

# İmmün Yetmezlikli Hastalarda Görülen Enfeksiyonlar

Sara Şebnem Kılıç

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Analbilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

## Antikor Yapım Defekti ile Giden İmmün Yetmezlikler

Antikor yapım defekti en sık görülen immün yetmezlik grubudur. Bu hastalık grubu tüm immünglobulinlerin düşük olduğu agammaglobulinemi gibi ağır hastalık tablolarını içerebildiği gibi daha hafif klinik seyirli normal immünglobulin seviyelerine sahip ancak spesifik antikor eksikliği olan hastaları da içerebilmektedir (1,2). Humoral immün yetmezlikler tüm immün yetmezliklerin %60 kadarını oluşturmaktadır. Antikorlar konak defansının en etkili unsurlarından biridir. İnfeksiyon amili mikroorganizmaya bağlanan antikorlar opsonizasyonu artırarak makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin fagositozunu kolaylaştırmaktadırlar. Ig M ve Ig G klasik yolak aracılıklı kompleman sistemini aktive ederek mikroorganizmanın lizisine ve mikroorganizma yüzeyine C3b kompleman komponentinin bağlanması yoluyla opsonizasyonu artırmaktadır (1).

Etkilenen bireyler piyojenik ajanlardan özellikle H. İnfluenzae, S. Pneumoniae, Staphylococci etkenli enfeksiyonlar geçirmektedirler. Tekrarlayan pnömoni, otitis media, sinüzit, sepsis en sık görülen klinik bulgulardandır. T hücre fonksiyonları normal olan bu hastalarda viral enfeksiyonlar hafif seyretmektedir (2-5).

## X-Linked Agammaglobulinemia-XLA (Bruton Hastalığı)

Ogden Bruton tarafından 1952 yılında tanımlanmış ilk primer immün yetmezlik hastalığıdır (6). Serum immünglobulinleri son derece düşük, antikor yapımı bozuktur. B hücreleri son derece düşük olan veya saptanamayan bu hastalarda enfeksiyonlar, aneden geçen Ig G yapısındaki antikorların tükendiği dönemde (6-9 aylıkken) başlamaktadır. Hastaların %20 'sinde ise bulgular 3-5 yaşından sonra başlamaktadır. Bu hastalarda yaygın olarak antibiyotik kullanımı ile tanı gecikmekte ve akciğerlerde kalıcı hasarlar meydana gelmektedir (7-8). Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar sonucunda gelişen bronşiektazi en sık görülen klinik komplikasyon olup daha fazla orta ve alt akciğer loblarında yer almaktadır (9). Daha az görülen komplikasyonlardan olan kronik, konjoktivit, giardia, malabsorbsiyon, persistan enteroviral enfeksiyonlara bağlı kronik meningoensefalit yaşam kalitesi prognozu belirleyen faktörler arasında yer almaktadır (10). Periferik lenf nodları ve tonsiller fizik muayenede saptanamamakta veya çok küçük olarak bulunmaktadır. Hastalığın tedavisinde aylık immünglobulin tedavisinin yanında dönüşümlü olarak antibiyotikler kullanılmaktadır.

## Ig A Eksikliği

En sık görülen primer immün yetmezlik sendromu olup sıklığı 1:333-1:700 arasında değişmektedir. Genetik ve çevresel faktörler hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (11). Klinik olarak bazı hastalarda enfeksiyon tablosuna rastlanmazken bazılarında ise alerji, otoimmün hastalıklar, tekrarlayan solunum sistemi ve gastrointestinal enfeksiyonları mevcuttur. Akciğer enfeksiyonları sıklıkla bakteriyel kökenlidir. Ancak Ig G yapısında antikor yapabilen bu hastalarda bronşiektazi sık görülmez. Tedavi enfeksiyon etkenine yönelik olarak antibiyotik tedavisidir.

## Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Sıklığı 1:10.000 olarak bildirilen hipogammaglobulinemi ve antikor yapımında bozukluk ile karakterize, genetik orijini tam olarak bilinmeyen bir immün yetmezliktir. Serum immunoglobulinleri oldukça düşük olan bu hastaların B hücre sayıları genellikle normaldir. T hücre sayıları ise normal olup fonksiyon bozuklukları hastaların %60'ında mevcuttur (12). Erkek ve kadınların eşit olarak etkilendiği bu hastalıkta klinik bulgular herhangi bir yaşta başlayabilmektedir. Genetik olarak çeşitli geçiş patternleri saptanmıştır. XLA'lı hastalarda klinik bulgular çok erken yaşlarda başlarken bu hastalık grubunda ise enfeksiyonların başlama yaşı daha geç dönemde hatta erişkin dönemde olmaktadır. Klinik olarak XLA'ya benzeyen bu hastalıkta da sık tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar görülmektedir. Tekrarlayan pnömoniler sonrasında bronşiektazi, gastrointestinal tutulum ve fatal enteroviral ensefalomiyelit hastalığın klinik sunumlarından biridir. Bu hastaların fizik muayenelerinde tonsil dokusu genellikle saptanmakta ve %15-25 'inde ise lenfadenopati ve splenomegali gelişmektedir. Tedavide IVIG tedavisi yanında bronşiektazi ve kronik sinüziti olanlarda antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (13,14).

## Hücresel ve Kombine İmmün Yetmezlikler

Viral (herpes simpleks, varicella zoster ve cytomegalovirus) ve oportunistik enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Parainfluenza 3 virus, respiratory sinsitial virus, varicella, cytomegalovirus ve pneumocystis carinii ile ağır pnömoni atakları geçirirler. T hücre immün yetmezlikleri antikor üretim bozukluğuna yol açtığından bu hastalarda bakteriyel enfeksiyonlara da sıklıkla rastlanmaktadır (15,16).

## DiGeorge Sendromu

Kromozom 22 deki gen defekti sonucu ortaya çıkan bu sendromda, embriyogenik dönemde 3. ve 4. faringeal yarıkların anormal gelişimi söz konusudur. Bunun sonucunda bu dokulardan orijin alan timus, paratroid bezleri, kalp ve büyük damarlar etkilenebilmektedir (17-19). Timus hipoplazisi veya aplazisi değişken ciddiyette T hücre azlığına ve dolayısıyla hücrel immün yetmezliğe yol açmaktadır. Hipoparatrodiye bağlı olarak hipokalsemik konvülsiyonlar görülebilmektedir. Konjenital kalp hastalığı büyük damar anomalisi ile birlikte septum hasarını içermektedir. Hastalığın bir diğer ayırt ettirici özelliği anormal yüz (mikrognati, düşük kulak, kısa filtrum ve hipertelorizm) görünümüdür. B hücre sayıları normal ancak azalmış olan T hücrelerine bağlı olarak antikor cevapları bozulmuştur. Parsiyel DiGeorge sendromu hafif seyirli olup hastaların %80'ini oluştururken, ağır seyirli komplet DiGeorge sendromu ise klinik ağır kombine immün yetmezlik kadar ciddi seyretmektedir. Virüsler ve Pneumocystis carini etkenli enfeksiyonlar oldukça sıktır. En sık görülen pulmoner komplikasyonlar pneumocystis carini pnömonisi sonrasında meydana gelmektedir. Hastaların akciğer filmlerinde üst mediasten timus yokluğuna bağlı olarak dar görünmektedir.

Bu hastalarda timus aplaziktir. Ancak bazı vakalarda anormal lokalizasyonlu timus saptanabilir. Olguların çoğunda T hücre sayısında azalmaya veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak sık tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir (20-22). İnfeksiyonlar daha geç dönem başvuru şikayetlerindedir. Hastalarda enfeksiyonlar genellikle doğumdan sonraki birkaç ay içinde görülmektedir. Bunlar virüs, bakteri, mantar ya da protozoa kaynaklı, tekrarlayıcı, kronik enfeksiyonlardır (23).

Ağır bir immün yetmezliği olmayan Parsiyel DiGeorge Sendromlu olguların çoğu herhangi bir tedavi gereksinimi duymazlar. Kombine T ve B hücre yetmezlikli hastalar için genel profilaktik tedavi prensipleri uygulanır. DGS tanısı ile birlikte trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SMX) profilaksisinin verilmesi gereklidir. Böylece bu hastalarda pnömosistis carini pnömonisi gelişme riski azalır. Ayrıca canlı virüs aşısı yapılmamalıdır. Timusu olmayan komplet DGS'li hastalarda ışınlanmamış kan verilmesi fatal sonuçlanabilir. Transfüzyon için ışınlanmış, CMV-negatif kan ürünleri kullanılmalıdır. Ayrıca bu olgulara intravenöz immünglobülin desteği de gerekebilir. Timik epitel veya uygun donörden kemik iliği nakli komplet DiGeorge sendromunda önerilen tedavi yöntemleridir (24,25). Kalsiyum ve vitamin D hipoparatroidizmin tedavisinde kullanılır. Diyetteki fosforun azaltılması ideal kalsiyum düzeyinin sağlanması için gerekli olabilir. Kardiyak anomalili çocuklarda major kardiyak cerrahi gerekebilir.

## Ağır Kombine İmmün Yetmezlik

T ve B hücrelerini bazende NK hücrelerini etkileyebilen bir bozukluktur. X'e bağlı kalıtım vakaların % 46'sında görülmekte olup gc genindeki mutasyon sonucunda oluşmaktadır. gc geni IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 ve IL21 için reseptör görevi yapmakta olup eksikliğinde T ve B hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Adenozin deaminaz, Janus kinaz (Jak3), IL7 reseptör-a zincir, rekombinaz aktive edici gen (RAG 1-2), CD45 veya Artemis gen defektleri ağır kombine immün yetmezlik gelişimine neden olmaktadır (26-28). Çeşitli gen defektlerinin neden olduğu bu hastalıkta klinik ve his-

topatolojik bulgular oldukça benzerlik göstermektedir.

Ağır kombine immün yetmezlikli hastalarda ağır viral, bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Büyüme, gelişme geriliği, kronik diyare, inatçı oral moniliazis, diaper dermatit, çeşitli cilt enfeksiyonları, pnömoni ve sepsis hastalığın klinik bulgularındandır. Akciğer enfeksiyonları genellikle komplike olup, etkenler parainfluenza 3 virus, respiratory sinsitial virus, adenovirüs, varicella, cytomegalovirus, pneumocystis carini ve bakterilerdir. Pnömonilerde etkenin birden fazla olması oldukça sık rastlanan bir durumdur (29). Pneumocystis carini pnömonisi tipik olarak interstisyel tutulumu yol açmaktadır. Viral pnömonilerdeki akciğer tutulumu da tıpkı pneumocystis carini pnömonisi gibi santralden periferik ışınal tarzda olup interstisyel pnömoni şeklindedir.

Hastalarda akciğer enfeksiyonuna ait bulguların yanında timusa ait gölgenin olmaması dikkat çekicidir. Canlı aşılardan (polio virüs, BCG, kızamık, suçiçeği) kaçınılmalıdır. Tedavide kemik iliği nakli veya seçilen vakalarda gen nakli önerilmektedir (30).

## Wiskott- Aldrich Sendromu

X'e bağlı resesif geçiş gösteren ekzema, mikro-trombositopeni ve tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. Hastalığın geni WASP (Wiskott- Aldrich sendrom proteini) olup lenfosit, megakaryosit, dalak ve timusta eksprese edilmektedir (31,32). T hücre fonksiyonları azalmıştır. Hastaların serum Ig E ve Ig A düzeyleri yüksekken, Ig M düzeyleri düşük, Ig G ise normal veya azalmıştır. Polisakkarit antijenlere karşı antikor yanıtı bozulmuştur. Piyojenik enfeksiyonlar genellikle 1 yaşından önce başlamaktadır. Menenjit, otitis media, mastoidit, sinüzit, pnömoni ve sepsis en sık rastlanan enfeksiyon tablolarıdır. Pneumocystis carini, pnömokok pnömonisi ve herpes virus etkenli pnömonisi atakları sıklıkla görülür. Hastalar adölesan dönemde enfeksiyon, kanama vaskülit, otoimmün sitopeni ve lenforetiküler maliniteler nedeniyle kaybedilmektedir. Tedavide aylık immünglobulin infüzyonu ve kemik iliği nakli önerilmektedir.

## Ataksi-Telanjiektazi (AT)

Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan AT'de ilerleyici sebellar atrofi, okülökütanöz telanjiektazi, tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyonlar ve malinite görülmektedir. Hastalıktan sorumlu gen ATM (Ataksi-Telanjiektazi mutated) 11 kromozom üzerinde bulunmaktadır. ATM genindeki hasar DNA tamir mekanizmasının işleyişini bozar. İmmunolojik bulgular arasında hipoplazik timus, selektif Ig A eksikliği, hipogamaglobulinemi ve T hücre defekti meydana gelmektedir (33,34).

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, bronşiektazi ve pulmoner fibrozise sıklıkla rastlanılır. Tedavide antibiyotikler ve immünglobulin infüzyonu kullanılır.

## Kronik Mukokütanöz Kandidoz

Kronik mukokütanöz kandidoz (KMK) deri, mukoz membran veya tırnakların candida türleri ile kronik ve tedaviye dirençli enfeksiyonları ile karakterize heterojen bir bozukluktur (35). Bu enfeksiyonlar genellikle sistemik bir yayılım özelliği göstermezler. Son WHO (Dünya sağlık örgütü) sınıflamasına göre KMK primer

immün yetmezlikler arasına dahil edilmiştir (4). Hastalık genellikle çocukluk çağında bulgu vermekte; sıklıkla endokrinolojik veya geniş kapsamlı immunolojik defektler eşlik edebilmektedir. Kız, erkek veya ırk dağılımı farklılık göstermez. Otozomal resesif, otozomal dominant veya sporadik geçiş formları bildirilmiştir.

*Candida Albicans* erişkinlerin mukozasının %80 den fazla bölümünde zararsız olarak bulunmaktadır. Ancak bu denge bozulduğunda kandidaların aşırı çoğalımı ve invazyonu söz konusu olmaktadır. Yine de bu hastalıkta sistemik tutulumun olmamasını sağlayan innate immünitinin elemanlarından başlıca nötrofil ve komplemandır. Etiyopatogenezi bilinmeyen bu hastalıkta kandidaya karşı hücresel immünitede selektif bir bozukluk vardır (36,38). Kandidaya karşı spesifik antikor düzeyi yüksek olan bu hastaların mikroorganizmayı temizleyemediği gözlenmiştir. Intradermal yapılan kandida testine yanıt deride anergi şeklindedir. Yine candida antijenine karşı in vitro lenfositlerin çoğalamadığı ve kandidaya özgü makrofaj inhibitör faktörün oluşmadığı gözlenmiştir. Yine bu hastaların sitokin düzeylerinde farklılıklarda saptanmıştır. KMK lu hastalarda kandida antijeni ile uyarı sonrasında sitokin yanıtları incelenmiş; IL2 düzeylerinde düşüklük saptanırken IL6 ve IL10 un arttığı gözlenmiştir (39-41). Bu hastalarda kandidaya karşı Ig G1 ve Ig A yapısında antikorlar yüksek titrede bulunmuş ve Th1/Th2 arasındaki dengenin Th2 lehine bozulduğu ortaya konmuştur (42,43). Sitokin üretimindeki bu dengesizliğin kandidaya karşı olan hücresel immün yanıtı bozduğu düşünülmektedir. Kandidaya karşı innate immünitinin normal olduğu bilinmekle birlikte, bunun aleyhinde olan az sayıdaki çalışmada fagositoz ve lökositlerin kemotaksis bozukluğu veya NK fonksiyonlarında bozukluk olabileceği bildirilmiştir (44). Zuccarello ve arkadaşları tarafından (45), ailevi kronik tırnak kandidozu olan KMK'lu bir ailede ICAM-1 eksikliği saptandı. Ayak ve el tırnaklarında yaygın kandidozu olan bu ailenin bireylerinin serum örneklerinde ICAM-1 düzeyinin oldukça düşük olduğu gözlemlendi. ICAM-1 immunglobulin ailesinden bir membran glikoproteinidir. Hücresel immün yanıtta önemli görevi vardır.

Hastalarda dili, ağız boşluğunu kaplayan kronik oral kandidoz tekrarlayıcı karakterdedir (Fig 1). Böyle lezyonlu hastaların ayırıcı tanısında inhale kortikosteroid veya ağız içi protez kullanımı sorgulanmalı, HIV enfeksiyonunun varlığı araştırılmalıdır. Oral kandida plaklarının yanında bebeklerde bu tabloya bez dermatiti de eşlik etmektedir (46). Tırnak tutulumu yine çocukluk çağında görülebildiği gibi endokrin tutulumlarda çocukluktan erişkin yaşa kadar herhangi bir dönemde karşımıza çıkabilmektedir.

Ciltte tekrarlayan lezyonlar, hiperkeratoz oluşumuna yol açmaktadır. Kronik keratit tablosunun kandida antijenine karşı aşırı duyarlılıkla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Hastalarda invaziv ve dissemine kandida enfeksiyonu nadirken, kandida özefajiti ya da larenjiti oldukça sık olarak gözlenmektedir (47). Ancak kandida dışı enfeksiyon etkenleri olan viral ve bakteriyel (*S aureus*, *K pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) ajanlarla enfeksiyonlar nadir değildir. Hastaların bir kısmında Ig A, Ig G2 ve Ig G4 eksikliği ve kapsüllü mikroorganizma enfeksiyonlarına yatkınlık saptanmıştır (42). Bu nedenle KMK lu hastalar hücresel ve humoral immüniteleri açısından titizlikle irdelenmelidir.

Antifungal tedaviler: Mikostatin ilk sırada kullanılacak ajanlardan olup bilinen bir yan etkisi yoktur. Ketakonazol, flukanazol ve itrakanazol mikostatinin etkisiz kaldığı vakalarda oral yolla verilir. Bu tedavi sürekli ya da aralıklı olarak önerilmektedir. Flu-

sitozinin oral formu bulunmaktadır. Yukarıdaki tedavi etkisiz olduğunda intravenöz flukanazol ya da mikonazol önerilir. Amfoterisin B daha sonraki sırada gelen tedavi ajanlarındandır. Tırnak mantar enfeksiyonunda oral antifungallerin yanında tırnak eksizyonu da önerilmektedir. Antifungal ajanlara direnç gelişmesi nadirdir .

İmmunoterapi: Cimetidine H2 reseptör antagonistidir ve hücrel immün sistemi uyardığı düşünülerek KMK lu hastaların bir kısmında kullanılmıştır (48,49). Timus nakli yada timik hormonlarla tedavi yöntemleri de denenilen yöntemlerdendir (50). Lökosit transfüzyonları semptomlarda geçici düzelmeye sağlar . Kandida-specific transfer factor antifungal tedavilerle etkili olabilmektedir (51). Kemik iliği nakli yine başarı ile uygulanan tedavi yöntemleri arasındadır (52).

## Hiperimmunglobulin E Sendromu

Hiperimmunglobulin E sendromu (HES) kronik dermatit, serum immunglobulin E düzeyinde yükseklik ve tekrarlayan ağır enfeksiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık aynı zamanda Job sendromu adıyla da anılmaktadır. İlk kez 1966 yılında iki kız hastada bildirilen bu sendromda ekzamatöz dermatit, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, staphylococcus (*staph.*) aureus etkenli soğuk cilt abseleri mevcuttu (53). Buckley ve arkadaşları (54), 1972 yılında bildirdikleri iki erkek vakada yukarıdaki klinik bulgulara ek olarak serum immunglobulin E yüksekliği, candida albicans ve *staph. aureus* karşı deride hipersensitivite reaksiyonunun farkına varmışlar.

Pek çok sistemin tutulumuna yol açan ve oldukça nadir olarak görülen bu hastalıkta immün sistem, dişler, bağ ve iskelet doku etkilenmektedir . HES'lu hastaların klinik tabloları arasında tekrarlayan stafilokok etkenli deri ve akciğer enfeksiyonları, akciğerlerde pnömatoz oluşumu, ekzema, mantar enfeksiyonları ve eozinofili mevcuttur. Altta yatan immunolojik bozukluk tam olarak ortaya konamayan bu hastalıkta, kız erkek dağılımı eşittir. İnsidensi < 10-6 olarak bildirilmektedir. Vakaların çoğu karşımıza sporadik olarak ve erken yaşta çıkarken, otozomal dominant kalıtıma da rastlanmaktadır (55). HES'lu 30 hasta ve yakınlarında otozomal dominant kalıtımı gösteren bir geçiş şekli bildirilmiş olup, bu ailelerin bazılarında hastalıkla ilgili genin 4. kromozomla ilişkilendirilebileceği üzerinde durulmuştur (56). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Grimbacher ve arkadaşları akraba olan 13 HES'lu hastada otozomal resesif bir kalıtım gözlemlendiğini bildirmişlerdir (57).

### İnfeksiyon tipleri:

Derin yerleşimli bakteriyel enfeksiyonlar, tekrarlayan deri abseleri, pnömoni, kronik otitis media ve sinüzittir. Kalıcı pnömatoz oluşumu ve bronşiektazi tekrarlayan pömonilerin bir sekeli olarak karşımıza çıkabilmektedir. Daha az sıklıkta görülen enfeksiyon tipleri ise septik artrit, selülit, osteomyelittir. En sık rastlanan bakteriyel enfeksiyon etkeni *Staph aureus* olmakla birlikte, *Hemophilus influenzae*, grup A streptococcus, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas* kaynaklı enfeksiyonlarla da karşılaşmaktadır. Bakteriyel pnömoniler üzerine zaman zaman *Aspergillus fumigatus*' un etken olduğu süperenfeksiyonlar eklenebilmektedir. Mantar enfeksiyonları ağız, tırnak ve saçlı deriyide kapsayabilecek şekilde ciltte görülmektedir. Candida etkenli özefajit, menenjit ve pnömoni ise daha az sıklıktadır. *Cryptococcosis* ve his-

toplasmosis vakalarında HES kliniğinde yer almaktadır. Viral enfeksiyonlardan ise herpes virus etkenli mukozal ve cilt enfeksiyonları daha fazla otozomal resesif formda bildirilmiştir. Hastalığın erken tanısı ile profilaktik anti-stafilokok tedavi başlanması pnömatosel oluşumu ve yaratacağı komplikasyonların önüne geçilebileceği gösterilmektedir (58-60).

#### Otozomal resesif kalıtmı Hiperimmoglobulin E sendromu

Tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar (pnömoni, abse), ekzema, yüksek Ig E düzeyi ve eosinofili ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtmı HES'lu hastaları otozomal dominant kalıtım şekli gösterenlerden ayırmakta kullanılabilecek 4 ana husus şu şekildedir (61).

- 1) Aile ağacında otozomal resesifi düşündüren geçiş şekli,
- 2) Bağ doku hastalığı görülmemekte,
- 3) Farklı enfeksiyon tipleri (ağır molluscum contagiosum ve herpes virüs enfeksiyonları gibi.),
- 4) Sıklıkla karşılaşılan merkezi sinir sistemi ile ilgili komplikasyonlardır.

Pnömoni sonrası pnömatosel oluşumu otozomal dominant kalıtmı hastalarda sıklıkla mevcutken, otozomal resesif tipte geçiş gösterenlerde hiç gözlenmemiştir. Staph aureus, Hemophilus influenza, P mirabilis, P aeruginosa ve Criptococcus etkenli tekrarlayan ağır enfeksiyonlar hastaların kliniğinde yer alır. Eosinofili düzeyi otozomal resesif tipte daha yüksektir. Viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığın bu formda daha sık görülmesi nedeniyle T hücre defektinin altta yatabileceği düşünülmektedir. Kronik, tedaviye dirençli molluscum contagiosum, herpes virüs enfeksiyonları ve sonrasında keratit nadir değildir (62). Otozomal resesif kalıtmı HES'lu hastalarda merkezi sinir sistemi ilgili bulgular arasında hemipleji, fasial paralizi, rüptüre anevrizma, gri cevherde kistik oluşumlar, criptococcus menenjitisi, serebral emboli şeklindedir (63). Serebral vasküler hasarlanmaya neden olan durumlar arasında eosinofili, otoimmün hastalıklar veya enfeksiyon sayılabilir. Yine bu hastalarda otoimmün hastalıklara daha sık rastlanmaktadır. İskelet sistemi ve diş etkilenişi pek gözlenmeyen bu formda hastalığa neden olan genin 4q21 de lokalize olduğu bildirilmektedir. Otozomal resesif kalıtmı HES'lu hastaların tümünün anne babası akraba olduğu ve birden fazla genetik lokusun hastalığa neden olduğu ileri sürülmüştür .

Serum Ig G, Ig M, Ig A düzeyleri ve serum total kompleman aktivitesi normaldir. Periferik eosinofili ( $> 700 / \mu\text{l}$ ) ve serum Ig E yüksekliği hastalığın en sık görülen laboratuvar bulgusudur (64). Serum Ig E düzeyleri ve total eozinofil sayısı otozomal resesif formda diğerine kıyasla oldukça yüksek olup ( $17.500/\mu\text{l}$ ) tüm immünglobulinler artmıştır . Akut pnömonide balgamda da eosinofili saptanmaktadır. Serum Ig E düzeyi erken çocukluk döneminde 2500 IU/ml veya daha üzerindedir. Çeşitli bakteri ve mantarlara karşı üretilen aşırı Ig E antikolar varlığı altta yatan immün regülasyon bozukluğunu yansıtmaktadır. Reaksiyonel Ig E yapısındaki bu antikolar inflamatuvar reaksiyonun gelişmesine neden olmaktadır (65-68). Hastaların kliniğinde yer alan soğuk abselelerin varlığı nötrofil fonksiyonlarındaki bozukluğa dikkat çekmektedir. Nötrofil sayısı ve respiratuvar burst aktivitesi normalken, hastaların bir bölümünde nötrofil ve monosit kemotaksisinin bozuk olduğu gösterilmiştir (69). Ancak bu bozukluğun nedeninin primer olarak lökositlerden kaynaklanmadığı, hastaların serumlarında bulunan bir faktörün etkili olabileceği bildirilmiştir. Staph aureus a spesifik Ig E antikoları mast hücrelerinden histamin salınmasına yol açmakta, histamin ise nötrofil fonksiyonlarında bo-

zulmaya neden olmaktadır. H2 reseptör antagonistleri ile bu durumun düzeldiği gösterilmiştir. HES'lu hastaların serum ve idrarlarında histamin düzeyi yüksektir. Ayrıca solubl Ig E komplekslerin nötrofil kemotaksisini etkileyen faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Başka bir yayında ise monositlerden salınan kemotaktik inhibitör faktörün nötrofil kemotaksisini bozduğu ileri sürülmüştür. T hücre sayıları normal olan otozomal resesif formlu hastalarda Candida ve Staphylococcus karşı lenfosit çoğalımında bozukluk T hücrelerinde bir defektin olabileceğini düşündürmektedir . Ancak otozomal dominant kalıtmı HES'lu hastardaki immunolojik bozukluğun T ve B hücrelerinden ziyade monosit-makrofaj veya endotel hücre kökenli olabileceği düşünülmektedir .

Th1 ve Th2 sitokin dengesinde Th2 lehine artışın hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayabileceğine dikkat çekilmiştir. Staph. aureusa ile uyarılan HES li hastaların in vitro lenfositlerinin yüksek düzeyde IL-4, IL-10 ve IL-13 ürettikleri ve Ig dönüşümünün (switching) Ig E lehine gerçekleştiği görülmüştür (70-73). Chehimi ve arkadaşları (74), HES'lu hastalarda anormal sitokin gen ekspresyonunun bu sitokin üretim dengesizliğine yol açabileceğini bildirmişlerdir.

Hastalığın kesin bir tedavisi yoktur. Cilt lezyonlarının antibiyotik veya antifungal ajanlarla tedavisi, abselerin dirençle cerrahi tedavisi gerekir. Staphylococcus karşı profilaktik antibiyotik kullanımı (ko-trimetaksazol veya oral sefalosporin) cilt abseleri ve pnömoni ataklarını azaltmaktadır. Staph aureus etkenli cilt enfeksiyonlarında topikal antibiyotik yanında sistemik antibiyotik tedavisi gerekir (75). Mukokütanöz kandidoz gelişen olgularda oral triazol grubu antifungal tedaviye yanıt oldukça iyidir. Pnömoni atakları genellikle afebril olduğundan hastalar kendilerini iyi hissederler ancak tedaviye yanıtları uzun ve güçtür. Pnömoni sonrası tipik komplikasyonu olan kist gelişimi gözlenebilmekte ve bu kaviter süperenfeksiyona yol açabilmektedir. Tedavisi çok güç olup genellikle sonrasında bronşiektazi gelişmektedir. Ampiyem tedavisi cerrahidir .

İmmün modulator tedavilerin (levamizol vb) etkili olmadığı saptanmıştır. IFN $\gamma$  ve IFN $\alpha$  dirençli virüs enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır . IVIG tedavisi anti-idiyotip etki ile Ig E nötralizasyonuna yol açarak Ig E seviyesini düşürür aynı zamanda bu hastalarda kapsüllü mikroorganizmalara antikor yapımı bozuk olduğundan pasif antikor infüzyonu için IVIG tedavisi gereklidir (76).

## Fagositik Hücre ve Adezyon Molekül Bozuklukları

### Kronik Granümatöz Hastalık

En sık görülen fagosit sistem hastalıklarından biri olup sıklığı 1/125.000 canlı doğumdur. Kalıtım 2/3 vakada X'e bağlı geri kalanların büyük çoğunluğunda ise otozomal resesiftir. Hastalığın etiopatogeneğinde NADPH oksidaz enzim aktivitesindeki bozukluk yatmaktadır. NADPH oksidaz superoksit radikallerinin oluşumunu ve respiratory burst' ün gerçekleşmesini sağlayan bir enzimdir. Katalaz pozitif mikroorganizmalar (Staph. Auerus, Serratia vb..) ve aspergillus gibi mantarlarla enfeksiyonlar sıklıkla görülür. Mikroorganizmaların fagosite edildikten sonra respiratory burst ile öldürülebilmesi neticesinde hücre içinde persistansı hücrel immüniteyi tetiklemede ve granülom oluşumuna yol açmaktadır. Semptomlar genellikle 1 yaş öncesinde başla-

maktadır (77). En sık akciğer enfeksiyonları görülmekte olup etken olarak mantarlar birinci sırayı almaktadır. Süpüratif lenfadenit, ciltaltı ve karaciğer abseleri, osteomyelit ve sepsistir. Staph. Auerus etkenli karaciğer absesi patognomoniktir. Bakteriye sık olmamakla birlikte görülmüş ve neden olan en sık etken, *S. marcescens*, *B. cepacia*'dır. *Aspergillus* enfeksiyonlarında ateş yükselmeyip, sedimentasyon normal olabilmektedir. Mide çıkış ve üriner kanal obstrüksiyonu görülebilir. Sedimentasyon enfeksiyonların seyri ve tekrarında faydalı bir laboratuvar parametresidir. Tanı süperoksit üretiminin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Nitroblue tetrazolium (NBT) testi ve dihidrorodamin akım sitometrisi testi tanıda kullanılan testler arasındadır (78). Tedavide trimetoprim-sülfametaksazol, itranazol proflaksisi ve interferon gama verilmektedir. Seçilen vakalarda kemik iliği nakli önerilir.

#### Lökosit adezyon defekti (LAD)

LAD tip 1 gelişimine neden olan gen kromozom q22.3 de kodlanmıştır. Nötrofillerin enfeksiyon bölgesine ulaşımında bir defekt olan bu hastalıkta lökositoz ve nötrofil bulunmamaktadır. Adezyon molekül ailesindeki (integrin, selektin) defektin lökosit rolling, diapedezini bozduğu bilinmektedir. Hastalığın dikkat çekici özellikleri arasında yara iyileşmesinde bozulma, periodontal hastalıklar, tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar (otitis media, pnömoni, peritonit ve selülit) gelmektedir (79). Cilt, alt ve alt solunum yolları, bağırsak ve perirektal bölge enfeksiyonları sıktır. Etken genellikle Staph. Auerus veya gram(-) mikroorganizmalardır. Lezyon bölgesine nötrofiller ulaşamadığından inflamasyon azdır. Gen defektinin ciddiyetine bağlı olarak enfeksiyonların şiddeti de değişmektedir. Yeni doğanlarda göbeğin düşmesi 30 günü geçmekte, omfalit sıklıkla görülmektedir. Tanıda lökositoz, nötrofil, nötrofil kemotaksisinde azalma, Rebuck pencere 1 bozulma ve flow sitometri ile CD18 ve diğer adezyon moleküllerinde olan CD11a, CD11b, CD11c de azalma kullanılır. Tedavide ağırsif antibiyotik tedavisi ve kemik iliği nakli önerilmektedir (80,81).

#### Kompleman eksikliği

En nadir görülen immün yetmezlik olup, tüm immün yetmezliklerin %1-3 ünü oluşturmaktadır. Kompleman proteinlerinin eksik-

liklerinin büyük bir çoğunluğu otozomal resesif kalıtımla geçmektedir. C1-C4 eksikliğinde otoimmün hastalıklar ve piyojenik enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Distal kompleman komponent eksikliklerinde (C5-C9) ise *Neisseria* enfeksiyonları sıklıkla görülmektedir. C3 eksikliğinde enfeksiyonlar, tekrarlayan pnömoni, menenjit ve peritonit şeklindedir. Hastalığın kliniği antikor yapım defektini taklit edebilir. Tedavi seçenekleri arasında profilaktik antibiyotik, kapsüllü mikroorganizmalara karşı spesifik aşılama gelmektedir (82-84).

#### IFN $\gamma$ /IL12 yolak defekti

Mononükleer fagositler özellikle hücre-içi mikroorganizmalara karşı antijen sunumu, lenfosit uyarımı ve çoğalımında, sitokin üretiminde kritik elemanlardır. Mikobakteri fagosite edildikten sonra makrofaj IL12 üretmek T hücrelerini aktive eder ve IFN- $\gamma$  salınımına neden olurlar. IFN- $\gamma$  ise makrofajı aktive ederek TNF $\alpha$  ve IL12 üretimini artırır (Şekil 1). Bu sitokin yada reseptörlerindeki defekte bağlı olarak mikobakterial enfeksiyonlara yatkınlığın artması ile karakterize hastalıklara mikobakterial hastalıklara mendelian yatkınlık denilmektedir. Hastalarda erken yaşlarda BCG aşısı sonrası dissemine BCG enfeksiyonu, salmonella ve ağır viral enfeksiyonlar görülmektedir (85,86).

#### Kaynaklar

1. Fleisher TA, Bleasing JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47:1197-209.
2. Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2000; 47:1225-52.
3. Anonymous. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118(Suppl. 1):1-28.
4. Report of a WHO scientific group: Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997;109, Suppl 1:1-28.
5. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343: 1313-24.
6. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatr* 1952; 9: 722-8.
7. Conley ME, Rohrer J, Minegishi Y. X-linked agammaglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000;19:183-204.
8. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993;72:279-90.
9. Curtin JJ, Webster AD, Farrant J, Katz D. Bronchiectasis in hypogammaglobulinaemia – a computed tomography assessment. *Clin Radiol* 1991;44:82-4.
10. Wilfert CM, Buckley RH, Rosen FS, et al. Persistent enterovirus infections in agammaglobulinemia. In: Schessinger D (Editor), *Microbiology*. Washington, DC:ASM, 1977; p.488.
11. Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodef Rev* 1991;3:15-44.
12. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
13. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C. Common variable hypogammaglobulinemia in children. *Am J Dis Child* 1983;137:833-7.
14. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989;9:22-33.
15. Buckley RH. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. *Immunol Res* 2001;22:237-51.
16. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency (SCID): Genetic, phenotypic and functional diversity in 108 infants. *J Pediatr* 1997;130:378-387.
17. DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. In: Bergsma D, ed. *Birth defects original article series 1968. Vol 4. White*



Şekil 1: Oral candidiasis.

- Plains, NY: National Foundation March of Dimes, 116.
18. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253-6.
  19. Hong R. The DiGeorge anomaly. *Semin Hematol* 1998;35:282-90.
  20. Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:465-72.
  21. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001;139:715-23.
  22. Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletion. *Arch Dis Child* 1999; 81:513-14.
  23. Demczuk S, Aurias A. DiGeorge syndrome and related syndromes associated with 22q11.2 deletions. *Ann Genet* 1995;38:59-76.
  24. Matsumo T, Amamoto N, Kondoh T, Nakayama M, Takayanagi T and Tsuji Y. Complete DiGeorge syndrome treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:927-30.
  25. Markert ML, Boeck A, Hale LP et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Eng J Med* 1999;341:1180-9.
  26. Puck JM, Deschenes SM, Porter JC, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain maps to Xq13.1 and is mutated in X-linked severe combined immunodeficiency, SCIDX1. *Hum Mol Gen* 1993;2:1099-104.
  27. Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 1993;73:147-157.
  28. Schwarz K, Gauss GH, Ludwig L, et al. RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science* 1996;274:97-99.
  29. Kung C, Pingel JT, Heikinheimo M, et al. Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease. *Nat Med* 2000;6:43-345.
  30. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-516.
  31. Derry JMJ, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994;78:635-644. Erratum: 79: 922a.
  32. Haddad E, Zugaza JL, Louache F, et al. The interaction between Cdc42 and WASP is required for SDF-1-induced T-lymphocyte chemotaxis. *Blood* 2001;97:33-38.
  33. Xu Y, Baltimore D. Dual roles of ATM in the cellular response to radiation and in cell growth control. *Genes Dev* 1996;10:2401-10.
  34. Heintz N. Ataxia telangiectasia: cell signaling, cell death and the cell cycle. *Curr Opin Neurol* 1996;9:137-140.
  35. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:197-206.
  36. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:143-7.
  37. Ree T, Jennings PR, Ofofokun I. Chronic mucocutaneous candidiasis. *JAAPA*. 2002;15:67-70.
  38. Coleman R, Hay RJ. Chronic mucocutaneous candidosis associated with hypothyroidism: a distinct syndrome? *Br J Dermatol* 1997;136:24-9.
  39. de Moraes-Vasconcelos D, Orii NM, Romano CC, Iqueoka RY, Duarte AJ. Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Exp Immunol*. 2001;123:247-53.
  40. Lilic D, Gravenor I, Robson N et al. Deregulated production of protective cytokines in response to *Candida albicans* infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Infect Immun*. 2003;71:5690-9.
  41. Lilic D, Cant AJ, Abinun M, Calvert JE, Spickett GP. Chronic mucocutaneous candidiasis. I. Altered antigen-stimulated IL-2, IL-4, IL-6 and interferon-gamma (IFN-gamma) production. *Clin Exp Immunol*. 1996;105:205-12.
  42. Lilic D, Calvert JE, Cant AJ, Abinun M, Spickett GP. Chronic mucocutaneous candidiasis. II. Class and subclass of specific antibody responses in vivo and in vitro. *Clin Exp Immunol*. 1996;105:213-9.
  43. Kalfa VC, Roberts RL, Stiehm ER. The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:259-64.
  44. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML, da Silva SL. Natural killer (NK) cells in mucocutaneous candidiasis. *Allerg Immunol*. 2002;34:208-12.
  45. Zuccarello D, Salpietro DC, Gangemi S et al. Familial chronic nail candidiasis with ICAM-1 deficiency: a new form of chronic mucocutaneous candidiasis. *J Med Genet*. 2002;39:671-5.
  46. Vazquez JA, Sobel JD. Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:793-820.
  47. Rowen JL. Mucocutaneous candidiasis. *Semin Perinatol*. 2003;27:406-13.
  48. Jorizzo JL, Sams WM Jr, Jegasothy BV, Olansky AJ. Cimetidine as an immunomodulator: chronic mucocutaneous candidiasis as a model. *Ann Intern Med*. 1980;92:192-5.
  49. Polizzi B, Origgi L, Zuccaro G, Matti P, Scorza R. Case report: successful treatment with cimetidine and zinc sulphate in chronic mucocutaneous candidiasis. *Am J Med Sci*. 1996;311:189-90.
  50. Hong R. Reconstitution of T-cell deficiency by thymic hormone or thymus transplantation therapy. *Clin Immunol Immunopathol*. 1986;40:136-41.
  51. Ballow M, Hyman LR. Combination immunotherapy in chronic mucocutaneous candidiasis. Synergism between transfer factor and fetal thymus tissue. *Clin Immunol Immunopathol*. 1977;8:504-12.
  52. Hoh MC, Lin HP, Chan LL, Lam SK. Successful allogeneic bone marrow transplantation in severe chronic mucocutaneous candidiasis syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18:797-800.
  53. Buckley RH. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allerg Immunol* 2001;20:139-54.
  54. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia -E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972;49:59-70.
  55. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692-702.
  56. Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999; 65:735-44.
  57. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev*. 2005;203:244-50.
  58. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Recurrent, 'cold', staphylococcal abscesses (Job's) syndrome *Lancet* 1966;1:1013-15.
  59. Hill HR, Ochs HD, Quie PG et al. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1974;2:617-9.
  60. Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome: a review of the NIH experience and the literature. *Medicine* 1983;62:195-208.
  61. Renner ED, Puck JM, Holland SM et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-99.
  62. Leung DY, Geha RS. Clinical and immunologic aspects of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1988;2:81-100.
  63. Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:133-41.
  64. Vercelli D, Jabara HH, Cunningham-Rundles C, et al. Regulation of immunoglobulin (Ig)E synthesis in the hyper-IgE syndrome. *J Clin Invest*. 1990;85:1666-71.
  65. Herrod HG, Erffmeyer JE, Valenski WR. Elevated in vitro IL-4 production in a patient with elevated serum IgE. *Ann Allergy*. 1994;73:444-8.
  66. Saini SS, Klion AD, Holland SM, Hamilton RG, Bochner BS, Macglashan DW Jr. The relationship between serum IgE and surface levels of FcεpsilonR on human leukocytes in various diseases: correlation of expression with FcεpsilonRI on basophils but not on monocytes or eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:514-20.
  67. Garraud O, Mollis SN, Holland SM, et al. Regulation of immunoglobulin production in hyper-IgE (Job's) syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103 (2 Pt 1):333-40.
  68. Claasen JJ, Levine AD, Schiff SE, Buckley RH. Mononuclear cells from patients with the hyper-IgE syndrome produce little IgE when they are stimulated with recombinant human interleukin-4. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:713-21.
  69. Van Scoy RE, Hill HR, Ritts RE, Quie PG. Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis, and hyperimmunoglobulinemia E. *Ann Intern Med* 1975;82:766-71.
  70. Ito R, Mori M, Katakura S, et al. Selective insufficiency of IFN-gamma secretion in patients with hyper-IgE syndrome. *Allergy*. 2003;58:329-36.

71. Borges WG, Augustine NH, Hill HR. Defective interleukin-12/interferon-gamma pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Pediatr* 2000;136:176-80.
72. Paganelli R, Scala E, Capobianchi MR, et al. Selective deficiency of interferon-gamma production in the hyper-IgE syndrome. Relationship to in vitro IgE synthesis. *Clin Exp Immunol.* 1991;84:28-33.
73. Ohga S, Nomura A, Ihara K, et al. Cytokine imbalance in hyper-IgE syndrome: reduced expression of transforming growth factor beta and interferon gamma genes in circulating activated T cells *Br. J. Haematol* 2003;121: 324-21.
74. Chehimi J, Elder M, Greene J et al. Cytokine and chemokine dysregulation in hyper-IgE syndrome. *Clin Immunol.* 2001;100:49-56.
75. Hsu CT, Lin YT, Yang YH, Chiang BL. The hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37:121-3.
76. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:153-8.
77. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston Jr RB, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:155-69.
78. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-14.
79. Fischer A, Lisowska-Groszpiette B, Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences. *Immunodef Rev* 1988;1:39-54.
80. Etzioni A. Adhesion molecule deficiencies and their clinical significance. *Cell Adhesion Commun* 1994;2:257-260.
81. Kishimoto TK, Springer TA. Human leukocyte adhesion deficiency: molecular basis for a defective immune response to infections of the skin. *Curr Probl Dermatol* 1989;18:106.
82. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359.
83. Winkelstein JA, Sullivan KE, Colten HR. Genetically determined deficiencies of complement. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle DL (Editors). *Metabolic Basis of Inherited Disease.* New York, McGraw-Hill, 1995; pp. 3912-3941.
84. Westberg J, Fredrikson GN, Truedsson L, Sjöholm AG, Uhlen M. Sequence-based analysis of properdin deficiency: identification of point mutations in two phenotypic forms of an X-linked immunodeficiency. *Genomics* 1995;29:1-8.
85. Ozbek N, Fieschi C, Yilmaz BT, de Beaucoudrey L, Demirhan B, Feinberg J, Bikmaz YE, Casanova JL. Interleukin-12 receptor beta 1 chain deficiency in a child with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:55-8.
86. Dorman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, van Dissel JT, Baretto R, Rosenzweig SD, Newport M, Levin M, Roesler J, Kumararatne D, Casanova JL, Holland SM. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet.* 2004;364:2113-21.