



Güncelleme: 11/2010

## X Kromozomal Lenfoproliferatifli Hastalar İçin Bilgilendirme (XLP)

1. XLP 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 XLP nedir?

X kromozomal lenfoproliferatif hastalığı (Purtilo sendromu veya Duncan Disease hastalığı) doğuştan mevcut nadir immun arızalarından biridir. XLP hastalığının sebebi genetik bir arızadır. Bu arıza etkileri ve görünümü bakımından çok varyasyonlu yani değişik şekilde belirebilir ve prensip olarak savunma sisteminin yanlış yönlendirilmesine sebebiyet verir. Bu illet hastalık, hastaların 2/3 sinde henüz küçük çocuk yaşındayken (2 ve 3 yaşında) ilk belirtilerini gösterir, bu belirme Epstein-Barr virüsünün sebep olduğu (EBV) bir enfeksiyondan sonra görülür. EBV virüsü, Pfeiffer beze ateşi (mononukleoz) hastalığının tetikçisi olarak bilinmektedir. Sağlıklı çocuklarda genellikle hafif geçen ve gribe benzeyen hastalık, XLP'li hastalarda çoğu zaman çok akut ve hayati tehlike arz eden bir enfeksiyon olarak seyreder. Epstein-Barr virüsünün sebep olduğu enfeksiyonunun başlamasına kadar bu hastalık genel olarak kliniksel pek göze batmayan bir şekilde seyreder. Ama Epstein-Barr virüsüne organizmanın verdiği yanlış immun cevap nedeniyle şiddetli bir mononukleoz oluşur. Bu durum, sadece virüsün kontrolunda bir arıza bulunduğu anlamına gelmez, aksine savunma sisteminin enfeksiyona verdiği normların üzerinde aşırı ku-

vvetli bir reaksiyondan ibarettir.

Bu hastalığın tipik ve başlangıçta çabuk seyreden semptomları özellikle şunlardır: Yorgunluk, bitkinlik, buna paralel olarak iştahsızlık, baş ağrıları ve ateş. Hastanın bademcikleri gri ve kirliye benzeyen bir tabakayla kaplıdır ve buna ek olarak hastalar kuvvetli boğaz ağrılarından şikayetçidir. Ayrıca çoğu vakalarda ciltte hafif bir egzama görülür. Hastalık seyrinde genel bir lenf boğumları şişmesi ve belirgin bir şekilde karaciğer ve dalak büyümesi (hepatosplenomegali durumu) görülür. Bu hastalığın karmaşık refakatçi semptomları şöyle sıralanabilir: Ağır karaciğer iltihabı, kalp kası iltihabı (miyokarditis), ayrıca beyin iltihabı (ensefalitis), böbrek iltihabı (nefritis) veya akciğer iltihabı (pnömoni veya zatürree). Bu „gözle görülür“ hastalık belirtilerinin yanı sıra kan değerleri değişikliğe uğrar ve özellikle kan parçacıklarının azalması durumu oluşur (trombositopeni). Kan parçacıklarının azalması, kanama eğilimi tehlikesini yükseltir. Bu hastalıktan şikayetçi çocukların çoğu, hastalığın seyri zarfında hayati tehlike arz eden hemofagozitoz sendromu (HLH) belirtileri gösterir. Bu durumda vücudun kendine özgü kan hücreleri imha edilmeye başlanır ve birçok org-

anlarda çok iltihaplı hastalıklara yol açılır.

Mononukleoz atlatıldıktan sonra sekonder (ikincil) bir antikor eksikliği (XLP hastalarının %30 kadarında) ve/veya kötü huylu lenfom (lenfatik sistem kanseri; XLP hastalarının %30 kadarında) hastalıkları oluşabilir. Bu hastalıklar daha evvel mononukleoz belirmeden de oluşabilirler. XLP hastalarının burada sayılan üç hastalıktan hangisine tutulacağı, çok değişiktir ve bunu evelden kestirmek mümkün değildir.

Hafif veya ağır geçen mononukleoz devresinden sonra X kromozomal lenfoproliferatif hastalığı okul çağındaki çocuklarda genellikle bir antikor eksikliği ve bir CVID olarak ortaya çıkar (common variable immunodeficiency; bakınız CVID varyasyonlu immün arızası sendromu). XLP hastalarında görülen hastalık tablosu, CVID hastalarında rastlanan tabloya benzer.

Antikor eksikliği oluşursa, bu durum daha sık enfeksiyonlara sebebiyet verir. Bu enfeksiyonlar özellikle solunum yollarının bakteriyel enfeksiyonu (orta kulak iltihabı, sinüzit, bronş iltihabı veya akciğer iltihabı), bazı hallerde de virüslü enfeksiyonlar (örneğin herpes) veya mantarlı enfeksiyonlardır (örneğin ağızda pamukçuk veya tırnak mantarı). Çoğu hallerde ishale de rastlanır. XLP hastalarında lenfomlar daha ziyade 4 ile 6 yaşları arasında görülür. Tipik hastalık belirtileri şunlardır: Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, lenf boğumları şişkinliği, bulantı, kusma ve karın ağrıları. Lenfomların çoğu karın bölgesinde gelişir. XLP hastalarında görülen daha ender hastalık belirtileri (hastaların %3 ile 5 kadarında) şöyle sıralanabilir: Kronik kan hücreleri eksikliği (aplastik anemi), damar iltihabları (vaskulitis), çeşitli organlarda düğümlenme benzeri değişiklikler (granulomatöz) ve akciğerde yapısal değişiklikler (bronşiektaz).

## 2 Bu hastalığa hangi sıklıkta rastlanır?

X kromozomal lenfoproliferatif (XLP) hastalığı ender rastlanan bir hastalıktır. Almanya'da 100.000 kişide 1 defa rastlanır.

# 3 Bu hastalığın sebepleri nelerdir?

X kromozomal lenfoproliferatif (XLP) hastalığı isminden de anlaşılacağı gibi, bir yandan hastalığın kalıtsal olduğunu belirtmektedir (yalnız erkek çocuklar bu hastalığa tutulurlar). Öte yandan hastalığın en önemli sonuçlarını yani dalak, karaciğer ve lenf boğumları gibi lenfatik organların büyümesini belirtir.

X kromozomal lenfoproliferatif (XLP) hastalığının sebebi genetik bir arızadır. Bu hastalıkta protein üreten bir gen yapı planı arızalıdır ve bu arıza sebebiyle proteini gereken şekilde üretememektedir veya artık hiç üretememektedir.

X kromozomal lenfoproliferatif (XLP) hastalığında arızalı gen, immun hücreleri arasındaki bilgi alışverişi için kodlanmış (sinyal aktarımı) bir protein üretimiyle ilgilidir. Adına kısaca SAP denilen bu protein „arızalı“ ise veya hiç oluşturulamıyor ise, immun hücreleri arasındaki karmaşık iletişim gereken şekilde işlemez. Bunun neticesinde bir yandan belirli hücre fonksiyonlarını aktiveleştirme işlemi olumsuz etkilenir. Örneğin tabii katil hücre denilen NK hücreleri veya zیتotoksik T hücreleri en önemli görevlerinden biri olan virüslü hücreleri öldürme görevini artık yeterince yapamazlar. Öte

yandan bunların B hücrelerini antikor oluşturmalarında destekleme görevleri de olumsuz etkilenir. XLP hastalarında ayrıca NKT hücreleri denilen belirli bir immun hücresi tipi doğru bir şekilde oluşturulamaz. Bunların yanısıra aktiveleşmiş immun hücreleri artık sakinleşmemektedir. İşte bu durum birçok hastalık belirtileri için muhtemelen en önemli kritik noktayı oluşturmaktadır. Bu gelişimin neticesinde yüksek derecede aktiveleştirilmiş T hücreleri artık kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar. Bu çoğalma neticesinde çok iltihaplı lenfoproliferatif hastalık belirtilerine rastlanır. XLP hastalarında EBV (Epstein-Barr) virüsü hastanın immun sistemini neden bu denli karıştırmaktadır sorusuna bugüne kadar bir cevap bulunamamıştır.

Kliniksel tablo olarak XLP hastalığı belirtileri gösteren insanlarda sadece %50 kadarında SAP geninde bir değişiklik bulunmaktadır. Bugün için artık yapısında değişikliğe uğruyan ve bu değişiklik sebebiyle XLP hastalığına yol açabilen ikinci bir gen daha keşfedilmiştir. XIAP diye adlandırılan bu gen de X kromozomunda bulunmaktadır ve immun hücrelerinin tabii ölümünü sağlamada görevli (apoptoz) konusunda

kodlanmış bir proteinden sorumludur. 2 değişik biyolojik göreve sahip 2 genin değişiklikleri neden benzer belirti ve sonuçlara sebep olduğu sorusu, bugün için henüz cevaplanamamıştır. Hastaların bir kısmında hem SAP

hem de XIAP genleri değişikliğe uğramamıştır. Büyük ihtimalle önümüzdeki yıllarda XLP hastalığına sebebiyet veren başka genler de keşfedilecektir.

## 4 Bu irsi bir hastalık mıdır?

İrsi bir hastalığın mevcudiyeti demek, hastanın annesinden ve/veya babasından hatalı geni kalıtsal yoldan almış olması demektir. Her insanda her genin birisi anneden birisi de babadan gelen iki parçası mevcuttur. Kalıtsal hastalıkların çoğunda her iki genin de yani gen parçalarının hatalı olması gerekir. Çünkü sağlıklı bir tek gen genel olarak yeterli düzeyde sağlıklı protein üretebilme kabiliyetine sahiptir.

XLP hastalığı genetik bir arızadır, X kromozomal resesif türdendir yani hastanın cinsiyetine bağlı olarak kalıtsal aktarılmaktadır. Hastalığa yol açan söz konusu gen (SAP-Gen veya XIAP-Gen) cinsiyeti belirleyen X kromozomu üzerinde yerleşmiştir. Bu hastalık kalıtsal olarak genellikle anne tarafından çocuğuna aktarılır. Hastalığı aktaran annenin kendisi ise kliniksel sağlıklıdır, çünkü kendisinde mevcut hasta X kromozomunu sağlıklı ikinci X kromozomu ile dengeler.

Böyle annelerin çocukları ya hasta veya sağlıklı X kromozomunu kalıtsal yoldan taşırlar. Erkeklerde sadece tek bir X kromozom mevcuttur ve bu sebepten şayet bir erkek çocuk hasta X kromozomunu almışsa, bu arızayı dengeleme imkanına sahip değildir. Bu demektir ki SAP veya XIAP genlerinden biri arızalı olan annelerin erkek çocuklarının yarısı XLP hastalığına tutulur, diğer yarısı ise sağlıklı bir yaşam sürdürür. Böyle annelerin kız çocuklarının hepsi bu bakımdan sağlıklıdır ama bu kızların yarısı yine aynı kalıtsal yoldan annelerinden arızalı geni almıştır ve işte bundan dolayı da hastalığı erkek çocuklarının yarısına aynen aktaracaklardır. Öte yandan bazı hallerde hasta bir oğlanın annesinde 2 sağlıklı SAP veya XIAP geni mevcuttur. Bu durum böyleyse genetik hata çocuğun gelişmesi esnasında oluşmuştur ve bu annenin diğer çocukları bu arızadan kural olarak etkilenmeyecektir. Her halükarda bir XLP hastalığı diyagnozu tespit

edildiğinde, hastanın akrabalarının da bilgilendirilmesi ve genetik muayeneden geçirilmesi tavsiye edilir. Bu şekilde davranmakla, yeni bir hastalık riski gerçekçi olarak hesaplanabilir.

Yukarıda belirtildiği gibi XLP hastalığının kliniksel tablosu çok varyasyonlu ve değişiktir. Ailede değişik insanlarda aynı mutasyon bulunabilir, ama kliniksel seyir buna rağmen çok

değişik bir görünüm arz edebilir. Bu seyir özellikle hastanın hangi enfeksiyonlarla karşılaştığına (özellikle EBV enfeksiyonuna) bağlıdır. Bazı ailelerde kız çocuklarında da XLP benzeri hastalık belirtileri görülmüştür. En yeni araştırmalarda otosomal resesif kalıtsal aktarılan genlerdeki arızaların da (örneğin ITK), XLP benzeri bir hastalığa yol açabilecekleri saptanmıştır.

## 5 Bu hastalık nasıl tespit edilir?

XLP kromozomal lenfoproliferatif hastalığının diyagnozu kliniksel ve immünojenik laboratuvar tahlillerine bağılı olarak saptanır. Evvela hastanın özenli olarak bir fiziki muayenesi yapılır. Sonra hastaya ait hastalık geçmişı yani anemnez tespit edilir. Yukarıda belirtildiği gibi hastalık geçmişindeki çeşitli hususlar XLP konusunda değerlendirilmesi gereken veriler sunabilirler. Anemnez tespiti çerçevesinde aileye ait hastalık geçmişinin de özenle incelenmesi gerekir. Bu kapsamda kan akrabalıkları, aile bireylerinde bilinen immün arızaları, ailede daha evvel mevcut bir çocuk ölümü vakasının olup olmadığı gibi hususlar önemlidir. Bedensel muayenede çoğu hallerde lenf düğümlerinde büyüme, karaciğer ve dalak büyümesi gibi anomaliler

olduğu görülür.

XLP şüphesi, ancak ek olarak çok sayıda kan muayeneleri yapılarak açıklığa kavuşturulabilir. İmmünojenik muayeneler dolaylı yoldan kanıt verir. EBV virüsüne karşı antikor oluşturmada bozukluk hali, tipik bir belirtidir. Özellikle daha önce başarıyla atlatılan bir EBV enfeksiyonu mevcudiyetini gösteren EBNA1 antikorlarının eksikliği göze çarpar. Diğer immünojenik kan testlerinde bazı savunma hücrelerinde (örneğin T hücrelerinde) alışılmadık boyutta aktiflik olduğu görülür. Testler ayrıca bunun yanısıra bazı hücrelerin (örneğin B hücreleri, öldürücü NK hücreleri, NKT hücreleri) fonksiyonlarında ve sayılarında düzensizlik olduğunu gösterir. Kan tahlilinde ayrıca iltihap maddelerinin

yükseldiği ve karaciğer değerlerinin belirgin şekilde normalin üzerine çıktığı görülür. Birçok hallerde kan azlığı durumu da (kansızlık) görülür. Kural olarak diğer kötü huylu bir hastalığın bulunmadığını belirlemek ve XLP diyagnozuna varabilmek için ve de değişikliklerin sebebini anlayabilmek için, bir kemik iliği muayenesi gerekir. Bazı hallerde örneğin bir lenf boğumundan alınan numunenin hasas dokusal muayenesinin yapılması gerekli olabilir. Uygulanacak bir mo-

leküler genetik muayene kesin kanıta varılmasını mümkün kılar. Yukarıda tanımlandığı gibi yalnız gen testleriyle diyagnoz kanıtlanması daima mümkün olmayabilir, çünkü XLP hastalığına sebebiyet verebilen genlerin hepsi henüz bilinmemektedir.

Ailede genetik bir arıza bulunduğu daha evvelden biliniyor ise, çocuk doğmadan veya doğar doğmaz bir muayene ve diyagnoz gerçekleştirilebilir.

## 6 Bu hastalığın hangi tedavi imkanları mevcuttur?

XLP X kromozomal lenfoproliferatif hastalığında uygulanacak terapi, hastalık seyrine ve hastalığın değişik belirtilerinin ortaya çıkma zamanına bağlıdır. Hastalığın en ağır seyreden türü, fulminant mononukleoz diye adlandırılan türüdür. Bu durumda EBV asosiyasyonlu hemofagozitoz sendromu (HLH) söz konusudur. HLH durumunda yoğun bir immun supresif (savunma sistemini bastırıcı) tedavi uygulanması gereklidir. Ancak bu şekilde arızalı immun cevabının stabilize edilmesi mümkün olabilir. Uygulanacak tedavi ise, kanser hastalıkları tedavisinde de kullanılan ilaçlarla yapılır. Bunlar normal olarak yüksek dozajlı kortizonlu preparatlar ve sitostatikler diye adlandırılan ilaçlardır. Bu

ilaçlar çoğu hallerde değişik yan etkilere sebebiyet verebilirler, ama yoğun immun supresyon uygulanması yani vücudun savunma sistemini bastırıcı tedavi şekli, hayati tehlike arz eden bu hastalık için verimli tek tedavi şeklini oluşturmaktadır.

Bazı hastalarda XLP hastalıkları dolayısıyla antikor eksikliği oluşur. Bu hastalarda terapi olarak eksik antikorları infüzyon yani serum yoluyla vermek bir çözüm getirir. Antikorlar belirli bir zaman sonra yok olduklarından, infüzyonlar düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Bazı hallerde antibiyotiklerle sürekli tedavi gerekir. Dalak, karaciğer veya lenf boğumları belirgin şekilde büyümüş

olan hastalarda organ büyümesini durdurmak ve normal boyuta gelmesini sağlamak amacıyla, bazı hastalara kortizon ilacının verilmesi gerekir. Dalağın çok büyümesi ve küçülmemesi durumunda, bazen dalağın ameliyatla alınması gerekebilir. Bunların yanısıra yanlış yönlendirilen immün sistemini bastırabilmek amacıyla uygun ek ilaçlarla tedavi uygulanır. Aşılar sıkça hallerde umulan doğru başarıyı sağlayamaz. Ama hastanın aile bireylerinin ve yakın temas kurduğu insanların mutlaka STIKO Komisyonunun (Daimi Aşı Komisyonu) tavsiye listesindeki aşıları yaptırmaları gerekir. Lenf bezesi kanseri (lenfom) oluşursa, çocuklarda kanser tedavisi protokoluna uygun bir tedavi uygulanır. Maalesef mevcut arızalı gen sebebiyle hastalıklar tekrar tekrar nüksedebilir.

XLP hastalığının oluşum sebebinin tedavi edebilmek, bugün için sadece kemik iliği transplantasyonu (SCT = stem cell therapy) yoluyla mümkündür. Başarılı bir SCT uygulaması, yani

kemik iliği nakli, sürekli iyileşmeyi mümkün kılar. Öte yandan SCT uygulanırken mevcut ağır hastalık durumu sebebiyle bu tedavi uygulaması da riskli gerçekleşir. Her halükarda bir SCT uygulaması için önemli şartların en kısa sürede açıklığa kavuşturulması gerekir. XLP diyagnozu kanıtlanınca hemen yapılması gerekenlerin başında kan tiplerinin saptanması ve uygun bir bağışçının aranıp bulunması gelir.

Bir hastada XLP olduğu tespit edildikten sonra (örneğin bir diğer XLP hastasının aile bireylerine uygulanan bir gen testi sonucunda) bu potansiyel hastaya henüz hastalık belirtileri göstermeden immün globulin infüzyonu verilmeye başlanmalıdır. Immün globulin verilmesi, enfeksiyon yatkınlığına karşı etki gösterir ama ağır mononukleoz veya lenfom hastalıklarını önleyemez. Hastaya ihtiyati „önlem olarak“ nakil yapılması sorusu ise, vakadan vakaya özenle incelenip karara bağlanmalıdır.

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

X kromozomal lenfoproliferatif (XLP) hastalığı çerçevesinde şiddetli bir mononukleoz veya bir lenfom hastalığı oluşursa, hastaya başarılı bir nakil tedavisi gerçekleştirilemezse, prognoz

maalesef genellikle kötüdür. Antikor eksikliği bulunan büyük yaşlardaki hastalarda prognoz daha iyidir. En iyi prognoz, SCT yani kemik iliği naklinden sonra mümkün olabilmektedir.

## 8 Aşı yapılabilir mi?

Henüz emzirme yaşındaki hastalara canlı olmayan aşı maddeleri içeren aşilar herhangi bir risk olmadan uygulanabilir. Ama uygulanan aşinin başarılı olup olmadığı kontrol edilmelidir. XLP hastalarına canlı aşı maddesi içeren türden aşilar vurulmamalıdır. Başarılı bir transplantasyon uygulamasından sonra kemik iliği nakledilen çocuklara özel bir aşı planı çerçevesinde aşilar uygulanmalıdır.

## 9 Çocuk anaokuluna/okula gidebilir mi?

Bu sorunun cevabı XLP hastalığının belirtilerine bağlıdır. Antikor eksikliği bulunan hastalara düzenli aralıklarla antikor infüzyonları uygulanırsa ve bazı önlemlere uyulursa, oku-

la veya anaokuluna gidebilirler. Çocuğa başarılı bir transplantasyon uygulanmasından sonra hastanın okula veya anaokuluna hiçbir kısıtlama olmaksızın gitmesi mümkündür.

## 10 Bu hastalığın iyileşmesi mümkün müdür?

X kromozomal lenfoproliferatif (XLP) hastalığının iyileşmesi ancak başarılı bir transplantasyon uygulamasıyla mümkündür. Transplantasyon olmaksızın EBV virüsü ile bir enfeksiyondan sonra hastalığın fulminant türü, birçok çocukta hayati tehlike arz

eder biçimde seyretmektedir. Örneğin yalnızca antikor eksikliği teşhisi bulunan büyük bir çocukta transplantasyon yapılmaması tercih edilirse, düzenli aralıklarla antikor infüzyonları ömür boyu verilmeli ve ek olarak ihtiyati önlemlere dikkat edilmesi gerekir.

# 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)

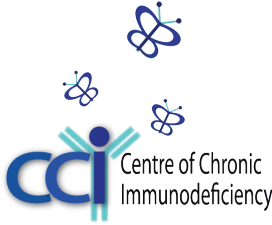
Mathildenstraße 1

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

