

Çocuklarda İmmün Yetmezliklere Yaklaşım

Murat SÜTÇÜ*, Ayper SOMER*

Çocuklarda İmmün Yetmezliklere Yaklaşım

Primer immün yetmezlikler fırsatçı enfeksiyonlar, malignite ve otoimmüniteye eğilim yaratan genetik geçişli hastalıklardır. Bu hastalıkların çoğu otozomal resesif geçişli olup, akraba evliliğinin sık olduğu bölgelerde daha fazla görülmektedir. Çoğu immün yetmezlikler sürecin başlangıcından itibaren dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile tanı konulabilir. Akılcı laboratuvar incelemeleri ayırıcı tanıda yardımcı bilgiler sağlar. Primer immün yetmezliklerde ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, prognoz ve aileye zamanında genetik danışma verilebilmesi için önemlidir. Aile öyküsünün ve klinik özelliklerin iyi değerlendirilmesi hastalığın erken tanısı için çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: İmmün yetmezlik, enfeksiyon, çocuk

Çocuk Dergisi 2014; 14(2):62-65

Approaches to Diagnosis of Immunodeficiency Diseases in Children

Primary immunodeficiency disorders (PIDs) are inherited diseases of the immune system resulting in increased susceptibility to unusual infections and predisposition to autoimmunity and malignancies. Most PIDs are inherited in an autosomal recessive pattern; therefore, they are more common in areas with high rates of consanguineous marriages. Most immunodeficiency disorders can be diagnosed readily by employing a methodical process starting with careful analysis of the child's presenting history and physical examination. Rational laboratory examinations provides ancillary information for differential diagnosis. Early identification of PIDs before emergence of serious infections is important for prognosis, and providing timely genetic counselling to the family. Proper evaluation of family history and clinical presentation of the patient are extremely important for the early diagnosis of this disorder.

Keywords: Immune deficiency, infection, child

J Child 2014; 14(2):62-65

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları, primer ya da doğumsal immün yetmezlik sonucunda gelişen kronik ve/veya yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden hastalıklar grubudur. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı 1/10000 ile 1/100000 arasında değişmekte olup, akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde özellikle otozomal resesif geçiş gösteren tiplerinin daha sık görülmesi beklenmektedir⁽¹⁾.

Sekonder immün yetersizlik, konağın savunma sisteminin başka bir hastalık sonucu bozulmasıdır. Herediter, metabolik, hematolojik ya da enfeksiyöz bir hastalığa bağlı olarak gelişebilmekte ve primer immün yetmezliklere nazaran daha fazla görülmektedir. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), malignite, immünsüpresif ilaç kullanımı, edinsel hipogamaglobulinemi (malabsorpsiyon, nefrotiksendrom v.b.)

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Murat Sütçü, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Fatih / İstanbul
e-posta: sutcu13@yahoo.com

radyasyon ve splenektomi en sık sekonder immün yetmezliğe yol açan nedenlerdir⁽²⁾.

İmmün sistem humoral, hücrel, fagositer ve kompleman sisteminden olmak üzere 4 ana bölüme ayrılır. PİY'lerin ise %50-60'ını humoral immün sistem bozuklukları, %10-15'ini hücrel immün sistem defektleri, %15-29'unu kombine immün yetmezlikleri, %10-15'i fagositer sistem bozuklukları ve %1-3'ü kompleman sistem eksiklikleri oluşturur^(1,3).

PİY'lerin tanısı oldukça zordur. Çünkü bu hastalıklar ender görülmekle birlikte, perinatal ve yenidoğanda tarama testleri ile belirlenme olasılığı günümüz şartlarında yoktur. Ayrıca immün yetmezliklerde enfeksiyonlara artmış duyarlılık ve sık hastalanma ön plandadır. Bundan dolayı enfeksiyon tedavisinde kullanılan antibiyotikler bu hastalıkların klasik bulgularını maskeleyebilmektedir. Özgül bir immün yetmezliği düşündürülen bulgu ve belirtilerin varlığında bağışıklık sisteminin değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca, yineleyen, ağır ve tedaviye iyi yanıt vermeyen ya da komplikasyonların ortaya çıktığı veya fırsatçı enfeksiyon

öyküsü olan hastalar immün yetmezlik yönünden iyi irdelenmelidir. Burada önemli bir noktada canlı aşılar sonrasında özellikle BCG aşısından sonra fatal ve yaygın enfeksiyon gelişimidir ^(4,5).

Hastanın anamnezinde semptom ve enfeksiyonların sorgulaması son derece önemlidir. Semptomların başlama yaşı, lokalizasyonu, süresi, sıklığı, yan etkileri, antibiyotik kullanımı, tedaviye yanıt ve acil tedavi gereksinimi yanında yuvaya devam, sigaraya maruz kalma gibi çevresel faktörler sorgulanmalıdır. Çünkü sık enfeksiyon geçiren çocukların büyük kısmında belirlenebilen bir immün yetmezlik yoktur. Bu dönemde enfeksiyonların sık görülmesinin en önemli nedeni daha önce karşılaşmamış olduğu enfeksiyöz etkenlerle ilk kez karşılaşması ve bundan dolayı bağışıklık sisteminin henüz tam olgunlaşmamış olmasıdır. Bunun yanında ailede düşük, ölü doğum ve ölen çocuk öyküsü primer immün yetmezlikler özellikle kombine immün yetmezlik (KİY) açısından yol göstericidir ^(6,7) (Tablo 1).

Tablo 1. Çocuklarda bağışıklık sisteminin değerlendirilmesi gereken durumlar ⁽¹⁴⁾.

- Sepsis, menenjit gibi sistemik enfeksiyonların 1 veya daha fazla geçirilmesi
- Selülit, drenaj gerektiren otitis medya ve lenfadenopati veya pnömoni gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonların yılda 2 veya daha fazla geçirilmesi
- Hayati önem taşıyan organlarda ciddi enfeksiyon varlığı (karaciğer, beyin apsesi)
- Ender ve fırsatçı patojenlerin enfeksiyon etkeni olması (*Aspergillus*, *Serratia*, *Burkholderia* gibi)
- Sık rastlanılan çocukluk çağı enfeksiyonların beklenenden ağır seyretmesi

Enfeksiyon etkeninin tipi immün sistem bileşenlerinin hangisinin tutulmuş olabileceği hakkında bilgi verir. B hücre ve kompleman sistemi hastalıklarında hücre dışı mikroorganizmalar, T hücre ve fagositer sistem hastalıklarında hücre içi mikroorganizmalar, T hücre yetmezliklerinde virüsler ağır, yineleyen kronik enfeksiyonlara neden olur ⁽⁶⁻⁸⁾.

Yineleyen ve sürekli ateş varlığının yanı sıra büyüme ve gelişme geriliğinin olması immün yetmezlik açısından önemli bir birlikteliktir. Farinks muayenesinde, tonsillerin küçük ve submandibuler lenfadenopatinin olmaması immün yetersizlik açısından basit ancak önemli bir ipucudur. Raş, sebore, piyodermi,

nekrotik apseler, alopesi, egzema, telenjektazi gibi deri bulguları da önemli klinik bulgulardandır. Hepatosplenomegali ve diğer organlardaki patolojik belirtiler de dikkatle incelenmelidir ^(6,8).

T hücre yetersizliği olan çocuklarda enfeksiyonlar çok erken dönemde yani doğumdan itibaren başlar ve hücre içi sistemik viral enfeksiyonlar, BCG'itis, mikobakteri enfeksiyonları, büyüme gelişme geriliği ve kandidiasis daha sıktır. Transplasental olarak anneden geçen IgG nedeniyle humoral immün yetmezlikler ilk aylarda bulgu vermez. Humoral immün yetersizliği olan vakalarda streptokok, stafilokok ve haemophilus gibi piyojenik etkenlere bağlı enfeksiyonlar, tek bir odakta kalmayıp genellikle birden fazla organ veya aynı organda birkaç bölge tutulabilir. Otit, sinüzit, bronşit, pnömoni, septisemi gibi yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar görülür. Fagosit sisteminde bozukluğu olan çocuklarda süt çocuğu ve erken çocukluk döneminde lenfadenit, deri, karaciğer, akciğerde apseler, selülit, fronkül gibi deri enfeksiyonları sık saptanır. Kompleman bileşenlerinin özellikle geç komponentlerinin eksikliklerinde *Neisseria* türleri ile yineleyen enfeksiyonlar dikkat çekicidir. Streptokok ve haemophilus gibi piyojenik etkenler ile de sistemik enfeksiyonlar gelişebilir ^(8,9).

Tablo 2. İmmün yetmezliklerde görülen klinik bulgular ⁽¹³⁾.

- Ağır bakteriyel enfeksiyonlar
- Ağır viral enfeksiyonlar (herpes, varisella)
- Artralji, Artrit
- Ateş; yineleyen veya sürekli
- Aşılarla ağır reaksiyonlar
- Bronşiektazi
- Büyüme gelişme geriliği
- Deri bulguları; sebore, piyodermi, nekrotik apse, alopesi, egzema, telenjektazi
- Diyare, malabsorbsiyon, kilo kaybı
- Göbek kordonunun geç düşmesi
- Hematolojik anomaliler; aplastik anemi, hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni
- Lenf nodu ve tonsillerin olmayışı ya da beklenenden küçük oluşu
- Lenfadenopati
- Kıkırdak-saç hipoplazisi
- Kısa ekstremiteli cücelik
- Kronik stomatit, peritonit
- Kronik ensefalit
- Otoimmün hastalık bulguları
- Rekürren enfeksiyonlar (bronşit, pnömoni, menenjit)
- Persistan sinüzit veya mastoidit
- Yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonları
- Yineleyen mantar enfeksiyonları (oral kandidiyasiz)

Yenidoğan döneminde ciddi kombine immün yetmezlik, Omenn sendromu, lökosit adezyon defekti, 22q11 delesyon sendromu görülebilir. Göbek kordonunun geç düşmesi, kötü yara iyileşmesi ve omfalit lökosit adezyon defektini; kardiyak defekt, facial dismorfizm ve hipokalsemi 22q11 delesyon sendromunu akla getirir. Ayrıca dismorfik ekstremiteler, spondiloepefiziel displazi kartilaj-saç hipoplazisinde; egzema hiperimmünglobulin E sendromunda; peteşi, kronik kulak akıntısı, kolay kanama Wiskott-Aldrich sendromunda; gözde telenjiektazi Ataksi-telenjiektazide, lenfoid dokunun yokluğu X-bağlı agammaglobulinemide, CD40L eksikliği, CD40 eksikliği, ciddi kombine immün yetmezlikte; lenfoid doku hipertrofisi ise yaygın değişken immün yetmezlikte saptanabilir ⁽¹⁰⁾ (Tablo 2).

İmmün yetersizliklerde ilk yapılacak incelemeler tam kan sayımı ve immünglobulinlerdir. Tam kan sayımı ile lökosit sayısı ile formülü (lenfosit, nötrofil ve eosinofil), eritrosit ve trombosit sayısı değerlendirilir. Lenfopeni, kombine immün yetmezlik; lökositoz, lökosit adezyon defekti (LAD); trombositopeni, Wiskott-Aldrich sendromu ve hiper-IgM sendromu; nötropeni, bazı kombine immün yetmezlikler, X'e bağlı agammaglobulinemi ve doğumsal nötropeniler; eozinofili hiper-IgE sendromu açısından ipucu olabilir. Periferik kan yaymasında Howell-Jolly cisimciklerinin görülmesi dalak işlev bozukluğunu ya da aspleniye işaret eder ⁽¹¹⁾.

Azalmış globulin fraksiyonu, hipogammaglobulinemi, kompleman eksiklikleri, malnütrisyon ya da protein kaybına bağlı olabilir. Globulin düzeyi yüksekliği ise HIV, bazı otoimmün hastalıklar, hepatit, miyelom ya da kronik enfeksiyonlara eşlik eder. İmmünglobulin düzeyleri humoral ve kombine immün yetmezliklerde değişik derecelerde düşük olabilirken, normal immünglobulin düzeyleri antikor yapım bozukluğunu dışlamaz. İmmünglobulin düzeyleri belirgin düşük ise veya antikor yapım eksikliği mevcutsa B hücre sayısını ve birlikte T hücre yetmezliği olup olmadığını değerlendirmek için T, B hücre sayılarının değerlendirilmesi gerekir. Difteri, boğmaca, tetanos ve H. influenza'ya karşı polisakkarit antijenlere karşı antikor ölçümü yapılarak B hücre fonksiyonları değerlendirilebilir. İzohemaglutininler eritrositlerde A ve B grubu antijenler karşı oluşan antikorları göstererek değerlendirmede kullanılan bir diğer testlerdendir ^(2,11).

Hücresele immün yetmezliğin değerlendirilmesinde; mitojen/antijenlerle (kandida deri testleri) proliferatif yanıtın değerlendirilmesi, T hücre alt gruplarının (kullanılan CD3+; T lenfosit, CD3+/CD4+; yardımcı T lenfosit, CD3+/CD8+; sitotoksik T lenfosit, CD3+/HLA-DR+; aktive T lenfosit) detaylı olarak araştırılması, NK hücre sitotoksitesi, sitokin üretimi, kimerizm analizi, mutasyon analizi kullanılmaktadır ^(11,13).

Hemolitik kompleman testi (CH50) klasik kompleman bileşenlerinin fonksiyonunu göstermektedir. Nitroblue Tetrazolium testi, kronik granümatöz hastalık şüphesinde birinci basamak test olarak kullanılmaktadır. Radyolojik incelemeler ile timik gölgenin ya da adenoidal lenfoid dokunun görüntülenmesi, kronik akciğer enfeksiyonlarına ait bronşiektazi gibi bulguların gösterilmesi amaçlanır. Yineleyen akciğer enfeksiyonları humoral immün yetmezlikler özellikle sık değişken immün yetmezlikte ön plandadır ⁽¹³⁾.

Sonuç olarak, primer immün yetmezlikler erken çocukluk döneminde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Bu hastalarda erken tanı son derece önemli olup, kemik iliği transplantasyonu ile tam küratif tedavi olanağı sağlar. Bu hastalarda ayırıcı tanıda primer immün yetmezlik yer almalı ve ileri tetkikler açısından bir immünoloji merkezine yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.053>
2. **Cantoni N, Recher M.** Primary and secondary immunodeficiencies. *Ther Umsch* 2014;71:31-43. <http://dx.doi.org/10.1024/0040-5930/a000479>
3. **Tosi FM.** Normal and Impaired Immunologic Responses to Infection. In Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th Edition, Philadelphia, Saunders. 2014: 55-106.
4. **De Vries E.** Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies Patient-center screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-Immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006: 204-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03138.x>
5. **Norouzi S, Aghamohammadi A, Mamishi S, Rosenzweig SD, Rezaei N.** Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases. *J Infect* 2012;64:543-54.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.03.012>
6. **Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al.** Practice parameter for the of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:1-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61142-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61142-8)
 7. **De Vries E.** Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies Patient-center screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-Immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006: 204-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03138.x>
 8. **Buckley HR.** Evaluation of suspected immunodeficiency. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 867-73.
 9. **Notarangelo LD.** Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:182-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
 10. **Casanova JL, Abel L.** Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science* 2007;317:617-9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1142963>
 11. **Notarangelo LD.** Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:182-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
 12. **Oliveira JB, Fleisher TA.** Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:297-305. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.043>
 13. **Turvey SE, Bonilla FA, Junker AK.** Primary immunodeficiency diseases: a practical guide for clinicians. *Postgrad Med J* 2009;85:660-6. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2009.080630>
 14. **Arkwright PD, Gennery AR.** Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:7-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06206.x>