

Lökosit Adezyon Defekti (Tip-I ve Tip-III) Tanısıyla İzlenen 14 Hastanın Klinik, İmmünolojik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical, Immunological Characteristics, Treatment and Follow-up of 14 Patients with the Diagnosis of Leukocyte Adhesion Defect (Type-I and Type-III)

Zehra Şule HASKOLOĞLU¹, Sevgi KÖSTEL BAL¹, Candan İSLAMOĞLU¹, Avniye Kübra BASKIN¹, Dilara BEŞLİ², Caner AYTEKİN³, Figen DOĞU¹, Aydan İKİNCİOĞULLARI¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³SBÜ Ankara Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Çocuk İmmünoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Lökosit Adezyon Defekti (LAD), lökositlerin adezyon, migrasyon, kemotaksis ve ekstrasvazyonunda rol alan moleküllerin eksikliklerine bağlı gelişen, nadir görülen, otozomal resesif kalıtmı, üç ayrı tipi olan (LAD-I, LAD-II ve LAD-III) bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Tekrarlayan bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve lökositoz ile karakterizedir. Bu çalışmada, LAD-I ve LAD-III tanısı konulan hastaların klinik, immünolojik özelliklerinin, tedavi ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya, Mart 2008 ile Haziran 2018 tarihleri arasında bölümümüzde LAD tanısı konulan, takip ve tedavileri yapılan 14 hasta dâhil edildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, genetik mutasyonları, izlemleri ve HKHN sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 12'si LAD-I (%86), 2'si LAD-III (%14)'tü. Tüm hastalarda (9 kız/5 erkek) akraba evliliği, 3 hastada benzer şikâyetlerle kaybedilen kardeş öyküsü vardı. Göbek bağının düşmesinde gecikme 13/14 (%93), omfalit 12/14 (%86), nekrotizan cilt yaraları 9/14 (%64), pnömoni 5/14 (%36), gingivitis 4/14 (%29) ve moniliazis 4/14 (%29) en sık rastlanan klinik bulguları. Tüm hastalarda lökositoz ve nötrofil mevcuttu. On hasta ağır, iki hasta hafif-orta ağırlıkta LAD-I olarak tanımlandı. Sekiz hastada mutasyonlar genetik analiz ile gösterildi. Ayrıca, kardeş olan 3 hastada ITGB2 geninde yeni bir mutasyon tanımlandı. Özellikle nakil yapılmayan hastalar, cilt ve solunum enfeksiyonları nedeniyle çok kez ayaktan veya hastanede yatarak tedavi aldı. En sık rastlanan enfeksiyon ajanları *S.aureus* ve *E.faecium* oldu. Altı hastaya tam uyumlu aile içi ve 1 hastaya tam uyumlu akraba dışı donörden HKHN yapıldı. Tüm hastalarda engraftman sağlandı ve ciddi bir komplikasyon izlenmedi. LAD-III tanılı bir olgu nakil yapılamadan kanama nedeniyle kaybedildi. Tüm hastalarda hayatta kalma oranı %93 iken HKHN yapılanlarda %100 oldu.

Sonuç: Göbek bağının düşmesinde gecikme, tekrarlayan cilt ve mukoza enfeksiyonları ve lökositozu olan olgularda LAD sendromları akla gelmelidir. HKHN bu hastalar için küratif tedavi yöntemidir.

Anahtar Sözcükler: Hematopoietik kök hücre nakli, İzlem, Klinik, Lökosit adezyon defekti

HASKOLOĞLU ZŞ
KÖSTEL BAL S
İSLAMOĞLU C
BASKIN A
BEŞLİ D
AYTEKİN C
DOĞU F
İKİNCİOĞULLARI A

: 0000-0002-2668-0441
: 0000-0002-3718-5323
: 0000-0002-8177-9348
: 0000-0002-4294-7492
: 0000-0003-4810-7395
: 0000-0002-2921-5270
: 0000-0002-7869-4941
: 0000-0003-1145-0843

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul'undan onay alındı (Karar no: 12-123-20). Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve/veya ailelerinden onam formu alındı.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **HASKOLOĞLU ZŞ:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, **KÖSTEL BAL S:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **İSLAMOĞLU C:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **BASKIN AK:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **DOĞU F:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **BEŞLİ D:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **AYTEKİN C:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, **İKİNCİOĞULLARI A:** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme, Biyolojik örneklerin ve çalışmaya dahil edilen hastaların sorumluluğunu almak

Atf yazım şekli / How to cite : Haskoğlu ZŞ, Köstel Bal S, İslamoğlu C, Baskın A, Beşli D, Aytekin C, ve ark. Lökosit Adezyon Defekti (Tip-I ve Tip-III) Tanısıyla İzlenen 14 Hastanın Klinik, İmmünolojik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Turkish J Pediatr Dis 2020;14:286-294.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Zehra Şule HASKOLOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: zsiireci@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 06.02.2020
Kabul tarihi / Accepted : 04.06.2020
Elektronik yayın tarihi : 16.06.2020
Online published
DOI: 10.12956/tchd.685332

ABSTRACT

Objective: Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD) is a rare autosomal recessive primary immunodeficiency that is due to deficiencies of molecules involved in adhesion, migration, chemotaxis and extravasation of leukocytes with three different types (LAD-I, LAD-II, LAD-III). It is characterised by recurrent bacterial, fungal infections and leucocytosis. In this study, it is aimed to evaluate clinical, immunological features, treatment and follow-up of patients diagnosed with LAD-I and III.

Material and Methods: In this study there were 14 LAD patients who were diagnosed, treated and followed up in our department between March 2008- June 2018. The demographic, clinical, laboratory features, genetic mutations, follow-up and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) results of patients were evaluated retrospectively.

Results: There were 12 (86%) patients with LAD-I, and 2 (14%) with LAD-III. All patients (9 female/5 male) had consanguinity, 3 patients had history of sibling death with similar complaints. The most common clinical findings were 13 (93%) delayed umbilical cord separation, 12 (86%) omphalitis, 9 (64%) necrotizing skin wounds, 5 (36%) pneumonia, 4 (29%) gingivitis and 4 (29%) moniliasis. All patients had neutrophilia and leucocytosis. Ten patients were defined as severe, whereas 2 patients have mild to moderate LAD-I. Mutations were demonstrated in 8 patients by genetic analysis. A novel mutation in the ITGB2 gene was detected in 3 siblings. Patients who were not transplanted received multiple outpatient/inpatient treatments due to skin and respiratory infections. *S.aureus* and *E.faecium* were the most common infectious agents. HSCT was performed in 6 patients from full matched related donors and in 1 patient from full matched unrelated donor. Engraftment was achieved in all patients without serious complications. One patient with LAD-III died due to bleeding before transplantation. While the survival rate was 93% in all, it was 100% in patients who were treated by HSCT.

Conclusion: LAD syndromes diagnosis must be considered in patients with delayed umbilical cord separation, recurrent skin and mucosal infections and leucocytosis. HSCT is a curative treatment for these patients.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, Follow-up, Clinic, Leukocyte adhesion defect

GİRİŞ

Lökosit Adezyon Defekti (LAD-I, II, III) sendromları, nötrofillerin migrasyon ve adezyon aşamalarındaki eksikliklere bağlı gelişen primer immün yetmezlik (PİY) hastalıklarıdır (1, 3, 7). Nötrofiller, enflamasyon sırasında; patojenlerin eliminasyonu ve hasarlı dokunun ortadan kaldırılmasını sağlayarak doku homeostazisinin sürdürülmesini sağlarlar (1-3). Nötrofillerin, enfeksiyon veya enflamasyon bölgesine, endotel hücreleri arasından ve subepitelyal matriksi geçerek ekstrasvazyonları çeşitli basamaklardan oluşmaktadır. İlk basamakta nötrofiller kemotaksinlerin aracılığı ile damar endoteline yaklaşırlar (marjinasyon), ikinci aşamada aktifleşen endotelde gösterimi artan P, E ve L-selektinler nötrofillerin üzerinde gösterilen karbonhidrat yapısındaki Sialil-Lewis X(CD15a) ligandına bağlanarak, nötrofillerin endotele tutunmalarına ve yuvarlanmalarına aracılık ederler (3,4). Nötrofillerin yuvarlanması sırasında, β 2 integrini (CD18) aktive olur (5). β 2 integrinler lökositler üzerinde ekspresyon alan ve 4 farklı heterodimer oluşturabilen (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18, CD11d/CD18) tip I transmembran proteinleridir. CD18 bu heterodimerlerin ekspresyonları için gerekli olan ortak β 2 molekülüdür. Nötrofillerin adezyon ve takip eden migrasyonu, lökositler üzerindeki integrinler ile endotel üzerinde yer alan ligandlarının sıkı şekilde bağlanmasına bağlıdır. Bu aşamalardan herhangi birinde özellikle de migrasyon ve adezyon aşamalarındaki bir genetik eksiklik nötrofillerin fonksiyonlarının bozulduğu Lökosit Adezyon Defekti (LAD-I, II, III) sendromlarına neden olur (1, 3, 6,7).

LAD (LAD-I, II, III) sendromları, 100.000'de bir sıklıkta görülen, otozomal resesif olarak kalıtılan PİY hastalıklarıdır. Klinik, laboratuvar özellikleri ve genetik nedenleri her üç alt tipinde farklı olmasına rağmen, tekrarlayan enfeksiyonlar, pü gelişmemesi,

yara iyileşmesinde gecikme, nekrotik yara, doku kaybı ile iyileşme ve nötrofili ortak bulgulardır (1,2). Bugüne kadar dünya literatüründe 323 LAD-I, az sayıda da LAD-II ve LAD-III olgusu tanımlanmıştır (8).

LAD-I, kromozom 21q22.3'de lokalize olan ITGB2 genindeki mutasyon sonucu β 2 integrin/CD18 subünit kompleksinin eksikliği veya fonksiyon kaybına bağlı gelişmektedir. (1). İlk olarak 1979 yılında göbek kordonunun geç düşmesi (doğumdan >3 hafta sonra), tekrarlayan enfeksiyonlar ve nötrofil hareket bozukluğuna neden olan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (9). Göbek bağının geç düşmesi ve omfalit sıklıkla ilk bulgudur. En özgün bulguları; cilt ve mukozal alanlarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (ör: şiddetli gingivitis ve periodontitis), hayatı tehdit eden gram (+) (özellikle *S.aureus*) ve gram (-) enterik basillerin neden olduğu sepsisler, fungal enfeksiyonlar, pü oluşturmayan nekrotik ülserler, yara iyileşmesinin geç olması ve lökositozdur (normalin 5-20 katı düzeyinde) (5). CD18 ekspresyonu, %2'den az olan olgular ağır LAD-I, %2-30 arasında olanlar ise hafif-orta ağırlıkta LAD-I olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmektedir. Nadir görülen üçüncü bir grupta ise; şiddetli semptomlarla birlikte normal düzeyde ancak fonksiyon görmeyen CD18 ekspresyonu mevcuttur (1).

Hafif formlar antibiyotik profilaksisi ve enfeksiyonların etkin tedavisi ile erişkin yaşa kadar yaşayabilmektedirler (1,3,8). Ağır LAD-I olgularına tanı konulamaz ve HKHN yapılmazlarsa genellikle ilk 1 yaş içinde kaybedilmektedirler (10-17). HKHN'de başarı oranı %75-100 arasında bildirilmiştir (18-20). Antibiyotiklerle enfeksiyon kontrolü sağlanamayan hastalarda granülosit transfüzyonu kısa süreli kurtarıcı bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (21).

LAD-II tanılı hastamız olmadığı için burada bahsedilmemiştir.

LAD-III, LAD-I'e benzer klinik bulguların yanında trombositlerin

integre bağlı adezyon ve agregasyonundaki defekt nedeniyle Glanzmann trombastenisine benzer kanama bozukluğu ile karakterizedir. Tüm β integrinlerin majör sitoplazmik düzenleyicisi olan Kindlin-3'ü kodlayan FERMT3 (*fermitin family homolog 3*) genindeki mutasyona bağlı gelişmektedir (22). Kindlin3'ün yokluğunda; CD11/CD18 protein ekspresyonu normal olmasına karşın nötrofiller aktive olamamakta, kemotaksis, migrasyon ve agregasyon fonksiyonlarında yetersizlik görölmekte ve trombositlerin adezyonu da bozulmaktadır. LAD-I benzeri klinik bulgular yanında kanama bozukluğu olan hastalarda LAD-III düşünölmelidir. Tanı konulmayan hastalar yenidoğan döneminde ciddi kanama bozuklukları ve sepsis ile kaybedilebilmektedir. Bazı hastalarda osteopetrozis benzeri kemik patolojileri bildirilmiştir. Tek tedavi seçeneği HKHN'dir (23).

Biz burada merkezimizde, LAD-I ve LAD-III eksikliği tanısı konularak izlenen 14 olgunun klinik, laboratuvar özellikleri, izlem, tedavi ve HKHN sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bölümünde Mart 2008 ile Haziran 2018 tarihleri arasında LAD tanısı konan tüm hastalar dâhil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak ve hasta yakınlarından yazılı onam alınarak yapıldı. Demografik, klinik (başvuru semptomları, muayene bulguları, enfeksiyon tipleri), laboratuvar özellikleri, genetik analiz sonuçları ve tedavi protokolleri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda tanı, periferik kan örneklerinden akım sitometri ile nötrofil yüzeyinde CD18, CD11a, CD11b, CD11c ekspresyonları ölçölerek konuldu. CD18 ve CD11a için PE, C11b için PC5 ve CD11c için PC7 ile boyanan monoklonal antikorlar kullanıldı (Şekil 1). HKHN yapılan hastalarda engrafman, periferik kandan akım sitometrisi ile CD18 ekspresyonu ölçölerek değerlendirildi. Sekiz hastada yeni nesil dizileme tekniği (Illumina-Miseq- San Diego USA) kullanılarak

ITGB2 ve FERMT3 genlerinde mutasyonlarına bakıldı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul'ndan onay alındı (Karar no: İ2-123-20). Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve/veya ailelerinden onam formu alındı.

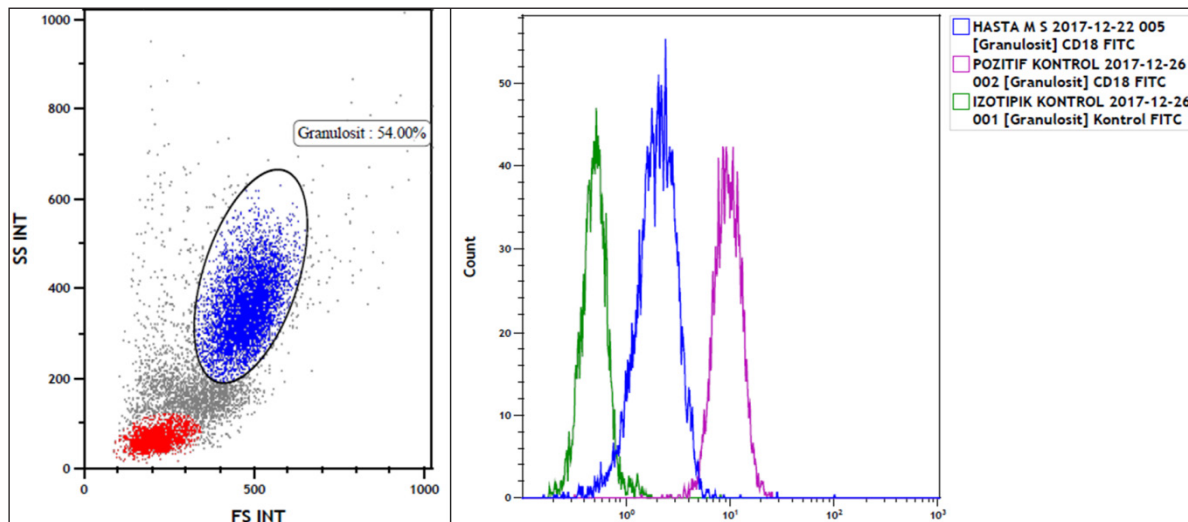
İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler nicel değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklere ilişkin hesaplamalar Statistical Package for Social Sciences (SPSS Versiyon 15.0, Chicago, IL) ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların özellikleri

On dört hastanın (9/K, 5/E), 12'sinde LAD-I (%86) ve 2'sinde LAD-III (%14) eksikliği mevcuttu. Hastaların klinik, laboratuvar özellikleri, mutasyon sonuçları ve izlemleri Tablo I'de verilmiştir. Tüm hastaların ebeveynleri arasında akraba evliliği ve farklı ailelerden 3 hastada (H2, H10, H14) benzer klinik bulgular ile tanı almadan kaybedilen kardeş öyküsü vardı. Hastaların 11'i Türk; 2'si Suriyeli ve 1'i de Iraklı göçmendi. Medyan semptom yaşı 3 hafta (1 hafta-1yaş), medyan tanı yaşı 1,5ay (1 hafta-8yaş) ve son kontrollerinde güncel yaşları medyan 6yaş (1.5-15yaş)'dı. Göbek bağının düşmesinde gecikme [13/14 (%93)], omfalit [12/14 (%86)], nekrotizan cilt yaraları [9/14 (%64)] tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları [8/14 (%57)], pnömoni [5/14 (%36)], tekrarlayan otitis media [5/14 (%36)], gingivitis [4/14 (%29)] ve moniliyazis [4/14 (%29)] en sık rastlanan bulgulardı (Resim 1 ve 2). Büyüme geriliği 4/14 (%29) hastada izlendi. *S.aureus* (%46), *E.faecium* (%25), *streptokok spp* (%17), *S.marcescens* (%8) sepsis ve bakteriyemiye en sık neden olan ajanlardı. Cilt yaralarından alınan kültürlerde ise en sık *S.aureus* (%50), *K.pneumonia* (%25) ve *Paeruginosa* (%25) saptandı. Bir hasta (H8) 5 kez tiflitis atağı geçirdi.



Şekil 1: Akım sitometride nötrofil yüzeyinde CD18 ekspresyonu.

Tablo 1: Hastaların Demografik, Klinik, Laboratuvar, Genetik Özellikleri ve İzlem Sonuçları.

Hasta no/ Cins	Sempt. yaşı (gün)	Tani yaşı (ay)	Klinik Bulgular				Alle öyküsü	Hb (g/dl)	BK (mm ³)	TNS (mm ²)	Trb (mm ³)	CD18 / CD11a / CD11b / CD11c eksp. düzeyleri (%)	Genetik sonuç	Sonuç
			GBGD/ Omifalit	Mukoza-cilt enfeksi.	Mantar enf.	Solumun yolu enfeksiyonu/ Sepsis								
H1 / E	21	2.5	+ / +	-	-	Sepsis	Mukozal kanama, peteşi, ekimoz	11.8	90000	65000	120000	98 / - / - / -	FERMT3	Kanama ve sepsis nedeniyle eks oldu
H2 / E	30	6	+ / +	Tekrarlayan anal abse paronşi	Moniliazis Onikomiko.	Prömoni Otit Mastoiditis	-	8.8	25800	18100	372000	0.1 / 0.1 / 0.1 / 0.1	-	HKHN Yaşiyor
H3 / K	16	6	+ / +	-	-	Eksternal otit	-	6.9	31400	19000	430000	0.1 / 0.1 / 0.1 / 0.1	-	HKHN
H4 / E	7	2	+ / +	Aftöz stomatit Gingivit Diş çürükleri	Moniliazis	Kronik ishal, Perianal fissür Tekrarlayan ÜSYE ve ASYE Prömoni Otit Kronik ishal	-	9.4	61000	40000	661000	0.1 / 0.1 / 0.1 / 0.1	-	Yaşiyor HKHN Yaşiyor
H5 / K	15	5.5	+ / +	-	-	Prömoni	-	6.2	46300	21000	853000	2 / - / - / -	ITGB2 exon 15-16 delesyonu	HKHN Yaşiyor
H6 / K	11	0.5	+ / +	Paronşi	-	Prömoni	-	12	52140	36300	521000	1.4 / 4.4 / 0.8 / 1.7	ITGB2 exon 15-16 delesyonu	HKHN Yaşiyor
H7 / K	24	8	+ / +	Nekrotizan perianal ülserler Piyoderma Gingivit Diş çürükleri	Moniliazis	Tekrarlayan bakteriyemi Otit Prömoni Kronik ishal	Neonatal tip-1DM- Meningomyelo-loesel Hidrosetali GKÇ Büyüme geriliği	7.6	36400	15400	298000	0.4 / 0.4 / 0.7 / 81.3	ITGB2c:388T> C.p. Y130H	Yaşiyor / 6-8 yıl hafif ÜSYE ve mukozal enfeksiyonları geçirmekte
H8 / K	7	1	+ / -	Nekrotizan perianal ülserler Gingivit Püstüler cilt yaraları	-	Tekrarlayan SYE, Prömoni (Parainfluenza tip 3, Inf.A) Tekrarlayan bakteriyemi Tekrarlayan tiftitis	Neonatal tip-1DM	8.3	30890	20600	704000	0.6 / 0.1 / 0 / 0	ITGB2 c.388T>C (P.Tyr130His) (p.v130h)	>10/yıl ateş, cilt yaraları, bakteriyemi, tiftitis ve viral ÜSYE nedeniyle hastane yatışı gerekmektedir
H9 / E	7	0.5	+ / +	Püstüler yaralar, diaper dermatit	-	-	Atopik dermatit	12.6	32770	21080	412000	19 / - / - / -	ITGB2 c.388T> C (P. Tyr130His) (p.v130h)	Yaşiyor / 6-8 yıl hafif ÜSYE, gingivit ve cilt enfeksiyonları geçirmekte
H10 / E	7	0.2	+ / +	-	-	Tekrarlayan ÜSYE ve ASYE Prömoni (GMV, RSV)	Osteopetrosis Büyüme geriliği Splenomegali ASD	7.6	22300	7300	123000	99 / 99 / 99 / 99	FERMT3 C1525C>T (p.R509*) (p.Arg509Ter)	HKHN Yaşiyor
H11 / K	18	0.3	+ / +	Nekrotizan yara	-	P.aureoignosa sepsisi	-	9.8	32000	25000	313000	0.4 / 3.7 / 2.4 / 67.6	-	Suriye'li göçmen hasta, takipten çıktı
H12 / K	30	8	+ / +	-	-	Tekrarlayan üst ve alt SYE Prömoni Otit	Büyüme geriliği Hepatosplenomegali	9.2	38000	24000	565000	16 / 9.5 / 0 / -	-	Yılda 5-6 kez ÜSYE ve cilt yaraları nedeniyle antibiyotik ihtiyacı olmaktadı
H13 / K	30	84	Bilinmiyor /-	Nekrotizan cilt ülserleri, Gingivit Diş çürükleri	Moniliazis	Tekrarlayan ÜSYE Otit	Büyüme geriliği	11	18400	13420	372000	0.1 / 0.1 / 0.1 / 0.1	ITGB2 c.533C> T (p. P178L) (p. Pro178Leu)	Yılda 6-7 kez cilt yaraları ve gingivit nedeniyle antibiyotik ihtiyacı olmaktadı
H14 / K	18	48	+ / +	Nekrotizan cilt ülserleri	-	-	-	11.8	47000	37800	656000	0.6 / 0.6 / 2 / 1.1	-	HKHN Yaşiyor

GBGD: Böbek bağı geç düşmesi, **ÜSYE:** Üst solumun yolu enfeksiyonları, **ASYE:** Alt solumun yolu enfeksiyonları, **(-):** Ölçülmedi.

Tablo II: HKHN ile ilişkili Özellikleri ve Sonuçları.

Hasta no anında yaş (yıl)	HKHN Tanı ile arasında geçen süre (yıl)	Hazırlama rejimi	GvHH prof.	GvHH tedavisi	Donör tipi	Kök hücre kaynağı	Nakledilen CD34 + hücre miktarı/kg (x10 ⁶)	Engrafman günleri (nötrofil trombosit)	Erken dönem kompl.	Geç dönem kompl.	Nakil sonrası CD18/CD11a / CD11b / CD11c ekspres.	Miyeloid Kimerizmi	HKHN sonrası izlem süresi ve sonuç
2	4	Bu/Cy	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	15,5	11/35	-	-	100 / 100 / 100 / 97	Tam	+ 11 yıl YaŐyor / İyi
3	0.5	Bu/Flu	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	7	15/18	-	-	100 / 100 / 100 / 100	Tam	+ 8 yıl YaŐyor / İyi
4	0.2	Bu/Flu	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	12	10/15	-	-	100 / 100 / 100 / 100	Tam	+7 yıl YaŐyor / İyi
5	7	Bu/Flu/ATG	CsA MTX	Steroid Takrolimus MKH EKF	Tam uyumlu akraba dŐŐ	Kİ		15/28	Grade II cilt ve intestinal aGvHH Akut böbrek yetmezliği	Göz ve akciğerde kronik cGvHH İŐitme kaybı	99 / 99 / 99 / 100	Tam	+7 yıl YaŐyor / İyi
6	0.2	1.nakil Bu/ Flu/ATG 2.nakil Tre/Flu	CsA MMF	Steroid Takrolimus MKH	Tam uyumlu kardeş	Kİ	12/10	16/34	Grade II cilt ve intestinal aGvHH	-	100 / 99 / 100 / 100	Tam	+3 yıl YaŐyor / İyi
10	0.8	Treo/Flu	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	11	11/15	-	-	100 / 100 / 99 / 100	Tam	+5 yıl YaŐyor / İyi
14	5	Bu/Flu	CsA	-	Tam uyumlu kardeş	Kİ	5	12/15	-	-	100 / 100 / 100 / 100	Tam	+4y YaŐyor / İyi

GvHH: Graft versus Host Hastalığı, **HKHN:** Hematopoietik kök hücre nakli, **Bu:** Busulfan, **Cy:** Siklofosamid, **CsA:** Siklosporin A, **Kİ:** kemik iliği, **Flu:** Fludarabin, **Treo:** Treosulfan, **ATG:** Anti timosit globülin, **MTX:** metotreksat, **MMF:** Mikofenolat mofetil, **MKH:** Mezankimal kök hücre, **EKF:** ekstra korporeal fotoferez

Tanı anında medyan beyaz küre sayısı 32000/mm³ (min-maks:18000-90000/mm³) ve mutlak nötrofil sayısı 21000/mm³ (min-maks:7000-65000/mm³)'di. LAD-I eksikliği olan hastalarda, akım sitometrik incelemede nötrofil yüzeyindeki CD18 ekspresyonu; 10 hastada <%2 (%0.1-%2), iki hastada sırasıyla %16 ve %19 ölçüldü. LAD-III olan 2 hastada CD18 ekspresyonu %98 ve %99'du. Genetik çalışmalar ile 6 hastada ITGB2 geninde, 2 hastada FERMT3 geninde mutasyon gösterildi. H5 ve H6'da ITGB2 geninin son kısmında ekzon 15-16'da delesyona neden olan bir mutasyon saptandı. Kardeş olan 3 hastada (H7, H8, H9) ITGB2 geninde c.388T>C (p.Tyr130His) (p.y130h) değişimine neden olan homozigot yeni bir mutasyon tanımlandı. H10'da FERMT3 geninde erken stop kodona neden olan homozigot bir mutasyon saptandı.

İzlem ve Sonuçlar

Tanıdan itibaren tüm hastalara antibakteriyel ve antifungal (trimetoprim-sülfametoksazol ve itrakonazol) koruyucu tedaviler verildi. Enfeksiyon dönemlerinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri başlanarak, kültür sonuçlarına uygun olarak değiştirildi ve başarıyla tedavi edildi.

Nakil yapılmayan hastaların izlem sonuçları

Nakil yapılmayan 7 hastadan (H1, H7, H8, H9, H11, H12, H13), H1 sepsis ve yaygın mukozal kanama ile başvurdu. Öyküsünde göbek ağının geç düşmesi, omfalit, lökositoz ve nötrofil vardı. CD18 ekspresyonu normaldi. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri, trombosit ve faktör VIIa desteklerine rağmen sepsis ve kanama kaybedildi. Genetik analizinde FERMT3 geninde mutasyon saptandı ve LAD-III tanısı aldı. ITGB2 geninde yeni bir mutasyon saptanan kardeş hastalarımızdan; H7 ve H8 ağır LAD-I, H9 ise hafif-orta LAD kliniği göstermektedir. Ayrıca, H8, son 1 yıl içinde de 5 kez ateş ve akut karın ağrısı atağı ile başvurdu. Tüm bu ataklarda batın USG'nde tiflitis ile uyumlu çekumda ve sağ kolon proksimalinde diffüz duvar kalınlık artışı ve çevresinde enflamasyon saptandı. Bu ataklar intravenöz antibiyotik ve sıvı desteği ile tedavi edildi. LAD'nde tiflitis ilk kez bildirilmektedir. Aile içi donörü olmayan hastalara akraba dışı donörden HKHN yapılması planlandı.

H11, 20 günlük iken P.aeruginosa sepsisi ve omfalit nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Sağ alt göz kapağında ve burnunun sağ lateral kanadında nekrotizan ve doku kaybı gelişen yaraları mevcuttu (Resim 3). H12 (ağır LAD I) ve H13 (hafif-orta LAD) bugüne kadar hayatı tehdit eden enfeksiyonlar geçirmedi.

HKHN Yapılan Hastaların İzlem ve Sonuçları

Beş hastaya (H2, H3, H5, H6, H10) merkezimizde 2 hastaya (H4 ve H14) başka merkezlerde HKHN yapıldı. 6 hastada tam uyumlu akraba ve 1 hastaya tam uyumlu akraba dışı donörden nakil yapıldı. 5 hastaya myeloablative hazırlama rejimi (Busulfan 16mg/kg ve siklofosamid 60mg/kg -3-2 gün veya fludarabine 30mg/m² -6-2. gün) verilirken 2 hastada düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri verildi.

Tüm hastalarda engrafman sağlandı. Nakil ilişkili bilgiler ve sonuçlar Tablo II'de verildi. H5'e miyeloablative hazırlama rejimi (Bu/Flu/ATG) ve Graft versus Host Hastalığı (GvHH) profilaksisi için siklosporin (CsA) ve methotrexate verilerek 10/10 uyumlu akraba dışı donörden başka bir merkezde nakil yapıldıktan sonra izlemi kliğimizde devam etti. +38.günde akut cilt GvHH tedavisi için steroid aldığı dönemde aspergillus pnömonisi geçirdi. +60. gününde hipertansiyon, jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi, kranial MR'da bilateral pariyeto-okspital alanda beyin ödemi saptandı. Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) ile uyumlu bulundu. CsA ve steroid azaltılarak kesildi, MMF başlandı. Toraks tomografisinde bronşiolitis obliterans ile uyumlu bulgular saptandı. Yüksek doz inhale steroid tedavisi başlandı. Kronik cilt ve akciğer GvHH tedavisi için ekstrakorporeal fotoferez uygulandı. +8. ayında intestinal GvHH gelişti. Steroid ve 4 kez mezenkimal kök hücre infüzyonu verildi. +15. ayında immün süpresif tedavileri kesildi. H5'in kardeşi olan H6'ya tam uyumlu kardeşinden, düşük yoğunluklu busulfan rejimini takiben nakil yapıldı. Ancak primer greft yetersizliği oldu. Aynı donörden bu kez treosulfan içeren düşük yoğunluklu hazırlama rejimi verilerek ikinci kez nakil yapıldı. Engrafman sağlandı. +55. günde akut grade II intestinal GvHH gelişti ancak başarıyla tedavi edildi. Bulguları düzelen hastanın immünsüpresif tedavileri +6. ayında kesildi.

LAD-III tanılı H10, ağır RSV pnömonisi ve CMV viremi nedeniyle HKHN öncesinde pediatrik yoğun bakım ünitesinde izlendi. Treosulfan/Fludarabin içeren hazırlama rejimini takiben tam uyumlu kardeşinden nakil yapıldı. +1. ayında CMV reaktivasyonu oldu ve tekrar RSV pnömonisi geçirdi. Antiviral tedaviler ile kısa sürede düzeldi.

HKHN yapılan hastaların nakil sonrası medyan takip süreleri 6yıl (min-maks: 3-10 yıl)'dir. Nakil yapılan tüm hastaların CD18 ekspresyonu %100 ve tam donör miyeloid kimerizmi ile izlemleri devam etmektedir. Bir hastada şu an kontrol altında olan kronik GvHH gelişmesi dışında nakil ilişkili ciddi bir morbiditeye rastlamadık. LAD nakillerinden sonra sıkça görülebilen otoimmün hastalıklara da izlem süremiz boyunca rastlamadık.

TARTIŞMA

LAD sendromları, otozomal resesif geçişli, lökositlerin adezyon, migrasyon, kemotaksis ve ekstrasvazasyonundaki yetmezliğe bağlı, çok yüksek nötrofil sayısına rağmen pü oluşmadığı ve antimikrobiyal aktivitenin bozulduğu, tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonların görüldüğü primer immün yetmezlik hastalıklarıdır (1,7,8).

Literatürde 1975-2017 yılları arasında bildirilen LAD hastalarının gözden geçirildiği bir çalışmada; toplam 323 LAD-I hastasının 68'i tek olgu bildirisi, diğerleri ise olgu serileri şeklinde olup; en fazla hasta İran (n:65), Amerika (n:50) ve Hindistan'dan (n:45) bildirilmiştir. Yüz on üç hasta ağır LAD-I, 63 hasta hafif-orta ağırlıkta değerlendirilmiştir, Yüz kırk yedi hasta ise



Resim 1: H9-Omfalit.



Resim 2: H7'nin diaper bölgedeki ülsere yaraları.



Resim 1: H11'in göz altı ve burun kanadında P.aeruginosaya bağlı nekrotizan yaralar.

sınıflandırılmamıştır. Literatürde ülkemizden bildirilen tüm LAD'li (LAD-I, LAD-II ve LAD-III dâhil) hasta sayısı 30 kadardır. Ancak bildirilmeyen hastalar ile birlikte bu sayının daha fazla olduğu düşünülebilir. Bizim serimiz, ülkemizden bildirilen ve nakil yapılan en geniş LAD serisidir.

Göbek bağı komplikasyonlarının olması, diğer ağır seyirli PİY'lere göre LAD sendromlarının daha erken tanı almasını sağlamaktadır. Novoa ve ark.'nın (8) yazdığı derlemede ağır

LAD-I olgularında medyan tanı zamanı 1 ay (min-maks: 0.03-18 ay), hafif-orta ağırlıktaki olgularda ise 6 ay (min-maks:0.03-192 ay) olarak bildirilmiştir. Bizim serimizde; ağır LAD-I olgularının %80'inde, LAD-III olgularının %100'ünde tanı 1 aydan önce konulmuştur ve tanı zamanı literatür ile benzerdir. Biri Suriyeli diğeri Iraklı iki göçmen hasta karakteristik bulguları olmasına rağmen ağır LAD-I tanısını ancak merkezimize 4 ve 7 yaşında başvurdularında almışlardır. Göbek bağı komplikasyonlarının ağır LAD-I olgularında (%84), hafif orta LAD-I olgularından (%58) daha yüksek oranda görüldüğü ve bu komplikasyonların geçirilmesi ile 2 yıllık hayatta kalma oranları arasında bir negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (8). Bizim serimizde ağır LAD-I tanılı iki hasta (H7 ve H13) şu an 7 yaşında olup hafif-orta ağırlıkta enfeksiyon atakları geçirmektedirler. Diğer taraftan, H7'nin kardeşleri biri ağır LAD-I olup daha sık ve ağır enfeksiyonlar geçirirken, H9 hafif-orta LAD-I fenotipinde olup daha az sıklıkta ve hafif enfeksiyonlar geçirmektedir. Aynı mutasyona sahip kardeş hastalarda bile klinik bulguların ve CD18 ekspresyon oranlarının farklı olabildiği, bireysel başka faktörlerin bu duruma neden olabileceği bildirilmiştir (17).

Nekrotizan cilt yaralarına çalışmamızda %64 oranında rastladık. Bazı hastalarda iyileşen yara yerlerinin çok ince ve dayanıksız olduğunu bildirilmiştir (17). İntegrinlerin, yeni stromal tabaka oluşumu için gereken büyüme faktörlerini ve matris oluşumunu stimüle ettiği, granülasyon dokusu oluşumu, fibroblast proliferasyonu ve anjiyogenezi düzenleyerek yara ve dişeti reepitelizasyonu yanı sıra bazal membran rekonstrüksiyonunu ve dokunun son halini almasını sağladığı bildirilmiştir (24).

Hayatı tehdit eden sepsis atakları tüm LAD tiplerinde görülürken, bu atakların yarısı çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanmaktadır (17). Bizim serimizde sepsis-bakteriyemi oranı %29'du. LAD-III olan bir hasta sepsis ve kanama nedeniyle kaybedildi. Sepsis şüphesi olan hastalara çok hızlı ve etkin müdahale hayatta kalmayı sağlayan en önemli faktördür. LAD hastalarında derin doku (abdominal duvar, intrakraniyal,

göğüs duvarı gibi) enfeksiyonları da sık görülmektedir. Ancak, daha çok nötropenik veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda görülen ve nötropenik enterokolit olarak adlandırılan tiftitis ile LAD birlikteliği bugüne kadar literatürde bildirilmemiştir. Beş kez tiftitis atağı geçiren bir LAD hastası ilk kez rapor edilmektedir. Bu duruma, nötrofillerin enfeksiyon alanına migrasyonundaki yetersizliğin yanı sıra, tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle aldığı antibiyotik tedavilerinin bozduğu barsak florasının da katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Gingivitis ve periodontitis LAD olgularında sık görülen (%14-%52 arasında) bulgulardır (8,17). LAD-I'de oral mikroorganizmaların tetiklediği, IL23 ve IL17 aracılığıyla oluşan hiperinflamatuvar bir reaksiyon ve kemik harabiyeti mevcuttur. Bizim serimizde gingivitis ve diş enfeksiyonları %29 oranında görülmüş olup lokal tedavilerin yanında 3 hastada diş çekimleri gerekmiştir. Ağız ve diş hijyeni eğitimi bu hastalarda oldukça önemlidir.

H7 (ağır LAD-I) ve H10 (LAD-III) CMV viremi ve tekrarlayan viral pnömoni geçirdi. Her iki hastanın da mutlak lenfosit sayıları, lenfosit alt grup analizleri, in vitro lenfosit aktivasyonları yanıtları (PHA ve anti CD3'e karşı) normaldi. Lenfositlerden de ekspresye olan CD18/CD11a'nın eksikliği veya fonksiyon kaybının lenfositlerin in vivo olarak lenfosit adezyonunu ve aktivasyonu bozduğu ve yetersiz spesifik antikor üretimine neden olarak viral enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu daha önce bildirilmiştir (25).

Küratif tedavi LAD-I ve LAD-III'te HKHN ile mümkündür. Ağır LAD-I olgularına nakil yapılamadığında enfeksiyonlarla %72'sinin yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (10). Hazırlama rejimi olarak hem *myeloablative* hem de yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleri ile miks kimerizme rağmen hastalısız yaşam elde etmek mümkün olmaktadır (18-20). Nakil başarısı, 36 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada %75 (27/36) olarak bildirilmiş; 5 hasta sekonder enfeksiyonlar, 3 hasta veno okluziv hastalık ve 1 hasta ise sekonder malignite (EBV ilişkili lenfoma) nedeniyle kaybedilmiştir (16). Yine Novoa ve ark.'nın (8) derlemesinde literatürde nakil yapılan 101 hastada; tam uygun kardeş nakillerinde hayatta kalma oranı %83 iken haploidentik nakillerde bu oran %68 olarak bulunmuştur. Haploidentik nakil yapılan 22 hastadan 7'si kaybedilmiş ve hastaların %55'i ikinci bir nakil gerektirmiştir.

Bizim serimizde, nakil sonrası medyan 6 yıllık (min-maks: 3-10 yıl) izlem süresinde hayatta kalma oranımız %100'dür. Bir hasta hariç tüm hastalara aile içi tam uyumlu kardeşlerden nakil yapıldı. Hem *myeloablative* hem de düşük yoğunluklu hazırlama rejimi alan hastalarda tam donör kimerizimi elde edildi ve bugüne kadar bu oran korundu. Nakil sonrası izlemlerinde; tam uyumlu akraba dışı donörden nakil yapılan bir hastada gelişen kr.GvHH dışında önemli bir komplikasyon yaşamadık.

On farklı aileden 14 hastanın olduğu ve daha önce aynı bulgularla 3 kardeşin kaybedildiği değerlendirildiğinde; ailelere genetik danışmanlık vermenin, prenatal tanı imkânlarının kullanılmasının ve erken tanının önemi açıkça görülmektedir.

SONUÇ

Öyküsünde göbek bağı komplikasyonları, tekrarlayan mukozal enfeksiyonları ve lökositozu olan çocuklarda LAD sendromları düşünülmelidir. Tanı periferik kanda akım sitometri ile CD18 molekül ekspresyonunun olmadığı veya düşük olduğunun gösterilmesi ile konabilmektedir. Diğer taraftan klinik bulgular ile LAD düşündürülen ancak CD18 molekül ekspresyonunun bir miktar var olduğu hastalar, CD18'in fonksiyonel olmadığı LAD-I eksiklikleri ve kanama bozukluğu da varsa LAD-III yönünden araştırılmalıdır.

LAD-I'in hafif-orta formları profilaktik antibiyotik tedavileri ve aktif enfeksiyonlarının etkin tedavisi ile kontrol altında tutulabilir. Ancak nakil yapılmayan ağır LAD-I ve LAD III hastalarında mortalite oranı çok yüksektir. Bu hastalara mümkün olan en kısa sürede tam uygun aile içi veya akraba dışı donörden nakli yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte adhesion deficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:101-16.
- Kruger P, Zaffarzadeh M, Weber ANR, Rieber N, Radsak M, von Bernuth H, et al. Neutrophils: Between host defense, immune modulation and tissue injury. *Plos Pathl* 2015;11:1-23.
- Dinauer MC. Neutrophil Defects and Diagnosis Disorders of Neutrophil Function: An Overview. In: Quinn MT, De Leo FR. (eds). *Neutrophil. Methods and Protocols*. 3rd ed. New York, Springer Science+Business Media 2020;11-31.
- von Adrian, Berger EM, Ramezani L, Chambers JD, Ochs HD, Harlan JM, et al. In vivo behavior of neutrophils from two patients with distinct inherited leukocyte adhesion deficiency syndromes. *J Clin Invest* 1993;91:2893-7.
- Schymeinsky J, Mocsai A, Walzog B. Neutrophil activation via beta2 integrins (CD11/CD18): molecular mechanisms and clinical implications. *Thromb Haemost*. 2007;98:262-73.
- Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987;48:549-54.
- Aytekin C, İkinciogulları A. Lökosit adezyonu ve lökosit adezyon defekti sendromları. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004; 2:157-66.
- Almarza NE, Kasbekar S, Thrasher AJ, Kohn DB, Sevilla J, Nguyen T, et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: A comprehensive review of all published cases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1418-20.
- Hayward AR, Harvey BA, Leonard J, Greenwood MC, Wood CB, Soothill JF. Delayed separation of the umbilical cord, widespread infections, and defective neutrophil mobility. *Lancet* 1979;1:1099-101.
- Parvaneh N, Mamishi S, Rezaei A, Rezaei N, Tamizifar B, Parvaneh L, et al. Characterization of 11 new cases of leukocyte adhesion deficiency type 1 with seven novel mutations in the ITGB2 gene. *J Clin Immunol* 2010;30: 756-60.
- Madkaikar M, Currimbhoy Z, Gupta M, Desai M, Rao M. Clinical profile of leukocyte adhesion deficiency type I. *Indian Pediatr* 2012;49:43-5.

12. Movahedi M, Entezari N, Pourpak Z, Mamishi S, Chavoshzadeh Z, Gharagozlou M, et al. Clinical and laboratory findings in Iranian patients with leukocyte adhesion deficiency (study of 15 cases). *J Clin Immunol* 2007;27:302-7.
13. Teimourian S, De Boer M, Roos D, Isaian A, Bemanian MH, Lashkary S, et al. Genetic analysis of 13 Iranian families with leukocyte adhesion deficiency type 1. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41:e3-e6.
14. Deshpande P, Kathirvel K, Alex AA, Korula A, George B, Shaji RV, et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: clinical and molecular characterization in an Indian population. *Indian J Pediatr* 2016;83:799-804.
15. Qasim W, Cavazzana-Calvo M, Davies EG, Davis J, Duval M, Eames G, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *Pediatrics* 2009;123: 836-40.
16. De Rose DU, Gilliani S, Notarangelo LD, Lougaris V, Lanfranchi A, Moratto D, et al. Long term outcome of eight patients with type 1 Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD-1): Not only infections, but high risk of autoimmune complications. *Clin Immunol* 2018;191:75-80.
17. Wolach B, Gavrieli R, Wolach O, Stauber T, Abuzaitoun O, Kuperman A, et al. Leucocyte adhesion deficiency-A multicentre national experience. *Eur J Clin Invest* 2019;49:e13047.
18. Engel ME, Hickstein DD, Bauer TR Jr, Calder C, Manes B, Franoul H. Matched unrelated bone marrow transplantation with reduced-intensity conditioning for leukocyte adhesion deficiency. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:717-8.
19. Hamidieh AA, Pourpak Z, Hosseinzadeh M, Fazlollahi MR, Alimoghaddam K, Movahedi M, et al. Reduced-intensity Conditioning Hematopoietic SCT for Pediatric Patients with LAD-1: Clinical Efficacy and Importance of Chimerism. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:646-50.
20. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *Pediatr Hematol Oncol* 2018;40:137-40.
21. Mellouli F, Ksouri H, Barbouche R, Maamer M, Hamed LB, Hmida S, et al. Successful treatment of *Fusarium solani* ecthyma gangrenosum in a patient affected by leukocyte adhesion deficiency type 1 with granulocytes transfusions. *BMC Dermatol* 2010;10:10.
22. Kuijpers TW, van de Vijver E, Weterman MA, de Boer M, Tool AT, van den Berg TK, et al. LAD-1/variant syndrome is caused by mutations in FERMT3. *Blood* 2009;113: 4740-6.
23. Stepensky PY, Wolach B, Gavrieli R, Rousso S, Ben Ami T, Goldman V, et al. Leukocyte adhesion deficiency type III: clinical features and treatment with stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37: 264-8.
24. Futosi K, Fodor S, Mócsai A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int Immunopharmacol* 2013;17:638-50.
25. Koivisto L, Heino J, Häkkinen L, Larjava H. Integrins in Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014;3:762-83.