

Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelyen Duyarlılık

Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases

Öz

Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyen duyarlılık (MSMD, OMIM 209950), zayıf virulanslı non-tüberküloz mikobakterilere (NTM) ve atenüe *Mycobacterium bovis* içeren Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısına duyarlılık gösteren ancak diğer mikroorganizmalara normal immün yanıt veren, rutin immün yetersizlik taramasında hematolojik ve immünolojik incelemeleri normal bulunan ‘immün sistemin doğuştan kusuru’dur. Hastaların klinik belirtileri NTM enfeksiyonu veya BCG aşısı yayılımı veya her ikisinin birlikteliğine göre değişir. Lokal veya yaygın lenfadenopatiler, deri belirtileri, akciğer tutulumu, osteomyelit, hepatosplenomegali sık görülen klinik bulgulardır. MSMD hastalarında 15 farklı gende (IFNGR1, IFNGR2, STAT1 LOF, JAK1, IRF8, SPPL2A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, ISG15, TYK2, RORC, CYBB ve NEMO) mutasyon tanımlanmıştır. Kalıtım şekline, mutant proteinin üretim düzeyine ve yol açtığı biyokimyasal anormalliğe bağlı olarak 30 farklı genetik hastalık tanımlanmıştır. Genetik mutasyonların bir kısmında konak IFN- γ üretemez iken, diğer bir kısmında sitokine immün yanıt bozulmaktadır. Bu hastalar *Salmonella* gibi makrofaj içine giren birkaç bakteriye ve bazı virüslere de duyarlıdırlar. Dünya üzerinde yaklaşık 1/50 000 kişide MSMD olduğu tahmin edilmektedir.

Abstract

Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD, OMIM 209950) is an inborn error of the immune system, characterized by susceptibility to weakly virulent non-mycobacteria (NTM) and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccines containing attenuated *Mycobacterium bovis*, with normal immune response to other microorganisms and normal immunological and hematological findings in routine screening tests for primary immunodeficiency. Clinical features of affected patients differ according to either NTM infection or disseminated BCG vaccine or both. The most striking clinical manifestation of MSMD are local or disseminated lymphadenopathies, skin lesions, lung involvement, osteomyelitis and hepatosplenomegaly. Fifteen gene mutations have been identified as leading cause of MSMD disorders (IFNGR1, IFNGR2,

Dr. Serdar NEPESOV¹,

Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU²

¹ Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

² İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Klinik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı
Emekli öğretim üyesi

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı
İSTANBUL

Tel/phone: 444 70 44

mail: camciy@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Primer immün yetersizlik, Mikobakteriyel duyarlılık, BCG-osis, MSMD genleri

Keywords:

Primer immün yetersizlik, Mikobakteriyel duyarlılık, BCG-osis, MSMD genleri

Geliş Tarihi - Received

12/04/2020

Kabul Tarihi - Accepted

07/05/2020

STAT1 LOF, JAK1, IRF8, SPPL2A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, ISG15, TYK2, RORC, CYBB and NEMO). Thirty different genetic disorders have been described due to mode of inheritance, impairment of mutant protein production level or leading biochemical abnormality. While some patients with MSMD can not produce IFN- γ , the others have impaired immune response against cytokine. These patients have selective predisposition to a few intracellular bacteria and viruses such as *salmonella*. MSMD genotypes are considered to be approximately 1/50 000 worldwide.

Giriş

Primer immün yetersizlik (PİY) hastaları, nadir görülen oportunistik mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlara (*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi) genetik yatkınlık olabileceği gibi daha sık görülen bazı enfeksiyon etkenlerine de (invazif pnömokok hastalığı) genetik duyarlılık olabileceğinin canlı kanıtlarıdır. Bazı PİY hastası çocuklar, Mendelyen veya monogenik enfeksiyonları taklit eden, tek bir etkenin neden olduğu ağır enfeksiyondan hayatını kaybetmektedirler (1-8).

Aşı sonrasında yaygın ağır BCG enfeksiyonu ilk kez Mimouni (5) tarafından 1951 yılında, Türkiye’den de yaygın BCG enfeksiyonundan ölen bir olgu 1973’de bildirilmiştir (6). Casanova ve ark.’ları (4), 1995 yılından itibaren ‘idiyopatik yaygın BCG enfeksiyonunu (BCG-osis) olan olguları hematoloji ve immünolojik incelemeye aldılar ve ilk gen mutasyonu 1996’da belirlendi (7,8). 1996 yılından itibaren IFN- γ ’nın denetimi altındaki bağışıklık yanıtı kodlayan birçok gende saptanan mutasyonların ağır mikobakteriyel hastalıkların gelişiminden sorumlu olduğu gösterildi (Şekil 1). Hastalıklar genellikle AR, AD veya XR ailesel kalıtım göstermekte olduğundan ‘Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyen duyarlılık’ (MSMD, OMIM 209950) olarak belirlendi (9-14). Genetik mutasyonların bir kısmında konak IFN- γ üretmez iken, diğer bir kısmında sitokine immün yanıt bozulmaktadır (15). Bu hastalar *Salmonella* gibi makrofaj içine giren birkaç bakteriye de ve bazı viral enfeksiyonlara duyarlı bulunmuşlardır (16-20).

Tanım

Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyen duyarlılık (MSMD, OMIM 209950), zayıf virulanslı non-tüberküloz mikobakterilere (NTM), atenüe *Mycobacterium bovis* içeren Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısı ve çevresel mikobakterilere (EM) duyarlılık gösteren ancak di-

ğer mikroorganizmalara normal immün yanıt veren, rutin immün yetersizlik taramasında hematolojik ve immünolojik incelemeleri normal bulunan ‘immün sistemin doğuştan kusuru’dur (1-15).

Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyen duyarlılık hastalıkları, 2019 yılında 10 başlık altında sınıflandırılan ‘İmmün sistemin doğuştan kusurları’ kapsamında ‘İntrinsik ve doğal immün sistem yetersizlikleri’ grubunda yer almaktadır (21).

Mikobakteriyel hastalıklar, lokal enfeksiyondan yaygın enfeksiyona, akut olandan kronik enfeksiyona ve olgunlaşmamış granülomdan olgunlaşmış granüloma kadar değişen, çok değişken bulgular görülebilir. Hastaların klinik belirtileri NTM enfeksiyonu veya BCG aşısı yayılımı veya her ikisinin birlikteliğine göre değişir. Lokal veya yaygın lenfadenopatiler, deri belirtileri, akciğer tutulumu, osteomyelit, hepatosplenomegali sık görülen klinik bulgulardır (1-3,11,14). MSMD tanımı ile mikobakteriyel enfeksiyonları yatkınlık işaret edilse de birkaç klinik fenotipte mikobakterilerin yanı sıra bazı bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Dünya üzerinde yaklaşık 1/50,000 kişide MSMD olduğu tahmin edilmektedir (14). MSMD hastalarında 15 farklı gende (IFNGR1, IFNGR2, STAT1 LOF, JAK1, IRF8, SPPL2A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, ISG15, TYK2, RORC, CYBB ve NEMO) mutasyon tanımlanmıştır (1,2). Kalıtım şekline, mutant proteinin üretim düzeyine ve yol açtığı biyokimyasal anormalliğe bağlı olarak 30 farklı genetik hastalık tanımlanmıştır (1,2). Bu hastalıkların ortak niteliği, IFN- γ sitokin veya reseptörüne bağlı gelişen bozukluklardır (Tablo1).

Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelyen Duyarlılık Hastalıkları

Ağır fenotip: Komplet resesif IFN- γ Reseptör 1 eksikliği (IFN- γ R1)

IFNGR1 geninde mutasyona bağlı olarak IFN- γ reseptörün tam eksikliğidir. IFN- γ ’ya karşı hücresel yanıt oluşturamaz ve enfeksiyon sonrası yüksek seviyede IFN- γ salınımı ile karakterizedir (1,2). Bu hastalarda BCG’ye bağlı veya non-tüberküloz mikobakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlar görülür (1,2,11). Süt çocuğu veya erken çocukluk döneminde ciddi, yaygın mikobakteri enfeksiyonları görüldüğünde IFN- γ R1 eksikliği akla gelmelidir. Bu hastalarda *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *Varisella zoster virus*, sitomegalovirus (CMV), parainfluenza ve respiratuar sinsisyal virus (RSV) ciddi enfeksiyonlara neden olan diğer hücre içi patojenleridir (11-19). Kısmi (parsiyel) domi-

Tablo 1. Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyen duyarlılık (MSMD) yaratan gen mutasyonları ve nitelikleri

Hastalık	Nitelikleri	Gen	Tedavi
IFN- Reseptör 1 eksikliği AR/AD	Mikobakteri ve <i>Salmonella</i> enfeksiyonlarına duyarlılık Makrofajlar ve Lenfositler etkilenir, interferon-gama bağlanması ve uyarı iletimi bozulur	IFNGR1	Anti-tüberküloz ilaçlar, IFN- tedavisi Tam eksikliği olanlarda IFN- yetersiz KİT yapılmalı
IFN- Reseptör 2 eksikliği AR	Mikobakteri ve <i>Salmonella</i> enfeksiyonlarına duyarlılık Lenfositler ve NK hücreleri etkilenir, interferon-gama uyarı iletimi bozulur	IFNGR2	Anti-tüberküloz ilaçlar
IL-12 ve IL-23 reseptör 1 zincir eksikliği AR	Mikobakteri ve <i>Salmonella</i> enfeksiyonlarına duyarlılık, lenfositler ve NK hücreleri etkilenir, interferon-gama salınımı bozulur	IL-12R 1 zincir	Anti-tüberküloz ilaçlar, IFN- tedavisi
STAT1 eksikliği (GOF) AD	Mikobakteri ve <i>Salmonella</i> enfeksiyonlarına duyarlılık Makrofajlar ve lenfositler etkilenir, interferon-gama uyarı iletimi bozulur	STAT1	Anti-tüberküloz ilaçlar
Makrofaj gp91 phox eksikliği, X'e bağlı	Mikobakteri enfeksiyonlarına duyarlılık Makrofajlarda oksidatif patlaması yetersiz	CYBB	Anti-tüberküloz ilaçlar, IFN- tedavisi
IRF8 eksikliği AD/AR	Atipik mikobakteri enfeksiyonlarına duyarlılık, CD1c+ MDC alt gruba farklılaşma bozulur	CD1c+ MDC	Anti-tüberküloz ilaçlar
Tyk2 eksikliği AR	Hücre içi bakterilere duyarlılık (mikobakteri, <i>Salmonella</i>), viruslar, Artmış IgE Birçok uyarı iletiminde bozukluk	TYK2	
ISG15 eksikliği AR	Mikobakterilere duyarlılık (BCG), beyinde kalsifikasyon, IFN- yapımı bozuk	ISG15	Anti-tüberküloz ilaçlar
RORc eksikliği AR	Mikobakteri ve kandida enfeksiyonlarına duyarlılık, ROR T proteinin işlevi bozuk, IFN üretimi eksik, IL-17A/F-üreten T hücreleri yok	RORC	Anti-tüberküloz ve mantar ilaçları
JAK1 (LOF) AR	Mikobakteri ve viral enfeksiyonlarına duyarlılık, üreter karsinoma IFN- yapımı bozuk	JAK1	Anti-tüberküloz ilaçlar

nant hastalık tutulumu ile kıyaslandığında non-mikobakteriyel enfeksiyonların görülme yaşı tam eksikliği olanlarda daha erken olup enfeksiyon atakları, daha sık ve daha ağır seyirlidir. BCG'ye immün yanıt sonucu, lenf düğümünün histopatolojik kesitinde tipik tüberküloid granüloma oluşmaması tanıyı destekler (6,9). Tüberküloid granülomada histopatolojik olarak, granüloma olgun, etrafı iyi sınırlanmış, basil sayısı az, epitelooid veya dev multinükleer hücreler (Langhans hücreleri) bulunur. Biyopside lepramatöz benzeri granüloma gözlenir ise IFN- γ ilişkili immün yetersizlik düşünülmelidir. Lepramatöz benzeri granüloma tanımı, granülom olgunlaşmamış, etrafını sınırlandıramamış, basil sayısı çok fazla, epitelooid veya dev multinükleer hücreler (Langhans) bulunmaz ise kullanılmaktadır. Bu histopatolojik görünüm hastalığın fatal seyirli olabileceğini de işaret etmektedir. Mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde en az 4'lü antitüberküloz ilaç uzun süreli kullanılmalıdır. IFN- γ tedavisine yanıt, IFN- γ 'nın etki edeceği bir re-

septör bulunmadığı için önerilmez (1,2,22). Kesin tedavisi kemik iliği transplantasyonudur (1,11,19-20).

Komplet resesif IFN- γ Reseptör 2 eksikliği (IFN- γ R2)

Hücre yüzeyinde IFN- γ R1 bulunur iken, IFN- γ R2 geninde delesyon sonucu hücre yüzeyinde IFN- γ R2 bulunmaz ve IFN- γ 'ya hücreyel yanıt oluşturulamaz (1,2). Bu hastalarda erken dönemde *M. avium*, *M. fortuitum* ve BCG'ye bağlı ciddi enfeksiyonlar gelişir. Bazı hastalarda CMV enfeksiyonu eşlik edebilir (11). Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde, enfeksiyona bağlı olgun granülomlar görülmez. Klinik ve histolojik bulgular IFN γ R1 eksikliğine benzerdir, birbirinden sadece genetik inceleme ile ayırt edilebilir. Ciddi enfeksiyonlar çoklu ilaçlar ile tedavi edilmelidir. Tedavi komplet IFN- γ R1 eksikliğinde olduğu gibidir.

Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelyen Duyarlılık Hastalıkları

Orta ağırlıktaki fenotipler: Kısmi (Parsiyel) dominant IFN- γ R1 eksikliği

Hücre yüzeyinde IFN- γ R1 vardır ve IFN- γ 'a bağlanır, ancak IFN- γ 'nın başlattığı sinyali hücre içine iletmede rol alan JAK-1 ve STAT-1 moleküllerinde mutasyon sonucu, IFN- γ 'ya normal bağlanır iken IFN- γ yolu ile uyarı hücre içine iletilemez. Klinik bulgular komplet ve kısmi IFN- γ R1 resesif eksikliklerin arasındadır. NTM ile enfeksiyonlar siktir ve genellikle 3 yaşından sonra görülür. Multifokal NTM'e bağlı osteomyelit birçok hastada gelişen önemli bulgulardan biridir (11,23). NTM granülomları bu hastalarda olgunlaşmıştır. BCG ile enfeksiyon ve NTM'li bir hastada olgunlaşmış granülomlar bu klinik durumu akla getirmelidir. Hastalar, yüksek doz IFN- γ 'a yanıt verebilir. Tedavi antimikobakteriyel ilaçlar ve IFN- γ ile yapılabilir (1,2,23).

Kısmi resesif IFN- R1 eksikliği

IFN- γ reseptörün hücre dışı uzantısındaki amino asit dizisinde meydana gelen mutasyon sonucu oluşur (23). Komplet resesif IFN- γ R1 eksikliğine göre klinik bulgular daha hafiftir (5). Dissemine BCG ve *Salmonella* enteritidis enfeksiyonlarına eğilim vardır (11). Küçük çocuklarda BCG aşılması sonrasında gelişen enfeksiyon durumunda yapılan biyopside histolojik olarak granülom yapısında bozukluk olmaz. Anti-tüberküloz tedaviye dirençli vakalarda IFN- γ tedavisi düşünülebilir. Bu hastaların hücreleri yüksek konsantrasyonda IFN- γ 'a yanıt verir (11,23).

Kısmi resesif IFN- γ R2 eksikliği

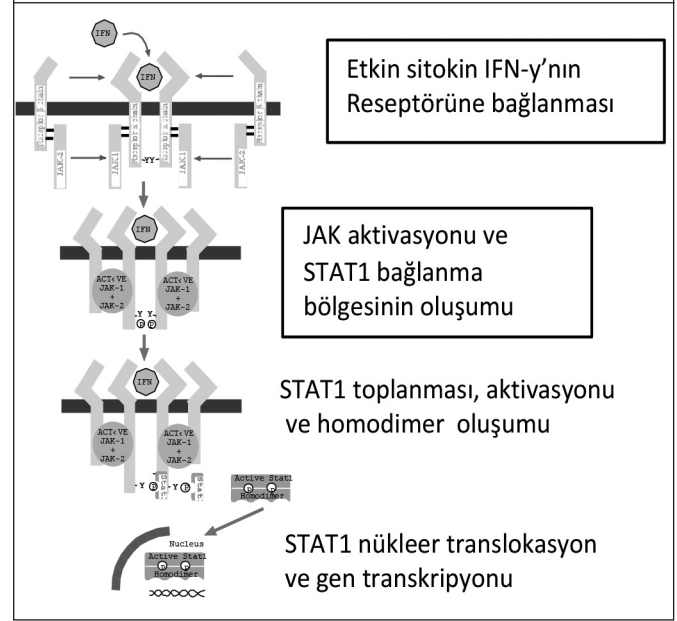
IFN- γ R2'nin hücre dışı bölümünde yer alan amino asit dizisindeki tek bir aminoasitte oluşan mutasyon sonucu olur. BCG ve *M. abscessus* ile enfeksiyonlar saptanmıştır (23). IFN- γ R1 eksikliğine benzer ancak klinik ve histolojik bulgular daha hafif seyirlidir. IFN- γ ya hücresel yanıt bozuktur. Mikobakteriyel enfeksiyonlar antimikobakteriyel ilaçlar ile tedavi edilmelidir, gerektiğinde IFN- γ kullanılabilir. Kemik iliği transplantasyonuna ihtiyacı duyulmaz (1,2,11,23).

Komplet IL-12p40 eksikliği (IL-12 ve IL-23)

Hastalar IL-12p70 ve IL-12p40'tan yoksun iseler, interferon-gama (IFN- γ) düzeyleri düşüktür. Bu hastaların lenfositleri in vitro ortamda PHA uyarısı ile düşük mik-

tarda IFN- γ salgılayabilir. IL-12p40 eksikliğinin klinik özellikleri, interlökin 12 reseptör β 1 (IL-12R β 1) eksikliğine benzemektedir. Erken çocukluk döneminde BCG ve *Salmonella* enfeksiyonları görülür. *Salmonella* enfeksiyonlarında nüks oranı yüksektir. Hastaların IFN- γ ilişkili yanıtı düşük düzeyde olmasından dolayı mikobakteriyel enfeksiyonlara duyarlıdır. IFN- γ tedavisi etkilidir, kemik iliği nakli önerilmez. Hastalığın prognozu çok iyi olmayıp mortalite oranı %30 civarındadır (1,2,24).

Şekil 1. İnterferon- ile interferon- Reseptörünün bağlanması, ileti sisteminde rol oynayan proteinler



Komplet IL-12 ve IL23 Reseptör β 1 zincir eksikliği

IL-12R β 1 de görülen biallelik mutasyon MSMD hastalarında en sık görülen mutasyondur (26). IL-12 reseptörünün β 1 subunitinde mutasyon sonucu oluşur. IL-12R ileti sistemindeki bozukluk, T ve NK hücrelerinden IFN- γ salınımını olumsuz etkiler. BCG enfeksiyonu ve 3 yaşından sonra NTM ile enfeksiyonlar görülür. *M. tuberculosis* ve non-tifoidal *Salmonella* ile enfeksiyonlar görülebilir (27). Nadiren visseral *Leishmania* ve *Klebsiella* enfeksiyonları da bildirilmiştir (28). IFN- γ salgılanması yetersiz olan bu hastalarda tedavide antimikobakteriyel ilaçlar, gerektiğinde hastaya uygun dozda IFN- γ kullanılır. Splenomegali ve büyümüş batın içi lenf düğümleri var ise cerrahi girişim faydalı olabilir (25-29).

STAT1-LOF eksikliği

Yaygın BCG enfeksiyonu önemli bir klinik bulgudur, *M. avium*, *M. tuberculosis* ve diğer mikobakteriyel etken-

ler ile de enfekte olurlar. Mikobakteriyel enfeksiyonlara viral enfeksiyonlar eşlik edebilir. Özellikle invazif *Salmonella* enfeksiyonunda ve tekrarlayan ağır RSV pnömonezi kliniği olan hastalarda akla gelmelidir (1,2,30). Mikobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde antimikobakteriyel antibiyotikler ve IFN- γ tedavisi önerilmektedir. Kemik iliği nakli otozomal resesif formunda önerilir.

IRF8 eksikliği

IRF8 eksikliği, dendritik ve monosit eksikliğinin neden olduğu, bağışıklık sisteminin birçok aşamasında immün disregülasyona sebep olan karmaşık bir immün yetersizliktir (31). Erken çocukluk döneminde dissemine BCG enfeksiyonu ve mükokütanöz mantar enfeksiyonu ile seyrederek (32). Atipik mikobakteri enfeksiyonlarına duyarlılık artmıştır, CD1c+ MDC alt gruba farklılaşma bozulur. Anti-tüberküloz ilaçlardan yararlanır.

ISG15 eksikliği

ISG15 ubikuitin benzeri hücre içi bir proteindir, ISG15 interferon üretimini tetikler. Lökositlerden ISG15 salgılanmasının olmaması, doğal öldürücü hücreler ve lenfositler tarafından IFN- γ salınımında azalmaya bu da mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı yatkınlığa yol açar (33). Yaygın BCG enfeksiyonu ile karakterize olup kimi hastalarda bazal gangliada kalsifikasyon tarif edilmiştir (34). Otozomal resesif kalıttır. Tedavide anti-tüberküloz ilaçlar kullanılır.

Makrofaj gp91phox eksikliği

Fagositik hücrede bulunan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz kompleksi 5 proteinden oluşur. Hücre yüzeyindeki sitokrom b'yi oluşturan gp91phox (CYBB) genindeki mutasyon, kronik granülomatöz hastalığa yol açar. gp91phox (CYBB) genindeki bozukluk, fagosit içinde solunumsal patlamanın yetersiz olmasına, mikrobisidal etkili süperoksit ve hidrojen peroksitin oluşmamasına neden olur ve hücre içine giren katalaz-pozitif bakteri ve mantarlar öldürülemez. Makrofajların oksidatif patlaması yetersiz olduğundan BCG ve mikobakteri enfeksiyonlarına duyarlılık artar. Genetik geçiş X'e bağlıdır. Anti-tüberküloz ilaçlar ve IFN- γ tedavisi etkilidir (1,2,35,36).

Tirozin Kinaz 2 (Tyk2) eksikliği

Otozomal resesif kalıttır, hücre içi bakterilere duyarlılık (mikobakteri, *Salmonella*) vardır. IgE artmıştır. Birçok uyarı iletiminde bozukluk vardır (37-39).

RORc eksikliği

RORY ve RORYT eksikliği, *Candida*'ya karşı IL-17A ve IL-17F bağımlı mükokütanöz bağışıklığı bozar, mikobakteri enfeksiyonlarına IFN γ -bağımlı sistemik immün yanıt da bozulmuştur. Hastaların mikobakteri ve kandida enfeksiyonlarına duyarlılıkları artar. Anti-tüberküloz ve anti-mikotik ilaçlardan yararlanır (1,2,40).

NEMO eksikliği (Nuclear factor-kB essential modulator)

Bu hastalarda hipomorfik resesif mutasyonda miyeloid hücrelerin IL-12 aktivasyonunu sağlayan T hücrebağımlı, CD40-bağımlı, c-Rel-ile düzenlenen NF- κ B yolağı bozulur. BCG, mikobakteriyel ve non-tüberküloz mikobakteriyel hastalıklara yatkınlık gelişir. Aşı sonrası ateş, yaygın lenfadenopatiler ve hepatosplenomegali görülen 8 aylık süt çocuğunda, lenf düğümü biyopsisinde bol miktarda (3+) basil (AFB), üretilen *M. bovis* BCG suşunun rifampisine dirençli olduğu ve genetik incelemede NEMO eksikliği gösterilmiştir. Hasta anti-tüberküloz tedaviye yanıt vermemiştir, bu nedenle NEMO eksikliğinde prognoz değişkendir. Tedavide antibiyotik, IFN γ ve kemik iliği transplantasyonu yararlı olur (1,2,41).

JAK1(Janus kinaz) eksikliği, işlev kaybı (LOF)

JAK-STAT ileti yolağındaki eksiklikler, immün sistemde hastalıkları ve kansere yol açar. JAK1 eksikliğinde IFN- γ yapımı bozulur, mikobakteri ve viral enfeksiyonlara duyarlık söz konusudur, üreter karsinoma yatkınlık da vardır. Anti-tüberküloz ilaçlar önerilmektedir (1,2,42).

BCG Aşısı ve MSMD

Tüberküloz enfeksiyonuna karşı etkinliği tartışılan BCG aşısı, ülkemiz dahil dünyanın birçok bölgesinde rutin olarak uygulanmaktadır. BCG aşılmasının gerçek amacı ve remden korumak iken, bu coronavirus salgın günlerinde insan sağlığı üzerinde amacı dışında non-spesifik olumlu etkilerinin olduğu konusu tartışılmaktadır (43,44).

BCG aşısına ilişkin komplikasyonların genel popülasyonda prevalansı, ülkeye, aşı suşuna, aşılama yaşına bağlı olarak değişmektedir. BCG aşısının bölgesel komplikasyonu 2500 aşıda 1 iken, yaygın BCG enfeksiyonu 100,000 aşılama 1 olarak bildirilmektedir (45). Ağır kombine immün yetersizliklerde (AKİY/SCID), 2 hastanın birinde (%51), BCG-aşısına ilişkin komplikasyonlar gelişmekte, bunların 2/3'ünde hastalık yaygınlaşmakta, 1/3'ünde lokal kalmaktadır (46). Kronik granülomatöz has-

talığı olanlarda (n:71), hastaların %75'inde BCG-aşısına ilişkin komplikasyon görülmektedir (35). IL-12R β 1 mutasyonu olan MSMD hastalarında, 4 hastadan üçünde (%77), BCG komplikasyonu gelişmekte, hastalık 5 hastanın 4'ünde yaygınlaşmakta, 1/5'inde lokalize kalmaktadır (29). Mikobakteri enfeksiyonları saptanan ve BCG aşısına bağlı komplikasyon görülen çocuklar MSMD hastalıkları açısından incelenmelidir (47).

İmmün sistemin doğuştan kusuru olan hastaları izleyen hekimler, hastaları korumak adına yapılan girişimlerde, hastanın tanısına göre davranmalı, onlara zarar vermemek için çok dikkatli olmalılardır. BCG aşılması, ağır kombine immün yetersizlik, MSMD ve kronik granümatöz hastalığı olan hastalara kesinlikle uygulanmamalıdır (48,49). Yeni tanımlanan STAT1 GOF, APDS1, APDS2 gibi bazı primer immün yetersizlik hastalıklarında da genel topluma göre BCG aşı komplikasyonları daha yüksektir (45).

Kaynaklar

1. Casanova JL, Abel L. Lethal infectious diseases as Inborn errors of immunity: Toward a synthesis of the germ end genetic theories. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2021; 16: X–X <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-031920-101429>.
2. Bustamante J Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* 2020 Feb 5. doi: 10.1007/s00439-020-02120-y. [Epub ahead of print]
3. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015; 112 (51): E7128–37. doi:10.1073/pnas.1521651112
4. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995; 346 (8974): 581.
5. Mimouni J. Our experiences in three years of BCG vaccination at the center of the O.P.H.S. at Constantine; study of observed cases (25 cases of complications from BCG vaccination). *Alger Medicale* 1951; 55 (8): 1138–1147.
6. Ülgenalp I, Yalçın M, Çetiner M, Özgen M, Köseli I. Ölümle sonuçlanan jeneralize BCG enfeksiyonu. *Tüberküloz ve Toraks* 1973; 21:11–19.
7. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, et al. Interferon-gamma receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette Guerin infection. *N Engl J Med* 1996; 335 (26): 1956–1961.
8. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335 (26): 1941–1949.
9. Casanova JL, Ochs H. Interferon-gamma receptor deficiency: An expanding clinical phenotype? *J Pediatr* 1999; 135 (5): 543–545.
10. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 581–620.
11. Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004; 364: 2113–2121.
12. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol* 2006; 18: 347–361.
13. Sologuren I, Boisson-Dupuis S, Pestano J, et al. Partial recessive IFN- γ R1 deficiency: genetic, immunological and clinical features of 14 patients from 11 kindreds. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1509–1523.
14. Rosain J, Kong XF, Martinez-Barricarte R, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014–2018 update. *Immunol Cell Biol* 2019; 97: 360–367.
15. Altare F, Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, et al. A causative relationship between mutant IFN γ R1 alleles and impaired cellular response to IFN γ in a compound heterozygous child. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 723–726.
16. MacLennan C, Fieschi C, Lammas DA, et al. Interleukin (IL)-12 and IL-23 are key cytokines for immunity against *Salmonella* in humans. *J Infect Dis* 2004; 190 (10): 1755–1757.
17. Sanal O, Turkmani G, Gumruk F, et al. A case of interleukin-12 receptor beta-1 deficiency with recurrent leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 366–368.
18. Dorman SE, Uzel G, Roesler J, et al. Viral infections in interferon-gamma receptor deficiency. *J Pediatr* 1999; 135: 640–643.
19. Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V, et al. HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFN γ R1 deficiency. *J Pediatr* 2004; 144: 519–523.
20. Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev* 2015; 264: 103–120.
21. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66–81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x. Epub 2020 Feb 11.
22. Bax HI, Freeman AF, Ding L, et al. Interferon alpha treatment of patients with impaired interferon gamma signaling. *J Clin Immunol* 2013; 33: 991–1001.
23. Döffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, et al. Partial interferon-gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guérin and *Mycobacterium abscessus* infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 379–384.
24. Picard C, Fieschi C, Altare F, et al. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 336–348.
25. Prando C, Samarina A, Bustamante J, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 109–122.
26. Rosain J, Oleaga-Quintas C, Deswarte C, et al. A variety of Alu-mediated copy number variations can underlie IL-12Rbeta1 deficiency. *J Clin Immunol* 2018; 38: 617–627.
27. de Jong R, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and *Salmonella* infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998; 280: 1435–1438.
28. Pedraza S, Lezana JL, Samarina A, et al. Clinical disease caused by *Klebsiella* in 2 unrelated patients with interleukin 12 receptor beta1 deficiency. *Pediatrics* 2010; 126 (4): e971–976.
29. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et al. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 381–402.
30. Averbuch D, Chapgier A, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Engelhard D. The clinical spectrum of patients with deficiency of Signal Transducer and Activator of Transcription-1. *Pedi-*

- atr Infect Dis J* 2011; 30: 352-355.
31. Bigley V, Maisuria S, Cytlak U, et al. Biallelic interferon regulatory factor 8 mutation: A complex immunodeficiency syndrome with dendritic cell deficiency, monocytopenia, and immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 2234-2248.
 32. Salem S, Langlais D, Lefebvre F, et al. Functional characterization of the human dendritic cell immunodeficiency associated with the IRF8(K108E) mutation. *Blood* 2014; 124: 1894-1904.
 33. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN- γ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science* 2012; 337: 1684-1688.
 34. Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon- α/β over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 2015; 517 (7532): 89-93.
 35. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (1): 241-248.e3. doi:10.1016/j.jaci.2015.11.041.
 36. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (5): 1156-1163.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.039. *Epub* 2013 Jul 31.
 37. Kerner G, Ramirez-Alejo N, Seeleuthner Y, et al. Homozygosity for TYK2 P1104A underlies tuberculosis in about 1% of patients in a cohort of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116 (21): 10430-10434.
 38. Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Boisson-Dupuis S, et al. A patient with tyrosine kinase 2 deficiency without hyper-IgE syndrome. *J Pediatr* 2012; 160 (6): 1055-1057.
 39. Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis. *Human Genet* 2020 Feb 13. doi: 10.1007/s00439-020-02126-6. [Epub ahead of print].
 40. Okada S, Markle JG, Deenick EK, et al. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with biallelic RORC mutations. *Science* 2015; 349 (6248): 606-613. doi:10.1126/science.aaa4282.
 41. Çavuşoğlu C, Edeer Karaca N, Azarsız E, Ulusoy E, Kütükçüler N. Rifampicin-resistant *Mycobacterium bovis* BCG strain isolated from an infant with NEMO mutation. *Mikrobiol Bul* 2015; 49 (2): 272-277.
 42. Witalisz-Siepracka A, Klein K, Prinz D, et al. Loss of JAK1 drives innate immune deficiency. *Front Immunol* 2019; 9: 3108. doi: 10.3389/fimmu.2018.03108. eCollection 2018.
 43. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy* 2020 Apr 27. doi: 10.1111/all.14345. [Epub ahead of print].
 44. Aaby P, Roth A, Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis* 2011; 204(2):245-52. doi:10.1093/infdis/jir240.
 45. Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. Bacille Calmette-Guerin complications in newly described primary immunodeficiency diseases: 2010-2017. *Front Immunol* 2018; 9: 1423. doi: 10.3389/fimmu.2018.01423.
 46. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (4): 1134-1141. doi:10.1016/j.jaci.2014.02.028.
 47. Reed B, Dolen WK. The child with recurrent Mycobacterial disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18 (8): 44. doi: 10.1007/s11882-018-0797-3.
 48. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (4): 961-966. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.043.
 49. Bonilla FA. Update: vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (2): 474-481. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.980