

# Lenfoproliferatif Hastalıklar

Yasin Karalı\*, S.Şebnem Kılıç\*\*

\* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr.

\*\* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.

## Giriş

Programlanmış hücre ölümü (apoptozis) immün sistemin homeostazının korunmasında büyük öneme sahiptir. Periferik matür T hücrelerinin antijen cevabının düzenlenmesi ve homeostazının sağlanmasında da apoptozisin rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Böylece apoptozis, hem lenfosit birikimine engel olmakta hem de otoantijenlere karşı olabilecek ve otoimmüniteye yol açacak reaksiyonları minimuma indirmektedir (1,2).

Lenfosit apoptozisi iki yolla olur.

- 1) Antijen -reseptör bağlantılı hücre ölümü
- 2) Pasif apoptozis

Antijen bağlantılı lenfosit ölümü başlıca Fas (CD95/APO-1) ve tümör nekrozis faktör reseptörü (TNFR) ile regüle edilir. Lenfokin geri çekilmesi ile karakterize olan pasif apoptozis ise, mitokondri ve Bcl-2 ailesine ait proteinlerce kontrol edilen ve caspase adı verilen sitoplazmik enzimlerin aktive edilmesi sonucu oluşan bir durumdur (3,4).

## Lenfosit Apoptozisinin Moleküler Düzenlenmesi

Apoptozisin immün sistemde 2 önemli fonksiyonu vardır:

1) Timus ve kemik iliğinde otoreaktif olan hücrelerin temizlenmesini sağlar

2) Periferik immün sistemde lenfositlerin birikimini engeller.

Lenfosit apoptozisinden sorumlu olan esas ajan Fas reseptör ve onun ligandı olan FasL (CD95L)'dir. Karşılaşılın antijen miktarı apoptozisin başlatılmasında etkilidir. Ne kadar çok antijen varsa, TNF gibi ölüm sitokinleri ve bu sitokinlerin reseptörlerinin ekspresyonu da o kadar artar. Ortamda sürekli antijen olmasının, lenfositlerin aşırı çoğalmasına yol açması apoptozisin başlaması ile engellenir (4,5). Hücre yüzeyinde bulunan TNF reseptörleri (TNFRs) ve Fas, belli aminoasid dizilimi ve homolojiyi paylaşırlar. Bu proteinlerin hücre dışı kısımları ligand bağlanma için önemlidir. Sitoplazmik bölümleri, ölüm bölgeleri içerir ve bu bölgeler apoptozisin başlaması için gerekli olan sitoplazmik sinyal protein-

lerinin bağlandığı yerlerdir. "Caspase"lar sistein içeren proteozimazlardır ve kendilerini aspartat rezidülerinden bölerek aktif matür enzimleri oluştururlar. Bu aktif enzimlerde proteolitik olarak kaskattaki diğer protezları aktive eder. Bu kaskad mekanizmasının son üyeleri ise mitokondri ve kromozomal DNA'yı parçalar (6).

## Lenfoproliferatif Hastalıklar

- 1) Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS)
- 2) X'e bağlı Lenfoproliferatif Sendrom (XLP)

## Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS)

Diğer adı Canale-Smith sendromudur. Malign olmayan lenfadenopati, hepatosplenomegali, otoimmün bulgularla giden bir hastalıktır. Lenfositlerin hücre yüzey reseptörü Fas (CD95)'in ligandı olan FasL ile etkileşmesiyle indüklenen ve lenfosit apoptozisini sağlayan genlerdeki kalıtsal mutasyonlar sonucu hücre ölümdeki (apoptozis) bozukluktan kaynaklanan bir hastalıktır. Bunun sonucu olarak lenfoid kitlede artış ve dolaşımda otoreaktif hücreler bulunur.

ALPS'si olan çoğu hastada tümör nekrozis faktör reseptör ailesinin (TNFRSF6) 6. üyesi olan Fas geninde defekt vardır. Bu güne kadar üç farklı proteini kodlayan 3 farklı mutasyon tanımlanmıştır (7,8,9).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) ALPS grubu tarafından hastaları tanımlamak için kullanılan kriterleri;

- 1) Lenfadenopati veya hepatosplenomegali ile belirlenen malign olmayan lenfoid hücrelerin kronik birikimi
  - 2) İn vitro Fas ilişkili lenfosit apoptozis defekti
  - 3) Periferik kanda hücre yüzeyinde  $\alpha/\beta$ -T hücre reseptörü ( $\alpha/\beta$ -TCR) taşıyan fakat CD4 veya CD8 taşımayan T hücrelerinin oranının toplam T hücrelerinin % 1'inden fazla olması
- Bu üç kritere ek olarak lenf düğümleri ve dalakta karakteristik histopatolojik bulgular tanımlanmalıdır (10).

Destekleyici kriterler;

- Otoimmünite/otoantikorlar
- Fas, FasL veya Caspase 10 genlerinde mutasyon

**ALPS Tipleri:**

- 1) ALPS Tip 0 Otozomal resesif geçişli, Fas mutasyonu
- 2) ALPS Tip Ia Otozomal dominant geçişli, Fas mutasyonu
- 3) ALPS Tip Ib, FasL geninde mutasyon
- 4) ALPS Tip II, CASPASE 10 geninde mutasyon
- 5) ALPS Tip III, henüz mutasyonu gösterilemeyen hastalar

Vakaların çok büyük bir kısmı Tip Ia olan hastalardır. Bu güne kadar ALPS ye ait bir çok bulgu farklı araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır. Bazı araştırmacılar belirgin lenfadenopatisi ve splenomegalisi olan hastalar tanımlarken, diğerleri otoantikör varlığı ile ilgili hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropeni vakaları bildirmişlerdir. 1967 yılında Canale ve Smith lenfadenopati, splenomegali ve otoimmün sitopeni birlikteliği ile giden hastalar tanımladılar. Daha sonra 1980'li yıllarda benzer özellikler gösteren bazı hastalarda lenfosit fonksiyonlarında azalma ve subgrup oranlarında değişiklik bildirilmiştir. 1990'ların başlarında bu hastaların MRL/Lpr fenotipindeki farelerle benzer özellikler taşıdığı anlaşılmıştıktan sonra çalışmalar hızlandı (11).

Bu hastalarda normal insanlarda çok düşük oranlarda görülen CD3+, CD4-, CD8- "double-negative" T hücreler gösterildi. 1989 yılında Trauth ve ark. APo-1 adını verdikleri bir proteinin lenfosit apoptozisini başlattığını buldular. 1992 yılında farelerde bu protein eksikliği gösterildi ve Fas (CD95) olarak adlandırıldı. 1994 yılında Fas proteinini kodlayan gen klonlandı.

ALPS farklı etnik gruplarda görülmüştür ve her iki cinsiyeti de tutar. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ALPS çalışması diğer birçok otoimmün hastalığın aksine ALPS nin erkekleri daha çok etkilediğini göstermiştir. Klinik izlem esnasında otoimmünite, hemen hemen tüm hastalarda değişik şekillerde ortaya çıkar (12,13).

**Klinik Bulgular**

ALPS hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri mutasyonun yeri veya tipine göre değişiklik göstermez. Bu güne kadar yayınlan en geniş seri 1999 yılında Maryland'dan bildirilmiştir. Burada tanımlanan 26 hastadan 23'ünde Fas mutasyonları bulunmuştur

Fas'ın lenfosit homeostazını sağlamadaki önemi 3 ana bölümde (klinik olarak değerlendirilen ALPS'li hastalara göre) incelenmiştir.

1) Lenfoid sistemin depolama kapasitesini aşan anormal lenfosit birikimi

2) Otoreaktif lenfositlerin yok edilmesindeki bozukluğa bağlı otoimmünite

3) Lenfositlerin uygunsuz yaşam süreleri nedeniyle ortaya çıkan lenfoma oluşumu

Tüm hastalarda lenfoproliferasyon tanımlanmıştır. ALPS'li hastaların tümü hastalıkları sırasında lenfadenopati veya splenomegali geliştirirken hastaların %50'sinde ayrıca hepatomegali görülmüştür. Bu belirtilerin süresi ve ağırlığı hastadan hastaya değişiklik göstermiştir. Bir çok hastada bu belirtiler yaşamın ilk 2 yılında; kalanında ise 5 yaşına gelmeden ortaya çıkmış olmakla birlikte kesin yaş sınırı yoktur. Splenomegali genellikle çok büyük boyutlardadır. Hastalar ilerleyen yaşlarda şiddetli hipersplenizm bulguları ile sple-

nektomiye gider. Lenfadenopatinin boyutları da çok büyüktür. Lenfadenopati çoğunlukla servikal ve aksiller bölgede ortaya çıksa da herhangi bir anatomik lokalizasyonda da bulunabilir. Yaygın lenfadenopatinin ayırıcı tanısında; ALPS'de kilo kaybı, ateş, ve gece terlemesi gibi sistemik belirtiler genelde görülmez. Boyutlarına bakmaksızın tüm hastalarda lenfadenopati, 2 veya daha fazla yıl devam eder. Genellikle adölesan döneme kadar lenfadenopati boyutlarında artış görülürken, sonrasında küçülme olmaktadır. Lenf nodlarının histopatolojik olarak yapısı korunmuştur. Lenfomadan farklı olarak dokularda kromozomal anormallikler veya monoklonalite bulunmaz. Artmış sayıdaki "double negative" T hücreleri parakortikal bölgelerde görülebilir. Bu özellikleriyle ALPS diğer malign ve benign lenfoproliferatif lezyonlardan ayrılır. Otoantikörler hastaların büyük bir kısmında bulunmasına rağmen her zaman hastalık oluşturmaz. Otoimmün hastalık gelişme oranı zamanla artar.

ALPS ilişkili otoimmünite 2 gruba ayrılır;

1) Kan hücrelerine karşı otoimmünite

2) Daha nadir görülen otoimmün olaylar

ALPS' deki otoimmünite tipik olarak ağırlaşma ve iyileşme periyotlarıyla seyredir. En sık görülen otoimmün hastalık hemolitik anemi ve ITP dir. Hastalarda şiddetli hemoliz atakları veya çok düşük trombosit değerleri bulunabilir. Kemik iliğinde myeloid seri normal olan ve splenektomi yapılan hastalarda da nötropeni görülmesi bu durumun otoimmün mekanizmalara bağlı olduğunu düşündürmektedir. ALPS'li hastalarda hematolojik olmayan otoimmün hastalıklar da rastlanmaktadır. Bunlar arasında glomerülonefrit, Guillain- Barre sendromu ve otoimmün hepatit sayılabilir. Pulmoner infiltrasyon, artrit, hidrops fetalis ve aplastik anemi ALPS' ye eşlik edebilir. Aynı hastada zaman içinde birden fazla otoimmün hastalık gelişebileceği de bildirilmiştir. Defektli apoptozisinin proapoptotik ve antiapoptotik faktörler arasındaki dengeyi bozarak kanserleşmeye neden olduğu ALPS'li ailelerde lenfoma gelişimini araştıran bir çalışmayla tekrar gündeme gelmiştir. Bu çalışmaya göre ALPS' li hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfomaya yakalanma riski 14-55 kat artmıştır. Tiroid, meme, akciğer, kolon kansinmaları ve hepatoselüler karsinoma görülebilir. Somatik fas mutasyonlarının ardından ortaya çıkan artmış lenfoid ve non lenfoid malignite oranları Fas' ın bir tümör süpresör faktörü olarak rol aldığını düşündürmektedir (14,15,16,17).

**Laboratuvar****İmmünolojik Anormallikler ve Otoimmünite Gelişimi**

ALPS hastalarında lenfositöz ve yüksek oranlarda "double-negative ( CD4-CD8-)" T hücreleri bulunur. Hastalarda T hücrelerinin çoğu MHC class-II yüzey antijenleri içerir. Bu durum T hücrelerinin aktive olduğunu gösterir. Dokularda bulunan hücreler bir aktivasyon markeri olan CD69 içerirler. Bu bulgu lenfosit proliferasyonunun ALPS hastalarında görülen periferik ve doku lenfosit genişlemesinden sorumlu olduğunu göstermektedir. Hastalarda dolaşımda bulunan düzenleyici sitokinler olan IL-4 ve IL-2 düzeyleri ile inflamatuvar si-

tokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-1b ve IL-6 düzeyleri normal bulunmuştur. Buna karşın IL10 düzeyleri ALPS hastalarında çok yüksektir. Bu hastaların Fas mutasyonları olan yakınlarına da bakılmış fakat aynı yüksek oranlar bulunmamıştır. IL-10 düzeyinin yüksekliğinin anormal apoptozisten çok ALPS kliniği ile ilgili olduğu düşünülmektedir. ALPS hastalarında monosit ve makrofajlarda da artış olduğundan hastalarda görülen yüksek IL-10 düzeylerinin monosit-makrofaj sisteminden kaynaklandığı anlaşılmıştır. T yardımcı hücreleri iki büyük gruba ayrılır: IL-12 ile aktive edilen ve interferon  $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üreten Th 1 hücreleri, IL-4 ile aktive edilen IL 4,5,6 üreten Th 2 hücreleri. Bir çok immünolojik hastalık bu iki hücre arasındaki dengenin bozulmasından oluşur. ALPS hastalarında görülen yüksek Th2 aktivitesi ve düzeyi B hücrelerini uyarır ve otoantikörlerin oluşmasına yol açar. ALPS hastalarında Th2 aktivitesinin fazla olmasının yüksek IL-10 ve düşük IL-12 düzeyleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. IL-10 üretiminin artmasının B ve T hücreleri üzerinde başka etkileri de vardır. IL-10 anti-apoptoik protein Bcl-2 yi hem B, hem de T hücrelerinde aktive ederek bu hücrelerin ölümünü geciktirir. Bu nedenle yüksek IL-10 düzeyleri otoreaktif hücre klonlarının, hatta malign hücre klonlarının yaşamasına neden olmaktadır.

CD 57<sup>+</sup> (HLA-DR<sup>+</sup>) /CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin artışının ve CD25<sup>+</sup> T hücrelerindeki azalmanın klinik ALPS için spesifik olduğu görülmüştür. Çünkü bu anormallikler klinik hastalığı olmayan fakat mutasyon pozitif akrabalarda mevcut değildir (10,18,19).

## Genetik Temel

Bu güne kadar Fas, FasL ve Casp10 genlerinde mutasyon bildirilmiştir. En sık tanımlanan Fas gen mutasyonlarıdır. İnsanlarda kromozom 10q24.1 de lokalizedir. Fas molekülü , kalp, karaciğer, B ve T hücrelerinde bulunur. Aktive T hücrelerinde özellikle yüksek miktarlardadır .

ALPS' nin en sık rastlanan şekli heterozigot fas mutasyonları olmaktadır. Fas geninin en çok mutasyona uğrayan bölümü ölüm bölgelerinin kodlayan kısmıdır. ALPS hastalarının yakınları üzerinde yapılan çalışmalarda tamamen normal olan kişilerde de Fas mutasyonları saptanmıştır. Bazı aile üyelerinde de ALPS'nin birkaç belirtisi varken diğer belirtiler ortaya çıkmamıştır. Bu veriler lenfoproliferasyon ve otoimmünitenin ortaya çıkması için ilave genetik veya çevresel faktörlerinde rol oynadığını düşündürmektedir (20,21,22).

## Tedavi ve Prognoz

Lenfadenopati ve splenomegaliyle belirti veren lenfoproliferasyonda belirgin obstrüktif komplikasyonlar veya hipersplenizm ile ilişkisi yoksa immünsüpresif ajanların kullanımına gerek yoktur. ALPS tedavisindeki deneyimler, immünsüpresif tedavinin kesilmesinin ardından lenfoproliferasyon belirtilerinin tekrar ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermiştir (23).

ALPS'li hastalarda hipersplenizm sık görülen bir komplikasyondur ve eşlik eden otoimmün sitopenilerden ayırmak oldukça güçtür. Tedavi gerektiren en yaygın otoimmün belirtiler anemi ve trombositopenidir. Otoimmün hemolitik anemi

ve ITP atakları genellikle yüksek doz glukokortikosteroidler kullanılarak (prednisolon 1 mg/kg/gün) tedavi edilir. ITP hastalarında yüksek doz intravenöz immünglobulin (İVİG) kullanımı yetersizdir veya ancak geçici fayda sağlar. Tekrarlayan ITP vakalarında aylık yüksek doz deksametazon (4-6 mg/kg/g, 5 gün süreyle) kullanımı atakları önler. Rekombinan G-CSF kullanımı ile nötrofil sayılarının yükselmesi sağlanmış ve tekrarlayan enfeksiyon gelişimi önlenmiştir. Fare çalışmaları interlökin-2 ve siklosporin kullanımının etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu tedaviler ile lenfadenopati derecesinde geçici bir azalma sağlanabilmiştir. Dirençli otoimmünite ile gelen hastalar vinkristin, metotreksat, siklosporin A ve siklofosamid kullanılarak başarıyla tedavi edilmiştir. Bu hastaların adölesan döneme geldiklerinde hem atak sayısında hem de atak sıklığında azalma olmaktadır. Artmış malignensi riski nedeniyle kemoterapotik ajanlar dikkatli kullanılmalıdır. Primethamin, sulfadoksin, mikofenolat motil veya rituksimab (B hücre üzerindeki CD 20 ye karşı geliştirilmiş terapötik monoklonal antikor) ALPS'li hastaların tedavisinde kullanılmak üzere önerilmektedir. ALPS hastalarında şiddetli ve hayatı tehdit eden komplikasyonlar varlığında düşünülecek bir diğer tedavi seçeneği de kemik iliği naklidir (KİN). Bu konuda yapılan çalışmalar yeni olmasına rağmen ALPS'li bir hastada yapılan KİN sonrasında CD4-, CD8- "double-negative" T hücreleri dolaşımında görülmesine rağmen 3 yıllık izlem süresince lenfoproliferasyon ve otoimmünite gözlenmemiştir (15,25). ALPS yeni tanımlanan bir hastalık olduğundan ve uzun süreli izlemler bulunmadığından henüz bu hastaların prognozları tam olarak bilinmiyor. Bununla birlikte yaşam süresini otoimmün hastalığın şiddetinin ve splenektomi yapılan hastalarda sepsise yakalanma riskinin belirleyeceği düşünülmektedir. Otoimmün hastalıklara yakalanma riski bu hastalar için yaşam boyu yüksek görünmektedir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada lenfosit apoptozisinin engellenmesinin hastalarda lenfoma gelişme riskini de arttırdığı saptanmıştır. Lenfomaların başarıyla tedavi edilmesi defektif Fas ilişkili apoptozisin standart kemoterapik ajanlara yanıtı etkilemediğini düşündürmektedir. Lenfoproliferasyonun prognozu genellikle olumludur ve çoğu hasta da lenfadenopati ve splenomegali genellikle 2. dekatta parsiyel veya tam geriler (26).

## X'e Bağlı Lenfoproliferatif Sendrom (XLP)

X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom, enfeksiyöz mononükleosize neden olan ağır EBV enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkan bir immün bozukluktur (27). XLP'nin klinik özelliklerinin daha önce tek başına EBV enfeksiyonunu gösterdiğine inanıldığı halde araştırmalar sonucunda bir grup hastada önceden bir EBV öyküsü olmaksızın bu hastalık belirtileri gösterilmiştir. XLP'nin altında yatan immün bozukluk muhtemelen lenfosit fonksiyonu ve homestazda bozulmaya neden olur (28,29). 1998'de SH2D1A, Duncan sendromu insan proteini (DSHP), SAP (lenfosit aktivatör protein ile ilişkili protein genleri) çoğu XLP'li hastada saptanmıştır. SH2D1A proteini ise lenfosit aktivasyonunda rol alan biyolojik yolları ve antiviral cevabı düzenler (30).

## Klinik

1975 de Purtilo ve araştırmacılar; primer EBV enfeksiyonuna verilen kontrolsüz cevaba bağlı olarak ölen bazı erkeklerin akrabaların da XLP yi yayınlamıştır. İlk olarak etkilenmiş akrabalarda Duncan Sendromu olarak adlandırılmıştır. Bu hastalık X'e bağlı kalıtım gösterir. Hipogamaglobulinemi ve malign lenfomaya yavaş gidiş gösteren özelliğindedir.

XLP nadir görülen bir hastalıktır, her milyonda bir erkeği etkiler. Dünya çapında kaydedilen hastalarda, etnik yada ırksal nedenler XLP gelişiminde neden oluşturmamaktadır (29).

Çoğu XLP de 3 klinik semptom;

- 1) Malign lenfoma,
- 2) Fulminant Enfeksiyöz Mononükleoz (EMN)
- 3) Disgamaglobulinemi ile karakterizedir.

Daha az olarak vaskülit, sitopeni (aplastik anemi gibi), pulmoner lenfomatöz granülatözis rapor edilmiştir (31,32).

XLP de hastalığın semptomları izole ya da 2 veya daha fazla tutulum olarak görülebilir. Bazı akrabalar arasında ve aynı ailenin üyeleri arasında XLP'nin klinik özelliklerinde, çevresel ve genetik faktörlerin etkisi öne sürülmüştür. Fulminan EMN, EBV enfeksiyonu ile tanımlanmasına rağmen; diğer XLP bulguları olan semptomları lenfoma ve hipogamaglobulinemi zaman zaman EBV seronegatif hastalarda görülür. Bu hastalık genelde fataldir ve çoğunlukla 10 yıla kadar kaybedilirler. Ölümler çoğunlukla organ disfonksiyonuna bağlıdır. Diğer ölüm nedenleri; EBV'nin indüklediği hemofagositik sendromu takiben ortaya çıkan ya da hipogamaglobulinemiden kaynaklanan enfeksiyöz komplikasyonlara bağlıdır.

XLP'li kız çocukları klinik semptom göstermezler, çünkü onların lenfositlerinin %50'si rastgele inaktif X kromozomundan kaynaklanan SH2D1A proteinini oluşturabilirler. Birkaç bayanda serum immunglobulin seviyeleri sınırda bulunmuştur. Buna karşın lenfomaya artmış hassasiyet ve klinik olarak belirgin hipogamaglobulinemi hiçbir taşıyıcıda bulunmamıştır. EBV enfeksiyonu, XLP'li hastaların %60'ında fulminan enfeksiyöz mononükleozis olarak görülür. Fulminan EMN'nin seyri aynı zamanda çok agresiftir. Sadece hastaların %7' sinin sağ kaldığı bildirilmiştir. Fulminan EMN başlangıç yaşı 3 yaştır. Patolojik olarak kemik iliği, dalak, karaciğer, timus, lenf nodları, barsak ve diğer etkilenen organlar, EBV ile enfekte poliklonal B hücreleri ve reaktif CD4 ve CD8 T lenfositleri ile geniş infiltrasyon gösterir. Aktive olmuş T lenfositlerden IL-2 ve IFN-gamanın aşırı sekresyonu kontrolsüz makrofaj aktivasyonuna katkıda bulunur. Bu olay eritrofagositoz ile T, B lenfositlerin tükenmesiyle ve doku yıkımı ile sonuçlanır. EBV ye karşı artmış hassasiyet olmasına rağmen, XLP' li erkekler diğer herpes virüslere, çoğu viral ve bakteriyel patojenlere normal immun cevap verirler. T ve B lenfositlerin proliferasyonundaki regülasyon bozukluğuna dayanan mekanizma, Th1 sitokinlerinin artmış sekresyonu ve EBV'ye karşı ineffektif immun cevap ile karakterizedir (31,33,34).

## Disgamaglobulinemi

Hastaların %20-30'unda disgamaglobulinemi XLP'nin 2. sık semptomudur. Çoğu hastanın Ig seviyeleri azalır. Her ne kadar bazı hastalarda IgM ve IgA yüksekliği mevcutsa da IgG1, IgG3 subgruplarında eksiklikler daha sık görülür. Ortalama tanı yaşı 7-9 dur. Özellikle enfeksiyonlara karşı koruyucu aylık immunglobulin infüzyonu ile tedavi edilen hipogamaglobulinemili hastalar genellikle fulminan EMN ve lenfomalı hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir. Hipogamaglobulinemi çoğunlukla EBV enfeksiyonundan sonra oluşmasına rağmen bazı hastalarda EBV ilişkisiz hipogamaglobulinemi gelişir (31,35,36).

## Lenfoma

Lenfoma XLP'li hastaları %20-30'unda gelişir. Çoğunlukla EBV enfeksiyonunu takiben ortaya çıkar. Çoğu lenfoma B hücre fenotipindedir ve küçük hücreli, Burkitt, diffüz, büyük hücreli histolojisinde olabilir. Çoğu lenfoma ekstrasnodal orjinlidir ve terminal ileum, karaciğer, böbrek, SSS, timus veya tonsillere yayılır. Lenfoma gelişimi hipogamaglobulinemi gibi EBV enfeksiyonu bulunmadan gelişebilir.

Lenfoma gelişiminde median yaş 5 ila 8 yaş arasındadır (2-19 yaş). Ortalama yaşam EBV enfeksiyonunun durumuna bağlıdır. EBV'li hastalarda gelişen lenfoma kötü prognozlu dur. Lenfomalar tedaviye cevap vermekle birlikte çoğu zaman nüks eder (37,38).

## Tanı

XLP tanısı SH2D1A geni tanımlanmadan önce klinik yada laboratuvar olarak konmaktaydı. Tanıda laboratuvar olarak lenfosit sayısı, immüfenotipi, ve fonksiyonları genellikle yardımcı değildi, çünkü genellikle sonuçları normaldi.

Humoral cevap değerlendirilmesinde çeşitli varyasyonlar gözlenmiştir. Bazı hastalarda değerler normal saptanmış, bazı hastalarda IgM ve IgA seviyelerinde artma; total IgG, IgG1 ve IgG3 seviyelerinde düşme görülmüştür. EBV spesifik immünite araştırmaları kesin tanı koymada yardımcı değildir. Çalışmalar göstermiştir ki XLP li hastalar EBV ye karşı etkili bir immün cevap oluşturamamaktadır. EBV'ye karşı spesifik antikor oluşumunda yetersizlik görülmüştür. Otolog T ve NK lar tarafından EBV ile enfekte B hücrelerinin öldürülmesinde bozukluk gösterilmiştir.

Anormal SH2D1A gen sekansının tanımlanması ile bu proteinin üretiminin olmaması ile şimdi daha kolay tanı konur. Tüm XLP'li hastalarda SH2D1A gen mutasyonu saptanmaz. XLP nin ayırıcı tanıları içinde sporadik fatal EMN, hiper IgM sendromu, X linked agamaglobulinemi, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), kronik aktif EBV enfeksiyonu ve familial hemofagositik lenfohistiyozis sayılabilir.

Bu tanılardan birinden şüphelendiğinde erkek hastalarda SH2D1A deki mutasyon araştırılmalıdır (39,40).

## Genetik

1998 de araştırmacı bir grup Xq25 kromozomunda XLP genini klonlamıştır. Hastalığın tanımlanmasını takiben Xq25'de yapısal delesyondan etkilenmiş SH2D1A geni bu bölgenin büyük bir kısmından izole edilmiştir XLP'li hastaların genetik analizi ile SH2D1A geni üzerinde 50' den fazla tek mutasyonu tanımlanmıştır. XLP hikayesi olan 35 ailenin geniş bir genetik analizi, SH2D1A'nın gen yapısı ile XLP nin klinik tutulumu veya şiddeti arasında korelasyon olmadığını ortaya koymuştur (30).

## Tedavi ve Prognoz

XLP tedavisiz fatal bir hastalıktır. Kesin tedavi kök hücre nakli ile olur. Antiviral tedavi; primer EBV enfeksiyonun tedavisinde kullanılmıştır ve ancak etkisi kanıtlanamamıştır. EBV ile ilgili hemofagositik sendrom tedavisinde önerilen ajanlar; aktive makrofajlar yok etmede kullanılan karşı sitotoksik etoposid, topoizomeraz I dir. Siklosporin ve glukokortikoidler reaktif T lenfositleri süprese etmek için kullanılır.

Hipogamaglobulinemi gelişen hastalarda bakteriyel ve viral enfeksiyonları önlemek için düzenli immünglobulin infüzyonu gerekir. İmmünglobulin infüzyonu EBV seronegatif hastalarda primer EBV enfeksiyonundan korunmada garanti değildir. Lenfoma ve sitopenisi olan hastalar için standart medikal yaklaşım kullanılabilir. Medikal tedavi hastayı remisyonla soksa da relaps ve XLP'nin diğer fenotipleri sıklıkla gelişir (34,36).

## Kaynaklar

- Leonardo M, Chan FK, Hornung F, et al. Mature lymphocyte apoptosis-immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:221-53.
- Strauss S.E., Sneller M, Leonardo M.J. et al. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: The autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Annals of Internal Med* 1999; 130: 591-601.
- Pan TQ, Atkinson TP, Makris CM, et al. ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome) associated with a mutation in Fas-Ligand (abstract 48). In: Programs and Abstracts of the 14th Annual Conference on Clinical Immunology and 5th International Symposium on Clinical Immunology. Washington; DC; 1999. p. 442.
- Wang J, Zheng L, Lobito A, et al. Inherited human caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome II. *Cell* 1999; 98:47-58.
- Jackson CE, Fischer RE, Hsu AP, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective Fas: genotype influences penetrance. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1002-14.
- Fisher G.H, Rosenberg F.J., Straus S.E. et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995; 81:935-46.
- Infante A.J, Britton H.A., DeNapoli T., Middelton L.A. et al. The clinical spectrum in a large kindred with autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a fas mutation that impairs lymphocyte apoptosis. *J. Pediatr* 1998; 133:629-33.
- Sneller MC, Straus SE, Jaffe ES, et al. A novel autoimmune lymphoproliferative syndrome resembling murine lpr/gld disease. *J Clin Invest* 1992; 90:334-41.

- Takahashi T, Tanaka M, Brannan CL, et al. Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell* 1994;76:969-76.
- Bleesing J.J, Straus S.E., Fleisher T.A. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. A human disorder of abnormal lymphocyte. *Pediatr Clin North Am* 2000; Dec; 47: 1291-310.
- Watanabe- Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, et al. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992; 356:314-7.
- Behrmann I, Walczak H, Krammer PH. Structure of the human APO-1 gene. *Eur J Immunol* 1994; 24:3057-362.
- Martin DA, Zheng L, Siegel RM, et al. Defective CD95/APO-1/Fas signal complex formation in the human autoimmune lymphoproliferative syndrome, type Ia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:4552-7.
- Rieux-Laucat F, Le Deist, Hivbroz C, et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 1995; 268:1347-9.
- Sleight BJ, Prasad VS, DeLaat C, et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:375-80.
- Van der Burg M, de Groot R, Comans-Bitter WM, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in a child from consanguineous parents: a dominant or recessive disease? *Pediatr Res* 2000; 47:336-43.
- Kasahara Y, Wada T, Nida Y, et al. Novel Fas (CD95/APO-1) mutations in infants with a lymphoproliferative disorder. *Int Immunol* 1998; 10:195-202.
- Vaishnav AK, Toubi E, Ohsako S, et al. The spectrum of apoptotic defects and clinical manifestations, including systemic lupus erythematosus, in humans with CD95 (Fas/APO-1) mutations. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1833-42.
- Bader-Meunier B, Rieux-Laucat F, Croisille L, et al. Dyserythropoiesis associated with a Fas deficient condition in childhood. *Br J Haematol* 2000;108:300-4
- Hetts SW. To die or not to die: an overview of apoptosis and its role disease. *JAMA* 1998; 279:300-7.
- Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995; 270:1189-92.
- Siegel RM, Chan FK, Chum HJ, et al. The multifaceted role of Fas signaling in immune cell homeostasis and autoimmunity. *Nat Immunol* 2000; 1:1469-74.
- Sneller MC, Wang J, Dale JK, et al. Clinical, immunologic and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997; 89:1341-8.
- Bekerrou M, Le Deist F, de Villartay JP, et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. *Eur J Immunol* 1997; 27:2043-7.
- Chanock SJ, Foster CB. SNPing away at innate immunity. *J Clin Invest* 1999; 104:369-70.
- Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98:194-200.
- Purtulo DT, Cassel CK, Yang JPS, et al. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet* 1975; 1:935-41.
- Brandau O, Schuster V, Weiss M, et al. Epstein-Barr virus-negative boys with non-Hodgkin lymphoma are mutated in the SH2D1A gene, as are patients with X-linked lymphoproliferative disease (XLP). *Hum Mol gen* 1999; 8:2407-13.
- Sumegi J, Huang D, Ianyi A, et al. Correlation of mutations of the SH2D1A gene and Epstein-Barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2000; 96:3118-25.

30. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat genet* 1998; 20:129-35.
31. Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM, et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery. *Pediatr Res* 1995; 38:471-8.
32. Dutz JP, Benoit L, Wang X, et al. Lymphocytic vasculitis in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2001; 97:95-100.
33. Okano M, Pirruccello SJ, Grierson HL, et al. Immunovirological studies of natal infectious mononucleosis in a patient with X-linked lymphoproliferative syndrome treated with intravenous immunoglobulin and interferon-alpha. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54:410-8.
34. Amrolia P, Gaspar HB, Hassan A, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. *Blood* 2000; 96:1239-46.
35. Grierson H, Purtilo DT. Epstein-Barr virus infection in males with X-linked lymphoproliferative syndrome. *Ann Int Med* 1987; 106:538-45.
36. Schuster J, Gross TG, Seemayer TA. The molecular genetics X-linked lymphoproliferative (Duncan's) disease. *Cancer J Sci Am* 1999; 5:57-62.
37. Harrington DS, Weisenburger DD, Purtilo DT. Malignant lymphoma in the X-linked lymphoproliferative syndrome. *Cancer* 1987; 59:1419-29.
38. Purtilo DT, Sakamoto K, Barnabei V, et al. Epstein-Barr virus-induced diseases in boys with the X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP): update on studies of the registry. *Am J Med* 1982; 73:49-56.
39. Grierson HL, Skare J, Hawk J, Pauzo M, Purtilo DT. Immunoglobulin class and subclass deficiencies prior to Epstein-Barr virus infection in males with X-linked lymphoproliferative disease. *Am J Med Genet* 1991; 40:294-7.
40. Purtilo DT, Grierson HL, Ochs H, Skare J. Detection of X-linked lymphoproliferative disease using molecular and immunovirologic markers. *Am J Med* 1989; 87:421-4.