

X'E BAĞLI GEÇİŞ GÖSTEREN LENFOPROLİFERATİF SENDROM: KLİNİK, PATOGENEZ VE GENETİKLE İLGİLİ GELİŞMELER

Mutlu Yüksek* † Aydan İkcioğulları*

ÖZET

X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP) Epstein Barr virus (EBV) enfeksiyonuna beklenen immün yanıtın verilememesiyle karakterize primer immün yetmezlik hastalığıdır. Hastalığın 3 major klinik görünümü vardır: fatal enfeksiyöz mononükleozis, lenfoma ve disgamaglobulinemi. Hastalığın geni 1998 yılında tanımlanmıştır. Bu gen X kromozomu üzerinde bulunur ve SAP (Signaling lymphocyte activation molecule, SLAM, associated protein – Lenfosit aktivasyon sinyal molekülü ilişkili protein) / SH2D1A/DSHP gibi değişik adlar alır. Bu genin ürünü-SAP- küçük bir lenfosit sinyal molekülüdür. SAP, SLAM ailesi reseptörlerinin intrasitoplazmik bölgesinde bulunan tirozin bazlı motiflerine bağlanır. SLAM ailesi çeşitli immün hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyen ve bu hücrelere spesifik bir reseptörler topluluğudur. Bu aileye ait 6 tane reseptör bulunur, SLAM, 2B4, CRACC, NTB-A, CD84 ve Ly9. Bu reseptörler ekstraselüler bölgeleriyle kendilerine özgü ligandlara bağlanırlar. Bu bağlanma sonrası SAP, reseptörlerin intrasitoplazmik bölgelerinde bulunan tirozin bazlı motiflere bağlanır ve böylece, diğer Src homoloji taşıyan sinyal moleküllerinin bu bölgeye bağlanmasını engeller. Ayrıca SAP bir Src kinaz olan FynT'nin aktivasyonuna ve göçüne neden olur. Bu yollarla, SAP intrasitoplazmik sinyal mekanizmalarını düzenler.

SAP yokluğunda SLAM ailesi reseptörlerinin fonksiyonları bozulur. XLP hastalarından elde edilen NK hücrelerinde 2B4 ve NTB-A ilişkili sitotoksikite çok azalmıştır. Ayrıca bu hastalardaki görülen CD4+ hücrelerdeki fonksiyon bozukluğu, olasılıkla, SLAM, NTB-A, Ly9 ve CD84'teki işlev bozukluğuna bağlıdır.

XLP'nin tedavisi, tanı güçlüğü ve hastalığın değişik klinik görünümleri nedeniyle oldukça güçtür. Bugün için tek tedavi yöntemi allojenik kök hücre transplantasyonudur.

Anahtar Kelimeler: XLP, Patogenez, Tanı

SUMMARY

X-Linked Lymphoproliferative Syndrome (XLP): Advances in Clinical Presentation, Pathogenesis and Genetics

X-linked lymphoproliferative syndrome is a primary immunodeficiency characterized primarily by an inappropriate response to Epstein-Barr virus infection. At least 3 major manifestations characterize its clinical presentation: fatal infectious mononucleosis, lymphoma and dysgammaglobulinemia. In 1998 the defective gene in XLP is identified. This gene, variably named SAP (Signaling lymphocyte activating molecule-SLAM-associated protein)/ SH2D1A/DSHP has been mapped on human chromosome X. The product of this gene, SAP, is a lymphocyte specific signalling molecule. SAP interacts with the tyrosine based motifs located in the cytoplasmic domain of SLAM family receptors. SLAM family is an immune cell specific group of receptors that regulate functions of several types of immune cells. There are six members of this family, named SLAM, 2B4, CRACC, NTB-A, CD84 and Ly9. They interact with specific ligands, through their extracellular regions. After ligation SAP binds intracytoplasmic tyrosin based motifs of receptors, hence blocks binding of src-homology containing signaling proteins to the same regions. SAP is also required for recruitment and activation of Src family kinase FynT.

In the absence of SAP, the functions of SLAM family would be compromised or perhaps qualitatively modified. The ability of 2B4 and NTB-A to trigger cytotoxicity is reduced in NK cells of XLP patients. Other than this, it's also possible that, the defect in the CD4+ T cell functions are effected due to altered functions of SLAM and NTB-A, Ly9 and CD84.

Treatment of XLP is being rising difficulty due to heterogenetic clinical presentation and problems in definitive diagnosis. At present allogeneic stem cell transplantation is the only definitive cure for XLP.

Key Words: XLP, Pathogenesis, Diagnosis.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı

X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP) Epstein Barr virus (EBV) enfeksiyonu sonrası gelişen ciddi klinik seyirli, familial, primer immün yetmezlik hastalığıdır (1). İmmün sistemi sağlam kişilerin aksine, bu hastalarda EBV enfeksiyonu kontrol altına alınamaz ve çoğunlukla fatal seyreder. Yaşayan hastalarda hipogamaglobulinemi ve lenfoma gelişir.

Tıp literatüründe ilk kez 1975 yılında, Purtillo tarafından, Duncan ailesinde lenfoproliferatif hastalık nedeniyle ölen 6 erkek hastanın otopsi sonrası tanımlanmıştır (1). Hastalık başlangıçta "X'e bağlı ilerleyici ortak değişken immün yetmezlik" veya tanımlanan aileye atfen "Duncan Hastalığı" olarak adlandırılmıştır. Etkilenen başka hastaların da bildirilmeye başlanması üzerine 1976 yılında adı " X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık" olarak değiştirilmiştir. Hastalığın etyolojisi, patogenezi ve tedavisinin daha iyi aydınlatılması için 1978 yılında, hastalığı tanımlayan Purtillo tarafından kayıt sistemi oluşturulmuş ve bu sisteme 2000 yılı sonuna kadar 89 aileden 309 hasta bildirilmiştir (2).

1998 yılında birbirinden bağımsız üç grup tarafından XLP hastalığından sorumlu defektin SH2D1A (Src homology domain containing protein 1A- Src homoloji bölgesi içeren protein 1A) veya SAP (Signaling lymphocyte activation molecule, SLAM, associated protein – Lenfosit aktivasyon sinyal molekülü ilişkili protein) geninde yer aldığı bulunmuştur (3). Bu genin tariflenmesi ile hastalığın patogenezi yeni ufuklar açmış ve artık hastalığa kesin tanı koyma olanağı sağlanmıştır.

Klinik

XLP nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı 1-3/1000000 erkek olarak tahmin edilmektedir (4). İrk ve etnik grup ayırımı gözetmez. Tüm dünyada görülmektedir (2,5).

Hastalığın standart bir fenotipi yoktur ancak hastaların pek çoğunda 3 major klinik gösterimden biri veya birkaçı görülür. Bunlar fulminan enfeksiyöz mononükleozis (FEMN), malign lenfoma ve disgamaglobulinemidir. Daha nadir görülen fenotipler ise lenfositik vaskülit, "pul-

monary lenfomatoid granulomatozis", sitopeni ve bronşiektazidir (2, 6, 7).

XLP'li erkeklerin büyük çoğunluğu EBV ile karşılaşmadan önce tamamen sağlıklı olan bireylerdir. Mutant geni taşıyan bu erkekler, EBV ile karşılaştıklarında ağır ve sıklıkla fatal olan enfeksiyöz mononükleozis tablosu gösterirler. Disgamaglobulinemi ve malign lenfoma EBV ile hiç karşılaşmamış hastalarda da görülebilmektedir. Bu durum XLP'nin tamamen EBV ilişkili bir hastalık olmadığını göstermektedir (2,4,5).

XLP taşıyıcısı kadınlar asempomatiktir. Normal lenfositler defektif lenfositleri kompanse ederler. Klinik bulgu olmamasına karşın, pek çok taşıyıcıda, EBV'ye karşı oluşan humoral immün yanıt anormallikler gösterir. Anti VCA-IgG titreleri normal yanıtın 4 kat daha fazladır ve anti VCA-IgA ve IgM persistans gösterir (8). Ayrıca bu kadınlarda serum gamaglobulin düzeyleri düşük olabilmektedir (2).

10 yılda mortalite %75, 40.yaşta %100'dür. Ölüm çoğunlukla EBV tarafından oluşturulan hemofagositik sendrom sonrası gelişen multiple organ disfonksiyonu veya malignite tedavilerinin komplikasyonu veya hipogamaglobulinemi sonucu gelişen enfeksiyonlar nedeniyledir.

Fulminan Enfeksiyöz Mononükleozis

Akut enfeksiyöz mononükleozis hastalığın en ağır formudur. Başlangıç ortanca yaşı 3 (6 ay -40 yıl)'tür, semptomlar başladıktan sonra ortalama yaşam süresi 32 gündür (2,4). Hastalığın belirti ve bulguları klasik EBV'ye benzer ancak daha ağır seyirlidir ve meningoensefalit çok sık görülür. FEMN seyrinde trombositopeni (%93), hepatik disfonksiyon (%89) ve anemi (%81) en sık karşılaşılan bulgulardır (3).

Tipik olarak EBV transforme B hücreler, CD4+ ve CD8+ T lenfositler karaciğer, dalak, timus, beyin ve kalp dokularını infiltre ederek, yıkıma uğratar. Hepatik ensefalopati veya gastrointestinal sistem, akciğer veya beyin kanaması bu hastalıkta görülen en sık mortalite nedenidir.

Hastalıklı erkekler EBV'ye bu kadar duyarlı olmasına karşın, diğer herpes ve herpes dışı virüslere ve bakteriyel patojenlere normal immün

yanıt verirler (9–11).

Kayıtlar incelendiğinde %37 hastanın EBV ile karşılaşmasına karşın FEMN gelişmediği görülmüştür. Bunun nedeni bilinmemektedir ancak hastalığa neden olan mutasyonların çeşitliliği veya diğer genetik veya çevresel faktörler buna neden olabilir (10).

Disgamaglobulinemi

Hastaların %30'unda görülür, ortanca yaş 9 (1ay-34 yıl) 'dur. EBV pozitif hasta oranı %56'dır (2). Etkilenen erkeklerde değişik derecelerde hipogamaglobulinemi vardır. Bazı hastalarda serumda IgM ve IgA düzeyi yüksek bulunabilir. IgG1 ve IgG3 düzeyleri düşük olabilir (2,5). Aylık IVIG alan hastalarda prognoz diğer fenotiplere göre daha iyidir (5).

Malign Lenfoma

XLP'li hastaların ortalama %30'unda görülür. Tanı sırasındaki ortanca yaş 6 (2-33)'dir. EBV pozitif hasta oranı %49'dur (2). Başvuru semptomları çoğunlukla ateş, bulantı, kusma, lenfadenopati, kilo kaybı ve abdominal ağrıdır (5).

Lenfoma çoğunlukla ektranodal yerleşimlidir. En sık ileum ve ileoçekal bölgede tutulum görülür. Diğer sık tutulan bölgeler santral sinir sistemi (SSS), karaciğer ve böbreklerdir. Lenfomaların %90'ından fazlası B hücre kökenlidir ve histolojik olarak %50'den fazlası Burkitt tipidir (2,5,7).

Diğer fenotipler

XLP hastalarının küçük bir bölümünde, hemofagositik sendrom bulguları olmadan, pansitopeni veya eritroid aplazi görülür. Ayrıca hastalarda lenfoid vaskülitler, akciğer ve SSS lenfomatoid granulomatozisi de görülmektedir (6). Bu tür lenfoproliferatif hastalıklarda hem CD4+ hem de CD8+ hücreler baskın topluluğu oluşturmaktadır (2,5,6,7).

Tanı

XLP sendromu tanı kriterleri: (11)

Kesin tanı

Hastanın erkek olması ve bununla birlikte lenfoma, Hodgkin hastalığı, fatal EBV enfeksiyonu, immün yetmezlik, aplastik anemi, lenfohistiyositik hastalık ile aşağıdakilerden en az birinin olması:

SH2D1A mutasyonu,

“Northern blot” analizinde lenfositlerde SH2D1A RNA yokluğu,

Lenfositlerde SH2D1A proteini yokluğu.

Olası tanı

Erkek hasta

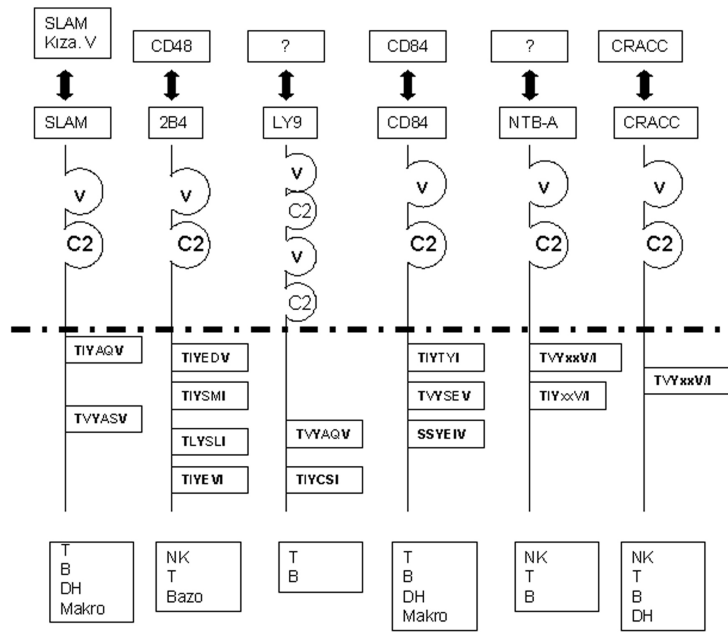
EBV enfeksiyonu sonrası, ölüm, lenfoma, Hodgkin hastalığı, immün yetmezlik, aplastik anemi, lenfohistiyositik hastalık ile birlikte, EBV enfeksiyonu sonrası benzer tanı alan, maternal kuzen, amca, yeğen öyküsünün olması.

XLP'yi taklit eden fenotip

Erkek hasta, EBV enfeksiyonu sonrası, ölüm, lenfoma, Hodgkin hastalığı, immün yetmezlik, aplastik anemi, lenfohistiyositik hastalık ile birlikte SH2D1A ekspresyonunun normal olması.

Genetik ve patogenezi

Yeterli bir immün yanıt T lenfositler, B lenfositler, dentritik hücreler, makrofajlar ve NK hücreler gibi immün hücrelerin koordine çalışması, çeşitli reseptörlerin uyarılması ve buna bağlı olarak gelişen hücre içi sinyal mekanizmalarıyla sağlanır. Bu aktivasyon immün, modülatör ve yardımcı reseptörler ve stimülatörler aracılığıyla başlatılır. SLAM ailesi reseptörleri modülatör reseptörlerdir. SLAM (CD150), 2B4 (CD244), Cd84, Ly9, NTB-A ve CRACC (CD2 like receptor activating cytotoxic cells – CD2 benzeri reseptörleri aktive eden sitotoksik hücreler) olarak adlandırılan 6 üyeden oluşur (Şekil 1). Reseptörlerin tümü, benzer şekilde, 2 veya 4 adet immünoglobulin (Ig) benzeri yapı içeren ekstraselüler bölge, transmembran segment ve tirozin bazlı motifler içeren intrasitoplazmik bölgeden oluşur. SLAM, 2B4, CD84 ve Ly9 reseptörlerinin intrasitoplazmik bölgeleri SAP ve SHP-2 (Src homoloji-2 içeren tirozin fosfataz-2) için konsensus bağlantı noktaları (TxYxxV/I-T: threonin, Y: fosfotirozin, x: herhangi bir aminoasit, V: valin, I: izolösin) içerir. Ekstraselüler parçaları kendilerine ve özel ligandlara bağlanırlar. SLAM, CD84 ve CRACC homotipik reseptörlerdir. SLAM ailesini kodlayan genler 1. kromozom üzerinde bulunmaktadır (4,5,12,13).



Şekil 1: SLAM ailesi reseptörlerinin, ligandlarının ve intrasitoplazmik bölgelerin şematik görünümü.

SLAM (CD150)

İlk kez T hücrelerini aktive eden bir reseptör olarak tanımlanmıştır (14). Ig süperailisi CD2 alt grubunda bulunan tip 1 membran glikoproteinidir. T (CD45RO+, CD45RA+, CD4+, CD8+), B ve NK hücrelerde, dentritik hücreler ve makrofajlarda eksprese olur ve ekspresyonu aktivasyonla artar (13,15). AntiSLAM antikorlarıyla uyarıldığında T hücre proliferasyonuna, Th2 hücrelerin Th1 veya Th0 popülasyonuna dönüşümüne ve IFN α salınımına neden olur (13,15). Ortamdaki IL-4 düzeyi azalır (13,16,17). Ayrıca sitotoksik CD8+ T hücreleri proliferer olur ve hücrel sitotoksiteleri artar. B hücrelerine etkileri iki türdür. SLAM uyarısıyla, CD40 ve IL-4'ün kostimülatör etkisiyle aktive B hücreler proliferer olur ve Ig sentezi artar. Bunun yanında SLAM tarafından oluşturulan hücre içi sinyalleri, bir protein fosfataz olan SHIP moleküllerinin defosforilasyonuna neden olur. Bu da CD95 aracılı apoptozisi kolaylaştırmaktadır (18). Dentritik hücrelerden inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salınımını artırır (15,18).

Morbilliviruslar immün hücrelere tutunmak için SLAM reseptörlerini kullanırlar (20).

2B4

NK hücreler, CD8+ T hücreler, timositler, $\gamma\delta$ hücreler, monosit ve bazofiller üzerinde eksprese olur. CD8+ ve CD4+ T lenfositlerdeki ekspresyonu aktivasyonla artar (2,9,21).

2B4, MHC Klas 1'den bağımsız olarak, NK hücre aktivasyonunu düzenler. Mab ile uyarımı hücre aracılı sitotoksititeyi, IFN γ ve IL-2 sekresyonunu, granül ekzositozunu ve $\gamma\delta$ T hücre proliferasyonunu artırır (9,21). Benzer etkiler fizyolojik ligandı olan CD48 ile angajmanı sonrası da görülür. 2B4'ün stimülasyonu, kendisi dışında, fosfolipaz C, LAT (linker for activating of T cells – T hücrelerin aktivasyonu için aracı molekül) ve VAV gibi hücre içi sinyal mekanizmalarında rol alan moleküllerin tirozin fosforilasyonuna ve aktive olmalarına neden olur. NK hücrelerinin uyarımı için 2B4 aktivasyonu dışında, CD16 (Fc γ RIII) ve doğal sitotoksik reseptörlerinde stimülasyonu gereklidir (19). Fizyolojik koşullarda stimulan etkileri olan 2B4 reseptörü XLP hastalarında inhibitör sinyallere yol açarak EBV enfekte B hücrelerinin yok edilmesini engellemektedir (22).

NTB-A (NK,T,B-A)

2B4 gibi ko-reseptördür. NK hücreler, T ve B lenfositlerde eksprese olur (23). Ligandı bilinmemektedir ancak XLP'li hastalarda, EBV enfekte B hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir liganda bağlandığı varsayılmaktadır (5). NK hücrelerinin NTB-A tarafından uyarılması, doğal öldürücü reseptörlerin (özellikle NKp46) simültane angajmanı ile sağlanır. Sitoplazmik parçasında 2 adet tirozin bazlı motif vardır ve fosforilize olursa SAP, SHP 1 ve SHP2 ile birleşir (23).

SAP/EAT-2 (EWS/FLI1 activated transcript 2)

XLP hastalığından sorumlu tutulan proteini kodlayan gen 1998 yılında bulunmuş ve SAP/SH2D1A (Src homology-2 containing Duncan protein 1A)/DSHP (Duncan Syndrome human protein) olarak adlandırılmıştır. Gen, X kromozomu üzerinde (Xq25) bulunur. 4 ekzon ve 4 introndan oluşur. Kodladığı protein, SAP proteini, 128 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Yapısının büyük bir bölümünü, ilk 3 ekzon tarafından kodlanan, Src homoloji-2 (SH2) içeren kısım oluşturur. Protein ayrıca fonksiyonu henüz tam aydınlatılmayan kısa C terminali içerir (2, 8, 12). SH2 bölgeleri kısa fosfotirozin motiflerini algılayarak, sinyal iletim ağlarını birbirine bağlayan protein modülleridir (24). SAP, T hücreler (CD4+, Th1, Th2, CD8+), NK hücreler ve bazı B hücrelerde eksprese olur (8, 312). Ekspresyon istirahat halindeki hücrelerde daha fazladır (7, 8, 12).

EAT-2, SAP ile benzer yapıda 132 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. NK hücreler, makrofajlar ve olasılıkla B hücrelerde eksprese olur. SAP'tan farklı olarak T hücrelerde eksprese olmaz (12).

XLP hastalarında şu ana kadar 30'dan fazla SAP geni mutasyonu bildirilmiştir (12). (Mutasyonlarla ilgili geniş bilgi internetten, <http://www.uta.fi/imt/bioinfo/SH2D1Abase/> adresinden ücretsiz olarak edinilebilir) Mutasyonlar tüm gen boyunca görülebilir. Bunları aşağıdaki gibi sınıflamak olasıdır (7,8,13,25,26):

1- Mikro-makro delesyonlar: En sık görülen mutasyondur. Mutasyon sonucu SAP proteini fonksiyonlarını yitirir (13,26).

2- mRNA transkripsiyonunu veya "splicingi"

etkileyen mutasyonlar: Tüm SAP gen mutasyonlarının % 10-15'ini oluşturur (26).

3- Protein sentezinin erken sonlanmasına neden olan nonsensense mutasyonlar: Bu mutasyonlar SAP proteinin trunkasyonuna neden olurlar. Bu duruma gelen protein konfigürasyonunu değiştiremez, katlanamaz ve fonksiyonunu yitirir. Trunkasyon ayrıca proteinin yarı ömrünü kısaltır ve bağlanma fonksiyonlarını azaltır (3,13).

4- Missense mutasyonlar: Şu ana kadar 20'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. 2 grupta incelenir (13,26).

- Proteinin stabilitesini bozan mutasyonlar
- SAP ile hedef reseptörün etkileşmesini engelleyenler.

Mutasyon türüyle hastalığın klinik ağırlığı arasında korrelasyon yoktur. Aynı ailede görülen hastalarda, değişik mutasyonlar saptanabilir (2,12,13,27). Bunun yanında %30 dolayında hastada hiçbir mutasyon saptanmaz. Bunun nedeni, olasılıkla, SAP ve/veya ilişkili yolağın tanımlanan yerler dışında oluşan bozukluklarıdır (12).

SAP/SLAM İLİŞKİSİ

SLAM ailesi reseptörlerinin intrasitoplazmik bölgelerinde değişik sayılarda konsensus bağlantı noktaları vardır. SLAM reseptöründe bağlantı noktalarının sayısı 2'dir. Y281 ve Y327. Y281'e SAP'ın bağlanması fosforilasyondan bağımsızdır. Fosfo-Y327, protein fosfatazlar (SHP-1 ve SHP-2) tek bağlantı noktasıdır (4,13). SHP-2'nin bağlantıyı sağlayan N-terminaliyle SAP %30 homologdur (13). Böylece SAP, SHP-2'nin Y327'e bağlanmasını engellemektedir (3) ve hücre SHP'nin inhibitör etkisine maruz kalmamaktadır (4). Ancak, XLP patogeneğinde çok önemli olduğu düşünülen bu etkilerin, sadece geçici olarak transkrite edilen nonimmün hücrelerde saptanmış olması fizyolojik önemini tartışılır hale getirmiştir (17).

SAP eksprese eden T hücrelerde, SLAM reseptörünün angajmanı, tirozin fosforilasyonu için gerekli sinyal oluşumuna ve ardından FynT SH3 bölgesinin, SAP'ın SH2 bölgesi ile bağlanmasına neden olur. Bu bağlantı klasik SH2-SH3

bağlantısından farklı olarak non-prolin bazlıdır. SAP'ın 78 pozisyonundaki arginin ile gerçekleşmektedir (16,17,24). Bu mekanizma ile SLAM'ın kendisi de tirozin fosforilize hale gelmekte ve 5' inozitol fosfataz (SHIP)-1'in SH2 bölgesine tutunmaktadır. Bu bağlantı SHIP-1'i aktive etmektedir. Ardından Dok 1 (downstream of kinases1, p62^{dok}), Dok 2 (p56^{dok}), RAS-GTP aktive edici protein (RAS-GAP) olaya katılmaktadır (12).

SHIP-1, fosfatidil inozitol (PI) 3' kinaz aracılı reaksiyonların inhibitörüdür. Bu inhibisyon aktive T hücrelerinde sitokin üretimini düzenleyen Itk, Akt gibi moleküllerin hücre membranına bağlanmasını, dolayısıyla aktivasyonunu engellemektedir. Akt hücre yaşamının idamesi için de gereklidir. Dok 1, çeşitli hematopoetik hücrelerde bulunan bir adaptör moleküldür. Yapısal olarak tirozin fosforilizedir ve RAS-GAP'a bağlıdır. SAP, Dok-1 üzerindeki fosforilize bölgeye bağlanır. Bu bağlantı SHP-2'nin aynı moleküle bağlanmasını engeller, böylece Dok-1 fosforilasyonu devam eder ve RAS yolağı üzerindeki inhibisyon sürer (9,13,28). RAS-GAP ayrıca mitojen aktive protein kinaz (MAPK) kaskadını ve buna bağlı sitokin üretimi ve salınımı için gerekli proteinlerin sentezini engeller. Bu yolak daha çok IFN γ sentezi için önemlidir. Dok-1'in B lenfositler üzerine de negatif etkileri vardır (9,28).

SLAM uyarımı, dentritik hücrelerde IL-12 sentezini, B lenfositlerde proliferasyon ve Ig sentezini sağlar. Ancak B hücreler ve dentritik hücreler SAP eksprese etmezler. Bu hücrelerde SAP'ın görevini EAT-2'nin yaptığı düşünülmektedir. EAT-2, 78 pozisyonunda arginin taşımadığı için FynT'yi bağlayamaz. Etkisini henüz tam tanımlanamamış başka mekanizmalarla yapmaktadır (12, 17).

Özet:

XLP hastalarındaki temel bozukluk SAP genindeki mutasyonlar sonucu, oluşan proteinin fonksiyonlarını tam yerine getirememesidir. SAP, SLAM ailesi reseptörlerinin hücre içi sinyal mekanizmalarının bir parçasıdır. SAP yokluğundaki Th1 yanıtının uzaması ve inflamatuvar makro-

fajların aşırı göçü, intraselüler sinyal yollarındaki yetmezlik nedeniyledir.

XLP-NTB-A ve XLP-2B4 fizyolojik fonksiyonlarının aksine NK ve CD8+ hücrelerde inhibitör sinyallere neden olmaktadır. Böylece fonksiyonları bozulan NK ve CD8+ T hücreler EBV enfekte B hücreleri ortamdaki temizleyememektedir (29).

B hücrelerinde SLAM'ın fazla ekspresyonu, CD95 aracılı apoptozisin eşğini düşürmektedir. Ayrıca SAP aktive T hücrelerinde proapoptotik sinyallere neden olabilir. Böylece fonksiyonel SAP yokluğunda, EBV ile karşılaşıldığında, B hücre proliferasyonu kontrol altına alınmaz.

SAP, SLAM reseptörünün intrasitoplazmik parçasına FynT'yi taşır. SLAM'ın fosforilasyonu, SHIP, Dok 1 ve Dok 2'nin fosforilasyonuna neden olur. Dok aracılı sinyaller hem T hem de B hücrelerinde inhibitör etkilere sahip olduğu için, XLP'li hastalarda Dok, kontrol edilemeyen T ve B hücre proliferasyonuna neden olur (13).

Tedavi

Etkilenen hastalardaki fenotipe göre tedavi planı değişmektedir. Primer EBV enfeksiyonun tedavisi için antiviral ajanlar, IFN- γ , yüksek doz IVIG denenebilir. Ancak bu tedavilerin hiçbirinin etkinliği kanıtlanmamıştır (2).

Hastalıkta sık görülen EBV asosiye hemofagositik sendromun tedavisi etoposiddir. Etoposid aktive makrofajlar üzerine sitotoksik etki gösterir. Bu tedaviyle uzun süreli remisyon sağlanabilir (2,8). Reaktif T lenfositleri suprese eden rejim ise siklosporin ile glukokortikoid rekombinasyonudur (2).

Hipogamaglobulin gelişen hastalarda, bakteriyel ve viral etkenlerden korunmak için, periyodik (3-4 hafta) IVIG tedavileri verilmelidir (2,8).

Sitopeniler ve lenfoma klasik medikal yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmalıdır.

Tüm tedavilerin amacı hastalığın tek tedavi yöntemi olan allojenik kök hücre transplantasyonuna kadar zaman kazandırmaktır (2,8).

KAYNAKLAR

1. Purtillo DT, Cassel CK, Yang JPS ve ark. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet* 1975;935-941
2. Nichols KE, Gross TE. X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2002;22:319-337
3. Sayos J, Wu C, Morra M ve ark. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 1998;395:462-469
4. Moretta A, Bottino C, Parolini S ve ark. Cellular and molecular pathogenesis of X-linked lymphoproliferative disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1: 513-517
5. Schuster V, Kreth HW. X-linked lymphoproliferative disease. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases*. New York Oxford: Oxford University press; 1999; 222-232
6. Dutz J, Benoit L, Wang X ve ark. Lymphocytic vasculitis in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2001;97:95-100
7. Schuster V, Kreth HW. X-linked lymphoproliferative disease is caused by a deficiency of a novel SH2 domain-containing signal transduction adaptor protein *Immunological reviews* 2000;178:21-28
8. Gaspar H, Sahrifi R, Gilmour KC ve ark. X-linked lymphoproliferative disease: Clinical, diagnostic and molecular perspective. *Br J Hematol* 2002;119:585-595
9. Morra M, Howie D, Grande MS ve ark. X-linked lymphoproliferative disease: A progressive immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 2001;19:657-682
10. Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM ve ark. X-linked lymphoproliferative disease twenty five years after the discovery. *Pediatr Res* 1995;38:471-478
11. Sullivan LS. The abnormal gene in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Immunol* 1999;11:431-434
12. Latour S, Veillette A. Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 2003;192:212-224
13. Sumegi J, Seemayer TA, Huang D ve ark. A spectrum of mutations in SH2D1A that causes X-linked lymphoproliferative disease and other Epstein-Barr virus-associated illnesses. *Leukemia Lymphoma* 2002;43:1189-1201
14. Cocks BG, Chag CC, Carbadillo JM, Yssel H et al. A novel receptor involved in T cell activation *Nature* 1995; 376:260-263
15. Hennig G, Kraft MS, Derfuss T ve ark. Signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) regulates T cell cytotoxicity. *Eur J Immunol* 2001;31:2741-2750
16. Chan B, Lanyi A, Song HK ve ark. SAP couples Fyn to SLAM immune receptors. *Nat Cell Biol* 2003;5:155-160
17. Veillette A. SAP: a molecular switch regulating the immune response through a unique signaling mechanism. *Eur J Immunol* 2003;33:1141-1144
18. Mikhalap SV, Shlapatska LM, Berdova AG ve ark. CDw150 associates with Src-Homology 2 -containing inositol phosphatase and modulates CD95-mediated apoptosis. *J Immunol* 1999;162: 5719-5727
19. Veillette A, Latour S. The SLAM family of immune- cell receptors. *Curr Opin Immunol* 2003;15:277-285
20. Tatsuo H, Ono N, Yanagi Y Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptors. *J Virol* 2001;75:5842-5850
21. Nakajimo H, Cella M, Hangen H ve ark. Activating interactions in human NK cell recognition: the role of 2B4-CD48. *Eur J Immunol* 1999;29:1676-83
22. Parolini S, Bottino C, Falco M ve ark. X-linked lymphoproliferative disease: 2B4 molecules displaying inhibitory rather than activating function killer cells to kill Epstein-Barr virus infected cells. *J. Exp Med* 2000;3: 337-346

23. Bottino C, Falco M, Parolini S ve ark. NTB-A a novel SH2D1A- associated surface molecule contributing to the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected B cells in X-linked lymphoproliferative disease. *J exp Med* 2001;194:235-246
24. Latour S, Roncagalli R, Chen R ve ark. Binding of SAP SH2 domain to FynT SH3 domain reveals a novel mechanism of receptor signalling in immune regulation. *Nat Cell Biol* 2003: 149-154
25. Nelson DL, Terhorst C. X-linked lymphoproliferative syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000;122:291-295
26. Morra M, Simarro-Grande M, Martin M ve ark. Characterization of SH2D1A missense mutations identified in X-linked lymphoproliferative disease patients. *J Biol Chem* 2001;276:36809-38816
27. Sumegi J, Huang D, Lengi A ve ark. Correlations of mutations the SH2D1A gene and Epstein Barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2000;96:3118-25
28. Némorin JG, Laporte P, Bérubé G ve ark. P62dok negatively regulates CD2 signaling in Jurkat cells. *J Immunol* 2001;166:4408-4415
29. Benoit L, Wang X, Pabst HF ve ark. Cutting edge: Defective NK cell activation in X-linked lymphoproliferative disease. *J Immunol* 2000;165:3549-3553