



Çocuklarda sık yineleyen enfeksiyonlar, nörolojik bulgular, serum ürik asit düşüklüğü ve lenfopeni: Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği, çocukluk çağı acil hastalıklarından biri

Recurrent infections, neurologic signs, low serum uric acid levels, and lymphopenia in childhood: Purine nucleoside phosphorylase deficiency, an emergency for infants

Necil Kütükçüler¹, Ezgi Bölük¹, Nazan Tökmeci¹, Neslihan Edeer Karaca¹, Elif Azarsız¹,
 Güzide Aksu¹, Ayça Aykut²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Bu konuda bilinenler

Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği ağır kombine immün yetmezliğe neden olan OR geçişli nadir bir hastalıktır. Olgular karşımıza erken çocukluk döneminde sık tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, büyüme gelişme geriliği ve nörolojik bulgular ile gelir. Tanı PNP enzim aktivitesi eksikliğinin gösterilmesi veya PNP gen analizi ile konmaktadır. T hücre defekti ve serum ürik asit düşüklüğü birlikteliği uyarıcıdır. Tek küratif tedavi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur.

Çalışmanın katkısı

Çalışmada PNP eksikliği tanımlı dört olgu benzer ve farklı özellikleri ile sunulmuştur. Literatürün aksine olguların iki tanesine 1 yaşın altında tanı konmuş ve böylece erken tanı için dikkat edilmesi gereken uyarıcı klinik ve laboratuvar bulgular vurgulanmıştır. PNP eksikliği bir immünolojik acildir ve hızlı tanınmalıdır. Genetik danışma ve prenatal tanı ile ilgili çalışmaların artması gereklidir.

Öz

Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği genellikle klinik olarak tekrarlayan enfeksiyonlar, nörolojik semptomlar ve otoimmün hastalıklarla bulgu veren, timosit gelişimi ve periferik T hücre aktivasyon kusuruna yol açan, ağır kombine immün yetmezliklerden biridir ve çocukluk çağı için bir immünolojik acildir. Bu olgu serisinde Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği olan dört olgu değerlendirildi. Olguların hepsinin başvuru yakınmaları arasında tekrarlayan ateşli enfeksiyonlar ve nöromotor gelişim geriliği vardı ve laboratuvar bulguları incelendiğinde; hepsinde mutlak lenfosit sayısı ve serum ürik asit düzeyi çok düşük seviyelerde, serum immünglobulin düzeyleri ise normal ya da hafif düşüktü. Dört hastanın yapılan genetik moleküler incelemesinde Pürin nükleozid fosforilaz geninde üç tane daha önceden tanımlı mutasyon saptandı. Dört hastanın üç tanesi izlemde septik tabloda, bir tanesi de hematopoetik kök hücre nakli sonrası dönemde veno-oklusiv hastalık nedeniyle kaybedildi. Ço-

Abstract

Purine nucleoside phosphorylase deficiency is one of the severe combined immunodeficiencies, which often clinically manifests with recurrent infections, neurologic symptoms and autoimmune diseases, and leads to thymocyte development and peripheral T cell activation defects. It is an immunologic emergency for childhood. In this case series, four cases with purine nucleoside phosphorylase deficiency were evaluated. Recurrent febrile infections and neuromotor developmental retardation were among the presenting symptoms in all cases. Absolute lymphocyte counts and serum uric acid levels were very low, and serum immunoglobulin levels were normal or slightly lower in all cases. The genetic molecular analysis of four patients revealed three predefined mutations in the purine nucleoside phosphorylase gene. Three of the four patients were lost due to sepsis during follow-up, and one patient was lost due to veno-occlusive disease in the post-hematopoietic stem

Devamı ➔

Cite this article as: Kütükçüler N, Bölük E, Tökmeci N, et al. Recurrent infections, neurologic signs, low serum uric acid levels, and lymphopenia in childhood: Purine nucleoside phosphorylase deficiency, an emergency for infants. *Turk Pediatri Ars* 2020; 55(3): 320–7.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Neslihan Edeer Karaca E-posta/E-mail: neslihanedeer@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 10.18.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.06.2019

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.83788

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



cuklarda sık yineleyen enfeksiyonlar, nörolojik bulgular, serum ürik asit düşüklüğü ve lenfopeni saptandığında Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği tanısının mutlaka düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla bu olgular sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Kombine immün yetmezlik, ürik asit düşüklüğü, pürin nükleozid fosforilaz eksikliği

cell transplantation period. We presented these cases to emphasize that purine nucleoside phosphorylase deficiency should always be considered in patients with frequent recurrent infections, neurologic findings, low serum uric acid levels, and lymphopenia.

Keywords: Combined immunodeficiency, low serum uric acid levels, purine nucleoside phosphorylase deficiency

Giriş

Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliği (OMIM 164050); pürin metabolizması bozukluğu nedeni ile biriken pürin metabolitlerinin toksik etkisi ile klinik bulguların ortaya çıkması sonucu oluşan otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Özellikle eritrositlerde deoksiguanozin trifosfat (dGTP) birikimi; deoksiadenozin trifosfat (dATP) oluşumunun artmasına ve ribonükleotid redüktazın inhibe olmasına yol açar (1). Biriken inozin, deoksiinozin, guanozin ve deoksiguanozin T lenfositler için toksik etki oluşturur (1). Bunun sonucunda anormal timosit gelişimi ve periferik T hücre aktivasyon kusuruna yol açarak enfeksiyonlara artmış eğilim ve immün disregulasyona neden olmaktadır (2). Bozulmuş pürin homeostazisi aynı zamanda bazı hücre tiplerinde ve dokularda hasara yol açar (1, 2).

Adenosin deaminaz (ADA) enzimi pürin metabolizması için çok önemli bir enzim olup ortaya çıkan ciddi kombine immün yetmezlik hem T, hem de B hücreleri kapsar (3). Adenosin deaminaz eksikliğine zıt olarak PNP eksikliği daha ılımlı bir T hücre defekti ile seyretmektedir (3). Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği olan hastalar genellikle büyüme gelişme geriliği, tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar, nörolojik bozukluklar ve otoimmünite ile karşımıza gelirler (1, 2).

Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliğine bağlı kombine immün yetmezlik çocukluk çağının en önemli acil hastalıklarından biridir. Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği tüm kombine immün yetmezliklerin %4'ünü oluşturmaktadır (1, 2). İlk olgu 1970 yılında yayınlanmış olup 2011 yılında dizin verilerine göre dünyada 49 aileden 67 PNP eksikliği olgusu saptanmış olup, 2014 yılında bu sayı 80'e ulaşmıştır (3).

Dizinde genel olarak PNP eksikliği tek olgu sunumları olarak yer almıştır. Buna karşın bizim moleküler inceleme ile tanısını kesinleştirdiğimiz dört hastamız bulunmaktadır ve bu çalışmada bu hastalarımızın klinik, laboratuvar ve genetik verilerini inceleyerek tüm olgularımızı kaybetmişimiz bu hastalık için farkındalığı arttırmak ve hastaların erken tanı ve başarılı tedavileri için gerekli stratejileri saptamaya çalıştık.

Olgu 1

On bir aylık erkek hasta yenidoğan döneminden itibaren tekrarlayan pnömoni, bronşiolit ve moniliazis öyküsü olup, solunum sıkıntısı ile kliniğimize başvurdu. Anne ve baba arasında üçüncü derece kuzen evliliği vardı. Fizik bakışında ateş, mental ve motor retardasyon, mikrosefali, mikrognati, mavi sklera, akciğerde ral ve ronküsleri saptandı. Tetkiklerinde; beyaz küre (BK) 7320/mm³, mutlak nötrofil sayısı (ANS) 6310/mm³, mutlak lenfosit sayısı (ALS) 1010/mm³, Hb 10,6 g/dL trombositler (TRB) 353000 /mm³, ürik asit (ÜA) <2 mg/dL, IgG 1020 mg/dL, IgM 54 mg/dL, IgA 65 mg/dL, lenfosit panelinde (LP); CD3 %1,7, CD19 %12,5, CD3-CD16/56 %63 olarak saptandı. Solunum virüs panelinde (SVP); Respiratuvar sinsityal virüs ve kanda Aspergillus antijeni pozitif saptandı. Pürified protein derivative (PPD) testi anerjik, interferon gama testi ve ter testi negatif idi. Çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) yaygın myelinizasyon kusuru belirlendi. Çoklu antibiyoterapi ve antifungal tedavilere rağmen dirençli ateşleri devam eden olgu septik şok tablosunda kaybedildi (Tablo 1). Bu olguda PNP IVS -3-18 G>A homozigot mutasyonu saptandı (Tablo 2).

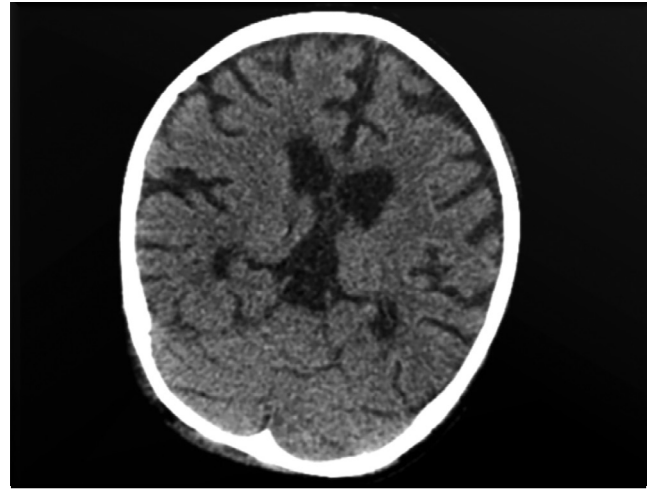
Olgu 2

Yedi aylık erkek hasta doğumdan itibaren tekrarlayan pnömoni ve bronşiolit yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Aile öyküsünde anne baba arasında üçüncü derece kuzen evliliği ve pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliği tanısı ile erkek kardeş ölüm öyküsü vardı (olgu 1). Fizik bakışında nöromotor gelişme geriliği, mikrosefali, akciğerde dinlemekle ral ve ronküsleri vardı. Olgunun dirençli ateşleri ve solunum sıkıntısı mevcuttu. Tetkiklerinde; BK 3000/mm³, ALS 290/mm³, ANS 2790/mm³, Hb 11,5g/d, TRB 201000/mm³, ÜA ölçülemeyecek kadar düşük saptandı. IgG 655 mg/dL, IgM 43 mg/dL, IgA 15 mg/dL, LP; CD3 %31,5, CD19 %13, CD4 %8,8, CD8 %19,8, CD3-CD16/56 %43,8, CD3 HLA DR %28,3, T/B hücre proliferasyon testinde T hücre proliferasyon yanıtı yetersiz saptandı. Posteroanterior akciğer grafisinde timik hipoplazi görüldü. Yüksek rezolüsyonlu akciğer bilgisayarlı tomografisinde (HRCT); sağ akciğer üst, orta ve alt loblarında, sol akciğer üst ve alt loblarında subsegmental ateletazileri ve yaygın bronşiektazileri vardı. Olguya 13 aylıkken 5/6 uyumlu akraba dışı kordon kanından hematopoetik

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

| Olgu | Başvuru yaşı | Cinsiyet | Başvuru yakınması | Tanı yaşı | İzlem süresi | Akraba evliliği | Klinik izlem | Sonuç | Ölüm nedeni |
|------|--------------|----------|-----------------------------|-----------|--------------|-----------------|--|----------------------|---------------------|
| 1 | 11 ay | Erkek | Öksürük, solunum sıkıntısı | 12 ay | 1 ay | Var | Tekrarlayan bronkopnömoni, dirençli ateş | HKHN öncesi eksitus | Sepsis |
| 2 | 7 ay | Erkek | Öksürük, solunum sıkıntısı | 8 ay | 6 ay | Var | Tekrarlayan bronkopnömoni, dirençli ateş | HKHN sonrası eksitus | Venokluziv hastalık |
| 3 | 46 ay | Erkek | Konuşma ve yürüme bozukluğu | 48 ay | 3 ay | Var | Mental motor retardasyon, konvülsiyonlar, otoimmün hemolitik anemi | HKHN öncesi eksitus | Sepsis |
| 4 | 13 ay | Kadın | Tekrarlayan pnömoni | 14 ay | 2 ay | Var | Mental motor retardasyon, pnömoni, ARDS | HKHN öncesi eksitus | Solunum yetmezliği |

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli



Şekil 1. Olgu 3'ün kraniyal bilgisayarlı tomografisinde serebral ve serebellar atrofi, sulkuslarda derinleşme bulgusu

kök hücre nakli (HKHN) yapıldı. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında kliniğimizde izlenirken venokluziv hastalık ve multiorgan yetmezliği gelişen olgu HKHN sonrası ikinci ayında kaybedildi (Tablo 1). Olguda PNP IVS -3-18 G>A homozigot, anne ve babada ise aynı mutasyon heterozigot olarak saptandı (Tablo 2).

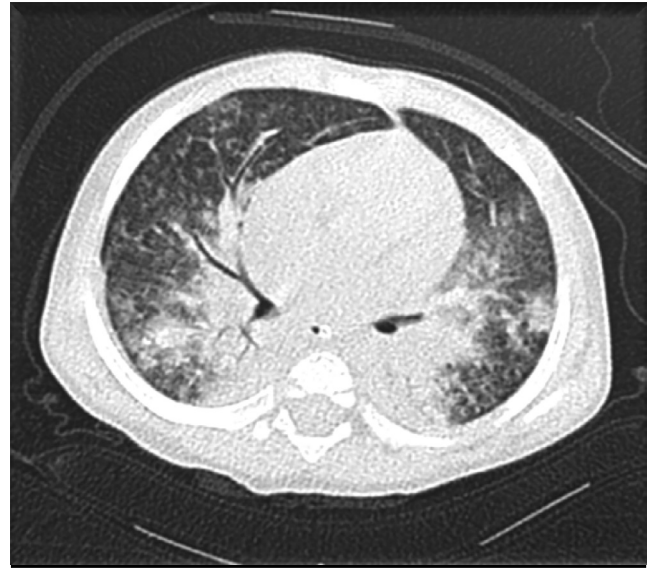
Olgu 3

Kırk altı aylık erkek hastada tekrarlayan bronşiolit, yürüyememe, konuşamama, nöbet öyküsü vardı ve solunum sıkıntısı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Fizik bakışında nöromotor gelişme geriliği, ateş, akciğerde ral ve ronkusalı saptandı. Anne baba arasında ikinci derece kuzen evliliği vardı. Tetkiklerinde; BK 3320/mm³, ANS 2870/mm³, ALS 130/mm³, Hb 11,4 g/dL, TRB 284000/mm³, ÜA 0,6 mg/dL, IgG 741 mg/dL, IgA 28 mg/dL, IgM 38 mg/dL, LP; CD3 %4,2, CD19 %0,46, CD4 %2,2, CD8 %2,7, CD3-CD16/56 %90, CD3 HLA DR %2,4 olarak saptandı. CMV viral yük (DNA kantitatif) 3311 IU/mL, SVP'de; influenza ve dışkı incelemesinde Rota virüs izole edildi. Yoğun bakım yatışında transtrakeal aspirat kültüründe ve cilt lezyonu doku mantar incelemesinde Candida albicans saptandı. HRCT tetkikinde; bronşiolitis obliterans saptandı. İzlemede anemisi ve direkt coombs testi üç pozitif olması üzerine otoimmün hemolitik anemi tanısı aldı. Olgunun takibinde dirençli konvülsiyonları oldu. Çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografisinde serebral ve serebellar atrofi ve sulkuslarda derinleşme izlendi (Şekil 1). Babadan tam uyumlu HKHN planlanan olgu çoklu antibiyoterapi, antifungal ve antiviral tedavileri altında dirençli ateş, septik şok ve multiorgan yetmezliği tablosunda HKHN yapılamadan kaybedildi (Tablo 1). Olguda p.R58X stop kodon homozigot mutasyonu, anne ve babada c.172 C>T (p.Arg58Ter) heterozigot mutasyonu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği olan hastalarımızın lenfosit sayısı, serum immünglobulin düzeyleri, lenfosit alt grupları ve saptanan mutasyonları (11, 12)

| Olgu | Beyaz küre/mm ³ | Mutlak lenfosit /mm ³ | IgG mg/dL | IgM mg/dL | IgA mg/dL | Ürik asit mg/dL | CD 3% 60-70** | CD 19% 15-20** | CD3-CD16 /56 % 5-15** | Mutasyon | Kombine immün yetmezlik tipi | Son durum |
|--------|----------------------------|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------|
| Normal | 5000-12000 | >1.500 | 574-974* | 58-138* | 26-62* | 2.0-5.5 | 1.7 | 12.5 | 63 | Homozigot c.286-18G>A | T(-)B(-)NK(+) | Eksitus |
| 1 | 7320 | 1.010 | 1020 | 54 | 65 | <2 | 2.6 | 24 | 40 | Homozigot c.286-18G>A | T(-)B(+)/NK(+) | Eksitus |
| 2 | 3080 | 290 | 655 | 43 | 15 | <2 | 4.2 | 0.4 | 90 | Homozigot c.172C>T (p.Arg58Ter) | T(-)B(-)NK(+) | Eksitus |
| 3 | 3320 | 130 | 741 | 38 | 28.6 | 0.6 | 76 | 1.8 | 23 | Homozigot c.700C>T (p.Arg234) | T(+)/B(-)NK(+) | Eksitus |
| 4 | 2800 | 300 | 548 | 17.3 | 6.1 | 1.7 | | | | | | |

IgA: İmmunoglobulin-A; IgG: İmmunoglobulin-G; IgM: İmmunoglobulin-M



Şekil 2. Olgu 4'ün toraks bilgisayarlı tomografisinde akciğerde invaziv fungal enfeksiyon düşündürülen bilateral paramediastinal enfeksiyon görüntüsü

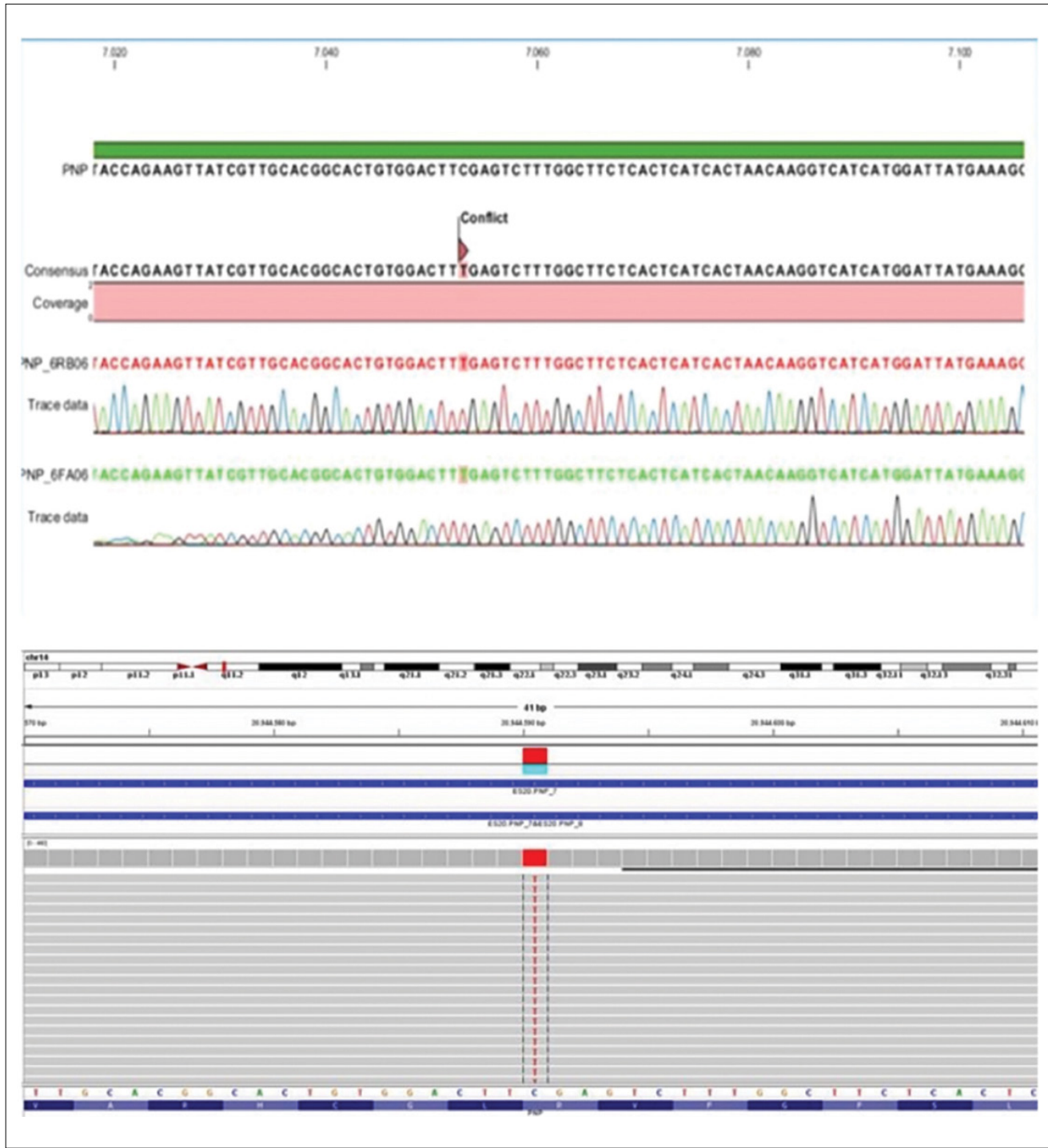
Olgu 4

On iki aylık kız hasta tekrarlayan pnömoni ve bronşiolit öyküsü vardı ve solunum sıkıntısı ile kliniğimize başvurdu. Anne baba arasında üçüncü derece kuzen evliliği vardı. Fizik bakısında nöromotor gelişme geriliği, akciğerde ral ve ronkusalı saptandı. Tetkiklerinde; BK 2800/mm³, ALS 300/mm³, ANS 2500/mm³, Hb 9,5 g/dL, ÜA 1,7 mg/dL, IgG 548 mg/dL, IgM 17,3 mg/dL, IgA 6,1mg/dL, LP; CD3 %76, CD19 %1,8, CD4 %59, CD8 %17, CD3-CD16/56 %20,8, CD3+ HLA DR %75,3, CMV viral yük (DNA kantitatif) 842 IU/mL olarak saptandı. Kan kültüründe koagülaz negatif stafilokok, SVP'de; Coronavirüs ve Human Bocavirüs izole edildi. HRCT'de; sağ akciğer alt lob, sol akciğer üst lobda bronşiektazi ve nodüler konsolidasyon alanları, buzlu cam görünümü saptandı. Kranial manyetik rezonans tetkikinde serebral sulkuslar derin ve geniş olarak raporlandı. Olgunun izleminde fungal pnömoni ve Akut Respiratuvar Distres sendromu (ARDS) gelişti. Olgunun çoklu antibiyoterapi, antifungal ve antiviral tedavilere rağmen dirençli ateşleri ve solunum sıkıntısı devam etti ve fungal pnömoni, ARDS tanıları ile yoğun bakımda izlemine devam edilen hasta ağır solunum yetmezliği ile kaybedildi (Tablo 1, Şekil 2). Olguda p.Arg234Ter stop kodon homozigot mutasyonu saptandı (Şekil 3, Tablo 2).

Yazılı hasta onamı hastaların ebeveynlerinden alınmıştır. Hastaların hiç birinden plazma PNP aktivitesi çalışılmamıştır.

Tartışma

Dizinde yayınlanan Pürin nükleozid fosforilaz (PNP)



Şekil 3. Olgu 4'e ait Pürin nükleozid fosforilaz genindeki homozigot c.700 C>T (P.Arg234Ter) 6. ekzon nonsense mutasyon

eksikliği olan hastaların hemen tamamının iki yaşından sonra tanı aldığı anlaşılmaktadır (3, 4). Bizim hastalarımızın iki tanesinin bir yaşından önce tanı aldığı görülürken, biri 13 aylık ve bir diğeri de 46 aylık iken ciddi kombine immün yetmezlik kliniğinde başvurmuş, özellikle lenfopeni, ürik asit düşüklüğü ve nörolojik bulgular dikkate alınarak genetik değerlendirme yapılmış ve kesin olarak PNP eksikliği tanısını almıştır.

Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliği olan hastaların yarısından çoğunda progresif nörolojik bozukluklar ve distonik hareketler gözlenir. Gelişme geriliği, hipertoni, spastisite, tremorlar, ataksi, motor retardasyon sıkça gözlenir. Çekilen kranial MRG'lerde serebral kortikal ve serebellar atrofi ve beyaz cevher miyelinizasyon kaybı gözlenir (1). Somech ve ark. (3) başvuru yakınmaları ateş ve solunum sıkıntısı olan üç olguda başvuru sırasında

belirgin hipotoni ve mental motor gerilik olduğunu bildirmişlerdir. Ozkınay ve ark. (5) tekrarlayan ateş nedeni ile hastaneye getirilen 2 yaşındaki kız olgularında başvuru muayenesinde alt ekstremitelerde spastik paraparezi olduğunu saptamışlardır. Bizim olgularımızın tümünde nöromotor gelişim geriliği mevcut olup, bir tanesinde yineleyen afebril konvülsiyonlar vardı. Olguların tümüne kranial MRG çekilmiş olup, iki tanesinde ciddi miyelinizasyon kusuru vardı, bir tanesinde bilateral mastoidit olup, başka serebral ve serebellar MRG bulgusu saptanmamıştı. Son hastanın kranial MRG'sinde ise serebral sulkuslarda derinleşme ve genişleme dışında bulgu yoktu. Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği olan hastalarda nörolojik disfonksiyonun patogenezi halen aydınlatılmamıştır (3).

Hastaların kaybı genellikle septisemi ile olur. Fırsatçı patojenler olan candida albicans, pneumocystis jiroveci ve herpes simplex virüs enfeksiyonları ciddi ve fatal seyreder. Aytekin C ve ark. (6) fatal seyirli iki PNP eksikliği olan kız hastayı sunmuş, bunlardan birinin Aspergillus fumigatusa bağlı karaciğer absesi, diğerinin de mycobacterium tuberculosis complexe bağlı lenfadenit geçirdiğini ve her ikisinde de sklerozan kolanjit olduğunu bildirmişlerdir. Bizim hastalarımızda tüberküloz saptanmamıştır. Dört hastamızın iki tanesi dizinde vurgulandığı gibi HKHN ön hazırlık aşamasında septisemi tablosunda kaybedilmiştir. Bir tanesi ağır akciğer enfeksiyonu sırasında solunum yetmezliğinden, diğeri ise HKHN sonrası venooklüziv hastalık sonrası ölmüşlerdir. Aytekin ve ark. (6) da vurguladığı üzere PNP eksikliği fatal bir hastalıktır. Bu ekip iki hastalarını kaybederken bizim dört hastamız da tüm çabalara karşın oldukça kısa sayılabilecek bir takip süresinin ardından yaşları 12 ile 18 ay arasında iken ölmüşlerdir. Bu nedenle PNP eksikliği ciddi kombine immün yetmezliğe yol açan çocukluk çağının gerçek bir acil hastalığıdır.

Olguların immünolojik çeşitliliğine bakıldığında Somech ve ark. (3) tekrarlayan ateşli enfeksiyonlar nedeni ile tetkik edilerek PNP tanısı alan olgularında Ig A değerini normal, Ig G ve M değerlerini düşük saptamışlardır. Aytekin C ve ark. (6) PNP tanısı alan 2 kardeşten yedi yaş kız olguda: Ig G, A, M değerlerini normal sınırlarda bulmuş; üç yaşındaki kız kardeşinde ise: Ig G değerini normal, Ig A ve M değerlerini düşük bulmuşlardır. Bu iki kardeşin yapılan flow sitometri çalışmasında T(-)B(-)NK(-) sonuç elde etmişlerdir. Ozkınay ve ark. (5) PNP tanısı alan 6 aylık olguda Ig G, A, M değerlerini normal

sınırlarda saptamıştır. Celmeli F ve ark. (7) tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar nedeni ile tetkik edilen on üç yaşındaki kız olgularında Ig G, A, M değerlerini normal sınırlarda bulmuşlardır. Bu olgularının flow sitometri çalışmasında T(-)B(+)NK(+) sonuç elde etmişlerdir. Aytekin C ve ark. (8) PNP tanısı alan on üç aylık erkek olgularında Ig A değerini normal, Ig G ve M değerlerini düşük saptamıştır. Bu olgularında T(-)B(-)NK(-) flow sitometrik sonuç elde etmişlerdir. Bizim olgularımıza bakıldığında Olgu 1 ve 3'ün Ig M değeri düşük Ig G ve A değerleri normal sınırlarda saptanmıştır. Olgu 2'nin Ig A ve M değerleri düşük Ig G değeri normal saptanmıştır. Olgu 4'ün ise Ig G, A, M değerlerinin hepsi normal sınırlar altında saptanmıştır.

Olgu 1 ve 2'nin flow sitometri incelemesinde T(-)B(+)NK(+) sonuç elde edilmiştir. Olgu 3 T(-)B(-)NK(+) bulunmuş, Olgu 4 T(+)B(-)NK(+) bulunmuştur.

İki bin on bir yılına kadar 40 farklı mutasyon tanımlanmıştır (3). Bu yayınlanmış nokta mutasyonlarının %63'ünün transizyon tarzındadır (3). Cooper DN ve Krawczak M (4) yaptığı değerlendirmede tüm nokta mutasyonlarının %32'sinin CpG sekansında gerçekleştiğini bildirmişlerdir. İlk Türk PNP eksikliği hastası 2007 yılında Özkınay ve ark.(5) tarafından yayınlanmıştır. Bu hastada saptanmış olan Alal17Thr mutasyonu bizim hastalarımızda saptanmadı. Alal17Thr mutasyonunu 2010 yılında Aytekin ve ark. (6) da iki kız kardeşte göstermişti. Bizim hastalarımızda tanımlanan üç farklı mutasyon daha önce tanımlanmış mutasyonlardı ancak saptayabildiğimiz kadarıyla Türk hastalarda ilk defa gösteriliyordu.

Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliğinin tek çaresi HKHN'dir. Bu sayede sadece non-nöronal hücre popülasyonunda pürin nükleozid metabolizması düzelmekle kalmaz, aynı zamanda nöronal disfonksiyon da stabilize olur (3). Celmeli F ve ark. (7) 13 yaşında geç başlangıçlı PNP eksikliği olgusuna düşük intensiteli kondüsyon rejiminin ardından HLA-identik akraba dışı donörden başarılı HKHN yaptığını bildirmiştir. Aytekin C ve ark. (8) 13 aylık PNP eksikliği olan bebeğe kondüsyon rejimi uygulamadan HKHN yapıldığını ve post-transplant izlemde üç yılın sonunda immünolojik rekonstitüsyon olduğunu, hastanın konuşma ve kognitif yeteneklerinin iyi olduğunu, ancak alt ekstremitelerde kalıcı spastisitenin sürdüğünü bildirisinde yayınlamıştır. Baguette ve ark. (9) benzer şekilde başarılı HKHN'e rağmen PNP eksikliği olgusunda gelişme geriliğinin kalıcı olduğunu

bildirmiştir. Bu olguların aksine Brodzski N ve ark. (10) HKHN yaptığı iki yaşındaki hastasının sadece immüno- lojik yönden değil, nörolojik yönden de çok başarılı gelişmeler gösterdiğini, hasta 55 aylık iken ince motor hareket seviyesinin üç-dört yaşlarına ulaştığını, konuşma, sosyal ve emosyonel yeteneklerinin de bu yaş seviyelerine geldiğini vurgulamıştır. Bizim olgularımızdan sadece bir tanesi HKHN olma şansını yakalamış ancak venook- lüziv hastalık komplikasyonu nedeniyle kaybedilmiştir.

Bu olgular aracılığıyla Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliğine bağlı kombine immün yetmezlik için erken tanının önemi vurgulamak; ürik asit düşüklüğü, lenfopeni ve nörolojik bulgularla seyreden sık ciddi enfeksiyon geçiren hastalarda ilk olarak bu tanının düşünülmesi gerektiğini bir kez daha hatırlatmak ve moleküler patolojiyi bildiğimiz takdirde bu olgulara çok başarılı prenatal danışma uygulanabileceğini vurgulamak amacıyla bu olgular yayınlanmıştır.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.E.K., N.K.; Design - N.E.K., G.A., N.K.; Supervision - N.E.K., A.A., N.K.; Data Collection and/or Processing - E.B., N.T., N.E.K.; Analysis and/or Interpretation - A.A., N.E.K., N.K.; Literature Review - E.B., N.T., N.E.K.; Writing - E.B., N.T.; Critical Review - N.E.K., A.A., N.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.E.K., N.K.; Tasarım - N.E.K., G.A., N.K.; Denetleme - N.E.K., A.A., N.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.B., N.T., N.E.K.; Analiz ve/veya Yorum - A.A., N.E.K., N.K.; Literatür Taraması - E.B., N.T., N.E.K.; Yazıyı Yazan - E.B., N.T.; Eleştirel İnceleme - N.E.K., A.A., N.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Papinazath T, Min W, Sujiththa S, et al. Effects of purine nucleoside phosphorylase deficiency on thymocyte development. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 854-63.
2. van Kuilenburg AB, Zoetekouw L, Meijer J, Kuijpers TW. Identification of purine nucleoside phosphorylase deficiency in dried blood spots by a non-radiochemical assay using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010; 29: 466-70.
3. Somech R, Lev A, Grisaru-Soen G, Shiran SI, Simon AJ, Grunebaum E. Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting as severe combined immune deficiency. *Immunol Res* 2013; 56: 150-4.
4. Cooper DN, Krawczak M. The mutational spectrum of single base-pair substitutions causing human genetic disease: patterns and predictions. *Hum Genet* 1990; 85: 55-74.
5. Ozkinay F, Pehlivan S, Onay H, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency in a patient with spastic paraplegia and recurrent infections. *J Child Neurol* 2007; 22: 741-3.
6. Aytekin C, Dogu F, Tanir G, et al. Purine nucleoside phosphorylase deficiency with fatal course in two sisters. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 311-4.
7. Celmeli F, Turkkahraman D, Uygun V, la Marca G, Hersfield M, Yesilipek A. A successful unrelated peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity-conditioning regimen in a patient with late-onset purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Pediatr Transplantation* 2015; 19: E47-50.
8. Aytekin C, Yuksek M, Dogu F, et al. An unconditioned bone marrow transplantation in a child with purine nucleoside phosphorylase deficiency and its unique complication. *Pediatr Transplant* 2008; 12(4): 479-82.
9. Baguette C, Vermeulen C, Brichard B, Louis J, Dahan K, Vincent MF. Persistent developmental delay despite successful bone marrow transplantation for purine nucleoside phosphorylase deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 69-71.
10. Brodzski N, Svensson M, van Kuilenburg AB, et al. Novel Genetic Mutations in the First Swedish Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency and Clinical Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation with HLA-Matched Unrelated Donor. *JIMD Rep* 2015; 24: 83-9.
11. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG

subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. Turk J Pediatr 2006; 48: 19-24.

12. İkincioğulları A, Kendirli T, Doğu F, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. Turk J Pediatr 2004; 46: 125-30.