



## Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli Primary Immunodeficiency Diseases and Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Ayşe Özkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation is the only curative therapy for primary immunodeficiency diseases. Early diagnosis, including prenatally, and early transplantation improve stem cell transplantation outcomes. Survival rates improve with advances in the methods of preparing hosts and donor cells, and in supportive and conditioning regimens.

**Key words:** Hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiency

### ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli birçok primer immün yetmezlik hastalıkları için tek küratif tedavi yöntemidir. Prenatal dönemi kapsayan erken tanı ve erken kök hücre nakli ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Hazırlık ve destek tedavilerinin, alıcıların ve verici hücrelerinin hazırlanmasındaki metodların geliştirilmesi ile sağkalım oranlarında artış olmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Hematopoetik kök hücre nakli, primer immün yetmezlik

### Giriş

Bağışıklık sistemi hücrelerinin kökeni, kemik iliğinin kök hücre denilen farklı yönde değişme yeteneği olan hücreleridir. Kök hücrelerden farklılaşarak oluşan hücrelerden immün sistemle ilişkili olanlar iki gruba ayrılır. Birinci grupta hücresel bağışıklıkta rol oynayan T lenfositler, humoral bağışıklıkta rol oynayan B lenfositler, doğal öldürücü NK hücreleri yer alır. İkinci



grupta ise monosit, makrofaj ve bölünmüş çekirdekli beyaz küreler yer alır<sup>1</sup>. Tüm bu primer immün yetmezlik hastalıkları genetik hasarlanmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sağlıklı uygun allojenik vericilerden HKHN ile hasarlı durumun düzeltilmesi çoğu hastada tedavi sağlamaktadır<sup>1</sup>. Enzim replasman tedavisi ve otolog hematopoetik kök hücreler içerisine gen transferi spesifik immün yetmezliklerde yapılan HKHN' ne alternatif diğer tedavi yaklaşımlarıdır.

Primer immün yetmezlikler, ağır kombine immün yetmezlikler (SCID) ve ağır kombine immün yetmezlik olmayanlar (non-SCID) olarak iki ana gruba ayrılır. Ağır kombine immün yetmezlik olmayanlar (non-SCID) ise; T hücre yetmezlikleri, CD-40 ligand yetmezliği, Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS), X'e bağlı lenfoproliferatif hastalıklar, fagositik hücre hastalıkları, hemofagositik sendromlar ve otoimmün ve immünregulator hastalıklar olarak alt gruplara ayrılır<sup>1,2</sup>. Bu yazıda primer immün yetmezlik hastalıkları için tek küratif tedavi yöntemi olan HKHN ile ilgili bilgiler derlenmiştir.

## **Ağır Kombine İmmün Yetmezlik**

T ve B hücrelerini, bazen de NK hücrelerini etkileyebilen konjenital bir hastalıktır. Yaklaşık 1/50.000-100.000 canlı doğumda bir görülür ve tam sıklığı belli değildir<sup>2</sup>. Son 20 yılda ağır immün yetmezliklerin bazı formlarının genetik temeli tanımlanmıştır ve altta yatan hasara göre nakil rejimlerinde değişik modifikasyonlar yapılmaktadır. Klinik olarak ağır viral, bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Büyüme-gelişme geriliği, kronik diyare, inatçı oral moniliazis, diyaper dermatit, çeşitli cilt enfeksiyonları, pnömoni ve sepsis hastalığının klinik bulgularındandır ve bu bulgular birçok hastada yaşamın 6. ayından itibaren görülmeye başlar. Hastalarda akciğer enfeksiyonu bulguları yanında akciğer grafisinde timusun olmaması dikkat çekicidir. Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda hayatta sağkalım süresi T hücrelerinin rekonstrüksiyonuna bağlıdır<sup>2</sup>. Başarılı HKHN yapılamayan çoğu çocuk hayatın ilk yılında enfeksiyonlar nedeniyle ölür. Ağır kombine immün yetmezlikli hastaların % 50' sinin maternal T hücreler ile engraftman olduğu tanımlanmıştır ancak çoğu kez bu hücreler graft versus host hastalığını (GVHH) başlatmaz. Diğer taraftan transfüzyon ilişkili GVHH, ağır kombine immün yetmezlik hastalarında sıklıkla ölümcüldür ve ağır kombine immün yetmezlik tanısından şüphelenilen hiçbir hastaya ışınlanmamış kan ürünü verilmemelidir. Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda BCG aşısı yaygın BCG hastalığına

neden olmaktadır. İmmün yetmezlik şüphesi veya aile öyküsü olan hastalarda bu ve diğer aşılarından mutlaka kaçınılmalıdır<sup>2,3</sup>.

### **Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Nakilde Genel Prensipler**

Çok sayıda önemli yayını içeren 30 yıllık tecrübeyi yansıtan Avrupa kayıtlarından (SCETIDE) alınan veriler, sonuçlar, önemli risk faktörleri derlenmiştir<sup>3-5</sup>.

Sonuçları etkileyen faktörler şunları içermektedir;

1. Verici olarak tam uyumlu kardeş seçilmişse sonuçlar çok iyidir
2. Ağır kombine immün yetmezliğin alt tipi, T-B- tipi ise sonuçlar daha kötüdür
3. Pnömoni, sepsis, viral hastalık, malnutrisyon gibi eşlik eden hastalık varsa sonuçlar daha kötüdür
4. Nakil zamanında yaş  $\leq 6$  ay ise sonuçlar daha iyidir

### **Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Tam Uyumlu Kardeş Vericiden HKHN**

Ağır kombine immün yetmezliklerde tam uyumlu kardeş vericiden yapılan HKHN sonuçları artık % 90' lardadır. Kardeş vericinin kemik iliği, hazırlık rejimine veya GVHH profilaksisine gerek olmaksızın verilebilir. Kemik iliğinin infüzyonu sonrasında T- ve B- hücre fonksiyonları hızla düzelir. Buna rağmen sadece T- hücreler gelişir, alıcı orijinli olan myeloid ve eritroid hücreler olduğu gibi kalır. Ağır kombine immün yetmezliğin tipine bağlı olmakla beraber, verici B hücrelerin eksikliğine rağmen, hastaların büyük çoğunluğunda humoral rekonstrüksiyon başarılı<sup>4,5</sup>.

### **Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Tam Uyumlu Akraba ve Akraba Dışı Vericiden HKHN**

Fenotipik olarak uyumlu akraba ve akraba dışı vericilerle yapılan nakillerde de başarılı sonuçlar rapor edilmiştir. Genotipik olarak aynı kardeş vericiler ile fenotipik olarak uyumlu akraba ve uyumlu akraba dışı nakiller karşılaştırıldığında sırasıyla sağkalım oranlarında azalma olduğu görülmüştür (sırasıyla % 81, % 72, % 63)<sup>5-6</sup>. Ağır kombine immün yetmezliği olan hastalarda yapılan, fenotipik olarak uyumlu kemik iliğinin infüzyonundan sonra rejeksiyon ve GVHH riski çok yüksek olduğundan, hazırlık ve GVHH profilaksisi gerektiği genel

olarak kabul edilmektedir. Çok çeşitli hazırlık rejimleri kullanılmaktadır. En çok tavsiye edilen protokoller İV busulfan/fludarabin veya treosulphan/fludarabin içeren protokollerdir<sup>6</sup>.

### **Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde HLA Tam Uyumlu Olmayan Akraba Vericiden HKHN**

Hemen hemen tüm çocukların, aileden haploidentik bir vericisi vardır ve bu, vericiye ulaşılabilirlik açısından alternatif bir durum sunmaktadır. GVHH' nı önlemek için şiddetli T hücre depresyonu gerekmektedir. Genellikle GVHH profilaksisi gerekli değildir. Bazı merkezler herhangi bir hazırlık rejimi kullanmadan transplant yapılmasını savunur ki bunlarda sağkalım oranlarının % 80' nin üzerinde olduğu raporlanmıştır<sup>7</sup>. Bununla beraber en iyi sonuçlar, nakil yaşamın 3,5 ayından önce yapıldığında görülmüştür. Ayrıca bu durumun ağır kombine immün yetmezliğin tüm formlarında eşit olarak etkin olmadığı görülmüştür. En iyi sonuçlar T- B+ fenotipinde alınmıştır. Hazırlık rejimleri kullanılabilir ancak 1 yaş altındaki çocuklarda myeloablatif hazırlık rejimlerinin kullanımı ve eşlik eden hastalık varlığı sağkalım oranlarının % 50-60' lara düşmesine neden olur<sup>7</sup>.

### **Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde Akraba Dışı HKHN**

Kord kanı kök hücrelerinin kullanımının bazı teorik avantajları vardır. Bunlar; hızlı temin edilebilmesi, haplotip uyumlu parental verici olmasına rağmen T hücre depresyonu gerektirmemesi, erişkin akraba dışı verici ile kıyaslandığında GVHH riskinin daha az olması, vericide medikal risklerin olmamasıdır. Dezavantajları ise yavaş engraftman, viral spesifik sitotoksik T hücrelerin eksikliği, istenilen miktarda olmaması olarak sayılabilir. Literatürde kord kanı nakli yapılan 20 SCID hastasından 16' sı (% 80) B hücre yeniden yapılanmasını içeren iyi bir immün yapılanma ile hayatta kalmıştır<sup>8</sup>.

### **Radiosensitif Ağır Kombine İmmün Yetmezliklerde HKHN**

DNA ligase 4 eksikliği, Cernunnos eksikliği, DNA PKCS eksikliği gibi radyosensitif durumlar nedeniyle olan T-B- SCID' li hastaların tanısı artık daha fazla konulmaktadır ve bunlara HKHN kararı alınmaktadır. Birçok hazırlık rejimi, DNA' yı hasarlayabildiğinden daha az toksik rejimlere ihtiyaç vardır. EBMT IEWP tarafından düşük doz fludarabin/siklofosfamidin kullanıldığı rejimler tavsiye edilmektedir<sup>8</sup>.

## Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Dışındaki Diğer Hastalıklar

Ağır kombine immün yetmezliklerle kıyaslandığında bu hasta grubunda engraftmanın oluşabilmesi için hazırlık rejimleri gerekmektedir. Bu hastalarda HKHN esnasında eşlik eden hastalıklar vardır ve busulfan/siklofosfamid içeren geleneksel myeloablative hazırlık rejimleri tedavi ilişkili toksisiteye neden olabilir. Alternatif olarak;

1. Fludarabin yerine siklofosfamid kullanımı, busulfan ve fludarabin kombinasyonundan daha iyi tolere edilmektedir.
2. Busulfanın yapısal analogu olan, immüno ve myelosupresif etkileri busulfana benzeyen treosulfanın kullanımı hepatik venookluzif hastalığa yol açmamaktadır<sup>9</sup>.
3. İmmünokompetent verici hücreleri ile stabil bir engraftmanı sağlamak için HKHN' nin yoğunluğunun azaltılması nakil ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır<sup>10</sup>.

2000-2005 döneminde akraba olmayan vericilerle yapılan (n=124) HKHN' lerinin 3 yıllık sağ kalım oranları, genoidentik vericilerle yapılanlara (n=73) benzerdir (%79)<sup>5</sup>. Fenoidentik nakillerde (n=23) sağkalım oranı %76'dır ve bu uyumlu olmayan akraba dışı vericilerde daha düşük oranlardadır (n:47). WAS, fagositik ve hemofagositik hastalıklardaki 10 yıllık sağkalım oranları T lenfosit immün yetmezlikleriyle kıyaslandığında daha iyidir (sırasıyla %71, %63, %58, %47). HLA antijenleri açısından 4-6/6 tutan hastalarda akraba dışı kord kanı verileri, ağır kombine immün yetmezliği olmayan immün yetmezliklerde 29/32 (%91) ile daha iyi sonuçlara sahiptir<sup>8</sup>.

## Wiskott-Aldrich Sendromu

X'e bağlı resesif geçiş gösteren egzema, mikro-trombositopeni ve immün yetmezlik ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, HKHN yapılmayan hastalarda, enfeksiyon, kanama, lenfoproliferatif hastalıkların gelişimi ile ölümlü sonuçlanır. 1980-2009 arasında HKHN yapılan 194 hastanın sağkalım oranı %84 olarak bildirilmiştir<sup>11</sup>. 2000 yılından sonra yapılan nakiller incelendiğinde bu oranın %89'dan fazla olduğu görülmüştür. HKHN yapıldığı anda hastanın klinik durumu iyi ve yaşı küçük ise sağkalım oranları da daha iyi bulunmuştur. Tam uyumlu olmayan aile içi vericilerin veya kord kanının kök hücre kaynağı olarak kullanılması sağkalım oranlarının düşmesine ve nakil sonrası daha fazla komplikasyon görülmesine neden olmaktadır. HKHN' den önce veya sonra splenektomi yapılması ölümcül sepsis riskinin artması ile ilişkilidir<sup>11</sup>.

## **T Hücre İmmün yetmezlikleri**

### **Omenn Sendromu**

Otozomal resesif geçişli, nadir görülen, doğumdan sonraki ilk üç ayda neonatal ekfoliyatif eritrodermi, alopesi, hepatosplenomegali, lenfadenopati, tekrarlayan enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi, lenfositoz ve eozinofili ile karakterize bir T hücre immün yetmezliğidir. Omenn sendromunda HKHN kullanımı ile ilgili bazı çalışmalarda mortalite yüksek bulunmuştur. Tek merkezli bir çalışmada Omenn sendromu tanılı 11 hastanın 9'unda sağkalım bildirilmiştir ve bu vakalarda HKHN' den 30-146 ay sonra immün düzelme devam etmiştir<sup>12</sup>. Omenn sendromu tanısının erken konulması ve HKHN' den önce steroid ve/veya siklosporin A ile immünsupresyon sağlayan başlangıç tedavisinin erken başlanması ile daha iyi sonuçlar alınabilmektedir.

### **HLA Class II (HHC II) Eksikliği**

Kemik iliği nakli (KİT) sonuçları, bu hasta grubunda iyi değildir. Avrupa'da 1996 senesine kadar 23 hastaya KİT yapılmıştır. Bunlardan HLA uyumlu nakil yapılan (n=9) vakaların hastaliksız sağkalım oranı %40, HLA tam uyumlu olmayan nakil yapılan (n=14) vakaların ise oranı sadece %20 olmuştur<sup>13</sup>.

### **CD40 Ligand Eksikliği (X' e bağlı Hiper Ig M Sendromu)**

B hücrelerinde IgM'den IgG, IgA ve IgE oluşumunu ve monosit/makrofaj aktivasyonunu sağlayan, CD40 ligand glikoprotein (CD154) geninin kodlanmasında mutasyona neden olan X' e bağlı kalıtılan çok nadir görülen bir immün yetmezliktir. Klinik olarak bronşiektazi ile sonuçlanan sinopulmoner enfeksiyonlar, sklerozan kolanjite yol açan gastrointestinal enfeksiyonlar görülür. HKHN yapılmadan hastaların sadece %50'si 4. dekada kadar yaşayabilir. En büyük HKHN serisi 8 Avrupa ülkesinden 1993-2004 arasında yapılan 38 hasta ile bildirilmiştir<sup>14</sup>. Hastaların %58' inde kür sağlanmıştır, %72' sinde hepatik hastalık gözlenmemiştir. Hastaların %32' si ciddi kriptosporidiozisi de içeren enfeksiyon ilişkili komplikasyonlardan ölmüştür<sup>14</sup>.

### **X' e bağlı Lenfoproliferatif Sendrom**

Epstein-Barr virus (EBV) ve diğer patojenlere karşı anormal bir immün cevap ile karakterize, nadir görülen bir immün yetmezliktir. Klinikte fulminan enfeksiyöz mononükleozus tablosu

gelişir, bazen hemofagositik histiositozis (HLH), lenfoma, hipogamaglobulinemi, aplastik anemi gelişebilir. Malignensi ve HLH' e yönelik tedaviler ile mortalitesi azalmıştır. Bütün kök hücre kaynakları ile nakil sonrası sağkalım oranı %81' dir ancak hemofagositik komponent ön planda ise sağkalım % 50'lere düşmektedir<sup>15</sup>. EBV (+) hastalara EBV (+) verici seçimi ve eğer T hücre depleasyonu yapılacaksa EBV viral lodun ve EBV spesifik PCR takibi önerilmektedir. Verici ve alıcıdaki B lenfositlerin ritiksumab kullanılarak azatılması ve EBV spesifik sitotoksik lenfositlerin kullanımı faydalıdır<sup>15</sup>.

## **Fagositik Hücre Hastalıkları**

### **Kostmann Sendromu**

Myelopoezde promyelosit/myelosit evresinde duraklama ile karakterize, ağır nötropeni ile seyreden bir hastalıktır. Absolut nötrofil sayısı (ANS)  $0.2 \times 10^9/L$ ' nin altındadır. Erken bebeklik döneminden itibaren ciddi bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Rekombinant insan granülosit koloni stümüle edici faktör (r-HuG-CSF) ile hastaların prognozu ve hayat kalitesi daha iyidir. Hastaların %90' ından fazlasında G-CSF' e yanıt alınır. Bazı hastaların G-CSF' e yanıtı azdır, bu hastaların 10 yıllık takibinde %40' ında MDS/AML gelişmektedir, %14' ü ise sepsis nedeniyle ölmektedir. HKHN' nde hedef grup G-CSF tedavisine yanıt vermeyen hastalar olmalıdır. Önemli olan hastada lösemik transformasyon olmadan nakil yapılmasıdır, aksi taktirde mortalite ve morbidite artmaktadır<sup>16</sup>.

### **Lökosit Adezyon Defekti**

Otosomal resesif geçişli, B2 lökosit integrin (CD11/CD18) ifadesinde eksiklik sonucunda oluşan nötrofillerin enfeksiyon bölgesine ulaşımında bir bozukluğun olduğu bu hastalıkta lökositöz ve nötrofilü vardır. Klinik olarak yara iyileşmesinde gecikme, periodontal hastalıklar ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar görülmektedir. Tüm dünyada 36 hastaya KİT yapılmıştır<sup>16</sup>. Bu hastalardan 28'ine myeloablasyon uygulanmış, 8'ine azaltılmış hazırlık rejimi verilmiştir ve hiçbir hastada ölüm görülmemiştir. Akraba ve akraba dışı uyumlu vericilerden yapılan nakillerin sağkalım oranları benzerdir. Haploidentik nakil sonrasında mortalite artmaktadır.

### **Kronik Granümatöz Hastalık**

Kalıtsal fagosit fonksiyonlarının bozulması ile karakterize, tekrarlayan ve hayatı tehdit eden bakteriyel ve fungal enfeksiyonların görüldüğü bir hastalıktır. Fagositlerde NADPH oksidaz eksikliği nedeniyle mikrobisidal etki yoktur ve vital organlarda granülom formasyonu görülür.

En sık akciğer enfeksiyonları, ek olarak süperatif lenfadenit, cilt altı ve karaciğer abseleri, osteomyelit ve sepsis görülebilmektedir. Profilaktik antibiyotik, antifungal ve gamma interferon kullanımına rağmen yıllık mortalite oranları %2-5 arasındadır ve ölümlerin %25' i invaziv aspergilloza bağlıdır. 2011 yılında Güngör ve arkadalarının yürüttüğü 28 hasta ile yapılan çalışmada uyumlu kardeş ve akrabası vericilerden yapılan nakillerde myeloablative dozun %75' i kadar IV busulfan+fludarabin+ATG veya alemtuzumab kullanımı ile sağkalımın %90'nın üzerinde bulunduğu belirtilmiştir<sup>16</sup>.

## **Hemofagositik Sendromlar**

### **Ailesel Hemofagositik Lenfositosis**

Ailesel hemofagositik lenfositosis, otosomal resesif geçişli ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi ve kemik iliğinde hemofagositoz ile karakterize bir hastalıktır. Ek olarak santral sinir sistemi (SSS) tutulumu da görülebilir. Vakaların %30' unda perforin (PRF1) gen mutasyonu, diğer %40' ında MUNC ve SYNTAXIN gen mutasyonu görülür. HKHN' ni içeren yeterli tedavi yapılmazsa ölümcül seyredir. Etoposid, deksametazon, siklosporin A' yı içeren (HLH 2004) tedavi veya antitimosit globulin (ATG), steroid, siklosporin A, SSS hastalığı için intratekal methotrexatı içeren başlangıç tedavisinden sonra hastalık kontrol altına alındıktan sonra uygun vericiden HKHN yapmak gerekir. Busulfan, siklofosamid +- etoposid ile yapılan geleneksel kemik iliği nakillerinde 3 yıllık sağkalım oranı %64' dür. Ailesel hemofagositik lenfositositoziste nakil ile ilişkili en büyük toksisite venooklüsiv hastalıktır. Bunu azaltmak için yoğunluğu azaltılmış rejimler kullanılabilir<sup>17</sup>.

### **Chediak-Higashi Sendromu**

Chediak-Higashi sendromu, okulokutanöz albinizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, hemopoetik ve diğer hücrelerde büyük granüllerin varlığı, nörolojik anormallikler ve kanama diatezi ile karakterize nadir görülen otosomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığın alevlenme fazında enfeksiyon komplikasyonlarına rağmen hayatta kalanlarda, yaşamın birinci veya ikinci on yılında hayatı tehdit eden hemofagositoz görülebilir<sup>18</sup>. Chediak-Higashi sendromlu 35 çocuğa HKHN yapılmış ve tahmini 5 yıllık sağkalım oranı %62 olarak bildirilmiştir. HKHN bu hasta grubunda etkili bir tedavi şekli olarak kabul edilmektedir<sup>18</sup>. Bununla beraber HKHN yapılmış ve hayatta kalmış hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar veya hemofagositik sendrom komplikasyonları olmasa da, ilerleyici nörolojik bozukluklar görülmüştür<sup>18</sup>.



## Sonuç

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) birçok primer immün yetmezlik hastalıkları için tek küratif tedavi yöntemidir. Prenatal dönemi kapsayan erken tanı ve erken nakil ile HKHN ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Hazırlık ve destek tedavilerinin, alıcıların ve verici hücrelerinin hazırlanmasındaki metodların geliştirilmesi ile sağkalım oranlarında artış olmaktadır.

## Kaynaklar

1. Small TN, Friedrich W, O'Reilly RJ. Hematopoietic cell transplantation for immunodeficiency diseases , in Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Fourth Edition (Eds FR Appelbaum, SJ Forman, RS Negrin, KG Blume):1105-24. UK, Wiley-Blackwell, 2008.
2. Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, Vogt R, Hannon H, Howard JT et al. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. *Genet Med.* 2004; 6:16-26.
3. Fischer A, Landais P, Friedrich W, Morgan G, Gerritsen B, Fasth A et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet.* 1990; 336:850-4.
4. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haematopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet.* 2003; 361:553-60.
5. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P et al. Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Transplantation of hematopoietic stem cells and long term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:602-10.
6. Grunebaum E, Mazzolari, Porta F, Dallera D, Atkinson A, Reid B et al. Bone marrow transplantation for severe combined immun deficiency. *JAMA.* 2006; 295:508-18.
7. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL et al. Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1999; 340:508-16.
8. Slatter MA, Gennery AR. Umbilical cord stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. *Expert Opin Biol Ther.* 2006; 6:555-65.
9. Slatter MA, Rao K, Amrolia P, Flood T, Abinun M, Hambleton S et al. Treosulfan-based conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: United Kingdom experience. *Blood.* 2011; 117:4367-75.

10. Veys P. Reduced intensity transplantation for primary immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010; 30:103-24.
11. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, Mazzolari E, Fischer A, Ochs HD et al. Long –term outcome and lineage-specific chimerism in 194 Wiscott-Aldrich Syndrome patients treated by hematopoietic cell transplantation between 1980-2009: An international collaborative study. *Blood.* 2011; 118:1675-84.
12. Mazzolari E, Moshous D, Forino C, De Martiis D, Offer C, Lanfranchi A et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Omenn syndrome: A single-center experience. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36:107-14.
13. Elhasid R, Etzioni A. Major histocompatibility complex class II deficiency: a clinical review. *Blood Rev.* 1996; 10:242-8.
14. Gennery AR, Khawaja K, Veys P. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: A survey of the European experience, 1993-2002. *Blood.* 2004; 103:1152-7.
15. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: A multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood.* 2011; 117:53-62.
16. Qasim W, Cavazzana-Calvo M, Davies EG, Davis J, Duval M, Eames G et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *Pediatrics.* 2009; 123:836-40.
17. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, Li D, Jodele S, Joshi S et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2010; 116:5824-31.
18. Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, Cairo MS, Cowan MJ, Kurtzberg J et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi Syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39:411-5.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Ayşe Özkan  
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi  
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi  
Adana, Turkey  
e-mail: draysezozkan79@yahoo.com.tr