



Güncelleme: 11/2010

## Wiskott-Aldrich Sendromlu (WAS) Hastalar İçin Bilgilendirme

1. WAS hastalığı nedir?
2. Bu hastalığa hangi sıklıkta rastlanır?
3. Bu hastalığın sebepleri nelerdir?
4. Bu irsi bir hastalık mıdır?
5. Bu hastalık nasıl tespit edilir?
6. Bu hastalığın hangi tedavi imkanları mevcuttur?
7. Uzun süreli gelişme beklentisi (prognoz) nasıldır?
8. Aşı yapılabilir mi?
9. Çocuk anaokuluna/okula gidebilir mi?
10. Bu hastalığın iyileşmesi mümkün müdür?



# 1 WAS hastalığı nedir?

Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) ender ve doğuştan mevcut bir hastalıktır. Bu hastalığın üç klasik karakteristik hastalık belirtisi mevcuttur: Birinci karakteristik belirtisi, kan parçacıkları eksikliği (trombozopeni) ve kanama eğilimidir; kan parçacıkları küçük boyutlu olabilirler ve kısıtlı fonksiyon gösterebilirler. İkinci karakteristik belirtisi, savunma sisteminin bozukluğu sebebiyle tekrar nükseden enfeksiyonlardır. Üçüncü karakteristik belirti ise, cilt egzamalarıdır.

Karakteristik belirtilerden birincisi sayılan kan parçacıkları eksikliği (trombozopeni) ve kanama eğiliminde kliniksel görünüm tablosu, hastadan hastaya değişik olabilir. Bu arada kanama eğilimi, çok sayıda şiddetli enfeksiyon, otoimmünite hali ve tümörler görülebilir. İlk hastalık belirtileri henüz doğumda mevcut olabilir veya bebeğin doğumundan sonraki ilk günlerde gelişebilirler. Bunların sebebi, kan parçacıklarının sayılarının düşüklüğü ve fonksiyonlarının kısıtlı olması diye açıklanmaktadır. Kan parçacıkları (trombositler) kanın pıhtılaşma sisteminin bir parçasıdır ve kanamaları önlerler. Kan parçacıkları sayısı düşükse veya boyutları küçükse, küçük yaralar yeterince çabuk kapanamazlar. Bunun

sonucunda kanama eğilimi artar. Bu durumun söz konusu olabileceği, doğumdan sonra bebeğin cildinde nokta şeklinde beliren küçücük kanamalardan anlaşılır. Bu nokta şeklindeki kanamalara petek (Petechien) ismi verilir. Hastalığın bundan sonraki seyirinde kanlı ishaller, yaralanma halinde uzun süren şiddetli kanamalar, iç kanamalar ve hatta beyin kanamaları gibi ciddi durumlar belirebilir.

İkinci tipik semptom ise, tekrar nükseden enfeksiyonlardır. Bunlar genellikle bebeğin doğumundan sonraki altıncı aydan itibaren belirir (plazenta üzerinden anneden bebeğe aktarılan antikorların bitiminden sonra). WAS hastalığında enfeksiyonların sebebi, bir dizi immün hücrenin fonksiyon bozukluğu göstermesidir. Bu fonksiyon bozukluğu, savunma sisteminde hatalara yol açar. Bu düzensizlik ve hatalar hastada bakteri, virüs ve mantarlar dolayısıyla tekrar tekrar enfeksiyonlar oluşmasına sebebiyet verir. Hastaların immün sistemindeki arıza değişik şiddette belirebilir. En sık rastlanan enfeksiyonlar orta kulak iltihabı ve akciğer iltihaplarıdır. Ender rastlanan enfeksiyonlar „kan zehirlenmesi“ (sepsis), beyin zarı iltihabı (menenjit) veya enfeksiyonlu ishal hastalıklarıdır.

Herpes (uçuk) ve su çiçeği gibi virüs hastalıkları da WAS hastalarında diğer hastalara kıyasla belirgin derecede daha Şiddetli seyrederek. Mantarların sebebiyet verdiği ve adına oportunistik denilen cinsten enfeksiyonlara (örneğin ağızda beyazımsı bir tabaka, pamukçuk oluşması) veya pnömozitis sebebiyle akciğer iltihaplarına daha ender rastlanır. Ama bu hastalıklar da WAS hastalarında, bađıŐıklık sistemleri sağlıklı sayılan insanlara kıyasla daha sık sayıda oluŐurlar. WAS hastalarında dalak büyümesi (splenomegali) durumu da görülmektedir.

Üçüncü karakteristik hastalık belirtisi, tahriŐ ve ciltte egzama halleridir. Bunlar görünüm itibarıyla nerodermitis hastalığından (atopik dermatitis) pek zor ayırdedilebilir. Egzamalar vücudun her tarafında belirebilir. Cilt tipik olarak kurudur ve kaŐıntı yapar. KaŐıntı sebebiyle çoğu hallerde ciltte küçük çizikler oluşur. Zararlı unsurlar ve mikroplar bu çiziklerden vücuda girebilir ve sonraları ciltte ek enfeksiyonlara yol açabilirler. Cilt egzaması, immun sisteminin fonksiyonundaki bozukluk sebebiyle oluşur. Regülasyon mekanizması

iŐlemez, bunun neticesinde cilt immun sisteminin bir saldırı hedefi haline gelir. Öte yandan enfeksiyon savunması bozulur, bunun neticesinde ciltteki enfeksiyonlar egzama yatkinliğını arttırır.

WAS diye kısaltılan Wiskott-Aldrich sendromundan Şikayetçi hastalarda sıkça hallerde otoimmun hastalıkları belirir. Bir insanın savunma sistemi kendi vücut yapılarını hedef alırsa, bundan dolayı oluŐan hastalıklara otoimmun hastalıkları denir. WAS hastalığında böyle reaksiyonları önleyici regülasyon mekanizmaları arızalıdır. Çoğu hallerde saldırı hedefi kan hücreleridir. Bu nedenle kırmızı kan parçacıklarının eksikliği durumu (anemi) veya beyaz kan parçacıklarının eksikliği durumu (nötropeni) durumu oluşur. Eklemler ve damarlar da otoimmun hastalığına tutulabilirler (artrit ve vaskulit). Wiskott-Aldrich sendromlu hastaların temel rahatsızları sebebiyle lenf bezi kanserine (maligne lenfom hastalığına) tutulma riskleri daha yüksektir. Bu hastalığın oluŐmasının sebebi de, hastada immünolojik kontrolün kısıtlı olmasıdır.

## 2 Bu hastalığa hangi sıklıkta rastlanır?

WAS hastalığı ender rastlanan bir hastalıktır. Almanya'da takriben 250.000 kişide 1 defa rastlanır. Bu hastalık kalıtsal yolla aktarılmaktadır ve sadece erkek çocuklar buna yakalanabilir.

## 3 Bu hastalığın sebepleri nelerdir?

Wiskott-Aldrich sendromu kalıtsal yolla aktarılan genetik bir hastalıktır. Bu durumda bir protein üretmekle görevli yapı planı yani gen arızalıdır. Arızalı gen ihtiyaç duyulan proteini ya artık hiç yapamamaktadır veya gereken şekilde üretememektedir. Wiskott-Aldrich sendromlu hastalarda arızalı gen, adına WASP denilen geni üretmekle kodlanmış bir genidir. Bu protein, sitoiskelet denilen, hücrenin iç iskelet yapısını ilgilendiren ve hücrelere onların şekillerini veren bir proteindir. Doğru fonksiyon gösteren bir sitoiskelet, adına megakaryozit denilen öncü hücrelerden trombositlerin oluşması konusunda büyük önem taşır. WASP eksikliği durumunda gerekenden daha az sayıda trombosit üretilir ve üretilen trombositler de gerekenden küçük boyutlu olur. Bu zayıf trombositler bu yüzden kanı pıhtılaştırarak durdurma görevlerini gereken boyutta gerçekleştiremezler.

Doğru fonksiyon gösteren bir sito-

iskelet, birbirleriyle sinyal alışverişi yapabilmek için değişik immun hücrelerinin temas kurabilmeleri konusunda önemlidir. Sitoiskelet bu çerçevede iki hücre arasındaki kontak alanını stabilize eder. Hücreden hücreye kontaklar yani temaslar birçok immun reaksiyonu için büyük öneme sahiptirler. Örneğin immun hücrelerinin aktifleşmesi bu kontaklara bağlıdır, bazı hücrelerin olgunlaşması da buna bağlıdır. Dolayısıyla bu işlemler belirli immun fonksiyonların gerçekleşmesinde ön şart konumundadır. WASP proteini ve dolayısıyla stabil bir sinyal alışverişi eksikse, antikor yapımı ve T hücrelerinin fonksiyonu da arızalı gerçekleşir. Sitoiskelet nihayet immun hücrelerinin hedeflerine doğru kontrollu hareket ettirilmesi konusunda da önem taşımaktadır. Bu durum özellikle dendritik hücreler için geçerlidir. Bu hücreler enfeksiyon tetikçilerinin parçalarını alabilirler ve bunları lenf düğümlerine taşıyabilirler. Orada lenf

düğümleri içinde bekleyen immun hücreler aktif duruma getirilir.

Antikor yapımındaki arızadan dolayı WAS hastalığı durumunda çok sayıda bakteriyel enfeksiyon oluşur. Özellikle bir kapsül taşıyan bakterilere karşı (pnömokok, hemofilus), savunma zor gerçekleşir. T hücrelerinin arıza sebebiyle aktif hale getirilememesi, virüs enfeksiyonlarının şiddetli seyretmesine neden olur. B lenfositlerin fonksiyonu bebek henüz birinci yaşındayken belirgin şekilde olumsuz etkilenmiştir. Buna karşın T hücrelerinin fonksiyonu çocuk büyüdükçe zayıflar, bu zayıflama neticesinde enfeksiyon eğilimi belirgin ölçüde artar. Immun hücrelerinin kendi aralarında sinyal alışverişi yapabilme kabiliyetleri kısıtlı

olunca, immun yanıtlarının regülasyonu da arızalı gerçekleşir. Bu gelişmeler neticesinde egzomalı cilt hastalığı oluşabilir, otoimmun hastalıkları belirebilir ve sıkça hallerde IgE değeri yükselir.

Bazı çocuklarda WASP yapı planının arızası çok hafiftir. Böyle hallerde hastalık tüm belirtileriyle ortaya çıkmaz, aksine sadece kanamaya yatkınlık durumu görülür. Bu durumda hastalık X kromozomu ile kalıtsal aktarılan trombozopeni diye tanımlanır ve XLT işaretiyle kısaltılır. Hangi hastalık seyir durumunun söz konusu olduğu, ancak immünolojik ve/veya genetik muayeneler ve araştırmalar sonucunda belirlenebilir.

## 4 Bu irsi bir hastalık mıdır?

İrsi bir hastalık demek, hasta kendi annesinden ve/veya babasından hatalı yani arızalı bir geni kalıtsal yolla almış demektir. Her insanda her genin iki parçası mevcuttur. Bunun biri anneden biri de babadan gelir. Birçok genetik hastalıklar için her iki genin hatalı olması gerekir, çünkü genel olarak genlerden tek birinin sağlıklı olması, yeterince sağlıklı protein oluşturmak için yeterli olmaktadır.

Wiskott-Aldrich sendromunda gen hatası, X kromozomal resesif diye tanımlanır, yani cinsiyete bağlı olarak kalıtsal aktarım söz konusudur. Burada söz konusu WASP geni, çocuğun cinsiyetini belirleyen X kromozomu üzerine yerleşmiştir. Bu durumda söz konusu gen, kalıtsal yolla anneler tarafından çocuklarına aktarılır. Anneler kliniksel sağlıklıdır, çünkü kendilerinde mevcut hasta X kromozomunu, yine kendilerinde mevcut ikinci sağlıklı X kromo-

zomu ile dengeleyebilirler. Erkeklerde ise yalnızca bir adet X kromozomu bulunur. Dolayısıyla arızalı X kromozomunu anneden alan erkek çocuk, bu arızayı giderme ve dengeleme imkanına sahip değildir. Bu demektir ki, hatalı bir WASP genine sahip bir annenin erkek çocuklarının yarısı WAS hastalığına tutulacaktır, diğer yarısı sağlıklı kalarak bu hastalığa tutulmayacaktır. Bu annenin bütün kızları sağlıklıdır, ama kızların yarısı kalıtsal yoldan annede mevcut arızalı geni almıştır ve dolayısıyla kendi

oğullarının yarısına bu hastalığı aktaracaktır. Bazı hallerde hasta bir oğlan çocuğunun annesinde 2 sağlıklı WASP geni bulunur. Bu durumda genetik hata, çocuğun gelişiminde olmuştur ve bu annenin diğer çocukları bundan etkilenmeyecektir. Her halükarda WAS olduğuna dair diyagnozdan sonra ailenin diğer bireylerinin de bilgilendirilmesi ve genetik muayenesi tavsiye edilir. Bu suretle yeni bir hastalık durumunun oluşma olasılığı tahmin edilebilir.

## 5 Bu hastalık nasıl tespit edilir?

Genel olarak egzama, küçük cilt kanamaları ve artan sayıda enfeksiyonlar gibi kliniksel belirtiler söz konusu olduğunda Wiskott-Aldrich sendromu şüphesi oluşur. Şüphenin doğru olup olmadığı birçok kan muayenesiyle bir açıklığa kavuşturulur. WAS hastalığında önemli laboratuvar verilerinden biri, kan parçacıklarının düşüklüğü ve küçük boyutlu olmalarıdır. Diğer kan muayenelerinde antikor sayısında düzensizlikler göze batar. Burada söz konusu olan, IgA ve IgE değerlerinde artış, IgG değerinde normallik ve IgM değerinde çoğunlukla düşüklük durumlarıdır. Aşısı maddelerine karşı antikor

oluşturma kabiliyeti genellikle olumsuz etilenmiştir. Aynı şekilde adına isohemaglutin denilen kanı oluşturan bazı unsurlara karşı antikor yapımı da olumsuz etkilenir. Yaşlı hastalarda çoğu zaman ayrıca T lenfositlerde azalma ve fonksiyon bozuklukları görülebilir. Nihai diyagnoz ancak WAS genindeki mutasyon hatasının bulunmasından sonra mümkündür. Henüz hamilelik devresinde de teşhis konulması mümkündür. Genellikle genetik araştırma neticesinde WAS hastalığı mı, yoksa XTL hastalığı mı söz konusu olabileceğini söylemek önceden mümkündür.

# 6 Bu hastalığın hangi tedavi imkanları mevcuttur?

Wiskott-Aldrich sendromunda iki tedavi yolu mevcuttur. Birincisi gen arızasının doğurduğu sonuçları tedavi etmektir. İkincisi ve daha zor yol ise, gen arızasının oluşma sebebini tedavi etmeye yöneliktir. WAS diyagnozu konulup teşhis sabitleştikten sonra evvela akut hastalık belirtilerinin tedavisi gerekir. Uygulanacak tedavi, hastalık belirtilerinin görünümüne ve şiddetine göre ayarlanır.

WAS hastalarındaki enfeksiyonların zaman geçirmeden, yeterli dozajda ve yeterli süre boyunca antibiyotikle tedavi edilmeleri gerekir. Sürekli ihtiyati önlem olarak profilaktik antibiyotik verilmesi, enfeksiyonların sıklığına göre, anlamlı ve faydalı olabilir. Antikor oluşturulmasında bozukluk olduğu görülürse, ihtiyati önlem olarak ağır enfeksiyonlara karşı düzenli aralıklarla intravenöz (damardan, haftada 2-4 defa) veya subkutan (cilt altına, her hafta) antikor (immun globulin) verilir.

Trombozitenin bir oluşum arızasıdır, ama immünolojik sebepli artma olabilir. Bu durumlarda immünolojik yönlü kortizon terapisi veya yüksek dozajlı immun globulin terapisi faydalı olabilir. Trombosit konsantreleri ancak hayati tehlike mevcutsa (örneğin

ciddi kanamalarda) verilmelidir. WAS hastalığından şikayetçi çocuklara aspirin verilmemelidir, çünkü aksi takdirde kan parçacıklarının fonksiyonu daha da kötüleşir. Dalağın ameliyatla alınması (splenektomi) tromboziteni durumunu olumlu etkileyebilir, ama bundan beklenen fayda ile muhtemelen yol açılacak daha yüksek enfeksiyon riski özenle karşılaştırılmalı ve bir karara varılmalıdır.

Egzama durumunda iyileşme sağlamak için, çeşitli lokal yani yerel tedavi imkanları mevcuttur. Bunların arasında yağlayan ve kısmen kortizon içeren merhemler bulunmaktadır. Çoğu hallerde bakteriyel enfeksiyonlar egzama oluşmasını desteklerler. Bu nedenle antibiyotik kullanılması düşünülebilir. Mantar oluşursa, mantara karşı ilaçlar kullanılmalıdır. Birçok vakada diyet önlemleri olarak, örneğin yumurta ve inek sütü içermeyen bir diyet uygulayarak, cilt bulgularını olumlu etkilemek mümkündür. Kortizon preparatları etkileri bakımından çok iyi bilinmektedir ve akut tedavinin önemli bir elementini oluştururlar. Buna rağmen kortizon preparatları uzun vadeli daimi tedavi için pek o kadar uygun sayılmazlar. Bundan dolayı uzun vadeli olarak daha hedefli bir şekilde hatalı yönlendirilmiş immun

reaksiyonunu bastıran diğer ilaçlar da kullanılır (örneğin Elidel veya Protopic).

Hastalığın oluşum sebebini tedavi edebilmek, kemik iliği transplantasyonu ile mümkündür. Bu durumda önce bir kemoterapi uyguluyarak hasta çocuğun kendine özgü kemik iliği imha edilir. Bu adımdan sonra hastaya sağlıklı kemik iliği nakledilir (bu konuda mevcut kemik iliği transplantasyonu bilgilendirme broşürüne bakınız). WAS hastalığında söz konusu gen arızası yalnızca kan hücrelerine yönelik olduğu için, böyle bir nakil işleminden sonra hastalık iyileşebilir. Nakil işlemi çocuk henüz çok küçük-

ken yapılırsa (5 yaşını doldurmadan), daha iyi neticeler alınabilir. Başarılı bir transplantasyon yani nakil işleminden sonra önceleri bozuk olan kan tablosundaki veriler normal düzeye gelir. Ekzantem durumu azalma ve iyileşme eğilimi gösterir. Hastalığın oluşum sebebini tedavi etmeyi hedefliyen diğer bir tedavi imkanı ise, gen terapisi. Almanya'da gen terapisi WAS hastalığı durumunda halihazırda yapılmaya başlanmıştır (Prof. Dr. C. Klein, Hannover). Bu çok başarı vaat eden yeni tedavi metodu henüz deneme safhasındadır ve buna ilişkin riskler henüz nihai olarak değerlendirilememiştir.

## 7 Uzun süreli gelişme beklentisi (prognoz) nasıldır?

Bir transplantasyon için uygun bir bağışçı bulunursa ve nakil işlemi başarıyla gerçekleştirilebilirse, bugün için Wiskott-Aldrich sendromlu hastanın iyileşmesi ihtimali çok yüksektir. Transplantasyon yapılamazsa, hastaların bugün için ortalama yaşı 20 olarak belirtilebilir. Kendilerine nakil

yapılmıyan WAS hastaları, kanser hastalığına daha yüksek oranda yakalanma riskine sahiptir. Bu sebepten dolayı ilgili ihtiyati önlem muayenelerinin bu hastalık konusunda uzman bir hekim tarafından düzenli aralıklarla yapılması gerekir.

## 8 Aşı yapılabilir mi?

WAS hastalarına istisnasız canlı olmuyan aşı maddesi içeren bütün aşılardan yapılması tavsiye edilir. Böyle aşılardan bir risk oluşturmamaktadır. WAS sendromlu hastalarda böyle aşılardan bunlara özel herhangi bir yan etkisi bilinmemektedir. Ama aşılardan her zaman etkili olamamaktadır. Bu sebepten dolayı aşı yapıldıktan sonra etkili olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Canlı aşı maddesi içeren aşılardan (kızamık, kabakulak, kızamıkçık,

su çiçeği, rota virüsü, BCG tuberkuloz aşısı) vurulmamalıdır. Aksi takdirde mevcut immün arızası sebebiyle ve WAS hastalarının bu aşılardan dolayısıyla gerçekten hasta olmaları ihtimali mevcuttur. Yukarıdaki nedenlerden dolayı WAS hastalarının tüm aile bireylerine ve yakın temasta oldukları çevredeki diğer şahıslara güncel aşı tavsiyelerine uyularak tüm aşılardan yapılması, büyük önem taşımaktadır.

## 9 Çocuk anaokuluna/okula gidebilir mi?

Wiskott-Aldrich sendromlu çocukların anaokuluna veya okullarına gitmeleri mümkündür, ama bakım ve eğitim ile ilgili personelin hastalık hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Bu bilgi-

lendirme özellikle hasta çocuklarda mevcut enfeksiyon yatkınlığı ve kanama yatkınlığı konularını da mutlaka kapsamalıdır.

## 10 Bu hastalığın iyileşmesi mümkün müdür?

Bir transplantasyon için uygun bir bağışçı bulunursa ve nakil işlemi başarıyla gerçekleştirilebilirse, bugün için Wiskott-Aldrich sendromlu hastaların büyük çoğunluğunun

iyileşmesi mümkündür. Bir gen yetmezliği terapisi uygulanabilirse, bu yöntem de geleceğe yönelik başarılı bir tedavi opsiyonu olabilir.

# Primer İmmun Yetmezlikleri Hakkında Bilgilendirmeler

## Yazarlar:

Henrike Ritterbusch

Prof. Dr. Stephan Ehl

Centrum für Chronische Immundefizienz

Universitätsklinikum Freiburg

(Freiburg Üniversite Kliniği, Kronik İmmun Yetmezliği Merkezi)

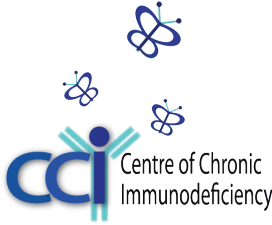
Mathildenstraße 1

79106 Freiburg

Tel. +49 (0)761 270-4524

henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de

stephan.ehl@uniklinik-freiburg.de



SPONSORED BY THE



Federal Ministry  
of Education  
and Research



Jeffrey Modell  
Foundation

CCI Kurumu (Freiburg Üniversite Kliniği, Kronik İmmun Yetmezliği Merkezi), Freiburg Üniversite Kliniğinin interdisipliner bir araştırma ve tedavi merkezidir. Bu merkez, Federal Almanya Cumhuriyeti Eğitim Öğretim ve Bilimsel Araştırma Bakanlığı (BMBF) tarafından desteklenmektedir. ([www.cci-uniklinikfreiburg.de](http://www.cci-uniklinikfreiburg.de)). CCI araştırma ve tedavi merkezinde immün yetmezliği bulunan her yaşta hastanın muayene, diyagnoz ve tedavileri gerçekleştirilmektedir.

CCI Kurumu, Pediatrik İmmünoloji Çalışma Birliği (API) ile birlikte çalışmaktadır. API kuruluşu, immün yetmezliği hastalarını ülke çapında desteklemektedir ([www.kinderimmunologie.de](http://www.kinderimmunologie.de)). Doğuştan mevcut immün arızaları konusunda etraflı bilgilere şu kuruluş üzerinden ulaşabilirsiniz: Deutsche Selbsthilfegruppe für angeborene Immundefekte ([www.dsai.de](http://www.dsai.de)) (Almanya doğuştan mevcut immün arızaları konusunda kendine yardım inisiyatifi).



ARBEITSGEMEINSCHAFT  
PÄDIATRISCHE IMMUNOLOGIE

