

Bernard Soulier Sendromlu Hastalarda Klinik ve Genotipik Bulgular: Tek Merkez Deneyimi

Clinical and Genotypic Findings in Patients with Bernard Soulier Syndrome: A Single Center Experience

Hüseyin TOKGÖZ, Ümran ÇALIŞKAN

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye



ÖZET

Amaç: Bernard Soulier Sendromu (BSS), bir herediter kanama bozukluğu olup, makrotrombositopeni ve uzamış kanama zamanı ile karakterizedir. BSS, trombosit yüzeyinde hasarlı damar duvarına yapışmadan sorumlu Gplb/V/IX kompleksinin yokluğu veya disfonksiyonundan kaynaklanır. Çalışmada, merkezimizde takip edilen BSS tanılı olguların klinik, laboratuvar bulguları ve mutasyon analizi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında takip edilen 7 BSS olgusu dâhil edildi. Olguların klinik ve laboratuvar bulguları hastaların tıbbi dosya kayıtlarından derlendi. Mutasyon analizi için sırasıyla DNA izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu ve DNA pürifikasyonu ve DNA dizi analizi yöntemleri kullanıldı. Elde edilen DNA numuneleri, GP1BA (NM_000173.4), GP1BB (NM_000407.4), ve GP9 (NM_000174.3) mutasyonları açısından incelendi. Oranların karşılaştırılmasında Fischer'in exact testi kullanıldı.

Bulgular: Olguların yaşları 8.5 yaş ile 29 yaş arasında değişmekteydi (ortanca 24 yaş). Olguların hepsinin cinsiyeti kızdı. Tanı alma yaşları 7 ay ile 8 yaş arasında değişiyordu (ortanca 30 ay). Hastalarda görülen kanama tipleri; epistaksis (%71), diş eti kanaması (%71), gastrointestinal kanama (%43), menoraji (%71), gastorintestinal kanama (%28), viseral kanama %14, cerrahi sonrası kanama (%5)'di. Olguların hepsinde makrotrombositopeni vardı. Trombosit fonksiyon testlerinde ADP, epinefrin ve kollajene cevap normal, ristosetine cevap bozuktu. Akım sitometrik olarak trombosit yüzeyinde Gplb/V/IX ekspresyonu 6 olguda düşük, bir olguda ise normaldi. Genetik olarak 6 olguda GP1BB geninde [homozigot c.233T>G. p.Leu78Arg ve c.[470T>A(+)]472_473del(CT)] (p.Leu157GlnfsX151), bir olguda GP1BA geninde (homozigot c.1A>C) mutasyon saptandı. Mutasyon tipi ile klinik bulgular arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmada BSS tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulguları ile mutasyon analizi değerlendirilmiştir. BSS hastaları için mukokutanöz kanamalar önemli bir problem oluşturmaktadır. Özellikle menstruasyon olan kız çocuklarında transfüzyon gereksinimi ortaya çıkabilmektedir. Çalışmada, BSS'li hastalarda yeni tanımlanan mutasyonlar gösterildiği için literatüre katkı sağlayacaktır. BSS'li hastalarda klinik bulgular ile mutasyon arasındaki ilişkinin tanımlanabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Bernard Soulier Sendromu, Mutasyon

ABSTRACT

Objective: The Bernard Soulier Syndrome (BSS) is an inherited bleeding disorder characterized by macrothrombocytopenia and prolonged bleeding time. BSS results from the dysfunction or absence of Gplb/V/IX complex, which mediates platelet adhesion to a damaged vascular wall, on the platelet surface. In this study, we evaluated the clinical and laboratory findings and mutation analysis in patients with BSS followed at our center.

Material and Methods: The study included seven BSS followed at the Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology. Clinical and laboratory findings were obtained from the medical records of the patients. DNA isolation, polymerase chain reaction, DNA purification and DNA sequence analysis were used to determine mutation analysis. Obtained DNA samples investigated for GP1BA (NM_000173.4), GP1BB (NM_000407.4), and GP9 (NM_000174.3) mutations. Fischer's exact test was used for the comparison of ratios.

Results: The ages of patients were varied from 8.5 years to 29 years (median 24 years). All of the patients were females. Age at diagnosis was varied from 7 months to 8 years (median 30 months). Bleeding phenotypes of the patients were as follows: epistaxis (71%), gum bleeding (71%), cutaneous bleeding (43%), menorrhagia (71%), gastrointestinal bleeding (28%), visceral bleeding (14%), and bleeding after surgery (5%). All of the patients had macrothrombocytopenia, and

decreased aggregation response to ristocetin and normal response to ADP, epinephrine and collagen in platelet function tests. In flow cytometric analysis, expression of the Gplb/V/IX complex on platelet surface was low in 6 patients and normal in one patient. Six patients had GP1BB mutations [homozygous c.233T>G, p.Leu78Arg and c.[470T>A(+)+472_473del(CT)] (p.Leu157GlnfsX151)] whereas one patient had the GP1BB mutation (homozygous c.1A>C). There was no correlation between clinical findings and mutation types ($p>0.05$).

Conclusion: Clinical and laboratory findings and mutation analysis of patients with BSS were evaluated in this study. Mucocutaneous bleeding is an important problem for patients with BSS. Girls may need a blood transfusion during menstruation. The mutations described in this study are novel mutations. This study will contribute to the literature because of the newly identified mutations in BSS patients. Comprehensive studies are needed to determine the relationship between clinical and genotypic findings of BSS patients.

Key Words: Bernard Soulier Syndrome, Mutation

GİRİŞ

Bernard Soulier Sendromu (BSS), otozomal resesif kalıtmımlı bir trombosit fonksiyon bozukluğudur (1). Trombosit yüzeyinde primer adhezyondan sorumlu olan glikoprotein Ib/V/IX kompleksinin azlığı, yokluğu veya disfonksiyonu neticesinde ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular, diğer trombosit fonksiyon bozukluklarında olduğu gibi mukokutanöz kanamalar (purpura, epistaksis, diş eti kanaması, menoraji, gastrointestinal sistem kanaması) şeklindedir (2,3). Nadiren hayatı tehdit eden kanamalar görülebilir.

BSS tanılı olgularda trombosit fonksiyon bozukluğu ile beraber genellikle orta derecede trombositopeni bulunur (4). Trombosit sayısı nadiren mm^3 'te 20000'in altına inebilir. Periferik yaymada makrotrombositler dikkati çeker. Trombosit hacmi (MPV) normal sınırın (8-12 fl) üzerindedir. Kanama zamanı ve PFA-100 ölçümlerinde uzama görülür (5). Trombosit fonksiyon testlerinde kollajen, ADP, epinefrin ve trombine cevap normal, ristosetine cevap anormaldir (1-2,6). Akım sitometrik olarak trombosit yüzeyinde Gplb/V/IX (CD42a,b,c) ekspresyonunun düşüklüğünün gösterilmesi tanıya yardımcıdır (7). Trombosit yüzeyindeki reseptör düzeyi çoğu olguda düşük olmakla beraber, bazı olgularda reseptör ekspresyonu normal olup sadece fonksiyon bozukluğu söz konusudur.

Moleküler olarak BSS mutasyonları, biallelik veya birleşik heterozigot mutasyon olmak üzere 2 şekilde görülebilir (1). Daha sık görülen biallelik formda trombosit yüzeyinde Gplb/V/IX üretimini durduran veya ileri derecede azaltan homozigot mutasyonlar söz konusudur. Biallelik formda GP1BA (Gplba), GP1BB (Gplbb) ve GP9 geninde bugüne kadar 50 den fazla mutasyon tanımlanmıştır (8-9). Bu mutasyonlar sıklıkla missense ve nonsense mutasyonlar şeklinde olup nadiren delesyonlar da görülebilir.

Bu çalışmada, BSS tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulguları ve mutasyon analizi değerlendirilmiş ve klinik bulguları ile genotipik bulgular arasındaki ilişki incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, 1995-2015 yılları arasında Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda BSS tanısı alıp

takip edilmiş olan 7 olgu çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tıbbi kayıtları tanı yaşı, cinsiyeti, kanama tipleri (epistaksis, cilde ait kanamalar, oral mukoza kanamaları, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, diş çekimi sonrası kanama, cerrahi sonrası kanama, menoraji vs), laboratuvar bulguları ve tedavi açısından incelendi. Kanamanın şiddetini değerlendirmek için, herediter kanama bozuklukları için Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün kullandığı kanama semptom skoru kullanıldı (9). Buna göre evre 0 (kanama yok), evre 1 (peteşi), evre 2 (hafif kan kaybı, hastaneye yatış veya acil servise başvuru gereksinimi olmayan), evre 3 (önemli miktarda kan kaybı, hastaneye yatış veya acil servise başvuru gereksinimi veya demir tedavisi gereksinimi veya cerrahi ya da doğum sonrası eritrosit süspansiyon gereksinimi), evre 4 (ağır kan kaybı, spontan kanamaya bağlı eritrosit süspansiyonu gereksinimi) şeklinde sınıflandırıldı.

BSS tanısı, klinik bulgular, makrotrombositopeni, uzamış kanama zamanı, trombosit fonksiyon testlerinde agregasyon cevabının ristosetin ile bozuk, ADP, epinefrin, kollajen ve trombin ile normal olması ve akım sitometrik olarak trombosit yüzeyinde Gplb/V/IX ekspresyonunun düşük olmasına göre konuldu. Akım sitometri tetkiki için, 4 renkli akım sitometri cihazı (BD FACS Calibur II, Becton Dickinson, CA, USA) kullanılarak trombositlerin yüzeyindeki CD42a (Gplba) ve CD42b (Gplbb) ekspresyonuna bakıldı. Diğer koagülasyon ve trombosit fonksiyon bozuklukları ekarte edildi.

Hastalardan alınan Etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA'lı) kan numuneleri, genetik analiz yapılmak üzere, İtalya'da bir merkezde (Università Degli Studi Di Trieste, Sezione Di Genetica Medica, IRCCS, Pavia, Italy) Pediatrik Moleküler Genetik Bilim Dalı Laboratuvarına gönderildi. Çalışmaya katılan tüm ailelere çalışmanın olası sonuçları hakkında bilgi verildi ve gönüllü olarak katıldıklarına dair onam formu alındı. Çalışma için Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmada, genetik çalışma için teknik olarak DNA izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve DNA pürifikasyonu ve DNA dizi analizi yöntemleri kullanıldı.

İzole edilen DNA numuneleri, GP1BA (NM_000173.4), GP1BB (NM_000407.4), ve GP9 (NM_000174.3) mutasyonları açısından incelendi. BSS tanılı olgu sayısı az olduğu için kanama semptomlarının ve mutasyonların ilişkisini araştırmak için, oranların karşılaştırılmasında Fischer'in exact testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Tablo I: Bernard Soulier Sendromlu hastalarda klinik ve laboratuvar bulguları ve gen değişimleri.

Olgu No	1	2	3	4	5	6	7
Yaşı (yıl)	29	28	18	8.5	11.5	24	29
Cinsiyet	Kız	Kız	Kız	Kız	Kız	Kız	Kız
Tanı yaşı	30 ay	24 ay	34 ay	7 ay	8 yaş	2 yaş	7 yaş
PLT sayısı	44000	42000	11000	40000	35000	45000	8000
MPV (fl)	16	15.2	10.2	11.8	11.2	12.1	12.8
ADP	%66	%56	%62	%72	%60	%71	%66
Epinefrin	%72	%68	%60	%64	%56	%62	%54
Kollajen	%68	%66	%58	%60	%62	%54	%64
Ristosestin	%0	%0	%1	%2	%6	%3	%3
CD42a	%0	%0	%0,02	%0,03	%89	%0,02	%0,04
Kanama skoru (WHO)	Evre 4	Evre 4	Evre 4	Evre 4	Evre 2	Evre 4	Evre 3
Hayati kanama	Dalak kanaması, GIS kanaması	Yok	Yok	GIS Kanaması	Yok	Yok	yok
Başvuruda kanama yeri	Diş eti, göbek kordonu	Diş eti	Burun kanaması	Diş eti, ekimoz	Burun kanaması	Diş eti kanaması	Burun kanaması
Geçirilmiş cerrahi	Uterin polipektomi, diş çekimi	Uterin polipektomi	Diş çekimi	Yok	Yok	Yok	Diş çekimi
Mutasyon saptanan gen	GP1BB	GP1BB	GP1BB	GP1BB	GP1BA	GP1BB	GP1BB
Bulunan mutasyon	c.[470T>A(+)+472_473del(CT)]	c.[470T>A(+)+472_473del(CT)]	c.233T>G	c.233T>G	c.1A>C	c.233T>G	c.233T>G
Protein	p.Leu157GlnfsX151	p.Leu157GlnfsX151	p.Leu78Arg	p.Leu78Arg	?	p.Leu78Arg	p.Leu78Arg

Tablo II: Bernard Soulier sendromlu olgularda görülen kanama fenotipleri.

Semptom	Görülen olgu sayısı (%)
Epistaksis	5 (%71)
Kutanöz kanama	3 (%43)
Diş eti kanaması	5 (%71)
Menoraji	5 (%71)
Gastrointestinal kanama	2 (%28)
Cerrahi sırasında aşırı kanama	1 (%14)
Viseral hematoma	1 (%14)

SONUÇLAR

Bernard Soulier Sendromu tanılı 7 olgunun yaşları 8.5 yaş ile 29 yaş arasında değişmekteydi (ortanca 24 yaş). Olguların hepsinin cinsiyeti kızdı. Birinci ve ikinci olgu, üçüncü ve dördüncü olgu, altıncı ve yedinci olgu birbiriyle kardeş olup, diğer olgularla akrabalık bulunmamaktaydı. Tanı alma yaşları 7 ay ile 8 yaş arasında değişiyordu (ortanca 2.5 yaş). Tanı sonrası takip süresi ise 3.5 yıl ile 24 yıl arasında değişmekteydi (ortanca 22

yıl). Hastalarda görülen kanama tipleri; epistaksis (%71), diş eti kanaması (%71), kutanöz kanama (%43), menoraji (%71), gastrointestinal (GIS) kanaması (%28), viseral kanama %14 ve cerrahi sonrası kanama (%5)'di. Santral sinir sistemi kanaması, kas içi hematoma, hematüri gibi kanama bulguları, hastalarımızda gözlenmedi. Hayati tehdit eden kanama iki olguda gözlendi (Bir olguda GIS kanaması ve batin içi kanama, bir olguda GIS kanaması). Hastaların kanama semptomlarının şiddeti, klinik ve laboratuvar bulgularının özeti Tablo I ve II'de belirtilmiştir.

Diş çekimi işlemi 6 hastaya uygulanmış olup bunlardan 5'ine profilaktik olarak trombosit süspansiyonu verildi. Bir hasta ise D-deamino arjinin vazopressin (DDAVP), traneksamik asit ve topikal kanama durdurucu (ankaferd blood stoper, vb) desteği ile diş çekimi yapıldı. Olguların hiçbirinde belirgin bir kanama problemi olmadı. İki olguya uterin polip nedeniyle cerrahi olarak polipektomi yapıldı. Cerrahi öncesinde ve sonrasında profilaktik trombosit süspansiyonu (TS) verilen bu hastalarda belirgin kanama problemi yaşanmadı ve eritrosit süspansiyonu ihtiyacı gözlenmedi.

Yedi kız hastadan 5'i menstruasyon dönemindeydi ve hastaların hepsinde (%100) menoraji problemi yaşandı. Bu olguların 4'ünde (%80) TS, 4'ünde (%80) derin anemi ve kalp yetmezliği gelişmesi nedeniyle eritrosit süspansiyonu (ES) ihtiyacı olduğu

gözlemlendi. Ayrıca hepsi oral kontraseptif ve oral demir tedavisi kullandı. Hiçbir hastada dilatasyon ve küretaj işlemine gerek kalmadı.

Hastaların hiçbiri doğum yapmadı. Ayrıca kas içi hematoma veya hemartroz, SSS kanaması olgularımızda gözlenmedi.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, tüm olgularda trombositopeni mevcuttu ve trombosit sayısı 8000 ile 45000/mm³ arasında değişmekteydi (ortanca: 40000/mm³). MPV değerleri ise 10.2 fL ile 16.2 fL arasında değişmekte olup, ortanca değer 12.1 fL'di. (normal sınır 8-12 fL). Tüm olgularda ristosetin ile agregasyon bozuk, ADP, epinefrin, kollajen ve trombin ile agregasyon normal bulundu. Akım sitometrik olarak CD42a,b,c ekspresyonu (GPIIb/IIIa) 6 olguda düşük, bir olguda normal (reseptör disfonksiyonuna bağlı BSS) bulundu.

Bernard Soulier Sendromu tanılı 7 olgunun GPIIb/IIIa kompleksine yönelik yapılan genetik incelemede 7 hastada 3 farklı gen bölgesinde homozigot mutasyon tespit edildi. Olguların altısında GP1BB geninde, birinde GP1BA geninde mutasyon saptandı. GP1BB geninde tespit edilen değişimler; c.[470T>A(+)+472_473del(CT)] (p.Leu157GlnfsX151) ve c.233T>G (p.Leu78Arg), GP1BA geninde tespit edilen değişim ise c.1A>C idi (Tablo I). Bunlar daha önce BSS mutasyon veritabanında bildirilmemiş olan mutasyonlar olup, merkezimizin de dâhil olduğu uluslararası bir çalışmada bildirilmiştir (9). Mutasyon tespit edilen hastaların klinik gidişatı değerlendirmek açısından; 3 farklı mutasyonu olan hasta grubunda kanama skorları, tanı platelet sayısı ve MPV açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte GP1BB geninde c.[470T>A(+)+472_473del(CT)] (p.Leu157GlnfsX151) mutasyonu olan 2 kardeş olgunun, nispeten daha sık ve transfüzyon gerektiren ve daha ağır kanama atakları geçirdiği görüldü. Mutasyon tipi ile klinik arasında, olgu sayısının az olması nedeniyle optimal bir korelasyon kurulamadı.

TARTIŞMA

Bernard Soulier sendromu, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir trombosit fonksiyon bozukluğu olup, trombosit yüzeyinde GPIIb/IIIa kompleksinin azlığı, yokluğu veya disfonksiyonu ile karakterizedir. Tahmini prevalansı milyonda 1'dir (10). Ağırlıklı olarak mukokutanöz kanamalar olmakla birlikte, hemen her türlü kanama şekli görülebilmektedir (1). Kanama bulgularının şiddetini değerlendirmek için von Willebrand hastalığı, hemofili ve immün trombositopenik purpura (İTP) gibi bazı kanama bozukluklarında çeşitli ölçütler kullanılmış olmakla birlikte, trombosit fonksiyon bozuklukları ile ilgili bu konuda az sayıda çalışma yapılmıştır (11-14). Bizim çalışmamızda BSS hastalarının kanama bulguları ile ilgili değerlendirme için, WHO kanama skorlaması kullanılmıştır (9). BSS'li olguların %50'sinden fazlasında ağır kanama diyatezi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da 7 olgudan 5'inde grade 4 kanama diyatezi bulguları mevcuttu.

BSS'da diğer trombosit fonksiyon bozukluklarında olduğu gibi ağırlıklı olarak mukokutanöz kanamalar (purpura, epistaksis,

oral mukoza kanaması, GIS kanaması, menoraji, vb) görülmektedir (1). Mukozal kanamalarda traneksamik asit gibi antifibrinolitikler, lokal tampon uygulaması ve DDAVP kullanılabilir. Sebaten kanama veya ciddi kanamalarda trombosit süspansiyonu verilmelidir. Trombosit refrakterliği söz konusu ise rekombinant FVIIa verilebilir (3). Bizim olgularımızda da benzer tedavi algoritmaları uygulanmış olup, herhangi bir refrakterlik durumu ile karşılaşmamıştır. Daha ziyade hemofililerde görülen hemartroz ve derin hematoma, trombosit fonksiyon bozukluğu olan olgularda nadiren görülmektedir (15). Olgularımızın hastaneye başvuru nedenleri mukokutanöz kanamalardır. Bunlardan epistaksis, ağız içi kanamalar ve menoraji, en sık görülen kanama şekli olmuştur.

Epistaksis ve dişeti kanamalarında lokal tampon, antifibrinolitik ve DDAVP uygulamalarına rağmen, bazı olgularımızda TS, hatta ES gerektirecek kanamalar yaşanmıştır. Epistaksis ve dişeti kanaması nispeten hafif kanamalar olmakla birlikte, trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda transfüzyon gerektirebileceği akılda tutulmalıdır.

Menoraji, kadın BSS hastaları için önemli bir problemdir. Uzamış menstruasyon bazı hastalarda teşhise yardımcı ilk semptom olabilir. Bazı hastalarda transfüzyon gerektirecek kadar ağır kanamalara yol açabilir. Bizim 7 kız olgumuzdan menstruasyon çağındaki olan 5 kız olgumuzun hepsinde (%100) menoraji mevcuttu. Bu olgular genellikle transfüzyon gereksinimi duyacak derecede (evre 4) kanamaya sahip idi. Kanama kontrolü için antifibrinolitikler, oral kontraseptifler ve gerektiğinde DDAVP kullanılmıştır. Bununla kontrol altına alınamayan kanamalarda literatüre uygun olarak trombosit süspansiyonu ve lüzum halinde eritrosit süspansiyonu verilmiştir.

İşlem öncesinde profilaktik olarak trombosit süspansiyonu veya DDAVP + traneksamik asit uygulaması gibi tedbirlerle diş çekimi yapılan olgularımızın hiçbirinde belirgin kanama problemi yaşanmamıştır.

GPIIb/IIIa kompleksi, trombosit ve megakaryositlerde ekspresyon edilir ve farklı genlerle kodlanan 4 ayrı polipeptidten oluşur (1). Bunlar GPIBA, GPIBB, GpV ve GPIX'dur. Bernard Soulier Sendromu, GPIBA, GPIBB ve GPIX proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonunu etkileyen homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlar sonucunda meydana gelir (8). Bugüne kadar GpV geni ile ilgili izole bir mutasyon bildirilmemiştir (16). GPIIb/IIIa kompleksinde iki tip mutasyon olduğu bildirilmiştir (1). Bunlardan ilki biallelik mutasyonlar olup, sıklıkla homozigot mutasyonlardır. GPIIb/IIIa kompleksinde ileri derecede azalma veya yokluk ile karakterizedir. Bugüne kadar GP1BA, GP1BB ve GP9 geninde 50 den fazla biallelik mutasyon tanımlanmıştır (8). Az sayıda olguda ise birleşik heterozigot mutasyon söz konusudur. Tanımlanan mutasyonların çoğu missense ve nonsense mutasyonlardır. GPIIb, Von Willebrand faktöre ve trombine bağlanma özelliği gösterir (2,4,16). BSS mutasyonlarının çoğu GPIBA geninde meydana gelir ve bu mutasyonların çoğu trombosit yüzeyinde GPIIb ekspresyonunda azalmaya, bir kısmı ise fonksiyon

kaybına yol açar (17). Gplba, disülfid bağ ile Gplbβ'ya bağlıdır. Bunlar da nonkovalent bağlarla GplX ve GpV ile bağlıdır. GpV bu kompleksdeki proteolitik subunitdir ve bunun ekstraselüler parçasının Gplba'ya bağlı trombin tarafından yıkılması, plateletleri aktive eder (1). İnsanlarda GP1BA, GP1BB ve GP9'daki mutasyonlar, genel olarak Gplb/V/GplX kompleksinin total olarak trombosit yüzeyinde ekspresyonunun azalmasına yol açar. Bizim olgularımızdan 6 tanesinde GP1BB geninde mutasyon [homozigot c.233T>G. p.Leu78Arg ve c.[470T>A(+472_473del(CT)) (p.Leu157GlnfsX151)], bir tanesinde ise GP1BA geninde mutasyon (homozigot c.1A>C mutasyonu) gösterilmiştir. Bunlar literatürde ilk kez gösterilen mutasyonlar olması sebebiyle dikkat çekicidir (9). Literatürde daha çok GP1BA mutasyonları bildirilmekle birlikte, bizim bir olgumuzda GPIBA geninde, diğer 6 olgumuzda ise Gp1BB geninde mutasyon tespit edilmiştir. Bu durum olgu sayısının azlığı ile izah edilebilir.

Kanama yerleri BSS için iyi tanımlanmış olmasına rağmen kanama şiddetini BSS'li hastalarda tahmin etmek güçtür. Bazı olgularda hiç ciddi kanama gözlenmez ve erişkin yaşa kadar tanı konamayabilir. Ayrıca klinik bulgular ile Gplb/V/IX ekspresyon düzeyi ve genetik defekt arasındaki korelasyon zayıftır (5). Bizim çalışmamızda da kanama bulguları ile reseptör düzeyi ve mutasyon tipi arasında ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte c.[470T>A(+472_473del(CT)) (p.Leu157GlnfsX151) mutasyonu olan hastalarımızda daha ağır ve transfüzyon gerektiren kanamalar mevcuttu. Ayrıca GPIBA geninde mutasyon olan olgumuzun trombositlerinin yüzeyindeki reseptör düzeyinin normal olması dikkat çekicidir.

Bu çalışmada BSS tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulguları ve mutasyon analizleri kapsamlı olarak değerlendirilmiş ve yeni mutasyonlar tanımlanmıştır. Nadir görülen bu kanama bozukluğu hastalığında, tanımlanan bu mutasyonlar literatüre katkı sağlayacaktır. Bu mutasyonlarla klinik seyir arasındaki ilişkinin tanımlanabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lambert MP, Poncz M. Inherited Platelet Disorders. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG (eds). Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:1167-203.
2. Diz-Küçükkaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:268-75.
3. Lanza F. Bernard-Soulier syndrome (hemorrhagic parous thrombocytic dystrophy). Orphanet J Rare Dis 2006;1:46.
4. Balduini CL, Pecci A, Noris P. Diagnosis and management of inherited thrombocytopenias. Semin Thromb Hemost 2013;39:161-71.
5. Savoia A, Pastore A, De Rocco D, Civaschi E, Di Stazio M, Bottega R, et al. Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: Searching for genotype/phenotype correlations. Haematologica 2011;96:417-23.
6. Jenkins CS, Phillips DR, Clemetson KJ, Meyer D, Larrieu MJ, Luscher EF. Platelet membrane glycoproteins implicated in ristocetin-induced aggregation. Studies of the proteins on platelets from patients with Bernard-Soulier syndrome and von Willebrand's disease. J Clin Invest 1976;57:112-24.
7. Cohn RJ, Sherman GG, Glencross DK. Flow cytometric analysis of platelet surface glycoproteins in the diagnosis of Bernard-Soulier syndrome. Pediatr Hematol Oncol 1997;14:43-50.
8. Balduini CL, Savoia A. Genetics of familial forms of thrombocytopenia. Hum Genet 2012;131:1821-32.
9. Savoia A, Kunishima S, De Rocco D, Zieger B, Rand ML, Pujol-Moix N, et al. Spectrum of the mutations in Bernard-Soulier syndrome. Hum Mutat 2014;35:1033-45.
10. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. Blood 1998;91:4397-418.
11. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Battle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: Results from a multicenter European study (MCMMDM-1 VWD). J Thromb Haemost 2006;4:766-73.
12. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: Assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematol 2007;138:245-8.
13. O'Brien SH. Bleeding scores: Are they really useful? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:152-6.
14. McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S, Arnold E, Adam F, et al. Bleeding risks associated with inheritance of the Quebec platelet disorder. Blood 2004;104:159-65.
15. Borhany M, Fatima H, Naz A, Patel H, Shamsi T. Pattern of bleeding and response to therapy in Glanzmann thrombasthenia. Haemophilia 2012;18:e423-5.
16. Diz-Küçükkaya R, Lopez JA. Inherited disorders of platelets: Membrane glycoprotein disorders. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27:613-27.
17. Ramasamy I. Inherited bleeding disorders: Disorders of platelet adhesion and aggregation. Crit Rev Oncol Hematol 2004;49:1-35.