gliom, akustik nörinom, testiküler karsinom) lenforetiküler kaynaklı olmadığı gözlenmiştir. WAS ilişkili malignitelerin prognozu kötüdür ve malignensi gelişmiş vakalarda KIT başarısı oldukça düşüktür [5] .

XLT tanılı hastalarda malignensi insidansı, klasik WAS hastalarına göre daha düşüktür. Çalışmaya dahil edilen 173 hastanın 9' unda (%5.2) malignite gelişmiştir; hastaların çoğunda lenfoid orijinli malignite gözlemlenmiştir [25] .

Daha önce otoimmün hastalık gelişmiş olan WAS tanılı hastalarda, malignensi gelişme riski artmıştır [5, 28] .

Tablo 2.1. Wiskott Aldrich sendromunda majör klinik bulgular ve görülme sıklıkları [5] .

Semptom	Yüzde (%)
<u>Tekrarlayan enfeksiyonlar</u>	
Otitis media	78
Sinüzit	24
Pnömoni	45
Sepsis	24
Meningit	7
İshal	13
Rekürren herpes/varisella	12
PCP	9
Candida	10
<u>Trombositopeniye bağlı semptomlar</u>	
Peteşi/purpura	78
Hematemez/melena	28
Epistaksis	16
İntrakranial kanama	2
Ciddi kanama (GİS/intrakranial)	30
<u>Egzema</u>	81
<u>Otoimmün hastalıklar</u>	40
Otoimmün hemolitik anemi	
<u>Malignensi gelişimi</u>	13

Tablo 2.2. X' e bağlı trombositopenide majör klinik bulgular ve görölme sıklıkları [25] .

Semptom	Yüzde
Hayatı tehdit eden enfeksiyon	6.9
Ciddi kanama epizodu	13.9
Otoimmün bulgular	12.1
Malignensi	5.2

2.3. Klinik Skorumlama

WASp geninde meydana gelen mutasyonlar, geniş bir klinik spektrum ile presente olmaktadır. WAS' da klinik seyir ve semptomlardaki heterojenite göz önüne alınarak, fenotipi belirlemeye yönelik bir klinik skorumlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorumlama ile hastalık ciddiyetine göre, hastalara 1-5 arasında bir puan verilmektedir [26] .

WASp geni üzerinde meydana gelen bir mutasyonun, WASp ekspresyonu üzerine etkisi ile hastalığın kliniği ve ciddiyeti arasında direkt bir ilişki bulunmaktadır. Genelde azalmış WASp ekspresyonuna neden olan mutasyonlar, XLT kliniğine yol açarken; WASp ekspresyonunu ortadan kaldıran ya da eksik ve kesilmiş bir protein yapımına neden olan mutasyonlar WAS şeklinde presente olur [67] .

Mikrotrombositopeni ile başvuran, ancak herhangi bir immünolojik bozukluk saptanmayan XLT tanılı hastalar; skor 1 olarak değerlendirilmektedir. Eğer XLT' de mikrotrombositopeniye ek olarak, hafif geçici egzema ve minör enfeksiyonlar da mevcutsa; skor 2 olmaktadır. Bu iki grup için (skor 1 ve skor 2), sağ kalım süresi sağlıklı bireylerle benzerdir. Ancak XLT'si olan hastalarda da, nadir de olsa, ciddi kanama atakları, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve malignite gelişimi gözlenmektedir [25] . Tanı, hastalığın tam manifestasyonundan önce konulmuş olabileceğinden; XLT tanılı hastalar yaşamın ilerleyen dönemlerinde tekrar değerlendirilmeli ve klinik skorları gözden geçirilmelidir.

Trombositopeni ve düşük platelet volümü, persistan fakat tedaviye yanıt veren egzema ve/veya rekürren enfeksiyonlar ile karakterize WAS tanılı hastaların skoru 3' tür. Tedaviye zor yanıt veren ya da vermeyen egzema ve tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar ile presente olan vakalar skor 4 olarak değerlendirilmektedir.

WAS/XLT hastalarında hayatın ilerleyen dönemlerinde otoimmünite ve/veya malignensi gelişirse, klinik skor 5' e progrese olur.

Tablo 2.3. WAS/XLT klinik skorlama sistemi; [68]' dan modifiye edilmiştir.

Skor	XLN		IXLT		XLT		WAS (klasik)	
	0	<1	1	2	3	4	5	
Trombositopeni	-	-/+	+	+	+	+	+	
Küçük hacimli platelet	-	+	+	+	+	+	+	
Egzema	-	-	-	(+)	+	+ /+++	- /+++	
İmmün yetmezlik	- /(+)	-	- /(+)	(+)	+	+ /+++	- /+++	
Enfeksiyon	+	-	-	(+)	+	+ /+++	- /+++	
Otoimmünite	-	-	-	-	-	-	+	
Malignensi	+	-	-	-	-	-	+	
Konjenital nötropeni	+	-	-	-	-	-	+	
Myelodisplazi	+	-	-	-	-	-	-	

- /(+): yok ya da hafif

- /+ : intermitan trombositopeni

- : yok

(+) : hafif, geçici egzema ya da hafif, sık olmayan, sekelsiz iyileşen enfeksiyonlar

+ : persistan fakat tedaviye cevap veren egzema ya da antibiyotik tedavisi ve intravenöz immünglobulin (IVIG) profilaksisi gerektiren rekürren enfeksiyonlar

++ : kontrol altına alınamayan egzema ya da ciddi, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar

2.4. X' e Bağlı Nötropeni

WASp geninde meydana gelen mutasyonlar, WASp ekspresyonunu değişik derecelerde etkiler ve bu da hastalığın geniş bir klinik spektruma sahip olmasının nedenidir. Mutasyonlar WASp' in gerek düzeyini gerekse aktivitesini azaltan mutasyonlar olup, azalmış aktin polimerizasyonuna neden olur. Genellikle WASp ekspresyonunu azaltan mutasyonlar XLT kliniğine; WASp ekspresyonunu ortadan kaldıran ya da eksik bir protein üretimi ile sonuçlanan mutasyonlar WAS kliniğine yol açar [26] . WASp' in fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlarının aksine; artmış fonksiyona yol açan mutasyonları ise X' e bağlı geçişli konjenital nötropeniye neden olur. WASp' in guanozin trifosfataz (GTPaz) bağlayan bölgesini ilgilendiren mutasyonlar, proteinin otoinhibitör özelliği olan moleküler konformasyonel yapısını bozarak actin related protein 2/3 (Arp2/3) ile etkileşimine yol açar [69]. Bu şekilde aktin polimerizasyon aktivitesi artar. WASp genindeki aktive edici mutasyon sonucu, ağır nötropeni ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla karakterize XLN görülür. Hiperaktif WASp' in hangi mekanizma ile nötropeniye yol açtığı tam olarak bilinmese de, yapılan fare deneylerinde artmış aktin polimerizasyonun normal mitozu bozarak genomik instabiliteye neden olduğu ve nötrofil prekürsörlerinde apoptozun artmasına yol açtığı gösterilmiştir [70] .

2.5. Laboratuvar Bulguları

WASp geninde mutasyon olan olgularda, klinik fenotip nasıl olursa olsun; trombositopeni ve küçük trombositler patognomonik ve inatçı bir bulgudur [3] . Trombosit sayısı hastadan hastaya, hatta aynı hastada da zaman içerisinde değişiklik gösterebilir. Genellikle $70000/ \text{mm}^3$ ün altındadır. Enfeksiyon ve inflamasyon, trombosit sayısında geçici yükselmelere neden olabilir. Ortalama trombosit volümü azalmıştır; normalin yarısı kadardır [10] . Kemik iliğinde megakaryosit sayısı ve morfolojisi genellikle normaldir [3] .

Hücrel ve humoral immün sistem defektleri nedeni ile WAS tanılı hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık, diğer önemli bir bulgudur [3, 34]. Hastalarda total lenfosit sayısında progresif düşme gözlenmektedir; 6-8 yaş civarında lenfopeni belirgin hale gelmektedir, bazen daha erken de ortaya çıkabilir [10] . Genelde serum IgG ve IgM

düşük-normal, IgA ve IgE ise yükselmiştir [5] . İzohemaglutinin titreleri düşüktür [10]. Polisakkarit antijenlere antikor cevabı bozuk, protein antijenlere yanıt baskılanmıştır [3] . Mitojenlere ve anti CD3 monoklonal antikoruna lenfoproliferatif yanıt azalmıştır [8] . Geç aşırı duyarlılık deri tesleri, vakaların çoğunda negatiftir. NK hücre sayısı genellikle normal; ancak sitolitik aktivite azalmıştır [17] . Lökosit kemotaksisi ve fagositoz bozulmuştur [10] .

Lenfosit maturasyon, farklılaşma, proliferasyonunda rol alan, bütün hematopoetik hücrelerde eksprese edilen bir lökosit yüzey antijeni olan sialophorin (CD43)' ün, WAS' lı hastalarda ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Hücre yüzeyinde mikrovilluslarda lokalize olduğu saptanan CD43' ün WAS' lı olgularda azalmış bulunması, WAS' da hücre yüzeyinden mikrovillusların kaybı ile açıklanmaktadır. Bu defekt WAS lenfosit yüzey anormallikleri arasında sayılabilir; ancak CD43 geninin 16. kromozom üzerinde olması nedeni ile WAS'taki genetik defektler arasında sayılamaz [3] .

WAS' da trombositopeni ve lenfopeniye ek olarak anemi ve eozinofili de görülebilmektedir. Tekrar eden kan kaybına bağlı olarak sıklıkla demir eksikliği anemisi görülmektedir. Coombs pozitif hemolitik anemi, en sık görülen otoimmün komplikasyondur [5] . Kronik enfeksiyonlar nedeni ile eritrosit üretimi bozulabilir. Kompleman fonksiyonları normaldir. Akut-kronik enfeksiyonlar ve gelişebilen otoimmün hastalıklar nedeni ile WAS tanılı hastalarda sedimentasyon ve C-reaktif protein yükselebilmektedir.

2.6. Radyolojik Bulgular

X-ray filmlerde kronik akciğer hastalığı, sinüzit, mastoidite ait bulgular görülebilir. Subperiostal kanama görülebilir. Serebral bir kanamadan şüpheleniliyorsa kranial tomografi çekilebilir. WAS' da da diğer immün yetmezliklere benzer şekilde yan kafa grafilerinde posterior farenkste azalmış lenfoid doku görülebilir; ancak farklı olarak WAS tanılı hastalarda jeneralize lenfadenopati saptanabilmektedir.

2.7. Histopatolojik Bulgular

WAS' da primer patoloji lenfoid doku ve timustadır; bireyler arasında farklı oranlarda etkilenirler. Lenfoid doku ve timusta hücresel elemanlarda kademeli bir kayıp olmaktadır [8] . Lenf nodu ve dalaktaki patolojik bulgular; T-B hücre zonlarındaki hücresel azalma, atipik plazma hücreleri, germinal merkezlerdeki ve marjinal zondaki progresif azalmadır [71] . Patolojik bulgular ile hastalığın klinik bulguları korelasyon göstermektedir [72] . WAS' da farklı derecelerde timik hipoplazi olabilmektedir. Ancak hipoplaziye rağmen; timüs yapısı, kortikomedüller farklılaşma ve Hassall korpüskülleri normal olmaktadır. Gastrointestinal sistemdeki lenf dokular ve foliküller genellikle normaldir; fakat lenfoid deplesyon da görülebilmektedir [8] .

2.8. Genetik

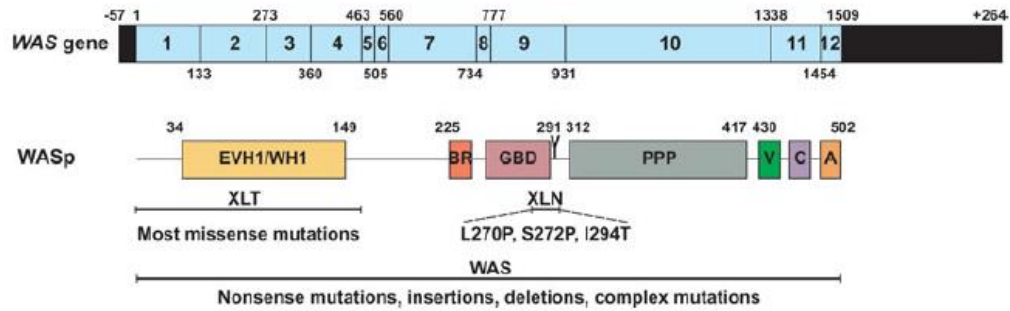
WASp geni X kromozomu üzerinde, Xp11.22-p11.23 lokalizasyonunda bulunmaktadır [24] . WASp geni 12 ekzondan oluşmaktadır ve 502 aminoasit içeren WAS proteinini kodlar. WASp geninde 400' den fazla mutasyon tanımlanmıştır [34] . WAS proteininin yokluğuna yol açan mutasyonlar; mikrotrombositopeni, egzema, rekürren enfeksiyonlar, otoimmünitede artış ve malignensi riski ile giden klasik WAS tablosuna yol açmaktadır [5, 73] . WAS proteininin normalden az üretilmesine neden olan mutasyonlar; trombositopeni ile karakterize, bazen hafif egzema ve immün yetmezliğin eşlik edebildiği bir klinik tablo olan XLT' ye yol açar [32, 33] . Bazı mutasyonlar klinikte intermitan XLT olarak karşımıza çıkmaktadır [51] . Ayrıca nötropeni ve değişen miktarlarda myelodisplazi ile karakterize XLN' nin ise; WASp geninin GTPaz bağlanma bölgesinde meydana gelen aktive edici mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir [69, 74, 75] .

WASp; actin nucleation promoting factors (NPFs) ailesinin bir üyesidir ve actin related protein (Arp 2/3) kompleks aracılığı ile aktin polimerizasyonunu düzenler [76] . Neural-WASp (N-WASp) da NPFs ailesinin bir üyesidir [77, 78] ve WASp ile aralarındaki yapısal benzerlik nedeni ile in vitro çalışmalarda birbirlerinin yerine geçebilmektedirler. N-WASp daha çeşitli bir hücre topluluğunda bulunmasına rağmen; WASp sadece hematopoetik hücrelerde (CD34+ kök hücreler, plateletler,

lenfositler, NK hücreleri, nötrofiller, makrofajlar-monositler, dendritik hücreler) eksprese edilmektedir [77, 79-81] .

WASp' ın N-terminal kısmının interlökin 2 (IL-2) sinyalizasyonunda; C-terminal kısmının ise aktin polimerizasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir [82-84] . WASp' ın major fonksiyonlarından biri; Arp 2/3 kompleksini aktive ederek, sinyal yolları ve aktin polimerizasyonu ile hücre iskeletinin organizasyonu arasında bağlantı sağlamaktır.

WASp üzerinde birbirinden farklı fonksiyonlara sahip çeşitli domainler yer almaktadır. N-terminal kısmında Ena-VASP homology domain (EVH1)/WASp homology domain 1 (WH1) bulunmaktadır; daha sonra basic region (BR), Cdc42/Rac GTPase binding domain (GBD), proline rich region (PPP), globular actin (G-actin)-binding verprolin homology (V) domain, cofilin homology veya central (C) domain ve C-terminal acidic (A) domain yer almaktadır [24, 76] .



Şekil 2.1. WASp geni ekzon yapısının ve protein domainlerinin şematik olarak gösterilmesi

(EVH1/WH1, Ena-VASP homology domain/WASp homology domain 1; BR, basic region; GBD, Cdc42/Rac GTPase binding domain; Y, tyrosine at position 291; PPP, proline-rich region; V, verprolin homology domain; C, cofilin homology or central domain; A, acidic domain; WIP, WASp-interacting protein; PIP2, phophatidylinositol (4,5)-biphosphate; Cdc42, cell division control protein 42 homolog; SH3, Src homology 3 domain; Arp2/3, actin-related proteins 2 and 3) (referans [85]' den alınmıştır)

2.8.1. WASp domainleri

EVH1/WH1 domain

WASp üzerindeki EVH1/WH1 domaini, WASp-interacting protein (WIP)' in bağlanma bölgesidir. WASp; istirahatteki hücrelerde WIP ile kompleks kurmuş bir halde bulunmakta ve böylece WASp stabilitesi sağlanmaktadır [86, 87] . WASp normalde hücre içinde otoinhibe bir konformasyonda bulunmakta; bu durumun devamlılığı WIP tarafından sağlanmaktadır [88]. WIP; WASp' ın dendritik hücrelerde podozomlara lokalizasyonu [86] ve makrofajlardaki podozom ve fagositik cup formasyonu için önemli görevlere sahiptir [42, 89] . N-WASp' in WIP tarafından inhibisyonu; transducer of Cdc42-dependent actin assembly (Toca)-1 tarafından kaldırılabilir [88, 90] .

WAS tanımlı hastalardaki çoğu missense mutasyon, EVH1/WH1 domaininde gerçekleşmekte ve bu mutasyonlardan bazıları WASp' ın WIP' e olan afinitesini azaltmakta, bu nedenle kompleks dağılmakta ve mutasyon WASp degradasyonu ile sonuçlanmaktadır [91, 92] . Yeni yapılan çalışmalarda WIP yerine kullanılabilir 40 aa' lik bir peptid sayesinde, WASp ile etkileşim sağlanmış, EVH1/WH1 mutant WASp stabilize edilmiştir [93] .

BR ve GBD

İstirahat halindeki hücrelerde WASp/N-WASp sitoplazmada otoinhibe, inaktif halde bulunur ve bu durum BR, GBD, VCA domainleri arasındaki intramoleküler etkileşim sayesinde devam ettirilir [94, 95] . WIP, WASp/N-WASp stabilizasyonunu sağlar [88, 96] . Hücre stimülasyonunu takiben PIP2, BR' ye; Cdc42 aktive formu (Cdc42-GTP), GBD' ye bağlanır. Bu sayede otoinhibisyon kalkar ve VCA domaini serbest kalarak, Arp 2/3 kompleks aktivasyonu gerçekleşir [97-101] . WASp/N-WASp' nin Cdc42-GTP ve PIP2 tarafından aktivasyonu; GBD' de 291. pozisyonunda yer alan tirozinin (Y291), protein tirozin kinazlar Lyn, Btk, Hck, Fyn tarafından fosforilasyonu aracılığı ile devam ettirilir [102-108] .

PPP

WASp/N-WASp' ta yer alan PPP, en geniş fonksiyonel domainidir ve çoğu Src homology 3 (SH3) domain içeren proteinler için bağlanma bölgesidir [109] . Btk, Tec,

Itk, Hck, Fyn gibi protein tirozin kinazların bir veya birden fazla SH3 domainleri ile WASp/N-WASp' da bulunan PPP arasında etkileşim gerçekleşir [103, 106, 110-112]. Protein tirozin kinazlar Btk, Hck ve Fyn' ın PPP ile etkileşimi sonucu, WASp' ı fosforile ettiği ve aktivasyonun gerçekleştiği gösterilmiştir [102, 103, 106].

Bunlara ek olarak PPP; Nck1, Grb2, PSTPIP1 gibi birçok adaptör molekülün SH3 domainleri için kenetlenme bölgesidir [106, 113, 114]. Nck molekülü ve PIP2' nin, N-WASp üzerindeki PPP domaini ile etkileşimi, aktin polimerizasyonu aktivitesini Cdc42-GTP' den bağımsız olarak artırır; bu da N-WASp için GTPaz' dan bağımsız bir aktivasyon mekanizması sağlar [115]. Ayrıca GBD olmadan Y291 fosforilasyonu da WASp aktivasyonu için yeterlidir [106]. Nck, Grb2, PIP2 ve WIP' ın; N-WASp aracılı intraselüler vesicle hareketi için önemli olduğu bilinmektedir [116]. PSTPIP1 molekülünün WASp üzerindeki PPP domainine bağlanması ise WASp defosforilasyonuna ve dolayısı ile deaktivasyonuna yol açar [117].

VCA domain

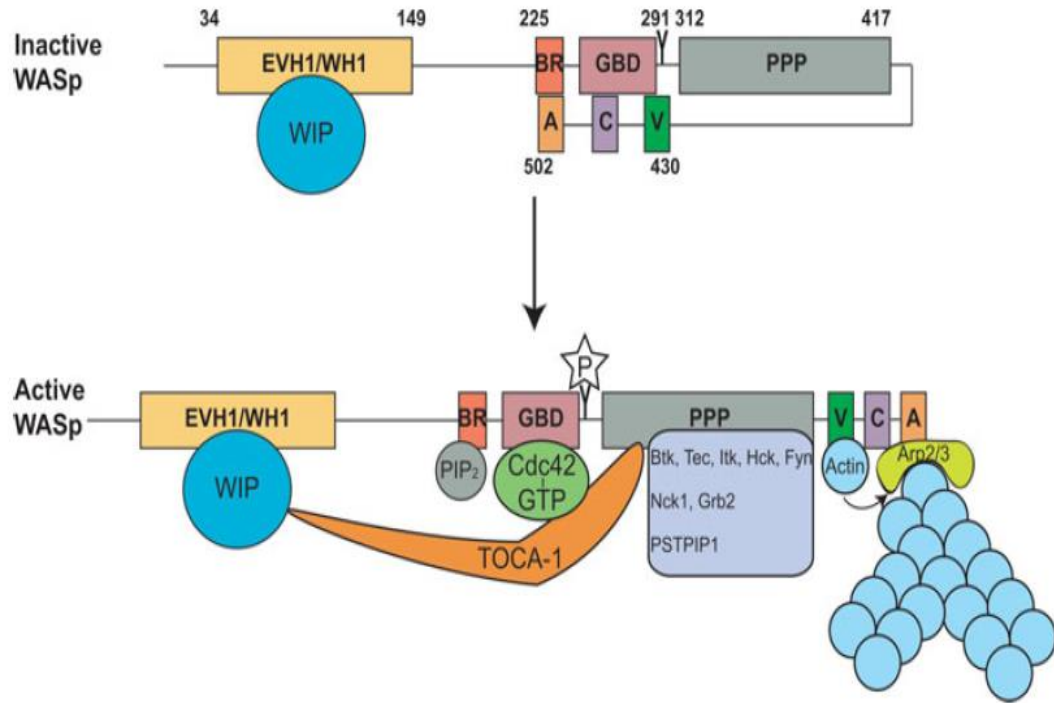
Arp 2/3 kompleks de novo aktin polimerizasyonu için kritik öneme sahip yedi proteinden oluşur. Arp 2 ve Arp 3, G-aktine yapısal benzerlik gösterir ve monomerik aktin moleküllerine bağlanarak aktin polimerizasyonunu başlatır. Ancak Arp 2/3 kompleksinin aktin polimerizasyonunu başlatabilmesi için NPFs aktivitesine ihtiyaç duyulmaktadır [118]. WASp/N-WASp üzerinde yer alan VCA domaini, Arp 2/3 kompleksi aktive ederek filamentöz aktin (F-aktin) polimerizasyonunu başlatır [85]. VCA domaininde meydana gelen delesyon sonucu, WASp/N-WASp aracılı aktin polimerizasyonunu tamamen kaybedilir [95, 119, 120]. VCA domaini BR/GBD ile intramoleküler etkileşimler sonucu inaktif halde tutulmaktadır [94, 95]. İnhibisyonun kalkmasını takiben; V domaini G-aktin monomerine bağlanır, A domaini Arp 2/3 kompleks ile etkileşime geçer. Daha sonra aktin filamentlerinin bağlanması ve dallanması gerçekleşir [77, 121]. Kısa F-aktin üniteleri ile daha hızlı elongasyon ve dallanma gerçekleşir [119].

2.8.2. WASp Aktivasyon Mekanizmaları

WASp sitoplazmada, WIP ile etkileşimi sonucu otoinhibe bir konformasyonda bulunur. Hücre aktivasyonu gerçekleştiğinde, WASp üzerindeki PPP domaini ve

adaptör moleküller arasındaki ve/veya Nck ile WASp arasındaki etkileşim sonucu, WASp membran sinyalinin alındığı bölgeye yerleşir [122, 123]. Bir ya da birden fazla sinyal aracılığı ile WASp üzerindeki otoinhibisyon kalkar ve VCA domaini ortaya çıkar. Bu sinyaller; Cdc42-GTP'nin GBD'ye bağlanması, PIP₂'in BR'ye bağlanması, Y291 fosforilasyonu, Toca-1'in PPP'ye ve Cdc42-GTP'ye bağlanması, Nck gibi adaptör moleküllerin PPP'ye bağlanması olabilir. V domaini G-aktine, A domaini Arp 2/3 komplekse bağlanır; G-aktin Arp2/3 komplekse transfer edilir ve lokalize elongasyon başlar. Bu şekilde aktin polimerizasyonu başlatılmış olur.

Fosforile WASp bir proteozomda degrade edilerek inaktif edilir.



Şekil 2.2. WASp'ın inaktif ve aktif konformasyonlarının şematik gösterimi [85]

2.8.3. WAS' da İmmün Hücre Fonksiyonları

WASp; yalnızca hematopoetik hücrelerde eksprese edilir [24, 80, 81]. WASp düzeyi ile WAS klinik bulgularının şiddeti arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır [85]. WASp'ın tamamen yokluğu birçok hematopoetik hücre serisini etkilemekte; bu durum mikrotrombositopeni, progresif lenfopeni, anormal lenfoid ve myeloid hücre fonksiyonu gibi bulgulara neden olmaktadır [10]. WASp düzeyinin

düşüklüğü ise farklı hematopoetik hücre tiplerinin fonksiyonları üzerine çeşitli derecelerde etki eder; trombositler insanlarda en çok etkilenen hücre grubudur [124] .

T Hücreleri

WAS' da görülen immün yetmezliğin en büyük nedeni T hücre defektidir. WAS tanılı hastalarda, anormal T hücre gelişimi ve timik output, apoptoz artışı nedeni ile T hücre lenfopenisi görülmektedir [10, 35-37, 125] . WAS' lı hastalara ait T hücrelerinin yüzeyinde bulunan mikrovilluslar sayıca azalmıştır ve yapısı bozulmuştur; bu da aktin hücre iskeletindeki bozukluğun göstergesidir [126, 127] . T hücre stimülasyonu gerçekleştiğinde ise; WAS T hücrelerinin, aktin polimerizasyonu ve aktin hücre iskeleti organizasyonunda başarısız olduğu görülmüştür [11, 93] . WAS tanılı hastalarda, T hücre sayısı ve WASp düzeyi ile ilişkili olarak mitojenlerle T hücre proliferasyonu değişkenlik gösterir [10, 128] . Stimüle edilmiş WAS T hücrelerinin interlökin 2 (IL-2) sekresyonunun bozulduğu gösterilmiştir [11, 12, 129] . Ayrıca tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) sekresyonu da azalmıştır.[82, 130] . WAS sitotoksik T hücrelerinin, B hücreli lenfoma target hücrelerini efektif olarak öldüremediği görülmüş ve bu durum sitotoksik granüllerin inefektif polarizasyonuna bağlanmıştır [131] . Bu bozukluk WAS' lı hastalardaki artmış hematolojik malignensi insidansının nedenlerinden biri olabilir. T hücre aktivasyonu için, T hücre ve antijen sunan hücreler (antigen-presenting cell, APC) arasında stabil bir etkileşim gerekmektedir. T hücre ve APC arasındaki etkileşimin gerçekleştiği arayüz, immün sinaps (IS) olarak bilinmektedir; bu yapı F-aktin ve sinyal moleküllerinden zengin bir etkileşim noktasıdır [132, 133] . Ayrıca IS, hücre migrasyonu ve IL-2 üretiminde önemli rollere sahiptir [134] . Dinamik bir süreç olan IS formasyonu sırasında sinyal molekülleri içeren lipid yapıların taşınması ve kümelenmesinde WASp önemli rol oynamaktadır [129, 135] . WAS CD4+ T hücrelerinin IS uzunluğu normalden biraz uzundur ve mikrotübül düzenleme merkezini (microtubule organizing center, MTOC) IS' ın merkezine yerleştiremezler; bu nedenle T hücre aktivasyonu azalır [136] .

Regülatör (düzenleyici) T hücreleri (Treg); immün sistemin yabancı antijenlere olan cevabını hafifletir ve organizmanın kendi antijenlerine toleransını destekler [137, 138] . WAS tanılı hastaların büyük çoğunluğunda en azından bir otoimmün epizod

gelişmektedir ve bu durumun Treg hücrelerdeki defektten kaynaklandığı düşünülmektedir [64, 139] . WAS' lı hastalarda Treg hücre gelişimi normaldir; ancak efektör T hücre proliferasyonunun supresyonu azalmıştır [40, 41] . WAS' da Treg hücrelerinin, T efektör hücre ve B hücrelerini kontrol edememesi; WAS' lı hastalarda otoimmünite gelişmesine katkıda bulunmaktadır [64, 140] .

B Hücreleri

WAS' da B hücre gelişimi fazla etkilenmez; ancak periferik B hücre sayıları (özellikle marjinal zon B hücreleri) önemli oranda düşer [14, 15, 38, 141, 142] . WAS tanılı hastalardan izole edilen B hücrelerinin yüzeyinde daha az sayıda ve daha kısa mikrovilluslar olduğu, aktin hücre iskeletlerinin bozuk olduğu, filopodia oluşturmamaları; daha az hareket edebildikleri, daha az yayılabildikleri ve daha az kümelenebildikleri gözlemlenmiştir [13, 15, 143, 144] . Ayrıca yapılan bir çalışmada kemik iliği B hücre serisinde ve periferik B hücrelerinde, selektif olarak WASp ekspresyonu engellenmiş ve WASp olmayan B hücrelerinin hiperproliferatif olduğu görülmüştür [141, 145] . B hücrelerinde WASp geni selektif delesyonu; otoantikor gelişimini tetikleyerek, otoimmün bulgulara neden olur [140, 141] . Kemik iliğindeki B hücrelerinde selektif WASp ekspresyonu yokluğu ise, CD4+ T hücre ve MyD88 bağımlı otoimmünite gelişmesine katkıda bulunur [145] . B hücrelerinde WASp olmayışının, B hücrelerinin hiperresponsif olmasına neden olduğu, toleransın kaybolduğu ve otoimmünite geliştiği düşünülmektedir.

Trombositler

Mikrotrombositopeni, WAS ve XLT tanılı hastalarda görülen ve kanama diyatezine yol açan kalıcı bir bulgudur [5] . Bu durum diğer hücre tiplerinde yeterli WASp olduğu durumlarda bile, plateletlerde WASp' ın olmaması ile açıklanabilir [124] . WAS' lı hastaların kemik iliğinde megakaryosit sayısı normal ya da artmıştır, proplatelet ve platelet üretimi fazla miktarda etkilenmez [10, 52, 54, 146, 147] . Ancak kemik iliğinde daha çok prematür platelet üretimi gerçekleşir [147, 148] . WAS' da trombositlerin anormal şekil ve yapısı nedeni ile yıkımları daha hızlıdır [20, 54, 149] . Daha önceki çalışmalarda WAS' lı hastaların trombositlerinin şekillerinin düzensiz olduğu, F-aktin içeriklerinin düşük olduğu, pseudopodia bulundurmamaları ve daha

az yayılabildikleri; sitoplazmalarında daha az α -granülleri bulduklarını, metabolik aktivitelerinin düşük olduğu ve daha zayıf agregasyon yapabildikleri gösterilmiştir [20, 22, 54, 57] . Ancak daha sonraki çalışmalarda platelet aktivasyon ve agregasyonunun, α -granül sekresyonunun, yayılımın, F-aktin içeriğinin ve Arp 2/3 kompleks aktivasyonunu normal olduğu görülmüştür [37, 52, 124, 150, 151] . Bu çalışmalar arasındaki farklılık platelet izolasyon yönteminden kaynaklanabilir. Ayrıca normal trombosit yapısı ve fonksiyonu gözlenen çalışmalarda, plateletler splenektomize hastalardan elde edilmiştir; WAS hastalarında splenektominin trombosit yapısı ve niteliği üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir [53, 152-154]

Natural Killer Hücreleri (Doğal Öldürücü-NK Hücreleri)

WAS ve XLT tanılı hastalar, periferik kanda normal ya da artmış NK hücre sayısına sahip olabilirler; ancak rezidüel WASp seviyesi ile bağlantılı olarak NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi değişen oranlarda azalır [16, 17] . WAS NK hücrelerinin oluşturduğu IS' de, F-aktin lokalizasyonunun bozulması nedeni ile NK hücrelerinin hedef hücrelerle oluşturdukları IS' lar disorganize ve unstabilir [16, 17, 155] . WAS NK hücrelerinde, IS' de MTOC ve litik granül polarizasyonu bozulur; bu nedenle hedef hücre lizisi azalır [17, 155]. Bu şekilde hedef hücre lizisinin azalması; WAS' lı hastalarda gelişen tümörlerin oluşumunda büyük rol oynar [5, 28, 156] . Yapılan bir çalışmada, WAS' lı hastalardan izole edilen NK hücrelerine, rekombinant IL-2 eklenmiş; sonuçta NK hücrelerinin oluşturduğu IS' larda F aktin dağılımı tamamen düzelmiş, hedef hücreler ile etkileşim sağlanmış ve paralel bir mekanizma (WAVE2 aktive edilerek; WASp family member 2 ya da WASp family verprolin homologous 2) ile NK hücre aktivasyonu sağlanarak, sitotoksik aktivite elde edilmiştir [16, 157]. NK hücre aktivasyonu, Cdc42 aktivasyonuna neden olur; böylece WASp fosforilasyonu gerçekleşir ve Fyn ile etkileşim sağlanarak hücre migrasyonu gerçekleşir. WAS' lı hastalarda bu mekanizma bozulduğundan NK hücrelerinin migrasyonu bozulmuştur [16, 158].

NKT Hücreleri

NKT hücreleri, NK hücreleri ve konvensiyonel T hücrelerinin özelliklerini paylaşan T hücre alt grubudur. CD3 antijenini ve NK hücrelerinde bulunan

reseptörlerin çoğunu eksprese ederler. Bu hücrelerin erken immün yanıt, viral enfeksiyonlara cevap, tümör rejeksiyonu, otoimmün hastalıkların kontrolünde rol oynadıkları gösterilmiştir. WAS ve XLT' li hastalarda NKT hücreleri önemli oranda azalmıştır [159]. WAS' lı hastalardan izole edilen NKT hücrelerinin de proliferasyonu ve interlökin 4 (IL-4), IFN- γ üretimi azalmıştır [159, 160].

Dendritik Hücreler (DC)

WAS' da, DC' de F-aktin anormal dağılımı nedeni ile aktin hücre iskeleti bozulur, bu hücreler filopodia yapamazlar ve hareket yetenekleri azalır [161]. Kemotaktik sinyallere cevap olarak ve lenf nodlarındaki T hücre zonuna gerçekleşen migrasyon bozulur [162]. WAS DC, T hücreleri ile unstabil bir IS oluşturur, bu da zayıf sinyal iletimine, dolayısı ile zayıf T efektör hücre aktivasyonu ve proliferasyonuna neden olur [163, 164]. WASp, DC' nin NK ile stabil IS formasyonu gerçekleştirebilmesi ve interlökin 12 (IL-12) içeren granüllerin IS' da DC' ye yakın polarizasyonu için de gereklidir ve bu fonksiyonlar bozulduğunda NK hücre aktivasyonu azalır, bu da IFN- γ üretimi ve sitotoksik aktivitenin azalmasına yol açar [165]. T efektör ve NK hücrelerinin aktivasyonundaki azalma; WAS' da enfeksiyon sıklığının artmasına katkıda bulunur.

Monositler ve Makrofajlar

WAS tanılı hastalara ait monosit ve makrofajlar daha az filopodiaya sahiptirler, podozom formasyonunda ağır defektler mevcuttur, normal kemokin reseptör ekspresyonuna sahip olmalarına rağmen migrasyonları bozulmuştur [45, 47, 166]. WASp eksikliği olan makrofajlar filopodia yapabilirler; ancak stabil olmayan filopodialar nedeni ile target hücreye yönelim sağlanamaz [167]. WASp' ın fagositik cup formasyonu sırasında, apoptotik hücre ve IgG kaplı antijenlerin yutulmasında önemli rolleri mevcuttur [42-44].

Nötrofiller

WAS' da nötrofillerde bozulmuş aktin polimerizasyonu nedeni ile migrasyon bozulmuştur ve yüzeylere ya da hücrelere daha zayıf bağlanırlar. Bu hücrelerin ayrıca

reaktif oksijen metabolitleri oluşturma ve dolayısı ile fagosite edilen mikroorganizmaları öldürme kapasitesi azalmıştır.

2.8.4. Fenotip Genotip İlişkisi

WASp geninde bugüne kadar saptanmış olan 400' den fazla mutasyonun yaklaşık % 46' sını missense, % 42' sini splice bölge, % 12' si ise null mutasyonlar oluşturmaktadır [168]. Bunların dışında delesyon, nonsense mutasyon, insersiyon ve kompleks mutasyonların da olduğu bilinmektedir. Missense mutasyonların çoğunlukla N-terminalde ve EVH1/WH1 domaininde (ekson 1-4' de), splice bölge mutasyonlarının intron 6-10' da lokalize olduğu; nonsense, insersiyon/delesyon, kompleks mutasyonların ise WASp geni boyunca dağılabileceği saptanmıştır [25-28] . WASp geninde meydana gelen mutasyonlar, WASp ekspresyonunu değişik derecelerde etkiler ve bu da hastalığın geniş bir klinik spektrum ile presente olmasına neden olur. Genellikle WASp ekspresyonunu azaltan mutasyonlar XLT kliniğine; WASp ekspresyonunu ortadan kaldıran ya da eksik bir protein üretimi ile sonuçlanan mutasyonlar WAS kliniğine yol açar [26, 67, 169, 170]. Null ve splice mutasyonların daha çok klasik WAS fenotipine yol açtığı; XLT' li vakaların ise % 74' ünün missense mutasyonlar sonucu oluştuğu gösterilmiştir [168] . Missense mutasyon taşıyan olguların ise çoğunluğunda XLT fenotipi görülmektedir. Kuzey Amerika ve İtalya' da, 2004' de yapılan bir çalışmada 262 WAS/XLT olgusunda fenotip-genotip ilişkisi incelenmiş; WASp ekspresyonunun fenotipi belirlemede önemli olduğu gösterilmiş ve sık olarak rastlanan 5 mutasyon noktası belirlenmiştir. Saptanan bu noktalardan 168C>T, 290C>N/291G>N ve IVS6+5g>a bölgelerinde meydana gelen mutasyonlarda bir miktar WASp ekspresyonu gerçekleşmekte ve hafif bir fenotip görülmektedir. Diğer iki bölgede, 665C>T ve IVS8+1g>n; daha çok WASp' in eksprese edilmediği klasik WAS olgularında mutasyon görülmektedir [27] .

WAS/XLT olgularında, WASp düzeyini ve fonksiyonunu negatif olarak etkileyen mutasyonlar görülür; ancak XLN, WASp' in aktive edici mutasyonları sonucu ortaya çıkar. XLN' li hastalarda tanımlanan mutasyonlar (L270P, S272P, I294T), GBD' de ya da GBD/C-terminal arasındaki bölgede yer alırlar; sonuçta GBD bölgesinin VCA domainine olan afinitesi azalır ve proteinin otoihibisyonu bozulur

[69, 74, 75] . Bu aktive edici mutasyon sonucu ağır nötropeni ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla karakterize, XLN görülür.

2.9. Tanı

WAS ve XLT' nin klinik spektrumunun genişliği göz önünde bulundurularak; konjenital ya da erken başlangıçlı (geçici bile olsa) trombositopeni ve küçük platelet saptanan erkek olgularda WAS/XLT düşünülmelidir. Ailede aynı şekilde etkilenen erkek olguların varlığı şüpheyi kuvvetlendirir. Hikeyede hafif-ağır egzema olması tanıyı destekler. 2012' de yeni bildirilen, WIP' i kodlayan WIPF1 geninde saptanan bir homozigot mutasyon, WIP fonksiyonunun bozulmasına neden olarak WASp yokluğu ile sonuçlanmakta ve kız olgularda rekürren enfeksiyon, egzema, trombositopeni ile giden bir klinik fenotipe yol açmaktadır. WIP, WASp stabilizasyonunu sağlamakta ve degradasyonunu önlemektedir. Hastada WASp yokluğu tespit edilmiş; ancak WASp geni sekans analizi normal bulunmuş ve WIP' i kodlayan WIPF1 geninde defekt saptanmıştır. Bu mutasyon WAS benzeri klinik bulgulara neden olmuştur. Hastada trombositopeni (MPV normal), egzema, enfeksiyonlara yatkınlık, anormal T hücre proliferasyonu ve kemotaksisi, NK hücre fonksiyonunda bozukluk görülmüştür [171]. Bu çalışma gözönünde bulundurularak; WASp ekspresyonunu etkileyen mutasyonlar; sadece erkeklerde değil kızlarda da WAS' a benzer bir klinik fenotipe yol açabilir. X inaktivasyon çalışmaları göstermiştir ki; WAS için taşıyıcı kadınlarda, rastgele X inaktivasyonu nedeni ile hematopoetik hücre serilerinde normal olan X kromozomu da aktif olarak kullanılmaktadır. Ancak bazı taşıyıcı kadınlarda X inaktivasyonu rastgele gerçekleşmemekte ve normal olan X kromozomu inaktif hale gelirse, mikrotrombositopeni ortaya çıkabilmektedir [62, 172].

Enfeksiyonlar ve immünolojik anormallikler WAS için karakteristiktir; ancak XLT fenotipindeki hastalarda hafif olabilir ya da olmayabilir. Otoimmün hastalıklar ve malignensiler de WAS hastalarında XLT hastalarına göre daha sık görülmektedir. Bu klinik bulguların olmadığı hastalarda tanıyı düşünmek güçleşmektedir. Özellikle aile öyküsünün olmadığı hafif formlar ve bir yaş altında tanı koymak zordur.

Periferik kan mononükleer hücrelerinde, intraselüler WASp ekspresyonunun flow sitometri ile belirlenmesi tanı, prenatal tanı için yardımcı olabilir. Fakat WASp genindeki mutasyonu belirlemek tanıda altın standarttır.

Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu (ESID) ve Amerika İmmün Yetmezlik Grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır [173] .

Tablo 2.4. WAS tanı kriterleri (ESID+PAGID) [173]

Kesin

Konjenital trombositopeni ($<70000/ \text{mm}^3$) ve küçük trombositleri olan erkek olguda aşağıdakilerden en az biri;

- WASp geninde mutasyon
- Lenfositlerde Northern Blot'la WASp mRNA yokluğunun gösterilmesi
- Lenfositlerde WASp ekspresyonunun olmaması
- Maternal kuzen, yeğen veya dayıda mikrotrombositopeni varlığı

Kuvvetle mümkün

Konjenital trombositopeni ($<70000/ \text{mm}^3$) ve küçük trombositleri olan erkek olguda aşağıdakilerden en az biri;

- eczema
- anormal polisakkarit antikor yanıtı
- tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar
- otoimmün hastalık
- lenfoma, lösemi veya beyin tümörü

Mümkün

Mikrotrombositopenisi olan veya trombositopeni nedeni ile splenektomi yapılmış erkek olguda aşağıdakilerden en az biri;

- eczema
 - anormal polisakkarit antikor yanıtı
 - tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar
 - otoimmün hastalık
 - lenfoma, lösemi veya beyin tümörü
-

Tablo 2.5. WAS/XLT klinik tanı kriterleri (genetik tanısı olmayan hastalar için) ESID Registry-Working definitions for clinical diagnosis of PID, 2014

Olası tanı için klinik kriterler (klinik tanı)

Aşağıdakilerden en az biri;

- egzema
- tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar
- otoimmün hastalık
- malignensi
- azalmış WASp ekspresyonu
- anormal polisakkarit antikor yanıtı ve/veya düşük izohemaglutinin titreleri
- pozitif maternal aile hikayesi (XLT/WAS)

VE; trombositopenisi olan erkek hasta ($<100000/ \text{mm}^3$) (en az iki ölçümde)

VE; küçük plateletler (ortalama platelet volümü $< 7.5\text{fl}$)

2.10. Tedavi

WAS' da erken tanı; etkin profilaksi, semptomatik ve küratif tedavi açısından oldukça önemlidir [174]. Küratif tedavi sağlanana kadar, yaşam kalitesini arttırmak için bazı konvansiyonel ve destekleyici tedavi seçeneklerinden faydalanılabilir.

Hastada egzema mevcutsa; lokal steroid ya da kısa dönem sistemik steroid tedavisi kullanılabilir. Kütanöz enfeksiyonlar sık görülmekte ve çoğunlukla lokal ya da sistemik antibiyotik tedavisi gerektirmektedir. WAS ile ilişkili egzemada steroide alternatif olarak takrolimus ya da pimekrolimus lokal tedavileri kullanılabilir. Bazı besinlerin diyetten eliminasyonu egzemayı azaltabilir.

WAS tanılı hastalarda profilaktik antibiyotik ve antiviral tedavi, enfeksiyonları önlemede kullanılabilir. Özellikle pneumocystis carinii (jiroveci) pnömonisi profilaksisi için trimetoprim-sulfametoksazol, herpes simplex enfeksiyonlarının önlenmesi için asiklovir kullanılabilir.

Trombosit transfüzyonu rutin olarak önerilmez ve minör travmalarda kullanılmaz; ancak majör kanama epizodları sırasında, ya da cerrahi işlem sırasında fazla kan kaybını önlemek amaçlı kullanılabilir.

İntravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi; sık enfeksiyon hikayesi olan, antikor eksikliği ve polisakkarit antikor yanıtı düşük olan vakalarda kullanılabilir. WAS' lı hastalarda katabolik hız artmış olduğundan diğer immün yetmezliklerde kullanılanlardan daha yüksek doz IVIG tedavisi (üç haftada bir 400-600mg/kg) gerekebilir [175] . Subkutan IVIG de kullanılabilir; ancak kanamaya yatkınlık olan bir hasta grubu olduğundan dikkatli kullanılmalıdır.

WAS seyri sırasında ortaya çıkabilecek otoimmün manifestasyonlar için immünsüpresif tedavi gerekebilir. Otoimmün sitopeniler için, B hücre CD20 antijeni spesifik monoklonal antikor tedavisi (rituksimab) güvenli bir şekilde kullanılabilir.

WAS/XLT hastalarında elektif splenektomi ile trombositopeni bir miktar düzeltilerek, kanama komplikasyonları önlenir. Ancak sepsis riskini arttırmamasından dolayı rutin önerilmez. Özellikle KİT şansı olan hastalara splenektomi yapılmamaktadır. Splenektomi yapılan hastalarda kapsüllü bakterilerle enfeksiyon riski arttığından, ömür boyu antibiyotik profilaksisi gerekmektedir [25] .

WAS için tek küratif tedavi kemik iliği, periferik kan ya da kord kanından yapılan hematopoetik kök hücre transplantasyonudur [176] . Human leukocyte antigen (HLA) uyumlu akraba ve akraba olmayan donörden, uyumlu kord kanından yapılan transplantasyon ile çok iyi sonuçlar elde edilmektedir [66, 177] . KİT öncesi düşük yoğunluklu hazırlık rejimi, daha az komplikasyon geliştirmesine rağmen, rejeksiyon ve otoimmünite riski (mikst kimerizm) nedeni ile WAS hastalarında önerilmemektedir [66] . Myeloid kompartmanı etkileyen mikst kimerizm persistan trombositopeni ile sonuçlanabilir. Klinik puanlamasında skoru 3-5 olan ya da WASp ekspresyonu olmayan WAS tanılı hastalarda; HLA uygun akraba, 9/10 veya 10/10 uyumlu akraba olmayan donör ya da 4-6/6 kord kanından yapılan KİT, standart ve küratif tedavi yöntemidir.

Yapılan geniş çaplı bir araştırmada, Avrupa ve Amerika' da 12 merkezde, WAS tanısı aşmış 194 hastaya kök hücre transplantasyonu (kemik iliği, kord kanı, periferik kan kök hücre) yapılmış ve sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalar ortalama 76,8 ay takip edilmiş ve 159' unun (%82) yaşadığı görülmüştür. Tam uyumlu akraba donörden KİT yapılan, KİT öncesinde otoimmün bulgu ya da malignite gelişmemiş, 2 yaşın altındaki hastalarda transplantın daha başarılı olduğu saptanmıştır. Çalışmadaki hastaların %61,3' üne 2 yaşından önce, 22,2' sine 2-5 yaş arası, %16,5' ine 5 yaşından

sonra KİT yapılmıştır. Hastaların %45,9 'unda komplikasyon gelişmiş ve genelde ilk bir yılda ortaya çıkmıştır. Hastaların %7' sinde graft versus host hastalığı (GVHD), %13,9' unda başta sitopeniler olmak üzere otoimmün komplikasyonlar, %2,5' unda malignite gelişmiştir. Tam uyumlu akraba donörden yapılan kök hücre transplantasyonu sonrası, komplikasyonlar daha az görülmüştür [178] .

XLT tanılı hastalarda KİT, hastalığın seyrinin destek tedavi ile uzun dönemde WAS' a göre daha iyi olması nedeni ile hemen düşünülmez; ancak HLA uygun akraba donörü varsa düşünülebilir [25] .

WAS' lı hastalar için gen tedavisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Özellikle donörü olmayan hastalar için alternatif ve küratif bir tedavi seçeneğidir. WAS tanılı hastalardan izole edilen CD34+ hematopoetik kök hücrelere, WASp geninin normal bir kopyası vektörler aracılığı ile verilmekte ve hazırlık rejimi olarak submyeloablative dozda busulfan alan hastaya manipule edilmiş hücreler geri verilmektedir.

Retroviral virüs aracılı gen tedavisi yapılan ilk iki WAS' lı hastanın izlemi ve tedavi sonuçları yakın zamanda yayınlanmıştır. Hematopoetik kök hücrelerde, lenfositlerde, myeloid hücrelerde ve plateletlerde WASp ekspresyonu gözlenmiştir. T, B, NK hücreleri ve monositler fonksiyonel olarak düzelmiştir. Hastaların genel klinik durumları belirgin olarak düzelmiştir. Kanama diyatezi, egzema, otoimmünite ve ekfesiyonlara yatkınlık gibi bulgularda düzelme olmuştur. Ancak transfer edilen gen integrasyonlarının protoonkogenlere yakın olması nedeni ile bir hastada akut T hücreli lösemi geliştiği bildirilmiştir [179] .

Daha sonra yapılan bir çalışmada 3 hastada gen tedavisi lentiviral vektörler aracılığı ile yapılmış; hücrelerde WASp ekspresyonu sağlanmış, trombosit sayıları, immün fonksiyonları ve klinik izlemlerinde iyileşme gözlenmiştir. Lentiviral vektörlerin integrasyonunun onkogenlerin yakınına olmadığı saptanmıştır. 20-32 aylık izlemlerde malignite gelişmediği bildirilmiştir [180] . Yapılan çalışmalar henüz yeterli olmamakla birlikte, lentiviral vektörler aracılı gen tedavisinin daha güvenli olduğu düşünülmektedir. Bu yeni tedavi yönteminin güvenilirliği ve KİT' e alternatif, küratif bir tedavi seçeneği olup olamayacağının belirlenmesi için, uzun süre izlem gerekmektedir.

2.11. Prognoz

Klasik WAS bulguları taşıyan hastaların yaşam süresi kısalmıştır. Enfeksiyon, kanama, otoimmün hastalık ya da malignensilerden kaynaklanan erken ölümler görülebilmektedir. Hastaların büyük kısmı kanama komplikasyonları nedeni ile kaybedilmektedir. WAS hastalarında gelişen malignensiler sıklıkla fatal seyretmektedir. XLT hastalarında ise beklenen yaşam süresi, genelde normal popülasyondan farklılık göstermemektedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji Bölümü' nde Kasım 1989 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Wiskott Aldrich sendromu ve X' e bağlı geçişli trombositopeni tanılarıyla izlenmiş olan toplam 23 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi erkektir. WAS tanısı; Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğunun (ESID) 2014' te belirlediği kriterler kullanılarak konulmuştur. En az iki ölçümde trombositopenisi ($<100000/mm^3$) ve küçük plateletleri (ortalama platelet volümü $< 7.5 fl$) olan erkek hastalarda; egzema, tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalık, malignensi, WASp ekspresyonunda azalma, anormal polisakkarit antikor yanıtı ve/veya düşük izohemaglutininin titreleri, pozitif maternal aile hikayesi (XLT/WAS) klinik bulgularından en az birinin varlığında tanı konulmuştur. Bazı klinik şüphe uyandıran, konjenital mikrotrombositopenisi olan erkek olgularda, genetik ve moleküler çalışma yapıp, mutasyon gösterilerek tanı desteklenmiştir. WAS/XLT için geliştirilen klinik puanlama sistemi temel alınarak; klinik puanı 1 ve 2 olan hastalar, XLT kabul edilmiştir. Çalışmada kız hasta mevcut değildir. X inaktivasyon çalışmaları göstermiştir ki; WAS için taşıyıcı kadınlarda, rastgele X inaktivasyonu nedeni ile hematopoetik hücre serilerinde, normal olan X kromozomu da aktif olarak kullanılmaktadır. Ancak bazı taşıyıcı kadınlarda rastgele X inaktivasyonu gerçekleşmemekte ve normal olan X kromozomu inaktif hale gelirse, mikrotrombositopeni ortaya çıkabilmektedir [62, 172] . Ancak hastanemize trombositopeni nedeni ile başvuran kız hastalar kriterleri karşılamadığından çalışmaya dahil edilmemiştir. 2012' de kız olgularda, WIP' i kodlayan WIPF1 geninde saptanan bir mutasyon sonucu; WASp' in eksprese edilememesi, rekürren enfeksiyon, egzema, trombositopeni, anormal T ve NK hücre fonksiyonu ile giden bir klinik fenotip (otozomal resesif WAS) olduğu bildirilmiştir [171] ; ancak başvuran hastalar arasında bu tür bir olgu mevcut değildir.

Bu hastaların demografik özellikleri, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları ve tedavileri değerlendirilmiştir. Hastaların bilgilerine ulaşılırken Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi dosyaları ve Pediatrik İmmünoloji Bölümü hasta kayıt formları kullanılmıştır. Başka hastanelerde tedavilerine devam eden ve takiplerine gelmeyen hastalar aranarak, durumları hakkında detaylı bilgi alınmıştır.

Hastaların dosya kayıtlarından şikayetlerinin başlama yaşı, tanı anındaki yaşları, yakınmaları (özellikle egzema; peteşi, ekimoz, epistaksis, kanlı ishal, GİS kanama, cerrahi işlem sırasında durdurulamayan kanama gibi kanamaya yatkınlık durumları ve otit, pnömoni, sepsis gibi sık enfeksiyon geçirme durumları), fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri, anne baba akrabalığı ve ailede benzer hastalık öyküsü olup olmadığı, laboratuvar bulguları, moleküler çalışma yapılmış ise mutasyonları, izlemde gelişen komplikasyonları (majör kanama, otoimmün bulgular, malignensi, kronik akciğer hastalığı, işitme kaybı gibi), aldıkları tedaviler, KİT yapılanlar ve mevcut klinik durumları kaydedildi.

Başvuruda hastalardan alınan hikayeler ve hastaların klinik izlemleri göz önünde bulundurularak; bir yıl içerisinde 8-10' dan fazla üst solunum yolu enfeksiyonu, dört veya daha fazla otit, iki ya da daha fazla sinüzit-gastroenterit atağı-pnömoni geçirilmesi; sık enfeksiyon geçirme olarak kabul edildi ('Jeffrey Model Foundation' Tıbbi Danışma Kurulu tarafından hazırlanan primer immün yetmezlikler için uyarıcı özellikler göz önünde bulundurularak belirlendi) .

Hastalarda tanı anında ve tedavi sonrasında büyüme geriliği değerlendirilirken yaşa ve cinsiyete göre boy uzunluğunun 10 persentilin altında olması kriter alındı.

Olguların başvuruda ve izlemde tam kan sayımı (trombosit sayısı, MPV, hemoglobin, absolü lenfosit ve nötrofil değerleri), kantitatif immünglobulin değerleri, yapılmış ise kemik iliği aspirasyon bulguları, izohemaglutinin titreleri, protein ve polisakkarit antikor yanıtları, lenfosit subset ve blastik transformasyon değerleri, varsa işitme testi ve toraks tomografisi bulguları ve moleküler çalışma yapılmış ise mutasyonları kaydedildi. En az iki ölçümde trombosit sayısının $< 100000/mm^3$ olması trombositopeni ve ortalama platelet volümünün < 7.5 fl olması ise mikrotrombosit olarak kabul edildi. Yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin değerinin $-2SD$ altında olması anemi, yaşa göre absolü lenfosit değerinin $-2SD$ altında olması lenfopeni, absolü nötrofil sayısının $< 1500/\mu L$ olması nötropeni olarak kabul edildi. İmmünglobulin A, G, M ve E değerleri, yaşa göre değerlendirildi. Bakılan anti-Hbs antikor değeri $> 10 IU/ml$ olması; izohemaglutinin titrelerinin $1/4$ ' ten büyük olması normal olarak değerlendirildi. Lenfosit alt gruplarının, aynı gün bakılan absolü lenfosit sayısı göz önüne alınarak, absolü değerleri hesaplandı ve yaşa göre belirlenmiş değerlerle karşılaştırıldı. Pnömonokok aşısı yanıtı değerlendirilmesi için, hastalara polisakkarit

pnömokok aşısı yapılmadan önce ve yapıldıktan 3-4 hafta sonra serum örnekleri alındı ve ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile antikor titreleri belirlendi. En az üç serotipe karşı, antikor titrelerinde, başlangıça göre dört kat ve daha fazla artış olan veya 10 µg/ml' nin üzerinde olan testler normal kabul edildi. Hastaların blastik transformasyon sonuçları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirildi.

Hastalığın moleküler tanısı için rutin olarak WASp geni ile ilişkili mutasyonlar çalışıldı. Moleküler ve genetik çalışmalar çeşitli yurtdışı merkezlerde ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları bölümünde yapıldı.

Hastalardan kök hücre nakli yapılanlar ayrıca değerlendirildi.

İstatistiksel analizler 'SPSS® for Windows version 21.0' kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç ortalama ± standart sapma (SD) ve dağılım olarak verilirken, nominal değerler için % olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Fisher testi kullanıldı, p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 23 hastanın; 22' si WAS, bir tanesi XLT tanısı olan hastalardı ve tamamı erkek idi. Hastaların şikayetlerinin başlama yaşının ortalama $13,0 \pm 28,4$ ay (dağılım: 15 gün-117 ay, ortanca: 3 ay, 25-75p: 1-6 ay) olduğu görüldü. 15 hastanın (%65,3) şikayetlerinin 6 aydan önce, 5 hastanın (%21,7) şikayetlerinin 6-12 ay arasında ve 3 hastanın (%13) şikayetlerinin 12 aydan sonra başladığı saptandı. Tanı yaşının ise ortalama $41,0 \pm 53,7$ ay (dağılım: 2.5-172 ay, ortanca: 15 ay, 25-75p: 7-48 ay) olduğu görüldü. 10 hastanın (%43,5) bir yaşından önce, 8 hastanın (%34,8) 1-2 yaş arasında ve 5 hastanın (%21,7) iki yaşından sonra tanı aldığı saptandı. Şikayet başlama yaşı ile tanı yaşı arasındaki ortalama geçen süre $28,0 \pm 38,4$ ay (dağılım: 53 gün-145 ay, ortanca: 12 ay, 25-75p: 4,5-37,5 ay) idi.

Klinik prezentasyonlara bakıldığında ise sık enfeksiyon hikayesinin hastaların %86,9' unda (23 hastanın 20' sinde), kanama diyatezi bulgularının %78,2' sinde (23 hastanın 18' inde), egzemanın ise %69,5' inde (23 hastanın 16' sinda) olduğu görüldü. Klasik WAS triadı semptomlarının (kanama diyatezi, egzema ve tekrarlayan pyojenik enfeksiyonlar) üçünün birlikte görüldüğü hasta sayısı ise 12 (%52,1) idi. Geçirilen enfeksiyonlar incelendiğinde, hastaların %69,5' inde ÜSYE, %52,1' inde pnömoni, %26' sinda bronşiolit, %21,7' sinde ishal hikayesi olduğu belirlendi. ÜSYE içinde en sık tekrarlayan otitis media (%56,5) olduğu saptandı. İYE, sepsis, menenjit, ciltte herpes enfeksiyonu, septik artrit, osteomyelit, gingivitis, candida özefajiti, ciltte ve anal abseler, moniliazis ise hastalarda görülen diğer enfeksiyon tipleri idi. Kanama diyatezi bulgularından peteşi ve ekimoz (%65,2), epistaksis (%34,7) ve kanlı ishal (%34,7) en sık görülen prezentasyonlar idi. Bir hastada diş çekimi sonrası durdurulamayan kanama ve başka bir hastada da kronik diş etlerinde kanama hikayesi mevcuttu.

Tablo 4.1. Hastaların klinik prezentasyonları ve sıklıkları

klinik prezentasyon	hasta sayısı	yüzde (%)
<i>sık enfeksiyon</i>	20	86,9
ÜSYE	16	69,5
-otit	13	56,5
pnömoni	12	52,1
bronşiolit	6	26
ishal	5	21,7
rekürren herpes (cilt)	2	8,6
sepsis	2	8,6
<i>kanama diyatezi</i>	18	78,2
peteşi-ekimoz	15	65,2
kanlı ishal	8	34,7
epistaksis	8	34,7
<i>egzema</i>	16	69,5
<i>WAS triadı</i>	12	52,1

23 hastanın 13'ünde (%56,5) atopik dermatit hikayesi mevcuttu. Hastaların 8'inin (%34,7) anne ve babası arasında akrabalık olduğu görüldü. Hastaların 16'sında (%69,5) pozitif aile öyküsü vardı; 7'sinde ise (%30,5) pozitif aile öyküsü yoktu. İki aileden toplam 3 hasta birbiri ile akraba, bu üç hastanın da ikisi birbiri ile kardeş olup çalışmaya dahil edildiler. Pozitif aile öyküsü olanların tanı yaşı ortalaması 30,9 ay, ortancası 11,5 ay; pozitif aile öyküsü olmayanların tanı yaşı ortalaması 64,1 ay, ortancası 48 ay olup; aralarında istatistiksel fark yoktur (p: 0,066).

Tablo 4.2. Pozitif aile öyküsü olanların tanı yaşı ile olmayanların tanı yaşının karşılaştırılması

pozitif aile öyküsü	tanı yaşı (ay)					
	ortalama	ortanca	minimum	maksimum	25p	75p
var	30,9	11,5	2,5	172	6	22
yok	64,1	48	5	146	16	125

Hastaların başvuru sırasındaki antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; 8 hastanın (%34,7) boyunun 10 persentilin altında olduğu görüldü. Büyüme geriliği olanların %100'ünde, olmayanların ise %80'inde sık enfeksiyon geçirme öyküsü olup; aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,526).

Tablo 4.3. Sık enfeksiyon geçirme hikayesi olan ve olmayan hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

büyüme geriliği	sık enfeksiyon geçirme hikayesi	
	var (%)	yok (%)
var	100	0
yok	80	20

Çalışmada yer alan hastaların 11' i takipte, tedavi sonrası değerlendirildiğinde; hastaların hiç birinde büyüme geriliği olmadığı görüldü. Son antropometrik ölçümlerine ulaşılan 11 hastanın 2' sinin başvuruda büyüme geriliği olduğu ve ikisinin de KİT tedavisi sonrası düzeldiği görüldü.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde tanı anında 23 hastanın tamamında (%100) trombositopeni ve MPV düşüklüğünün olduğu görüldü. İzlemde 12 hastanın (%52,1) anemisinin, bir hastanın (%4,3) lenfopenisinin, bir hastanın ise (%4,3) nötropenisinin olduğu görüldü. Hastaların 11' inde (%47,8) immünglobulin M değerleri yaşa göre düşük, 7' sinde (%30,4) immünglobulin E değerleri yaşa göre yüksekti. İki hastada immünglobulin G, iki hastada ise immünglobulin E normal değerlerin altında idi. Bir hastada immünglobulin A, bir hastada ise immünglobulin G normal değerlerin üstünde idi. 8 hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılmıştı; 6' sında (%75) megakaryosit sayısı normal, 2' sinde (%25) artmış idi. 23 hastanın 6' sının (%26) izohemaglutininin titrelerinin düşük olduğu görüldü. 8 hastaya pnömokok aşısı cevabı (polisakkarit antikor yanıtı) bakılmıştı ve hepsinin normal değerlerde olduğu görüldü. 5 hastada (%21,7) absolü CD4 sayısı, 2 hastada (%8,6) absolü CD3 sayısı, 2 hastada ise (%8,6) absolü CD19 sayısı düşük idi. Hastaların ikisinde (%8,6) blastik transformasyon yanıtı düşük bulundu.

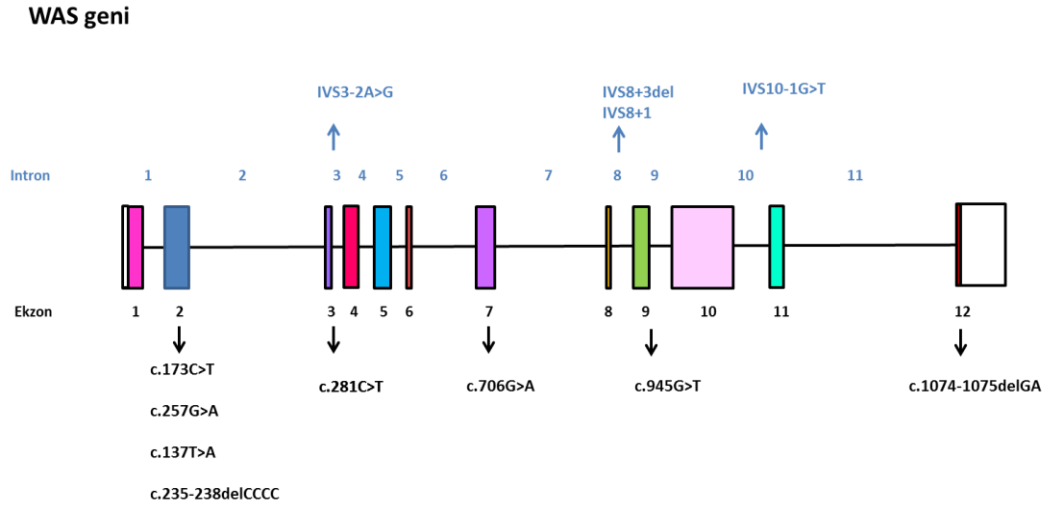
Tablo 4.4. Hastaların başvuru sırasında ve izlemdeki laboratuvar bulguları

laboratuvar bulguları	hasta sayısı	yüzde (%)
trombositopeni	23	100
MPV düşüklüğü	23	100
anemi	12	52,1
lenfopeni	1	4,3
nötropeni	1	4,3
IgM düşüklüğü	11	47,8
IgE yüksekliği	7	30,4
izohemaglutinin titrelerinin düşüklüğü	6	26
absolü CD4 sayısı düşüklüğü	5	21,7
absolü CD3 sayısı düşüklüğü	2	8,6
absolü CD19 sayısı düşüklüğü	2	8,6
blastik transformasyon yanıtı düşüklüğü	2	8,6

Hastaların %34,7' sinde (8 hastada) klinik ve laboratuvar düzeyde otoimmün bulgu saptandı; üç hastada (%13) anti-nükleer antikor pozitifliği, üç hastada (%13) hemolitik anemi, bir hastada otoimmün nötropeni, bir hastada henoch-schönlein purpurası, bir hastada vaskülit, bir hastada ise demiyelinizan polinöropati geliştiği görüldü. Çalışma süresince malignite gelişen hastamız olmadı.

Çalışma süresince 23 hastanın 11'inde (%47,8) hastalığa bağlı komplikasyonların geliştiği; 6 hastada (%26) majör GİS kanaması görüldüğü, 3 hastada (%13) kronik akciğer bulgularının ve 3 hastada (%13) işitme kaybı olduğu ve bir hastada İK kanama görüldüğü saptandı.

Yapılan moleküler çalışmalar sonucunda 13 hastada WAS geninde mutasyon saptanmıştır. İki hastanın moleküler çalışması devam etmektedir. Diğer hastaların moleküler çalışması bulunmamaktadır. Saptanan mutasyonların hepsi farklıdır. Belirlenen üç mutasyonun, 2. ekzonda yer aldığı; ancak ekzon üzerindeki lokalizasyonlarının ve klinik etkilerinin farklı olduğu görülmektedir. Diğer mutasyonlar farklı ekzon ve intronlarda lokalize idi. Hastalarımızda saptanan mutasyonları hepsi WAS kliniği ile sonuçlanmıştır.



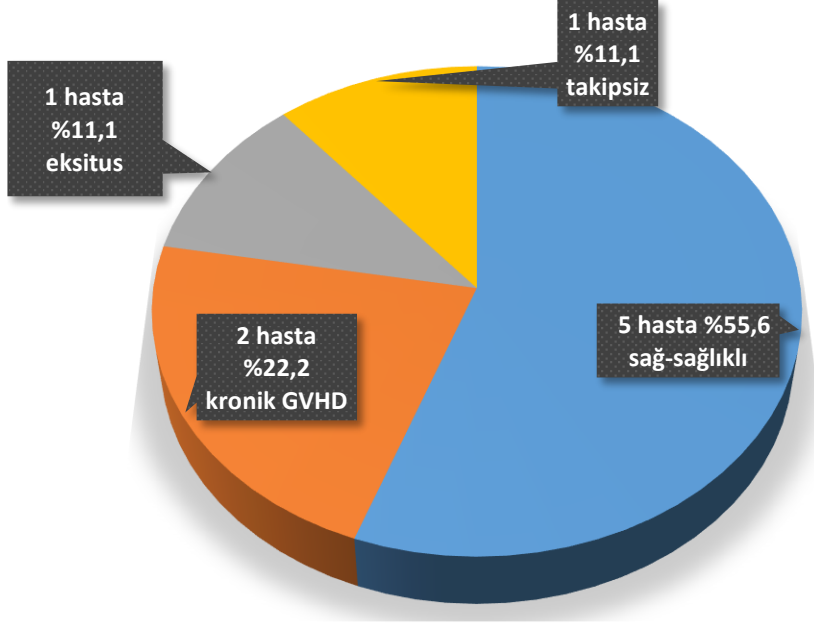
Şekil 4.1. Hastalarda saptanan mutasyonların WASp geni üzerinde gösterilmesi

Tablo 4.5. Otoimmün bulgu gelişen hastaların genetik ve moleküler çalışmaları

otoimmün bulgu	genetik defekt
hemolitik anemi	<ul style="list-style-type: none"> intron 10; ag → at splice bölge mutasyonu 7. ekzonda IVS8+3del (gagt)
otoimmün nötrojeni	<ul style="list-style-type: none"> 8. intronda IVS8+1
vaskülit	<ul style="list-style-type: none"> 8. ekzonda G706A
HSP	<ul style="list-style-type: none"> 290. pozisyonda C>T (R86C)
demyelinizan polinöropati	<ul style="list-style-type: none"> 7. ekzonda IVS8+3del (gagt)

23 hastanın 19'unun (%82,6) IVIG tedavisi, 16'sının (%69,5) antibiyotik profilaksisi, 14'ünün (%60,8) TS tedavisi aldığı görüldü. Sadece bir hastaya splenektomi yapılmıştı. Hastaların 9'una (%39,1) tam uyumlu akraba donörden KİT yapıldığı; bunların 5'inin (%55,6) herhangi bir problemi olmadığı, 2'sinde kronik GVHD geliştiği, (%22,2), 1'inin (%11,1) eksitus olduğu, birinin ise takiplere gelmediği görüldü. Düzenli takiplere gelen KİT yapılmış hastalar göz önüne alındığında; 8 hastanın 7'sinin (%87,5) sağ-sağlıklı olduğu görüldü. Çalışma süresince toplam 6 hasta (%26) eksitus olmuştu ve bunların biri (%16,6) KİT yapılmış bir hasta idi. 6 hastanın 4'ünün (%66,6) enfeksiyon (sepsis, septik şok, menenjit, CMV

pnömonisi) nedeni ile, bir hastanın (%16,7) GİS kanaması nedeni ile eksitus olduğu görüldü. Bir hasta ise evde eksitus olduğundan ölüm nedenine ulaşamadı.



Grafik 4.1. KİT yapılmış hastaların izlemleri (9 hasta)

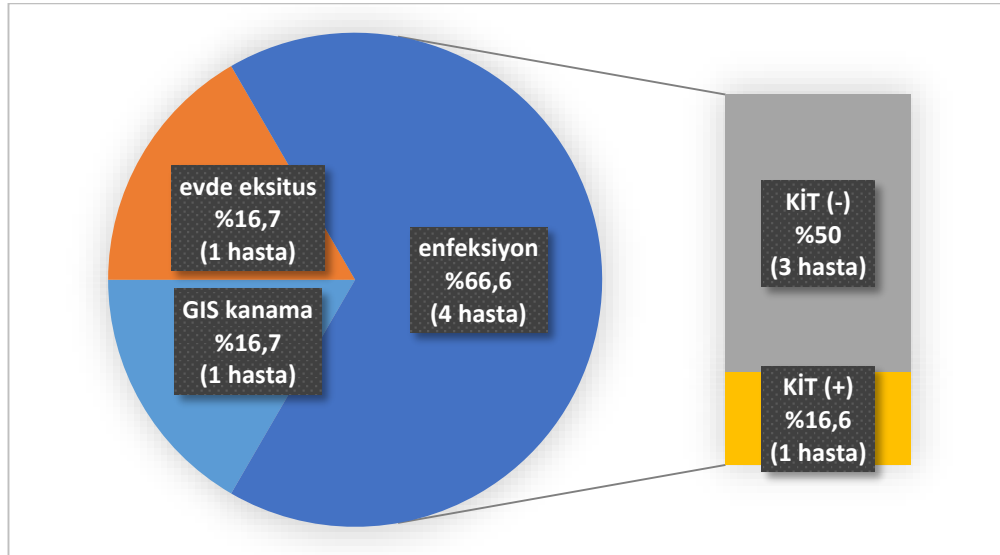
KİT sonrası sağ-sağlıklı hastalarımızın tanı yaşı ortalaması 35,6 ay, ortancası 20 ay; eksitus olan hastamızın tanı yaşı ise 2,5 ay idi.

Tablo 4.6. KİT yanıtı ve tanı yaşının karşılaştırılması

KİT yanıtı (8 hasta, 1 hasta takipsiz)	tanı yaşı (ay)				
	ortanca	minimum	maksimum	25p	75p
sağ-sağlıklı	20	5	125	5	48
eksitus	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

Tablo 4.7. Eksitus olan hastaların ölüm nedenleri (23 hastanın 6' sı)

eksitus nedeni	hasta sayısı	yüzde (%)
enfeksiyon	4	17,2
-sepsis	2	8,6
-CMV pnömonisi	1	4,3
-menenjit	1	4,3
GİS kanama	1	4,3
evde eksitus	1	4,3

**Grafik 4.2.** Eksitus olan 6 hastanın değerlendirilmesi (ölüm nedeni, KİT durumu)

Tablo 4.8. Wiskott-Aldrich Sendromu ve X' e bağlı geçişli trombositopeni tanısı olan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	cinsiyet	şikayet başlama yaşı	tanı yaşı	şikayet				FM pozitif bulgular
				egzema	sık enfeksiyon	kanama diyatezi	büyüme geriliği	
1	E	15 gün	5 ay	+	-	peteşi, kanlı ishal	yok	egzema, peteşi
2	E	1 ay	klinik: 5 ay moleküler: 2 yaş	-	pnömoni, sepsis, İYE, moniliiazis	kanlı ishal, epistaksis	yok	peteşi, hepatomegali, moniliiazis
3	E	6 ay	4 yaş	+	pnömoni	epistaksis	yok	egzema, peteşi, ekimoz, dudakta herpetik lezyonlar
4	E	15 gün	3 yaş 2 ay	+	ÜSYE, pnömoni, ishal, cilt enfeksiyonu (herpes)	epistaksis	var	egzema, peteşi, ekimoz, hepatoslenomegali, raller, opere yarık damak
5	E	9 yaş 9 ay	10 yaş 5 ay	-	ÜSYE (otit)	kolay morarma, epistaksis	yok	peteşi
6	E	6 ay	8.5 ay	+	ÜSYE (otit)	ekimoz, diş çekimi sonrası durdurulamayan kanama	yok	egzema, peteşi, ekimoz
7	E	1.5 ay	15 ay	+	ÜSYE (otit), pnömoni, septik artrit	peteşi, ekimoz, kanlı ishal	yok	egzema, peteşi, ekimoz, hepatoslenomegali
8	E	3 ay	15 ay	+	otit, bronşiolit, osteomyelit	ekimoz, kanlı ishal	yok	egzema, peteşi, ekimoz, hepatoslenomegali, moniliiazis
9	E	15 gün	7.5 ay	+	ÜSYE (otit), bronşiolit	-	var	egzema, sol kulak zarı perfore
10	E	6 ay	12 yaş 7 ay	+	ÜSYE, pnömoni, bronşiolit	peteşi, ekimoz, epistaksis	yok	egzema, peteşi
11	E	1 yaş	2 yaş 8 ay	-	-	peteşi, ekimoz	yok	peteşi, ekimoz
12	E	6 ay	6 yaş 5 ay	+	ÜSYE (otit), pnömoni, gingivitis, ciltte yaygın herpes enfeksiyonu, candida özefajiti, anal abse	peteşi, ekimoz	yok	egzema, peteşi, ekimoz, hepatoslenomegali, multiple LAP (2 cm' yi geçmeyen)
13	E	22 gün	2.5 ay	+	pnömoni, sepsis	peteşi, kanlı ishal	var	egzema, peteşi, hepatomegali
14	E	1 ay	16 ay	+	ÜSYE (otit), bronşiolit	peteşi, ekimoz, epistaksis, kanlı ishal	yok	egzema, peteşi, hepatomegali

Tablo 4.8. Devam

15	E	1 ay	7 ay	+	otit, ciltte abseler, ishal	-	var	egzema, seboreik dermatit, hepatoslenomegali, bilateral kulak zarları perfore, saçlı deride fluktuasyon veren kitleler
16	E	3 ay	11 ay	+	pnömoni, ishal	peteşi	var	egzema, peteşi, hepatoslenomegali
17	E	1 ay	3.5 ay	-	ÜSYE, pnömoni, ishal	-	yok	hepatomegali
18	E	18 gün	3 ay	+	ÜSYE (otit), ishal	ekimoz	yok	egzema, ekimoz, hepatomegali
19	E	3 ay	1 yaş	+	otit, pnömoni, menenjit	-	var	egzema, hepatomegali
20	E	3 ay	2 yaş	-	ÜSYE (otit), pnömoni	peteşi, kanlı ishal, epistaksis, dişetlerinde kanama	var	peteşi, ekimoz, hepatoslenomegali, bilateral kulak zarları perfore
21	E	2 ay	20 ay	+	otit, bronşiolit, pnömoni	ekimoz, epistaksis, kanlı ishal	var	egzema, peteşi, ekimoz, hepatoslenomegali
22	E	5 yaş 4 ay	12 yaş 2 ay	-	ÜSYE (otit), bronşiolit	peteşi, ekimoz	yok	peteşi, ekimoz, bilateral kulak zarları mat
23	E	5 yaş	14 yaş 4 ay	-	-	-	yok	ekimoz

Tabloda; 22. hasta XLT, diğer hastalar WAS tanısı olan hastalardır. Hastaların cinsiyet, başvuru yaşı, tanı yaşı, başvuru şikayetleri ve başvurudaki pozitif fizik muayene bulguları verilmiştir. ÜSYE; tonsillit, farenjit, otit, sinüzit gibi enfeksiyonları kapsamaktadır. WAS' da sık görülen bir enfeksiyon olan otit; parantez içerisinde tekrar belirtilmiştir.

(E: erkek, FM: fizik muayene, ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu, İYE: idrar yolu enfeksiyonu, LAP: lenfadenopati)

Tablo 4.9. Wiskott-Aldrich Sendromu ve X' e bağılı geçişli trombositopeni tanısı olan hastaların laboratuvar bulguları, öz-soygeçmiş özellikleri ve klinik izlemleri

	laboratuvar bulguları	özgeçmiş-soygeçmiş			otoimmün bulgu (klinik-lab)	malignite	komplikasyon
		atopik dermatit hikayesi	anne-baba akrabalık	ailede WAS/XLT hikayesi			
1	trombositopeni MPV düşük IgM düşük-normal IgE düşük KIA: megakaryosit artmış	+	+	annede trombositopeni 6 yaş kız kardeşinde trombositopeni	-	-	-
2	trombositopeni MPV düşük anemi (DC +) lenfopeni CD3, CD4 düşük KIA: megakaryosit normal	-	+	-	hemolitik anemi	-	kronik akciğer (BT: bilateral buzlu cam dansitesi)
3	trombositopeni MPV düşük IgM düşük	+	-	-	-	-	-
4	trombositopeni MPV düşük anemi IgE yüksek (çoklu besin alerjisi), CD4 düşük, blastik transformasyon düşük	+	+	2 erkek kardeş, 3 ve 7 aylıkken kanama ve enfeksiyon nedeni ile eksitüs 2 erkek kuzende benzer klinik bulgular	ANA: 1/100 Cilt lezyonları ve pulmoner nodüller (vaskülit)	-	GIS kanama kronik akciğer (BT: bilateral atelettazi, sağ akciğerde parankimal nodül)
5	trombositopeni MPV düşük IgM düşük KIA: megakaryosit normal	-	-	-	-	-	-
6	trombositopeni MPV düşük IgM düşük	-	-	anne WAS taşıyıcı	ANA: 1/100	-	GIS kanama
7	trombositopeni MPV düşük IgM düşük IgE yüksek CD19 düşük izohemaglutininin titreleri düşük KIA: megakaryosit artmış	+	-	anne WAS taşıyıcı	-	-	IK kanama
8	trombositopeni MPV düşük anemi, CD3 düşük	+	-	anne WAS taşıyıcı	hemolitik anemi demiyelinizan polinöropati	-	GIS kanama

Tablo 4.9 Devam

9	trombositopeni MPV düşük anemi, CD4 düşük	+	-	anne WAS taşıyıcı 7 tane dayısı benzer şikayetler ile eksitus	-	-	-
10	trombositopeni MPV düşük	+	-	teyzesinin oğlunda trombositopeni	-	-	-
11	trombositopeni MPV düşük IgM, IgG düşük izohemaglutininin titreleri düşük KIA: megakaryosit normal	-	+	-	-	-	-
12	trombositopeni MPV düşük nötropeni IgM normal IgG, A, E yüksek CD4 düşük izohemaglutininin titreleri düşük KIA: megakaryosit normal	+	-	-	otoimmün nötropeni	-	bilateral orta derece işitme kaybı
13	trombositopeni MPV düşük anemi	-	-	4 tane dayısı benzer şikayetler ile eksitus	-	-	GIS kanama
14	trombositopeni MPV düşük IgM, IgG düşük IgE yüksek	+	-	-	HSP, HSP nefriti	-	-
15	trombositopeni MPV düşük anemi IgE yüksek izohemaglutininin titreleri düşük	+	+	1 erkek kardeşi WAS tanısı ile exitus	-	-	-
16	trombositopeni MPV düşük anemi IgE yüksek	+	+	15 ile 16' nın anneleri teyze çocukları, babaları kardeş	-	-	-
17	trombositopeni MPV düşük anemi CD19 düşük, blastik transformasyon düşük	-	+	16 ile kardeş	-	-	-

Tablo 4.9 Devam

18	trombositopeni MPV düşük anemi izohemaglütinin titreleri düşük	+	-	8 aylık ve 18 aylıkken eksitus olan 2 erkek kardeş (kanlı ishal, pnömoni, egzema)	hemolitik anemi	-	GIS kanama
19	trombositopeni MPV düşük anemi IgM düşük CD4 düşük	-	-	dayısı WAS tanısı ile 4 yaşında eksitus	-	-	bilateral işitme kaybı
20	trombositopeni MPV düşük anemi izohemaglütinin titreleri düşük KIA: megakaryosit normal	-	-	2 aylık ve 5 aylıkken eksitus olan 2 erkek kardeş (epistaksis, kanlı ishal)	-	-	GIS kanama kronik akciğer (BT: solda volüm kaybı, sol alt lobda bronşiektazi)
21	trombositopeni MPV düşük anemi IgM düşük IgE yüksek	+	+	1 yaşındayken 1 erkek kardeşi eksitus (egzema, kanlı ishal- otit, pnömoni) 1 dayısı, 7 aylıkken eksitus	-	-	-
22	trombositopeni MPV düşük IgM düşük IgE düşük	-	-	-	ANA: 1/320	-	bilateral hafif işitme kaybı
23	trombositopeni MPV düşük IgM düşük KIA: megakaryosit normal	-	-	1 erkek kardeşinde trombositopeni ve MPV düşüklüğü, annede trombositopeni, 1 erkek kardeşi 1.5 yaşında eksitus (ateş ve peteşi)	-	-	-

Tabloda; 22. hasta XLT, diğer hastalar WAS tanısı olan hastalardır.

(lab: laboratuvar bulgu, KIA: kemik iliği aspirasyonu, MPV: ortalama trombosit volümü, DC: direkt coombs, BT: bilgisayarlı tomografi, GIS: gastrointestinal sistem, IK: intrakranial, HSP: henoch-schönlein purpurası, ANA: anti-nükleer antikor)

Tablo 4.10. Wiskott-Aldrich Sendromu ve X' e bağlı geçişli trombositopeni tanısı olan hastaların genetik ve moleküler analiz bulguları, aldıkları tedaviler ve mevcut klinik durumları

	genetik ve moleküler analiz	tedavi	mevcut durum
1	10. ekzonda hemizigot c.1074delA (anne 10. ekzonda 1107-1108delGA için taşıyıcı)	IVIg, TS KIT (13 aylıkken, WAS mutasyonu için taşıyıcı ahladan)	sağ-sağlıklı
2	intron 10; ag → at splice bölge mutasyonu	IVIg, TS, antibiyotik profilaksisi KIT (2 kez; 5 aylıkken AKIY? tanısı ile) ve 7 yaşında, HLA tam uyumlu ahladan)	sağ-sağlıklı
3	-	IVIg KIT (dış merkezde, 5 yaşındayken))	sağ-sağlıklı
4	8. ekzonda G706A	IVIg, TS, antibiyotik profilaksisi KIT (4 yaşındayken, tam uyumlu kardeşten)	kronik GVHD (cilt), bronşiolitis obliterans, trombosit sayısı normal
5	2. ekzonda P58L (173C>T)	IVIg, TS, steroid, antibiyotik profilaksisi KIT (14 yaşındayken, HLA tam uyumlu ahladan)	kronik GVHD (cilt, mukoza, karaciğer), bronşiolitis obliterans, trombosit sayısı normal
6	-	IVIg, TS KIT (6.5 yaşındayken, tam uyumlu kardeşten)	sağ-sağlıklı
7	9. ekzonda nonsense mutasyon (G950T)	IVIg, TS, antibiyotik profilaksisi KIT (3 yaşındayken, tam uyumlu, Klinefelter sendromlu kardeşten)	KIT sonrası takiplerine gelmemiş.
8	7. ekzonda IVS8+3del (gagt)	IVIg, TS, antibiyotik profilaksisi splenektomi (1.5 yaşındayken, fayda görmüş)	4 yaşında septik şok nedeni ile eksitus
9	2. ekzonda 235-238delC (P79fs)	IVIg, TS	11 aylıkken eksitus (sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon)
10	R364 stop nonsense mutasyon	IVIg, antibiyotik profilaksisi	Takiplere gelmemiş.
11	2. ekzonda c.257G>A (p.R86H)	antibiyotik profilaksisi	KIT açısından donör taraması yapılıyor.
12	8. intronda IVS8+1	IVIg, TS, antibiyotik profilaksisi	KIT açısından donör taraması yapılıyor.
13	1. ekzonda mutasyon T138A (L35H)	IVIg, TS, antibiyotik profilaksisi KIT (2 kez; 7 aylıkken ve 9 aylıkken)	9 aylıkken CMV pnömonisi, sepsis nedeni ile eksitus

Tablo 4.10 Devam

14	290. pozisyonda C>T (R86C)	IVIG	Takiplere gelmemiş.
15	-	IVIG, TS, antibiyotik profilaksisi	Takiplere gelmemiş.
16	-	-	Evde eksitus olduğu öğrenildi.
17	-	IVIG, TS, antibiyotik profilaksisi	Takiplere gelmemiş.
18	-	IVIG, TS, antibiyotik profilaksisi	14 aylıkken GIS kanama nedeni ile eksitus
19	-	IVIG, antibiyotik profilaksisi	10 yaşında menenjit nedeni ile eksitus
20	-	IVIG, antibiyotik profilaksisi	takiplere gelmemiş
21	IVF3 2A>G	IVIG, TS, antibiyotik profilaksisi KIT (3 yaşındayken)	sağ-sağlıklı
22	çalışılıyor	antibiyotik profilaksisi	trombositopenisi devam ediyor, peteşi var, sık-ciddi enfeksiyon yok
23	çalışılıyor	-	ara ara düzeliyor, tekrarlayan trombositopeni

Tabloda; 22. hasta XLT, diğer hastalar WAS tanısı olan hastalardır.

(IVIG: intravenöz immünglobulin, TS: trombosit süspansiyonu, KIT: kemik iliği transplantasyonu, AKIY: ağır kombine immün yetmezlik, GVHD: graft versus host hastalığı, CMV: sitomegalovirüs)

5. TARTIŞMA

İlk kez 1937’de Alfred Wiskott tarafından tanımlanan, 1954’de Robert Aldrich tarafından X’e bağılı kalıtıldığı gösterilen ve daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile klinik, laboratuvar ve moleküler özellikleri aydınlatılan Wiskott Aldrich sendromu (WAS); WASp geninde meydana gelen mutasyonların neden olduğu, mikrotrombositopeni, egzema, tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterize; otoimmüitenin arttığı ve lenforetiküler neoplazi riski bulunan, X’e bağılı kalıtılan resesif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. WASp geninde meydana gelen mutasyonlar klasik WAS yanında, mikrotrombositopeni ile karşımıza çıkan ancak diğerklasik WAS fenotipine ait bulguları taşımayan daha hafif form; X’e bağılı geçişli trombositopeni (XLT) olarak ile kliniğe gelebilmektedir. Hastalığa neden olan WASp geninin tanımlanması; bu kompleks molekülün (WASp) hücre iskeleti, hareketi ve hücreler arası etkileşimdeki kritik rolünün anlaşılmasına yardımcı olmuş ve bu aşamadan sonra tanı ve tedavide önemli gelişmeler sağlanmıştır. WAS’ da erken tanı; etkin profilaksi, semptomatik ve küratif tedavi açısından oldukça önemlidir. WAS için tek küratif tedavi kemik iliğı, periferik kan ya da kord kanından yapılan hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. Son yıllarda erken tanı konulabilmesi, KİT öncesi uygun ve efektif hazırlık rejiminin verilip, transplantasyon sonrası bakımın iyileştirilmesi ile daha iyi sonuçlar alınmaya başlanılmıştır. WAS hastalığı için yeni tedavi yaklaşımlarından gen tedavisi ile son yıllarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların sağkalımlarının artması, hastalık seyrinin daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır.

Bu çalışmada hastanemizde Wiskott Aldrich sendromu ve X’e bağılı geçişli trombositopeni tanıları ile takip edilen hastalarının demografik, klinik, laboratuvar özelliklerini, hastalık seyri boyunca gelişebilecek komplikasyonlarını, tedavilerini ve bu tedavilerin (özellikle kemik iliğı transplantasyonu) başarısını, erken tanı ile klinik seyir arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda yer alan 23 hastanın tanı yaşının ortalama 41 ay olduğu, hastaların 2,5-172 ay arasında tanı alabildiğı görüldü. Pozitif aile öyküsü olanların tanı yaşı ortalaması ise 30,9 ay idi. Daha önce yapılmış olan geniş çaplı bir çalışmada WAS/XLT düşünölen hastaların; doğumdan 25 yaşa kadar tanı alabildiğı, ortalama tanı yaşının ise 21 ay olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre eğer

bilinen etkilenmiş aile bireyleri varsa, hastalar daha erken yaşta (ortalama 10 ay) tanı alabilir. XLT fenotipindeki hastalarda, genelde önce ITP düşünüldüğü için, doğru tanı gecikebilir [5]. Bizim hastalarımız değerlendirildiğinde daha geç yaşta tanı aldıkları görüldü. Daha önce yapılmış olan bu çalışma ile bizim çalışmamızdaki hastaların tanı yaşları arasındaki bu farklılığın ve şikayet başlama yaşı ile tanı yaşı arasında geçen sürenin uzunluğunun; hastaların sağlık hizmetlerinden yetersiz yararlanmasına, hasta ailelerinde bilincin tam olarak yerleşmemiş olmasına ve hekimler tarafından hastalığın tam olarak tanınmamasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızdaki pozitif aile hikayesi olan hastalarda da tanı yaşı ortalaması, literatüre göre daha fazladır; yine aile uyumsuzluğunun ve sağlık hizmetlerine ulaşamamanın bu duruma etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda yer alan bir XLT tanılı hastada da, hastalığın seyrine bağlı olarak bulguların hafif olması nedeni ile şikayetlerin geç yaşta başlaması, hastayı ve ailesini rahatsız edecek ciddiyette olmaması nedeni ile hastanın geç yaşta tanı aldığını düşünüyoruz. Sonuç olarak; primer immün yetmezlik hastalıkları açısından hekimler arasında ve toplumda farkındalığın artırılmasına ciddi gereksinim olduğu ortaya çıkmaktadır.

Hastaların klinik prezentasyonlarına bakıldığında ise; hastaların büyük çoğunluğunda sık enfeksiyon hikayesinin, kanama diyatezi bulgularının ve egzemanın olduğu saptandı. Klasik WAS triadı kanama diyatezi, egzema ve tekrarlayan pyojenik enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır [1, 2]; bizim hastalarımızın çoğunun başvuru şikayetleri de klasik triadı kapsıyordu. Ancak literatürdeki bilgilere göre klasik WAS triadı hastaların sadece % 30' unda görülür [5]. Çalışmamıza dahil olan hastaların ise yaklaşık olarak yarısında (%52,1) WAS triadı bulgularının üçü de mevcuttu. Aradaki bu farklılık; hastalarımızın hastaneye başvuru ve tanı yaşı geciktiğinden, hastalığa ait birçok bulgunun zamanla ortaya çıkması ile ilişkili olabilir. Geçirilen enfeksiyonlar incelendiğinde, hastalarda en sık ÜSYE' nin görüldüğü, pnömoninin ikinci sıklıkta yer aldığı, diğer enfeksiyonların ise bronşiolit, ishal, İYE, sepsis, menenjit, ciltte herpes enfeksiyonu, septik artrit, osteomyelit, gingivitis, candida özefajiti, ciltte ve anal abseler olduğu belirlendi. ÜSYE içinde en sık tekrarlayan akut otitis media gözlenmiştir. Literatürde WAS tanısı olan hastaların çalışmamızda olduğu gibi benzer enfeksiyonlar ile prezente oldukları; özellikle mukopürülan akıntının eşlik ettiği otitis media ve sinopulmoner enfeksiyonların sık görüldüğü bildirilmektedir [5]. Pneumocystis

carinii (jiroveci) pnömonisi (PCP) daha önce yapılmış çalışmalarda bildirilmişken; çalışmamıza dahil edilen hiçbir hastamızda saptanmamıştır. Erken tanı alan olgularda profilaktik antibiyotik tedavisi ile hastaların korunabilmesi söz konusudur. Mantar enfeksiyonu literatür ile uyumlu olarak; antibiyotik kullanımı sonrasında gelişmiştir [5] . Yapılmış geniş çaplı çalışmalarda; XLT fenotipindeki hastalarda ağır ve sık enfeksiyon hikayesi genelde yoktur [25, 27] . Bizim çalışmamızda yer alan XLT tanılı hastamızın da geç yaşlarda başlayan ve hafif seyreden ÜSYE bulguları ve bronşiolit dışında enfeksiyon hikayesinin olmaması önceki bilgilerle uyumludur.

Hastalarımızda kanama diyatezi bulgularından peteşi ve ekimoz en sık, epistaksis ve kanlı ishal ikinci en sık görülen bulgulardı. Bilinmektedir ki; WAS/XLT tanılı hastalarda persistan trombositopeniye bağlı kanama eğilimi; sıklıkla ilk semptom olabilir ya da XLT' li hastalarda tek semptom olabilir. Retrospektif bir çalışmada; WAS' lı hastalarda en sık peteşi ve/veya purpura, ikinci ve üçüncü sıklıkta hematemez-melena ve epistaksis gözlenmiştir [5] . Bu bilgiler, çalışmamıza dahil edilen hastaların bulguları ile benzerlik göstermektedir. Diğer bir çalışmada ise XLT tanılı hastalarda, WAS tanılı hastalarda görüldüğü kadar sık olmasa da ciddi kanama epizodları bildirilmiştir [25] . Bizim hastamızda da peteşi ve ekimoz bulgularının olduğu görüldü. Daha önce yapılmış olan araştırmalar ve bizim çalışmamızdan elde edilen bilgiler, erken dönemde ilk ortaya çıkan semptom olması nedeni ile kanama diyatezi bulgularının hekimler için uyarıcı olması gerektiğini göstermektedir. Başvuran hastalarda peteşi, burun kanaması, sünnet ve diş çekimi sırasında kanama hikayesi tanısal açıdan erken bir ipucu olabilir.

Ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda primer immün yetmezlik hastalıklarının sık olduğu bilinmektedir. Ancak WAS/XLT; X'e bağlı kalıtılan resesif bir hastalık olduğundan hastanın anne ve babası arasında akrabalık olup/olmamasından çok; pozitif aile hikayesinin (etkilenmiş erkek kardeş, dayı, erkek kuzen varlığı) daha belirleyici olacağı düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda hastaların çoğunda pozitif aile öyküsü vardı. Bu nedenle özellikle ailede benzer şekilde etkilenen erkek bireyler olması hastalık açısından şüphe uyandırmalıdır.

Hastalarımızın bir kısmında tanı anında büyüme geriliği mevcuttu. Bu durum sık geçirilen enfeksiyonlar ve kanama epizodları ile açıklanabilir. Literatürden elde edilen bilgilere göre, erken KİT yapılması, hastalarda büyüme hızının normale

dönmesini sağlarken; kronik GVHD gelişmesi büyümeyi olumsuz etkilemektedir [181]. Çalışmamızdaki GVHD gelişen hastalarımızda büyüme geriliği saptanmamıştır. İki hastada başlangıçta olan büyüme geriliğinin KİT sonrası düzelmesi, KİT tedavisi ile kür sağlanması sonucu büyümenin hızlandığını göstermektedir. KİT yapılan iki hastamıza da erken yaşta (5 yaşından önce) KİT yapıldığını görmekteyiz. Bu durumda erken tanı ve tedavinin büyüme üzerine olumlu etkileri olduğu aşıkardır. WAS tanısı konulduktan sonra hızlı bir şekilde donör taraması başlatılmalı ve en kısa zamanda tedavi uygulanmalıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde, daha önce literatürde bildirilen olgularda olduğu gibi, tanı anında tamamının trombositopenisinin ve MPV düşüklüğünün olduğu saptanmıştır. Hem WAS hem de XLT olgularında, mutasyon ve klinik fenotipten bağımsız olarak tanı anında en karakteristik bulgu, dirençli trombositopeni ve küçük plateletlerdir (ortalama trombosit volümü azalmıştır; normalin yarısı kadardır) [5, 25] . Bu nedenle kanama diyatezi, sık enfeksiyon hikayesi olan ya da aile öyküsü olan hastalarda basit bir tam kan sayımı ve periferik yaymanın tanı koymada ve tedaviyi belirlemede çok önemli olduğunu düşünmekteyiz.

İzlemde hastaların yaklaşık yarısında aneminin, sadece bir hastada lenfopeninin, bir hastada ise nötropeninin geliştiği görüldü. Anemi kronik hastalığa, kanama diyatezinin neden olduğu kayba ya da otoimmün bir sürece (hemolitik) bağlı olabilir; nötropeni ise otoimmün bir manifestasyondur. WAS' lı hastalarda total lenfosit sayısında progresif düşme gözlenir; 6-8 yaş civarında lenfopeni belirgin hale gelir [10, 64] . Bizim çalışmamızda ise önceki çalışmalar ile uyumlu olarak bir hastada 6 yaş civarında lenfopeni saptandı. Hastalarımızın çoğunda ise lenfopeni saptanmamıştır. Literatür ile uyumlu olarak hastaların yaklaşık yarısında (%47,8) immünglobulin M değerleri yaşa göre düşük, bir kısmında da (%30,4) immünglobulin E değerleri yaşa göre yüksekti; KİA yapılan olguların büyük çoğunluğunda megakaryosit sayısı normaldi, hastaların bir kısmının izohemaglutininin titreleri ve blastik transformasyon yanıtı düşüktü [3, 5, 8] . Literatürdeki bilgiler ile uyumsuz olarak, bakılan 8 hastanın polisakkarit aşı yanıtı normaldi. Ancak 14 hastaya 2 yaşın altında olduğu, bir hastaya IVIG aldığı için izohemaglutininin titresi, polisakkarit aşı

yanıtı bakılamamıştır. Bu durumun çalışma sonuçlarını etkilemiş olabileceğini düşünürüz.

Bazı hastalarımızda klinik ve laboratuvar otoimmün bulgu geliştiği; en sık hemolitik aneminin görüldüğü; diğer bulguların otoimmün nötropeni, henoch-schönlein purpurası, vaskülit, demiyelinizan polinöropati olduğu görüldü. Hastaların %34,7' sinde otoimmün bulgu gelişti; %13' ünde hemolitik anemi, %13' ünde anti-nükleer antikor pozitifliği, bir hastada otoimmün nötropeni, bir hastada henoch-schönlein purpurası, bir hastada vaskülit, bir hastada ise demiyelinizan polinöropati saptandı. 1994' de Sullivan ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada hastaların %40' ında otoimmün bulgu geliştiği, en sık hemolitik aneminin görüldüğü bildirilmiştir [5] . Dupuis Girod ve arkadaşlarının 2003' te yayınladığı bir araştırmada ise otoimmün bulgu gelişme insidansı %72 olarak saptanmış; hastaların %36' sında hemolitik anemi, %29' unda artrit, %25' inde nötropeni, %29' unda vaskülit, %9' unda inflamatuvar barsak hastalığı görülmüştür [64]. Literatürde daha önce yapılmış çalışmalardaki bu bulgular ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında; otoimmün bulgu gelişme insidansının Sullivan ve arkadaşlarının araştırması ile benzerlik gösterdiği görülmektedir. Dupuis Girod ve arkadaşlarının çalışmasında hastalarda daha fazla otoimmün bulgu görülmesi, uzun izlem süresine bağlanabilir. Önceki çalışmalarla benzer olarak bizim çalışmamızda da en sık hemolitik anemi görülmüştür. Görülen diğer otoimmün bulgular literatür ile benzerlik göstermektedir. XLT tanısı olan hastalarda otoimmün hastalıkların görülme sıklığı, klasik WAS' ı olan hastalara göre daha azdır. Yapılan retrospektif bir çalışmada; 173 XLT' si olan hastanın 21' inde (12.1) otoimmün bulgular görülmüştür [25] . Bizim XLT tanılı hastamızda da ANA pozitifliği dışında klinik ya da laboratuvar otoimmün bulgu gelişmedi. Daha önce yapılan bir çalışmada KİT yapılmış hastalarda %13,9 oranında otoimmün bulgu geliştiği ve bu hastalarda KİT öncesi de otoimmün bulguların olduğu bildirilmiştir [178] . Bizim çalışmamızda KİT yapılan hastalarımızdan otoimmün bulgu gelişen hastamız olmadı. Bu nedenle KİT yapılmış hastaların izleminde gelişebilecek otoimmün manifestasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır. Literatürde özellikle adolesan ve erişkin yaşta malignite gelişen WAS tanılı hastalar olmasına rağmen çalışma süresince malignite gelişen hastamız olmadı [7] . İlerleyen yaşlarda malignite görülme riski arttığından; çalışmamızda yer alan hastalarda malignite gelişmemesi

kısa izlem süresine ve hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Hastaların daha uzun süre izlendiği bir çalışma bu konuda yarar sağlayabilir. Hastaların yaşam süresinin uzamasıyla beraber uzun dönem komplikasyonlar, otoimmünite ve malignite gelişimi daha çok rastlanılır hale gelmiştir. WAS/XLT tanısı olan hastalar izlenirken, otoimmün komplikasyonlar ve malignite riski açısından dikkatle izlenmelidir. Mümkünse en erken zamanda KİT yapılarak, bu bulguların gelişmesi önlenmelidir.

Çalışma süresince hastaların yaklaşık yarısında hastalığa bağlı komplikasyonların geliştiği; en sık majör GİS kanaması görüldüğü (%26); kronik akciğer bulguları gelişmesi, işitme kaybı ve İK kanama (%4,3) gibi komplikasyonların daha az sıklıkta görüldüğü saptandı. Bu bulgular daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir ki; WAS tanılı hastaların %84'ünde kanamayı destekleyen klinik manifestasyonlar görülmektedir ve hastaların %30'unda hayatı tehdit eden gastrointestinal, intrakranial kanama, %2'inde intrakranial kanama saptanmıştır [176]. Hastalarda erken tanı ve KİT tedavisi ile yaşamı tehdit eden komplikasyonların önlenebileceği bilinmektedir.

Yapılan moleküler çalışmalar sonucunda 13 hastada WASp geninde mutasyon gösterilmiştir. İki hastanın moleküler çalışması devam etmektedir; diğer hastaların moleküler çalışması yapılamamıştır. Beş hastanın ise annesinin taşıyıcı olduğu saptanmıştır. Saptanan mutasyonların hepsi farklıdır. Belirlenen üç mutasyonun, 2. ekzonda yer aldığı; ancak ekzon üzerindeki lokalizasyonlarının ve klinik etkilerinin farklı olduğu görülmektedir. Diğer mutasyonlar farklı ekzon ve intronlarda lokalizedir. Hastalarımızda saptanan mutasyonların hepsi WAS kliniği ile sonuçlanmıştır. Genellikle WASp ekspresyonunu azaltan mutasyonlar XLT kliniğine; WASp ekspresyonunu ortadan kaldıran ya da kesik bir protein üretimi ile sonuçlanan mutasyonlar WAS kliniğine yol açar. Yapılan bir çalışmaya göre WASp yokluğu ile sonuçlanan mutasyonlar genelde delesyon/insersiyonlar, nonsense ve splice bölge mutasyonları olmaktadır. Bu çalışmadaki hastalarda en sık missense mutasyon saptanmıştır. Missense mutasyonlar genelde ekzon 1, 2, 3 ve 4' te lokalize olmaktadır. İkinci en sık WASp mutasyonu ise splice bölge mutasyonudur ve genelde intron 6-11' de gerçekleşir [27]. Mutasyon ile klinik bulgular arasında bağlantı kurmayı sağlayacak yeterli hasta sayısının olmaması nedeni ile, çalışmamızda anlamlı bir genotip fenotip ilişkisi kurulamamıştır. Ancak moleküler çalışması yapılmış, mutasyonu bilinen

hastaların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve izlemleri çalışmamızda ayrıntılı olarak anlatılmıştır; çalışmanın hasta popülasyonu genişletilerek daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun IVIG tedavisi, antibiyotik profilaksisi ve gerekli durumlarda TS tedavisi aldığı görüldü. Sadece bir hastaya splenektomi yapıldı. Çalışmamızda 9 hastaya (%39,1) tam uyumlu akrabalarından periferik kök hücre nakli yapıldı. Hastaların 5'inin (%55,6) KİT sonrası herhangi bir problemi olmadı, ancak 2 hastada (%22,2) kronik GVHD gelişti ve bir hasta (%11,1) sepsis nedeni ile eksitus oldu. Hastaların %77,8' i yaşamaktadır. Bir hasta ise takiplere gelmediği için son durumu hakkında bilgi edilemedi. Hastalarımıza ortalama KİT yapılma yaşı 50,1 aydır. 2 yaşından önce 3 hastaya (%33,3), 2-5 yaş arasında 3 hastaya (%33,3), 3 hastaya (%33,3) 5 yaşından sonra KİT yapılmıştır. Yapılan geniş çaplı bir araştırmada, Avrupa ve Amerika' da 12 merkezde, WAS tanısı almış 194 hastaya kök hücre transplantasyonu (kemik iliği, kord kanı, periferik kan kök hücre) yapılmış ve sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalar ortalama 76,8 ay takip edilmiş ve 159' unun (%82) yaşadığı görülmüştür. Tam uyumlu akraba donörden KİT yapılan, KİT öncesinde otoimmün bulgu ya da malignite gelişmemiş, 2 yaşın altındaki hastalarda transplantın daha başarılı olduğu saptanmıştır. Çalışmadaki hastaların %61,3' üne 2 yaşından önce, 22,2' sine 2-5 yaş arası, %16,5' ine 5 yaşından sonra KİT yapılmıştır. Hastaların %45,9 'unda komplikasyon gelişmiş ve genelde ilk bir yılda ortaya çıkmıştır. Hastaların %7' sinde GVHD, %13,9' unda başta sitopeniler olmak üzere otoimmün komplikasyonlar, %2,5' unda malignite gelişmiştir. Tam uyumlu akraba donörden yapılan kök hücre transplantasyonu sonrası, komplikasyonlar daha az görülmüştür [178]. Literatürde yapılmış olan çalışma ile bizim çalışmamızdaki sağkalım oranı benzerlik göstermektedir. Hastalarda daha az komplikasyon gelişmiş olmasını, malignite gelişmemesini kısa izlem süresine bağlayabiliriz. Ancak bizim çalışmamızda KİT yaşının, literatüre göre daha geç olduğunu görmekteyiz. WAS' da hematopoetik kök hücre nakli tek küratif tedavi seçeneğidir. Ne kadar erken yaşta yapılırsa, kür şansı o kadar fazladır [174, 176] . Bu nedenle WAS tanısı alan hastalarda olabildiğince hızlı donör taraması başlatılmalı ve en kısa zamanda hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmalıdır. Küratif tedavi uygulanana kadar tekrarlayan ve ağır enfeksiyon riskine karşı IVIG ve profilaktik antibiyotik tedavisi verilebilir.

Splenektominin trombosit sayısı üzerine olumlu etkileri olduğunu, kanama ile ilgili komplikasyonları azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Özellikle XLT hastalarında splenektomi uygun bir tedavi seçeneği olabilir [25]. Bizim bir hastamıza splenektomi yapılmış; ancak hasta septik şok nedeni ile kaybedilmiştir. Splenektomi sonrası kapsüllü bakterilerin neden olduğu bakteriyemi açısından dikkatli olunmalı; mutlaka düzenli aşılar yaptırılmalı ve profilaksi alınmalıdır.

Literatürde gen tedavisi ile ilgili çalışmalar bulunmakta ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Uygun donörü olmayan hastalarda gen tedavisi iyi bir seçenek olabilir. Almanya’da iki hasta ile yapılan bir çalışmada, retroviral vektörler kullanılarak gen tedavisi uygulanmış; hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının (WASp ekspresyonunun gerçekleşmesi, immün hücre fonksiyonlarının normale dönmesi, enfeksiyon ve otoimmünite sıklığında azalma, bir hastada egzemanın düzelmesi) iyileştiği gözlenmiştir. Ancak transfer edilen gen integrasyonlarının protoonkogenlere yakın olması nedeni ile bir hastada akut T hücreli lösemi geliştiği bildirilmiştir [179]. Başka bir çalışmada ise 3 hastada gen tedavisi lentiviral vektörler aracılığı ile yapılmış; hücrelerde WASp ekspresyonu sağlanmış, trombosit sayıları, immün fonksiyonları ve klinik izlemlerinde iyileşme gözlenmiştir. Lentiviral vektörlerin integrasyonunun onkogenlerin yakınına olmaması da tedavinin artılarındanadır. 20-32 aylık izlemlerde malignite gelişmemesi sevindiricidir; ancak uzun dönem klinik izlem tedavinin güvenilirliğini destekleyecektir [180].

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Kasım 1989 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji Bölümü' nde, Wiskott-Aldrich sendromu ve X' e bağlı geçişli trombositopeni tanılarıyla izlenen hastaların demografik özellikleri, klinik seyirleri, laboratuvar bulguları, tedavileri ve prognozları incelenerek hastalık tanısında, tedavisinde ve uzun dönem komplikasyonların yönetiminde belirli bir algoritma elde edilmeye çalışılmıştır.

1. Klasik WAS triadı; kanama diyatezi bulguları, sık enfeksiyon hikayesi ve egzema olarak tanımlanmaktadır. Hastalarımızın yaklaşık yarısında WAS triadının saptandığı göz önüne alınarak; bu bulgular ile kliniğe başvuran erkek hastalarda WAS/XLT tanısı mutlaka akla gelmelidir. Hastalarımızın tanı yaşı literatüre göre geçtir; bu nedenle primer immün yetmezlik hastalıkları açısından hekimler arasında ve toplumda farkındalığın artırılmasına ciddi gereksinim vardır.
2. Hemoraji hikayesi olan bir hastada trombositopeni ve mikroplatelet varlığı WAS için önemli bir ipucudur.
3. Yaşam sürelerinin uzamasıyla, WAS/XLT hastalarında uzun dönemde bazı komplikasyonlar gelişebilir. Otoimmün bulgular ve malignensi gelişimi açısından dikkatli olunmalı, düzenli kontrollerle hastalar bu açılardan takip edilmelidir. Çalışmamızda WAS tanılı hastalarda en sık gelişen komplikasyon hemolitik anemidir (%13); bu nedenle hastalar düzenli tam kan sayımı ile izlenmelidir. Diğer gelişen komplikasyonlar olan otoimmün nütropeni, vaskülit ve demiyelinizan polinöropati açısından dikkatli olunmalıdır. Eğer otoimmün bir manifestasyon ya da malignite geliştirse; en etkin tedavinin KİT olacağı akılda tutularak, hastaya uygun tedaviler verilmelidir.
4. Dikkat çekici bir bulgu olarak WAS' lı hastalarda izlemde malignite gözlenmemiştir. Bu da hastalarımızda malignensi gelişiminin daha az sıklıkla olduğuna işaret ediyor; ancak yaş arttıkça risk arttığından hastalar bu açıdan izlenmelidir.
5. 13 hastada yapılan moleküler analiz belirgin bir fenotip genotip ilişkisini yansıtmamaktadır.

6. Erken tanı konulması için farkındalık çalışmalarına ağırlık verilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.
7. WAS' ta klasik olarak X' e bağlı geçiş olması nedeni ile aile öyküsünün, akrabalık öyküsünden daha öncelik taşıdığı bu hasta grubunda da vurgulanmaktadır.
8. WAS tanısı konulduğunda HLA tiplendirmesi en erken dönemde yapılarak, KİT planlanması kısa süre içinde gündeme alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wiskott A. Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? *Monatsschr Kinderheilkd* 1937; 68: 212-216.
2. Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics* 1954; 13(2): 133-139.
3. Ochs HD, Rosen FS. The Wiskott-Aldrich Syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM editors. *Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach*. 1st ed. Oxford, Oxford University Press; 1999: 292-305.
4. Kildeberg P. The Aldrich syndrome. Report of a case and discussion of pathogenesis. *Pediatrics* 1961; 27: 362-369.
5. Sullivan KE, Mullen CA, Bleese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott Aldrich Syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 876-885.
6. Cotelingam JD, Witebsky FG, Hsu SM, Blaese RM, Jaffe ES. Malignant lymphoma in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Cancer Invest* 1985; 3(6): 515-522.
7. ten Bessel RW, Stadlan EM, Krivit W. The development of malignancy in the course of the Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1966; 68(5): 761-767.
8. Cooper MD, Chae HP, Lawman JT, Krivit W, Good RA. Wiskott Aldrich Syndrome. An immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity. *Am J Med* 1968; 44: 499-513.
9. Blaese RM, Strober W, Brown RS, Waldmann TA. The Wiskott-Aldrich syndrome. A disorder with a possible defect in antigen processing or recognition. *Lancet* 1968; 1(7551): 1056-1061.
10. Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgwood RJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes, and platelets. *Blood* 1980; 55(2): 243-252.

11. Gallego MD, Santamaria M, Pena J, Molina IJ. Defective actin reorganization and polymerization of Wiskott-Aldrich T cells in response to CD3-mediated stimulation. *Blood* 1997; 90(8): 3089-3097.
12. Molina IJ, Sancho J, Terhorst C, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. T cells of patients with the Wiskott-Aldrich syndrome have a restricted defect in proliferative responses. *J Immunol* 1993; 151(8): 4383-4390.
13. Andreu N, Aran JM, Fillat C. Novel membrane cell projection defects in Wiskott-Aldrich syndrome B cells. *Int J Mol Med* 2007; 20(4): 445-450.
14. Park JY, Shcherbina A, Rosen FS, Prodeus AP, Remold-O'Donnell E. Phenotypic perturbation of B cells in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol* 2005; 139(2): 297-305.
15. Westerberg L, Larsson M, Hardy SJ, Fernandez C, Thrasher AJ, Severinson E. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency leads to reduced B-cell adhesion, migration, and homing and a delayed humoral immune response. *Blood* 2005; 105(3): 1144-1152.
16. Gismondi A, Cifaldi L, Mazza C, et al. Impaired natural and CD16-mediated NK cell cytotoxicity in patients with WAS and XLT: ability of IL-2 to correct NK cell functional defect. *Blood* 2004; 104(2): 436-443.
17. Orange JS, Ramesh N, Remold-O'Donnell E, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunologic synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(17): 11351-11356.
18. Huntley CC, Dees SC. Eczema associated with thrombocytopenic purpura and purulent otitis media; report of five fatal cases. *Pediatrics* 1957; 19(3): 351-361.
19. Berglund G, Finnstrom O, Johansson SG, Moller KL. Wiskott-Aldrich syndrome. A study of 6 cases with determination of the immunoglobulins A, D, G, M and ND. *Acta Paediatr Scand* 1968; 57(2): 89-97.

20. Grottum KA, Hovig T, Holmsen H, Abrahamsen AF, Jeremic M, Seip M. Wiskott-Aldrich syndrome: qualitative platelet defects and short platelet survival. *Br J Haematol* 1969; 17(4): 373-388.
21. Kuramoto A, Steiner M, Baldini MG. Lack of platelet response to stimulation in the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 1970; 282(9): 475-479.
22. Semple JW, Siminovitch KA, Mody M, et al. Flow cytometric analysis of platelets from children with the Wiskott-Aldrich syndrome reveals defects in platelet development, activation and structure. *Br J Haematol* 1997; 97(4): 747-754.
23. Kwan SP, Lehner T, Hagemann T, et al. Localization of the gene for the Wiskott-Aldrich syndrome between two flanking markers, TIMP and DXS255, on Xp11.22-Xp11.3. *Genomics* 1991; 10(1): 29-33.
24. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994; 78(4): 635-644.
25. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood* 2010; 115(16): 3231-3238.
26. Zhu Q, Watanabe C, Liu T, et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene mutations, protein expression, and phenotype. *Blood* 1997; 90(7): 2680-2689.
27. Jin Y, Mazza C, Christie JR, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104(13): 4010-4019.
28. Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004; 103(2): 456-464.
29. Greer WL, Kwong PC, Peacocke M, Ip P, Rubin LA, Siminovitch KA. X-chromosome inactivation in the Wiskott-Aldrich syndrome: a marker for detection of the carrier state and identification of cell lineages expressing the gene defect. *Genomics* 1989; 4(1): 60-67.

30. Wengler G, Gorlin JB, Williamson JM, Rosen FS, Bing DH. Nonrandom inactivation of the X chromosome in early lineage hematopoietic cells in carriers of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 1995; 85(9): 2471-2477.
31. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994; 79(5): 922.
32. Villa A, Notarangelo L, Macchi P, et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 1995; 9(4): 414-417.
33. Zhu Q, Zhang M, Blaese RM, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene. *Blood* 1995; 86(10): 3797-3804.
34. Orange JS, Stone KD, Turvey SE, Krzewski K. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2361-2385.
35. Park JY, Kob M, Prodeus AP, Rosen FS, Shcherbina A, Remold-O'Donnell E. Early deficit of lymphocytes in Wiskott-Aldrich syndrome: possible role of WASP in human lymphocyte maturation. *Clin Exp Immunol* 2004; 136(1): 104-110.
36. Rawlings SL, Crooks GM, Bockstoce D, Barsky LW, Parkman R, Weinberg KI. Spontaneous apoptosis in lymphocytes from patients with Wiskott-Aldrich syndrome: correlation of accelerated cell death and attenuated bcl-2 expression. *Blood* 1999; 94(11): 3872-3882.
37. Rengan R, Ochs HD, Sweet LI, et al. Actin cytoskeletal function is spared, but apoptosis is increased, in WAS patient hematopoietic cells. *Blood* 2000; 95(4): 1283-1292.
38. Westerberg LS, de la Fuente MA, Wermeling F, et al. WASP confers selective advantage for specific hematopoietic cell populations and serves a unique role in marginal zone B-cell homeostasis and function. *Blood* 2008; 112(10): 4139-4147.

39. Meyer-Bahlburg A, Becker-Herman S, Humblet-Baron S, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency in B cells results in impaired peripheral homeostasis. *Blood* 2008; 112(10): 4158-4169.
40. Adriani M, Aoki J, Horai R, et al. Impaired in vitro regulatory T cell function associated with Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Immunol* 2007; 124(1): 41-48.
41. Marangoni F, Trifari S, Scaramuzza S, et al. WASP regulates suppressor activity of human and murine CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) natural regulatory T cells. *J Exp Med* 2007; 204(2): 369-380.
42. Tsuboi S, Meerloo J. Wiskott-Aldrich syndrome protein is a key regulator of the phagocytic cup formation in macrophages. *J Biol Chem* 2007; 282(47): 34194–34203.
43. Leverrier Y, Lorenzi R, Blundell MP, et al. Cutting edge: the Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for efficient phagocytosis of apoptotic cells. *J Immunol* 2001; 166(8): 4831-4834.
44. Lorenzi R, Brickell PM, Katz DR, Kinnon C, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich syndrome protein is necessary for efficient IgG-mediated phagocytosis. *Blood* 2000; 95(9): 2943-2946.
45. Badolato R, Sozzani S, Malacarne F, et al. Monocytes from Wiskott-Aldrich patients display reduced chemotaxis and lack of cell polarization in response to monocyte chemoattractant protein-1 and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. *J Immunol* 1998; 161(2): 1026-1033.
46. Dovas A, Gevrey JC, Grossi A, Park H, Abou-Kheir W, Cox D. Regulation of podosome dynamics by WASp phosphorylation: implication in matrix degradation and chemotaxis in macrophages. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 21): 3873-3882.
47. Linder S, Nelson D, Weiss M, Aepfelbacher M. Wiskott-Aldrich syndrome protein regulates podosomes in primary human macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(17): 9648-9653.

48. Burns S, Cory GO, Vainchenker W, Thrasher AJ. Mechanisms of WASp-mediated hematologic and immunologic disease. *Blood* 2004; 104(12): 3454-3462.
49. Calle Y, Jones GE, Jagger C, et al. WASp deficiency in mice results in failure to form osteoclast sealing zones and defects in bone resorption. *Blood* 2004; 103(9): 3552-3561.
50. Bouma G, Burns S, Thrasher AJ. Impaired T-cell priming in vivo resulting from dysfunction of WASp-deficient dendritic cells. *Blood* 2007; 110(13): 4278-4284.
51. Notarangelo LD, Mazza C, Giliani S, et al. Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. *Blood* 2002; 99: 2268-2269.
52. Haddad E, Cramer E, Riviere C, et al. The thrombocytopenia of Wiskott Aldrich syndrome is not related to a defect in proplatelet formation. *Blood* 1999; 94(2): 509-518.
53. Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child* 1996; 75(5): 436-439.
54. Baldini MG. Nature of the platelet defect in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1972; 201: 437-444.
55. Mahlaoui N, Pellier I, Mignot C, et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 2013; 121(9): 1510-1516.
56. Kajiwara M, Nonoyama S, Eguchi M, et al. WASP is involved in proliferation and differentiation of human haemopoietic progenitors in vitro. *Br J Haematol* 1999; 107(2): 254-262.
57. Tsuboi S, Nonoyama S, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome protein is involved in alphaIIb beta3-mediated cell adhesion. *EMBO Rep* 2006; 7(5): 506-511.

58. Shcherbina A, Cooley J, Lutskiy MI, Benarafa C, Gilbert GE, Remold-O'Donnell E. WASP plays a novel role in regulating platelet responses dependent on alphaIIb beta3 integrin outside-in signalling. *Br J Haematol* 2010; 148(3): 416-427.
59. Fearon ER, Kohn DB, Winkelstein JA, Vogelstein B, Blaese RM. Carrier detection in the Wiskott Aldrich syndrome. *Blood* 1988; 72(5): 1735-1739.
60. Lutskiy MI, Sasahara Y, Kenney DM, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. Wiskott-Aldrich syndrome in a female. *Blood* 2002; 100(8): 2763-2768.
61. Inoue H, Kurosawa H, Nonoyama S, et al. X-linked thrombocytopenia in a girl. *Br J Haematol* 2002; 118(4): 1163-1165.
62. Notarangelo LD, Parolini O, Porta F, et al. Analysis of X-chromosome inactivation and presumptive expression of the Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) gene in hematopoietic cell lineages of a thrombocytopenic carrier female of WAS. *Hum Genet* 1991; 88(2): 237-241.
63. Thrasher AJ, Jones GE, Kinnon C, Brickell PM, Katz DR. Is Wiskott-Aldrich syndrome a cell trafficking disorder? *Immunol Today* 1998; 19(12): 537-539.
64. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003; 111: e622-627.
65. McCluggage WG, Armstrong DJ, Maxwell RJ, Ellis PK, McCluskey DR. Systemic vasculitis and aneurysm formation in the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Clin Pathol* 1999; 52(5): 390-392.
66. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008; 111(1): 439-445.
67. Lutskiy MI, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. Genotype-phenotype linkage in the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Immunol* 2005; 175(2): 1329-1336.

68. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, Rich E, Immunologic Disorders in Infants and Children. 5th ed. 2004, Philadelphia: Elsevier Saunders.
69. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet* 2001; 27(3): 313–317.
70. Moulding DA, Blundell MP, Spiller DG, et al. Unregulated actin polymerization by WASp causes defects of mitosis and cytokinesis in X-linked neutropenia. *J Exp Med* 2007; 204(9): 2213-2224.
71. Snover DC, Frizzera G, Spector BD, Perry GS 3rd, Kersey JH. Wiskott-Aldrich syndrome: histopathologic findings in the lymph nodes and spleens of 15 patients. *Hum Pathol* 1981; 12(9): 821-831.
72. Vermi W, Blanzuoli L, Kraus MD, et al. The spleen in the Wiskott-Aldrich syndrome: histopathologic abnormalities of the white pulp correlate with the clinical phenotype of the disease. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(2): 182-191.
73. Kirchhausen T, Rosen FS. Disease mechanism: Unravelling Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Biol* 1996; 6: 676-678.
74. Ancliff PJ, Blundell MP, Cory GO, et al. Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. *Blood* 2006; 108(7): 2182-2189.
75. Beel K, Cotter MM, Blatny J, et al. A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene. *Br J Haematol* 2009; 144(1): 120–126.
76. Snapper SB, Rosen FS. The Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): Roles in signaling and cytoskeletal organization. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 905–929.
77. Miki H, Miura K, Takenawa T. N-WASP, a novel actin-depolymerizing protein, regulates the cortical cytoskeletal rearrangement in a PIP2-dependent manner downstream of tyrosine kinases. *EMBO J* 1996; 15: 5326–5335.

78. Miki H, Sasaki T, Takai Y, Takenawa T. Induction of filopodium formation by a WASP-related actin-depolymerizing protein N-WASP. *Nature* 1998; 391: 93–96.
79. Suetsugu S, Miki H, Takenawa T. Identification of two human WAVE/SCAR homologues as general actin regulatory molecules which associate with the Arp2/3 complex. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 296–302.
80. Parolini O, Berardelli S, Riedl E, et al. Expression of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP) gene during hematopoietic differentiation. *Blood* 1997; 90: 70–75.
81. Stewart DM, Treiber-Held S, Kurman CC, Facchetti F, Notarangelo LD, Nelson DL. Studies of the expression of the Wiskott-Aldrich syndrome protein. *J Clin Invest* 1996; 97: 2627–2634.
82. Cianferoni A, Massaad M, Feske S, et al. Defective nuclear translocation of nuclear factor of activated T cells and extracellular signal-regulated kinase underlies deficient IL-2 gene expression in Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(6): 1364-1371.
83. Silvin C, Belisle B, Abo A. A role for Wiskott-Aldrich syndrome protein in T-cell receptor-mediated transcriptional activation independent of actin polymerization. *J Biol Chem* 2001; 276(24): 21450-21457.
84. Cannon JL, Burkhardt JK. Differential roles for Wiskott-Aldrich syndrome protein in immune synapse formation and IL-2 production. *J Immunol* 2004; 173(3): 1658-1662.
85. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1285: 26-43.
86. Chou HC, Antón IM, Holt MR, et al. WIP regulates the stability and localization of WASP to podosomes in migrating dendritic cells. *Curr Biol* 2006; 16(23): 2337-2344.
87. de la Fuente MA, Sasahara Y, Calamito M, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2007; 104(3): 926–931.

88. Lim RP, Misra A, Wu Z, Thanabalu T. Analysis of conformational changes in WASP using a split YFP. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362(4): 1085–1089.
89. Tsuboi S. Requirement for a complex of Wiskott- Aldrich syndrome protein (WASP) with WASP interacting protein in podosome formation in macrophages. *J Immunol* 2007; 178(5): 2987–2995.
90. Ho HY, Rohatgi R, Lebensohn AM, et al. Toca-1 mediates Cdc42-dependent actin nucleation by activating the N-WASP-WIP complex. *Cell* 2004; 118(2): 203–216.
91. Luthi JN, Gandhi MJ, Drachman JG. X-linked thrombocytopenia caused by a mutation in the Wiskott- Aldrich syndrome (WAS) gene that disrupts interaction with the WAS protein (WASP)-interacting protein (WIP). *Exp Hematol* 2003; 31(2): 150–158.
92. Stewart DM, Tian L, Nelson DL. Mutations that cause the Wiskott-Aldrich syndrome impair the interaction of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP) with WASP interacting protein. *J Immunol* 1999; 162(8): 5019–5024.
93. Massaad MJ, Ramesh N, Le Bras S, et al. A peptide derived from the Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) protein-interacting protein (WIP) restores WAS protein level and actin cytoskeleton reorganization in lymphocytes from patients with WAS mutations that disrupt WIP binding. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 127: 998–1005.
94. Kim AS, Kakalis LT, Abdul-Manan N, Liu GA, Rosen MK. Autoinhibition and activation mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome protein. *Nature* 2000; 404: 151–158.
95. Rohatgi R, Ma L, Miki H, et al. The interaction between N-WASP and the Arp2/3 complex links Cdc42-dependent signals to actin assembly. *Cell* 1999; 97(2): 221–231.
96. Martinez-Quiles N, Rohatgi R, Antón IM, et al. WIP regulates N-WASP-mediated actin polymerization and filopodium formation. *Nat Cell Biol* 2001; 3(5): 484–491.

97. Symons M, Derry JM, Karlak B, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein, a novel effector for the GTPase CDC42Hs, is implicated in actin polymerization. *Cell* 1996; 84(5): 723–734.
98. Hemsath L, Dvorsky R, Fiegen D, Carlier MF, Ahmadian MR. An electrostatic steering mechanism of Cdc42 recognition by Wiskott-Aldrich syndrome proteins. *Mol Cell* 2005; 20(2): 313–324.
99. Higgs HN, Pollard TD. Activation by Cdc42 and PIP(2) of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp) stimulates actin nucleation by Arp 2/3 complex. *J Cell Biol* 2000; 150(6): 1311–1320.
100. Prehoda KE, Scott JA, Mullins RD, Lim WA. Integration of multiple signals through cooperative regulation of the N-WASP-Arp2/3 complex. *Science* 2000; 290: 801–806.
101. Rohatgi R, Ho HY, Kirschner MW. Mechanism of N-WASP activation by CDC42 and phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate. *J Cell Biol* 2000; 150(6): 1299–1310.
102. Guinamard R, Aspenström P, Fougereau M, Chavrier P, Guillemot JC. Tyrosine phosphorylation of the Wiskott-Aldrich syndrome protein by Lyn and Btk is regulated by CDC42. *FEBS Lett* 1998; 434(3): 431–436.
103. Baba Y, Nonoyama S, Matsushita M, et al. Involvement of Wiskott-Aldrich syndrome protein in B-cell cytoplasmic tyrosine kinase pathway. *Blood* 1999; 93(6): 2003–2012.
104. Cory GO, Garg R, Cramer R, Ridley AJ. Phosphorylation of tyrosine 291 enhances the ability of WASp to stimulate actin polymerization and filopodium formation. Wiskott-Aldrich Syndrome protein. *J Biol Chem* 2002; 277(47): 45115–45121.
105. Torres E, Rosen MK. Contingent phosphorylation/dephosphorylation provides a mechanism of molecular memory in WASP. *Mol Cell* 2003; 11(5): 1215–1227.
106. Badour K, Zhang J, Shi F, Leng Y, Collins M, Siminovitch KA. Fyn and PTP-PEST-mediated regulation of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp)

- tyrosine phosphorylation is required for coupling T cell antigen receptor engagement to WASp effector function and T cell activation. *J Exp Med* 2004; 199(1): 99–112.
107. Suetsugu S, Hattori M, Miki H, et al. Sustained activation of N-WASP through phosphorylation is essential for neurite extension. *Dev Cell* 2002; 3(5): 645–658.
 108. Cai GQ, Chou CF, Hu M, et al. Neuronal Wiskott-Aldrich syndrome protein (N-WASP) is critical for formation of alpha-smooth muscle actin filaments during myofibroblast differentiation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303(8): L692–702.
 109. Blundell MP, Worth A, Bouma G, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: The actin cytoskeleton and immune cell function. *Dis Markers* 2010; 29(3-4): 157–175.
 110. Cory GO, MacCarthy-Morrogh L, Banin S, et al. Evidence that the Wiskott-Aldrich syndrome protein may be involved in lymphoid cell signaling pathways. *J Immunol* 1996; 157(9): 3791–3795.
 111. Bunnell SC, Henry PA, Kolluri R, Kirchhausen T, Rickles RJ, Berg LJ. Identification of Itk/Tsk Src homology 3 domain ligands. *J Biol Chem* 1996; 271(41): 25646–25656.
 112. Banin S, Gout I, Brickell P. Interaction between Wiskott-Aldrich Syndrome protein (WASP) and the Fyn protein-tyrosine kinase. *Mol Biol Rep* 1999; 26(3): 173–177.
 113. Rivero-Lezcano OM, Marcilla A, Sameshima JH, Robbins KC. Wiskott-Aldrich syndrome protein physically associates with Nck through Src homology 3 domains. *Mol Cell Biol* 1995; 15(10): 5725–5731.
 114. She HY, Rockow S, Tang J, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein is associated with the adapter protein Grb2 and the epidermal growth factor receptor in living cells. *Mol Biol Cell* 1997; 8(9): 1709–1721.
 115. Rohatgi R, Nollau P, Ho HY, Kirschner MW, Mayer BJ. Nck and phosphatidylinositol 4,5- bisphosphate synergistically activate actin

- polymerization through the N-WASP-Arp2/3 pathway. *J Biol Chem* 2001; 276(28): 26448–26452.
116. Benesch S, Lommel S, Steffen A, et al. Phosphatidylinositol 4,5- biphosphate (PIP₂)-induced vesicle movement depends on N-WASP and involves Nck, WIP and Grb2. *J Biol Chem* 2002; 277(40): 37771–37776.
 117. Badour K, Zhang J, Shi F, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome protein acts downstream of CD2 and the CD2AP and PSTPIP1 adaptors to promote formation of the immunological synapse. *Immunity* 2003; 18(1): 141–154.
 118. Higgs HN, Pollard TD. Regulation of actin filament network formation through ARP2/3 complex: activation by a diverse array of proteins. *Annu Rev Biochem* 2001; 70: 649–676.
 119. Higgs HN, Blanchoin L, Pollard TD. Influence of the C terminus of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp) and the Arp2/3 complex on actin polymerization. *Biochemistry* 1999; 38(46): 15212–15222.
 120. Machesky LM, Insall RH. Scar1 and the related Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP, regulate the actin cytoskeleton through the Arp2/3 complex. *Curr Biol* 1998; 8(25): 1347–1356.
 121. Marchand JB, Kaiser DA, Pollard TD, Higgs HN. Interaction of WASP/Scar proteins with actin and vertebrate Arp2/3 complex. *Nat Cell Biol* 2001; 3(1): 76–82.
 122. Anton IM, Lu W, Mayer BJ, Ramesh N, Geha RS. The Wiskott-Aldrich syndrome protein-interacting protein (WIP) binds to the adaptor protein Nck. *J Biol Chem* 1998; 273(33): 20992-20995.
 123. Sasahara Y, Rachid R, Byrne MJ, et al. Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. *Mol Cell* 2002; 10(6): 1269-1281.
 124. Shcherbina A, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. WASP levels in platelets and lymphocytes of Wiskott-Aldrich syndrome patients correlate with cell dysfunction. *J Immunol* 1999; 163(11): 6314-6320.

125. Kawabata K, Nagasawa M, Morio T, Okawa H, Yata J. Decreased alpha/beta heterodimer among CD8 molecules of peripheral blood T cells in Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 81(2): 129-135.
126. Kenney D, Cairns L, Remold-O'Donnell E, Peterson J, Rosen FS, Parkman R. Morphological abnormalities in the lymphocytes of patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 1986; 68(6): 1329-1332.
127. Molina IJ, Kenney DM, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. T cell lines characterize events in the pathogenesis of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Exp Med* 1992; 176(3): 867-874.
128. Zabay JM, Fontan G, Campos A, et al. Disorders of regulatory T cell function in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984; 56(1): 23-28.
129. Dupre L, Aiuti A, Trifari S, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein regulates lipid raft dynamics during immunological synapse formation. *Immunity* 2002; 17(2): 157-166.
130. Trifari S, Sitia G, Aiuti A, et al. Defective Th1 cytokine gene transcription in CD4+ and CD8+ T cells from Wiskott-Aldrich syndrome patients. *J Immunol* 2006; 177(10): 7451-7461.
131. De Meester J, Calvez R, Valitutti S, Dupré L. The Wiskott-Aldrich syndrome protein regulates CTL cytotoxicity and is required for efficient killing of B cell lymphoma targets. *J Leukoc Biol* 2010; 88(5): 1031-1040.
132. Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, et al. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 1999; 285(5425): 221-227.
133. Monks CR, Freiberg BA, Kupfer H, Sciaky N, Kupfer A. Three-dimensional segregation of supramolecular activation clusters in T cells. *Nature* 1998; 395(6697): 82-86.
134. Sims TN, Soos TJ, Xenias HS, et al. Opposing effects of PKCtheta and WASp on symmetry breaking and relocation of the immunological synapse. *Cell* 2007; 129(4): 773-785.

135. Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997; 387(6633): 569-572.
136. Calvez R, Lafouresse F, De Meester J, Galy A, Valitutti S, Dupre L. The Wiskott-Aldrich syndrome protein permits assembly of a focused immunological synapse enabling sustained T-cell receptor signaling. *Haematologica* 2011; 96(10): 1415-1423.
137. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6(4): 345-352.
138. Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(6): 389-400.
139. Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(4): 446-453.
140. Shimizu M, Nikolov NP, Ueno K, et al. Development of IgA nephropathy-like glomerulonephritis associated with Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency. *Clin Immunol* 2012; 142(2): 160-166.
141. Recher M, Burns SO, de la Fuente MA, et al. B cell-intrinsic deficiency of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp) causes severe abnormalities of the peripheral B-cell compartment in mice. *Blood* 2012; 119(12): 2819-2828.
142. Westerberg LS, Dahlberg C, Baptista M, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP) and N-WASP are critical for peripheral B-cell development and function. *Blood* 2012; 119(17): 3966-3974.
143. Westerberg L, Greicius G, Snapper SB, Aspenstrom P, Severinson E. Cdc42, Rac1 and the Wiskott-Aldrich syndrome protein are involved in the cytoskeletal regulation of B lymphocytes. *Blood* 2001; 98(4): 1086-1094.
144. Sato R, Iizumi S, Kim ES, et al. Impaired cell adhesion, apoptosis, and signaling in WASP gene-disrupted Nalm-6 pre-B cells and recovery of cell adhesion using a transducible form of WASp. *Int J Hematol* 2012; 95(3): 299-310.

145. Becker-Herman S, Meyer-Bahlburg A, Schwartz MA, et al. WASp-deficient B cells play a critical, cell-intrinsic role in triggering autoimmunity. *J Exp Med* 2011; 208(10): 2033-2042.
146. Notarangelo LD, Parolini O, Faustini R, Porteri V, Albertini A, Ugazio AG. Presentation of Wiskott Aldrich syndrome as isolated thrombocytopenia. *Blood* 1991; 77(5): 1125-1126.
147. Sabri S, Foudi A, Boukour S, et al. Deficiency in the Wiskott-Aldrich protein induces premature proplatelet formation and platelet production in the bone marrow compartment. *Blood* 2006; 108(1): 134-140.
148. Pearson HA, Shulman NR, Oski FA, Eitzman DV. Platelet survival in Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1966; 68(5): 754-760.
149. Prislovsky A, Zeng X, Sokolic RA, et al. Platelets from WAS patients show an increased susceptibility to ex vivo phagocytosis. *Platelets* 2013; 24(4): 288-296.
150. Falet H, Hoffmeister KM, Neujahr R, Hartwig JH. Normal Arp2/3 complex activation in platelets lacking WASp. *Blood* 2002; 100(6): 2113-2122.
151. Falet H, Marchetti MP, Hoffmeister KM, Massaad MJ, Geha RS, Hartwig JH. Platelet-associated IgAs and impaired GPVI responses in platelets lacking WIP. *Blood* 2009; 114(21): 4729-4737.
152. Corash L, Shafer B, Blaese RM. Platelet-associated immunoglobulin, platelet size and the effect of splenectomy in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 1985; 65(6): 1439-1443.
153. Lum LG, Tubergen DG, Corash L, Blaese RM. Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 1980; 302(16): 892-896.
154. Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM. Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of the Wiskott-Aldrich syndrome: long-term follow-up of 62 cases. *Blood* 1993; 82(10): 2961-2966.

155. Orange JS, Harris KE, Andzelm MM, Valter MM, Geha RS, Strominger JL. The mature activating natural killer cell immunologic synapse is formed in distinct stages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(24): 14151-14156.
156. Shcherbina A, Candotti F, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. High incidence of lymphomas in a subgroup of Wiskott-Aldrich syndrome patients. *Br J Haematol* 2003; 121(3): 529-530.
157. Orange JS, Roy-Ghanta S, Mace EM, et al. IL-2 induces a WAVE2-dependent pathway for actin reorganization that enables WASp-independent human NK cell function. *J Clin Invest* 2011; 121(4): 1535-1548.
158. Stabile H, Carlino C, Mazza C, et al. Impaired NK-cell migration in WAS/XLT patients: role of Cdc42/WASp pathway in the control of chemokine-induced beta2 integrin high-affinity state. *Blood* 2010; 115(14): 2818-2826.
159. Locci M, Draghici E, Marangoni F, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for iNKT cell maturation and function. *J Exp Med* 2009; 206(4): 735-742.
160. Astrakhan A, Ochs HD, Rawlings DJ. Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for homeostasis and function of invariant NKT cells. *J Immunol* 2009; 182(12): 7370-7380.
161. Binks M, Jones GE, Brickell PM, Kinnon C, Katz DR, Thrasher AJ. Intrinsic dendritic cell abnormalities in Wiskott-Aldrich syndrome. *Eur J Immunol* 1998; 28(10): 3259-3267.
162. de Noronha S, Hardy S, Sinclair J, et al. Impaired dendritic-cell homing in vivo in the absence of Wiskott-Aldrich syndrome protein. *Blood* 2005; 105(4): 1590-1597.
163. Bouma G, Mendoza-Naranjo A, Blundell MP, et al. Cytoskeletal remodeling mediated by WASp in dendritic cells is necessary for normal immune synapse formation and T-cell priming. *Blood* 2011; 118(9): 2492-2501.
164. Pulecio J, Tagliani E, Scholer A, et al. Expression of Wiskott-Aldrich syndrome protein in dendritic cells regulates synapse formation and activation of naive CD8+ T cells. *J Immunol* 2008; 181(2): 1135-1142.

165. Borg C, Jalil A, Laderach D, et al. NK cell activation by dendritic cells (DCs) requires the formation of a synapse leading to IL-12 polarization in DCs. *Blood* 2004; 104(10): 3267-3275.
166. Zicha D, Allen WE, Brickell PM, et al. Chemotaxis of macrophages is abolished in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Br J Haematol* 1998; 101(4): 659-665.
167. Ishihara D, Dovas A, Park H, Isaac BM, Cox D. The chemotactic defect in wiskott-Aldrich syndrome macrophages is due to the reduced persistence of directional protrusions. *PLoS One* 2012; 7(1): e30033.
168. Imai K, Nonoyama S, Ochs HD. WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) gene mutations and phenotype. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(6): 427-436.
169. Wengler GS, Notarangelo LD, Berardelli S, et al. High prevalence of nonsense, frame shift and splice-site mutations in 16 patients with full-blown Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 1995; 86(10): 3648-3654.
170. Lemahieu V, Gastier JM, Francke U. Novel mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein gene and their effects on transcriptional, translational and clinical phenotypes. *Hum Mutat* 1999; 14(1): 54-66.
171. Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012; 209(1): 29-34.
172. Daza-Cajigal V, Martinez-Pomar N, Garcia-Alonso A, et al. X-linked thrombocytopenia in a female with a complex familial pattern of X-chromosome inactivation. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 51(2): 125-129.
173. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93(3): 190-197.

174. Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* 2011; 18(1): 42-48.
175. Blaese RM, Strober W, Levy AL, Waldmann TA. Hypercatabolism of IgG, IgA, IgM, and albumin in the Wiskott-Aldrich syndrome. A unique disorder of serum protein metabolism. *J Clin Invest* 1971; 50(11): 2331-2338.
176. Pai SY, Notarangelo LD. Hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: advances in biology and future directions for treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30(2): 179-194.
177. Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC, et al. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. *Blood* 2001; 97(6): 1598-1603.
178. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study. *Blood* 2011; 118(6): 1675-1684.
179. Boztug K, Schmidt M, Schwarzer, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1918-1927.
180. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science* 2013; 341(6148): 1233-1235.
181. Shinohara O, Kato S, Yabe H, et al. Growth after bone marrow transplantation in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13(3): 263-268.

EKLER**EK 1. WISKOTT-ALDRICH SENDROMU HASTA TANI VE TAKİP FORMU****Ad Soyad:****Dosya Numarası:****Telefon:****Cinsiyet:****Yaşı:****Tanı yaşı:**

Klinik prezentasyon: kolay morarma:
epistaksis:
kanlı ishal:
mukozal kanama:
ÜSYE:
otit:
pnömoni:
bronşiolit:
cilt enfeksiyonu:
eczema:
atopik dermatit hikayesi:
diğer:

Akrabalık:**Kardeş/Aile hx:****Antropometrik Ölçümler:**

VA : (p)

BOY : (p)

BÇ : (p)

LABORATUVAR

Hb: BK: PLT:
ANS: ALS: MPV:
IgA: IgG: IgM: IgE:

KİA:

Anti Hbs:

Anti A/B:

Pnömonok aşı cevabı:

Lenfosit subset:

Blastik transformasyon:

ANA:

Anti ds DNA:

DC:

İşitme testi:

Toraks BT:

Mutasyon:

Doku tiplendirme:

TEDAVİ:

Kök hücre nakli: Tarih :
Endikasyon :
Donör özellikleri :

Klinik seyir ve Prognoz:

GİS kanama:
intrakranial kanama:
otoimmün bulgu:
malignite:

Mevcut durum:

(exitus ise tarihi:)