

Ne zaman immün yetmezlik düşünelim?

When should we think of immunodeficiency?

Okan Özçeker, Utku Ateş

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemle ilgili enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz komplikasyonlara yatkınlığın arttığı bağışıklık sistemindeki kalıtsal hastalıklardır. Hastaların büyük çoğunluğuna çocukluk yaş grubunda tanı konmaktadır. Bu nedenle çocuk ve aile hekimleri, PİY'lerin erken dönemde tanımlanması konusunda sorumluluk taşımaktadır. Bu hastalara tanı konulana kadar özellikle canlı aşılardan kaçınılmalıdır. Yakın zamanda PİY'lere erken dönemde tanı konulması için bazı uyarıcı durumlar belirlenmiştir. İmmün yetmezliklerde klasik tedavi; spesifik tedaviler, destekleyici tedaviler başlığında yer alan tedavi yöntemleri ile immün sistemin desteklenmesi, gelişen enfeksiyonların ve gelişen komplikasyonların tedavisi şeklindedir. Güncel olarak PİY'lerin küratif tedavilerine yönelik allojenik kök hücre nakli, timüs nakli, gen tedavisi gibi yaklaşımlar da mevcuttur.

Anahtar sözcükler: Erken tanı; immün yetmezlik; tedavi.

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PID) are hereditary disorders of immune system that increase the susceptibility to either infectious or non-infectious complications related to the immune system. Most of the patients are diagnosed in childhood period. Therefore, family doctors and pediatricians are responsible for recognizing PID at an early stage. Especially live vaccines should not be applied to these patients until the diagnosis is confirmed. Some warning situations are recently defined for the early diagnosis of PID. Traditional treatments of immunodeficiency include specific and supportive treatments as well as support for the immune system and treatments of developing infections and complications. Currently, there are also curative treatments for PID available, such as allogeneic stem cell transplantation, thymus transplantation and gene therapy.

Keywords: Early diagnosis; immune deficiency; treatment.

İmmünite terimi Latince immunitas sözcüğünden gelmekte ve eski Roma'da senatörlerin sahip olduğu bir çeşit vergi dokunulmazlığı anlamını taşımaktadır. Bilimsel olarak ise immünite hastalıklardan özellikle enfeksiyöz hastalıklardan korunma anlamına gelmektedir. Canlılarda immüniteden sorumlu hücre ve moleküllerin oluşturduğu yapıya immün sistem, bu sistemin antijenlere karşı oluşturduğu reaksiyona ise immün yanıt adı verilmektedir.^[1] Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemle ilgili enfeksiyöz ve non enfeksiyöz komplikasyonlara yatkınlığın arttığı bağışıklık sistemindeki kalıtsal hastalıklardır.^[2] Hastaların büyük çoğunluğuna tanı çocukluk

yaş grubunda konulmaktadır.^[3] Bu nedenle çocuk ve aile hekimleri, PİY'lerin erken dönemde tanınması konusunda sorumluluk taşımaktadır.

Primer immün yetmezlikler, yakın zamanda immün sistemin etkilenmiş bileşenine (doğal ve adaptif immün sistem) göre sekiz ana gruba ayrılmıştır (Tablo 1).^[4]

EPİDEMİYOLOJİ

Doğuştan immün yetmezliklerin genel prevalansı yaklaşık 1:10000 canlı doğumdur.^[5] Ancak ülkemiz gibi akraba evliliği olan veya izole yaşayan toplumlarda bu oran daha fazladır.

GENETİK

Son zamanlarda immün sistemin gelişim veya fonksiyonunun etkilendiği 200'den fazla mutasyonun neden olduğu primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır. Çoğu olgu basit Mendelian kalıtım gösterirken, bazıları da poligenik olarak kalıtılır. Hastalıkların penetrans ve ekspresyon değişkenliği ve genetik-çevresel faktörlerle etkileşimi de primer immün yetmezliklerde fenotipik çeşitliliğe neden olur.

KLİNİK BULGULAR

Primer immün yetmezliklerde ortak klinik bulgu 'enfeksiyonlara artmış duyarlılık ve sık enfeksiyon geçirme'dir. Genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.

Sıklığı artmış, süresi uzun, alışılmadık dışında enfeksiyöz etkenler ve yerleşim ile oluşan enfeksiyonlar immün yetmezlik açısından dikkat çekicidir. 'Jeffrey Model Foundation Tıbbi Danışma Kurulu tarafından hazırlanan PİY için uyarıcı özellikler belirlenmiştir (Tablo 2).^[6] Ancak ilk veya tek enfeksiyonun bile immün yetmezlik düşündürüleceği de akılda tutulmalıdır. Ağır, fırsatçı bir enfeksiyon, BCG (Bacille Calmette-Guérin) enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, herpes simpleks ensefaliti bunlar arasındadır. Enfeksiyonlar yanında büyüme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme, ailede erken dönemde ölen kardeş ya da immün yetmezlik öyküsü de uyarıcı olmalıdır.^[7]

TANI

Bu hastalıkların çoğunluğu tedavi edilebilir hastalıklardır. Ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, aileye prognoz ve erken genetik danışmanlık verilebilmesi hem hastanın hem de ailenin yaşam kalitesinin artırılması yönünden önemlidir.^[8]

Tablo 1. İmmün yetmezliklerin sınıflandırılması^[4]

- Kombine immün yetmezlikler
- Antikor eksiklikleri ile giden immün yetmezlikler
- İyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
- İmmün regülasyon bozuklukları
- Fagositer hücre hastalıkları
- Doğal (innate) immün sistem hastalıkları
- Otoinflamatuvar hastalıklar
- Kompleman eksiklikleri

Aile öyküsü ve klinik özelliklerin iyi değerlendirilmesi hastalığın erken tanısı için önemlidir. Tarama testleri hastada immün yetmezlik bulunup bulunmadığı ve hangi immün sistem komponentinin tutulmuş olabileceğinin belirlenmesinde yardımcı olur. Hastanın özellikleri immün yetmezliği kuvvetle düşündürüyorsa, sonuçlar mutlaka bir immünolog ile birlikte yorumlanmalı, ileri testler immünoloji bölümleri olan merkezlerde yapılmalı, ağır kombine immün yetmezlik gibi ciddi bir immün yetmezlikten şüphelenildiğinde ise erken dönemde bir klinik immünolog ile temas kurulmalıdır.

LABORATUVAR

İmmün yetmezlik düşünülen çocuklarda öncelikle tam kan sayımı ve periferik yayma yapılmalıdır.^[9] Total lenfosit ve formül lökosit değerlerinin yaşa göre normal değerleri kontrol edilmelidir. Mutlak lenfosit sayısı özellikle T hücre immün yetmezliklerini tanımda oldukça önemlidir. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde genellikle $3000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki değerler düşük kabul edilirken, erişkinlerde $1500/\text{mm}^3$ altı değerler düşük kabul edilir.^[10] Uzun süredir olan lenfopeni T hücre yetmezliğini düşündürürken, normal sayıdaki nötrofil değerleri doğuştan ve edinsel nötrofenilerin dışlanması sağlar.^[11] Enfeksiyon olmaksızın yüksek nötrofil değerleri ise lökosit adezyon defektlerini (LAD) düşündürür. Normal trombosit sayısı ve volümü Wiskott Aldrich sendromunu ekarte ettirir.^[12] Fagositer sistem fonksiyon bozukluklarında ise periferik yaymada dev granüller görülebilir.^[13]

Tablo 2. Primer immün yetmezlik hastalıklarından şüphelenilmesi gereken durumlar^[6]

- Bir yıl içerisinde dört veya daha fazla kulak enfeksiyonu geçirilmesi
- Bir yıl içerisinde iki veya daha fazla ağır sinüs enfeksiyonu geçirilmesi
- Bir yıl içerisinde iki veya daha fazla pnömoni geçirilmesi
- İki ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi
- Çocuğun kilo alamaması ve büyüme geriliği
- Tekrarlayan cilt ve organ apseleri
- Ağızda kalıcı pamukçuk veya ciltte mantar enfeksiyonları
- Enfeksiyon tedavisi için intravenöz antibiyotik gereksinimi
- Septisemi dahil iki veya daha fazla ağır derin yerleşimli enfeksiyon
- Ailede primer immün yetmezlik öyküsü

Bir sonraki aşamada ise immünglobulin (Ig) değerleri kontrol edilmelidir. Sonuçlara mutlaka yaşa göre değerleri ile karşılaştırılmalıdır. B hücre yetmezliklerinin çoğunun tanısı Ig değerlerine bakılarak konulabilir. Primer immün yetmezlik şüphesinde istenecek birincil testler Tablo 3'te verilmiştir.^[14]

Bu testler normal olsa dahi klinik özellikler immün yetmezliği kuvvetle düşündürüyorsa hasta daha ileri testlerin yapılabileceği bir merkezde detaylı olarak araştırılmalıdır.

Primer immün yetmezlik tanısında akım sitometri de kullanılmaktadır. Bu yöntem ile lenfosit alt gruplarının sayısı ve yüzdeleri belirlenir. B hücre

yüzey belirteçleri olan CD19 ve CD20'nin %2'nin altında olduğu durumlarda agamaglobulinemi akla gelmelidir. Primer immün yetmezlik tanısında kullanılan diğer ileri tetkikler Tablo 4'te verilmiştir.^[14]

TEDAVİ

İmmün yetmezliklerin tedavisi; immün sistemin desteklenmesi, gelişen enfeksiyonların ve gelişen komplikasyonların tedavisi şeklindedir. Primer immün yetmezliklerde kullanılan tedavi yaklaşımları Tablo 5'te verilmiştir.

İmmünglobulin tedavisi; Primer immün yetmezlik tedavisinin temel taşıdır. Sayısal veya fonksiyonel antikor eksikliği olan, tekrarlayan

Tablo 3. Primer immün yetmezlik şüphesinde istenecek birincil testler^[14]

Tam kan sayımı ve periferik yayma	Laboratuvar bulgu	İlişkili hastalıklar
Total lenfosit sayısı	Lenfopeni	<ul style="list-style-type: none"> T hücre yetmezliği ile giden PİY Doğuştan ve edinsel nötropeni Lökosit adezyon defekti Cheidak-Higashi sendromu Hiper IgE sendromu Omenn sendromu Kronik granümatöz hastalık Ağır doğuştan nötropeni Kronik granümatöz hastalık Ağır doğuştan nötropeni Wiscott-Aldrich sendromu
Total nötrofil sayısı	Nötropeni	
Total eozinofil sayısı	Nötrofili	
Total monosit sayısı	Nötrofil morfolojisi	
Trombosit sayısı	Eozinofili	
	Monositoz	
	Trombositopeni	
Kantitatif immünglobülinler	Hipogamaglobülinemi	<ul style="list-style-type: none"> Süt çocuğunun geçici hipogamaglobülinemisi X'e bağlı veya otozomal resesif agamaglobülinemi Ağır kombine immün yetmezlik Yaygın değişken immün yetmezlik Selektif/parsiyel IgA eksikliği İlaçlara bağlı hipogamaglobulinemi Nefrotik sendrom Protein kaybettiren enteropati Kronik granümatöz hastalık Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
Kompleman düzeyleri	Hipokomplementemi	<ul style="list-style-type: none"> Primer kompleman eksiklikleri, immün kompleks hastalıkları
Akciğer grafisi	Timik agenesi/hipoplazi	<ul style="list-style-type: none"> Ağır kombine immün yetmezlik Di George sendromu
Enfeksiyon kriterleri	Sedimentasyon ve CRP artışı	<ul style="list-style-type: none"> Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar Otoinflamatuvar hastalıklar Malign proliferasyon
Aşı antijenlerine veya mikroorganizmalar karşı serum antikor düzeyleri ve izohemaglutininler	Azalmış protein antikor yanıtı	<ul style="list-style-type: none"> Ağır kombine immün yetmezlik X'e bağlı veya otozomal resesif agamaglobulinemi Yaygın değişken immün yetmezlik Ağır kombine immün yetmezlik X'e bağlı veya otozomal resesif agamaglobulinemi IgG subgrup eksikliği
	Azalmış polisakkarit antikor yanıtı	

Tablo 4. Primer tanısında kullanılan ikinci basamak testler^[14]

Akım sitometri yöntemi	İlişkili hastalıklar
Lenfosit alt grup tayini	• Ağır kombine immün yetmezlik
Hücre içi sitokin tayini	• X'e bağlı veya otozomal resesif agamaglobulinemi
Oksidatif patlama	• IL-12/IFN-gama aks bozukluğu
Apoptoz testi	• Kronik granüloamatöz hastalık
Hücre içi/yüzey proteini tayini	• Otoimmün lenfoproliferatif hastalık
	• Bruton agamaglobulinemide (Btk tayini)
	• Hiper IgM sendromu (CD40/CD40L tayini)
	• Wiscott-Aldrich sendromu (WAS tayini)
Nitrobluetetrazolium testi	• Kronik granüloamatöz hastalık
CH50, AH50 ve kompleman komponentleri tayini	• Primer kompleman eksiklikleri
Lenfosit proliferasyon testi	• Ağır kombine immün yetmezlik ve T hücre yetmezlikleri
Moleküler testler	• Ağır kombine immün yetmezlik ve T hücre yetmezlikleri
TREC analizi	• Bilinen gen defektine bağlı oluşan PİY
Mutasyon analizi (sanger)	• tanınmasında
Mutasyon analizi (exom sequencing)	• Kuvvetli PİY şüphesi olup bilinen gen defektleri ile açıklanamayan olgular

IL: İnterlökin; IFN: İnterferon; Ig: İmmünglobulin; PİY: Primer immün yetmezlik.

enfeksiyonları olan hastalar intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi için adaydır.

En sık kullanılan doz yaklaşımı 400-600 mg/kg/3-4 haftadır. Doz ayarlaması hastanın klinik ve laboratuvar yanıtına göre yapılmalıdır. İntravenöz immünglobulin tedavisi ile komplikasyonlar, antibiyotik ihtiyacı, hastane başvurusu ve iş/okul kaybı azalması amaçlanmaktadır. Kronik akciğer hastalığı veya bağırsak tutulumunda doz artırılabilir.^[15] Hem hasta sayısının artması hem de uzun infüzyon süreleri nedeni ile günümüzde subkutan infüzyon Ig uygulaması da kullanılmaya başlanmıştır.^[16] İntravenöz immünglobulin infüzyonu ile anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar nadirdir. Ancak IgA eksikliği olanlarda bu tür reaksiyonlar gelişebilir, bu nedenle dikkatli verilmelidir. Hastalarda zaman zaman

infüzyon hızına bağlı baş ağrısı, ateş, grip benzeri semptomlar, bulantı, kusma, eklem ağrıları ve al basması görülebilir.^[17] Bu yan etkiler subkutan uygulamalarda daha az görülmektedir.

SİTOKİN TEDAVİSİ

Granülosit stimüle edici faktör (G-CSF): Nötropenin eşlik ettiği PİY'lerde ve uzamış nötropeni durumlarında 5-15 µm/kg dozunda kullanılır. Tedavi süresi ve aralığı hastanın nötrofil sayısına göre belirlenir.

İnterferon gama (IFN-γ): Kronik granüloamatöz hastalığın tedavisinde kullanılır.

Enzim replasmanı (PEG-ADA): Adenozin deaminaz eksikliği olan hastalarda kullanılmaktadır, ancak küratif bir tedavi seçeneği değildir.^[18]

Tablo 5. Primer immün yetmezlikte kullanılan tedavi yaklaşımları

Spesifik tedaviler	Destekleyici tedaviler	Küratif tedaviler
İmmünglobulin tedavisi	Genel bakım	Allojenik kök hücre nakli
Sitokinler (G-CSF, IFN-gama, IL-2)	Beslenme	Timus nakli
Enzim replasmanı (PEG-ADA)	Kan ve kan ürünleri	Gen tedavisi
Granülosit transfüzyonları	Antibiyotik tedaviler	
İmmünsüpresifler (KS, biyolojik ajanlar)		

G-CSF: Granülosit stimüle edici faktör; IFN: İnterferon; IL: İnterlökin; PEG-ADA: Pegademase siğir adenozin deaminaz; KS: Kortikosteroid.

Hemapoetik kök hücre nakli: Son yıllarda PİY tedavisinde sıklıkla kullanılmaya başlamıştır. Başta ağır kombine immün yetmezlikler olmak üzere birçok PİY tedavisinde başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Bu tedavilerin yanı sıra mutlaka koruyucu önlemler alınmalıdır. Hastane bakımı gerektiren hastalar tek kişilik odalarda izlenmelidir. Kesin tanı konulana kadar hiçbir aşı özellikle de canlı aşılardan yapılmamalı ve tüm kan ürünleri ışınlanarak verilmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
2. Ballou M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helbert M, et al. Immunodeficiencies. Clin Exp Immunol 2009;158:14-22.
3. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, Moore CA, Grosse SD, Vanderford ML, et al. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. MMWR Recomm Rep 2004;53:1-29.
4. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol 2011;2:54.
5. Fleisher TA. Back to basics: primary immune deficiencies: windows into the immune system. Pediatr Rev 2006;27:363-72.
6. Available from: www.info4pi.org
7. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:129-40.
8. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:182-94.
9. Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, Boylin EC, Minegishi Y. Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse. Immunol Rev 2000;178:75-90.
10. Madkaikar M, Mishra A, Ghosh K. Diagnostic approach to primary immunodeficiency disorders. Indian Pediatr 2013;50:579-86.
11. Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, Urschel S, Belohradsky BH, Litzman J, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. Clin Immunol 2004;113:234-40.
12. Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, Fischer B, Gutenberger S, Böhm J, et al. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:13945-50.
13. Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, Sira MM, Suga K, Sekiguchi T, et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. Genes Immun 2007;8:663-70.
14. Maslak İC, Özgür TT. İmmün yemeliklerde kullanılan testler. In: Şekerel BE, editör. Çocukluk Çağında Alerji, Astım, İmmünoloji. 1. Baskı. Ankara: Ada Basın Yayın; 2015. s. 81-8.
15. Cunningham-Rundles C. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol 2011;164:16-9.
16. Chapel H, Gardulf A. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy: the European experience. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:623-9.
17. Murphy E, Martin S, Patterson JV. Developing practice guidelines for the administration of intravenous immunoglobulin. J Infus Nurs 2005;28:265-72.
18. Pachlopnik Schmid J, Güngör T, Seger R. Modern management of primary T-cell immunodeficiencies. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:300-13.