

## Primer immün yetmezlikli çocuğa yaklaşım *Approach to a child with primary immunodeficiency*

Özlem Aktaş Hanımeli<sup>1</sup>, Özge Yılmaz<sup>2</sup>, Hasan Yüksel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

<sup>2</sup>Pediyatrik Alerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi, Manisa- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 13.04.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 18.05.2010

### ABSTRACT

Primary immunodeficiencies are clinically and epidemiologically important, despite their low prevalence, due to the associated risk of high morbidity and mortality. Most commonly encountered primary immunodeficiencies include humoral immune system deficiencies, cellular immune system defects, combined immunodeficiencies, phagocyte system defects, complement system defects. Classical clinical findings of immunodeficiencies include recurrent, severe infections which do not respond to treatment or which progress with complications as well as tendency to develop infections with low virulence microorganisms. Moreover, they may present with autoimmunity, autoinflammatory or hemophagocytic syndromes. Congenital diseases usually start in early childhood and lead to morbidity and mortality. Therefore, early diagnosis may be life saving and allow increasing quality of life, genetic counseling or prenatal diagnosis. Considering primary immunodeficiencies more frequently in differential diagnosis and early immunological evaluation would lead to early diagnosis of these patients and allow them to reach early treatment or preventive measures.

**Key words:** Primary immunodeficiencies, clinical evaluation, children

### GİRİŞ VE TANIMLAR

İmmünite canlı organizmanın kendine yabancı olan maddeleri (mikroorganizma, antijen) tanıyarak etkisiz hale getirebilme ve/veya yok edebilme yeteneğidir. Dolayısıyla, enfeksiyonlar immün yetmezliklerin en sık görülen ortak özelliğidir. İmmün yetmezlikler primer veya sekonder olabilir. Primer immün yetmezlikler en sık süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında görülür. Süt çocukluğu ve çocukluk

### ÖZET

Primer immün yetmezlikler seyrek görülen bir hastalık grubu olmakla birlikte ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile klinik ve epidemiyolojik açıdan önem taşır. En sık karşılaşılan primer immün yetmezlikler hümmöral immün sistem kusurları, hücrel immün sistem kusurları, kombine immün yetmezlikler, fagositer sistem kusurları ve kompleman sistemi kusurlarıdır. İmmün yetmezliklerin klasik klinik bulguları arasında yineleyen, ağır ve tedaviye iyi yanıt vermeyen ya da komplikasyonların ortaya çıktığı enfeksiyon öyküsü yanında virulansı düşük mikroorganizmalarla enfeksiyonlara duyarlılık yer alır. Ayrıca, otoimmünite, otoinflamatuvar veya hemofagositoz sendromları ile ortaya çıkabildiği de gösterilmiştir. Doğumsal hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Primer immün yetmezlik hastalıklarının ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastaların erken dönemde tanı almasını böylece de erken tedavi ya da koruyucu önlemlere ulaşımını sağlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Primer immünyetmezlikler, klinik değerlendirme, çocuk

çağındaki immün yetmezlik hastalıklarında erkek/kız oranı 5/1, erişkinlerde ise 1/1.4'dür.<sup>1,2</sup> Hümmöral immün yetmezliklerde enfeksiyonlar 6 aydan sonra başlar, hastaların çoğu 6-9. aylarda bulgu verir. Hücrel immün yetmezliklerde ise bulgular yenidoğan döneminden itibaren başlayabilir.<sup>2</sup>

Primer immün yetmezliklerde, immün sistemdeki fonksiyon bozuklukları doğumsaldır. Gelişmiş ülkelerde prevalansı farklı ülkelerde 1/10.000 olarak

rapor edilmektedir.<sup>3,4</sup> Türkiye gibi gelişmekte olan ve akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.<sup>3,4,5,6</sup>

Primer immün yetmezlikler seyrek görülen bir hastalık grubu olmakla birlikte ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile klinik ve epidemiyolojik açıdan önem taşır. Kronik ve yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyredir.<sup>2, 7, 8</sup> Ancak ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, prognoz ve aileye erken genetik danışma verilebilmesi yönünden önemlidir. Aile hikâyesinin ve klinik özelliklerin iyi araştırılması, fizik muayenenin ayrıntılı değerlendirilmesi ile hastalığın erken tanısına gidilebilir. Tanının laboratuvar konfirmasyonu aşamasında da problemlerle karşılaşmaktadır, tanıya ulaşmak tarama testleri ile zordur, çoğu vakada ileri inceleme gerekmektedir, ayrıca henüz tanımlanmamış birçok immün yetmezlik olduğu düşünülmektedir.<sup>6, 9</sup> Bu nedenle, immün yetmezlik şüphesi olan hastalarda yapılacak tarama testlerinde tanısal sonuçlar elde edilmese bile, klinik bulguların immün yetmezlik düşündürdüğü durumlarda ileri incelemelere devam edilmeli ve hasta bu ön tanı ile izleme alınmalıdır.

Primer İmmün yetmezlikler, Uluslararası İmmün Yetmezlik Dernekleri Birliği ( IUIS (International Union of Immunodeficiency Societies) tarafından 8 grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo1).<sup>1</sup>

Ancak primer immün yetmezlikler, klinik pratik açısından toplam beş grupta incelenmektedir (Tablo 2). Sıklık açısından değerlendirildiğinde, bu beş gruptan en sık karşılaşılan hümöral immün sistem kusurlarıdır (% 50–60) ve bunlar arasında selektif IgA eksikliği başı çeker. Bunu, hücreli immün sistem kusurları (% 10-15), kombine immün yetmezlikler (%15-30), fagositer sistem kusurları (% 10-15) ve kompleman sistemi kusurları (% 1-3) izler (10,11) Primer immün yetmezlikler arasında Türkiye verileri'ne göre en sık antikor eksikliklerine bağlı immün yetmezlikler yer alır.<sup>12</sup>

Enfeksiyöz etkene özgü immün yetmezlikler de mevcuttur. MSMD (syndrome of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease), interferon gama reseptör 1 eksikliği nedeniyle klinik olarak ağır mikobakteri enfeksiyonları ile karakterize bir immün yetmezlik tipidir.<sup>13</sup> IRAK-4 (IL-1 reseptör asosiye kinaz 4) eksikliği olan çocuklar ise piyojenik bakterilere karşı duyarlıdır.<sup>14, 15</sup> HSE (herpes simplex ensefaliti) de HSV-1 virüsü ile santral si-

nir sisteminin enfekte olmasıdır. Bazı hastalarda UNC93B–TLR3–interferon yolunda defekt gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Sekonder immün yetmezlikler ise, kalıtsal olmayan, enfeksiyona, primer başka bir hastalığa veya ilaçlara sekonder olarak immün sistemde baskılanma olarak tanımlanmaktadır (Tablo 3).<sup>1,2,16</sup>

## İMMÜN SİSTEM FONKSİYONLARI VE İMMÜN YETMEZLİKLER

İmmün sistemin başlıca fizyolojik fonksiyonu enfeksiyonlara karşı koruma olup immün yanıt sırasında self-toleransı devam ettirebilmekte ve kendini sınırlayabilmektedir. Hümorale immün yanıtta, B lenfositin ilk salgıladığı antikor; Ig M dir. Th2 yüzeyindeki CD40L ile B hücre yüzeyindeki CD40 etkileşince Ig M'den Ig G'ye izotip değişimi olur. CD40L eksikliğinde hiper IgM sendromları gelişir. IgM, erken immün yanıtta ve kan grubu gibi doğal antikor yanıtında rol oynar. Plasentadan geçmemesi nedeni ile yenidoğanda gösterilmesi aktif enfeksiyona işaret eder. IgG, enfeksiyonlara karşı geç oluşur ancak uzun süre kanda kalır. Sekonder immün yanıtta ise kısa sürede yüksek titrelere ulaşır. Yüksek IgG düzeyleri, akut enfeksiyonu göstermez ancak 2 hafta ara ile IgG düzeyinde 4 kat artış ortaya çıkması akut enfeksiyona işaret eder. Plasentayı tek geçen ve yenidoğanda en çok bulunan immünglobulindir.<sup>8</sup>

**Tablo 1.** International Union of Immunodeficiency Societies tarafından önerilen immün yetmezlik sınıflandırması

Kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri,
Antikor eksiklikleri
Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
İmmün regülasyon bozuklukları
Fagositer sistem hastalıkları
Innate immün sistem hastalıkları
Otoinflamatuvar hastalıklar
Kompleman eksiklikleri

**Tablo 2.** Primer immün yetmezliklerin klinik pratikte sınıflandırılması

<i>Hümmöral immün yetmezlikler</i>
X'e bağılı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)
Hiper Ig M sendromu ( X'e bağılı veya diğeri)
Selektif İmmunglobulin eksiklikleri
Selektif Ig A eksikliği
Selektif Ig G alt grup eksikliği
X'e bağılı lenfoproliferatif sendrom
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi
Genel değışken immün yetmezlik (CVID)
Ig ağır zincir delesyonu
Kappa zincir eksikliği
<i>Hümmesel İmmün yetmezlikler</i>
Di George anomalisi
Kronik mukokütanöz kandidiyazis
Nezelof sendromu
MHC Klas II Eksikliği
IL-12 reseptör eksikliği
ZAP 70 Eksikliği
<i>Kombine immün yetmezlikler</i>
Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID; X'e bağılı ve otozomal resesif)
Ataksi-telanjektazi
Wiskott-Aldrich Sendromu
Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği
Pürin Nükleozid Fosforilaz Eksikliği (PNP)
Retiküler disgenезis
CD8 eksikliği
<i>Fagositik fonksiyon defektleri</i>
Kronik granulomatöz hastalık (X'e bağılı ve veya otozomal resesif)
Myeloperoksidaz eksikliği
Lökosit adezyon defekti 1 ve 2
Nötrofil G6PD eksikliği
Sekonder granül eksikliği
Schwachman sendromu
<i>Kompleman eksiklikleri</i>
C1q, C1r, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9 eksikliği
C1 inhibitör eksikliği
Faktör I, faktör H veya faktör D eksikliği
Properdin eksikliği

**Tablo 3.** Sekonder İmmün Yetmezlik ile İlişkili Durumlar

Enfeksiyonlar: HIV, kızamık, EBV, ağır sepsis, milier tbc, lepra
Malnutrisyon
Malignansiler: Lenfoma, lösemi, miyelom
Metabolik hastalıklar: DM, ağır karaciğer hastalığı, sarkoidoz, orak hücreli anemi, hipoadrenalizm
Lenfosit ya da antikor kaybı: Nefrotik sendrom, protein kaybettirici enteropati, ağır yanıklar
Kollajen vasküler hastalıklar: SLE
İmmünoşüpresan kullanımı: Kortikosteroid, siklofosfamid, azotioprin, metotreksat, siklosporin
Radyasyon
KİT

Antikor üretimi, makrofaj, Th-2 ve B lenfosit işbirliği ile gerçekleşir. B lenfositler çoğalır ve antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüşür. T hücrelerinden bağımsız antijenler (polisakkaridler) doğrudan B lenfositlerini uyarabilirler ancak bu yanıt daha zayıftır ve sadece Ig M üretimi ile sonuçlanır (izotip değışimi gerçekleşmez). En iyi antijenik özellik gösteren maddeler proteinlerdir. Proteinler, hem Ig M hem Ig G yapımını uyarır. Antijenle ilk karşılaşmadan 7–10 gün sonra Ig M arkasından Ig G üretilir. İkinci karşılaşmada 2–3 gün içinde çok daha yüksek titrelerde Ig G üretilir ve etkisi uzun sürer.<sup>8</sup>

Klasik immün yetmezlik hastalıklarının başlıca belirtileri, zayıf patojenik veya virulan, multipl enfeksiyöz ajanlarla tekrarlayan enfeksiyonlardır. Ancak, immün sistem hastalıklarının enfeksiyonlara hassasiyet yanında, otoimmünite, otoinflamatuvar veya hemofagositoz sendromları ile ortaya çıkabilirdiği de gösterilmiştir.<sup>1</sup>

## ÇOCUKLARDA İMMÜN SİSTEM

Çocuklarda antikor yanıtlarının gelişimi tamamlanmamıştır. Yenidoğan döneminden başlayarak hem hümmöral, hem de hümmesel immünitede süregelen bir matürasyon söz konusudur. IgA adolesan dönemde, IgM 1 yaşında yetişkin düzeylerine ulaşmaktadır. IgG ise plasental geçiş nedeniyle doğumda anneyle aynı düzeydedir, 4–6. aylarda düşer, 5-6 yaşlarında yeniden erişkin düzeyine çıkar.<sup>17, 18</sup>

Yenidoğan döneminden itibaren T ve B lenfositlerin etkileşimi ile protein antijenlere karşı antikor oluşabilirken, T hücre bağımsız polisakkarid antijenlere karşı immün yanıt 2 yaşından önce oluşmamaktadır.<sup>8,17</sup>

Gecikmiş tipte hipersensitivite yanıtı yenidoğanda antijenle karşılaşmaması nedeniyle genellikle bir yaşına kadar çok düşüktür. Enfeksiyonlara yanıt olarak nötrofil üretimi, nötrofil ve monositlerin enfeksiyon bölgesine kemotaksisinde de eksiklikler vardır.<sup>8,17</sup>

### HANGİ ÇOCUKLARDA İMMÜN YETMEZLİKTEN ŞÜPHELENİLMELİ?

Primer immün yetmezliklerde ortak klinik bulgu enfeksiyonlara artmış duyarlılık ve “sık enfeksiyon geçirme” dir. Klasik olarak immün yetmezlikler, yineleyen, ağır ve tedaviye iyi yanıt vermeyen ya da komplikasyonların ortaya çıktığı enfeksiyon öyküsü olan çocuklarda düşünülmelidir. Bunun yanında virulansı düşük mikroorganizmalarla (kandida, aspergillus, nocardia, Serratia marcescens, Pneumocytis jiroveci gibi) enfeksiyonlara duyarlılık da belirti olarak karşımıza çıkabilir. Erken tanı konamamış olgularda, canlı aşılarla fatal ve yaygın enfeksiyon gelişim de ilk klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir.<sup>1,11</sup>

Akut solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), çocuklarda en sık görülen ve ortalama yılda 4-9 kez oluşan enfeksiyonlardır. Yaşamın ilk 10 yılında normal immün sistemi olan bir çocukta, yılda 6-8 üst solunum yolu enfeksiyonu, 2-3 yaşa kadar, yılda 6 otit media ve 2 gastroenterit atağı beklenebilir.<sup>4,19</sup> Bu sayılar, kardeş veya kreşteki çocuklarla temas mevcutsa daha da artar. İmmunolojik olarak normal çocukta solunum yolu enfeksiyonları genellikle hafiftir, yalnızca birkaç gün sürer, ayrıca çocuk enfeksiyonlar arasında tamamen düzeldir. Sıklığı artmış, süresi uzun, alışılmışın dışında enfeksiyöz ajanlarla oluşan enfeksiyonlar ve enfeksiyonun yerleşimi her zaman immün yetmezlik için dikkat çekicidir. Bu nedenle, enfeksiyonların özelliklerinin ve belirtilerin başlangıç yaşının değerlendirilmesi çok aydınlatıcıdır. Ancak ağır oportunistik bir enfeksiyon, BCG enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, herpes simpleks ensefaliti, menenjit, selülit ya da sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar durumunda ilk ya da tek enfeksiyonun bile immün yetmezlik düşündürdüğü de akılda tutulmalıdır.

<sup>19</sup> Enfeksiyonlar yanında, büyüme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme, ailede erken dönemde ölen kardeş ya da immün yetmezlik öyküsü de uyarıcı olmalıdır (Tablo 4).<sup>4</sup>

Bazı immün yetmezliklerde; IRAK-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4) eksikliği ve HSE (Herpes Simplex Ensefaliti)'nde olduğu gibi enfeksiyonlar erken dönemde ortaya çıkıp spontan olarak düzelebilir ve relaps olmayabilir.<sup>14,15</sup> Bu grup immün yetmezliklerde, adaptif immünite sekonder enfeksiyonlara karşı kompanzasyon sağlar ve immün yanıt yaşla birlikte düzelmeye gösterebilir. Hayatı tehdit eden bir enfeksiyon geçiren, anti enfeksiyöz tedaviye cevap veren ve daha sonra klinik olarak iyi seyreden çocuklarda henüz tanımlanmamış bir immün yetmezlik olabileceği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, COVID gibi immün yetmezliklerde de belirtilerin başlaması, erişkin döneme kadar uzayabilir.<sup>20</sup>

İmmün yetmezlik açısından, enfeksiyonlar değerlendirilirken, yapısal anatomik defektler ve immün sistemle ilgili olmayan nedenlerin dışlanması önemlidir. Eğer tek belirti, solunum yolu enfeksiyonu düşündürdüğü tekrarlayan semptomlar ise allerji de düşünülmelidir (Tablo 5).

**Tablo 4.** İmmün yetmezlik düşünülmesi gereken klinik tablolar

Bir yıl içinde 2 ve daha fazla pnömoni veya dökümanite edilmiş bakteriyel yumuşak doku enfeksiyonu ( sellülit, drene olan otitis media veya lenfadenit)
Bir yılda 8 den fazla ÜSYE
İki veya daha fazla sistemik veya ciddi bakteriyel enfeksiyon (sepsis, menenjit, osteomyelit)
Yineleyen derin doku veya organ apseleri
Bir yaşından sonra ağızda veya ciltte uzun süre devam eden mantar enfeksiyonları
Olağan dışı bölgelerde görülen enfeksiyonlar (KC, beyin apsesi)
Yaygın olmayan patojenlerle enfeksiyonlar ( Aspergillus, Serratia marcescens, Nocardia veya Burkholderia cepacia)
Yaygın görülen etkenlerle fakat olağan dışı şiddette enfeksiyonlar
Büyüme ve gelişme geriliği
Erken bebek ölümü, akraba evliliği, ailede primer immün yetmezlik öyküsü

**Tablo 5.** Enfeksiyona eğilim yaratan immün yetmezlik dışı nedenler

Atopi, astım
Kalabalık ev ortamı,
Kreşe ya da okula yeni başlama,
Kreş ya da okula giden kardeş varlığı,
Sigara dumanı ya da diğer iritanlara maruz kalma,
Anne sütü ile beslenememe,
Aspirasyon sendromları (gastroözofajial reflü, trakeoözofajial fistül)
KF, Alfa-1 antitripsin eksikliği
Anatomik defektler, özellikle osteomeatal kompleks obstrüksiyonu

### KLİNİK VE ÖYKÜYE GÖRE HANGİ TİP İMMÜN YETMEZLİKTEN ŞÜPHELENİLMELİDİR?

İmmün yetmezliklerin tipi hakkında öyküde en iyi ipucu bulguların başlama yaşıdır. Hümorāl immün yetmezlikler, anneden geçen antikorların koruması sebebiyle ortalama 6. aydan itibaren bulgu vermeye başlarken, hücrenel veya kombine immün yetmezliklerde çocuk genellikle ilk 3 ay içinde semptomatik olur. Sekonder immün yetmezlikler, altta yatan etmene bağlı olarak yaşamın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir.<sup>4, 10, 21</sup>

Büyüme geriliği ve malnutrisyon genellikle hücrenel immün yetmezliklere veya kombine immün yetmezliklere eşlik eder. B hücre, fagositer sistem, kompleman sistemi hastalıklarında, komplikasyon gelişmediyse gelişme geriliği pek beklenmez.<sup>1, 8</sup>

Enfeksiyon etkenleri de immün yetmezliklerin tipi konusunda önemli bilgiler sağlayabilir. B hücre, fagositer sistem, kompleman sistemi hastalıklarında hücre dışı mikroorganizmalar, T hücre ve fagositer sistem hastalıklarında hücre içi mikroorganizmalar, T hücre yetmezliklerinde viruslarla ağır, tekrarlayan kronik enfeksiyonlar problem yaratmaktadır. Yineleyen *Neisseria* enfeksiyonları geç kompleman bileşen eksikliklerine, gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar erken kompleman eksikliklerine işaret eder. Yineleyici sinopulmoner, enteroviral enfeksiyonlar ya da *Giardia* ile yineleyen enfestasyon hümorāl ya da kombine immün yetmezliklere işaret edebilir.<sup>2, 3, 21, 22</sup>

Öyküde, göbek kordonunun ikinci haftadan sonra düşmesi, yara iyileşmesinde gecikme durumlarında lökosit adezyon defektleri (LAD) akla gelmelidir.<sup>23, 24, 25</sup>

Geç iyileşen yaralar, derin dokularda apseler, katalaz pozitif mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar, periodontit ve oral kandidiazis birlikteğiğinde de fagositer sistem defektleri olabileceği düşünülmelidir.<sup>2, 26</sup>

Deri tutulumu da çok önemlidir. T hücre defektlerinde monilia enfeksiyonları, ağır kombine immün yetmezlikte ise yaygın dermatit dikkat çekicidir. Wiskott-Aldrich ve Hiper IgE sendromunda ağır egzema olabilir ve fagositer sistem defektlerinde fronkül ve abseler gelişir. İmmün sistem regülasyon bozukluğu olan Chediak Higashi sendromu, Griscelli sendromu ve Paid sendromu gibi immün yetmezliklerde ise tipik olarak parsiyel albinizm görülür.<sup>26</sup>

Kanamaya eğilim, Wiscott-Aldrich Sendromu, Hiper IgM ve Chediak Higashi Sendromunda karşımıza çıkarken lenfoid doku ve tonsil yokluğunda agammaglobulinemi düşünülmelidir. Lenfoid hiperplazi ve hepatosplenomegali durumlarında ise CVID ön tanılarının başında yer almalıdır. Bunlara ek olarak CVIDde ciddi doku hasarı olur ve bronşiektazi gelişebilir. İzole IgA eksikliğinde, otoimmün hastalıklar, allerjik hastalıklar, lenf düğümlerinde aşırı büyüme olabilir.<sup>2, 20, 22, 24, 26, 27</sup>

Ek anomaliler açısından, Di George sendromunda, düşük kulak, filtrum kısalığı, mandibular hipoplazi, hipertelorizm, bifid uvula, doğumsal kalp hastalığının olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca Di George Sendromunda en sık bulgu yenidoğan döneminde ilk 24 saat içinde standart tedaviye dirençli hipokalsemidir.<sup>8</sup>

İmmün yetmezlikli hastalar ve ailelerinde, otoimmün hematolojik hastalıklar ve neoplazi insidansında artış olduğu unutulmamalıdır.<sup>28, 29</sup>

### HANGİ TESTLER YAPILMALIDIR?

İmmün yetmezlik düşünülen çocuklarda öncelikle yapılması gereken testler; tam kan sayımı, periferik yayma ve sedimentasyondur.<sup>2, 8</sup> Tam kan sayımında ilk değerlendirilecek olan formül lökositidir. Yenidoğan döneminden itibaren aya ve yaşlara göre total lökosit sayısı ve formül lökosit değerlerinin normalleri kontrol edilmelidir.<sup>8</sup> Örneğin, 1 yaş altı lenfosit alt sınırı 3000/mm<sup>3</sup> iken, 1 yaş üstünde alt

sınır 1500/mm<sup>3</sup> tür.<sup>8</sup> Bu basit ve çoğu yerde yapılabilen tetkiklerin dikkatli değerlendirilmeleri ile hem olası immün yetmezliklerin erken dönemde tanınması hem de hastalara gereksiz tetkik yapılmaması sağlanmış olur.

Süt çocukluğu döneminde süregelen lenfopeni saptanması T hücre yetmezliğini düşündürür; normal ya da yüksek değerler ise primer immün yetmezlik olasılığını tam olarak dışlamasa da hücrel immün yetmezlikten uzaklaştırır.<sup>4, 8, 11, 19</sup> Nötrofil sayısı da fagositer sistemle ilgili bilgi verebilir. Normal nötrofil sayısı, konjenital ve akkiz nötropenilerin dışlanmasını sağlar.<sup>8, 11, 19</sup> LAD, enfeksiyon olmadığı dönemler de dahil olmak üzere inatçı nötrofil yüksekliği ile seyrettiğinden nötrofil değerleri normal saptandığında LAD de ekarte edilmiş olur.<sup>2, 4, 8, 26</sup> Nötropeni varsa siklik olup olmadığını saptamak üzere 6 hafta süre ile haftada iki kez nötrofil sayımı yapmak gerekebilir.<sup>8</sup> Normal trombosit sayısı ve volümü Wiskott Aldrich sendromunu ekarte ettirir.<sup>2, 8</sup>

Periferik yaymada, aspleni durumunda Howell-Jolly cisimcikleri, fagosit fonksiyon bozukluklarının da ise dev granül görülebilir.<sup>8</sup>

İkinci aşamada serum Ig düzeylerinin değerlendirilmesi gelir.<sup>8</sup> Ig düzeyleri B hücre yetmezliklerinin çoğunda tanı koydurucudur. Lökosit değerlerinde olduğu gibi total serum IgG, IgM, ve IgA düzeyleri de yaşa göre sağlıklı kontrol düzeyleri ile karşılaştırılmalıdır. Hastada IgA, IgG, IgM düşüğe X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA), CVID, IgA eksikliği, IgG subgroup eksikliği veya protein sentezinde sorun olan veya kaybettiren sistemik bir hastalık (siroz, nefrotik sendrom, malnutrisyon) düşünülmelidir.<sup>2, 8, 18, 20, 23, 24</sup> Kronik enfeksiyonlarda veya otoimmün hastalıklarda ise Ig düzeyleri yüksek olarak saptanır.<sup>1, 3, 29</sup> IgE yüksekliği, Job Sendromu, graft rejeksiyonu, alerjik hastalıklar, parazitik enfeksiyonlar, P. Carini enfeksiyonu, bazı maligniteler veya fagositer sistem hastalıklarında saptanır.<sup>8, 18</sup> Ig düzeyleri normalin altında ise veya serum Ig'leri normal ve klinik olarak antikor yapım bozukluğu düşünülüyor ise, izohemaglutinin titresi bakılmalı, hem protein hem polisakkarit antijenlere (Tetanoz, difteri, H.influenza, S.pnömonia aşı cevabı) karşı spesifik antikor yanıtı değerlendirilmelidir.<sup>8</sup> Ig düzeylerinde belirgin düşüklük saptandığında B hücre sayısının yanında T hücre yetmezliği olup olmadığını değerlendirmek amacıyla T ve B hücre sayıla-

rının ve fonksiyonlarının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.<sup>8, 18, 19</sup>

Hücre dışı mikroorganizmalarla ve fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyonu olan hastalarda T hücrelerinin de değerlendirilmesi gerekir, total T hücreleri, CD4, CD8, CD4/CD8 çalışılmalıdır.<sup>1, 2, 4, 8, 18</sup>

Kopleman eksikliklerinde, başta Neisseria (özellikle C5-9 eksikliğinde) olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar ve pyojenik mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Erken kompleman eksikliklerinde lupus benzeri tablo ile de karşılaşılabilir. CH50, komplemanın total hemolitik aktivitesi, C1-C9 kompleman komponentlerinin birisinde defekt bulunup bulunmadığı hakkında bilgi verir.<sup>2, 19</sup>

Fagositer sistem defekti düşünülen hastalarda, nötrofil sayısı dışında Nitroblue Tetrazolium testi (NBT), dihidrorodamin testi (DHR) yapılmalıdır.<sup>8, 21</sup>

Lökosit adhezyon defektleri ve Chediak Higashi Sendromu açısından kemotaksi incelemeleri, CD11/CD18, L-selektin çalışılabilir.<sup>4, 8, 18, 19, 21, 26</sup>

İki yönlü akciğer grafisi, enfeksiyonun bölgesi, kardiyak konfigürasyon ve timik gölgenin görüntülenmesi açısından değerlidir.<sup>8</sup>

Enfeksiyon etkenin belirlenmesi için serolojik ve mikrobiyolojik testler yapılmalı, kliniğine göre kistik fibrozisin ayırılması için ter testi ve immotil silia sendromunu ekarte etmek için de nazal biyopsi yapılabilir.<sup>8</sup>

Yeni tanımlanmış immün yetmezliklerde; fenotipler iyi bilinmemekte, rutin immünolojik test sonuçları genellikle normal bulunmaktadır.<sup>13, 29, 30</sup> Eğer test sonuçları normal ancak hastada enfeksiyonlar devam ediyor ve enfeksiyona eğilim yaratan durumlar (astım, kistik fibrozis, siliyer disgenezi, gastroözefagial reflü hastalığı) ekarte edilmiş ise klasik immünolojik araştırmalar ile saptanamayan yeni tanımlanmış spesifik immün yetmezlikler yönünden spesifik testler (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD) için hücre yüzeyinde IL-12Rb1, IFN $\gamma$ R1 ekspresyonunun flow sitometrik yöntemle değerlendirilmesi) yapılmalıdır.<sup>13</sup> Özellikle bir veya bir grup organizmaya yatkınlıkla giden yeni immün yetmezliklerle ilgili elde edilen bilgiler nadir görülen hastalıklar olarak bilinen primer immün yetmezliklerin aslında nadir hastalıklar olmadığına işaret etmektedir.

Mutasyonu belirlenmiş olan primer immün yetmezlik hastalıklarının prenatal tanısı, fetal kan örneği ya da koryon villüs biyopsisi alınarak yapılmaktadır. Ancak bu hastalıkların çoğunda henüz altta yatan defektler bilinmemektedir. Her bir ağır enfeksiyonun primer immün yetmezlikleri belirleyen potansiyel bir fenotip olabileceği unutulmamalıdır.<sup>31</sup>

## SONUÇ

Primer immün yetmezlikler genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, uzun dönemde yaşam kalitesinin artırılmasını, genetik danışma ya da prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Primer immün yetmezlik hastalıklarının ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hastaların erken dönemde tanı almasını böylece de erken tedavi ya da koruyucu önlemlere ulaşımını sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:776–94.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:1–63.
- Fischer A. Immunodeficiency diseases. an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001;357:1863–69.
- Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997;278:1835-41.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: S182–94.
- Tangsinmankong N, Bahna SL and Good RA. Immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:362–70.
- A.Farhoudi, A. Aghamohammadi, M. Moin and at all. Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's Medical Center in Iran. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:177–82.
- Behrman R, Kliegman R, Jenson H. The Immunologic System and Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia. Elsevier. 2004.p 681–742.
- Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S297–305.
- Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:25–30.
- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20:477–85.
- Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keles S, Reisli İ. Primer İmmün Yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Asthma Allergy Immunology* 2008;6:127–34.
- Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol* 2006;18: 347–61.
- Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L et al. Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7: 495–505.
- Ku CL, Picard C, Erdös M et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* 2007;44:16–23.
- Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, et al: Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 1984;74:615–38.
- Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, et al (eds). Development of the Fetal and Neonatal Immune System. *Clinical Immunology: Principles and Practice.* 3th ed. Philadelphia. Elsevier. 2008. p493–503
- Stiehm RE, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins on health and disease: A survey. *Pediatrics* 1966;37:715–27.
- Campi Catherine. Primary Immunodeficiency Disorders in Children: Prompt Diagnosis Can Lead to Lifesaving Treatment. *J Pediatr Health Care* 2002;16:16–21.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34–48.
- Segal BH, Holland SM. Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47:1311–38
- Misbah SA, Spickett GA, Ryba PC, et al. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 1992;12:266–70.
- Bruton O. A Gammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9:722–28.
- Hashimoto S, Tsukada S, Matsushita M, et al. Identification of the derived proteins in 35 X-linked agammaglobulinemia families: A nationwide study of Btk deficiency in Japan. *Blood* 1996; 88:561–73.
- Howie PW, Forsyth Js, Ogston SA, et al. Protective effect of breastfeeding against infection. *BMJ* 1990; 300:11-16.
- Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 571–81
- Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-Ig M syndrome. *J Pediatr* 1997;131: 47–54.
- Sandoval C, Swift M. Hodgkin disease in ataxia telangiectasia patients with poor outcomes. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 162–66.
- Maródi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* 2007;7:851–61.
- Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO J* 2007;26: 915–22.
- Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science* 2007;317:617–19.