

Wiskott Aldrich Sendromu

Wiskott Aldrich Syndrome

Şenay Yapıcı, S. Şebnem Kılıç*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, *Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. S.Şebnem Kılıç
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı
16059 Görükle / Bursa
Tel : +90 0224 295 04 18 Fax: +90 0224 442 81 43
E-posta: sebnemk@uludag.edu.tr

Alındığı Tarih/Received: 06.07.2008

Kabul Tarihi/Accepted: 23.10.2008

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

ÖZET

Wiskott Aldrich Sendromu (WAS) X'e bağlı resesif geçen, mikrotrombositopeni, egzema, sekonder piyogenik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve lenforetiküler neoplazi riskinin arttığı iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromudur. WAS ve X'e bağlı geçiş gösteren trombositopeniden sorumlu gen WASP genidir. WASP mutasyonlarının tipine göre hastalığın ağırlığı değişmektedir. WAS'lı olgularda kök hücre transplantasyonu veya gen tedavisi kür sağlayan tek tedavi yöntemidir. Sekonder enfeksiyonlara karşı profilaktik antimikrobiyal tedavinin gelişmesi ve profilaktik IVIG tedavisi beklenen yaşam süresini uzatmaktadır. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 119-23*)

Anahtar kelimeler: Wiskott Aldrich Sendromu, trombositopeni, immün yetmezlik

SUMMARY

The Wiskott Aldrich Syndrome (WAS) is a well defined X-linked recessive disorder associated with microplatelet thrombocytopeniae, eczema, secondary pyogenic infections, and an increased risk of autoimmunity and lymphoreticular neoplasia. The responsible mutations that are associated with WAS and X-linked thrombocytopeniae are mutations in the WAS protein. Severity of the disease varies with types of WASP mutations. Hematopoietic stem cell transplantations or gene therapy is the only curative therapy for WAS patients. Improved profilactic antimicrobial therapy against secondary infections and prophylactic use of IVIG have markedly prolonged the life expectancy of WAS patients. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 119-23*)

Key words: Wiskott Aldrich Syndrome, thrombocytopeniae, immunodeficiency

Tarihçe

Wiskott Aldrich sendromu (WAS), tanımlanmış ilk immün yetmezlik sendromudur. İlk kez 1937'de Wiskott tarafından üç erkek kardeşte doğumdan kısa süre sonra ortaya çıkan trombositopeni, kanlı diyare, egzema ve tekrarlayan kulak enfeksiyonları ile giden bir sendrom olarak tanımlanmıştır (1).

1954'de Aldrich geniş bir ailede etkilenen erkek olgular saptamış, X'e bağlı genetik geçişi sendroma eklemiştir (2). İlerleyen yıllarda klasik bulguları gösteren hafif olguların yanında yalnız trombositopeni ile giden daha hafif klinik bulguları olan bu tablo X'e bağlı trom-

bositopeni (XLT) olarak adlandırılmıştır (2). 1961'de malignite riskinin arttığı gösterilmiştir (3). 1970'de mikrotrombositopeni ve trombositlerdeki fonksiyon bozuklukları tanımlanmıştır (4).

Patogenez

WAS proteininin bulunduğu hücreler (WASP); CD34+ hematopoetik öncül hücre, trombositler, NK hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerdir (5). WASP'de meydana gelen mutasyonlar sonucu WAS/XLT gelişir. 1994'de ilk olarak WASP geninin X kromozomunun kısa kolundaki gen lokusu gösterilmiş-

tir (Xp11,22-p11,23) (6). WASP 502 aminoasitten oluşmakta olup 54 kDalton ağırlığındadır. WASP yapısında bulunan çeşitli fonksiyonel domainlerle hematopoietik hücrelerde aktin polimerizasyonunun regülasyonu, hücre zarından aktin iskelete sinyal iletimi, fagositoz ve apoptozda rol almaktadır (7).

En fazla hematopoetik hücrelerde eksprese edilen WASP, hücre yüzeyindeki reseptörlerden, aktin iskelette sinyal iletiminde rol oynamakta ve normal hücre hareketini, fagositozu sağlamaktadır (6).

WASP geninde birbirine benzer, yaklaşık 400 mutasyon tanımlanmıştır (8). Mutasyonlar en sık, N terminal bölgesindeki ilk dört aksonda oluşmaktadır (8). WASP gen mutasyonunda hücre sinyal iletiminde, hücre polimerizasyonunda, hücre hareketinde (motilite) ve fagositozda defektler oluşur. Mutasyonların tipi hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir (9). WAS/XLT olan 48 aile üzerinde yapılan bir çalışmada, hafif hastalığı olanlarda, mutasyonların ilk üç aksonda olduğu saptanmıştır (missense mutasyonlar). Yine aynı çalışmada, oluşan bu mutasyonların daha çok WASP'nin ekspresyonunda azalma ile sonuçlandığı görülmüştür. Daha kompleks mutasyonlar (azalma ya da eklenme şeklinde) daha ağır hastalık formu ile ilişkili bulunmuş (10). Özellikle WAS geninin C terminal bölgesini etkileyen mutasyonlar, proteinin etkisinde belirgin bozulma ile sonuçlanmakta ve ağır tablolara neden olmaktadır.

WASP'nin ekspresyon bozukluğunda; fagositoz, bağışıklık sistem hücrelerinin hareket ve aktivasyonunda bozukluk, trombosit anomalileri görülmektedir (11). WAS'lı hastaların periferik kan makrofaj ve monositleri, fagositoz açısından in vitro olarak incelendiğinde Fc ilişkili fagositozda bozukluk olduğu gözlenmiştir.

Bağışıklık hücrelerinin hareketlerinde bozulma

Enflamatuvar olaylarda ve normal immun hücre homeostazında, kimyasal uyaranlara yanıt olarak immun

sistem hücrelerinin enflamasyon bölgesine hareketi önemlidir. Bu hareket, normal hücre iskelet yapısı ile olabilmektedir. İn vitro çalışmalarda özellikle makrofaj ve nötrofillerde kemotaktik cevapların belirgin olarak bozulduğu görülmüştür. WAS'lı hastalarda, B lenfositlerin öncü hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, anormal iskelet yapısı olduğu, hücre sinyal mekanizmalarında ve hücrenin çoğalma yanıtlarında patolojiler olduğu gösterilmiştir (12).

WASP, megakaryositlerden trombosit oluşumunda, dolaşımdaki trombosit bütünlüğünün ve doku hasar bölgesine trombosit agregasyonunun sağlanmasında rol almaktadır. Ayrıca yine bu hastaların megakaryositlerinin, anormal hücre iskelet yapısına sahip olduğu gösterilmiştir. İn vivo olarak yapılan çalışmalarda, küçük trombositlerin, dolaşımda hasara uğraması sonucu meydana geldiği görülmüştür. Splenektomi olan hastalarda, hem trombosit sayısının hem trombosit hacminin normale yaklaştığı saptanmıştır.

WASP NK hücre toksisitesi için gerekli bir moleküldür. WAS'lı olgularda kanser gelişimindeki artıştan NK hücre sitotoksitesindeki azalma da sorumlu tutulmaktadır.

Klinik Bulgular

Klasik WAS trombositopeni, egzema ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir (2). Ancak tüm olguların %30'unu klasik form oluşturmaktadır. WAS, 105-106 canlı doğumda bir görülür. Avrupa toplumunda sıklığı 1.250 000'dir.

İlk bulgular çoğu hastada genellikle doğumda mevcuttur. Bunlar arasında peteşi, ekimoz, kanlı diyare, intrakranial kanama sayılabilir. Enfeksiyonlar trombositopeni ve kanamaya eğilimi artırır. WAS/XLT'lu olguların %30'unda yaşamı tehdit eden ağır gastrointestinal ve intrakranial kanamalar görülebilir (13).

Tablo 1. WAS ve XLT'de skorlama

Skor	XLT		KLASİK WAS		
	1	2	3	4	5
Trombositopeni	+	+	+	+	+
Egzema	-	-/+	+	++	-/++
İmmun yetersizlik	-	-/+	+	++	-/++
Otoimmünite ve/veya malignite	-	-	-	-	+

XLT: X'e bağlı trombositopeni, WAS: Wiskott Aldrich Sendromu

Egzema

Klasik WAS'ın önemli bulgularından biridir. Hafif ya da ağır formlar olup, genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkmaktadır. Birçok olguda tedaviye dirençlidir. Yapılan bir çalışmada hastaların %81'inde egzema rapor edilmiştir. Egzemalı bölgelerde sekonder enfeksiyonlar gelişebilir.

İmmün Yetmezlik

Hücrel ve humoral immün yetmezlikten dolayı, enfeksiyonlar sıktır. Özellikle süperatif orta kulak enfeksiyonları, yaşamın ilk 6 ayı içinde ortaya çıkmaktadır. Tekrarlayan sinopulmoner ve fırsatçı enfeksiyonlar hastalığın klinik bulgularındadır. Varicella (suçiçeği) enfeksiyonu genellikle sistemik komplikasyonlarla ağır seyredir. Bu nedenle suçiçeği enfeksiyonunun tedavisinde asiklovir, yüksek doz İVİG ve varicella-zoster immunoglobulini kullanılır. Tekrarlayan Herpes simplex enfeksiyonları hastaların %12'sinde, Pneumocystis jiroveci pnömonisi %9 oranında rapor edilmiştir. Fungal enfeksiyonlar göreceli olarak daha az görülmektedir ve genellikle kandida enfeksiyonları şeklindedir.

Otoimmün hastalıklar

Hastaların %40'ında görülür. En sık olarak, otoimmün hemolitik anemi (Coombs pozitif), Henoch Schönlein purpurası, enflamatuvar barsak hastalığı, enflamatuvar poliartrit, kronik glomerülonefrit (immün kompleks hastalığı) şeklinde karşımıza çıkar (14).

Malignite

Sullivan ve arkadaşlarının yaptığı geniş bir çalışmada, hastaların %13'ünde malignite rapor edilmiştir (4). Çocuklarda genellikle sıklığı az olup, daha fazla adolesan ve genç erişkinlerde görülmektedir. Lenforetiküler kökenli malignite, diğer immün yetersizliklerin çoğunda olduğu gibi en sık rastlanılan malignite türüdür. WAS'da klinik seyir ve semptomlardaki heterojeniteyi göz önüne alarak fenotipi belirlemeye yönelik bir klinik skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2). Bu tabloya göre mikrotrombositopenisi dışında semptom ve klinik bulgusu olmayan olgular skor-1 (XLT); hastalığın en ağır formunu oluşturan egzema ve tekrarlayan enfeksiyonlara otoimmün hastalık tablosunun eşlik ettiği olgular ise skor-5 olarak sınıflandırılmıştır (4).

Laboratuvar Bulguları

Trombositopeni ve küçük trombosit hacmi, WAS'ın sabit bulgularından biridir. Yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların %84'ünde trombositopeni saptanmıştır (10). Trombosit sayısı, genellikle 50 000 /mm³ veya daha düşük düzeydedir. Ortalama trombosit volümü, genellikle 3,8-5fl arasındadır (Normal: 7-10,5 fl). Kemik iliğinde megakaryosit sayısı normaldir. Mikrotrombositopeni antikora bağlı gelişen trombositopeniden

Tablo 2. WAS'da tanı kriterleri (ESID+PAGID)

<p>- Kesin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital trombositopeni (<70000) ve küçük trombositleri olan erkek olguda en az birinin olması <ul style="list-style-type: none"> - WASP mutasyonu - Lenfositlerde Northern Blot'la WASP mRNA yokluğunun gösterilmesi - Lenfositlerde WASP ekspresyonu edilememesi - Maternal kuzen, yeğen veya beyin tümörü
<p>- Kuvvetle mümkün</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital trombositopeni (<70000) ve küçük trombositleri olan erkek olguda en az birinin olması <ul style="list-style-type: none"> - Egzema - Anormal polisakkarit antikor yanıtı - Tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar - Otoimmün hastalıklar - Lenfoma, lösemi veya beyin tümörü
<p>- Mümkün</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikrotrombositopenisi olan veya trombositopeni nedeniyle splenektomi yapılmış erkek olguda en az birinin olması <ul style="list-style-type: none"> - Egzema - Anormal polisakkarit antikor yanıtı - Tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar - Otoimmün hastalıklar - Lenfoma, lösemi veya beyin tümörü

bağımsız olup IVIG ve steroid tedavisine genellikle yanıt vermez. Splenektomi sonrası trombosit sayısı ve hacminde artış görülür.

WAS'da görülen laboratuvar bulguları

- Trombositopeni (<70.000/mm³)
- Ortalama platelet volümünde (MPV) azalma
- Progresif lenfositopeni
- Normal ya da azalmış Ig G
- Azalmış Ig M, artmış Ig A ve Ig E düzeyleri
- Polisakkarit antijenlere azalmış lenfoproliferatif yanıt
 - Doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinde azalma
 - Monosit kemotaksisi ve fagositozda azalma
 - CD43 ekspresyonunda azalma

WAS'da immun yetmezliğin derecesi değişkendir. Bu durum T ve B hücre fonksiyonlarının etkilenme oranı ile ilişkilidir. Süt çocukluğu döneminde, dolaşan lenfosit sayısı genellikle normaldir. Lenfopeni, yaşamın 6. yılından sonra sıktır ve T hücre eksikliğinden dolaydır (5,8).

Bazı antijenlere antikor yanıtı normal olabilirken bazı antijenlere ise yetersizdir.

Özellikle polisakkarit antijenlere karşı antikor yanıtı belirgin olarak bozulmuştur (8). Hastaların %50'sinden fazlasında, difteri, tetanoz toksoit aşılarına ve Hib aşısına karşı antikor yanıtının bozuk olduğu gösterilmiştir. Canlı virüs aşılarına karşı antikor yanıtları genellikle normaldir.

Anormal T hücre fonksiyonu, mitojenlere azalmış lenfosit yanıtı ile birlikte. Hastaların %90'ında, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarını gösteren deri testleri (Kandida, PPD) anormaldir. Dolaşan nötrofil sayısı, dokulara nötrofil göçü ve nötrofillerin fagositoz ve bakterisidal aktivitesi genellikle normaldir. İn vitro olarak nötrofil ve monosit kemotaksisinin yetersiz olduğu gösterilmiştir.

Tanı

Konjenital veya erken başlangıçlı mikrotrombositopeninin görüldüğü her erkek olguda WAS tanısı düşünülmelidir. X'e bağlı geçiş gösteren bu hastalıkta aile öyküsünün varlığı tanıyı kolaylaştırır. Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetersizlik Topluluğu (ESID) ve Amerikan İmmün Yetersizlik grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır (15).

Prenatal tanı, mutasyonların bilindiği ailelerde koronik villüs örnekleme veya amniosentezle; mutasyonların bilinmediği olgularda ise maternal ve fetal kan örneklerinde sekans analizi ile mümkündür.

Tedavi ve Prognoz

Klasik WAS olgularında prognoz kötüdür. 1960'lı yıllarda WAS'lı hastalarda beklenen yaşam süresi 3 yılın altında iken 1994'de bu hastalardaki ortalama yaşam süresi 11 yıla kadar yükselmiştir. Mortalite sebepleri arasında enfeksiyonlar (%44), kanama (%23), malignensi (%26) yer almaktadır.

WAS olgularında küratif tedavi yöntemleri hematopoietik kök hücre ve gen naklidir (16). Bu olguların çoğunda immünglobulin düzeyleri nispeten normal olmasına karşın, defektif spesifik antikor yanıtı nedeniyle profilaktik intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanılmaktadır.

Bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde profilaktik antibiyotiklerin kullanımı yararlı olabilir. Kontrol altına alınamayan kanamalarda trombosit transfüzyonları verilebilir. Yüksek doz IVIG ve steroidler kanamayı kontrol altına almada etkin bulunmamıştır (9). Splenektomi, kök hücre transplantasyonu şansı olmayan ve kanamanın kontrol altına alınmadığı olgularda düşünülebilir. Egzemanın tedavisinde topikal steroidler ve nonsteroid anti-inflamatuar ajanlardan yararlanılabilir.

Gen Tedavisi

WAS tedavisinde gen tedavisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir. WAS'lu hastaların T hücrelerine WASP genini içeren retroviral vektör ile WASP geni aktarılmış, bu şekilde oluşan transforme T hücrelerinde WASP geni ekspresyonunun normal bireylerdeki gibi olduğu görülmüştür. Buna ek olarak; transforme T hücrelerinin fonksiyonel olarak normal olduğu gösterilmiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarında; WASP geni ekspresyonu düzeltilindiğinde WASP defektif hücrelerin normal matür B ve T hücrelere dönüşmüş olduğu ve T hücre sinyalizasyonunun düzelmiş olduğu saptanmıştır. İn vivo yapılan çalışmalarda, retroviral vektörler aracılığıyla hematopoetik öncül hücre nakli ile WAS'da görülen hücre sinyalizasyonunda ve hücre fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığı gözlenmiştir.

Kaynaklar

1. Wiskott A. Familiarer, Angeborener Morbus Werlhofii Monatschn Kinderheilkd 1937; 68: 212-6.
2. Aldrich RA, Steinderg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoïd dermatitis and bloody diarrhea. Pediatrics 1954; 13: 133-9.
3. Sullivan KE, Mullen CA, Bleese RM. A multiinstitutional survey of the Wiskott Aldrich Syndrome. J Pediatr 1994; 125: 876-85.
4. Cooper MD, Chae HP, Lawman JT,. Wiskott Aldrich Syndrome. An immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity. Am J. Med 1968; 44: 499-513.
5. 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.
6. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott Aldrich Syndrome. Cell 1994; 78: 635-44.
7. Zhu Q, Watanabe C, Liu T, et al. Wiskott Aldrich Syndrome/ X-linked thrombocytopenia: WASP mutations, protein expressions and phenotype. Blood 1997; 90: 2680-9.
8. Orange JS, Stone KD, Turvey SE, The Wiskott Aldrich Syndrome. Cell Mol Life Sci 2004;61:2361-85.
9. Ochs HD. The Wiskott Aldrich Syndrome. Clin Rev Allergy Immunol 2001; 20: 61-86.
10. Doğu F, İkinçioğulları A. Diğer İyi Tanımlanmış İmmun Yetersizlik Sendromları. Türkiye Klinikleri Dergisi 2005: 32-44.
11. İmai K, Nanayama S, Ochs HD. WASP (Wiskott Aldrich Syndrome Protein) gene mutations and phenotype. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3:427-36.
12. Kawai S, Minegishi M, Ohashi Y, et al. Flow cytometric determination of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral blood lymphocyte subpopulations. J Immunol Methods 2002; 260: 195-205.
13. Babacan E, İkinçioğulları A, Doğu F, et al. Wiskott Aldrich Sendromu: Beş vakanın immünolojik özellikleri ve klinik izlemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1997; 40: 223-44.
14. Girad S, Mediani J, et al. Autoimmunity in Wiskott Aldrich Syndrome: Risk factors, Clinical features and Outcome in a Single-center cohort of 55 patients. Pediatrics 2003;111: 622-7.
15. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Clin Immunol 1999;93:190-7.
16. Filipouchi 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 National Marrow Donor Program. Blood 2001; 97:1598-603.