

İMMÜNOLOJİ I

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarınınca yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
www.hacettepepediatric.org.tr
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2021 • Sayı: 1 • Ay: Ocak - Şubat

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Mayıs 2022 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 42 SAYI: 1 YIL: 2021

EDİTÖR

Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Umay KAVGACI

Dr. Hilal Eda KORKMAZ

Dr. Osman Oğuz DEMİR

Dr. Özge ALBAYRAK

Dr. Aslı KUZU

Dr. Ömer Faruk İPEK

Dr. Umut Berk MERCAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Alev ÖZON

Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI

Prof. Dr. Banu ANLAR

Prof. Dr. Benan BAYRAKCI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Ebru GÜNEŞ YALÇIN

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

Prof. Dr. Songül YALÇIN

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ

Prof. Dr. Tezer KUTLUK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

İmmün Sistemin Genel Özellikleri 5
Dr. Şükran BAYRAK, Dr. Saliha ESENBOĞA

Primer İmmün Yetmezliklerin Genel Özellikleri..... 25
Dr. Büşra KOÇALI, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

Primer İmmün Yetmezliklerde Yaklaşım ve Algoritmalar 41
Dr. Saliha ESENBOĞA

Kombine İmmün Yetmezlikler 57
Dr. Ayşegül AKARSU, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

Primer Antikor Eksiklikleri 79
Dr. Işıl BİLGİÇ, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

Eşlik Eden Özellikleri ve Sendromik Bulguları Olan Kombine İmmün Yetmezlikler 99
Dr. Nilay KORGAL, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

İmmün Disregülasyonla Giden Hastalıklar 117
Dr. Merve SÜLEYMAN
Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

Doğal İmmün Sistem Hastalıkları 143
Dr. Hacer Neslihan BİLDİK,
Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

Fagositler Sistem Defektleri 167
Dr. Halil Tuna AKAR
Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

Otoinflamatuvar Hastalıklar 189
Dr. Elif SOYAK AYTEKİN, Dr. F. İlhan TEZCAN

ISSN 1300 - 4336

İMMÜN SİSTEMİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Dr. Şükran BAYRAK*, Dr. Saliha ESENBOĞA**

GİRİŞ

İmmün sistem, belirli bir organizma için yabancı olarak tanımlanan yapılara karşı koruma sağlayan hücre, doku, organ ve moleküller bütünüdür. İmmün sistem elemanlarının birbirleriyle iletişim içinde verdiği tepkiye *immün yanıt* adı verilir. İmmün yanıt, fizyolojik veya patolojik olabilir. Protein veya polisakkarit yapıda makromoleküllere veya küçük kimyasallara karşı gelişebilir. Vücudun kendi hücrelerine veya moleküllerine karşı immün yanıt gelişmesi *otoimmünite* olarak adlandırılır.

DOĞAL ve KAZANILMIŞ İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem temel olarak *doğal* ve *kazanılmış* olarak ikiye ayrılır. Mikrop-lara karşı savunmada, doğal bağışıklık erken; kazanılmış bağışıklık ise daha geç ortaya çıkan yanıtın sorumludur. Çok sayıda hücre ve molekül hem doğal hem de kazanılmış immün sistemin elemanı olarak görev yapar ve iki sistem birbiriyle iletişim içinde çalışarak vücut savunmasının bütününe oluşturur.

Doğal immün sistem; bütün çok hücreli canlılarda bulunan, erken ve hızlı savunma sağlayan ve özgül olmayan bir yanıt gösterir (nonspesifik immün yanıt). Aynı mikroorganizma ile tekrarlayan enfeksiyonlara karşı yanıt, önceki yanıt ile aynı şekilde ve şiddettedir. Hafıza gelişmez. Fiziksel bariyerler (deri, müköz membranlar, silialar, mukus gibi), hücreler (fagositik hücreler, dend-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

ritik hücreler ve doğal öldürücü [“*natural killer*”, NK] hücreler), kompleman sistemi proteinleri, sitokinler, diğer inflamatuvar mediatörler, *innate* lenfoid hücreler, mikrobiyom doğal immün sistemin elemanlarıdır.

Kazanılmış immün sistem; sadece omurgalılarda bulunur, çok sayıda mikro-organizma arasındaki farklılıkları ayırt edebilir ve her birine karşı özgül yanıt gösterebilir (spesifik immün sistem). Hafızası bulunması sayesinde aynı ajanla tekrar karşılaşıldığında daha hızlı ve daha güçlü yanıt geliştirebilir. Enfeksiyon sırasında ajana yönelik geliştirdiği mekanizmalar nedeniyle *adaptif immün sistem* de denilir. Kazanılmış immün sistemin temel elemanları lenfositler, antijen sunan hücreler ve antikorlardır.

Doğal ve kazanılmış immün sistemin özellikleri *Tablo 1*'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Doğal ve adaptif immün sistemin özellikleri ve elemanları (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

	DOĞAL İMMÜN SİSTEM	ADAPTİF İMMÜN SİSTEM
ÖZELLİK		
Özgüllük	Benzer mikroplarda ortak olarak bulunan ve hasar görmüş konak hücrelerine ait moleküler örüntüler için kısıtlı özgüllükte tanıma	Mikrobiyal ve mikrobiyal olmayan tüm moleküler örüntüler için özgül tanıma
Çeşitlilik	Sınırlı, germline kodlanmış reseptörler	Çok fazla, genlerde somatik rekombinasyonlarla üretilen reseptörler
Hafıza	Yok	Var
Vücudun kendi (self) antijenlerine yanıtızsızlık	Var	Var
ELEMANLARI		
Hüresel ve kimyasal bariyerler	Deri, mukozal epitel, antimikrobiyal moleküller	Epiteldeki lenfositler, epitel yüzeyinde sekrete edilen antikorlar
Kan proteinleri	Kompleman proteinleri, antimikrobiyal peptidler, vs.	Antikorlar
Hücreler	Fagositler (nötrofiller, makrofajlar), NK hücreleri	Lenfositler

DOĞAL İMMÜN SİSTEMİN ELEMANLARI VE ÖZELLİKLERİ

Doğal immün sistem, konağı dış çevreden gelecek olan her türlü antijenden koruyabilmek üzere, fiziksel ve kimyasal bariyerler (deri, silialar, müköz membranlar ve sekresyonlar) ile, bu bariyerleri geçebilen antijenler için hücre (fagositler, dendritik hücreler, NK hücreler) ve diğer humoral elemanları (kompleman sistemi, sitokinler vb.) içerir. Mikroorganizmalardaki karakteristik ve genellikle hayati olan, fakat memeli hücrelerinde bulunmayan moleküller tanınır ve bunlara genel olarak *patojen ilişkili moleküler paternler* (PAMP) adı verilir. Doğal immün sistem, ayrıca vücudun kendi zarar görmüş ve ölmekte olan hücreleri tarafınca üretilen, *hasar ilişkili moleküler paternler* (DAMP) adı verilen endojen molekülleri de tanır. DAMP'lar sadece enfeksiyon sırasında hasar gören hücreler tarafından değil; kimyasal toksinler, travma veya azalmış kan akımı nedeniyle oluşan hasarlar sonrası veya enfeksiyon sırasında immün yanıtı artırmak için sağlıklı immün sistem hücreleri tarafından da üretilebilirler. *Tablo II*'de PAMP ve DAMP' lar için örnekler verilmiştir.

Tablo II. Patojen ilişkili moleküler örüntü (PAMP) ve hasar ilişkili moleküler örüntüler (DAMP) için örnekler (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

PATOJEN İLİŞKİLİ MOLEKÜLER PATERNLER		MİKROBUN TİPİ
Nükleik asitler	Tek zincirli RNA(ssRNA)	Virüs
	Çift zincirli RNA (dsRNA)	Virüs
	CpG (cytosine-phosphate-guanine)	Virüs, bakteri
Proteinler	Pili	Bakteri
	Flagellin	Bakteri
Hücre duvarı lipidleri	Lipopolisakkarit	Gram negatif bakteri
	Lipoteikoik asit	Gram pozitif bakteri
Karbonhidratlar	Mannan	Mantar
	Glukanlar	Mantar, bakteri
HASAR İLİŞKİLİ MOLEKÜLER PATERNLER		
Stres proteinleri	Isı-şok proteinleri (HSPs)	
Kristaller	Monosodyum urat	
Nükleer proteinler	HMGB1 (high-mobility group box 1)	

Doğal immün yanıtta PAMP ve DAMP'ları tanıyabilen *patern tanıyan reseptörler* (PRRs) adı verilen hücresel reseptörler ve kan ile mukozal sekresyon-

larda çözünebilen çeşitli reseptör aktivitesi gören moleküller bulunur. PRR'ler arasında en bilineni *Toll benzeri reseptörler* (TLR) olup hücre membranında, endozomal lmembranlarda veya sitoplazmada bulunabilirler. Diğer hücrel reseptörler *NOD-benzeri reseptörler*, *RIG-benzeri reseptörler*, *C-tipi lek-tin-benzeri reseptörler*, *toplayıcı (scavenger) reseptörler*, *N-formyl met-leu-phe reseptörler*; çözünebilen reseptörler ise *pentraksinler*, *kollektinler*, *fikolin-ler*, *kompleman proteinleri* ve *antikorlardır*.

Doğal immün sistem hücrelerinin antijenleri tanınması ile temel olarak iki tip yanıt oluşur: İnflamasyon ve antiviral savunma. *İnflamasyon*, enfeksiyon ile veya diğer nedenlerle hasar görmüş olan hücre ve dokuların çevresine plazma proteinleri ve lökositlerin gelmesi ve bunların aktivasyonu ile oluşan yanıttır. Temel hücrel elemanlar nötrofiller ve makrofajlardır. Sitokinler de inflama-tuvar yanıtta önemli rol oynar. Lökositlerin mikroorganizmayı tanınması ve fa-gositozu sonrası ürettikleri reaktif oksijen radikalleri, nitrojen molekülleri ve lizozomal enzimlerle antijenin eliminasyonu sağlanır. Doğal immün sistemde antiviral savunma sırasında virüsle enfekte hücreler sitokin ilişkili olarak NK hücreleri tarafından öldürülür. Dokudaki bu savunma mekanizmalarından ka-çabilen mikroorganizmalar kana karışabilir. Kanda kompleman sisteminin al-ternatif yolu aktive olduktan sonra kompleman proteinleri ile karşılaşan mik-roorganizmaların fagositozu kolaylaşır ya da doğrudan lizise uğrarlar.

Doğal immün yanıt daha önce de bahsedildiği gibi bazı antijenleri sınırlı öz-güllük ile tanır ve bunlara benzer yanıt oluşur. Çoğu mikroorganizma doğal immün yanıtta çeşitli direnç mekanizmaları ile kurtulabilir. Bu mikroorga-nizmaların eliminasyonu için kazanılmış immün sistemin daha özgül ve güçlü yanıtı gerekmektedir.

Fagositer Hücreler

Nötrofiller (polimorfonükleer fagositer hücreler) ve makrofajlar (mononük-leer fagositer hücreler) fagositer hücreleri oluşturur. Enfeksiyon bölgelerine çağırılırlar, antijeni tanıyıp fagositte ettikten sonra çeşitli öldürme mekanizma-ları ile antijenin eliminasyonunu sağlarlar. Salgıladıkları sitokinler ile immün yanıtın güçlenmesini sağlarlar. Makrofajlar lenfositlerle iletişim içinde adaptif immün yanıtta da rol alır.

Nötrofiller

Akut inflamasyonun temel hücreleridir ve enfeksiyon sahasına en erken ulaşan hücrelerdir. Kemik iliğinde mononükleer fagositler ile ortak hücreden köken alırlar. Mikroorganizmayı fagosite ettikten sonra çeşitli enzimler ve ürettikleri mikrobisidal moleküllerle eliminasyonunu sağlarlar. Sitoplazmalarında spesifik ve azurofilik granüller bulunur. Spesifik granüller lizozim, kollagenaz ve elastaz gibi enzimleri içerirler; azurofilik granüller ise enzim ve diğer defensin gibi mikrobisidal molekülleri içeren lizozomlardır. İnflamasyon sırasında 1-2 saat içinde inflamasyon sahasına giderler, burada saatler içerisinde işlev görüp apoptozise uğrarlar. Serbest dolaşımdaki ömürleri 6 saat olup, enfeksiyon sahasına gitmezlerse yine apoptozise uğrarlar ve dalak veya karaciğerdeki makrofajlar tarafından temizlenirler.

Nötrofiller mikrobiyal hedeflere doğru ilerledikçe, antimikrobiyal proteinlerle süslenmiş hücre dışı kromatin ipliklerini serbest bırakırlar. Bu nötrofil hücre dışı tuzaklar (NET'ler) ile mikropları yakalar, öldürür ve proteazları lokalize ederek, sitokinleri ve kemokinleri parçalayarak oluşacak ek doku hasarını önler. Tükürükteki müsin ve lizozim antibakteriyel aktivite gösterir ve tükürük müsinleri, tükürük nötrofillerinden antimikrobiyal NET'lerin salınmasını uyarır. Tekrarlayan oral ülserleri olan Behçet hastaları değerlendirildiğinde, tükürüklerinin NET oluşumunu uyarmadığı görülmüştür. NET oluşumunun romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), diyabet, ateroskleroz, tromboz ve hatta kanser de dahil olmak üzere otoimmün ve vaskülitik hastalıklara yatkınlık yaratabileceğini gösteren kanıtlar vardır.

Mononükleer Fagositer Hücreler

Serbest kan dolaşımındaki monositler ve monositlerin enfeksiyon sahasına ve çeşitli dokulara ulaştıktan sonra farklılaşmış halleri olan makrofajlardır. *Monositler* kemik iliğinde üretildikten sonra ya enfeksiyon sahasına geçerek immün yanıtta sorumlu makrofajlara ya da diğer normal dokularda sürekli bulunan ve lüzum halinde aktive olan makrofajlara farklılaşırlar. Bazı monositler ise dokularda dendritik hücrelere dönüşebilir.

Makrofajların hem doğal hem adaptif immün sistemde efektör olarak pek çok görevi vardır. En önemli görevleri enfeksiyon sahasında mikroorganizmaların fagositozu ve reaktif oksijen/nitrojen molekülleri veya proteolitik enzimlerle

öldürülmesidir. Mikroorganizmalar dışında, immün yanıt sırasında görevlerini tamamlayan konak hücrelerinin, başka nedenlerle hasar görmüş hücrelerin, büyüme sırasında doğal seyirde apoptoza giden hücrelerin temizlenmesini de sağlarlar. Aktive makrofajlar salgıladıkları sitokinler ile çeşitli yollarla immün yanıtın güçlenmesini sağlarlar. Bazı makrofajlar T lenfositler için antijen sunan hücre görevi üstlenirler ve karşılıklı salgıladıkları sitokinler ile birbirlerini aktive ederler. Yine sitokinler aracılığıyla dokularda hasar sonrası iyileşme için anjiyogenezi ve fibrozisi indüklerler. İnflamasyon sahasına nötrofillerden daha geç ulaşırlar ancak daha uzun süre canlı kalırlar, inflamasyonun kronik fazından sorumlu olan hücrelerdir. Dokularda normal şartlarda bulunan ve doku için özelleşmiş uzun ömürlü makrofajlar da lüzum halinde aktive olarak doku tamirinde veya mikroorganizmaların eliminasyonunda rol alırlar. Santral sinir sisteminde bulunan özelleşmiş makrofajlara *mikroglial hücreler*; karaciğer sinüzoidlerindeki *Kupffer hücreleri*; kemiklerde bulunanlara *osteoklastlar*; pulmoner hava yollarında bulunanlara *alveolar makrofajlar* adı verilir.

Eozinofiller, Bazofiller, Mast Hücreleri

Üç hücre de içerdiği sitoplazmik granüller ile hem doğal hem kazanılmış immün sistemde görevli hücrelerdir. Granüller çeşitli antimikrobiyal proteinler, sitokinler ve histamin içerir. Özellikle alerjik reaksiyonlarda ve parazitlere karşı savunmada rol oynarlar.

Eozinofiller, uyarıldıklarında içeriklerini salgılayan eozinofil granülleri taşıyan hücre dışı tuzakları serbest bırakırlar. Paraziter enfeksiyonlar ile mücadelede önemli rollere sahiptirler. Ayrıca antibakteriyel ve antiviral aktiviteye sahip çok işlevli hücreler oldukları da kabul edilmektedir. Eozinofiller dolaşımda yer almakla birlikte temel olarak gastrointestinal sistemde lamina propria'da yerleşik haldedirler. IL-5, IL-13 ve immün hücrelerin salgıladıkları sitokinler ile uyarılırlar. Bağırsakta yerleşik olmaları nedeniyle eozinofilik gastrointestinal hastalıklara (eozinofilik özofajit, gastrit, enterit, kolit gibi) ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarına aracılık ederler.

Bazofiller, sadece kanda görülen miyeloid kökenli lökositlerdir. IgE reseptörlerini eksprese ederler ve böylece histamin, katelisin, IL-4, IL-13 gibi diğer mediatörlerin salınımı ile alerjik yanıtı neden olur ve helmint enfeksiyonlarına karşı savunmayı sağlarlar.

Mast hücreleri periferik dokuların interstisyumunda çok sayıda bulunurlar. TLR 1, 2, 4 ve 6'yı, "anafilatoksin" C5a reseptörlerini ve mannoz bağlayıcı lektin (MBL) reseptörlerini eksprese ederler. PRR aktivasyonu üzerine mast hücreleri, önceden üretilmiş hazır halde bulunan TNF-alfa ve IL-8 salgılar. Mast hücreleri ayrıca klasik inflamatuvar araçlar (histamin, heparin, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör), proteazlar (örn. triptaz, kimaz) ve antimikrobiyal peptidler (katelisidin ve defensinler) yapar. Antimikrobiyal ve antiprotozoal işlevlerinin yanı sıra immünomodülatör özelliklere sahiptirler.

Antijen Sunan Hücreler

Antijenleri tanıyıp yakalayarak lenfositlere sunan ve lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran hücrelerdir. Klasik örneği T lenfositlere antijen sunan dendritik hücrelerdir. Bunun yanında makrofajlar ve B lenfositler de T lenfositlere antijen sunabilir. Diğer bir özelleşmiş hücre tipi de foliküler dendritik hücredir, bu hücreler B lenfositlere antijen sunabilir. Antijen sunan hücreler doğal ve kazanılmış immün sistem arasında köprü görevi gören hücrelerdir.

Dendritik hücreler, lenfoid dokularda ve diğer dokularda yaygın olarak bulunabilen, membranöz uzantıları ile fagositoz yeteneği bulunan, fagosit ettikleri mikroorganizmanın peptid moleküllerini T lenfositlere sunabilen ve çeşitli sitokinler salgılayabilen hücrelerdir. Kemik iliğinde granülositer ve monositer hücreler ile aynı hücreden köken alırlar. Konvansiyonel ve plazmasitoid dendritik hücre olmak üzere iki tipi mevcuttur. Konvansiyonel dendritik hücreler klasik tanıma uyarak deride, mukozalarda, parankimde bulunan antijenleri yakaladıktan sonra sekonder lenfoid organlara göç ederek T lenfositlere sunan hücrelerdir. Plazmasitoid dendritik hücreler ise virüslere karşı gelişen immün yanıtta rol oynarlar; intraselüler virüslerin nükleik asitlerini tanıyarak önemli antiviral etkileri bulunan tip 1 interferonları salgırlar.

Makrofajlar, enfeksiyon sahasında yakaladıkları ancak öldüremedikleri mikroorganizmaların antijenik moleküllerini Th lenfositlere sunarlar, aktive olan Th lenfositler salgıladıkları sitokinler ile tekrar makrofajları uyarır ve makrofajların öldürme kapasitelerini artırıcı etki yaparlar. Böylece makrofajların öldürme mekanizmalarına direnç kazanmış olan mikroorganizmaların eliminasyonu sağlanır.

B lenfositler de dalakta ve lenf nodlarında T lenfositlere antijen sunabilir ve bu, humoral immün sistemin protein antijenlere karşı verdiği cevabın temelini oluşturur.

Diğer tüm çekirdekli hücreler, gerektiğinde sitotoksik T lenfositler için antijen sunan hücre olabilirler.

Foliküler dendritik hücreler, lenf nodlarında germinal merkezlerde, dalakta ve diğer lenfoid dokularda antikor veya kompleman proteinleri ile kompleks halinde bulunan antijenleri antijen spesifik B lenfositlere sunan özelleşmiş hücrelerdir. Diğer dendritik hücreler ile aynı hücreden köken almazlar, birbirleriyle bağlantıları yoktur.

KAZANILMIŞ İMMÜN SİSTEMİN ELEMANLARI VE ÖZELLİKLERİ

Kazanılmış immün sistem bileşenlerine, etki ettikleri mikroorganizmalara ve fonksiyonlarına göre *humoral* ve *hücrel immün sistem* olarak iki başlıkta incelenir.

Humoral immün sistemin elemanları B lenfositler ve B lenfositlerin ürettikleri antikorlardır. *Antikorlar*, sıklıkla yüksek özgüllük ve afinite ile antijenlere bağlanan, kanda veya sekresyonlarda bulunabilen, glikoprotein yapıda moleküller olup sadece B lenfositler tarafından üretilirler. *Antijen* ise antikorlara veya hücre yüzey moleküllerine bağlanan her tür yabancı maddeye denir. Her antijen immün yanıt oluşmasına neden olmaz. Hapten adı verilen düşük molekül ağırlıklı moleküller antikorlara bağlanabilir ancak immün yanıt oluşturabilmeleri için taşıyıcı olarak makromolekülleri kullanmaları gerekir. İmmün yanıt oluşturabilen antijenlere ise *immünojen* adı verilir.

Humoral immün sistemde antikorlar antijenlere bağlanarak antijenlerin nötralizasyonunu ve diğer efektör mekanizmalar için tanınabilir hale gelmelerini sağlar. Fagositler tarafından tanınıp yok edilmelerini, hücreleri tetikleyerek inflamatuvar mediatörlerin salınmasını, lümeni olan organlarda, mukozal sekresyonlarda bulunarak inhale edilen veya ağız yoluyla alınan mikroorganizmaların yok edilmesini ve plasenta aracılığıyla yenidoğana geçerek yenidoğanın mikroorganizmalara karşı savunulmasını sağlar.

Hücresel immün sistemin temel elemanı T lenfositlerdir. Hücre içi mikroorganizmalar (virüsler, bazı bakteriler) için temel savunma sistemidir. Bu ajanlar çeşitli mekanizmalarla savunma sisteminden kaçarak fagositlerin ve enfekte ettiği hücrelerin içinde çoğalmaya devam edebilir. T lenfositler tiplerine göre, ya direkt etkileri ile (sitotoksik T lenfositler, CD8+) ya da fagositlerin (makrofaj) aktive olmasını sağlayarak (yardımcı T lenfositler, CD4+) mikroorganizmaların yok edilmesini sağlarlar.

Tablo III'te humoral ve hücresel immün sistemin özellikleri özetlenmiştir.

Tablo III. Humoral ve hücresel immün sistemin özellikleri (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

	Humoral İmmünite	Hücresel İmmünite	
Mikroplar	Hücre dışı	Makrofajların içinde fagosit edilmiş	Enfekte hücrenin içinde çoğalan (örn. virüsler)
Görevli lenfositler	B lenfositler	Yardımcı T (Th) lenfositler	Sitotoksik T lenfositler
Efektör mekanizma	Antikor üretimi	Makrofajların aktivasyonu	Enfekte hücrenin öldürülmesi
Transfer edilmesi	Serum ile (antikorlar)	Hücreler ile (T lenfositler)	Hücreler ile (T lenfositler)

Kazanılmış İmmün Sistemin Temel Özellikleri

Kazanılmış immün sistemi doğal immün sistemden ayıran, hem hücresel hem humoral immün sistemde bulunan temel özellikler aşağıda sıralanmıştır:

Spesifite ve çeşitlilik: Kazanılmış immün sistemin her bir farklı antijene, hatta antijenin farklı bölgelerine verdiği yanıt o antijene spesifiktir. Antijenlerin lenfositler tarafından spesifik olarak tanınan bölgelerine *determinant* ya da *epitop* adı verilir. Vücutta daha antijenle karşılaşmadan oldukça fazla sayıda antijenik determinantı ayırt edebilen reseptörler içeren lenfosit klonları bulunur ve kazanılmış immün sisteme çeşitlilik özelliğini kazandırır. Bu, klonal seleksiyon hipotezinin temelini oluşturur.

Hafıza (memory): Kazanılmış immün yanıt, aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında antijene karşı daha hızlı ve daha güçlü yanıt ile savunma sağlar. Buna sekonder immün yanıt adı verilir. Primer immün yanıtta daha önce hiç antijen-

le karşılaşmamış *naive* T veya B lenfositler görev yapar fakat devamında daha uzun ömürlü *memory* T ve B lenfositler oluşur. Bu *memory* hücreler, *naive* hücrelerden daha fazla sayıdadırlar ve antijenle tekrarlayan karşılaşmalarda halihazırda mevcuttur, sekonder yanıtın daha hızlı ve daha etkin gerçekleşmesini sağlarlar.

Klonal çoğalma: Mevcut antijeni spesifik olarak tanıyan reseptörleri bulunduran klonal lenfositlerin sayısında artış olmasıdır.

Özelleşme: Humoral veya hücreyel immün sistemin, mikroorganizmaları spesifik olarak tanımasının yanında, her biri için geliştirdiği yanıtın daha özgül olmasıdır.

Kontraksiyon ve homeostazis: İmmün yanıtın zamanla bazal haline dönmesidir. *Memory* lenfositler hariç lenfositler apoptoza uğrarlar.

Kendi hücrelerine yanıtızsızlık: İmmün sistem konağın kendi hücrelerine immün yanıt geliştirmesini engeller. Kendi antijenlerine immün yanıt geliştiren lenfositler inaktive edilirler veya düzenleyici (regulator) hücreler tarafından baskılanırlar. Self-reaktif hücrelerin aktiviteleri baskılanamazsa *otoimmünite* gelişir.

Kazanılmış İmmün Sistemin Hücreyel Elemanları

Kazanılmış immün sistemin temel elemanları lenfositler, antijen sunan hücreler ve efektör hücrelerdir.

Lenfositler antijenleri tanıyan temel hücrelerdir ve tanıma şekilleri ve fonksiyonlarına göre alt gruplara ayrılırlar.

B lenfositler, humoral immün sistemin temel hücreleridir ve antikor üretebilen tek hücrelerdir. Ekstraselüler ve hücre yüzeyinde bulunan antijenleri tanıyarak antikor üreten plazma hücrelerine dönüşürler. Tüm olgun B hücreleri immüno-globulin reseptörlerine sahiptir ve CD19 ve CD20'yi eksprese eder, ancak diğer yüzey belirteçlerinin ekspresyonuna dayanarak fonksiyonları farklı olan alt gruplara ayrılabilir. Bu alt kümelerin B hücresi gelişiminin çok erken aşamalarında immüno-globulin geni yeniden düzenlenmesinden önce ayrıldığına dair bazı kanıtlar vardır. B hücreleri iki ana tipte sınıflandırılmıştır:

- CD5- (veya “geleneksel” B hücreleri, B-2 hücreleri olarak da bilinir)
- CD5 + (ayrıca B-1a ve B-1b'ye ayrılan B-1 hücreleri olarak da bilinir)

Bu iki B hücre alt kümesine ek olarak, *düzenleyici (regulator) B hücreler (Breg'ler)* vardır. Bunlar dolaşımda az miktarda bulunan, IL-10 salgılayan ve T hücresi fonksiyonunu baskılayan hücrelerdir. Breg fonksiyonları araştırılmakla birlikte, Breg disfonksiyonu otoimmün hastalık, alerji, enfeksiyon ve kanser gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

T lenfositler, hücrel immün sistemin temel hücreleridir ve intraselüler antijenlerin eliminasyonunda temel rol oynarlar. Direkt etkileri ile yok edilmelerini sağladıkları gibi enfekte hücrenin fagositozuna yardımcı olarak da görev yapabilirler. T lenfositlerin antijenleri tanıyabilmeleri için nispeten daha spesifik koşullar gereklidir. T lenfositler konağın kendi hücrelerinde bulunan protein yapıda *major histocompatibility complex* (MHC) moleküllerine bağlanan protein yapıdaki antijenleri tanıyabilirler. T lenfositler temel olarak yardımcı T hücreler (T-helper, Th) ve sitotoksik T hücreleri (CTL) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. *Th hücreler*, antijenik uyarı sonrası *sitokin* adı verilen, immün sistemin temel iletişim elemanları olan protein yapıdaki molekülleri salgırlar. Sitokinler lenfositlerin çoğalmasını ve aktivasyonunu sağladığı gibi immün sistemin diğer hücrelerinin de aktivasyonunda önemli rol oynarlar. *Sitotoksik T hücreler* ise mikroorganizmalar ile enfekte olmuş hücrelerin veya tümör hücrelerinin direkt öldürülmesini sağlarlar. T hücrelerin bu temel alt tipleri dışında pek çok alt grubu bulunmaktadır. Bu gruplardan biri *düzenleyici (regulator) T hücreler* olup temel olarak immün yanıtın baskılanmasında görev yaparlar. Germinal merkez B hücrelerinin somatik hipermutasyonu ve yüksek afiniteli antikorları eksprese eden hücrelere olgunlaşması için T hücrelerin yardımı gereklidir. Bu yardımı, özel *foliküler yardımcı T hücreleri (Tfh)* sağlar. Diğer T yardımcı hücreleri gibi, Tfh hücreleri de CD4 ve CXCR5, CXCR13, PD-1, SAP (SH2D1A), IL-21 ve ICOS gibi çeşitli belirteçleri eksprese eder. Tfh hücreleri yalnızca germinal merkezlerin oluşumu için değil, aynı zamanda germinal merkezlerin korunması ve germinal merkez B hücrelerinin plazma hücrelerine ve hafıza B hücrelerine farklılaşması için de önemlidir. *Th9 hücreleri* IL-9'u eksprese eder ve tümör bağışıklığında rol oynar, ancak fonksiyonları henüz iyi tanımlanmamıştır. *Th17 hücreleri*, önceleri pek çoğu Th1 aracılı olduğu düşünülen bazı otoimmün hastalıkların hücre aracılı sitotoksitesinde rol oynayan proenflamatuvar T hücreleridir. Th17 hücreleri ayrıca nötrofilik nonatopik astım, alerjik rinit ve konjonktivit, besin proteini ilişkili enterokolit, atopik dermatit ve kontakt dermatitte rol oynayabilir ve mantarlara (örn. *Candida* türleri) karşı etkin mukozal bağışıklık için gereklidir.

Diğer bir lenfosit grubu olan *NK hücreler* kemik iliğinde diğer lenfositler gibi aynı öncül hücreden farklılaşır ancak antijen tanıyan reseptörleri, B ve T hücreleri gibi klonal olarak dağılmamıştır. Doğal ve adaptif immün sistemin ortak elemanlarından ve enfekte hücrenin direkt litik enzimlerle öldürülmesinde rol oynar. Daha az sayıda bulunan *natural killer T hücreleri (NKT hücreler)* ise hem T lenfosit reseptörlerini hem de NK hücrelerine spesifik bazı yüzey moleküllerini taşıdıkları için bu adı almışlardır, fonksiyonları henüz net anlaşılamamıştır. *Tablo IV*'te lenfosit alt grupları özetlenmiştir.

Tablo IV. Lenfositlerin sınıflandırılması (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Sınıf	Fonksiyon	Antijen reseptörü ve özgüllük	Seçilmiş fenotipik belirteçler	% (Total lenfositler içinde)		
				Kan	Lenf nodu	Dalak
$\alpha\beta$+ T lenfositler CD4+ Th lenfositler	B hücre farklılaşması (humoral immünite) Makrofaj aktivasyonu (hücrel immünite) İnflamasyonun uyarılması	$\alpha\beta$ heterodimerleri MHC sınıf II-peptid kompleksleri için değişken özgüllük	CD3+, CD4+, CD8-	50-60*	50-60	50-60
CD8+ Sitotoksik T lenfositler	Virüslerle veya intrasölüler bakterilerle enfekte hücrelerin öldürülmesi, allograft reddi	$\alpha\beta$ heterodimerleri MHC sınıf I-peptid kompleksleri için değişken özgüllük	CD3+, CD4-, CD8+	20-25	15-20	10-15
Düzenleyici T lenfositler (Treg)	Diğer T hücrelerinin fonksiyonlarının baskılanması (immün yanıtın düzenlenmesi, self toleransın sürdürülmesi)	$\alpha\beta$ heterodimerleri	CD3+, CD4+, CD25+ (en yaygın form ancak başka fenotipler de olabilir)	Nadir	10	10
$\gamma\delta$ T lenfositler	Yardımcı ve sitotoksik fonksiyonlar (doğal immünite)	$\gamma\delta$ heterodimerleri Peptid ve peptid olmayan antijenler için kısıtlı özgüllük	CD3+, CD4 ve CD8 değişken			

Sınıf	Fonksiyon	Antijen reseptörü ve özgülük	Seçilmiş fenotipik belirteçler	% (Total lenfositler içinde)		
				Kan	Lenf nodu	Dalak
B lenfositler	Antikor üretimi (humoral immünite)	Yüzey antikorları Her çeşit molekül için değişken özgülük	Fc reseptörler MHC II; CD19, CD21	10-15	20-25	40-45
NK hücreler	Virüsle enfekte veya hasar görmüş hücrenin öldürülmesi (doğal immünite)	Çeşitli aktive ve inhibe eden reseptörler MHC molekülleri veya MHC benzeri moleküller için kısıtlı özgülük	CD16 (IgG için Fc reseptörü)	10	Nadir	10
NKT hücreler	Doğal veya adaptif immün yanıtın aktive edilmesi veya baskılanması	$\alpha\beta$ heterodimerleri CD1-glikolipid kompleksleri için kısıtlı spesifisite	CD16 (IgG için Fc reseptörü); CD3	10	Nadir	10

*Vakaların çoğunda CD4+CD8- / CD8+CD4- oranı 2:1

Antijen sunan hücreler (ASH), temel olarak dendritik hücreler olup başka hücreler de T lenfositlere antijen sunma görevi üstlenebilir. Dendritik hücreler antijeni bağlayarak lenfoid organlara getirir ve burada yüzeylerinde bulunan MHC molekülleri ve *kostimülatör* diğer moleküller ile birlikte antijen spesifik T lenfositlere sunar ve immün yanıtı başlatır.

Efektör hücreler, antijenin yok edilmesinde son basamağı gerçekleştiren hücrelerdir. B hücreler salgıladıkları antikorlarla, Th hücreler salgıladıkları sitokinlerle, makrofajlar ajanı direkt öldürerek, sitotoksik T hücreler ise enfekte hücreyi öldürerek efektör hücre görevi üstlenirler.

Sitokinler çeşitli hücreler tarafından salgılanabilen, doğal ve kazanılmış immün sistemin her ikisinde de görev yapan ve aralarında iletişimi de sağlayan protein yapıda molekülleridir. Aynı sitokinin birden fazla işlevi olabildiği gibi, aynı işlevi gören birden fazla sitokin de bulunmaktadır. Genellikle depolanmazlar ve hücresel aktivasyon sonrası, ihtiyaç halinde yeni gen transkripsiyonuyla sentezlenirler. Etkileri hızlı bir şekilde görülür ve sentezleri geçicidir.

Doğal immün sistemde inflamatuvar yanıtın gelişmesinde, kazanılmış immün sistemde lenfositlerin çoğalmas ve aktivasyonunda, hematopoezde büyüme faktörü olarak görev alabilirler.

Lenfositler adaptif immün sistemin temel hücreleridir. Çok sayıda antijeni ayırt ederek özel yanıt oluşturabilmelerini sağlayan reseptörleri mevcuttur ancak aslında bu reseptörleri kodlayan genler o kadar fazla değildir. Bu çeşitlilik, lenfositlerin matürasyonu sırasında gelişen somatik rekombinasyonlar (VDJ rekombinasyonu) ile sağlanır. Fonksiyonlarına ve ürettikleri proteinler ile antijene verdikleri yanıtlara göre alt gruplara ayrılırlar.

Bunun yanında, lenfositler immün yanıtın fazlarında farklı isimler ve görevler üstlenirler. Henüz hiç antijenle karşılaşmamış lenfositler naive lenfositlerdir. Bu lenfositler antijenik uyarı olana kadar bölünmeyen ve herhangi bir efektör görev üstlenmeyen, büyük çekirdekli ve dar sitoplazmalı, küçük lenfositlerdir. Antijenle karşılaştıklarında çeşitli sitokinlerle çoğalmaya ve farklılaşmaya başlarlar ve efektör hücrelere dönüşürler. Efektör hücreler bölünebilen, geniş sitoplazmalı, daha büyük hücrelerdir ve eliminasyon sırasında aktif rol oynarlar. İmmün yanıt sonlanırken çoğunluğu apoptoza uğrar, bir kısmı ise *memory* hücrelere dönüşürler.

Bu hücreler ise daha uzun ömürlü, az da olsa bölünme yeteneği bulunan, tekrarlayan enfeksiyonlarda hızlı yanıt sağlamak için çeşitli dokularda hazır bekleyen hücrelerdir.

Hem farklı alt gruplardaki, hem de farklı fazlardaki lenfositlerin hücre yüzeyinde karakteristik hücre yüzey molekülleri bulunur ve bunlar '*cluster of differentiation*' (CD) sistemi ile isimlendirilir. Hücreleri tanımak için belirteç olarak görev alan moleküllerdir ve monoklonal antikorlar ile tespit edilirler. Örneğin; Th hücreler CD4+, sitotoksik T hücreler CD8+, memory B hücreler CD27+, hematopoetik kök hücreler CD34+ hücrelerdir.

Aktif- Pasif İmmünite

Antijenlere karşı bağışıklık kazanılması aktif ve pasif olmak üzere iki şekilde gerçekleşebilir. Daha önce bir antijenle karşılaşmış konak, o antijen için immün hale gelir. Yani aynı antijenle tekrar karşılaşması halinde koruyucu bağışıklığı mevcuttur. Konağın antijenle direkt olarak karşılaşması sonrası

kendi immün yanıtı sayesinde immün hale gelmesi *aktif immünite* adını alır. Enfeksiyonlar ve aşılama sonrası gelişen immünite aktif immünitedir. Uzun süreli koruyuculuk sağlar.

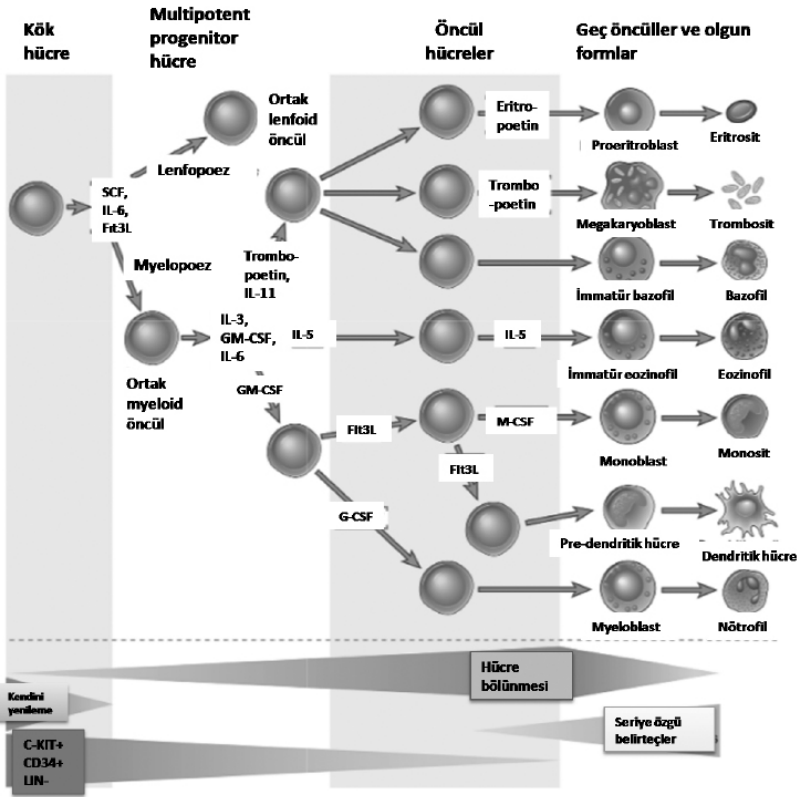
Antijene karşı immünitesi olmayan konağa, antijenle karşılaştığında, daha önce o antijen için immün olan başka bir bireyden antikor veya lenfositler transfer edilirse *pasif immünite* sağlanır. Pasif immüniteye, difteri, tetanoz gibi hastalıklarda antitoksinlerin verilmesi veya fizyolojik olarak anneden fetüse antikorların geçişi örnek olarak gösterilebilir.

İMMÜN SİSTEMİN DOKU VE ORGANLARI

Lenfoid dokular primer (santral) ve sekonder (periferel) lenfoid organlar olmak üzere ikiye ayrılır. Primer lenfoid organlar (kemik iliği, timus) immün sistem hücrelerinin üretildikleri, fenotipik ve fonksiyonel özelliklerini kazandıkları; sekonder lenfoid organlar (lenf nodları, dalak ve diğer kütanöz ve mukozal lenfoid dokular) ise bu hücrelerin antijenle karşılaştıkları ve aktive oldukları organlardır. T lenfositler kemik iliğinde üretilip timusta matürasyonlarını tamamlarlar, B lenfositler ise matürasyonlarını lenf nodlarında tamamlar. Matürasyonları sırasında genetik yeniden düzenlenme ile oluşan antijen reseptörleri sayesinde adaptif immün sistemin temel özelliği olan spesifite ve çeşitlilik özellikleri kazanılmış olur.

Kemik İliği

Fetal hayatın 2-3. ayından itibaren, kan hücrelerinin üretildiği ana organdır. Tek pluripotent kök hücreden myeloid ve lenfoid multipotent kök hücreler oluşur ve myeloid seriden eritrositler, trombositler, granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil), monositler (aynı ortak hücreden dendritik hücreler de üretilir); lenfoid seriden T ve B lenfositler ve NK hücreleri üretilir. Hücrelerin çoğalmaları ve matürasyonları, kemik iliğinin stromal hücrelerince üretilen, büyüme faktörü olarak görev yapan çeşitli sitokinlerle düzenlenir. Kemik iliğinde kök hücreler ve ürünleri hariç periferel lenfoid dokularda üretildikten sonra kemik iliğine göçen ve tekrarlayan antijenik uyarılarla çoğalmaları artan plazma hücreleri ve *memory* T lenfositler de bulunur. Hematopoez *Şekil 1*'de özetlenmiştir.



Şekil I. Hematopoez (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Timus

Timus T lenfositlerin olgunlaştığı, ön-üst mediastende yer alan, ilerleyen yaşlarda giderek küçülen ve kalıntı haline gelen bir organdır. Fibröz septalarla ayrılan lobullerden oluşur ve dokuda korteks-medulla ayrımı vardır. Kortekste yoğun T lenfositler ve epitelyal hücreler; medullada daha seyrek T lenfositler, makrofajların ve dendritik hücrelerin büyük kısmı ve epitelyal hücreler bulunur. T lenfosit matürasyonu kortekste başlar ve medullada sonlanır. Kortekste bulunan epitelyal hücreler, T lenfosit matürasyonunda önem taşıyan IL-7 salgırlar. Sadece medullada bulunan timik meduller epitelyal hücreler ise self antijenlerin T lenfositlere tanıtılmasında görev alırlar. Matür T lenfositler medulladan ayrılarak dolaşıma katılır ve sekonder lenfoid organlara giderler.

Lenf Nodları ve Lenfatik Dolaşım

Vücutta çok sayıda anatomik lokalizasyonda yaygın olarak yerleşmiş ve lenfatik damarlarla birlikte lenfatik sistemin tümünü oluşturan çok sayıda lenf nodu bulunmaktadır. Lenf nodları en dışta fibröz kapsülü ve korteks-medulla ayrımı bulunan, B lenfositlerin matürasyonlarını tamamladıkları ve her iki lenfosit çeşidinin antijenle karşılaştıkları organlardır. Kapsülün altında, etrafı retiküler hücreler ile çevrili, kollajen fibriller ve ekstraselüler matriks dokusuyla desteklenmiş sinüzoid sistemi bulunur ve afferent lenfatiklerle gelen lenf sıvısı buraya dökülür, medulladan efferent lenfatikler ile ayrılır. T ve B lenfositler kemokin adı verilen sitokinler sayesinde, lenf nodunun farklı alanlarında farklı yoğunlukta yerleşim gösterir ve farklı antijen sunan hücreler ile immün yanıt oluşturmaya başlarlar. Dış kortekste temel olarak B lenfositlerden oluşan primer ve sekonder lenf folikülleri bulunur. Foliküllerde ayrıca B lenfositler ile içe içe geçmiş foliküller dendritik hücreler bulunur ve B lenfositlere antijen sunulmasında rol oynarlar. Primer foliküller naife-matür B lenfositlerden oluşmuşken, antijenik uyarılma gerçekleştiğinde germinal merkezler oluşur ve sekonder folikül adını alırlar. Germinal merkezlerde, B lenfositlerin çoğalması, antijene daha yüksek afinite ile bağlanabilen antikolar eksprese edebilmelerini sağlayan somatik rekombinasyonlar, *memory* hücrelerine ve plazma hücrelerine farklılaşmaları gerçekleşir. Korteksle medulla arasındaki parakortikal alanda ise T lenfositler bulunur. Naife T lenfositlere ise çoğunlukla dendritik hücreler tarafınca antijen sunulur.

Dalak

Dalak, hasar görmüş veya yaşlanmış kan hücrelerinin, immün komplekslerin ve bazı kapsüllü mikroorganizmaların temizlendiği, damarlanması fazla olan bir organdır. Parankimi anatomik ve fonksiyonel olarak *kırmızı* ve *beyaz pulpa* olarak ikiye ayrılır. Ana ve tek arteri olan splenik arter dallar vererek dokuya dağılır ve bazı dallar vasküler sinüzoidler olarak sonlanır. Bu bölgeler içerdikleri yoğun eritrositler nedeniyle kırmızı pulpa olarak adlandırılır. Kırmızı pulpada eritrositlerin yanı sıra bol miktarda makrofaj bulunur ve bu makrofajlar kanın apoptotik hücrelerden ve opsonize edilmiş kapsüllü mikroorganizmalardan temizlenmesi için filtre görevi görür. Beyaz pulpa ise yoğun lenfosit kümelerinden oluşur ve kırmızı pulpa bölgelerinin arasında daha açık renkli görünen alanlar olduğu için böyle isimlendirilmiştir. Splenik arterin santral arter adı alan dalları, beyaz pulpa içinde daha küçük damarlara dallanarak marjinal sinüslere dökülür. Marjinal

sinüslerin etrafındaki zona, *marjinal zon* adı verilir ve kırmızı ve beyaz pulpa arasında sınır oluşturur. Marjinal zonda çok sayıda makrofaj ve marjinal zon B lenfositleri bulunur. Buradaki makrofajlar özellikle polisakkarit antijenlerin yakalanmasında önemli rol oynar. Foliküler B lenfositlerinden farklı olarak, Marjinal zon B lenfositlerin antijen tanıyabilme kapasiteleri sınırlıdır. Santral arterin çevresinde ise kılıf şeklinde kümelenmiş T lenfositler bulunur ve bu alanlara *periarteriolar lymphoid sheath (PALS)* adı verilir. PALS alanları ile marjinal zon arasındaki bölgelerde, lenf nodlarına benzer şekilde B lenfositlerden oluşan lenfoid foliküller bulunur. Antijenler kan ile gelen dendritik hücrelerle veya makrofajlar tarafından yakalanarak lenfositlere sunulur. Antijen sunan hücreler ile T ve B hücrelerinin yerleşimi yine lenf nodlarındaki gibi, stroma hücrelerinden salgılanan kemokinler tarafından düzenlenir.

Bölgesel İmmün Sistem

Vücutta deride, gastrointestinal ve pulmoner sistem mukozalarında kapsülle çevrili olmayan lenfoid dokular bulunur ve bu dokular dış çevreden gelip fiziksel ve kimyasal bariyerleri geçebilmiş antijenler için lokal savunma sistemini oluşturur. Mukozalardaki lenfoid dokulara *mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT)* adı verilir. Bölgesel immün sistem dokularında hem doğal hem adaptif immün yanıt gerçekleşir.

Lenfoepitelyal hücreler mukozal epitel içine yerleşmiş ve mukozal yüzeydeki antijen yükü ile mukoza altında uzanım gösteren lenfoid doku arasında bağlantıyı sağlayan epitelyal bağışıklık sistemi hücreleridir. Folikül ilişkili epitel hücrelerinin yaklaşık olarak %10'unu oluştururlar. Lenfoepitelyal hücrenin parçası olduğu mukoza ilişkili lenfoid doku; tüm vücutta mukozalar boyunca uzanır. Lenfoid doku bulunduğu bölgeye göre *bronş ilişkili lenfoid doku (BALT)*, *nazal ilişkili lenfoid doku (NALT)* ve *bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT)* olarak adlandırılır. Bağırsak ilişkili lenfoid doku insan vücudundaki en büyük lenfoid dokudur ve tüm bağışıklık hücrelerin %70'ini içerir. Bağırsakta Waldeyer'in halkası, Peyer plakları, apendiks ve kalın bağırsaktaki lenfoid agregatlar, midede yaşla birlikte biriken lenfoid doku, özefagusta küçük lenfoid agregatlar, lamina propriada yaygın halde bulunan lenfoid hücreler ve plazma hücreleri lenfoid dokuyu oluşturmaktadır. GALT'ın vücudun savunmasındaki fonksiyonel önemi, dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğindeki plazma hücrelerinden daha fazla sayıda plazma hücresi içermesine dayanır.

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
2. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. Immunology. 2018; 154(1): 3–20.
3. Durgeau A, Virk Y, Corgnac S, Mami-Chouaib F. Recent Advances in Targeting CD8 T-Cell Immunity for More Effective Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2018; 9:14
4. Jensen PE. Recent advances in antigen processing and presentation. Nat Immunol. 2007; 8(10): 1041-1048.
5. Kaufmann SH, Flesch IE. The role of T cell—macrophage interactions in tuberculosis. Springer Semin Immunopathol. 1988;10(4):337-358.
6. Kelly KJ. Eosinophils and the Scope of Practice in Allergy/Immunology. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1506–1507.
7. Kliegman RM, St.Geme J. Nelson Textbook of Pediatrics 21th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019
8. Ley K, Hoffman HM, Kubes P, et al. Neutrophils: New insights and open questions. Sci Immunol. 2018; 3(30).
9. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. Clin Microbiol Rev. 2009;22(2):240-273
10. Piliponsky AM, Acharya M, Shubin NJ. Mast Cells in Viral, Bacterial, and Fungal Infection Immunity. Int J Mol Sci. 2019;20(12):2851
11. Ramirez GA, Manfredi AA, Rovere-Querini P, Maugeri N. Bet on NETs! Or on How to Translate Basic Science into Clinical Practice. Front Immunol 2016; 7:417.
12. Robert RR. Clinical Immunology Principles and Practice 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
13. Santamaria J, Darrigues J, van Meerwijk JPM, Romagnoli P. Antigen-presenting cells and T-lymphocytes homing to the thymus shape T cell development. Immunol Lett. 2018;204:9-15.
14. Steiner M, Huber S, Harrer A, Himly M. The Evolution of Human Basophil Biology from Neglect towards Understanding of Their Immune Functions. Biomed Res Int 2016; 2016:8232830.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Dr. Büşra KOÇALI*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları, immün sisteme ait bir veya daha fazla bileşenin yokluğu, eksikliği ve/veya işlev görmesindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan klinik, immünolojik ve genetik açıdan heterojen bir grup hastalıktır.

Çoğunlukla kalıtsal genetik defektler sonucu oluşurlar. Son yıllarda yeni nesil dizileme teknikleri sayesinde genetik olarak tanımlanmış PİY sayısı 350'yi aşmıştır. Ayrıca somatik mutasyonlara bağlı ve otoantikorlar aracılı gelişen kazanılmış PİY formları da tanımlanmıştır. Örneğin, anti-interferon- γ otoantikor, tüberküloz dışı mikobakterilerle yaygın enfeksiyon geçiren hastalarda gösterilmiştir.

PİY hastalıkları önceleri nadir hastalıklar olarak değerlendirilmekteydi. Ancak son yıllarda artan farkındalık ve teknolojik gelişmelerin de katkısıyla daha iyi tanısal araçların olması sayesinde PİY hastalıklarının sanıldığı kadar nadir olmadıkları anlaşılmıştır. Boyle ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada Amerika'da PİY tahmini prevalansı 1/1200 olarak rapor edilmiştir. Ülkemiz için böyle bir prevalans çalışması yapılmamıştır. Ancak akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde oranların çok daha yüksek olduğu tahmin edilebilir. Baştürk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, en sık görülen PİY hastalığı olan selektif immünoglobulin (Ig)A eksikliğinin prevalansı ülkemizde 1/188 olarak hesaplanmıştır.

Son yıllarda yeni nesil dizileme gibi teknolojik gelişmelerin kullanımının yaygınlaşması sayesinde hastalıklara yol açan genetik bozukluklar tanımlanmış,

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

immün sistemin işleyişi ve PİY'lere yol açan mekanizmalar hakkında bilgi artmış, tanı ve tedavide büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. PİY hastalıklarında, hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin en aza indirilmesi için erken tanı ve tedavi şarttır. Ancak, aynı hastalığa veya aynı genetik defekte sahip bireylerin farklı klinik özellikler göstermesi, birçok PİY'de patognomonik özelliklerin olmaması, laboratuvar testlerinin normal olmasının hastalık olasılığını dışlamaması gibi nedenlerle PİY hastalıklarına tanı koymak kolay değildir. Bu nedenle tanı için klinisyenin şüphelenmesi oldukça önemlidir.

PİY hastalıkları her yaşta ortaya çıkabilir. Başlıca beş klinik tablo eşlik etmektedir:

1. Enfeksiyon
2. Otoimmünite
3. Alerji
4. Kanser
5. Otoinflamasyon

1. Enfeksiyonlar

Sık enfeksiyon geçirme pediatri kliniklerine yapılan başvuru sebepleri içinde büyük paya sahiptir. PİY'lerin en önemli klinik bulgularından biridir. Altta yatan immün sistem bozukluğu dışındaki kronik hastalıklardan da kaynaklanabilir.

PİY'leri gözden kaçırmamak için bazı uyarıcı semptomlar belirlenmiştir. Bunlar Jeffrey Model Vakfı tarafından ortaya konulan 10 uyarıcı işaretler:

1. Bir yıl içinde dört veya daha fazla kulak enfeksiyonu geçirilmesi
2. Bir yıl içinde iki veya daha fazla ağır sinüs enfeksiyonu geçirilmesi
3. Bir yıl içinde iki ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi
4. Bir yıl içinde iki veya daha fazla pnömoni geçirilmesi
5. Büyüme geriliği, kilo alamama

6. Tekrarlayan cilt veya organ abseleri
7. Ağızda veya deride tekrarlayan/dirençli mantar enfeksiyonları
8. Enfeksiyon tedavisi için intravenöz antibiyotik ihtiyacı
9. Sepsis dahil olmak üzere iki veya daha fazla derin yerleşimli enfeksiyon geçirilmesi
10. Ailede primer immün yetmezlik öyküsü olması

Subbarayan ve arkadaşları tarafından yapılan 563 hasta içeren çalışmada ailede PİY öyküsü olması, tanıda en yol gösterici kriter olarak rapor edilmiştir.

Ancak MacGinnitie ve arkadaşları tarafından yapılan 141 hasta içeren çalışmada bir veya daha fazla kriteri sağlayan 104 hastanın %19'unun, hiçbir uyarıcı kriter ile eşleşmeyen 37 hastanın %32'sinin PİY tanısı aldığı, 10 uyarıcı işaretin sensitivitesinin %63, spesifitesinin %23 olarak hesaplandığı rapor edilmiştir. 10 Uyarıcı İşaret, sağlık çalışanlarında PİY için farkındalığı artırsa da tek başına tanı koymada yeterli değildir, bu nedenle klinik şüphe daima yüksek olmalıdır.

Viral, bakteriyel, fungal ajanlarla tekrarlayan enfeksiyon, uygun tedaviye hızlı yanıt alınamaması, tedavi için intravenöz antibiyotik gereksinimi, uygun sürede tedavi sonrası tam iyileşme olmaması, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon geçirilmesi, çocukluk çağıının yaygın enfeksiyöz ajanları ile normal seyrinden ağır giden enfeksiyonlar PİY açısından uyarıcı olmalıdır.

Canlı virüs içeren aşı sonrası aşı suşlarına bağlı enfeksiyon gelişmesi; Herpes simpleks virüs (HSV), Human papillomavirüs (HPV) ve Molluscum contagiosum gibi viral etkenlerle tekrarlayan enfeksiyonlarda PİY akla gelmelidir.

Enfeksiyonların başlangıç yaşı altta yatan immün sistem hasarına bağlı olarak farklılık gösterir.

Hayatın ilk 6 ayında görülen şiddetli ve tekrarlayan enfeksiyonlarda ağır kombine immün yetmezlik (AKİY), konjenital nötropeni, lökosit adezyon defekti düşünülebilir.

Altı ay ile 2 yaş arasında kombine immün yetmezlikler (KİY), X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) düşünülebilir. Maternal geçişli IgG koruyucu etkisinde azalmaya bağlı olarak 6. aydan sonra enfeksiyon sıklığında artış olur.

İki-altı yaş arasında ataksi-telenjiyektazi (AT), bazı KİY'ler, süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi; 6-18 yaş arası yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) gibi hastalıklar ön planda düşünülebilir.

KİY gibi T hücre sayı ve/veya fonksiyon bozukluğu ile seyreden hastalıklarda viral, bakteriyel, fungal çeşitli mikroorganizmalara yatkınlık olurken; Epidermodisplazya verrüsiformis gibi sadece HPV'ye yatkınlıkla giden hastalıklar da mevcuttur.

Etken olan mikroorganizmalar altta yatan immün sistem bozukluğu hakkında fikir verebilir.

Streptococcus pneumoniae, *Hemophilus influenzae tip b* gibi kapsüllü bakterilerle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ön planda B hücre işlev bozukluğu ile seyreden antikor yetmezliklerini düşündürür.

Pneumocystis jirovecii pnömonisi, T hücre yetmezlikleri için ipucudur.

Pseudomonas türleri ile şiddetli enfeksiyonlar fagositer sistem veya T hücre yetmezliklerinde görülebilir.

Enteroviral meningoensefalit, XLA için önemli bir bulgudur.

Aspergillus, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokok, *Serratia marcescens*, *Chromobacterium violaceum* gibi mikroorganizmalarla yumuşak doku enfeksiyonları veya tekrarlayan abse öyküsü kronik granülomatöz hastalık (KGH) için uyarıcıdır.

Neisseria türleri ile invaziv enfeksiyonlar kompleman sisteminin terminal yoluyla ilişkili hastalıkları düşündürür.

Atipik mikobakterilerle sistemik enfeksiyonlar Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyan duyarlılık (MSMD) düşündürür.

Kliniğe sık enfeksiyon geçirme şikayeti ile gelen her hasta için altta yatan olası PİY'e yönelik şüphe eşiği düşük tutulmalıdır.

Enfeksiyon öyküsü, başlangıç yaşı, daha önce izole edilmiş mikroorganizmalar, enfeksiyonlar nedeni ile alınan tedavileri de içerecek şekilde kapsamlı bir öykü alınmalı, fizik muayenede sendromik veya altta yatan başka kronik hastalıklara ait olabilecek ipuçları gözden kaçırılmamalıdır.

2. Otoimmünite

İmmün disregülasyon, immün sistemin birçok farklı bileşeninden kaynaklanabilen kontrolsüz bir süreçtir. PİY hastalıklarında görülen immün süreçteki düzensizlik; otoimmüniteye, bağırsak ve diğer dokularda (oto)inflamasyona, deride ve çeşitli organlarda granülom oluşumuna, lenfoproliferasyona (generalize lenfadenopati, splenomegali), lenfositik organ infiltrasyonlarına ve/veya hemofagositoza yol açabilir.

Otoimmün hastalıklar PİY hastalıklarına sıklıkla eşlik etmektedir. 2017’de Fransız ulusal PİY kayıtlarında, PİY olan hastalarda yaşam boyu bir veya daha fazla otoimmün veya otoinflamatuvar semptom olma ihtimali %26,2 olarak hesaplanmıştır. Otoimmün sitopeni riski PİY olan bireylerde normal topluma göre 120 kat daha fazla olarak rapor edilmiştir.

Otoimmünite PİY seyri sırasında herhangi bir evrede veya yaşta ortaya çıkabilir. Otoimmün sitopeni, endokrinopati, enteropati, artrit, hepatit, glomerulonefrit gibi çok çeşitli hastalıklar görülebilir. PİY’lere en sık sitopeni, endokrinopati ve enteropatiler eşlik eder.

Otoimmün hastalıklar, farklı zamanlarda olsa dahi çok sayıda organı tutuyor veya beklenenden erken yaşta görülüyorsa PİY’den şüphelenmek gerekir. İmmün disregülasyon-Poliendokrinopati-Enteropati-X’e bağlı geçiş (IPEX) sendromunda neonatal dönemde bile tip 1 diyabet görülebilir.

Gen analizlerindeki gelişme sonucunda otoimmün hastalıklar ve PİY’lerin ortak patogenezi anlaşılmaya başlanmıştır. Otoimmüniteye yatkınlığa neden olan çeşitli mekanizmalar ortaya konmuştur.

PİY Hastalıklarında Otoimmüniteye Yatkınlık Nedenleri

· Santral T Hücre Toleransında Bozukluk

Timusta T hücre gelişimi sırasında otoreaktif T hücreler delesyona uğrar (negatif seçim). Bu süreçte self-antijenler T hücrelere AIRE (*autoimmune regulator*) proteini yardımı ile sunulur. AIRE gen mutasyonları APECED (*Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) sendromuna yol açar. Gonad ve adrenal bezler gibi endokrin organların tutulabildiği çoklu organ tutulumlu otoimmün hastalıklar görülür. IL-17 ve IL-22 gibi sitokinlere karşı antikor gelişebilmektedir.

DiGeorge sendromunda (22q11.2 delesyonu) da santral tolerans bozukluğu nedeni ile otoimmüniteye yatkınlık görülmektedir. Otoimmün hipotiroidi, romatoid artrit, vitiligo, psöriazis ve otoimmün sitopeniler görülebilmektedir.

· *B Hücre Fonksiyon ve Toleransında Bozukluk*

B hücre gelişimi sırasında kemik iliğinde self-reaktif B hücreler apoptoz veya reseptör düzenleme yöntemi ile ortadan kaldırılır.

TNFSF13B molekülü izotip değişiminde, plazma hücresi gelişiminde ve anti-kor üretiminde önemli rol oynayan; eksikliğinde YDİY'e yol açan bir molekül kodlar. Bu hastalarda otoreaktif B hücre aracılı otoimmün hastalıklar ve sitopeniler görülebilir.

Hiper IgM sendromu olan bir grup hastada *AID* (aktivasyon ile indüklenen sitidin deaminaz) geninde mutasyon sonucu enzim eksikliği görülür. Bu enzim izotip değişiminde ve somatik hipermutasyonda görevli bir enzimdir. Bu hastalarda büyümüş germinal merkezlerin bulunduğu lenfadenopatiler, otoimmün sitopeni, Crohn hastalığı görülebilmektedir.

· *Periferik Tolerans Bozukluğu*

Self antijenleri tanıyan matür T ve B lenfositler periferik dolaşımda T regülatör hücreler (Treg) tarafından çeşitli yollarla engellenir. Treg hücreler, yüzeyinde CD3, CD4, CD25 bulunduran FOXP3 adlı transkripsiyon proteini taşıyan hücrelerdir.

Treg hücrelerinin önemi FOXP3 molekül eksikliği olan hastalar ile anlaşılmıştır. IPEX sendromunda enteropati ve endokrin bezler gibi organlarda hasara yol açan erken başlangıçlı otoimmünite mevcuttur. Ayrıca CD25 eksikliği de Treg fonksiyon bozukluğu üzerinden otoimmüniteye yol açar.

· *VDJ Rekombinasyonunda Bozukluk*

RAG1 ve *RAG2*; T hücre reseptörü (TCR) ve B hücre reseptörü (BCR) gelişiminde önemli olan VDJ rekombinasyonunda görevli molekülüdür. Önemli düzeydeki mutasyonlarda T ve B hücrelerin ağır eksikliği ile seyreden AKİY tablosu oluşurken, hipomorfik mutasyonlar Omenn sendromu, KİY ile seyredebilir. Omenn sendromunda görülen hepatosplenomegali, lenfoproliferasyon ve *graft-versus-host* hastalığı benzeri kliniğin sebebi otoreaktif T hücrelerdeki oligoklonal artıştır.

· T Hücre Sinyal Yolaklarında Bozukluk

T hücre aktivasyonu, TCR ile antijen sunan hücredeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülü arasındaki etkileşimin beraberinde CD28 ve ICOS (indüklenebilir T hücre kostimülatörü) gibi kostimülatörlerin etkisi ile gerçekleşir. Bu aktivasyonu düzenleyen başka mekanizmalar da mevcuttur. Sitotoksik T lenfosit protein 4 (CTLA4) T hücre aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde artarak T hücre aktivasyonunu inhibe eden ve aktivasyon homeostazını sağlayan moleküllerden biridir. CTLA4, CD28'in bağlandığı CD80/86'yı bağlayarak ve transendositoz yoluyla yok eder ve CD28 aracılı kostimülasyona engel olur. LRBA (*lipopolysaccharide- responsive and beige-like anchor protein*) ise sitoplazmada bulunan CTLA4'e bağlanarak degradasyondan koruyan proteindir. LRBA ve CTLA4 eksikliğinde sınırlanamayan T hücre aktivasyonu nedeni ile efektör T hücrelerin organlara infiltrasyonu ve otoimmün sitopeniler görülebilir.

PIK3CD; TCR sinyal yolağında önemli bir protein olan fosfotidil inozitol 4,5 bisfosfat 3 kinaz alt birimini (PI3K) kodlayan gendir. Bu gendeki aktive edici mutasyonlar, gen ürünü olan proteindeki fonksiyon artışına bağlı olarak artmış T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu ile sonuçlanır. Otoimmün hastalıklara yatkınlık görülebilir.

Janus aktive kinaz (JAK)- “*signal transducer and activator of transcription*” (STAT) sinyal yolağı çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin kendi reseptörlerine bağlanması ile aktive olan ve sinyale uygun şekilde çekirdekte gen transkripsiyonunu düzenleyen bir yolaktır. Bu yolaktaki çeşitli bozukluklar PİY ve otoimmüniteye yol açmaktadır.

STAT1 proteinini kodlayan gende heterozigot fonksiyon kazanım mutasyonları, STAT3 yolağı aktivasyonunun göreceli olarak azalması nedeniyle Th17 hücre gelişiminde bozukluğa yol açar. Bu hastalarda tip 1 interferon (IFN) yolağında aktivite artışı görülür. Bu hastalarda kronik mukokütanöz kandidiyazis, *S. aureus* ile tekrarlayan deri absesi ve folikülitlerin yanı sıra hipotiroidi, otoimmün hepatit, tip 1 diabetes mellitus, immün trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi görülebilir.

STAT3 proteinini kodlayan gende heterozigot fonksiyon kazanım mutasyonları lenfoproliferasyon, erken başlangıçlı otoimmün hastalıklarla karakterize-

dir. Otoimmün sitopeni, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem tutulumu ve poliartrit görülebilir.

· *Tip 1 İnterferon Sinyal Yolaklarında Aktivite Artışı*

STAT1 kodlayan gende heterozigot fonksiyon kazanım mutasyonunda olduğu gibi tip 1 interferon sinyal yolaklarında artışa yol açan durumlarda otoimmüniteye yatkınlık görülür. Sistemik lupus eritematozus (SLE) patogeneğinde tip 1 interferon yolağı en önemli faktörlerden biridir.

· *İmmün Komplekslerin Temizlenmesi*

İmmün komplekslerin temizlenmesi, görevini yerine getiren kompleman proteinlerinin ve antikorların karaciğer ve dalağa taşınarak yıkılmaları ile gerçekleşir.

Kompleman yolağının erken proteinlerindeki defektler (C1q, C1r, C1s, C2, C3b ve C4) immün komplekslerin temizlenmesinde güçlük yaratır, kandaki bu hücrel materyalin uzun süreli varlığı otoantikor oluşumunu tetikler. Ayrıca immün komplekslerin kendisi otoimmün cevapları tetikleyebilir.

Kompleman yolağının erken proteinlerindeki bozukluklar SLE ile çok yakın ilişkilidir.

· *İnflamasyonun Sınırlanması*

Enfeksiyon tehdidi ortadan kalktıktan sonra aktive immün sistem hücreleri aşırı aktivite ve otoimmüniteden kaçınmak için sayıca azaltılır. Bu yoldaki en önemli mekanizmalardan biri aktivasyon ile indüklenen T hücre ölümüdür.

Aktive B ve T lenfosit yüzeylerinde bulunan Fas, aktive T hücre yüzeyinde bulunan Fas ligandı ile etkileştiğinde hücre içi kaspazları aktive ederek (kaspaz 8 ve 10) hücreyi apoptoza götürür.

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom; apoptoz defektinden kaynaklanır, CD4 ve CD8 taşımayan T hücreler başta olmak üzere lenfosit çoğalması ve poliklonal hipergamaglobulinemiye yol açar. Splenomegali ve yaygın lenfadenopatinin yanı sıra sıklıkla otoimmün sitopeni, organ tutulumları ile lenfoma riski artar.

Bu hastalarda Fas veya Fas ligandını kodlayan genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır.

3. Alerji

Alerjik hastalıklar, PİY ile birlikte görülebilmektedir. Çeşitli PİY hastalıklarına seyri sırasında besin alerjileri, astım, alerjik rinit, egzama eşlik eder. PİY’lerde atopi görülme sıklığı ile ilgili farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum farklı ülkelerde farklı çevresel etkenlere maruziyet, atopi tanısında değişik algoritmaların kullanılması, çalışmaya dahil edilen hastaların aynı PİY hastalıklarına sahip olmamaları ile açıklanabilir. Özellikle Orta Doğu ülkelerinden bildirilen bazı çalışmalarda PİY hastalıklarında besin alerjisi prevalansı %20 kadar yüksek rapor edilmiştir.

PİY hastalıklarında alerjik hastalıkların ortaya çıkması ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Bu görüşlerden bazıları santral toleransta bozulma, efektör ve regülatör T hücreler arasındaki dengenin bozulması, mikrobiyal kolonizasyon ve enfeksiyon paternlerindeki farklılıktır.

Omenn sendromunda oligoklonal çoğalmış düzensiz T hücreler, Th2 yolağını aktive ederek IL-4, IL-13 ve IL-5 üretimine yol açar. IgE yüksekliği, eozinofili, eritrodermi, ekfoliyatif dermatit görülür. Ancak T hücre repertuarındaki kısıtlılık nedeni ile spesifik antiijen yanıtı zorlaştığından spesifik besin alerjileri görülmez.

Selektif IgA eksikliği, YDİY, KGH, “*dedicator of cytokinesis 8*” (DOCK8) eksikliği ve LRBA eksikliği atopiye yatkınlık görülen PİY hastalıklarından bazılarıdır.

DOCK8 eksikliği; tekrarlayan kutanöz viral enfeksiyonlara ve kansere yatkınlık ile seyreden, ciddi besin alerjilerinin eşlik ettiği bir KİY’dir. Birçok farklı besin ile alerji görülebilir. Anafilaksi gibi hayatı tehdit eden reaksiyonlar gerçekleşebilir. Astım ve artmış havayolu reaktivitesi sık eşlik eder. Genellikle astım ve alerjik rinit hafif, atopik dermatit değişken, besin alerjisi ise çok ağır seyirlidir. DOCK8 eksikliğinde Th2 yolağı aktive olmuştur, IL-4 ve IL-5 üretiminde artışa bağlı IgE yüksekliği ve eozinofili eşlik eder. Th1 ve Th17 hücre aktivitesi azalmıştır.

IPEX ve Wiskott-Aldrich sendromunda (WAS) besin intoleransı ve besin alerjisine yatkınlık mevcuttur.

Mukozal immünitedeki bozukluklar, besin alerjenlerinin immün sisteme anormal şekilde sunulmasına yol açmaları nedeni ile önemlidir. Selektif IgA eksikliğinde de besin intoleransı ve atopi sık görülür.

Egzema enfeksiyondan sonra PİY hastalıklarının en sık deri bulgusudur. Özellikle hayatın ilk 2 ayı içinde şiddetli atopik dermatit PİY düşündürmelidir.

WAS; aktin hücre iskeleti ile ilişkili *WASP* geninde mutasyon sonucu gelişen, egzema trombositopeni, tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden bir KİY'dir. T hücre ilişkili aktin polimerizasyonunda bozukluk nedeni ile T hücre aktivasyonunda azalma, Th2 yolağının aktivasyon artışına yol açar. IgE yüksekliği, besin alerjileri ve infantil egzama görülebilir. Ancak *WASP* mast hücre degranülasyonunda önemli rol oynadığından, alerji sık olmasına rağmen anafilaksi gibi güçlü bir reaksiyon görülmez.

Otozomal dominant hiper IgE sendromu, “*nuclear factor-κB*” (NF-κB) esansiyel modülatör eksikliği, fosfoglukomutaz 3 (PGM3) eksikliği, “*caspase associated recruitment domain 11*” (CARD11) eksikliği atopi birlikte görülebilen PİY hastalıklarındandır.

PGM3, glikozilasyonda görevli bir protein olup birçok hücre fonksiyonunda önemlidir. Eksikliğinde tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, gelişme geriliği, otoimmünite ve çeşitli atopik hastalıklar görülür.

CARD11, NF-κB sinyal yolağında görev alan önemli bir yapısal proteindir. Ağır atopik dermatit ve tekrarlayan deri enfeksiyonları ile seyreder. Astım ve besin alerjisi de eşlik edebilir. IgE yüksekliği olabilir.

Otozomal dominant (OD) hiper IgE sendromu, *STAT3* fonksiyon kaybı mutasyonu sonucu oluşur. Atopik egzema eşlik edebilir. Yüksek IgE düzeyine rağmen *STAT3* mast hücre degranülasyonunda önemli faktörlerinden biri olduğu için ciddi atopik hastalık görülmez.

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda alerjik rinit, astım ve besin alerjileri sıklığı artmıştır. Bazı çalışmalarda YDİY hastalarında alerjik rinit ve astımın sık olduğu rapor edilmiştir.

4. Kanser

Özellikle son yıllarda PİY hastalıklarında immünoglobulin replasman tedavisi ve antibiyotik profilaksisi kullanımında artış sonucu hayatta kalım sürelerinin uzamış, hastaların takibinde kanser gelişimi ön plana çıkmıştır. Kanser, PİY hastalıklarında enfeksiyondan sonra ikinci önemli mortalite sebebidir.

Kanser gelişiminde artışın patogenezi ile ilgili çeşitli görüşler olsa da henüz bir fikir birliği yoktur.

PİY ile normal toplum arasındaki kanser sıklığını karşılaştıran çalışmalarda, normal toplumda sık görülen meme, prostat, akciğer ve kolon kanseri gibi solid organ tümörlerinin PİY hastalarında görülme riskinde artış olmadığı rapor edilmiştir.

Kanser gelişiminde en önemli faktörlerden biri virüs ile enfekte olmuş hücrelerin hatalı immün-gözetimidir. Bu çıkarımı destekleyen en önemli sonuçlardan biri PİY hastalıklarında en sık görülen kanser tipinin lenfoma (immün sistem ilişkili bir kanser) olmasıdır. Örneğin Epstein–Barr virüsü (EBV) epitel hücreleri ve T lenfositleri enfekte edebilse de özellikle B lenfositlere yerleşme eğilimindedir. B hücreli lenfomalar EBV ilişkili kanserler içinde en ön sıradadır. EBV, hem EBV spesifik antikör üreten hem de üretmeyen B lenfositlerin proliferasyonunu tetikleyen güçlü bir immün uyarıya yol açar. Sağlıklı konaklarda geliştirilen sitotoksik T lenfosit yanıtı ve EBV ilişkili immün bileşenler, EBV ilişkili proliferasyonu durdurur. Ancak sitotoksik T hücre yanıtının yetersiz olduğu durumda B lenfosit proliferasyonu devam eder. Başta poliklonal olan bu proliferasyon giderek oligoklonal ve sonunda monoklonal B hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. Örneğin X'e bağlı lenfoproliferatif hastalıkta “*signaling lymphocyte activation molecule-associated protein*” (SAP) eksikliği sonucu sitotoksik T lenfosit cevabında bozulma nedeni ile EBV enfeksiyonu ağır seyreder. EBV ilişkili hemofagositik lenfositiositoz ve lenfoma sık görülür.

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin hastalığı (HH) PİY hastalıklarında en sık görülen iki kanser türüdür. PİY'e eşlik eden NHL, sıklıkla yüksek derecelidir ve gastrointestinal sistem, akciğer ve santral sinir sistemi gibi ekstranodal sahalara tutma eğilimindedir. Lenfomalarda EBV ilişkisi sık görülür ancak tamamı EBV ilişkili değildir.

PİY'de human papilloma virüs (HPV), human herpes virüs-8 (HHV-8) gibi onkogenik virüslerle ilişkili tümörler de sık görülür. Ancak PİY'de görülen kanserler her zaman onkogenik virüslerle ilişkili değildir. Bu durum da kanser gelişiminde onkogenik veya tümör baskılayıcı genlerin genetik değişimleri, kronik antijen uyarımına maruziyet gibi başka mekanizmaların da olduğunu düşündürmektedir.

Deoksiribonükleik asit (DNA) tamir yollarındaki hatalar nedeni ile gelişen immün yetmezliklerde kanser gelişimine yatkınlık mevcuttur.

Ataksi-telenjektazide (AT), *ATM* genindeki mutasyon sonucunda gen ürününün azalmış fonksiyonu mevcuttur. ATM proteini çift zincirli DNA kırığı sensörü gibi davranır, DNA hasarı saptandığında hücre döngüsü kontrol noktalarını aktive eder, apoptozu uyarır, DNA tamir kompleksinin ulaşması için heterokromatini açar. Bu hastalarda özellikle iyonize radyasyon gibi DNA hasarı oluşturacak etkenlere duyarlılık mevcuttur. AT'de lösemi ve lenfomalara yatkınlık yüksektir. Erken yaşta lenfoma olan çocuklarda ayırıcı tanıda AT düşünülmelidir. AT hastalarının kanser tedavisinde de çeşitli zorluklar mevcuttur. Radyoterapinin ölümcül zararları olabilir. AT heterozigot taşıyıcılarında meme kanseri riski artmıştır. Daha az da olsa iyonize radyasyon duyarlılığı da görülür.

Nijmegen-*Breakage* sendromunda defektif *NBS* geni ATM ile aynı yolda yer alan ve DNA tamirinde görevli proteini eksprese eder. Bu hastalarda iyonize radyasyona hassasiyet ile erken yaşta lösemi ve lenfomaya yatkınlık görülür.

Bloom sendromunda; *BLM* gen mutasyonu sonucunda homolog kromozom rekombinasyonunda ve somatik mutasyon oluşumunda artış görülür. Bu nedenle lösemi, lenfoma, kolorektal ve deri kanserlerine yatkınlık vardır.

YDİY'de NHL ve mide kanserleri artmıştır. Pernisyöz anemi, gastrik atrofi, aklorhidri, azalmış gastrik sekretuar IgA, kronik *H.pylori* enfeksiyonu gibi YDİY ile ilişkili faktörler mide kanseri sıklığını açıklayabilir. MALT lenfoma, ektranodal marjinal zon lenfoma kronik inflamasyon ve otoimmün uyarımlara bağlı gelişebilir.

Selektif IgA eksikliğinde mide kanseri ve epitelyal kanserlere yatkınlık vardır.

WAS'da sıklıkla lösemi ve lenfoma gelişir. EBV ilişkili B hücreli lenfomalar görülebilir. Tümör gelişimi ile ilişkili nedenlerden birinin de “*natural killer*” (NK) hücre fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca *WASP* geninin hücre bölünmesi ve genom stabilitesi ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur.

CD40 ligand defekti ile ilişkili hiper IgM sendromunda karaciğer, pankreas, safra yolları ile ilişkili tümörlerde artış gözlenir. Tümör gelişiminden önce kronik kolanjiyopati ve/veya siroz gelişimi gözlenebilir.

Kıkırdak-saç displazisinde NHL ve bazal hücreli karsinom sık görülür. Çok sayıda ve farklı lokalizasyonlarda kanserler görülebilir.

Konjenital nötropeni hastalarında akut myeloid lösemi (AML) başta olmak üzere lösemiye yatkınlık mevcuttur. Altta yatan genetik defekte göre lösemi gelişme riski değişebilmektedir. Özellikle “*glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3*” (G6PC3) genindeki mutasyonlarda AML sık görülür.

5. Otoinflamasyon

Otoinflamatuvar hastalıklar adaptif immün sistem uyarımı olmadan çeşitli organları etkileyen, spontan inflamasyon ataklarına yol açan aşırı doğal (özgül olmayan) immün sistem yanıtı sonucu oluşur. Bu ataklara yol açabilecek enfeksiyöz veya otoimmün bir sebep yoktur. Disregüle doğal immün sistem cevabı inflamazom aktivasyonu ve sitokin fazlalığına yol açar. Tekrarlayan ateş ataklarına eşlik eden inflamatuvar kutanöz, mukozal, serözal ve osteoartiküler bulgular vardır. Hepatosplenomegali, lenfadenopati, akut faz reaktan yüksekliği ve nötrofili görülebilir.

Doğal immün sistem patojen ilişkili molekül örüntüleri (PAMPs) ve hasar ilişkili molekül örüntüleri (DAMPs) aracılığı ile intraselüler inflamazomları aktive ederek inflamatuvar yolların ardışık uyarımını oluşturur. NLRP3 bu yolda görevli, inflamazom yapısına katılan bir proteindir. Disregüle doğal immün sistem NLRP3 ortak yol aktivasyonu ile aşırı proinflamatuvar sitokin üretimine yol açar.

PİY hastalıklarında otoinflamatuvar problemlerin sık görüldüğünü gösteren kanıtlar giderek artmaktadır.

Adenozin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği; vaskülit, ateş atakları, erken yaşta inme ve immün sistem disregülasyonun görüldüğü bir hastalıktır. ADA2'nin endotel ve monosit hücre gelişmesinde önemli rolü olan bir enzim olduğu düşünülmektedir. Monositlerin anti-inflamatuvar makrofajlara dönüşmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

APLAID (otoinflamasyon, PLCy2-iliskili antikor eksikliği ve immün disregülasyon) sendromunda, PLCy2 fonksiyon kazanımı mutasyonu ile seyreden soğuk ilişkili ürtiker görülür. FCAS (ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom)

prototipidir. Düşük sıcaklıkta hücreye kalsiyum akışı değişir ve B hücre fonksiyonunda azalma ve mast hücre degranülasyonunda artış olur.

HOIL-1 eksikliği (immün yetmezlik, otoinflamasyon ve amilopektinozis), ISG15 (interferon ile uyarılmış protein 15) eksikliği, otoinflamatuvar ve immün yetmezlik bileşeni olan hastalıklardandır.

KGH'da reaktif oksijen radikali üretimindeki hata nedeni ile makrofajlarda otofaji azalmış, IL-1 β salınımı artmıştır. Kronik inflamasyona ikincil kolit görülebilir.

Görüldüğü gibi PİY'ler altta yatan genetik defekte ve ilişkili mekanizmaya bağlı olarak çok değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. PİY hastalıkları, Uluslararası Primer İmmün Yetmezlikler Uzman Komitesi tarafından 10 grupta sınıflandırılmıştır:

- Kombine immün yetmezlikler
- Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
- Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler
- İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler
- Fagositik hücrelerin sayı ve/veya işlev bozukluğu ile giden immün yetmezlikler
- Özgül olmayan (*innate*) immün sisteme ait eksiklikler
- Otoinflamatuvar hastalıklar
- Kompleman eksiklikleri
- Primer immün yetmezliklerin fenokopileri (somatik mutasyonlar ve otoantikorlarla seyreden)
- Kemik iliği yetmezliği yetmezliğine yol açan immün yetmezlikler

KAYNAKLAR

1. Allenspach, E, Torgerson, TR. Autoimmunity and Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of Clinical Immunology*, 36(S1), 57–67.
2. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R et. al. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 May;30(3):277-288.
3. Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgıç B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr*. 2011 Jul-Aug;53(4):364-368.
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et. al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186–1205.
5. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143.
6. Boyle JM, Buckley RH. Journal of Clinical Immunology Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States 2007. *J Clin Immunol*. 2007 Sep;27(5):497-502.
7. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2015; 6:185.
8. Cunniff C, Djavid AR, Carrubba S et.al. Health supervision for people with Bloom syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Sep;176(9):1872-1881.
9. Cush J, Autoinflammatory Syndromes *Dermatol Clin*. 2013 Jul; 31(3): 471–480.
10. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 2009; 133:78.
11. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. *J Clin Immunol* 2013; 33:742.
12. MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Nov;22(7):671-675
13. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:1028.
14. McCusker C, Upton J , Warrington R. Primary immunodeficiency *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):61
15. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, et al. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives. *Front Immunol* 2016; 7:365.
16. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management *J Clin Pathol*. 2017 Jan;70(1):1-8.
17. Pilania RK, Chaudhary H, Jindal A et. al Current status and prospects of primary immunodeficiency diseases in Asia 2019 j.gendis.2019.09.004

18. Ponsford MJ, Klocperk A, Pulvirenti F, et. al. Hyper-IgE in the allergy clinic--when is it primary immunodeficiency? *Allergy*. 2018 Nov;73(11):2122-2136
19. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Nov; 35(4): 599–623.
20. Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35:731.
21. Schmidt R, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Dec 19;14(1):7-18
22. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood* 2014; 124:2337.
23. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol* 2011; 86:48.
24. Sokol K, Milner JD. The overlap between allergy and immunodeficiency *Curr Opin Pediatr*. 2018 Dec;30(6):848-854.
25. Su HC, Jing H, Angelus P, et. al. Insights into immunity from clinical and basic science studies of DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Immunol Rev*. 2019 Jan;287(1):9-19. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM et.al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):810-6.
26. Tuano KS, Orange JS, Sullivan K, et al. Food allergy in patients with primary immunodeficiency diseases: prevalence within the US Immunodeficiency Network (USIDNET). *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:273.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE YAKLAŞIM VE ALGORİTMALAR

Dr. Saliha ESENBOĞA*

Primer İmmün Yetmezliği Düşündüreren Klinik Bulgular

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin gelişim ve/veya fonksiyonunu bozan, pek çoğu tek gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan, günümüzde sayısı 430'a ulaşmış ve her yıl tanımlanan yeni vakalar ile sayısı artan, kalıtsal bozukluklar sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. PİY sıklığı 10.000'de 1 olarak belirtilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılında çocuklarda PİY prevalansı 2500'de 1 olarak saptanırken; İsveç'te 18 yaş altı çocuklarda prevalans 10.000'de 1 olarak belirtilmiştir. Ülkemize ait veri bulunmamasıyla birlikte akraba evliliğinin de sık olması nedeniyle özellikle otozomal resesif (OR) geçiş gösteren PİY'lerin daha sık görüldüğü düşünülmektedir.

Primer immün yetmezlikler on altı grupta incelenmektedir (*Tablo 1*). Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (ESID) 2014 verileri ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji Bölümü tarafından 2011 yılında yapılmış olan çalışmaya göre antikör eksiklikleri en sık görülen PİY grubudur.

* Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Tablo I. Primer İmmün Yetmezlikler için Uluslararası İmmünyetmezlik Dernekleri Birliği (IUIS) Sınıflaması (4 ve 12 numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır.)

IUIS sınıflama numarası	PİY hastalık kategorisi	Özellikleri	Hastalık Örnekleri
I	Hücrel ve humoral immün yetmezlikler	-Tekrarlayan viral, fungal, bakteriyel enfeksiyonlar -Otoimmünite	-AKİY -DOCK8 eksikliği -CD40L eksikliği -MHC sınıf I/II eksikliği
II	Sendromik kombine immün yetmezlikler	-Tekrarlayan viral, fungal, bakteriyel enfeksiyonlar -Otoimmünite -İmmün sistem dışı özellikler -Dismorfik bulgular	-Hiper IgE (STAT3) sendromu -Wiskott-Aldrich sendromu -Kartilaj-saç hipoplazisi -22q11.2 delesyon sendromu -NEMO eksikliği
III	Antikor eksiklikleri	-Tekrarlayan bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonlar	-X'e bağlı (BTK) ve OR agamaglobulinemi -OR hiper-IgM sendromu -Selektif IgA eksikliği
IV	İmmüdisregülasyonla giden hastalıklar	-Lenfoproliferasyon -Ototimmünite -Hemofagositik lenfositosis	-Chediak-Higashi sendromu -Perforin eksikliği -ALPS -STAT3 fonksiyon kazanımı -CTLA4 eksikliği -LRBA eksikliği -IL-10 eksikliği
V	Fagosit sistem hastalıkları	-Cilt, akciğer ve lenf nodlarını etkileyen ağır bakteriyel enfeksiyonlar -İnflamatuvar barsak hastalığı	-Kronik granüloematöz hastalık -Lökosit adezyon eksikliği -GATA2 eksikliği -Konjenital nötropeniler
VI	Doğal immün sistem hastalıkları	-Çoğunlukla ateş olmaksızın invaziv bakteriyel enfeksiyonlar (sepsis, menenjit) -Tekrarlayan fungal, mikobakteriyel ve viral enfeksiyonlar	-IRAK4 ve MyD88 eksikliği -STAT1 fonksiyon kazanımı -İnterferon gama reseptör eksikliği -IRF7 eksikliği -TLR3 eksikliği
VII	Otoinflamatuvar hastalıklar	-Tekrarlayan ateş, döküntü, artralji/artrit -Amiloidoz -İnflamatuvar bağırsak hastalığı	-Ailevi Akdeniz ateşi -Mevalonat kinaz eksikliği -Muckle-Wells sendromu -NLRP1 eksikliği

IUIS sınıflama numarası	PİY hastalık kategorisi	Özellikleri	Hastalık Örnekleri
VIII	Kompleman bozuklukları	-Disemine <i>Neisseria</i> enfeksiyonları -Tekrarlayan piyogenik enfeksiyonlar - SLE -Atipik hemolitik üremik sendrom	-Kompleman komponentlerinin eksiklikleri(C1-C9) -Properdin eksikliği -Faktör D eksikliği -Faktör H eksikliği
IX	Kemik iliği yetmezlikleri	-Pansitopeni	-Fanconi aplastik anemisi -Dikeratozis konjenita
X	Primer immün yetmezlik fenokopyaları	-Çeşitli fenotipler	-ALPS-sFAS (<i>TNFRSF6</i> 'da somatik mutasyonlar) -IL-17 veya IL-22'ye karşı otoantikorlara bağlı mukokütanöz kandidiazis - IL-6'ya karşı otoantikorlara bağlı mikobakteriyel enfeksiyonlar -C1 inhibitöre karşı otoantikorlara bağlı kazanılmış anjioödem

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik, ALPS: otoimmün lenfoproliferatif sendrom, IUIS: International Union of Immunological Societies, SLE: Sistemik lupus eritematozus

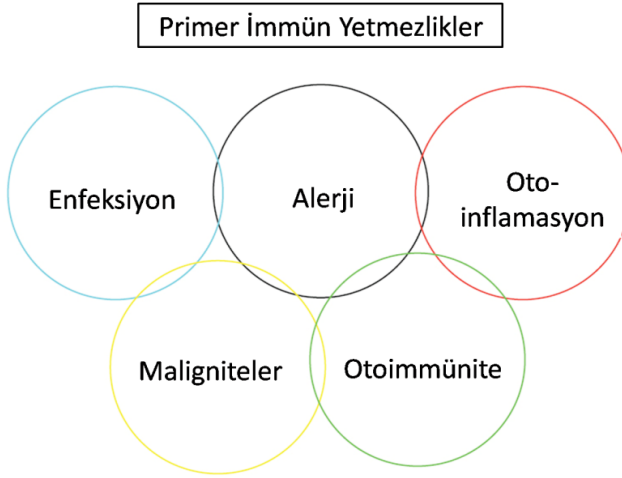
Primer immün yetmezlikleri olan hastalar tipik olarak tekrarlayan enfeksiyonlarla başvurmaktadır. Ancak tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilecek diğer faktörlerin ayırıcı tanıda mutlaka sorgulanması gerekmektedir (kreş veya okula gitme, sigara maruziyeti, konjenital kalp hastalıkları, alerjik nezle, adenoid vejetasyon, astım, yabancı cisim aspirasyonu gibi).

Tekrarlayan enfeksiyon öyküsüne eşlik eden;

- Ağır,
- Tedaviye dirençli ve komplikasyonlarla seyreden,
- Farklı yerleşimlerde oluşan,
- Atipik mikroorganizmalarla oluşan,
- Ailede benzer öyküsü olan

hastalarda PİY'lerden şüphe etmek gerekir. Akılda tutulması gereken önemli noktalardan biri de immün yetmezliği gösteren enfeksiyonların tek bir tipte mikroorganizma (HPV, EBV gibi) ile de ortaya çıkabileceğidir.

Primer immün yetmezlikler enfeksiyonlar dışında çok çeşitli klinik bulgularla karşımıza çıkabilir (*Şekil 1*). İmmüdisregülasyon sonucu ortaya çıkan otoimmünite, otoinflamasyon, maligniteler, alerjik hastalıklar da immün yetmezliğin sık görülen bulguları arasındadır. Bu klinik tabloların varlığında immün yetmezlik ipuçları sorgulanmalıdır. Özellikle geç çocukluk ve erişkin dönemde immüdisregülasyona bağlı klinik bulgularla başvuran hastalarda tanımlanan primer immün yetmezliklerin sayı ve çeşitliliği son yıllarda hızla artmaktadır.



Şekil 1. Primer immün yetmezlik klinik bulguları

Otoimmünite varlığında,

- Erken başlangıç olması,
- Çoklu organ etkilenmesi,
- Otoimmünite açısından güçlü aile öyküsü olması,
- Otoimmünite ile birlikte enfeksiyonlara yatkınlık olması,
- Otoimmünite ile birlikte belirgin lenfoproliferasyon olması durumlarında PİY'den şüphe etmek gerekir.

Primer immün yetmezlik hastalıklarında immün sistemin disfonksiyonu (genetik stabilitenin bozuk olması, DNA tamir mekanizmasının bozuk olması), viral klirensin bozulması, kronik inflamasyon varlığı veya tümör supresor genlerin düzgün çalışmamasına bağlı olarak malignitelere yatkınlık oluşmaktadır. Özellikle lenfoma, lösemi gibi hematolojik kanser tanısı konulan hastalar altta yatan primer immün yetmezlikler açısından değerlendirilmelidir.

Alerjik hastalıklarda, özellikle erken başlangıçlı, ağır atopik dermatitler, çoklu besin alerjileri altta yatan bir PİY'i işaret edebilmektedir. Bu hastalarda eozinofil ve total IgE yüksekliğine de sık olarak rastlanmaktadır.

Primer immün yetmezliklerde erken tanı, hastaların etkin tedaviye ulaşması, klinik morbidite ve mortalitenin önlenmesinde çok önemlidir. Ancak primer immün yetmezliklerde tek bir gene ait patojenik varyantların ve bozuklukların çok farklı klinik prezentasyonlara sebep olabilmesi; farklı genetik bozukluklar sonucunda benzer klinik fenotiplerin ortaya çıkabilmesi nedeniyle tanıda zorluk yaşanabilmektedir. Şüphe edilen her hasta klinik izleme alınmalı ve tanı testleri yapılmalıdır.

Primer İmmün Yetmezliklerde Değerlendirme

Öyküde Önemli Bulgular

Çocuk hekimleri günlük klinik pratikleri sırasında bazı çocukların diğer çocuklara oranla daha sık enfeksiyon geçirdikleri gerçeği ile karşılaşmaktadır. Bu durum ebeveyn ve çocukların yaşam kalitesi, çocukların gelişimi, ebeveynlerin iş gücü kaybı, çocukların okul günü kaybı gibi pek çok olumsuz etki ile sonuçlanmakta ve enfeksiyon sıklığının nedeninin bulunması ve bu nedenin ortadan kaldırılması istek ve beklentisi doğurmaktadır.

Enfeksiyonların başlangıç yaşının belirlenmesi hastalıklar konusunda ipucu verebilir. Antikor eksikliklerinden konjenital agamaglobulinemiler, anneden geçen pasif antikorların kaybolmaya başladığı 6-9. aydan itibaren belirti vermeye başlarken; ağır kombine immün yetmezlikli olgularda enfeksiyonlar yaşamın erken döneminde ortaya çıkıp uygun tedavi verilmemesi durumunda ilk bir-iki yaşta ölümle sonlanır. Genel olarak, çocuklarda başlangıç yaşı ne kadar erken olursa, immün yetmezlik o kadar şiddetlidir. Çoğu zaman, yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) ve diğer bazı immün yetmezlikler yetişkinliğe kadar ortaya çıkmaz.

Enfeksiyonların klinik özellikleri de öyküde ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Sıklığı artmış, uzun sürede tedavi edilebilen, intravenöz antibiyotik ve hastanede yatış gerektiren, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, atipik mikroorganizmalarla oluşan, atipik ve çeşitli yerleşimlerde ortaya çıkan enfeksiyonlar PİY için her zaman dikkat çekicidir.

Enfeksiyonlarda sıklık kavramı sıkça tartışılan konulardan biridir. Jeffrey Model Vakfı tarafından belirlenen PİY için 10 uyarıcı işaret (*Tablo II ve III*) arasında yılda dört ya da daha fazla sayıda otit, yılda iki ya da daha fazla sayıda sinüs enfeksiyonu, yılda iki ya da daha fazla sayıda pnömoni, iki ya da daha fazla sayıda derin doku enfeksiyonu, tekrarlayan cilt ve organ apseleri, dirençli pamukçuk ve ciltte mantar enfeksiyonu olması yer almaktadır. Yaşamın ilk 10 yılında immün sistemi normal çalışan bir çocukta yılda 8-10 üst solunum yolu enfeksiyonu normal sayılırken bu sıklık kreşe ve okula başlanılan ilk yıllarda, kalabalık ev ortamında, okula/kreşe giden kardeş varlığında, okul ya da hastane gibi kalabalık ortamlarda çalışan ebeveyn olması, sigara dumanı veya diğer iritanlara maruziyet, atopi, gastroözögeal reflü, anatomik defektler, anne sütü ile beslenememe gibi durumlarda artış gösterebilir. Tüm bu faktörler titizlikle sorgulanmalıdır.

Tablo II. Çocuklarda PİY düşündürcek belirtiler (11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Bir yılda 4 veya daha fazla kulak enfeksiyonu geçirilmesi
Bir yılda iki veya daha fazla ağır sinüs enfeksiyonu geçirilmesi
Bir yılda iki veya daha fazla pnömoni geçirilmesi
İki ay veya daha uzun süreli antibiyotik tedavine rağmen enfeksiyonların düzelmemesi
Çocuğun kilo alamaması veya büyüme geriliğinin olması
Tekrarlayan cilt veya organ abseleri
Ağızda pamukçuk veya cilde mantar enfeksiyonları
Enfeksiyonun tedavisi için intravenöz antibiyotik gereksinimi
Sepsis dahil iki veya daha fazla ağır, derin yerleşimli enfeksiyonlar
Ailede primer immün yetmezlik öyküsü
Sık karşılaşılan enfeksiyöz ajanlarla tekrarlayan, ağır enfeksiyonlar
Nadir görülen enfeksiyöz ajanlarla ağır enfeksiyonlar
Yaşla enfeksiyonların sıklık ve şiddetinin artması
Erken yaşta başlayan kronik ve antibiyotik tedavisine cevapsız ishal
Birden fazla romatizmal veya kronik iltihabi hastalığın birlikte olması

Tablo III. Erişkinlerde PİY düşündürecek belirtiler (11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Bir yılda 2 veya daha fazla kulak enfeksiyonu geçirilmesi
Bir yılda iki veya daha fazla ağır sinüs enfeksiyonu(alerji olmaksızın) geçirilmesi
Birbirini takip edenbirden fazla yıl içinde, yılda bir pnömoni geçirilmesi
Kilo kaybı ile seyreden kronik ishal
Tekrarlayan viral enfeksiyonlar(soğuk algınlığı, uçuk, siğil)
Enfeksiyonun tedavisi için intravenöz antibiyotik gereksinimi
Tekrarlayan doku ve organ apseleri
Uzun süre devam eden ağızda pamukçuk veya ciltte mantar enfeksiyonu
Vücutta normalde etkili olmayan enfeksiyonların görülmesi(tüberküloz benzeri bakteri)
Ailede primer immün yetmezlik öyküsü

Enfeksiyonun tipi (menenjit, osteomyelit, derin doku apsesi gibi) ve alışılmışın dışında ya da fırsatçı bir mikroorganizma ile oluşması immün yetmezlik şüphesi oluşturur. Öyküde enfeksiyonlar sırasında kültürler ya da mikrobiyolojik analizler sonucu tespit edilmiş bir mikroorganizma olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, tekrarlayan viral ve fungal enfeksiyonlar T hücre yetmezliklerini işaret ederken; *S. aureus*, *Klebsiella* türleri, *Serratia marcescens* gibi katalaz pozitif mikroorganizmalarla olan enfeksiyonlar bir fagositer sistem hastalığı olan kronik granüloamatöz hastalık ile uyumlu olabilir. Tekrarlayan *Neisseria* enfeksiyonları geç kompleman bileşen eksikliklerine; kapsüllü bakterilerle ortaya çıkan enfeksiyonlar erken kompleman bileşen ve antikor eksikliklerine; enteroviral ya da *Giardia* ile tekrarlayan enfeksiyonlar agamablobulinemi veya kombine T ve B hücre eksikliklerine işaret edebilir. Tekrarlayan cilt enfeksiyonu, gingivit (diş eti enfeksiyonu), periodontit, göbeğin geç düşmesi fagositer sistem hastalıkları ile ilişkili olabilir.

Enfeksiyonun şiddeti ve normalden daha ağır seyretmesi de PİY için ipucu olabilir. Hastanede yatış ve intravenöz antibiyotik tedavisi gerektiren, iki aydan daha uzun süre antibiyotik kullanımı gerektiren, komplikasyonlu seyir gösteren (pnömosel veya apse ile komplike olan pnömoni, kulak zarı perforasyonuna veya mastoidite neden olan otit) enfeksiyonlar uyarıcı olmalıdır.

Belirli enfeksiyonlar belirli immün yetmezlikleri işaret edebilir; ancak, herhangi bir hastalığa özgü bir enfeksiyon yoktur ve pek çok PİY’de bazı yaygın enfeksiyonlar (örneğin solunum yolu viral veya bakteriyel enfeksiyonları) sık olarak ortaya çıkar.

Kronik ishal, büyüme geriliği, spesifik organ disfonksiyonu, sendromik PİY'ler için tipik bazı bulgular, otoimmünite, açıklanamayan ateş, hemofagositik lenfoshistiositoz, lenfoma, lösemi, gastrik karsinom gibi maligniteler öyküde sorgulanması ve dikkat çekmesi gereken diğer önemli noktalaradır.

Öyküde enfeksiyona dair sorgulamanın yanı sıra doğum öyküsü (prematurite, konjenital enfeksiyonlar, ilaç ve toksik madde maruziyeti); beslenme öyküsü (anne sütü alımı, gastroözofagial reflü, beslenme problemleri, aspirasyon sendromları); göbeğin düşme zamanı; gelişim basamakları (Ataksi-Telenjektazi, DiGeorge sendromu ve sendromik PİY'lerde geri olabilir); aşılanma ve aşılarla ikincil komplikasyonlar; kullandığı ilaçlar detaylı sorulmalıdır. Bunların bir kısmı sekonder immün yetmezliğe neden olan durumlar için ipucu olabilir (*Tablo IV*). Sekonder immün yetmezliğe neden olan durumlar daha sıklıkla T hücre fonksiyonlarını etkilediği için klinik tablolar ağır olabilir. Ayrıca bu tabloda yer alan çeşitli durumların örneğin EBV enfeksiyonu, tüberküloz, sistemik lupus eritematozus (SLE), lösemi, lenfoma gibi altta yatan bir PİY sonucu ortaya çıkmış olabileceği de mutlaka akılda tutulmalıdır.

Tablo IV. Sekonder immün yetmezlikle ilişkili durumlar

Enfeksiyonlar	HIV, kızamık, EBV, ağır sepsis, milier tüberküloz, lepra
Malnütrisyon	
Maligniteler	Lenfoma, lösemi, miyelom
Metabolik hastalıklar	Diabetes mellitus, ağır karaciğer hastalığı, üremi, orak hücreli anemi, hipoadrenalizm
Lenfosit ya da antikor kaybı ile giden durumlar	Nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati, ağır yanıklar
Kollajen doku hastalıkları	SLE
İmmüsupresif ilaçlar	Kortikosteroid, siklofosamid, azathiopurin, metotreksat, siklosporin
Radyasyon	
Post-splenektomi	
Kemik iliği nakli	
Prematürite	

EBV: Ebstein-Barr virus, HIV: insan immün yetmezlik virüsü, SLE: Sistemik lupus eritematozus

Doğumsal hastalık olmaları nedeniyle PİY'lerde aile öyküsü son derece önemlidir. Akrabalık, ailede benzer hastalık ya da erken ölüm öyküsü, etki-

lenmiş bireylerin yaş ve cinsiyeti sorgulanmalıdır. Aile ağacı çizilmesi hasta öyküsünün ayrılmaz bir parçasıdır, genetik geçiş şekli açısından ipucu sağlar. İmmün yetmezlikli hastalar ve ailelerinde otoimmün hastalıklar, hematolojik hastalıklar ve maligniteler daha sık görülmektedir, öyküde sorgulanmalıdır.

Hasta öyküsünde immün yetmezlik tipine dair yakalanabilecek ipuçları *Tablo V*'te verilmiştir.

Tablo V. Hasta öyküsünde immün yetmezlik tipine dair bazı ipuçları

Bulgu	İmmün yetmezlik
Tekrarlayan <i>Streptococcus pneumonia</i> ve <i>Haemophilus influenza</i> enfeksiyonları	Antikor, C2 veya IRAK4 eksikliği
Tekrarlayan <i>Giardia intestinalis</i> (lamblia) enfeksiyonu	Antikor eksikliği sendromları
Ailede çok sayıda otoimmün hastalık (örn. SLE, pernisiyöz anemi)	Yaygın değişken immün yetmezlik veya selektif IgA eksikliği
<i>Pneumocystis</i> enfeksiyonları, kriptosporidiozis, veya toksoplazmozis	T hücre bozuklukları veya bazen antikor eksiklikleri
Viral, fungal, veya mikobakteriyel (fırsatçı) enfeksiyonlar	T hücre bozuklukları
Canlı-atenüe aşılarla bağlı klinik enfeksiyon gelişmesi (örn, varisella, polio, BCG, MMR)	T hücre bozuklukları
Kan transfüzyonuna bağlı <i>graft versus host</i> hastalığı	T hücre bozuklukları
Stafilokokal enfeksiyonlar, gram negatif organizmalarla enfeksiyonlar (örn. <i>Serratia</i> veya <i>Klebsiella</i>), veya fungal enfeksiyonlar (örn. aspergillozis)	Fagositer hücre bozuklukları veya hiper IgE sendromu
Cilt enfeksiyonları	Nötrofil bozuklukları veya antikor eksikliği
Tekrarlayan jinjivit	Nötrofil bozuklukları
Tekrarlayan neisserial enfeksiyonlar	Belirli kompleman eksiklikleri
Tekrarlayan sepsis	Belirli kompleman eksiklikleri, hiposplenizm veya IgG eksikliği
Aile öyküsünde X'e bağlı kalıtım gösteren ölüm veya hastadakin benzer enfeksiyon öyküsü	X'e bağlı hastalıklar (örn, AKİY, X'e bağlı agamaglobulinemi, Wiscott-Aldrich Sendromu, hiper-IgM Sendromu)

AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik, BCG: *Bacillus-Calmette Guerin*

Fizik Muayenede Önemli Bulgular

İmmün sistemin değerlendirilmesinde fizik muayene de çok önemli bir kısmı oluşturmaktadır. Hemen hemen her sistemi ilgilendirebilecek bulgular olabilmesi nedeniyle detaylı bir fizik muayene yapılmalı ve bulgular ayrıntılı olarak not edilmelidir.

Çocuğun genel görünümü, aktivitesi sağlık durumu için ilk ipuçlarıdır. Vital bulgular, oksijen saturasyonu dahil kaydedilmelidir. Dismorfik bulgular sendromik bulgularla giden PİY'lere işaret edebilir, not edilmelidir.

İlk olarak antropometrik ölçümler, baş çevresi de dahil olmak üzere yapılmalıdır. Hasta takipleri sırasında da bu ölçümler belirli aralıklarla tekrarlanarak büyüme eğrilerine işlenmelidir. Büyüme geriliği, malnütrisyon özellikle kombine immün yetmezliklere eşlik edebilir. Baş çevresi küçüklüğü özellikle DNA tamir mekanizması bozukluğuna bağlı AKİY ve sendromik KİY'lerin bir bulgusu olabilir. Orantısız büyüme kısa ekstremiteli cücelikte görülürken, boy kısalığı büyüme hormonu eksikliği ile giden çeşitli PİY'lerin bir bulgusu olabilir.

Deri, immün yetmezliklerde sıklıkla tutulan organlardan biridir. T hücre yetmezliklerinde ciltte mantar enfeksiyonları, siğil, uçuk gibi çeşitli kütanöz viral enfeksiyonlar; AKİY, Omenn sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, IPEX sendromu, hiper IgE sendromlarında ağır atopik dermatit; fagositer sistem hastalıklarında ciltte fronkül ve apseler; Wiskott-Aldrich sendromu, hiper IgM sendromu, Chediak-Higashi sendromunda kanamaya eğilim; ataksi-telanjiektazide deride ve oküler telanjiektaziler; Chediak Higashi sendromunda parsiyel albinizm; Griselli hastalığında açık kül renginde saç görülür. Ciltte granülomlar, impetigo, iyileşmeyen yaralar antikor eksikliklerinde, KİY'lerde ve fagositer sistem hastalıklarında ortaya çıkabilir. Fotosensitivite ilişkili fasiyal döküntüler, vitiligo, alopesi veya vaskülitik lezyonlar otoimmünitenin bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.

Baş boyun muayenesinde ağız içi, tonsiller, lenf nodları, kulak değerlendirilmelidir. Tonsil ve palpaabl lenf nodlarının yokluğu X'e bağlı agamaglobuline-mi veya AKİY'i; supüratif lenfadenit, aftöz ülserler, gingivitis fagositer sistem hastalıklarını işaret edebilir. Tekrarlayan otit öyküsü olan hastalarda işitme mutlaka değerlendirilmelidir. Kulakta akıntı olması, kulak zarında perforasyon immün yetmezliklerde tekrarlayan otite bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Solunum sistemi muayenesinde akciğerlerde ral, hışıltı, anormal solunum sesleri not edilmelidir. Primer immün yetmezliklerin en önemli komplikasyonlarından olan akciğer tutulumu, hastalarda anormal solunum seslerine, parmaklarda çomaklaşmaya, oksijen saturasyonunda düşmeye neden olabilir. Lenf nodu büyüklüğü, karaciğer ve dalak büyüklüğü mutlaka değerlendirilmelidir. PİY'lerin seyrinde gelişen çeşitli enfeksiyonlar, maligniteler ve lenfoproliferatif durumlar hastalarda hepatosplenomegaliye neden olabilir.

Tablo VI da bazı PİY'ler ve karakteristik bulguları verilmiştir.

Tablo VI. Bazı primer immün yetmezlik bozukluklarında karakteristik klinik bulgular (9 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Yaş Grubu	Bulgular (Enfeksiyonlara ek olarak)	Hastalık
<6 ay	İshal, büyüme geriliği	Ağır kombine immün yetmezlik
	Yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar (örn. pnömoni, sepsis, menenjit)	Ağır kombine immün yetmezlik
	Makulopapüler döküntü, splenomegali	<i>Graft versus host</i> hastalığının(transplasental olarak geçen maternal T hücrelerine bağlı) eşlik ettiği AKİY
	Hipokalsemik tetani, konjenital kalp hastalığı, karakteristik yüz görünümü (düşük kulaklar), gelişim geriliği	DiGeorge Sendromu
	Tekrarlayan pyojenik enfeksiyonlar, sepsis	C3 eksikliği
	Okülökütanöz albinizm, nörolojik değişiklikler, lenfadenopati	Chediak-Higashi Sendromu
	Siyanoz, konjenital kalp hastalığı, orta katta yer alan karaciğer	Konjenital aspleni
	Göbeğin geç düşmesi, lökositoz, periodontit, yara iyileşmesinin bozuk olması	Lökosit adezyon defekti
	Abseler, lenfadenopati, antral obstrüksiyon, pnömoni, osteomyelit	Kronik granümatöz hastalık
	Cilt, akciğer, eklemler ve viseral organlarda tekrarlayan stafilokok apseleri, pnömotoseller, kaba yüz görünümü, kaşıntılı dermatit	Hiper IgE Sendromu
	Kronik jinvivit, tekrarlayan aftöz ülserler ve cilt enfeksiyonları, ağır nötropeni	Ağır konjenital nötropeni
	Gastrointestinal kanama (örn. kanlı ishal), egzema	Wiscott-Aldrich sendromu
	Oral polio aşısı sonrası paralizi	X'e bağlı agamaglobulinemi

Yaş Grubu	Bulgular (Enfeksiyonlara ek olarak)	Hastalık
6 ay-5 yaş arası	Ağır, progresif enfeksiyöz mononükleoz	X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık
	Persistan oral kandidiazis, tırnak distrofisi, endokrin bozukluklar (örn. hipoparatiroidi, Addison hastalığı)	Kronik mukokütanöz kandidiazis
	Ataksi, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, nörolojik kötüleşme, telanjiektaziler	Ataksi-telanjiektazi
	Tekrarlayan <i>Neisseria</i> menenjit	C5, C6, C7, veya C8 eksikliği
>5 yaş (erişkin dönem dahil)	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, malabsorpsiyon, splenomegal, otoimmün bozukluklar, GİS'te nodüler lenfoid hiperplazi, giardiazis, lenfoid interstisyel pnömoni, bronşiektazi	Yaygın değişken immün yetmezlik
	Kronik ekovirüs ensefaliti ile birlikte progresif dermatomiyozit	X'e bağlı agamaglobulinemi

İmmünolojik Değerlendirmede Birinci Basamak Tanısal Testler

Öykü ve fizik incelemede yakalanan ipuçları ile PİY'den şüphelenilen her hastada yapılması gereken, ulaştırılması ve uygulanması kolay tetkikler birinci basamak testleri oluşturur.

- Kan sayımı ve periferik yayma, kan sayımının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi:

> **Lenfopeni:** 1 yaş altında <3000 hücre/ μ L, 5 yaş altında <1500 hücre/ μ L

> **Nötropeni:** <500 hücre/ μ L ağır nötropeni

500-1000 hücre / μ L orta dereceli nötropeni

1000-1500 hücre/ μ L hafif nötropeni

Konjenital, siklik nötropeni veya aplastik anemiye bağlı ortaya çıkabilir.

> **Lökositoz:** Enfeksiyonsuz dönemde bile devam eden lökositoz lökosit adezyon defektlerine bağlı olarak ortaya çıkabilir.

> **Eozinofili:** Hiper IgE sendromları, Omenn sendromu, Netherton sendromu, Wiskott-Aldrich Sendromu, IPEX sendromu gibi atopik dermatit ve diğer alerjik bulgularla seyreden PİY'ler için uyarıcı olabilir.

- > **Trombositopeni:** Erkek çocuklarda Wiskott-Aldrich sendromuna bağlı olabilir. Ototimmünitenin bir bulgusu olarak ITP'ye bağlı trombositopeni ortaya çıkabilir.
- > **MPV:** Trombosit boyutlarını değerlendirmede önemlidir, düşüklüğü Wiskott-Aldrich Sendromuna işaret edebilir.
- > **Anemi:** Kronik hastalık anemisi ya da otoimmün hemolitik anemiye bağlı olabilir.

Periferik yayma değerlendirmesinde nötrofiller içinde dev granüller görülmesi Chediak-Higashi sendromunu, Howell-Jolly cisimcikleri aspleni düşündürür.

- Elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri: sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek metabolik hastalıkların (diabetes mellitus, böbrek hastalığı) ayırt edilmesi için yapılır. Hipoalbuminemi malnütrisyon ve protein kaybına işaret edebilir. Yüksek globulin düzeyleri gamopatiler, multiple miyelom veya kronik enfeksiyonlara bağlı olabilir.
- İdrar analizi
- Kantitatif immunoglobulin ölçümü (yaşa göre belirlenmiş referanslara göre değerlendirilmelidir)
- Gecikmiş hipersensitivite için cilt testleri
- Antikor titreleri
- Bebeklerde timusun varlığını, daha büyük çocuklar ve erişkinlerde akciğer bulgularını değerlendirmek için göğüs grafisi
- Enfeksiyonun değerlendirilmesi (ESR, CRP, uygun kültürler, enfeksiyon bölgelerinin radyolojik değerlendirmeleri)
- Nitroblue tetrazolium (NBT) testi
- Kompleman aktivitesinin değerlendirilmesi

Hastalarda HIV mutlaka dışlanmalıdır.

İmmünolojik Değerlendirmede İleri İncelemeler

İmmün yetmezlikleri değerlendirmek için yapılacak başlangıç ve ileri inceleme testleri *Tablo VII*'de verilmiştir.

Tablo VII. İmmün yetmezlikler için başlangıç ve ileri laboratuvar testleri

İmmün yetmezlik tipi	Başlangıç testleri	İleri Testler
Humoral immün yetmezlik	IgG, IgM, IgA ve IgE düzeyleri İzohemaglutinin titreleri Aşı antijenlerine antikor yanıtları	-Akım sitometri ile B hücre fenotiplendirmesi, B hücrelere karşı monoklonal antikorlar -CD40, CD40L'nin akım sitometri ile değerlendirilmesi -Genetik analiz -Ter testi
Hücre sel immün yetmezlik	Mutlak lenfosit sayısı Gecikmiş hipersensitivite cilt testleri (örn. <i>Candida</i> antijeni kullanarak, PPD) HIV testi Bebeklerde timus varlığını değerlendirmek için göğüs grafisi	-Akım sitometri ile T hücre fenotiplendirmesi, T hücre ve alt gruplarına karşı monoklonal antikorlar -Mitojenlere T hücre proliferatif cevabı -Genetik analiz -TREC testi
Fagositer hücre yetmezlikleri	Fagositer hücre sayıları ve morfolojisi NBT	-Akım sitometri ile DHR -Akım sitometri ile CD18, CD11, CD15 değerlendirmesi -Genetik analiz -Nötrofil kemotaksisi
Kompleman eksiklikleri	C3 düzeyi C4 düzeyi CH50 aktivitesi (klasik yolağı değerlendirmek için) AH50 aktivitesi (alternatif yolağı değerlendirmek için) C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu	-Spesifik kompleman analizleri -Genetik analiz

DHR: Dihidrorodamin, NBT: Nitro-blue tetrazolium, PPD: Purifiye protein derivesi, TREC: Tcell receptor excision circle

Ön tanıda düşünülen hastalığa yönelik spesifik analizler flow sitometri ile yapılabilir.

Guthrie kağıdı ile alınan örnekte ADA ve PNP düzeyi çalışılabilir.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile hemofagositoz, WHIM sendromunun bir bulgusu olan miyelokateksis, miyelodisplazi, konjenital nötropenilerdeki promiyelosit/miyelosit evrede duraksama değerlendirilebilir.

Karyotip analizi ile sitogenetik anomaliler, kromozomal translokasyonlar, kromozom kırıkları, genomik instabilite (immün yetmezlik, sentromerik instabilite, fasiyal dismorfizm [ICF] sendromu) değerlendirilebilir. FISH analizi ile 22q11 mikrolelesyonu (DiGeorge sendromu) saptanabilir.

Primer immün yetmezlikten kuvvetle şüphelenilen ve başlangıç ve ileri inceleme analizleri ile tanı konulamamış hastalarda ve moleküler defektin gösterilmesi için her hastada genetik analiz (yeni nesil dizileme [NGS], tüm exom dizileme [WES], tüm genom dizileme [WGS]) yapılarak kesin tanı konulmaya çalışılmalıdır. Genetik tanı, ailelere preimplantasyon genetik tanı ve genetik danışmanlık verilebilmesi, kemik iliği transplantasyonu, gen tedavisi veya hedeflenmiş moleküllerle tedavi şansı verdiği için son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Abraham RS, Aubert G. Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Apr 4;23(4):254-271.
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(5): 1186-205. e1-78.
3. Bonilla FA, Warnatz K.. Assessment of the immune system. In: *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*, Ochs HD, Smith CIE, Puck JM(Eds), Oxford University Press, Oxford 2014, p.780
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38(1):129-143.
5. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019 Feb;39(1):63-79.
6. Lehman HK. Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immune Deficiency Disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Sep;15(9):53.
7. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballow M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin*. 2015 Apr;31(4):697-706.
8. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1238:15–23.
9. Stiehm, ER, Conley, ME: *Immunodeficiency Diseases: General Considerations*, in *Immunodeficiency Disease in Infants and Children*, ed 5, edited by ER Steiehm. Philadelphia, WB Saunders Company, 2004
10. Sullivan KE. Neutropenia as a sign of immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):96-100.
11. 10 Warning Signs - JMF - Jeffrey Modell Foundation Medical advisory Board. Available from: URL: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
12. Yu JE, Orange JS, Demirdag YY. New primary immunodeficiency diseases: Context and future. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30:806.

KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER

Dr. Ayşegül AKARSU*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

T hücreler, hem humoral hem de hücrel immün yanıtta merkezi bir rol almaktadır. Ağırlıklı olarak T hücrelerin etkilendiği kombine immün yetmezlikler T hücre yetmezlikleri olarak da adlandırılmakta, bu tabloya B hücre, doğal öldürücü (“natural killer”, NK) hücre gibi diğer hücrelerde de fonksiyonel bozukluklar da eşlik edebilmektedir.

T hücre yetmezlikleri kliniğine ve laboratuvar bulgularının şiddetine göre kombine ve ağır kombine immün yetmezlik alt gruplarına ayrılmaktadır. Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) ilk tanımlanan immün yetmezliklerinden biridir, ilk kez 1950 yılında “alenfositoz” olarak tanımlanmıştır. Tipik olarak yaşamın ilk 4-6 ayında dirençli enfeksiyonlar, pamukçuk ve kronik ishal şeklinde klinik bulgu verir. Laboratuvar bulgularında lenfopeni ön plandadır. CD3+ T hücre sayısı 300-500/ml’nin altındadır, B ve NK hücre sayısı azalmış veya normal düzeyde olabilir. Kombine immün yetmezlikler (KİY) klinik olarak ağır kombine immün yetmezlikten ayırt edilemeyebilir veya daha hafif bir klinik tabloda seyredebilir (leaky-AKİY). T hücre sayısı veya fonksiyonunda bozukluk görülür ve CD3+ T hücre sayısı >300-500 hücre /ml’den fazladır (Tablo I).

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Tablo I. *Kombine immün yetmezlik ve ağır kombine immün yetmezlik tanı kriterleri*

Kombine immün yetmezlik	Aşağıdakilerden en az biri; • En az bir ağır enfeksiyon (Hastaneye yatış gerektiren) • İmmün disregülasyon bulgusu (Otoimmünite, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ağır egzema, lenfoproliferasyon, granülom) • Malignite • Benzer hastalığı olan aile üyesi VE aşağıdakilerden ikisinin olması; • CD3+ veya CD 4+ veya CD8+ T hücre sayısında azalma (Yaşa göre referans değerlerine göre) • Naif CD4+ ve/veya CD8+ T hücre sayısında azalma • Gama/delta T hücrelerinde artış • Mitojen veya TCR uyarısı ile proliferasyonda azalma VE HIV enfeksiyonun dışlanması VE KİY ile ilişkili klinik tanılarının dışlanması (örn. tanımlanmış sendromik hastalıklar, diskeratozis konjenita, ataksi telenjipektazi, kıkırdak-saç hipoplazisi)
Ağır kombine immün yetmezlik	Aşağıdakilerden en az biri; • İnvasif bakteriyel, viral veya fungal/fırsatçı enfeksiyon • Persistan ishal ve büyüme-gelişme geriliği • Benzer hastalığı olan aile üyesi VE hayatın ilk bir yılında klinik bulgu vermesi VE HIV enfeksiyonunun dışlanması VE aşağıdakilerden en az ikisinin olması; • CD3+ veya CD 4+ veya CD8+ T hücrelerinin olmaması veya düşük olması • Naif CD4+ ve/veya CD8+ T hücre sayısında azalma • Gama/delta T hücrelerinde artış • Mitojen veya TCR uyarısı ile proliferasyon olmaması veya proliferasyonda azalma

Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

AKİY, T ve B hücrelerinde sayısal veya işlevsel kusurlar nedeniyle hücrel ve humoral immün yanıtta bozulma sonucu ortaya çıkan kalıtsal hastalıklardır. Hastalar doğumda sağlıklıdır ancak anneden geçen antikörlerin azalması ile ağır bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar görülür. Hayatın ilk bir yılında büyüme ve gelişme geriliği, ishal, oral kandidiyazis sık görülen bulgulardır. Ayrıca sıklıkla *Pneumocystis jiroveci* kaynaklı ağır interstisyel pnömoni ve

maternal engrafman sonucu *graft-versus host* hastalığı (GVHH) görülür. Kök hücre nakli yapılmaması durumunda hastalar hayatın ilk 1-2 yılı içinde kaybedilirler. Bu nedenle erken tanı almaları önemlidir.

Ülkemizde sıklığı ile ilgili bir çalışma yoktur ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında yapılmış olan AKİY yenidoğan tarama programı sonucunda sıklığının 58.000 canlı doğumda bir olgu olduğu raporlanmıştır.

AKİY immün fenotiplerine (T, B ve NK hücre varlığına) göre alt gruplara ayrılmaktadır.

T- B+ Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

T hücre yokluğuna işlevsel olmayan B hücre varlığı eşlik eder. Akraba evliliği oranının düşük olduğu toplumlarda en sık görülen AKİY tipidir. Hastaların %28-50'sinin bu grupta yer aldığı rapor edilmektedir. NK hücre varlığına göre alt gruplara ayrılır. 'γc' ve 'JAK3' eksikliğinde NK hücreleri bulunmazken, IL7 reseptör α ve T hücre reseptör (TCR) alt birim (CD3γ, CD3δ, CD3ε, CD3ζ) defektlerinde NK hücre sayısı normal düzeydedir. CD45 eksikliğinde ise NK hücre sayısı azalmıştır.

γc (IL2-Rγ) eksikliği (ortak gama zinciri eksikliği)

X'e bağlı resesif olarak kalıtılır. T lenfosit ve NK hücrelerinin yokluğu ile karakterizedir. Altı sitokin (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 ve IL21) reseptörünün ortak alt ünitesi olan ve *IL2RG* tarafından kodlanan ortak γc alt ünitesinin eksikliği sonucunda ortaya çıkar. IL7 intratimik lenfosit farklılaşmasında görev alır, IL15 ise NK hücre gelişiminin erken evrelerinde gereklidir. Hastalarda B hücre varlığına rağmen matur B hücre farklılaşması için gerekli olan IL4 ve IL21 sinyalinin olmaması nedeniyle B hücrelerde antikor üretimi bozulmuştur. Bu nedenle T- B+ NK- AKİY fenotipi görülür. Mitojenlere *in vitro* lenfosit proliferasyon yanıtı düşüktür, periferik kanda T hücre reseptör epizomal DNA halkası (TREC) düzeyi tespit edilemez düzeydedir. Timus displastik görünümündedir ve Hassal cisimcikleri yoktur.

JAK3 (Janus Kinaz 3) eksikliği

Otozomal resesif (OR) geçişli T- B+ NK- AKİY fenotipidir. JAK3 lenfoid dokuya bir özgü tirozin kinazdır ve ortak gama zinciri olan γc alt ünitesi ile

etkileşime geçerek sinyal iletiminde rol alır. Eksikliğinde IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 ve IL21'in sinyal iletiminde meydana gelen bozukluk sonucunda X'e bağlı AKİY ile benzer klinik bulgular ortaya çıkar.

IL7 reseptör a (IL7RA) eksikliği

Otozomal resesif geçişli T- B+ NK+ AKİY'dir. IL7R a zinciri ve IL7R γ c alt birimi T hücrelerinin normal gelişimi için gereklidir. Ancak IL7, NK ve B hücre gelişiminde rol almaz. Bu nedenle sadece T hücre gelişiminde bozukluk vardır.

CD45 Eksikliği

Çok nadir görülen OR geçişli bir T- B+ NK+ AKİY fenotipidir. CD45 (ortak lökosit antijeni), T hücre reseptörü (TCR) ve B hücre reseptörü (BCR) sinyali iletiminde yer alan Src tirozin kinazları regüle eden bir transmembran tirozin fosfatazdır. Eksikliğinde, timositlerde immatür çift pozitif ("*double positive*") CD4+CD8+ hücreden matür CD4+ veya CD8+ hücreye geçiş bloke olur. TC-R $\alpha\beta$ + T hücreler yoktur ancak TCR $\gamma\delta$ + T hücreler korunmuştur. B hücre sayısı artmıştır ancak işlevsizdir. Lenf nodlarında germinal merkezler görülmez.

CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ eksiklikleri (CD3-TCR kompleks eksiklikleri)

Otozomal resesif geçişli T- B+ NK+ AKİY fenotipidir. CD3 TCR sinyalinde yer alan ve T hücre farklılaşması için gerekli olan bir multimerik kompleks-tir. CD3g alt ünitesinin eksikliği daha hafif bir klinikle seyretmekle birlikte CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ alt ünitesi eksiklikleri AKİY kliniğine yol açmaktadır. CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ ile CD3g birlikte TCR heterodimerlerinin antijen tanımasında rol alan transmembran sinyal molekülleridir. TCR heterodimerleri $\alpha\beta$ veya $\gamma\delta$ zincirlerinden oluşur ve CD3 δ eksikliği, timosit gelişimde CD4-CD8 çift negatif ("*double negative*") hücreden çift pozitif ("*double positive*") hücreye geçişte bozukluğa yol açarak $\alpha\beta$ veya $\gamma\delta$ zincirlerinin tam yokluğuna neden olur. Diğer CD3-TCR kompleks eksikliklerinde de TCR ekspresyonunda değişken düzeyde bozukluk meydana gelerek orta-ağır immün yetmezlik görülür. Hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık ve otoimmün bulgular görülebilir. CD3+ T hücre sayıları çok azalmıştır veya sıfırdır. T hücrelerinin mitojenlere yanıtı bozulmuştur, immünglobulin (Ig) düzeyi değişkenlik gösterir.

Coronin-1A eksikliği

Coroninler tüm ökaryotlarda bulunan aktin düzenleyicileridir, memeli hücrelerinde 7 coronin ailesi tanımlanmıştır. Coronin 1A, TCR bağımlı sinyal iletiminde rol alan lökosit spesifik sinyal molekülüdür. Ayrıca lenfosit migrasyonu ve homeostazı için gereklidir. Otozomal resesif geçişli olan Coronin 1A eksikliğinde AKİY veya kombine immün yetmezlik (KİY) kliniği görülebilir. T hücre sayısı çok düşüktür veya T hücre yoktur, naif T hücreler görülmez ve TREC düzeyi belirgin olarak azalmıştır. Serum immünglobulin düzeyi normaldir, ancak mitojenlere *in vitro* yanıt ve aşılara özgül antikor yanıt bozulmuştur. Hastalarda büyüme ve gelişme geriliği, kognitif fonksiyonlarda düşüklük ve dikkat eksikliği görülebilir.

LAT (“linker for activation of T cells”) eksikliği

Molekül olarak LAT, TCR kompleksinde sinyal iletiminde rol alan bir transmembran adaptör sinyal proteindir. T hücre gelişiminde esansiyel bir proteindir. Otozomal resesif geçişli olan LAT eksikliğinde T hücre sayısı çok düşüktür veya hiç T hücre yoktur. B hücre sayısı azalmış olabilir ancak immünglobulin düzeyi artmıştır. Adenopati, splenomegali, tekrarlayan enfeksiyonlar ve otoimmün bulgular görülebilir.

T- B- Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

RAG 1/2 (“recombination-activating gene 1/2”) eksikliği

İmmün sistemde farklı antijenler, antijene özgü T ve B hücre reseptörleri (TCR ve BCR) aracılığı ile tanınır. Bunun için antijen reseptörlerinin, genin değişken bölgelerinin (*variable*) V(D)J rekombinasyonu ile üretilmesi gereklidir. *RAG1* ve *RAG2* genleri tarafından kodlanan, T ve B hücrelerinin gelişimin erken döneminde kritik rol alan lenfoid-spesifik proteinler antijene özgü reseptör çeşitliliği için gerekli olan rekombinasyonda çok ciddi bir rol oynar. Bu genlerde meydana gelen bi-allelık mutasyon sonucunda mutasyonun tipine bağlı olarak tipik T- B- NK+ AKİY, kısmi (*leaky*) AKİY veya Omenn sendromu kliniği ortaya çıkabilir. Ayrıca farklı RAG1/2 mutasyonları sonucunda orta düzeyde lenfopeni ve otoimmünite, EBV-ilişkili lenfoprofilasyon, cilt, kemik, lenfoid doku ve solunum sisteminde enfeksiyöz olmayan granülom-

lar ve izole CD4 lenfopeni de bildirilmiştir. Otozomal resesif geçişli olan bu AKİY’de mitojenlere/antijenlere proliferasyon yanıtı bozulmuştur, Ig düzeyleri ve TREC seviyesi düşüktür.

Artemis gen defekti

Artemis proteinini kodlayan *DCLRE1C* (“DNA-cross-link repair 1C”) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan OR geçişli AKİY’dir. RAG proteinleri gibi antijen reseptörlerinin DNA rekombinasyonunda (V(D) J rekombinasyonunda) görev alır. Ayrıca kromozom tamir mekanizmasında görevlidir ve genomik stabilite için kritik bir rol oynar. Bu nedenle Artemis eksikliği olan hastalarda iyonize radyasyona duyarlılık vardır. Klinik olarak tipik AKİY bulguları olabileceği gibi hipomorfik mutasyonları olan hastalarda Omenn sendromu, EBV ilişkili lenfoma da bildirilmiştir.

DNA-PKcs (“DNA- depend protein kinase, catalytic subunit”) eksikliği

DNA-PKcs eksikliği *PRKDC* geninde oluşan mutasyon sonucu meydana gelen OR geçişli bir AKİY’dir. DNA rekombinasyonu için esansiyel olan çift sarmal kırıklarının tamir yolağında (“nonhomologous end joining”, NHEJ) görev alır. DNA-PKcs ve DNA bağlayan alt birimler olan Ku70 ve Ku80 yardımıyla DNA bağımlı protein kinaz (DNA-PK) açık DNA çift sarmal kırıklarını tanır. Eksikliğinde tamir yolağında (NHEJ) ortaya çıkan bozukluk sonucunda radyosensitif T- B- NK+ AKİY görülür. Hastalar klinik olarak RAG1/2 eksikliği veya Artemis eksikliğinden ayırt edilemez.

Cernunnos/XLF (XRCC4-benzeri faktör) eksikliği

Yaşamın erken döneminde belirgin T lenfopeni, B hücre sayısında hızlı azalma ve mikrosefali ile karakterize OR geçişli AKİY’dir. Cernunnos, DNA ligaz 4 ve XRCC4 ile kompleks oluşturarak NHEJ yolağında önemli bir rol oynar. NHEJ yolağındaki diğer proteinlerin (Ku70, Ku80, DNA-PKcs, XRCC4, DNA ligaz IV ve Artemis) eksikliğinde olduğu gibi Cernunnos eksikliğinde de radyosensitivite görülür. AKİY kliniğine ek olarak gelişme geriliği, mikrosefali, ürogenital anomaliler, kemik anormallikleri ve yüzde dismorfik bulgular (kuşa benzer yüz görünümü) görülebilir. Ayrıca kromozomal instabilite, kemik iliği aplazisi ve otoimmün sitopeni eşlik edebilir. Hafiften ağır düzeye

kadar T ve B hücre lenfopeniye düşük IgG ve IgA düzeyleri ile birlikte artmış IgM düzeyi eşlik edebilir. Bu bulgular Cernunnos proteininin izotip dönüşümünde de rol aldığını düşündürmektedir.

DNA ligaz 4 eksikliği

DNA ligaz 4, NHEJ yolağında yer alan proteinlerdir ve eksikliğinde iyonize radyasyona duyarlılık artmıştır. Otozomal resesif geçişli olan DNA ligaz 4 eksikliği klinik olarak normal immün yanıtta T- B- NK+ AKİY'e kadar değişen farklı fenotiplerde bulgu verebilir. Hastalarda fasiyal dismorfizm, değişken derecelerde gelişme geriliği ve mikrosefali görülebilir (DNA ligaz 4 defektif farelerde lenfogenez ve nörogenezde bozukluk olduğu gösterilmiştir). Hipomorfik mutasyonları radyoterapiye artmış duyarlılık, EBV-ilişkili lenfoproliferasyon ve T hücreli lösemiye yol açabilir. Bazı hastalar bebeklik döneminde AKİY kliniği ile tanı almakla birlikte bazı hastalarda değişken derece lenfopeni ve hipogamaglobulinemi görülür ve hayatın 2. dekatına kadar tanı alamayabilirler.

Retiküler disgenezi (Adenilat kinaz-2 eksikliği)

Adenilat kinaz-2 (AK-2) eksikliği mitokondriyal enerji metabolizmasında ve lökosit farklılaşmasında bozulmaya neden olur. Hastalarda tekrarlayan viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların yanı sıra bilateral sensörinöral sağırılık görülür. Otozomal resesif geçişli, ağır lenfopeni ve kemik iliği yetmezliği ile karakterize bir T- B- NK+ AKİY görülür. Bebeklik döneminde ağır nötropeni ve lenfopeni görülür. Timus distrofiktir, timositler az veya yoktur, Hassal cisimcikleri bulunmaz. TREC kanda tespit edilemez.

Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği

Adenozin deaminaz enzimi, pürin metabolizması yolağında pürin metabolitlerinin yıkılması ve temizlenmesinde rol oynayan kritik bir enzimdir. Ayrıca enerji transferi ve DNA metabolizması gibi yolaklarda da gerekli bir enzimdir. Otozomal resesif geçişli ADA eksikliğinde, 2'-deoksiadenozin, 2'-O-metiladenozin ve parçalanmamış pürin metabolitlerinin dokuda toksik düzeyde birikimi sonucunda immün sistemde çeşitli dokularda hasar meydana gelir. Özellikle timositler ve dolaşımda olan T ve B lenfositler biriken metabolitle-

rin etkisiyle apoptoza gider. Lenfositlere olan toksisite zaman bağımlı olduğu için T- B- veya T- B+ fenotip görülebilir. Ayrıca hastalarda değişken derecede gelişme geriliğine yol açan beyin anomallileri, kemik, karaciğer, akciğer (pulmoner alveolar proteinozis) ve böbrek anomalileri görülebilir. Raşitik rozary benzeri kosta anormallikleri, kondroosseöz displazi ADA eksikliğinde karakteristik bulgulardır. Kondroosseöz displazi radyografik olarak tanınabilir ve özellikle iliya kemik epifizindeki kostokondral bileşkede ve vertebral kemiklerde görülür. Hastaların çoğu tipik AKİY bulguları veya Omenn sendromu ile başvururken, bazı hastalar kimi mutasyonlarda kısmi ADA aktivitesi olması nedeniyle ileri yaşlarda tanı alabilir ve KİY, otoimmünite veya maligniteye yatkınlık ana klinik bulgu olabilir. Kan ve idrarda ADA enzim aktivitesinin ölçülememesi ve pürin metabolitlerinin birikiminin artmış olması tanı için yardımcıdır. Kesin tanı genetik analizle konulmaktadır. Diğer AKİY’lerden farklı olarak son yıllarda hematopoietik kök hücre nakline (HKHN) ek olarak gen tedavisi tedavi seçeneği olarak tanımlanmıştır.

Kombine İmmün Yetmezlikler

DOCK2 eksikliği

DOCK2 (“*dedicator of cytokinesis 2*”) eksikliği OR geçişli bir KİY’dir. DOCK2 hücre iskeletinin düzenlenmesinde görev alır ve lenfoid dokuda lenfositlerin migrasyonu için gereklidir. DOCK2 eksikliği olan hastalarda erken çocuk döneminde ağır yaygın bakteriyel ve viral enfeksiyonlar görülür. T hücre lenfopenisi ve *in vitro* T hücre proliferasyonunda azalma görülebilir. Dolayışındaki B hücre sayısı azalmıştır ve antikor eksikliği görülebilir. NK hücre aktivitesi bozulmuştur. İnterferon yanıtı tüm hücrelerde düşüktür. Klinik veri sınırlı olmakla birlikte tedavide HKHN kür sağlayabilir.

CD40 ligand (CD40L) eksikliği

CD40 ligand eksikliği sonucunda X’e bağlı hiperimmünglobulin M (hiper IgM) sendromu meydana gelir. CD40L, tip 2 integral membran glikoproteini ve özellikle aktive CD4+ T hücre yüzeyinde eksprese olur. T hücre yüzeyindeki CD40L, B hücre yüzeyindeki CD40 proteini ile etkileşime geçerek ortamda IL2, IL4 veya IL10 gibi sitokinlerin varlığında, B hücre proliferasyo-

nunu ve IgM yapısındaki antikorların IgA, IgG ve IgE yapısındaki antikorlara dönüşümünü (izotip dönüşümü) sağlar. CD40L eksikliğinde B hücrelerinde izotip dönüşümü gerçekleşemez ve B hücreler sadece IgM sentezleyebilir. CD40 uyarımının azalması nedeniyle B hücreleri IgD-CD27+ hafıza B hücrelerine dönüşemez ve B hücrelerde CD80 ve CD86 ekspresyon artışı gerçekleşemez. CD80 ve CD86, T hücre üzerindeki CD28/sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA4) ile etkileşimde önemli kostimülatör moleküllerdir. Hastalarda yüksek veya normal serum IgM düzeyine, düşük IgA, IgG ve IgE düzeyleri eşlik eder. Bu nedenle X'e bağlı agamaglobulinemiye benzer olarak kapsüllü bakterilerle olan enfeksiyonlara yatkınlık vardır. CD40L ekspresyonunda bozukluk olması T hücrelerinin monosit, makrofaj, dendritik hücreler gibi diğer CD40 eksprese eden hücreler ile etkileşimini de bozarak hücresel immün yetmezliğe yol açar. Sonuç olarak, hastalarda kombine immün yetmezlik bulguları görülür. Hastaların yaklaşık %65'inde kronik veya aralıklı nötropeni gelişir. Nötropeniye ikincil olarak oral ve rektal ülserler görülebilir. Eşlik eden nötropeni veya T hücre işlev bozukluğu nedeniyle hastalar bebeklik döneminde tipik olarak *P. jirovecii* pnömonisi görülür. Genellikle enfeksiyöz kökenli gastrointestinal problemler (*Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, *Salmonella* gibi) hastaların yarısında görülür. *Cryptosporidium* enfeksiyonuna bağlı görülen ve karaciğer transplantasyonu gerektiren sklerozan kolanjit sıktır. Karaciğer ve safra kesesi tutulumu sağkalımı olumsuz etkileyen tek değişken olarak tanımlanmıştır. CD40L eksikliği olan hastalarda otoimmün hastalıklar ve malignite insidansı artmıştır. T lenfosit alt grupları ve mitojenlere proliferatif yanıt normaldir. Ancak periferik mononükleer hücreler *in vitro* olarak hücre içi mikroorganizmalar ile kültüre edildiği zaman monositler ve dendritik hücrelerden IL12 salınımı ve T lenfositlerden IFN γ salınımının bozulduğu görülmüştür. Tek küratif tedavi HKHN'dir. Kök hücre nakli yapılamadığı durumlarda aylık intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi gereklidir. Persistan nötropenide GCSF tedavisi etkilidir.

CD40 eksikliği

CD40 eksikliği sonucunda OR hiper IgM sendromu meydana gelir. CD40, B hücre proliferasyonu, germinal merkez oluşumu ve hafıza B hücrelerin maturasyonunda rol alan bir proteindir. Ayrıca antiapoptotik genlerin ekspresyonunu artırarak B hücre yaşamının uzamasına neden olur. CD40 molekülü,

B hücre, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilir. Aktive T hücre yüzeyindeki CD40L ile etkileşime geçerek B hücrede NF-KB aktivasyonuna sebep olur, bunun sonucunda izotip dönüşümü ve B hücre proliferasyonu gerçekleşir. CD40 eksikliğinde, CD40L eksikliği ile benzer klinik bulgular görülür.

ICOS eksikliği

ICOS (“*Inducible costimulator*”) eksikliği OR geçişli KİY’e yol açar. ICOS, aktive T hücre yüzeyinde bulunan bir proteindir ve ICOS ligandı ile bağlandığında T hücre proliferasyonu ve özellikle IL10 olmak üzere sitokin üretiminde artışa yol açar. IL10 salınımı sonucunda B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümü gerçekleşir. Ayrıca ICOS-ICOS ligand etkileşimi CXCR5 + foliküler yardımcı (*helper*) T hücrelerin gelişimi ve fonksiyonu için kritik rol oynar. Otozomal resesif kalıtılan ICOS eksikliğinde bu hücre sayılarında azalma ve fonksiyonel germinal merkezlerin gelişimde bozulma görülür. B hücre farklılaşmasında bozulma sonucunda hipogamaglobulinemi ortaya çıkar. T ve B hücre sayısı normaldir, NK hücre sayısı azalmıştır. Klinik olarak tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, gastroenterit ve granülomlar görülebilir.

CD3γ eksikliği

CD3γ zincirindeki mutasyonlar sonucunda görülen OR geçişli bir immün yetmezliktir. Hastalar CD3δ, CD3ε, CD3ζ eksikliklerindeki gibi AKİY kliniği ile başvurabileceği gibi daha hafif bir klinik tablo da görülebilir. Özellikle ileri yaşlarda enfeksiyonlara yatkınlık ve otoimmünite görülür. Hafif lenfositopeni görülür (T+ B+ NK+) ancak otolog T hücrelerde kısmi TCR/CD3 ekspresyonu vardır. Mitojenlere *in vitro* yanıt azalmıştır ve TREC’ler azalmış olabilir. Bazı hastalar tipik AKİY veya ağır kolit ile bulgu verebilirken diğer aile üyeleri erişkin döneme kadar asemptomatik olabilir.

CD8 eksikliği (CD8a zincir defekti)

CD8 eksikliği, *CD8A* geninde görülen mutasyonlar sonucunda görülür. Otozomal resesif kalıtım gösteren CD8A eksikliği; ZAP70 eksikliği, ve MHC sınıf I eksikliği ile birlikte CD8 eksikliği yapan immün yetmezliklerden biridir. Literatürde iki olgu bildirilmiştir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları

ile klinik bulgu verir, ZAP70 eksikliğine göre daha hafif seyirlidir. Asemptomatik olan olgular rapor edilmiştir. Laboratuvar bulgularında CD8+ T hücre sayısı azalmıştır, CD4+ T hücre ve B hücre sayısı, immünglobulin düzeyleri normal aralıktadır.

ZAP70 eksikliği

Zeta zincir TCR ilişkili protein kinaz 70 kDA (ZAP70), T hücre reseptör sinyal iletiminde görevli Syk ailesine ait bir tirozin kinazdır. ZAP70 timusta pozitif ve negatif seçimde önemli bir rol alır ve aktive olduktan sonra T hücre proliferasyonu ve matürasyonunu uyarır. Hastalar tipik olarak hayatın ilk iki yılında AKİY'den ayırt edilemeyen tekrarlayan ağır mikrobiyal enfeksiyonlarla başvururlar. Tipik AKİY'den farklı olarak hastalarda lenf nodları, tonsiller ve radyografide timüs gölgesi vardır. Hastalar nadiren otoimmün bulgular, Omenn sendromu, hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH), subkütanöz nodüller veya lenfoma ile gelebilir. İmmünolojik değerlendirmede T hücre ve CD4+ T hücre sayısı normaldir ancak CD8+ T hücre sayısı belirgin olarak azalmıştır. Ayrıca antijenlere karşı proliferasyon yanıtı bozulmuştur. IL2 sekresyon yanıtı ve fitohemaglutinin (PHA) ve anti-CD3 antikor ile proliferatif yanıt bozulmuştur, ancak dışarıdan IL2 eklenmesi ile bir miktar yanıt elde edilebilir. Proksimal TCR/CD3 sinyalini *bypass* eden “*phorbol myristate acetate*” (PMA) ve kalsiyum iyonofor (iyonomisin) ile hasta T hücreleri uyandırıldığı zaman proliferasyon normal olarak gözlenir. Timus bezi normal yapıda ve normal kortikomedüller ayırım ile gelişmiştir, Hassal korpüskülleri görülür. Ancak kortikomedüller oran artmıştır. B hücre sayısı ve immünglobulinler normal düzeydedir.

MHC sınıf I eksikliği

HLA sınıf I moleküllerinin ekspresyonunda azalma ile karakterize OR geçişli nadir bir immün yetmezliktir. Şimdiye kadar HLA sınıf I moleküllerinin tam yokluğu rapor edilmemiştir. *TAP1*, *TAP2*, *TAPBP* (Tapasin) ve *B2M* (beta-2-mikroglobulin) genlerinde mutasyon sonucu meydana gelir. MHC sınıf I molekülü, antiviral immün yanıtta önemli olup hücre içi peptidleri CD8+ T hücrelere sunar. Bu peptidler endoplazmik retikuluma TAP (antijen sunumuyla ilgili taşıyıcı) kompleksi yardımıyla taşınıp burada MHC sınıf I molekülüne

bağlanmaktadır. Bu bağlanma işleminde tapasin gibi moleküllerin de rolü vardır. Peptidle bağlanan MHC sınıf I molekülü hücre membranına taşınır. TAP1/ TAP 2 kompleksinde veya tapasin'deki bir defekt düşük MHC ekspresyonuna neden olur. Hastalar çocukluk çağında veya daha ileri dönemde akciğer enfeksiyonları ve/veya ciltte NK hücreden zengin granüloamatöz lezyonlar ile bulgu verir. MHC sınıf I'in tanınması sonrasında NK hücresinde bulunan KIR (*"killer cell immunoglobulin-like receptors"*) inhibe olur, NK hücrelerini baskılar. Bu nedenle bu granüloamatöz lezyonların otoreaktivite sonucu oluştuğu düşünülmektedir ve lezyonlar klinik olarak Wegener granüloatozisi taklit edebilir. Hastaların çoğunda solunum yolu etkilenmiştir. Üst solunum yolunun kronik enfeksiyonları sıklıkla ilk bulgudur ve pürülan rinit, pansinüzit ve otitis media görülür. Nazal polipler ile birliktelik rapor edilmiştir. Alt solunum yolunun kronik inflamasyonu sonucunda bronşiyolit, bronşiektazi ve amfizem görülebilir. MHC sınıf I proteini CD8+ T lenfositlere peptid sunumu ile ilgili olmasına rağmen ağır viral enfeksiyon ve malignite sıklığında artış rapor edilmemiştir. Çoğu hastada T hücre sayısı normal aralıktadır ve hipergamaglobulinemi gözlenmiştir. Ancak T hücre lenfopenisi ve hipogamaglobülinemi rapor edilen olgular da vardır. Tanı immunfloresan boyama ile MHC sınıf I ekspresyonunda kontrol grubuna göre 30-100 kat azalmanın gösterilmesi ile konur. Kesin tanı için mutasyonun gösterilmesi gereklidir. Küratif bir tedavi rapor edilmemiştir. Akciğer bulguları için kistik fibrozis gibi profilaktik antibiyotik ve fizyoterapi önerilir. Hümorale immün yetmezlik görülmesi de ağır enfeksiyon durumunda IVIG kullanılabilir. Granüloamatöz lezyonların tedavisinde immün baskılayıcı ilaçlar gerekebilir.

MHC sınıf II eksikliği (çıplak lenfosit sendromu)

MHC sınıf II eksikliği, HLA sınıf II moleküllerinin ekspresyonunda azalma ile karakterize, OR geçişli nadir bir immün yetmezliktir. MHC sınıf II genindeki mutasyonlar sonucu değil, HLA sınıf II moleküllerinin ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik olan genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Dört farklı gen defekti tanımlanmıştır, grup A: *CTIIA* (*"class II transactivator"*), grup B: *RFXANK* veya *RFX-B* (*"the regulatory factor-associated protein"*), grup C: *RFX5* (*"the fifth member of the regulatory factor X family"*), grup D: *RFXAP* (*"the regulatory factor-associated protein"*). En sık görülen (%60) *RFXANK* geninde olan mutasyonlardır.

HLA sınıf II, tipik epitelyal hücrelerde, antijen sunucu hücrelerde (B lenfositler, dendritik hücreler ve monosit/makrofajlar) ve aktive lenfositlerde ekspresyon olur. Ayrıca IFN γ tarafından ekspresyonları indüklenebilir. T hücre matürasyonu ve antijen sunumu için gereklidir.

Klinik bulguları tipik AKİY'den hafif bulgulara kadar değişkenlik gösterebilir. Hastaların çoğu tekrarlayan enfeksiyonlar, bakteri, virüs ve mantarlarla enfeksiyonlara yatkınlık ile bebeklik döneminde bulgu verirler. Tekrarlayan enfeksiyonlar özellikle gastrointestinal sistem, akciğerler, üst solunum yolu ve üriner sistemi etkiler. Kronik enterokolit ve sklerozan kolanjit sık görülür ve enfeksiyonlar (*Candida*, *Giardia lamblia* ve *Cryptosporidium*) nedeniyle oluşur. *Cryptosporidium* enfeksiyona bağlı gelişen sklerozan kolanjit prognozda önemli bir faktördür ve hastaların yarısında görülür. Enterovirüsler, koksaki virüsler, herpes simpleks ve adenovirüse bağlı meningoensefalit bildirilmiştir. Otoimmün sitopeniler (özellikle hemolitik anemi ve nötropeni) sıklıkla görülür. Hastalarda AKİY'den farklı olarak BCG-ozis veya ışınlanmamış kan transfüzyonu ile GVHH gelişimi görülmez.

Akım sitometrisi ile antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde MHC sınıf II ekspresyonun olmadığına gösterilmesi tanı koydurucudur. Lenfosit sayısı genellikle normaldir ancak CD4+ T lenfopeni sıklıkla görülür. Hastalarda B lenfosit ve monositlerde MHC sınıf II antijenleri, HLA-DP, -DQ ve -DR tespit edilemez. Mitojenlere *in vitro* yanıt normal veya azalmış olabilir ancak antijenlere yanıt yoktur. TREC düzeyi normal sınırlardadır. Timus ve diğer lenfoid organlar hipoplaziktir. Kesin tanı genetik mutasyonun tespit edilmesi ile konulur.

Prognozu genellikle kötüdür, hastalar enfeksiyonlar nedeniyle hayatın ilk iki dekatında kaybedilirler. Hematopoietik kök hücre nakli önerilir ancak klinik yanıt kötüdür. Çoğu hastada engraftman elde edilemez veya ağır GVHH görülür. İmmünglobulin ve profilaktik antibiyotiklerle destek tedavisi yapılır.

DOCK8 eksikliği

DOCK8 (“*dedicator of cytokinesis 8*”) eksikliği OR kalıtlı, ağır atopinin eşlik ettiği bir KİY'dir. Daha önceleri OR hiper IgE sendromu olarak tanımlanmıştır. DOCK8, Rho guanozin trifosfatazlar (GTPaz) ile etkileşime geçer. Hücre adezyonu ve motilitesini etkileyerek hücre iskeletinin düzenlenmesinde yer almaktadır. Hastalarda sıklıkla tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları

görülür. Daha az sıklıkla yaygın bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar görülebilir. Ağır egzemaya ek olarak hastalarda yaygın siğil ve molluscum contagiosum görülebilir. Ayrıca herpes simpleks ve herpes zoster ile de cilt enfeksiyonları görülebilir. İnme, menenjit ve anevrizma gibi nörolojik problemler görülebilir. Hastalarda besin alerjisi, astım ve anafilaksi rapor edilmiştir. Kanser yatkınlık artmıştır. İmmünolojik değerlendirmede değişken sayıda T ve B hücreleri görülebilmekle birlikte genellikle lenfopeni vardır. CD27+ hafıza B hücre sayısı azalmıştır. B hücrelerinde periferik tolerans azalmıştır. Tam kan sayımında eozinofil sayısında artış dikkat çekicidir. IgE düzeyi artmıştır, IgM düzeyi düşüktür, IgG ve IgA düzeyleri normal veya yüksek olabilir. Bazı hastalarda siğil ve molluscum contagiosum lezyonlarının kontrolünde IFN α kullanılabilir.

RHOH eksikliği

RHOH (“*Ras homologue gene family member H*”) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan OR geçişli bir KİY’dir. *RHOH* çoğunlukla hematopoetik sistemde eksprese olur. TCR ile bağlanma sonrasında *RHOH* tirozin rezidülerinden fosforile olur ve ZAP70 ve Lck’nin de katılımı ile sinyal iletimi gerçekleşir. Ayrıca hücre yaşı ve proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Hastalarda persistan cilt enfeksiyonları (HPV, molluscum contagiosum), granümatöz akciğer hastalığı ve Burkitt lenfoma görülebilir. Lenfosit sayısı, Ig düzeyleri ve antikor üretimi normaldir. Mitojenlere *in vitro* yanıt değişkendir. Anti-CD3 ile proliferasyon yanıtı düşüktür.

MST 1 (STK4) eksikliği

STK4 (Serin treonin kinaz 4) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda OR kalıtılan bir KİY’dir. T hücre sayısı ve fonksiyonunda ilerleyici azalma vardır. *STK4*, Fas-aracılı apoptozu düzenleyerek pro-apoptotik faktör olarak görev alır. *STK4* molekülü olmayan farelerde apoptoz sonucunda T ve B lenfopeni ve timus bezinde küçülme gözlenmiştir. Hastalarda pamukçuk, mukokutanöz kandidiazis, tekrarlayan viral ve bakteriyel akciğer enfeksiyonu ve EBV ilişkili B hücre lenfoproliferasyonu görülür. Yaygın siğil ve molluscum contagiosum görülebilir. Ayrıca otoimmün sitopeniler, aralıklı nötropeni, lenfoma ve konjenital kalp hastalığı rapor edilmiştir. T ve B hücre sayısında

progresif azalma vardır. TEMRA (“*terminal differentiated effector memory RA+*”) hücre ve naif T hücre sayısı düşüktür. Tüm Ig seviyeleri artmıştır ve otoantikorlar görülebilir.

TCRa eksikliği

TRAC geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda meydana gelen OR kalıtlı KİY’dir. Şimdiye kadar iki vaka tanımlanmıştır. Hastalarda tekrarlayan viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar görülür. Otoimmünite, immün disregülasyon (vitiligo, alopesi areata), ishal bildirilmiştir. B hücre sayısı ve Ig düzeyleri normal aralıktadır. TCR $\alpha\beta$ yoktur, tüm T hücreleri gd tipindedir.

LCK eksikliği

LCK (lenfosit spesifik protein-tirozin kinaz), ZAP70 ve RHOH ile birlikte TCR sinyal iletiminde rol alır. Eksikliğinde OR kalıtlı KİY görülür. Hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, immün disregülasyon (nodüler cilt lezyonları, artritler, retinal vaskülit, otoimmün trombositopeni) ve otoimmün bulgular görülebilir. CD4+ T hücre sayısı düşüktür. Treg hücre sayısı sayı azalmıştır, T hücre repertuarı kısıtlıdır. Anti-CD3, IL2 ve mitojenlerle proliferasyon yanıtı bozulmuştur. B hücre sayısı ve IgG ve IgA düzeyleri normaldir. IgM düzeyi artmıştır. Fakat aşılarla yanıt düşüktür.

MALT 1 eksikliği

MALT1 eksikliği OR geçişli KİY’e yol açmaktadır. Şimdiye kadar toplam altı olgu tanımlanmıştır. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, enteropati, egzema, periodontal hastalıklar ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Etkin tedavi seçeneği HKHN’dir

CARD11 bilallelik fonksiyon kaybı mutasyonları

CARD11 germline homozigot *fonksiyon kaybı* (“*loss of function*”, *LOF*) mutasyonları OR geçişli AKİY’e neden olur. Şimdiye kadar üç aileden altı vaka bildirilmiştir. Hastalar tipik olarak yaşamın ilk yılında (3-15 ay arasında) ağır solunum yolu enfeksiyonları, özellikle *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi ile başvururlar. Bir aileden iki kardeşte mikrosefali ve gelişim geriliği rapor edil-

miştir ancak diğer hastaların gelişimi normaldir. Total B ve T hücre sayıları, KREC ve TREC miktarı, “*recent thymic emigrant*” (RTE) hücre sayıları normal aralıktadır ancak B hücre gelişiminde duraksama (“*class-switched*” hafıza B hücre sayıları azalmış, “*transitional*” B hücre sayıları artmış) ve T regülatuar hücre sayılarında azalma vardır. Hastalarda antijenle stimülasyon ile T hücre proliferasyon cevabı düşüktür ve lenfositlerde NF- κ B aktivasyonu ileri derece bozuktur veya hiç yoktur. İki olguya HKHN yapılmıştır. Anne babası arasında akrabalık olan bir hastada *P. jirovecii* pnömonisi, T regülatuar hücre, hafıza B hücre ve efektör T hücre sayılarında azalma, naif B ve T hücre sayılarında artış ile birlikte panhipogamaglobulinemi, T hücre proliferasyonunda, NF- κ B fosforilasyonunda ve IL2 sekresyonunda azalma görülmesi halinde CARD11 homozigot LOF mutasyonu olabileceği akla gelmelidir.

BCL10 eksikliği

Şimdiye kadar bir vakada tanımlanmıştır. Altı aylıkken kombine immün yetmezlik ve immün disregülasyon bulguları olan hastanın laboratuvar değerlerinde T hücre proliferasyonun mitojenlerle normal bulunmuş ancak antijen reseptör ligasyonunda (CD3+CD28) lenfoproliferatif cevap bozulmuştur. Hem doğal (fibroblast) hem de adaptif (B hücre ve T hücre) immün yanıtı etkileyen geniş immün defekt olan hastalarda özellikle ağır inflamatuvar gastrointestinal hastalık ve akciğer hastalığı varsa BCL10 eksikliği akla gelmelidir.

BCL11B eksikliği

BCL11B geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan OD kalıtım gösteren bir KİY’dir. Şimdiye kadar iki olgu bildirilmiştir. Hastalarda tipik AKİY bulgularına ek olarak konjenital anomaliler bulunur. Neonatal dış, dismorfik yüz görünümü, nörokognitif defektler ve korpus kallosum agenezisi rapor edilmiştir. B hücre sayısı ve Ig düzeyleri normal aralıktadır ancak T hücre lenfopenisi ve T hücre proliferasyonunda azalma vardır.

IL21 eksikliği

IL21 geninin mutasyonu sonucunda meydana gelir ve OR kalıtım gösterir. Şimdiye kadar üç Türk kardeşte belirlenmiştir. Hastalarda erken başlangıçlı (<1 yaş) ağır inflamatuvar bağırsak hastalığı, tekrarlayan ağır solunum yolu

enfeksiyonları, büyüme geriliği, oral aft görülür. T hücre sayısı ve fonksiyonu normaldir ancak tetanoz toksoidi ile proliferasyon yanıtı düşüktür. B hücre sayısı ve IgG düzeyi düşük, IgE düzeyi artmıştır, diğer Ig seviyeleri normal aralıktadır. Aşı cevabı bozulmuştur.

IL21R eksikliği

IL21R geninde meydana gelen mutasyon sonucunda görülür. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, *Pneumocystis jirovecii* ve *Cryptosporidium* enfeksiyonlarına yatkınlık görülür. *Cryptosporidium* enfeksiyonuna ikincil karaciğer hastalığı rapor edilmiştir. T hücre sayısı normaldir ancak sitokin üretimi ve antijen proliferasyonu bozulmuştur. B hücre sayısı ve Ig düzeyleri normal aralıktadır, ancak spesifik antikor yanıtı bozulmuştur.

OX40 eksikliği

TNFRSF4 geninde meydana gelen mutasyon sonucunda ortaya çıkan KİY'dir. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Hastalarda HHV8'e karşı immün yanıt bozulmuştur ve çocukluk çağında Kaposi sarkomu görülür. T hücre, B hücre sayısı ve Ig düzeyleri normal aralıktadır. CD4+ antijen spesifik hafıza T hücre ve hafıza B hücre sayısı azalmıştır.

IKBKB (IKK2) eksikliği

Otozomal resesif kalıtım gösteren, *IKBKB* ("*inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta*") geninde bi-allelilik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan bir KİY'dir. *IKBKB* geni; immün yanıtı, hücre aktivasyonunu, büyümesini ve sağ kalımını düzenleyen NF- κ B yolağında yer alır. Eksikliğinde hastalarda pamukçuk, pulmoner enfeksiyonlar, invaziv bakteriyel enfeksiyonlar görülür. T hücre sayısı normaldir ancak Treg ve γ/δ T hücreler yoktur, TCR aktivasyonu bozulmuştur.

NIK ("NF- κ B inducing kinase") eksikliği

MAP3K14 ("*mitogen-activated protein kinase kinase 14*") geninde oluşan mutasyon sonucu meydana gelen, OR geçişli bir KİY'dir. Hastalarda tekrarlayan bakteriyel, viral enfeksiyonlar ve *Cryptosporidium* enfeksiyonları görülür. T hücre sayısı normaldir ancak antijenle uyarım sonucu proliferasyon

yanıtı yetersizdir. B hücre sayısı ve izotip dönüşümü yapmış “switched” hafıza B hücre sayısı, Ig düzeyleri azalmıştır. NK hücre sayı ve fonksiyonunda azalma vardır.

RelB eksikliği

RELB geninde oluşan mutasyon sonucunda meydana gelir. Otozomal resesif geçişli T+ B+ NK+ KİY’dir. RELB, NF-κB yolağında yer alan önemli bir moleküldür. RELB eksikliği olan hastalarda hayatın ilk yılında büyüme geriliği, tekrarlayan enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar görülür. T hücre sayısı normaldir ancak mitojenlere yanıt bozulmuştur. TCR repertuarı kısıtlıdır, TREC’ler anormaldir. Aşılarla karşı spesifik antikor yapımı bozulmuştur. Timus displastik görünümlüdür. Hafıza T ve B hücreleri azalmıştır veya yoktur.

Moesin eksikliği

MSN geninde oluşan mutasyon sonucu meydana gelir. X’e bağlı olarak kalıtım gösterir. Moesin, hücre iskeleti proteindir, kortikal aktin filamentlerini plazma membranına bağlar. Moesinin aktif formu daha çok lenfositlerde eksprese olur ve hücre şeklinin korunmasını sağladığı düşünülür. TCR’ye bağlanma sonucunda moesin defosforile olur, bu nedenle TCR-ilişkili hücre polarizasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Hastalar tipik olarak ağır Varicella zoster virüs (VZV) ve tekrarlayan molluscum contagiosum enfeksiyonlarına yatkınlık gösterir. İmmünglobulin desteği ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir. Hastalarda T hücre lenfopenisi, hipogamaglobulinemi, antikor eksikliği ve nötropeni görülür. T hücrenin migrasyonu ve proliferasyonu bozulmuştur. B hücre sayısı azalmıştır.

TFRC eksikliği

TFRC geninde oluşan mutasyonlar sonucu meydana gelir. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar ve erken başlangıçlı kronik ishal görülür. Lenfosit sayıları normaldir ancak hipo/agamaglobulinemi görülür. Aralıklı nötropeni ve trombositopeni, demir tedavisine dirençli hafif anemi, düşük ortalama eritrosit hacmi diğer laboratuvar bulgularıdır. Hafıza B hücre sayısı düşüktür. Antikor sınıf dönüşümü bozulmuştur, T hücrelerinde proliferatif yanıtı bozuktur.

Omenn sendromu

Omenn sendromu (T+ B+ AKİY) “*leaky*” AKİY fenotipi ile ilişkili anormal bir inflamatuvar süreçtir. Kontrol edilemeyen T hücre klonlarının timustan kaçışı ve çoğalması ile karakterizedir. Self-reaktif T hücrelerinin baskılanmasında ve ortadan kaldırılmasında yetersizlik ve timusta lenfosit ve stromal hücrelerin karşılıklı etkileşiminde bozukluk nedeniyle T hücre gelişimi kısıtlıdır. Ağır kombine immün yetmezliğe neden olan çeşitli genlerin hipomorfik mutasyonları ile ilişkilidir. Bu genler; *RAG1/2* (en sık), *Artemis*, DNA ligaz 4, *RMRP*, *ZAP70*, *IL2RG*, *IL7Ra*, *CD38* ve *ADA*’dır. Tipik AKİY bulgularının yanı sıra hastalarda alopesi, kaş ve kirpiklerde dökülmenin eşlik edebildiği jeneralize eritrodermi görülür. Eritrodermi zemininde *Staphylococcus aureus* sepsisi gelişebilir. Lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali sıklıkla görülür. En önemli laboratuvar bulgusu IgE düzeyi ve eozinofil sayısında yükselmedir. Cilt yoluyla protein kaybı ve ishal, hipoproteinemi ve ödeme neden olabilir. T hücre sayısı normal, hatta yükselmiş olabilir ancak T hücre repertuarı bozulmuştur. Cilt biyopsisinde akantozis ve parakeratozis görülür. Malpighi plaklarında diskeratozis ve spongiozis görülür. Bazal tabakada sıklıkla vakuolizasyon izlenir. Timus displastiktir ve medüller timik epitel hücrelerinde AIRE (“autoimmune regulator”) ekspresyonu azalmıştır. Altta yatan genetik nedenden bağımsız olarak, inflamasyonun kontrol altına alınmasında, cilt lezyonların iyileşmesinde ve lenfadenopati ve hepatosplenomegalinin azalmasında steroid ve siklosporin etkilidir. Tek küratif tedavi yöntemi HKHN’dir. Ağır atopik dermatit, besin alerjisi, maternal T hücrelerinin in utero veya natal engraftmanına bağlı GVHH ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(5):447-458.
2. Bacchelli C, Moretti FA, Carmo M, et al. Mutations in linker for activation of T cells (LAT) lead to a novel form of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):634-642.
3. Buckley RH, Fischer A. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press, 2007;669-687.
4. Buckley RH, Orange JS. Primary immunodeficiency Diseases. In: Middleton's Allergy Principles and Practice (9th edition) Elsevier, 2019;1123-1152
5. Chan AC, Kadlecck TA, Elder ME, et al. ZAP-70 deficiency in an autosomal recessive form of severe combined immunodeficiency. *Science*. 1994;264(5165):1599-601.
6. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol*. 2005;117(2):133-143.
7. Charbit-Henrion F, Jeverica AK, Begue B, et al. Deficiency in Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation 1: A Novel Cause of IPEX-Like Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):378-384.
8. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1356:90-106.
9. de la Calle-Martin, O, Hernandez, M, Ordi, J, et al. Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8-alpha gene. *J. Clin. Invest*. 108: 117-123.
10. de la Morena MT, Leonard D, Torgerson TR, et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1282-1292.
11. Durandy A, Kracker S. Immunoglobulin class-switch recombination deficiencies. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):218.
12. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, et al. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15061.
13. Greenberg-Kushnir N, Lee YN, Simon AJ, et al. A Large Cohort of RAG1/2-Deficient SCID Patients-Clinical, Immunological, and Prognostic Analysis. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):211-222.
14. Greil J, Rausch T, Giese T, et al. Whole-exome sequencing links caspase recruitment domain 11 (CARD11) inactivation to severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1376-83 e3.
15. Goldman FD, Ballas ZK, Schutte BC, et al. Defective expression of p56lck in an infant with severe combined immunodeficiency. *J. Clin. Invest*. 1998;102: 421-429.

16. Gulino AV, Notarangelo LD. Hyper IgM syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(4):422-429.
17. Hauck F, Randriamampita C, Martin E, et al. Primary T-cell immunodeficiency with immunodysregulation caused by autosomal recessive LCK deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012;130:1144-1152.
18. Jabara HH, Ohsumi T, Chou J, et al. A homozygous mucosa-associated lymphoid tissue 1 (MALT1) mutation in a family with combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):151-158.
19. Jabara HH, Boyden SE, Chou J, et al. A missense mutation in T[2-5]FRC, encoding transferrin receptor 1, causes combined immunodeficiency. *Nature Genet*. 2016;48: 74-78.
20. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729-738.
21. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet*. 2009;41(1):106-111.
22. Le Deist F, M.D., Howe SJ, et al. Combined T and B Cell Immunodeficiencies. *Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis and Management*, ed. A. Rezaei N, Notarangelo LD 2008, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
23. Lessel, D., Gehbauer, C., Bramswig, N. C., et al. BCL11B mutations in patients affected by a neurodevelopmental disorder with reduced type 2 innate lymphoid cells. *Brain* 2018;141:2299-2311.
24. Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, et al. Hyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: clinical, molecular, and immunological features. *Immunol Rev*. 2005;203:48-66.
25. Lu HY, Bauman BM, Arjunaraja S, et al. The CBM-opathies-A Rapidly Expanding Spectrum of Human Inborn Errors of Immunity Caused by Mutations in the CARD11-BCL10-MALT1 Complex. *Front Immunol*. 2018;9:2078.
26. Mancebo E, Moreno-Pelayo MA, Mencia A, et al. Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. *Mol Immunol* 2008;45:479-484
27. McKinnon ML, Rozmus J, Fung SY, et al. Combined immunodeficiency associated with homozygous MALT1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1458-1462, 62 e1-7.
28. Morgan, NV, Goddard, S., Cardno, T. S., et al. Mutation in the TCR-alpha subunit constant gene (TRAC) leads to a human immunodeficiency disorder characterized by a lack of TCR-alpha/beta+ T cells. *J. Clin. Invest* 2011;121: 695-702.
29. Pannicke U, Honig M, Hess I, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet*. 2009;41(1):101-105.

30. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96-128.
31. Punwani D, Wang H, Chan AY, et al. Combined immunodeficiency due to MALT1 mutations, treated by hematopoietic cell transplantation. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):135-146.
32. Punwani D, Zhang Y, Yu J, et al. Multisystem anomalies in severe combined immunodeficiency with mutant BCL11B. *New Eng J Med* 2016; 375:2165-2176.
33. Roifman CM. Primary T-Cell immunodeficiencies. In: *Clinical Immunology Principles and practice* (5th edition) 2019;489-508.
34. Salzer E, Kansu A., Sic H, et al. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J. Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1651-1659.
35. Shiow LR, Roadcap DW, Paris K, et al. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1307-1315.
36. Stepensky P, Keller B, Buchta M, et al. Deficiency of caspase recruitment domain family, member 11 (CARD11), causes profound combined immunodeficiency in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):477-85 e1.
37. Torres JM, Martinez-Barricarte R, Garcia-Gomez S, et al. Inherited BCL10 deficiency impairs hematopoietic and nonhematopoietic immunity. *J Clin Invest*. 2014;124(12):5239-5248.
38. Van der Burg M, Van Dongen JJ, Van Gent DC. DNA-PKcs deficiency in human: long predicted, finally found. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(6):503-509.

PRİMER ANTİKOR EKSİKLİKLERİ

Dr. Işıl BİLGİÇ*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin gelişimini veya işleyişini etkileyen kalıtsal hastalıklardır. B hücre gelişim ve işlevindeki defektlerden kaynaklanan primer antikor eksiklikleri (PAE), B hücre gelişiminde ve plazma hücresine farklılaşmasında rol oynayan genlerin fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlardan kaynaklanır. Bu hastalıklar en yaygın ve en geniş gruptur ve temel olarak altı kategoriye ayrılır (*Tablo 1*).

Tablo 1. Primer antikor eksikliklerinin sınıflandırılması

Primer Antikor Eksiklikleri
1. Tüm serum Ig düzeylerinde ağır düşüklük ve B lenfositlerin yokluğu veya çok düşük olması • BTK eksikliği • μ ağır zincir eksikliği • $\lambda 5$ eksikliği • Igα eksikliği • Igβ eksikliği • BLNK eksikliği • PI3 kinaz eksikliği • E47 transkripsiyon faktörü eksikliği • Miyelodisplazi ve hipogamaglobulinemi • Timoma ve immün yetmezlik

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

2. En az 2 serum Ig düzeyinde düşüklük ve normal veya düşük B lenfosit sayıları
• Yaygın değişken immün yetmezlik • ICOS eksikliği • CD19 eksikliği • CD81 eksikliği • CD20 eksikliği • CD21 eksikliği • TACI eksikliği • LRBA eksikliği • BAFFR eksikliği • TWEAK • NFκB2 eksikliği • WHIM sendromu
3. Serum IgA-IgG düşük, IgM normal veya yüksek ve normal B lenfosit sayıları
• CD40L eksikliği • CD40 eksikliği • AID eksikliği • UNG eksikliği
4. İzotip veya hafif zincir eksikliği ile birlikte normal B hücre sayıları
• Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonu • κ zincir eksikliği • İzole IgG alt grup eksikliği • Selektif IgA eksikliği • PRKC-δ eksikliği • Aktive PI3K-δ • IgA ve IgG alt grup eksikliği
5. Spesifik antikor eksikliği, normal Ig düzeyi ve B hücre sayıları
6. Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi, normal B hücre sayıları

AID: aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz eksikliği; BAFFR: *B cell activating factor receptor*; BLNK: *B cell linker protein*; BTK: Bruton tirozin kinaz; CVID: *Common variable immunodeficiency*; LRBA: *lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor*; PRKC-δ eksikliği: protein kinaz C-δ; TWEAK: *TNF-like weak inducer of apoptosis*; UNG eksikliği: Urasil DNA glikosilaz; WHIM sendromu: *warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis syndrome*

B hücrelerinin antikor sentezi T hücre bağımlı ve T hücre bağımsız olarak gerçekleşebilmekte, ardından B hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek antikor salgılamaktadır. Primer antikor eksikliklerinin tüm immünoglobulin (Ig) sınıflarındaki ciddi düşüklük ve B hücresi yokluğundan, normal serum Ig düzeyleri ile selektif antikor eksikliği olan hastalara kadar oldukça geniş bir spektrumu

vardır. Hipogamaglobulinemi veya antikor eksikliği PAE hastalarının en önemli özelliğidir. Hastalar klasik olarak otit, sinüzit, bronşit, pnömoni gibi tekrarlayan üst/alt solunum yolu enfeksiyon öyküsü ve bir veya daha fazla Ig (IgM, IgG veya IgA) sınıfında düşüklük ile başvurur. Solunum yolu enfeksiyonları da tipik olarak *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakteriyel patojenler ile oluşur. Hastalar ayrıca tekrarlayan selülit, gastrointestinal (Gİ) rahatsızlık, miyalji, artralji, yorgunluk ve depresyon ile de başvurabilirler. Bunların yanı sıra bazı agamaglobülinemik hastalar tamamen asemptomatik olabilir. Kronik inflamasyon ve otoimmünite, tekrarlayan hastaneye yatış ve düşük yaşam kalitesi hastalığın diğer özellikleridir. Primer antikor eksikliklerinde en sık görülen otoimmün bozukluklar, immün trombositopenik purpura (İTP) ve otoimmün hemolitik anemidir (OİHA). Ayrıca otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diyabet, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomyozit, inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), alopesi areata, vitiligo ve glomerulonefrit PAE'lerde görülen diğer otoimmün hastalıklardır.

Tam kan sayımı, immünoglobulin seviyeleri, antikor titreleri, nötrofil fonksiyonunun ve kompleman bileşenlerinin değerlendirilmesi PAE tanısını doğrulamak için yapılması gereken tetkiklerin başında gelmektedir. Primer antikor eksiklerinin spektrumu giderek genişlediğinden, sadece klinik ve klasik laboratuvar bulgularıyla tanı koymak genellikle zordur. Genetik testler de tanıda kullanılmaktadır, ancak bu testler daha masraflıdır ve geç sonuçlanmaktadır. Akım sitometrisi, ilk basamak immünolojik tetkikler ve genetik testler arasında bir köprü görevi görmektedir. Spesifik hücre toplulukları ve alt gruplarının, spesifik hücre zarının, hücre içi ve intranükleer proteinlerin biyolojik etkilerinin ve fonksiyonel anormalliklerinin araştırılmasını sağlar. Akım sitometrisinde X'e bağlı agamaglobulinemide periferik kanda B hücre bulunmazken; yaygın değişken immün yetmezlik, selektif IgA eksikliği ve süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinde periferik kanda B lenfositler mevcuttur. Ayrıca yenidoğan immün yetmezlik taramasında kanda kappa rekombinasyon eksizyon çemberleri (KREC) bakılarak B hücre gelişim basamaklarındaki bozukluklar tespit edilebilir.

Klinik bulgular;

- *Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar*

Tedavi edilmemiş hastalıkların erken döneminde, enfeksiyonlar öncelikle kapsüllü piyogenik bakteriler (örneğin, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b) ile oluşur.

Tedavi edilmemiş hastalıkların geç döneminde, mukozal yüzeylere verilen hasar stafilokoklara, tiplendirilemeyen *H. influenzae*'ya ve gram-negatif basillere duyarlılığa neden olur.

- *Tekrarlayan viral enfeksiyonlar*

Su çiçeği veya kabakulak virüsü gibi virüslerle olan enfeksiyonların klinik seyri, sağlıklı konağına göre farklı değildir. Bununla birlikte, antikor eksikliği nedeniyle bu hastalarda koruyucu bağışıklık oluşmaz ve hastalar tekrarlayan zona ile başvurabilirler. Ayrıca bazı durumlarda hastalar, klinik semptomların düzelmesinden sonra da virüsü yaymaya devam ederler.

- *Diğer immünolojik bozuklukların artmış prevalansı*

İdiyopatik trombositopeni, otoimmün tiroidit, sistemik lupus eritematozus ve çölyak hastalığı riskinde artış

- *Lenfoid hipertrofisi*

- *Artan alerjik hastalık riski*

Özellikle IgA eksikliği olan hastalarda artmış alerjik hastalık riski olabilir.

Kantitatif Ig'leri değerlendirmek için, Ig'lerin yaşa bağlı değişikliklerinin bilinmesi gerekir. Gebeliğin ikinci trimesterinde, IgG'nin plasentadan aktif taşınması başlar ve doğumda bebeğin serum IgG konsantrasyonu genellikle anneninkinden %20-25 daha yüksektir. Maternal IgG'nin katabolizması ve endojen antikor üretiminin yavaş gelişmesi 4-6 aylık bebeklerde serum IgG'nin fizyolojik olarak düşük olmasına neden olur. Altı aylıktan sonra anneden gelen antikorlar artık tamamen kaybolur ve bu dönemde difteri ve tetanoza özgü IgG antikorları yararlı fonksiyonel ölçümler haline gelir. İzohemaglutinlerin ölçümü ile, iki yaş üzerindeki hastaların spesifik IgM yapabilme kapasitesi değerlendirilir. Difteri-tetanoz toksoidi ve polivalan konjuge aşılarından sonra antikor düzeylerinin ölçülmesiyle protein ve polisakkarit antijenlere karşı yanıt değerlendirilebilir. Tedavi yönetimi enfeksiyona spesifik tedaviler, koruyucu ve destekleyici tedavileri içermektedir. Tedavide ilk amaç enfeksiyonlara karşı korumaktır. Profilaktik antibiyotik kullanımı ve özel aşılama programı koruyucu tedavilerin başında gelir. Hastalara immün yetmezlik tanısına göre risk altında olduğu fırsatçı mikroorganizmalara yönelik profilaksi önerilmektedir. Amoksisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) profilaksileri en sık önerilenlerdir.

Trimetoprim-sulfametoksazol 5 mg/kg/gün her gün veya haftada üç gün olacak şekilde önerilmektedir. İmmünoglobulin replasmanı tanımlanmış semptomatik IgG düşüklüğü ve/veya spesifik antikor yapım eksikliği olan tüm primer immün yetmezliklerde tedavinin temelini oluşturur. İntravenöz immünoglobulin (IVIG) veya subkutan yolla immünoglobulin tedavisi uygulanmaktadır. IVIG tedavisi 300-400 mg/kg/ay olarak uygulanır. IVIG replasman tedavisinde, doz ve doz aralığı hastanın IgG katabolizma hızına göre belirlenmektedir. Hastalarda serum IgG düzeyini 500 mg/dl'nin üzerinde tutmak hedeflenir.

B lenfosit gelişimi

B hücre gelişimi ve olgunlaşması, kemik iliğinde gerçekleşen antijenden bağımsız evre ve dalak, lenf nodları gibi sekonder lenfoid organların germinal merkezlerinde gerçekleşen antijen bağımlı evre olmak üzere iki evrede gerçekleşir. Bu hücreler kemik iliğindeki olgunlaşma sürecinde (pro B hücreden immatür B hücreye) farklı yüzey antijen reseptörleri eksprese ederler, fonksiyonel ve fenotipik matürasyon kazanırlar. Matür naif B hücrelerinin yüzey antijen reseptörleri IgM ve IgD molekülleridir. Kemik iliğinde gelişim ve matürasyonlarını tamamlamış matür naif B hücreler periferik lenfoid dokulara göçerler. Humoral immün yanıt bu periferik lenfoid dokularda antijene özgü B hücrelerinin antijenle karşılaşması ile başlar. Matür naif B hücrelerinin antijen reseptörleri, polisakkarid, lipid ve ufak solubl moleküller gibi T hücreleri tarafından tanınamayan değişik özellikte antijenleri tanıyabilir ve direkt olarak aktive olabilirler. Ancak protein yapısındaki antijenler ile B hücre aktivasyonu için CD4+ yardımcı T hücre gereklidir. Protein antijenler için B hücre aktivasyonunun ardışık basamakları şöyle sıralanabilir: 1. B hücrelerince antijenin tanınması ve intraselüler sinyaller. 2. B hücrelerinin yardımcı T hücrelere antijen sunumu. 3. Yardımcı T hücreleri aracılığıyla B hücre aktivasyonu. 4. B hücre farklılaşması (antikor üreten efektör B hücrelerin oluşumu, ağır zincir izotip/sınıf değişimi, afinite matürasyonu, hafıza B hücrelerinin oluşumu). 5. Salınan antikorlarla antijenin eliminasyonu. 6. Homeostaz (humoral immün yanıtın sonlandırılması).

Agamaglobulinemiler

Periferik kanda B lenfositlerin yokluğu veya çok düşük olması, Ig düzeylerindeki düşüklük ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterize hastalıkları tanımlar.

• ***X'e bağılı agamaglobulinemi***

X'e bağılı agamaglobulinemi ilk kez 1952 yılında Albay Ogden Bruton tarafından tanımlanmıştır ve Bruton agamaglobulinemisi olarak da bilinir. Xp22'deki Bruton tirozin kinaz (*BTK*) genindeki mutasyondan kaynaklanır ve X'e bağılı resesif olarak kalıtılır. Bu sebeple erkek cinsiyette sık görülür, fakat bazı durumlarda X kromozomlarından birinde (normal olan gen kısmında) gerçekleşen inaktivasyon sonucu kızlarda da görülebilmektedir. *BTK* mutasyonu sonucu B hücre gelişiminde; pre B hücreden immatür B hücreye geçişte ve tranzisyonel B hücreden matür B hücreye geçişte olmak üzere iki evrede duraklama söz konusudur. Anneden geçen antikorların azalmasıyla tanı genellikle altıncı aydan sonra konulur. Tekrarlayan enfeksiyonlar veya ağır enfeksiyon öyküsü ile başvuran hastalarda tonsil, lenf nodu gibi sekonder lenfoid dokuların yokluğu halinde bu tanıdan şüphelenilmelidir. Sıklıkla kapsüllü mikroorganizmalara bağılı tekrarlayan sinüzit, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir. Ayrıca bu hastalarda *Salmonella*, *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* gibi patojenlerle kronik gastroenterit de görülebilmektedir. Hastalarda T hücre fonksiyonları normal olduğundan Ebstein Barr virus, varisella, tüberküloz ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık görülmez. Fakat beklenmedik şekilde XLA hastaları ekovirüs, koksakivirüs ve poliovirüs gibi enterovirüslerle oluşan enfeksiyonlara karşı yatkındırlar. Bu virüsler, vücuda genellikle gastrointestinal sistemden girmekte, kan yoluyla dağılmakta ve genellikle santral sinir sistemi (SSS), deri, kas gibi organlara yerleşmektedir. Canlı oral polio aşısı ve diğer bazı enterovirüslerle poliomyelit, kronik SSS ensefalomiyeliti gelişebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda oral polio aşısı kontrendikedir. Enterovirüslerin sebep olduğu bir diğer durum ise dermatomiyozit benzeri sendromdur. Bu durum, ekstremitelerde kahverengi ödem, eritematöz döküntü ile karakterizedir.

Bruton agamaglobulinemisi tanılı hastaların, genellikle diğer PİY'lere kıyasla daha düşük bir otoimmün veya otoinflamatuvar hastalık riski taşıdığı düşünülse de, yapılan çalışmalarda bazı hastalarda RA, İBH, alopesi areata, enteropati, OİHA ve İTP gibi otoimmün hastalıklar gözlenmiştir. X'e bağılı agamaglobulinemili hastaların %21'inde kronik ishal belirtileri olduğu bildirilmiştir; ancak bunların sadece %4'üne Crohn hastalığı tanısı konulmuştur. Ayrıca hastaların %7'sinde artrit saptanmıştır. Bu hastaların %2'si RA, %5'i ise "diğer" artrit grubunda değerlendirilmiştir.

Tanı, periferik lenfoid dokuların hipoplastik oluşu, serum IgA, IgM, IgG, IgE düzeylerinin belirgin düşüklüklüğü ve periferik B hücre yokluğu ile konulur. Hastaların çoğunda IgG seviyesi 100 mg/dl'nin altındadır. Diğer izotiplerin (IgA, IgM ve IgE) düzeylerinde de belirgin düşüklük görülür. Akım sitometrisinde CD19 ve CD20 pozitif boyanan matür B lenfosit oranı ise çoğu zaman %2'nin altındadır. Kesin tanı için *BTK* mutasyonunun gösterilmesi gerekmektedir. Başlıca tedavi yöntemi immünoglobulin replasmanıdır.

- **Otozomal resesif agamaglobulinemi**

X'e bağlı agamaglobulinemi ile aynı klinik ve labaratuvar bulgularına sahip hastalarda *BTK* mutasyonunun gösterilememesiyle tanı konulur. Bu fenotip, μ ağır zincirinin ($\mu 0$, AGM1), λ benzeri hafif zincirinin (IGLL1, AGM2), Ig ile ilişkili α (Ig α , CD79A, AGM3) ve β (Ig β , CD79B, AGM6) zincirlerinin ve B hücre reseptör (BCR) öncesi sinyal yolu anahtar bir bileşeni olan adaptör B hücresi bağlayıcı proteininin (BLNK, AGM4) mutasyonları sonucu meydana gelmektedir.

Pre-BCR; pre-B hücre olgunlaşmasında önemli bir basamaktır. Pre-BCR ve ilişkili sinyal kompleksi bileşenlerini kodlayan genlerde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar, Pre-B öncesi gelişimi engelleyerek olgun B hücrelerinin yokluğuna yol açmaktadır.

E2A olarak da adlandırılan *TCF3* geni, alternatif birleştirme yoluyla iki temel döngü-sarmal transkripsiyon faktörünü (E12 ve E47) kodlar. E12 ve E47, immünoglobulin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. E47'nin DNA bağlayıcı bölgesindeki bir mutasyonun, B hücresi gelişiminde negatif bir erken blok sonucu agamaglobulinemiye neden olduğu gösterilmiştir.

PIK3R1; fosfoinositid 3-kinazın (PI3K) p85a alt birimini kodlayan homozigot nonsense mutasyonu, diğer agamaglobulinemi defektlerinden farklı olarak pro-B hücrelerinin azalmasıyla sonuçlanır.

Yaygın değişken immün yetmezlik

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), en sık görülen semptomatik primer immün yetmezlik hastalığıdır. Dört yaşından büyük heterojen bir hasta grubunu içerir. Doğal ve adaptif immün sistemde fonksiyonel ve fenotipik

eksikliklerin görüldüğü kompleks bir hastalıktır. Tahmini prevalansı 1/25 000 olup aynı zamanda en sık tıbbi müdahale gerektiren primer immün yetmezliktir. Vakaların çoğunda hastalık sporadik gelişmekle birlikte, yaklaşık %10-20'sinde otozomal dominant veya resesif geçiş görülmektedir.

Bazı semptomlar çocukluk döneminde ortaya çıkar, ancak çoğu hasta yaşamın üçüncü dekatında tanı alır. Bebeklik ve çocukluk döneminde tekrarlayan otitis media görülebilir. Ergenlik döneminde, solunum yolu enfeksiyonları tekrarlar ve sıklığı artar. Orta ve ileri yaşta artan pnömoni sıklığı immünolojik olarak değerlendirilme ihtiyacını doğurur. Serum IgA eksikliği ve IgG alt grup eksikliklerinden YDİY'e dönüşüm hem sporadik hem de ailesel vakalarda belgelenmiştir. Yaygın değişken immün yetmezlikteki hücresel değişiklikler, B hücrelerinin plazma hücresi ve bellek hücrelerine farklılaşmasındaki bozukluklar, regülatuar T (Treg) ve regülatuar B (Breg) hücrelerindeki bozukluklar, hızlanmış T hücre apoptozu ve sitokin üretimindeki bozukluklar gibi B ve T hücre anormalliklerini içerir.

Hemen hemen tüm hastalarda bronşit, sinüzit, otitis media ve pnömoni gibi tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülür. Kapsüllü bakteriler (*H. influenzae* ve *S.pneumoniae*) en sık saptanan patojenlerdir. Ek olarak, YDİY'li hastaların özellikle *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* gibi atipik bakteri enfeksiyonlarına duyarlı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, solunum yolu enfeksiyonlarının antimikrobiyal tedavisinde, makrolidler veya florokinolonlar gibi ajanlar, hem kapsüllü hem de atipik organizmaları kapsadıkları için düşünülmelidir. Özellikle uzun süredir devam eden YDİY'si olan hastalarda pulmoner enfeksiyonlarda gram negatif bakteriler de düşünülmelidir. Fırsatçı enfeksiyonlar nadirdir ve hastaların % 10'unda görülmektedir. X'e bağlı agammaglobulinemi gibi doğuştan agammaglobulinemi formlarından farklı olarak, YDİY'li hastalarda T hücresi anormallikleri yaygındır ve bu durum hastalıkta daha değişken klinik bulguların görülmesine sebep olur. Geç başlangıçlı kombine immün yetmezlik adı verilen bir alt YDİY grubu, fırsatçı enfeksiyonlar ve/veya ciddi T hücre lenfopenisi ($CD4 < 200$ hücre/mm³) ile tanımlanır. Bu hasta alt grubunun daha ciddi bir klinik fenotipe (gastrointestinal hastalık, granülomatöz hastalık, splenomegali ve lenfomalar gibi) sahip olması olasıdır. Yaygın değişken immün yetmezliğe otoimmün hastalıklar da eşlik edebilmektedir. En sık görülen otoimmün hastalık İTP ve OİHA'dır. Ayrıca otoimmün nötrojeni, çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, SLE, juvenil

idiyopatik artrit, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi, tip I diyabet görülebilmektedir. Hepatit prevalansı %12 oranında artış göstermektedir. Hepatit C hepatitine bağlı prognoz kötüdür ve YDİY'li hastalarda hızla ilerleyebilir. Nodüler rejeneratif hiperplazi bir diğer karaciğer hastalığıdır ve YDİY'nin giderek artan bir komplikasyonudur. X'e bağlı agammaglobulinemideki benzer patojenlerle (*C. jejuni*, *G. lamblia* ve *Salmonella* spp.) gastrointestinal sistem enfeksiyonları da yaygındır. Gastrointestinal hastalıklar daha çok malabsorbsiyonun da eşlik ettiği kronik ishal şeklindedir. Klinik tabloya protein kaybettiren enteropati ve inflamatuvar bağırsak hastalığı da eşlik edebilmektedir. Bu hastalarda malign olmayan lenfoproliferasyon, splenomegali, lenfadenopati ve ince bağırsak, mide ve kolonda nodüler lenfoid hiperplazi ile kendini göstermektedir. Özellikle granülatöz hastalıklar önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Kanser insidansı normal popülasyona göre artmış olup özellikle adolesan ve erişkin dönemde lenforetiküler ve gastrointestinal maligniteler gelişebilmektedir (*Tablo II*).

Tablo II. Yaygın değişken immün yetmezlikte görülen komplikasyonlar (23 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

1. Enfeksiyöz komplikasyonlar
• Üst solunum yolu enfeksiyonları - o Kronik sinüzit, işitme kaybı • Alt solunum yolu enfeksiyonları - o Bronşektazi • Karaciğer hastalığı - o Hepatit B, hepatit C
2. Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar
• Otoimmün hastalıklar - o Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, otoimmün nötropeni • Akciğer hastalığı - o Obstrüktif: Bronşektazi, bronşiyolit obliterans - o Restriktif: GLILD*, Kriptojenik organize pnömoni • Gastrointestinal hastalık - o Malabsorbsiyon, kronik ishal, gastrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit) ✓ Karaciğer hastalığı - o Nodüler rejeneratif hiperplazi, otoimmün hepatit ✓ Malignite - o Non-Hodgkin lenfoma

*GLILD: *granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease*

Serum immünglobulin seviyeleri XLA hastalarından daha yüksektir. Serum IgG düşüklüğüne genellikle serum IgA ve IgM düşüklüğü eşlik eder. Protein ve polisakkarit yapıdaki antijenlere karşı antikor yapımı bozuktur. İzohemaglutinin titreleri ve spesifik antikor düzeyleri çok düşüktür veya sıfırdır. Periferik kan lenfosit alt grupları genellikle normaldir. En önemli B lenfosit bulgusu izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücre (IgM, IgD⁺, CD27⁺) sayısının düşük oluşudur.

Yaygın değişken immün yetmezlik için tanı kriterleri şunlardır:

- Serum IgG ve serum IgA veya IgM düzeylerinin düşüklüğü
- Aşılarla yanıt olarak spesifik antikor üretme yeteneğinde azalma
- Serum IgG düşüklüğüne neden olan diğer primer immün yetmezliklerin dışlanması
- Serum IgG düşüklüğünün sekonder nedenlerinin dışlanması (*Tablo III*)
- >4 yaşı olması

Tedavide temel amaç enfeksiyonların önlenmesidir. Antibakteriyel profilaksi ve IVIG tedavisi başlanır. Eşlik eden hastalıklara yönelik ek tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Otoimmün ve granüloamatöz hastalıklar gibi eşlik eden durumlarda immün baskılayıcı tedavi seçenekleri veya kortikosteroid kullanımı önerilir. Fakat immün baskılayıcı tedavi başlanan hastalar fırsatçı mikroorganizmalar açısından yakından izlenmelidir ve gereklilik halinde profilaksi önerilmelidir. Hastalar hematopoietik kök hücre nakli için değerlendirilmelidir.

Tablo III. Diğer hipogamaglobulinemi nedenleri (19 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Monogenik Sendromlar • Ataksi-telenjipektazi • AKİY'nin otozomal kalıtılan formları • Transkobalamin II eksikliği ve hipogamaglobülinemi • Wiskott-Aldrich sendromu • X'e bağlı lenfoproliferatif bozukluk (Epstein-Barr virüsü ile ilişkili) • X'e bağlı AKİY
Kromozomal Hastalıklar • Kromozom 18q sendromu • Monozomi 22 • Trizomi 8 • Trizomi 21

Sistemik Hastalıklar

- Kronik lenfositik lösemi
- Timoma ile immün yetmezlik
- T hücreli lenfoma
- İmmünoglobulinin hiperkatabolizmasının neden olduğu immün yetmezlik
- Aşırı immünoglobulin kaybının neden olduğu immün yetmezlik

Çevresel maruziyetler

- Antimalaryal ajanlar
- Kaptopril
- Karbamazepin
- Glukokortikoidler
- Fenklofenak
- Altın tuzları
- Penisilamin
- Fenitoin
- Sulfasalazin
- Konjenital rubella
- CMV ile konjenital enfeksiyon
- Toxoplasma gondi ile konjenital enfeksiyon
- EBV
- HIV

AKİY: ağır kombine immün yetmezlik

Hiper IgM Sendromu

Hiper IgM sendromu (HIGM) izotip dönüşümünde ve/veya somatik hiper-mutasyonda oluşan bozukluklar sonucu meydana gelir. Hastalar, normal veya yüksek serum IgM düzeyi, normal sayıda B hücresi ve belirgin şekilde azalmış serum IgG, IgA ve IgE düzeylerine sahiptirler. Hiper IgM sendromu, altta yatan moleküler defekte göre sınıflandırılır.

Bu hastalarda kapsüllü bakteri enfeksiyonları sık görülür. Sistemik lupus eritematozus, hemolitik anemi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün süreçler de eşlik edebilmektedir. Karaciğer, pankreas ve safra yolları karsinomu insidansında artış vardır ve tedavisi zor perirektal apseler görülebilmektedir. Hiper IgM sendromu kalıtsal veya edinsel olabilir. Hastalığın hem X'e bağlı hem de otozomal resesif ve dominant geçişli tipleri tanımlanmıştır.

- **CD40 ligand (CD154) eksikliği (HIGM Tip 1)**

İzotip dönüşümü aşamalı bir süreçtir. İlk aşamada, B hücre üzerindeki CD40, yardımcı T hücre üzerindeki CD40 ligand (CD40L, CD154) ile etkileşerek, antijen sunan hücrelerin uyarılmasını ve izotip dönüşümü olmasını sağlar. CD40L mutasyonu sebebiyle meydana gelen fonksiyon kaybı sonucu izotip dönüşümü gerçekleşemez ve böylece hastalarda IgG ve IgA düzeyleri düşükken IgM düzeyi normal veya yüksek olur. Lenf nodlarında primer foliküller bulunurken, germinal merkezler yoktur. CD40-40L etkileşimi T hücre aktivasyonunda da rol oynadığı için bu mutasyonda *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptosporidium parvum* gibi fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyonlar da görülür. Gastrointestinal sistem malignitesi ve sklerozan kolanjit gelişme riski yüksektir. Tabloya nadir olarak nötropeni de eşlik edebilir. Hematopoetik kök hücre nakli tercih edilen ilk tedavi şeklidir. Mümkün olmadığı durumlara aylık immünglobulin replasmanı ve profilaktik antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir.

- **CD40 eksikliği (HIGM Tip 3)**

Otozomal resesif olarak kalıtılır. CD40L defektiyle aynı klinik tabloya yol açar, fakat burada CD40 molekülünün eksikliğine bağlı izotip dönüşümünde sorun vardır.

- **Aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz (AID) eksikliği (HIGM Tip 2)**

Sitidin deaminaz ailesinin bir üyesi olan AID, immünoglobulin H zinciri sabit alanları arasında sınıf değiştirme rekombinasyonu ve immünoglobulin V alanları somatik hipermutasyonu için gereklidir ve sadece aktive B hücrelerinde eksprese edilir. Her iki AID alelindeki fonksiyon kaybı mutasyonları HIGM sendromuna neden olur. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Tonsiller ve lenf nodlarında büyüme görülür. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar sıkır.

- **UNG eksikliği (HIGM Tip 5)**

Aktivasyona bağlı sitidin deaminaz, DNA'daki sitozini urasile dönüştürür, urasil-DNA glikosilaz (UNG) urasili bu bölgeden çıkartır. Bu hiperimmünglobulin M sendromu tipinde *UNG* geninde bi-allelilik fonksiyon kaybına neden

olan mutasyon vardır. Hastalar, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, tonsiler hiperplazi, artmış serum IgM seviyeleri ve düşük IgG ve IgA gibi AID eksikliğine benzer bir klinik tabloyla başvururlar.

- ***NEMO geninde mutasyon***

Nükleer faktör kappaB (NF-κB) temel modülatörü (NEMO) CD40 sinyal iletim yolunda önemli bir rol oynar. Bu gendeki mutasyonlar ektodermal gelişimi de etkiler. Hipogamaglobulinemiye ek olarak, *NEMO* mutasyonu olan X'e bağlı hiper IgM sendromu-ektodermal displazi (XHM-ED) hastalarında, ekrin ter bezlerinin olmaması, konik dişler ve saç foliküllerinin azlığı gözlenir.

İntravenöz immünoglobulin replasman tedavisi HIGM sendromunda yaşam kalitesini büyük ölçüde artırmaktadır. Yeterli replasman serum IgM konsantrasyonlarının azalmasını, kapsüllü bakterilerle enfeksiyonların önlenmesini, splenomegali ve lenfoid hiperplazinin gerilemesini sağlar. Trimetoprim-sülfametoksazol ile profilaksi, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) riskini önemli ölçüde azaltabilir. Gastrointestinal belirtilerin düzenli olarak takibi ve nötropeninin yönetimi zorunludur. Hematopoetik kök hücre nakli destekleyici tedaviye yanıt vermeyen hastalar için uygun bir seçenektir.

- ***HIGM Tip 4***

Hiper IgM sendromu benzeri bir fenotip ile başvuran, ancak CD40, CD154, NEMO, AID ve UNG gibi HIGM ile daha önce ilişkilendirilmiş olan genlerde kanıtlanabilir mutasyonu olmayan hastalar, bazı immünologlar tarafından HIGM Tip 4 olarak gruplandırılmıştır.

Süt Çocukluğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi

Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), hayatın ilk altı ayında görülen fizyolojik hipogamaglobulineminin uzaması ve Ig sentezinin gecikmesi olarak tanımlanır. İnsidansı net olarak bilinmemekle birlikte immünoloji kliniklerinde en sık görülen hasta gruplarından biridir. Bebeklik döneminde Ig sentezinde ilk olarak IgM sonra IgG ve en son olarak IgA üretilmeye başlar. Dört altı ay arası Ig seviyesinin en düşük olduğu dönem süt

çocukluğunun fizyolojik hipogamaglobulinemisi olarak adlandırılır. Maternal Ig seviyeleri azaldıkça fizyolojik düşüklüğün olduğu bu dönemde hafif üst solunum yolu enfeksiyonları ve otitis media görülebilir. Hastalarda düşük Ig değerleri dışında net bir immünolojik bulgu yoktur. Spontan iyileşme 2-4 yaş arasında gerçekleşir. Tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;

1. Başvuru sırasında dört yaşın altında olmak
2. Yaşa göre iki standart deviasyonun (SD) altında bir veya daha fazla Ig düzeyinde (IgG, M, A) düşüklük
3. Normal izohemaglutinin titresi (adolesan ve erişkinde 1/10 ve üstü)
4. Normal hücresel bağışıklık olması ve diğer immün yetmezlik sendromlarının klinik veya laboratuvar bulgularının olmaması

Hastalar bu kriterlerin hepsini karşılamayabilir. Hastaların bir grubu tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle immünoloji polikliniklerine başvururken, bir grup hasta asemptomatiktir. Bir grup hastanın spesifik antikor yanıtları normalken, bir grup hastanın aşılarla karşı spesifik antikor yanıtları düşüktür. IgG düşüklüğüne hastaların %20-40'ında IgA düşüklüğü, %12-20'sinde ise IgM düşüklüğü eşlik etmektedir. Lenfosit alt grupları normaldir. Büyüme-gelişme ve fizik muayene bulguları normaldir. Spesifik bir tanı testi olmayıp Ig değerlerinin normale dönmesi ve diğer immün yetmezlik sendromlarına ait bulguların olmaması ile tanı konulabilir.

IgG seviyelerinde yaşla birlikte belirgin artış olmayan, daha ağır bakteriyel enfeksiyonlarla seyreden; splenomegali, lenfadenopati veya kronik ishal bulguları saptanan hastalarda YDİY düşünülmelidir. Bu hastaların ilk bulguları sadece hipogamaglobulinemi olabilir ve SÇGH tanısı alabilir. Bu nedenle SÇGH hastalarını IgG seviyeleri normale dönene kadar takip edilmesi ve tanının kesinleştirilmesi gerekir.

Özgün bir tedavisi olmamakla beraber sık enfeksiyon öyküsü olan hastalara TMP-SMZ, amoksisilin gibi antibiyotiklerle profilaksi önerilir.

İmmünoglobulin A Eksikliği

En sık görülen primer immün yetmezliktir. Tipik olarak serum IgA seviyesinin dört yaş üzerinde 7 mg/dL'den düşük olması olarak tanımlanır. Serum

IgM düzeyi normaldir, IgG düzeyi ise normal veya yüksektir. Hastaların bir kısmına, IgG2 alt sınıf eksikliği eşlik eder. IgA serum düzeyinin, yaşa göre iki SD altında, ancak 7 mg/dL'nin üzerinde olmasına parsiyel IgA eksikliği denir. Hastaların %85 inde solunum sistemi enfeksiyonları gibi tekrarlayan enfeksiyonlar mevcuttur. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* gibi kapsüllü bakterilerden kaynaklanır. Bazı hastalarda tekrarlayan veya kronik solunum sistemi enfeksiyonlarına sekonder bronşektazi gibi son organ hasarı gelişebilir.

Ayrıca bu hastalarda gastrointestinal enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve malignite de görülebilir. IgG2 alt sınıf eksikliği eşlik eden hastalarda ciddi enfeksiyon riski daha yüksektir. Gastrointestinal sistem hastalıklarından malabsorpsiyon, laktöz intoleransı, çölyak hastalığı, ülseratif kolit ve nodüler lenfoid hiperplazi sıklığında artış vardır. Gastrointestinal sistemin koruyucu bariyeri bozulduğundan, *G. lamblia* gibi protozoalar epitelyuma yapışır, çoğalır ve enfeksiyona neden olabilir. Malabsorpsiyon, bağırsak villuslarındaki yapısal hasara ikincil olabilir. Enfeksiyon yokluğunda bile, bazı moleküller, makromoleküller ve proteinlerin mukozal klirensinin bozulması nedeniyle subepidermal ve submukozal dokuya girebilir. Bu durum, bazı antijenlere karşı antikor üretimine neden olarak gıdalara karşı toleransın kaybolması ile sonuçlanabilir.

Örneğin IgA eksikliği olan hastalarda çölyak hastalığı gelişme riski daha yüksektir. IgA eksikliği olan hastaların gliadin, doku transglutaminaz veya endomisyuma karşı IgA tipi antikor geliştirmesi beklenmez; bununla birlikte, bu antijenlere karşı IgG tipi antikorlar olabilir.

En sık görülen otoimmün hastalıklar İTP, hemolitik anemi, juvenil romatoid artrit, tiroidit, SLE'dir. IgA eksikliği olan hastaların akrabalarında da otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğü bulunmuştur. Hastaların yaklaşık %20 'sinde alerjik rinit, atopik dermatit ve besin alerjisi gibi alerjik hastalıklar saptanmıştır. IgA içeren kan ürünleri verildiğinde anafaktoid reaksiyonlara sebep olan anti-IgA otoantikorları gelişebilir.

Tedavi hastanın semptomlarına yöneliktir. Geçirilen enfeksiyon sıklığına göre antibiyotik profilaksisi başlanabilir. Dirençli enfeksiyon varlığında veya eşlik eden IgG2 alt grup eksikliğinde IVIG tedavisi de verilebilir ancak anafaktoid reaksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

IgG Alt Grup Eksiklikleri

Serum IgG seviyeleri normal iken bir veya daha fazla IgG alt grubunda düşüklük olmasıdır. IgG alt grup düzeyleri yaşla değişkenlik gösterdiğinden yaş aralıklarına göre saptanan düşüklükler önemlidir. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Tekrarlayan enfeksiyonlar antikor eksiklikleri ile birlikte olduğu durumlarda görülebilir. IgG alt sınıf eksikliğinin klinik spektrumu oldukça değişkendir ve dört alt grubun her birinin eksikliği gösterilmiştir. Bazı hastalarda serum IgG’de hafif bir azalma varken, çoğu hastada IgG konsantrasyonları normal olmasına rağmen bir veya daha fazla IgG alt grubunda belirgin düşüklük saptanır. IgG1, serum IgG’nin büyük kısmını oluşturduğundan, IgG1 eksikliği, total IgG’nin düşük serum seviyeleri ile korelasyon gösterir. İzole IgG2 eksikliği olan çoğu hasta tekrarlayan sinüzit, otitis media veya pulmoner enfeksiyonlar ile başvurmaktadır. IgG3 eksikliği tek başına veya IgG1 eksikliği ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Serum yarılanma ömrü iki hafta olduğundan, normal bir bireyde aktif bir enfeksiyon sırasında IgG3 seviyeleri hızla düşebilir. IgG3 eksikliği tanısı koymadan önce, birey asemptomatik olduğunda serum IgG3 seviyeleri yeniden kontrol edilmelidir. IgG4 normalde serumda çok düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için, tekrarlayan enfeksiyonu olan bir hastada düşük serum seviyesinin önemi bilinmemektedir.

Spesifik Antikor Eksikliği

IgG, IgM, IgA seviyeleri normalken polisakkaritlere karşı bozulmuş IgG yanıtı vardır. Tekrarlayan enfeksiyonlar ile karşımıza çıkmaktadır. Pnömonokok ve *H. influenza tip B* gibi polisakkarit antijenlerine karşı bozulmuş antikor yanıtı saptanmaktadır. Genellikle 2-6 yaş arasındaki çocuklarda, polisakkarit aşısı karşı iki yaş altındaki çocuklarda görülen fizyolojik yanıtsızlığın devam etmiş şeklidir.

Primer Antikor Eksiklikleri a) Hipogamaglobulinemi	
IgG, IgA ve/ya da IgM ↓ Diğer nedenleri dışla; ilaçlar, miyelom (kemik iliği), lenfoma, idrarda gastrointestinal veya deride Ig kaybı (hipo IgM olmayan), B lenfosit (CD 19+) → numaralandırma (flowsitometri)	
B hücre yokluğu	B hücre >%1
Yaygın değişken immün yetmezlik fenotipleri	
Şiddetli bakteriyel enfeksiyon, tüm Ig izotiplerinin azaldığı X'e bağlı agamaglobulinemi: BTK Bazı hastalarda Ig saptanabilir ProBc:NI OR µ ağır zinciri def. IGHM Ig a def: CD79A Ig β def: CD79B BLNK def. BLNK Ig λ def: IGLL 1 ProBc: NI E47 transkripsiyon faktör def. TCF3 Şiddetli gelişme geriliği p85 def. PIK3RI, sitopemi, ProBc: ↓ p110 def. PIK3CD. Otoimmün komplikasyonlar ZIP7 def. SLC39A7. erken başlangıçlı enfeksiyon bülli dermatoz, trombositopeni OD E47 transkripsiyon faktör def. TCF3 Hoffman sendromu def. TOB2B. Yüz ve ekstremit anomalileri	YDIY spesifik gen defekti olmayan: Klinik fenotip farklılık içeir; tekrarlayan enfeksiyonlar, bazıları poliklonal lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeni ve/veya granümatöz hastalıklar Aktive p110 sendromu (APDS): OD, ağır bakteriyel enfeksiyonlar, lenfadenopati, lenfoproliferasyon lenfoma azalmış hafıza B hücreler, artmış transizyonel B hücreler, EBV-CMV viremi, otoimmünite, gelişme geriliği PTEN def. (LOF). PTEN. OD, lenfoproliferasyon, otoimmünite, gelişimsel gecikme ARHGEF1 def. ARGHEF, tekrarlayan enfeksiyonlar, bronşiektazi SH3KBP1 def. SH3KBP1 (CIN 85) XL, Ağır bakteriyel enfeksiyonlar SEC61A1 def. SEC61A1 OD Tekrarlayan ağır solunum yolu enfeksiyonları RAC2 def. RAC2 OR, tekrarlayan sinopolmoner enfeksiyon, post streptokokkal glomerulonefrit, ürtiker, bazı selektif Ig eksikliği
CD 20 def. CD 20 Düşük IgG, normal veya yüksek IgM ve IgA	CD 19 def. CD 19. Tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerulonefrit olabilir
TACI def. TNFRSF13B (TACI) OR veya OD Değişken klinik ifade ve monoalelik varyantlar için penetrans	CD81 def. CD81. Tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerulonefrit olabilir (cd19 def fenotipi)
BAFF reseptör def. TNFRSF13 C (BAFF-R) Çeşitli klinik fenotipler Düşük IgG ve IgM	TRNT1 def. TRNT1 Konjenital sideroblastik anemi, sağlruk, gelişme geriliği, B hücre eksikliği ve hipogamaglobulinemi
TWEAK def (TNFSF12) OD, pnömoni, bakteriyel enfeksiyonlar, sigiller trombositopeni, nötropeni, düşük IgG ve IgA, antipnömokok yanıt yetersizliği	NFK1 def. NFK1 Tekrarlayan sinopolmoner enfeksiyonlar, KOAH EBV proliferasyonu, otoimmün sitopeni, alopesi ve otoimmün tiroit, Ig ve B hücre N ya da ↓, hafıza B ↓
IRF2BP2 def IRF2BP2 tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite ve enflamatuvar hastalıklar, hipogamaglobulinemi, IgA yokluğu	NFK2 def. NFK2 Tekrarlayan sinopolmoner enfeksiyonlar, alopesi, endokrinopatiler (santral adrenal yetmezlik), düşük b hücre.
	IKAROS haplo def. IKAROS, OD tekrarlayan sinopolmoner enfeksiyonlar, ALL riskinde artış, otoimmünite, azalmış Pro Bc, düşük veya normal b hücre yaşla birlikte artar.
	ATP6AP1 def. ATP6AP. XL Hepatopati, lökopeni, bakır düşüklüğü, Ig düzeylerinde değişkenlik
	Mannoziligosakkarit glukozydaz def. (MOGS) GCS1. Hipogamaglobulinemi düzeyine kıyasla düşük bakteriyel ve viral enfeksiyon riski ağır nörolojik hastalık, konjenital glikozilasyon defekti tip2b benzeri

Şekil 1. Primer antikor eksiklikleri fenotipik sınıflandırma a) hipogamaglobulinemi (2 numara-
lı kaynaktan alınmıştır.)

Primer Antikor Eksiklikleri b) Diğer antikor eksiklikleri		
Serum IgA ve IgG düzeylerinde şiddetli azalma ile normal veya artmış IgM, normal sayıda B hücresi: HİPER IgM SENDROMU	İzotip, hafif zincir veya işlevsel eksiklikler Genellikle normal sayıda B hücresi ile olan	Yüksek B hücre sayıları nedeniyle yapısal NF-KB aktivasyonu
AID defekti <i>AICDA</i> mutasyonu OR/OD Bakteriyel enfeksiyonlar, büyümiş lenf nodları ve germinal merkezler, otoimmünite, hafıza B hücre normal ama somatik hipermutasyon yok.	Selektif IgA eksikliği—bilinmeyen Asemptomatik olabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmünitede hafif artış IgA düşüklüğünden yokluğuna kadar değişen spektrum, diğer izotipler normal, normal alt sınıflar ve spesifik antikorlar	CARD11 fonksiyon kazanım mutasyonu OD BENTA SENDROMU Splenomegali, Lenfadenopati, Aşılarla yetersiz yanıt
UNG defekti <i>UNG</i> mutasyonu Büyümüş lenf nodları ve germinal merkezler	Süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi -bilinmeyen Genellikle ciddi enfeksiyonlar eşlik etmez, aşılarla yeterli antikor yanıtı oluşturulabilir. IgG ve IgA düşük.	
INO80 defekti <i>INO80</i> mutasyonu Ağır bakteriyel enfeksiyonlar	IgG alt grup eksikliği ile birlikte IgA eksikliği Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar. Asemptomatik olabilir. Bir veya daha fazla azalmış IgG alt grubu ile IgA'da düşüklük	
MSH6 defekti <i>MSH6</i> mutasyonu Hasta veya ailesinde kanser öyküsü, değişken IgG defektleri, bazılarında artmış IgM düzeyi, B hücre normal, değişime uğramış hafıza B hücresi azalmış	İzole IgG alt grup eksikliği-bilinmeyen Genellikle asemptomatik, Bir grup hastada spesifik antijenlere ve tekrarlayan viral/bakteriyel enfeksiyonlara karşı zayıf antikor yanıtı göülebilir. Bir veya daha fazla IgG alt sınıfı düşük.	
	Normal Ig seviyeleri ve normal B hücreleri ile spesifik antikor eksikliği –bilinmeyen Spesifik antijenlere karşı antikor üretme yeteneğinin azalması. Ig düzeyi normal.	
	Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonları 14q32'de mutasyon veya kromozomal delesyon. Asemptomatik olabilir. IgE'nin yanı sıra bir veya daha fazla IgG ve/veya IgA alt sınıfı yokluğu	
	Kappa zincir eksikliği. IGKC. Asemptomatik. Tüm immüoglobulinler lambda hafif zincirine sahiptir.	
	Selektif IgM eksikliği-bilinmeyen. Pnömonok/bakteriyel enfeksiyonlar. IgM yokluğu.	

Şekil II. Primer antikor eksiklikleri fenotipik sınıflandırma b) diğer antikor eksiklikleri (2 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillan S. Lymphocyte development and the rearrangement and expression of antigen receptor genes. *Cellular and Molecular Immunology*. Seventh Edition. Philadelphia .Elsevier-Saunders 2012, 153-187.
2. Aziz Bousfiha, Leila Jeddane, Capucine Picard, et al ,Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification, *J Clin Immunol*. 2020; 40(1): 66–81.
3. Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, et al. Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. *Inter Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3-4):180-193.
4. Boyle R, Le C, Balloch A, et al. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Experiment Immunol*. 2006;146(3):486-492.
5. Committee Pid-RoaIS. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol*. 1999;118(Suppl. 1):1-28.
6. Corneth OB, Wolterink RGK, Hendriks RW. BTK signaling in B cell differentiation and autoimmunity. *B Cell Receptor Signaling*: Springer; 2015. 67-105.
7. Dalal I, Roifman C. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. Accessed at: www.upToDate.com. 2006.
8. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nature Rev Immunology*. 2013;13(7):519-533.
9. Ferrari S, Zuntini R, Lougaris V, et al. Molecular analysis of the pre-BCR complex in a large cohort of patients affected by autosomal-recessive agammaglobulinemia. *Gen Immunology*. 2007;8(4):325.
10. Hammarstrom L, Gardulf A, Smith CE. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *The Lancet*. 1991;338(8760):162-166.
11. Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, et al. Autoimmunity and inflammation in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2014;34(6):627-632.
12. Imai K, Catalan N, Plebani A, et al. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte–intrinsic selective deficiency in Ig class-switch recombination. *J Clin Invest* 2003;112(1):136-142.
13. Jacobs ZD, Guajardo JR, Anderson KM. XLA-associated neutropenia treatment: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(8):631-634.
14. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergology International*. 2018;67(1):43-54.
15. Kiliç SŞ, Tezcan İ, Sanal Ö, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatrics International*. 2000;42(6):647-650.

16. Kuruvilla M, De la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allerg Clin Immunol In Practice*. 2013;1(6):573-582.
17. Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, et al. Hyper IgM syndrome: a report from the USIDNET registry. *Journal of clinical immunology*. 2016;36(5):490-501.
18. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349(6246):436-440.
19. Qamar N, Fuleihan RL. The Hyper IgM Syndromes. *Clin Rev Aller Immunol*. 2014;46(2):120-130.
20. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al. *Clinical Immunology E-Book: Principles and Practice*: Elsevier Health Sciences; 2018.
21. Sag AT, Saka E, Ozgur TT, et al. Progressive neurodegenerative syndrome in a patient with X-linked agammaglobulinemia receiving intravenous immunoglobulin therapy. *Cognit Behav Neurology*. 2014;27(3):155-159.
22. Salzer E, Santos-Valente E, Klaver S, et al. B-cell deficiency and severe autoimmunity caused by deficiency of protein kinase C δ . *Blood*. 2013;121(16):3112-3116.
23. Tabata N, Azuma E, Masuda Si, et al. Transient low level of IgG3 induced by sepsis. *Pediatr Inter*. 1995;37(2):201-202.
24. Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(4):260-265.
25. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):24-64.
26. Xiao X, Miao Q, Chang C, et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity—an inconvenient truth. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):858-864.
27. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):10-16.

EŞLİK EDEN ÖZELLİKLERİ VE SENDROMİK BULGULARI OLAN KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER

Dr. Nilay KORGAL*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Kombine immün yetmezlikler (KİY), T lenfosit sayısında ve/veya fonksiyonunda kusurlarla karakterize, çoğunlukla antikor üretimindeki defektlerin de eşlik ettiği heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklarda B hücreler ve/veya NK hücreler de etkilenebilir. Kombine immün yetmezliklerde erken tanı ve tedavi, hastalığın erken dönemde ciddi mortalite ve morbiditeye yol açması nedeni ile hayati önem taşır. Örneğin hayatın ilk yılında büyüme geriliği, diyare, oral kandidiyazis ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile seyreden ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) bir pediatrik acildir. Erken tanı ile hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ve belirli gen eksiklikleri varlığında gen terapisi uygulanması gibi küratif tedavi yapılmadığı takdirde ölümcül seyreder. Bu nedenle immün yetmezliklere eşlik eden özelliklerin ve sendromik bulguların bilinmesi, tanıya yönelik şüpheyi ve doğru tanı konulma ihtimalini artıracaktır. Örneğin refrakter egzema Wiskott-Aldrich sendromunu, konjenital iktiyozis Comel Netherton sendromunu akla getirmelidir.

Bu kısımda eşlik eden özellikler ve sendromik bulguları olan kombine immün yetmezlik formları 2019’da “Primer İmmün Yetmezlik İhtisas Komitesi” tarafından hazırlanmış sınıflamaya göre gözden geçirilecektir.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

1. Trombositopeni ile birlikte KİY

Wiskott-Aldrich sendromu (WAS)

X'e bağılı kalıtım gösteren Wiskott-Aldrich sendromu; mikrotrombositopeni, refrakter egzema, otit ve tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Wiskott-Aldrich Sendromu proteini (WASp) *WAS* geni tarafından kodlanan, hematopoetik hücrelerden eksprese edilen aktinin hücre içi düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. Hücre proliferasyonu, fagositoz, migrasyon ve adezyon, immünolojik sinaps oluşumunda kritik rolü vardır. Hastalarda IgM düzeyi normalden düşük, IgA ve IgE düzeyleri ise genellikle normalden yüksektir. Destekleyici tedavi olarak *Pneumocystis jirovecii* profilaksisi, immünglobulin replasmanı, hayatı tehdit edici kanamalarda trombosit süspansiyonu verilir. Tekrarlayan kanamayla gelen ağır trombositopenili olgularda rituksimab (anti-CD20) etkili olabilir. Hematopoietik kök hücre nakli ve gen tedavisi hastalığın kesin tedavileridir.

WIP eksikliği

WIP (“*WASp interacting protein*”) eksikliği; normal ya da küçük boyutlu trombositopeni, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kanlı ishal ve egzema ile karakterize otozomal resesif (OR) kalıtılan bir sendromdur. WIP, ayaksı çıkıntı (filopodium) oluşumunda kritik bir rol oynar. *WIPF1* genindeki mutasyonlar sonucu aktin stabilizasyonu bozulur.

Arp2/3-aracılı filaman dallanma defekti Tablo I'de ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Tablo 1. Konjenital trombositopeni, immünoosseöz displazi ve konjenital anomamiler ve timik defektler ile seyreden primer immün yetmezliklerin özeti

Konjenital trombositopeni	İmmüno-össeöz displaziler	Konjenital Anomamiler ve Timik Defektler
X'e bağlı: Wiskott Aldrich Sendromu ya da X'e bağlı trombositopeni <i>WAS (LOF)</i>. Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kanlı ishal, egzema, lenfoma, otoimmün hastalıklar, IgA nefropatisi, vaskülitler. Küçük trombositler. Azalmış IgM. Polisakkaritlere düşük antikor yanıtı, artmış IgA ve IgE. Normal B hücreleri. T hc: Sayılarında progresif azalma, anti-CD3 düşük T hücre yanıtı. X'e bağlı trombositopeni tanılı hastalarda komplikasyonlar daha geç dönemde ortaya çıkar ve hayat beklentileri daha uzundur. Ancak nihayetinde WAS'da gözlenen komplikasyonlar onlarda da gelişir. OR: WIP eksikliği* <i>WIPF1</i>, WAS protein yokluğu. +/- küçük trombositler, artmış IgE. B hc : Normal ya da düşük. T hc: Azalmış, anti- CD3'e bozulmuş lenfosit yanıtı. OR: Arp2/3-aracılı filaman dallama defekti. <i>ARPC1B</i>. Tekrarlayan invaziv enfeksiyonlar, kolit, vaskülit. Hafif trombositopeni, normal boyutlu trombositler, otoantikorlar (ANA, ANCA), eozinofili. Yüksek IgA and IgE.	Kıkırdak Saç Hipoplazisi RMRP. Kısa ekstremiteler ve metafal disostozisle giden cücelik, seyrek saç, kemik iliği yetmezliği, otoimmünite, lenfoma ve diğer kanserlere yatkınlık, bozulmuş spermatogenez, bağırsakların bozulmuş nöral displazisi. Ig: Normal ya da düşük. T hc: Çok düşük ya da normal, bağırsak lenfosit proliferasyonu Schimke Sendromu SMARCA1 Kısa boy, spondilo-epifizyal displazi, intrauterin büyüme geriliği, nefropati. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar. AKTY şeklinde görülebilir, kemik iliği yetmezliği. T hc: Düşük MOPD1 Eksikliği. RNU4A TAG Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, lenfoadenopati. Spondiloepifizyal displazi, intrauterin büyüme geriliği, retinal distrofi, dismorfik yüz. +/- mikrosefali, boy kısalığı. Ig: Düşük, özgül antikorlar değişik seviyelerde azalmış. Nörogelişimsel anomalilerle birlikte immüno-iskelet displazi EXTL3. Kısa boy, servikal spinal darlık, nörogelişimsel bozukluklar. Eozinofili. Ig: Değişik seviyelerde düşük. T hc: Düşük MYSM1 eksikliği* MTSM1, OR Kısa boy konjenital kemik iliği yetmezliği, miyelodisplazi. İskelet anomalileri, katarakt, gelişim gecikmesi. Granülositleri etkiler. B hc: İmmatür. T hc: Lenfopeni, azalmış naiv Thc. Hipogamaglobulinemi.	OD. Hipoparatiroidizm, konotrunkal kardiyak malformasyon, velopalatal yetmezlik, dismorfik yüz, entelektüel gerilik. Ig: Normal ya da azalmış. Thc: Düşük ya da normal. NBS'de düşük TREC görülebilir. DiGeorge/velokardiyofasiyal sendrom Chr22ql1.2 delesyon Sendrom 22ql1.2DS. Thc1 eksikliği. TBX1 Kromozom iop3-p14 delesyonu Sendrome. 10p13-p14DS. OD. Hipoparatiroidizm, renal hastalık, sağırılık, büyüme geriliği, dismorfik yüz, kardiyak defektler görülebilir. OD. CHARGE Sendromu. CHD7, SEM43E. Kolobom, kalp anomalisi, koanal atrezi, enetelektüel gerilik, genital ve kulak anomalileri, SSS malformasyonu, bazıları AKTY benzeri ve düşük TREC. Ig: Normal ya da azalmış T hc:Azalmış ya da normal; fitohemaglutinin cevabı azalmış olabilir. Jacobson Sendromu. Uq23del. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, çoklu sigiller, dismorfik yüz, büyüme geriliği Lenfopeni. Düşük NK, B sayısı. Hipogamaglobulinemi FOXN1 hap kJ yetmezliği FOXN1, OD Tekrarlayan viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlar, cilt tutulumu (egzema, dermatit), turnak distrofisi. T hücre lenfopenisi erişkinliğe kadar düzelebilir.

AKTY: Ağır kombine immün yetmezlik, ANA anti-nükleer antikorlu, ANCA anti-nörofil sitoplazma antikorlu, B hc: B hücresi, Ig: İmmünglobulin, LOF: Loss of function, OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif, T hc: T hücresi

2. DNA Tamir Defektleri ile birlikte olan KİY

Ataksi telanjiektazi (AT)

ATM (“*ataxia-telangiectasia mutated*”) genindeki mutasyonlar sonucu oluşan, otozomal resesif kalıtılan, ilerleyici serebellar ataksi, okülokutanöz telanjiektazi, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve malignitelere yatkınlık gibi tabloları içinde bulunduran bir hastalıktır. Alfa-fetoprotein düzeyinde artış görülür ve iyonize radyasyona duyarlılık vardır. *ATM* proteinindeki mutasyonlar sonucu DNA çift sarmal kırıklarının onarımında görülen kusurlara ek olarak, hematopoietik hücreler ve nöronlarda da proteinin işlevsel eksikliği hastalığın temel patogenezi oluşturur. Genellikle serum IgA, IgE ve IgG düzeyinde azalma, IgM’de artış görülür. Hastalığın nörodejeneratif gidişini yavaşlatacak ya da durduracak kesin bir tedavi yoktur. Antibakteriyel profilaksi, radyasyondan kaçınılması, tümöral hastalıklar için yakın kontrol, gerektiğinde intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi gibi destek tedaviler hastaların yaşam süresini kısmen uzatmaktadır.

Nijmegen breakage (kırık) sendromu (NBS)

Slav popülasyonlarda daha sık görülen, otozomal resesif geçişli, nibrin proteinini kodlayan *NBN* genindeki mutasyonlar sonucu görülen, mikrosefali, dismorfik yüz bulguları, büyüme geriliği hipergonadotropik hipogonadizm, malignitelere yatkınlık ve iyonize radyasyona artmış duyarlılık ile karakterize bir sendromdur. Nibrin proteinini DNA çift sarmalı onarımında kritik rol oynamaktadır. Serum IgA, IgE ve IgG düzeyinde azalma, IgM’de artış ve antikor cevabında değişen oranlarda azalma görülür. Hastalığın kesin tedavisi bulunmamaktadır, HKHN lenfoma gelişmesi halinde bir seçenek olarak değerlendirilmelidir.

Bloom sendromu

Otozomal resesif geçişli, DNA onarımında görevli RecQL3 helikaz proteinini kodlayan *BLM* genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, kromozom kırıklarıyla seyreden bir sendromdur. T ve B lenfosit sayıları genelde normal iken, serum immünglobulin düzeyleri düşüktür. Boy kısalığı, dismorfik yüz, fotosensitif eritem, kemik iliği yetmezliği ve başta lösemi ve lenfomalar olmak üzere tüm malignitelere yatkınlık ile karakterizedir. Güneşten korunma, immünglobulin replasmanı gibi destek tedaviler önerilmektedir.

ICF sendromu (Sentromerik kırılgenlikla giden immün yetmezlik ve fasiyal anomaliler)

Dünya üzerinde yaklaşık 50 hastada tanımlanmış, otozomal resesif geçişli *DNMT3B* (*ICF1*), *ZBTB24* (*ICF2*), *CDCA7* (*ICF3*) ve *HELLS* (*ICF4*) genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. Hafif dismorfik yüz görünümü olan hastalar, yaşamları boyunca ağır solunum yolu enfeksiyonları ve tekrarlayan gastrointestinal sistem enfeksiyonları geçirmektedirler. Hastalar agamaglobulinemi ile immünglobulin seviyelerinde hafif düşüklük arasında bir spektrumda yer alırlar. İmmünglobulin replasmanı, profilaktik antibiyotikler tedavinin önemli bir parçasıdır. Hematopoietik kök hücre naklinin başarılı olduğu nadir olgular literatürde mevcuttur.

PMS2 Eksikliği

Otozomal resesif geçişli, DNA “*mismatch*” (eşleşim) onarımında rol alan genlerden biri olan *PMS2* genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelen “yapısal ‘*mismatch*’ onarım bozuklukları sendromunun” (“*constitutional mismatch repair deficiency sendrom*”, CMMRD) bir sebebidir. Bu sendromda tekrarlayıcı enfeksiyonlar, café-au-lait lekeleri yanında santral sinir sistemine ait, hematolojik ve gastrointestinal kanserlere yatkınlık görülmektedir. Serum IgG ve IgA düzeyleri normalden düşüktür.

RNF168 eksikliği (RIDDLE sendromu)

RNF168 eksikliği (RIDDLE sendromu), radyosensitivite (R), immün yetmezlik (“*immunodeficiency*”, ID), dismorfik yüz görünümü (D) ve öğrenme güçlüğü (“*learning difficulties*”, LE) ile karakterizedir. Otozomal resesif geçişli olan bu hastalıkta DNA çift sarmalında onarım kusurları görülür. Serum IgG ya da IgA düzeylerinde düşüklük gözlenmektedir.

MCM4 Eksikliği (Klasik Natural killer hücre eksikliği tip 2)

MCM4 geni (“*minichromosome maintenance complex component 4*”) DNA replikasyonunda kritik rol oynar. *MCM4* eksikliği otozomal resesif kalıttır. EBV, VZV, HSV gibi viral enfeksiyonlara yatkınlık, EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık, lenfoma, büyüme geriliği, adrenal yetmezlik ile karakterizedir. *Natural killer* (NK) hücrelerinde hem sayısal, hem de işlevsel eksiklik görülür.

POLE1 eksikliği, *POLE2* eksikliği, *Ligaz I* eksikliği, *NSMCE3* eksikliği, *Hebo* eksikliği, *GINS1* eksikliği *Tablo II*’de ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tablo II. DNA tamir defektleri ile seyreden primer immün yetmezliklerin özeti

DNA Tamir Defektleri
Ataksi telenjiyektazi. ATM; Ataksi, telenjiyektazi, pulmoner enfeksiyonlar, lenforetiküler ve diğer kanserler, artmış a-fetoprotein, radyasyona artmış duyarlılık, kromozomal instabilite ve translokasyonlar. Sıklıkla azalmış IgA, IgE ve IgG subgrupları; artmış IgM; değişken seviyelerde antikor azlığı. T hc: Progresif azalma, mitojenlerle anormal proliferasyon Nijmegen breakage sendromu. <i>NBS1</i>. Mikrosefali, kuş yüzü görüntüsü, lenfoma, solid tümörler, radyasyona artmış duyarlılık, kromozomal instabilite. Sıklıkla azalmış IgA, IgE ve IgG subgrupları; artmış IgM; değişken seviyelerde antikor azlığı. B hc: Değişken seviyelerde azalmış. T hc: Progresif azalma. Bloom Sendromu. BLM. Kısa boy, kuş yüzü görüntüsü, güneş duyarlı eritem, ilik yetmezliği, lösemi, lenfoma, kromozomal instabilite, dışışık Ig. PMS2 eksikliği <i>PMS2</i>. Cafe-au-lait lekeleri, lenfoma, kolorektal karsinom, beyin tümörleri. HIGM ve anormal antikor cevapları. Azalmış switched ve non-switched B hc. Sentromerik kırılmalıklı giden immün yetmezlik ve fasiyal anomaliler: ICF1. <i>DNMT3B</i>; ICF2<i>2BTB34</i>; ICF3:<i>CDC47</i>; ICF4:<i>HELLS</i> Dismorfik yüz, makroglossi, bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar, malabsorbsiyon, kanserler. Sitopeniler; 1, 9 ve 16. kromozomlarda multiradyal konfigürasyonlar, DNA kırıkları bulunmaz. Ig: Hipogamaglobulinemi; T hc ve B hc: Normal ya da azalmış. MCM4 eksikliği <i>MCM4</i>. Viral enfeksiyonlar:EBV,HSV,VZV. Kısa boy, B hc lenfomasi, adrenal yetmezlik, NK sayısında ve fonksiyonunda azalma. RNF168 eksikliği (RIDDLE sendromu). <i>RNF168</i>. Kısa boy, hafif motor kontrolde bozuluktan ataksiye kadar değişken spektrum, normal entelektüel kapasiteden öğrenme güçlüklerine kadar değişken spektrum, hafif dismorfik yüzden mikrosefaliye kadar değişken durum, radyasyona artmış duyarlılık. Dışışık IgG ya da IgA. POLE1 (Polimeraz E subunit 1) eksikliği (FIL sendromu). <i>POLE1</i>. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, menenjit, dismorfik yüz, livido, kısa boy. Dışışık IgM, polisakkaritlere antikor yanıtsızlığı. Azalmış hafıza B hc. Azalmış T hc proliferasyonu. POLE2 (Polimeraz E subunit 2) eksikliği*. <i>POLE2</i>. Tekrarlayan enfeksiyonlar, dissemine BCG enfeksiyonu, otoimmünite (tip 1 diyabet, hipotiroidizm), dismorfik yüz. Dışışık IgG. Çok dışışık B hc. Lenfopeni, TRECS yokluğu, antijen proliferasyon yokluğu. NSMCE3 eksikliği*. <i>NSMCE3</i>. Ağır pulmoner hastalık (muhemenen viral), timik hipoplazi, kromozom kırıkları, radyasyon duyarlılığı. Ig: Polisakkaritlere azalmış antikor yanıtı, normal IgG, IgA, normal ya artmış IgM. T hc: Dışışık, antijen ve mitojenlere zayıf yanıt. Ligaz I eksikliği*. <i>UGF1</i> Tekrarlayan bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar, büyüme geriliği, güneş karşı duyarlılık, lenfoma, radyasyona duyarlılık. Makrositik eritrositler. Hipogamaglobulinemi. Azalmış antikor yanıtı. Lenfopeni. Artmış T hc, azalmış mitojen cevabı. GINSI eksikliği*. <i>GINSI</i>. İntrauterin gelişme geriliği, nötropeni. Çok dışışık NK hücreleri. T hc ve B hc: Dışışık ya da normal. Yüksek IgA, dışışık IgG ve IgM. BMS2 (Hebo eksikliği) <i>ERCC6L2</i>, OR. Dismorfik yüz, mikrosefali, öğrenme güçlüğü. Kemik iliği yetmezliği.

B hc: B hücreleri, BCG bacillus Calmette-Guerin, BCR: B hücre reseptörü, EBV Epstein-Barr virus, GOF: Gain of function, HSV: Herpes Simpleks Virus, Ig: İmmünglobulin, LOF: Loss of function, NK: Natural killer OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif, T hc: T hücreleri, TCR: T hücre reseptörü, VZV: Varicella Zoster Virus

3. Timik Defektler ve Konjenital Anomalilerle Birlikte Olan KİY

DiGeorge sendromu (DGS)

DiGeorge sendromu, 22. kromozomun 22q11.2 bölgesinde heterozigot mikrodelesyon sonucu oluşan çeşitli sendromların (Shprintzen-Goldberg sendromu, velokardiyofasiyal sendrom, Cayler kardiyofasiyal sendrom, Sedlackova sendromu) ortak başlığıdır.

Fallot tetralojisi, trunkus arteriozus gibi konotrunkal defektler; yarık damak, hipertelorizm, kulak anomalileri, kısa filtrum, maksilla veya mandibula hipoplazisi gibi kraniofasiyal anomaliler; tekrarlayıcı sinopulmoner enfeksiyonlar; paratioid hipoplazisine bağlı hipokalsemi ve tetaniler; gelişme geriliği ve psikiyatrik hastalıklara yatkınlık görülebilir. Hastaların yüzde 30’unda beslenme ve yutma sorunları görülebilir. Renal agenezi, toplayıcı sistem anomalileri, uterus yokluğu, inguinal herni tabloya eşlik edebilir. Hastalar, hafif lenfopeniden ağır kombine immün yetmezliğe uzanan geniş bir spektrumda yer alır.

Timik hipoplaziye sekonder T hücre eksikliği görülür. Yenidoğan döneminde CD3 hücre sayısı 1500 hücre/ μ L altındadır. B hücre sayısı normal, serum immünglobinlerin düzeyi normal ya da düşüktür.

Tanı floresan *in situ* hibridizasyon (FISH), *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), *single nucleotide polymorphism* (SNP) gibi yöntemlerle konulur. Sendrom geniş bir spektrumda yer aldığından bireyselleştirilmiş tedavi planı çizilmelidir.

TBX1 eksikliği

TBX1 geni, 22. kromozomun uzun kolunun 11.21 pozisyonunda yer alır. Di-George sendromundaki ilgili bölgenin delesyonu ya da bu delesyon olmadan *TBX1* genindeki mutasyonlar sonucu klinik tablo görülebilir. Otozomal dominant (OD) geçişlidir. Hipoparatiroidizm, kardiyak anomaliler, yarık damak, anormal yüz görünümü ile karakterizedir. T hücre sayıları normalden düşüktür.

CHARGE sendromu

CHARGE Sendromu, *CHD7*, *SEMA3E* ve bazı bilinmeyen mutasyonlar sonucu oluşmuş kolobom (“*coloboma*”, C), kalp defektleri (“*Heart defects*”, H),

koanal Atrezi, büyüme geriliği (“*growth Retardation*”), Genitoüriner malformasyon ve kulak anomalileri (“*Ear abnormalities*”, E) ile karakterize bir sendromdur. Pek çok hastadaki klinik durum tek bir etiyolojiye bağlandığı için terminolojik olarak “sendrom” yerine birliktelik (asosiyasyon) olarak ifade edilmesi daha doğrudur.

Mutasyonların çoğu *de novo* ortaya çıkar, OD geçiş gösterir. Timik defektlerin görüldüğü bu sendromda T hücre anomallikleri görülür. Serum immunoglobulin düzeyleri normal ya da düşük olabilir. Timik transplantasyon, immünglobulin replasmanı, profilaktik antibiyotikler gibi tedaviler bu sendromun tedavisi içerisinde düşünülmelidir.

FOXN1 eksikliği

FOXN1 (“*winged helix nude*”) eksikliği otozomal resesif olarak kalıtılır. Ciddi enfeksiyonlar, anormal timik epitel, konjenital alopesi, tırnak distrofisi ve nöral tüp defekti görülür. B hücre sayısı normal iken, T hücre sayısı çok düşüktür. İmmünglobulin düzeyleri ise azalmıştır.

FOXN1 haploetersizliği, kromozom 10p13-p14 delesyon sendromu (10p13-p14DS), Jacobsen sendromu hakkında bilgi Tablo I’de bulunmaktadır.

4. İmmünoosseöz displazi

Kıkırdak-saç hipoplazisi

RMRP (“*RNA component of mitochondrial RNA-processing endoribonuclease*”) genindeki otozomal resesif geçişli mutasyonlar sonucu oluşan bu sendromda, boy kısalığı ve metafizyal kemik displazileri, hipotrikozis, kemik iliği displazisi, Hirschsprung hastalığı ve immün yetmezlik görülür. Kombine immün yetmezlikten azalmış lenfosit proliferasyonuna kadar farklı immünolojik sorunlar görülebilir. Serum immünglobulin seviyeleri normal ya da azalmış olarak görülür. Tedavide genellikle ortopedik müdahalelere ihtiyaç duyulur. Prognoz immün yetmezliğin derecesine göre değişkenlik gösterir.

Schimke sendromu

Schimke immüno-osseöz-displazisi (SIOD); otozomal resesif kalıtılan *SMAR-CAL1* genindeki defektler sonucu oluşmuş, boy kısalığı, steroide dirençli

nefrotik sendrom, spondiloeifizyal displazi ve timik fonksiyonlarda azalma sonucu bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bu hastalıkta geçici iskemik ataklar, serebral infarkt, ateroskleroz, migren benzeri baş ağrıları da görülebilen nörolojik belirtilerdir. Serum immünglobulin seviyeleri normaldir. Ağır kombine immün yetmezlik benzeri klinik ile kendini gösterebilir. Bu sendromda yaşam beklentisi renal hastalığın derecesine bağlı olarak değişir.

MYSM1 eksikliği, *MOPD1* eksikliği (*Roifman sendromu*), *nörogelişimsel anomalilerle birlikte immüno-iskelet displazisi* (*EXTL3* eksikliği) ile ilgili bilgiler *Tablo I*'de bulunmaktadır.

5. Hiperimmünglobulin E Sendromu (HIES)

Otozomal dominant HIES

Job Sendromu da denilen OD hiperimmünglobulin E sendromundan *STAT3* mutasyonları sorumludur ve bu sendromda inflamatuvar interlökin salınımları ve Th17 CD4+ T hücre diferansiyonunu sekteye uğrar. Bu sendrom egzematooid döküntü, cilt abseleri, tekrarlayıcı sinopulmoner enfeksiyonlar, mukokutanöz kandidiyazis, maligniteye yatkınlık ile karakterizedir. Biyopside eozinofilik infiltratların görülebileceği döküntüler, hayatın ilk haftalarında ortaya çıkar. Sinopulmoner enfeksiyonlarda en sık etken *S. aureus* olarak belirlenmiştir. Piyogenik pnömoniler pnömatosel ve bronşiektazi ile iyileşebilir. Pnömatoseller oluştuğundan sonra *Pseudomonas aeruginosa* ve *Aspergillus fumigatus* gibi etkenlerle yeniden enfekte olabilir. Burun kökünün genişliği, aşırı elastik eklemler, osteoporoz ve kemik kırıkları, süt dişlerinin retansiyonu, koroner ve serebral anevrizmalar bu sendromda görülebilen diğer klinik özelliklerdir. Serum IgE düzeyi yüksektir, spesifik immunoglobulin yapımı azalmıştır.

Comel Netherton sendromu

Comel Netherton sendromu (NS) serin proteaz inhibitör proteinini (LEKTI) kodlayan *SPINK5* mutasyonları sonucu oluşan, konjenital iktiyoziform eritroderma, saç anomalileri ve atopik diyet triadı ile karakterize OR geçişli bir hastalıktır. *SPINK5* geninde mutasyonlar epidermal proteazlarda artmış

aktiviteye neden olur, bu da deskuamasyon ile sonuçlanır. Büyüme geriliği, artmış bakteriyel enfeksiyon riski görülür. Cilt kaynaklı enfeksiyonların yayılımı nedeniyle sepsis, infektif endokardit görülebilmektedir. Serum IgE ve IgA düzeyi artmış olarak görülür. Tedavisinde ciltteki iktiyozis için topikal nemlendirici tedavi uygulanmalıdır, ağır hastalıkta IVIG ya da anti-TNF α verilebilir.

PGM3 eksikliği

Otozomal resesif HIES sendromlarından biridir. Protein glikozilasyon yolunda görevli *PGM3* (fosfoglukomutaz 3) genindeki mutasyonlar sonucu ağır atopi, otoimmünite, tekrarlayan sinopulmoner ve subkutanöz enfeksiyonlar, boy kısalığı, dismorfik yüz görünümü, gelişim geriliği, hipomyelinizasyonu görülür. CD8+ ve CD4+ T hücre sayılarında azalma görülebilir. Serum IgG ve IgA düzeyleri normal ya da yüksek sınırlarda iken, serum IgE düzeyi yüksektir.

IL6 reseptör eksikliği, *IL6* “signal transducer” (*IL6ST*) eksikliği, *ZNF341* eksikliği (*OR-HIES*), *ERBIN* eksikliği, *Loeys-Dietz* sendromu, *CARD11* eksikliği hakkında bilgi *Tablo II*’de bulunmaktadır.

Tablo III. B12 vitamini ve folat metabolizması defektleri, anhidrotik ektodermodisplazi ve HIES ile seyreden primer immün yetmezliklerin özeti

B12 Vitamini ve Folat Metabolizması Defektleri	Anhidrotik Ektodermodisplazi (EDA) ile Birlikte İY	Hiper-IgE sendromları (HIES)
Megaloblastik anemi. Ig: azalmış. Transkobalamin 2 eksikliği TCN2. Pansitopeni, uzun süre tedavissiz kalırsa enelektüel gerilik yapabilir. Hereditör folat malabsorbsiyonuna neden olan eksiklik SLC46A1. Büyüme geriliği, uzun süre tedavissiz kalırsa enelektüel gerilik yapabilir. Metilen- tetrahidrofolat dehidrojenaz 1 eksikliği MTHFD1. Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon, <i>Pneumocystis jirovecii</i>: büyüme gelişme geriliği, nötropeni, nöbetleri, enelektüel gerilik, folata cevaplı, azalmış B hc, konjuge polisakkaritlere azalmış antikor cevabı	Anhidrotik ektodermal displazi, çeşitli enfeksiyonlar (bakteri, mikobakteri, virüs ve mantarlar), kolit, çeşitli cilt, saç ve diş defektleri NEMO eksikliği IKBKG (NEMO). XL, monosit disfonksiyon. Azalmış Ig, bazı hastalarda artmış IgA, IgM, zayıf özgül antikor cevabı, polisakkarit antijenlere karşı antikor yokluğu. B hc: Normal, Düşük hafıza ve izotip B hc. T hc: Normal/azalmış, bozulmuş TCR aktivasyonu IKBA GOF mutasyonuna bağlı EDA-İY NFKBIA (IKBA). OD. Tc ve monosit disfonksiyonu. Azalmış IgG ve IgA, artmış IgM, zayıf özgül antikor cevabı, polisakkarit antijenlere karşı antikor yokluğu. B hc: Normal, bozulmuş BCR aktivasyonu, düşük hafıza ve izotip B hc. T hc: Normal, bozulmuş TCR aktivasyonu IKBK GOF mutasyonuna bağlı EDA-İY* IKBK. OD. Düşük Thc. Be: Sayısı normal ama zayıf fonksiyon. Düşük Ig.	OD-HIES (Job sendromu). STA73, OD LOF. Ayrıcı yüz görünümlü (geniş burun köktü), S. aureus, Aspergillus, Pneumocystis jirovecii'ye bağlı bakteriyel enfeksiyonlar (çıban ve pulmoner abseler, pnömoseller), egzema, mukokutanöz kandidiyazis, aşırı hareketli eklemler, osteoporozis ve kemik kırıkları, skolyoz, sıt dışı retansiyonu, anevrizma oluşumu. IgE artmıştır. Özgül antikor üretilmez. B hc: Normal, azalmış <i>switched</i> ve <i>non-switched</i> hafıza B hc: BAEF ekspresyonu azalmıştır. T hc: normal; Th-17& T-foliküller yardımcı hc azalmış helper ZNF341 eksikliği. ZNF341. OR. OD-HIES'nin fenokopiyası: Hafif dismorfik yüz, erken başlangıçlı egzema, MCC, bakteriyel cilt enfeksiyonları, tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları (S. aureus), pulmoner abseler ve pnömoseller, aşırı hareketli eklemler, kemik kırıkları ve sıt dışılerin retansiyonu. Cornel Netherton Sendromu; SPINK5; Konjenital ikiyüzis, bambu saç, atopik diyetaz, artmış bakteriyel enfeksiyonlar, büyüme geriliği. Artmış IgE ve IgA; Diğer Ig: değişen oranlarda azalmış B hc: <i>Switched</i> ve <i>non-switched</i> azalmış. PGM3 eksikliği. PGM3. Ağır atopi, otoimmünite, isket anomalileri, kısa boy, brakidaktili, dismorfik yüz. Tekrarlayan pnömoni, tekrarlayan cilt absesi, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, kongnitif gerilik. Bazı hastalarda gecikmiş SSS miyelinizasyonu. Ig: Normal ya da artmış. Artış IgE, eozinofili. Azalmış B ve hafıza B hc. CD8 ve CD4 T hc azalabilir. Erken başlangıçlı astım, egzema, besin allerjileri, otoimmünite, atopik dermati ile birlikte KİY (CADINS)*. CARD11. OD LOF. Çeşitli atopiler, viral deri enfeksiyonları, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, lenfoma. Eozinofili. Azalmış T hc proliferasyonu. Normal ya da düşük B hc, ERBIN eksikliği**, ERBB21P. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, S. aureus enfeksiyonlarına yatkınlık, aşırı hareketli eklemler, skolyoz. Bazı hastalarda arter dilatasyonu. Orta düzeyde artmış IgE, artmış Treg. IL6R eksikliği* IL6R. Tekrarlayan piyjenik enfeksiyonlar, soğuk abseler, dolaşımda yüksek IL6 seviyeleri IL6STeksikliği* IL63T. Bakteriyel enfeksiyonlar, çıbanlar, egzema, pulmoner abseler, pnömoseller kemik kırıkları, skolyoz, sıt dışı retansiyonu, kraniosiyotiz. Azalmış hafıza B hc Loes-Dietz sendromu TGFBR1, TGFBR2. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, egzema, besin allerjileri, aşırı hareketli eklemler, skolyoz, sıt dışı retansiyonu, aort anevrizması.

B hc: B hücreleri, BCR: B hücre reseptörü GOF: Gain of function, Ig: İmmünglobulin, İY: İmmün yetmezlik LOF: Loss of function, OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif, T hc: T hücreleri, TCR: T hücre reseptörü.

6. Diskeratozis konjenita

Oral lökoplaki, tırnak distrofisi ve retiküler hiperpigmentasyon triyadı ile karakterize, maligniteye yatkınlık görülen, nadir bir kemik iliği yetmezliği sendromudur. Çeşitli telomeraz-kısaltıcı genlerdeki farklı geçiş paternleri (OR, OD, X'e bağlı geçiş) görülebilir.

En sık görülen gen defekti olan DKC1 defekti X'e bağlı olarak kalıtılır. T ve B hücre sayısında ilerleyici azalma, hipogamaglobulinemi görülür. İntrauterin büyüme geriliği, mikrosefali, pansitopeni, rekürren enfeksiyonlar görülür. Çeşitli destek tedavileri olsa da HKHN tek küratif tedavi seçeneğidir.

7. Vitamin B12-Folat Metabolizma Defektleri

TCN2 eksikliği

Kobalaminin hücre içine alınmasından sorumlu transkobalamini kodlayan *TCN2* genindeki mutasyonlarda, hematolojik belirtiler (erken başlangıçlı makrositer anemi, kemik iliği yetmezliği), büyüme geriliği, gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma, stomatit) ve özellikle uzun süre tedavisiz izlem halinde nörolojik disfonksiyonlar görülür. Otomozal resesif geçişli bu hastalıkta, serum immünglobulin seviyeleri azalmıştır.

Hereditör folat malabsorpsiyonuna neden olan eksiklik ve Metilen-tetrahydrofolat dehidrojenaz 1 eksikliği ile ilgili bilgi Tablo III'te bulunmaktadır.

8. Kalsiyum Kanal Defektleri

ORAI1 eksikliği

ORAI1 geni, T hücrelerinde kalsiyum salınımı ile aktive olan kalsiyum kanallarını (CRAC) kodlar. Bu kanallar lenfosit aktivasyonunda kritik rol oynar. Otomozal resesif kalıtılır. Tekrarlayıcı viral, bakteriyel, mikobakteriyel ve fungal patojenlerle gelişen ağır enfeksiyonlar; ilerleyici olmayan musküler displazi ve anhidrotik ektodermal displazi ile karakterizedir. Bozulmuş termoregülasyona bağlı olarak özellikle yaz aylarında tekrarlayan ateş atakları görülür. T hücre sayısı normal olmakla birlikte T hücre reseptörü (TCR) aktivasyonunda sorun vardır. B hücre sayısı ve serum immünglobulin düzeyleri normal aralıktadır.

STIM1 eksikliği

STIM1 endoplazmik retikulumda bulunan bir transmembran proteindir. Endoplazmik retikulumdaki Ca^{2+} konsantrasyonunu algılamak ve ORAI1'e bağlanarak kalsiyum salınımı ile aktive olan kalsiyum kanallarını aktive etmek gibi görevleri vardır. Otozomal resesif kalıtılır. Rekürren enfeksiyonlar, ektoermal displazi ve konjenital miyopati ile karakterizedir. Lenfoproliferatif hastalık ve otoimmün hastalıklara yatkınlık görülür. T hücre sayısı normal olmakla birlikte bozulmuş TCR aktivasyonu görülür. B hücre sayısı ve serum immünglobulin düzeyleri normal aralıktadır.

9. Kemik İliği Yetmezliği ile Birlikte Anhidrotik Ektodermodisplazi

EDA-ID (Anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency)

X'e bağlı kalıtılan *NEMO* ("*NF-kB essential modulator*") gen defektine ya da OD kalıtılan IKBA defektine bağlı olarak görülebilir.

NEMO eksikliğinde doğal immün sistemde sorunlar ve NK hücrelerinin aktivasyonunda defektler görülür. Saç, diş ve ter bezlerinde gelişim anomalileri, kolit ve tekrarlayıcı enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal) görülür. Normal ya da azalmış T hücre sayısı görülmekle birlikte TCR aracılı aktivasyonda kusurlar vardır. Bazı hastalarda serum IgA düzeyi yüksek olarak görülse de genellikle serum Ig düzeyleri düşüktür, spesifik antijen yanıtı azalmıştır, polisakkarit antijenlere karşı antikor üretemezler.

IKBA eksikliğinde B hücre fonksiyon bozukluğu dikkat çeker. Saç, diş ve ter bezlerinde gelişim anomalileri, kolit ve tekrarlayıcı enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal) görülür. Toplam T hücre sayısı normal olmakla birlikte TCR aracılı aktivasyonda azalma mevcuttur. Normal B hücre sayısına rağmen BCR aktivasyonunda defektler, hafıza B hücrelerinde azalma görülür. Serum IgG ve IgA düzeyleri azalmış, serum IgM düzeyi artmış, spesifik antijen yanıtı azalmıştır, polisakkarit antijenlere karşı antikor üretemezler.

10. Diğer

STAT5B defekti

Otozomal resesif kalıtılır. Büyüme hormonundan fayda görmeyen ağır boy kısalığı ve ağır immün yetmezlik ile karakterizedir. Hastaların çoğunda kronik

akciğer hastalığı, egzema, trombositopenik purpura ve otoimmün hastalıklar da görülmektedir. Ilımlı bir lenfopeni eşlik eder, T ve NK hücrelerinde ciddi azalma mevcuttur. Serum immünglobulin seviyeleri normaldir.

İmmün yetmezlikle birlikte hepatik veno-oklüziv hastalık (VODI)

SP110 genindeki mutasyon sonucu gelişen bu hastalıkta tanı kriterleri, primer immün yetmezlik şüphesi ve terminal hepatik lobüler damarlarda oklüzyon ile hepatik fibrozistir. Hastalığın başlangıç yaşı genelde 6 aydan öncedir. Ağır hipogamaglobulinemi ve normal T hücre sayısına rağmen hafıza T hücrelerinde azalma görülür. Bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Özellikle *Pneumocystis jirovecii*, mukokutanöz kandidiyazis ve CMV enfeksiyonları sık görülür. IVIG ve *Pneumocystis jirovecii* profilaksisi gibi destek tedavilerin yanı sıra HKHN de tedavi seçenekleri arasında düşünülebilir.

Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği

Pürin nükleozid fosforilaz (PNP), pürin kurtarma (*salvage*) yolağında kritik bir enzimdir. Eksikliği OR kalıttır. T hücre sayılarında ilerleyici düşüş görülürken, B hücre sayısı ve fonksiyonları normal, serum immünglobulin düzeyleri normal ya da düşük olarak görülür. Otoimmün hemolitik anemi, hipotoni, spastisite, ataksi ve davranış sorunları gibi nörolojik sorunlar görülebilir. Hematopoietik kök hücre nakli düşünülebilir.

HOIL-1 eksikliği

Otozomal resesif kalıtılan HOIL-1 eksikliği, polisakkaritlere yetersiz antikor yanıtı ile karakterizedir. Bakteriyel enfeksiyonlar, otoinflamasyon, musküler aminopektosis görülür.

Kabuki sendromu

Otozomal dominant kalıtılan KMT2D eksikliği ve X'e bağlı kalıtılan KDM6A eksikliğine bağlı görülmektedir. Yüksek damak, iskelet anomalileri, boy kısalığı, konjenital kalp hastalığı ve rekürren enfeksiyonlar görülür. T ve B hücre seviyesi normalken, serum IgA ve IgG düzeyleri düşüktür.

Hennekam-lenfanjiektazi-lenfödem sendromu, HOIP eksikliği, (Wiedemann-Steiner sendromu), Vici sendromu, Triko-hepato-enterik sendrom, Çoklu intestinal atrezi ile birlikte İY Tablo IV'te görülmektedir.

Tablo IV. Diğer sendromik primer immün yetmezliklerin özeti

Digerleri
Bakteriyel enfeksiyonlar, otoinflamasyon, amilopektinozis. B hc: Normal/azalmış hafıza B hc HOI LI eksikliği. RBCK1. Polisakkaritlerite zayıf antikor yanıtı. HOI P eksikliği*. RNF31. Lenfajiektazi. Ig: Azalmış. Vici sendromu. EPGS. Korpus kallosus agenezisi, katarakt, kardiyomiopati, cilt hipopigmentasyonu, entelektüel gerilik, mikrosefali, CMC. Ig: Azalmış IgG2 Bhc: Defektif. CD4+ hücrelerinde belirgin azalma. Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği. PNP. Otoimmün hemolitik anemi, nörolojik bozukluk. Hipotrisemi. Ig: Normal B hc: Normal Thc: Progresif azalma Kalsiyum Kanal Defektleri. Otoimmunité, EDA, ilerleyici olmayan miyopati. Ig ve B hc: Normal. T hc: Normal, defektif TCR aracılı aktivasyon. ORAI-1 eksikliği*. ORAI1. STI MI eksikliği*. STIMI Çoklu intestinal atrezi ile birlikte IV. TTC7A. Bakteriyel (sepsis), fungal, viral enfeksiyonlar, çoklu intestinal atreziler, sıklıkla intrauterine polihidroamniyoz. Bazı hastalar AKIY fenotipinde. Belirgin şekilde azalmış IgG, IgM, IgA. B hc: Normal/düşük. Thc: Değişken/yok, düşük TREC (doğunda AKIY gibi prezente olabilir) İmmün yetmezlik ile birlikte hepatik veno-oklüziv hastalık (VODI). SP110. Hepatik veno-oklüziv hastalık. Pneumocystis jirovecii pnömonisi, CMV, <i>Candida</i>, trombositopeni, hepatosplenomegali, serebros spinal lökodikrofi. Azalmış IgG, IgA, IgM, germinal merkez ve doku plazma hücresi yokluğu. Azalmış hafıza B hc. Azalmış hafıza T hc. Hennekam-lenfanjiektazi-lenfödem sendromu*. CCBE1, FAT4, Lenfanjiektazi ve lenfödem, yüz anomalileri ve diğer dismorfik görüntüler. Ig: Azalmış. B ve T hc: Değişken Kabuki Sendromu. KMT2D (MU.2): OD. KDM6A: X'e bağlı %50 hastada tipik yüz görüntüsü yarı ya da yüksek yerleşimli damak, isket anomalileri, kısa bou, entelektüel gerilik, konjenital kalp hastalıkları, tekrarlayan enfeksiyonlar (otitis media, pnömoni). Otoimmunité görülebilir. Düşük IgA ve zaman zaman düşük IgG. Wiedemann-Steiner 5d. KMT2A (MILL): OD Solumun yolu enfeksiyonları, kısa boy, hipertelorizm, kılı dirsekler, gelişme gecikmesi, entelektüel gerilik. Hipogamaglobulinemi, azalmış hafıza B hc. İmmün yetmezlik, gelişim geriliği ve hipohomosteineemia, IMDDHH* NFE2L3'deki aktive edici de novo mutasyonlar. OD. Tekrarlayan solumun yolu ve cilt enfeksiyonları, büyüme geriliği, gelişme gecikmesi, beyaz madde serebral lezyonları, azalmış homosistein seviyesi, stres cevabı genlerinde artmış ekspresyon. Hipogamaglobulinemi. B hc: Azalmış switched-hafıza B hc. Triko- Hepato- Enerik sendrom. TTC37; SKIV2L*. Solumun yolu enfeksiyonları, intrauterin büyüme geriliği, yün benzeri saç, erken başlangıçlı inatçı ishal, karaciğer sirozu, trombosit anomalileri. Bozulmuş IFN-gamma üretimi. Hipogamaglobulinemi. Düşük antikor cevabı. B hc: Çeşitli seviyelerde düşük switched-hafıza B hc

B hc: B hücreleri, BCR: B hücre reseptörü, CMC: Kronik mikolitik kandidiyazis, CMV: Sitomegalovirüs EDA: anhidrotik ectodermal displazi, IFN: İnterferon Ig: İmmünglobulin, NK: Natural killer OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif, T hc: T hücreleri, TCR: T hücre reseptörü,

KAYNAKLAR

1. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(3):277-88.
2. Antón IM, de la Fuente MA, Sims TN, et al. WIP deficiency reveals a differential role for WIP and the actin cytoskeleton in T and B cell activation. *Immunity*. 2002;16(2):193-204.
3. Babaei AH, Inaloo S, Basiratnia M. Schimke Immuno-osseous Dysplasia: A Case Report. *Indian J Nephrol*. 2019;29(4):291-294.
4. Biggs CM, Kostjukovits S, Dobbs K, et al. Diverse Autoantibody Reactivity in Cartilage-Hair Hypoplasia. *J Clin Immunol* 2017;37(6):508-510.
5. Blundell MP, Worth A, Bouma G, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome: The actin cytoskeleton and immune cell function. *Dis Markers*. 2010;29(3-4):157-175.
6. Boisson B, Puel A, Picard C, et al. Human I κ B α Gain of Function: a Severe and Syndromic Immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2017;37(5):397-412.
7. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Diseases*. 2012;7(1):13.
8. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. Severe combined immunodeficiency-an update. *Ann New York Acad Scien* 2015;1356(1):90-106.
9. Cohen JL. Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):241-265.
10. Ehrlich M, Jackson K, Weemaes C. Immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome (ICF). *Orphanet J Rare Diseases* 2006;1:2-.
11. Feske S, Picard C, Fischer A. Immunodeficiency due to mutations in ORAI1 and STIM1. *Clin Immunol*. 2010;135(2):169-82.
12. Flanagan M CC. Bloom Syndrome. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/2006> Mar 22 [Updated 2019 Feb 14].
13. Garofola C NA, Gross GP. Dyskeratosis Congenita. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507710/>
14. Hsu P, Ma A, Wilson M, et al. CHARGE syndrome: A review. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014;50(7):504-511.
15. Maubach G, Schmädicke A-C, Naumann M. NEMO Links Nuclear Factor- κ B to Hum Diseases *Trends Mol Med* 2017;23(12):1138-1155.
16. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071.

17. Morimoto M LD, Lücke T. Schimke Immunoosseous Dysplasia. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1376/> 2002 Oct 1 [Updated 2016 Feb 11].
18. Nadeau K, Hwa V, Rosenfeld RG. STAT5b Deficiency: An Unsuspected Cause of Growth Failure, Immunodeficiency, and Severe Pulmonary Disease. *The Journal of Pediatrics*. 2011;158(5):701-708.
19. Nashabat M, Maegawa G, Nissen PH, et al. Long-term Outcome of 4 Patients With Transcobalamin Deficiency Caused by 2 Novel TCN2 Mutations. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(8):e430-e6.
20. Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, Geffers R, et al. Clinical and Biological Manifestation of RNF168 Deficiency in Two Polish Siblings. *Front Immunol*. 2017;8:1683..
21. Roscioli T, Ziegler JB, Buckley M, et al. Hepatic Venous-Occlusive Disease with Immunodeficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle
22. Saleem HMK, Shahid MF, Shahbaz A, et al. Netherton Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2018;10(7):e3070.
23. Schejter YD, Even-Or E, Shadur B, et al. The Broad Clinical Spectrum and Transplant Results of PNP Deficiency. *J Clin Immunol* 2020;40(1):123-130.
24. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Annals of the New York Acad Science* 2012;1250:25-32.
25. Su HC, Lenardo MJ. Combined Immune Deficiencies. Elsevier; 2014. p. 143-169.
26. Tabori U, Hansford JR, Achatz MI, et al. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clin Cancer Res* 2017;23(11):e32-e37.
27. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40(1):24-64.
28. Taylor AMR, Rothblum-Oviatt C, Ellis NA, et al. Chromosome instability syndromes. *Nature Rev Dis Prim* 2019;5(1).
29. Yang L, Fliegauf M, Grimbacher B. Hyper-IgE syndromes: reviewing PGM3 deficiency. *Curr Opin Pediatr*.2014;26(6):697-703.

İMMÜN DİSREGÜLASYONLA GİDEN HASTALIKLAR

Dr. Merve SÜLEYMAN*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Primer immün yetmezlikler; immün sisteme ait hücrelerin gelişmesinde, farklılaşmasında, işlev görmesinde ve/veya immün yanıtın düzenlenmesinde görev alan kritik moleküllere ait genlerde oluşan mutasyonların neden olduğu heterojen bir hastalık grubudur. Primer immün yetmezlikli bireylerde tekrarlayan enfeksiyonlar sık görülmekle birlikte, immün disregülasyona bağlı otoimmün hastalıklar ve immün sistemin durdurulamayan aktivasyonu ortaya çıkmaktadır.

Otoimmünitedeki temel mekanizmalardan biri immün toleransın bozulmasıdır. Sağlıklı bireyler kendi antijenlerine karşı cevapsızdır, bir başka deyişle kendi antijenlerine tolerans gösterir. Bu cevapsızlık T ve B lenfositlerin gelişim/olgunlaşma (matürasyon) süreci sonucunda oluşur. Kendi antijenlerini tanıyan lenfositlerin delesyonu (apoptoz), inaktivasyonu (anergi, fonksiyonel cevapsızlık) veya spesifite değişikliği ("*receptor editing*") ile sağlanır.

Tolerans santral ve periferik olmak üzere 2 şekilde gerçekleşir. Santral tolerans; T hücreleri için timusta, B hücreleri için kemik iliği ve dalakta olgunlaşma sırasında pozitif veya negatif seçim (seleksiyon) ile başlar. Antijenleri konağın kendi MHC molekülleri ile birlikte tanıyabilen T ve B hücre reseptörü (TCR ve BCR) taşıyan hücrelerin olgunlaşması pozitif seleksiyondur. Negatif seleksiyon ise konağın MHC ile prezente olan kendi peptit antijenlerini kuvvetle tanıyan, bir başka deyişle konağın kendine reaksiyon gösteren (self reaktif) T ve B hücre reseptörü (TCR ve BCR) taşıyan hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlar.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

T hücre santral toleransı timik medullada, konağın kendi antijenlerine kuvvetle cevap veren hücrelerin apoptozisi ile sağlanmaktadır. Bu antijenlere cevap veren bazı hücreler ise apoptoza uğramaz ve regülatör (düzenleyici) T hücreye (Treg) dönüşerek periferik dokuya geçer. Negatif seleksiyondan geçip timustan periferik lenfoid dokulara göç eden T hücreler kendi antijenlerine karşı cevap verebilir veya kendi antijenlerine yüksek konsantrasyon ile bağlanabilir. Bu hücrelerdeki immünolojik tolerans klonal delesyon, anergi, kostimülasyon yokluğu, supresif molekül ekspresyonu gibi periferik tolerans mekanizmaları ile sağlanmaktadır.

Periferik toleransta rol oynayan regülatör T hücreler CD4+ T hücrelerin alt grubudur ve doğal (CD4+CD25+Foxp3+) ve adaptif (CD4+CD25-Foxp3-) olmak üzere 2 çeşittir. Doğal regülatör T hücreler timusta oluşurken, adaptif regülatör T hücreler T hücrelerin periferik lenfoid dokuda farklılaşması ile oluşmaktadır.

Foxp3 proteini, regülatör T hücrelerin gelişme ve supresyon fonksiyonunda rol oynayan oldukça önemli bir moleküldür. Regülatör T hücrelerin yüksek düzeyde Foxp3 eksprese edebilmesi için CD25 ekspresyonu ve IL2 sinyal iletimi gereklidir. IL2 sinyal iletimi ve CD25 ekspresyonu olmadığında Treg hücreler Foxp3 normal olmasına karşın fonksiyonlarını idame ettiremezler. Ayrıca regülatör T hücreler IL10, TGF β gibi inhibitör sitokinler aracılığıyla otoreaktif T hücreleri baskılayarak konağın kendi kendisine karşı cevapsızlığını (self-tolerans) sağlar.

Doğal regülatör T hücreler otoimmünite, alerji, enfeksiyon, transplantasyon ve kanserde immünolojik cevapların kontrolünde merkezi rol oynamaktadır. IL2 Treg hücrelerin gelişimi, yaşamı ve fonksiyonları için gereklidir. STAT proteinleri ise büyüme hormonu ve IL2 sitokin ailesinin sinyal yolağında rol oynamaktadır.

Bazı primer immün yetmezlik tiplerinde ise otoimmünitenin ana nedeni konağın mikrobiyal antijenleri yok edememesidir. Buna genellikle sadece enfekte olmuş hücrelere değil, aynı zamanda çevre dokuya da zarar veren abartılı ve kronik inflamatuvar yanıt eşlik eder. Böylece otoimmünite, otoantijenlere karşı bozulmuş bir tolerans olmadan da konakçının yabancı antijenlerden kurtulmaya çalışırken oluşturduğu doku hasarına bağlı oluşur.

Otoimmün hastalıklardaki immün homeostaz araştırıldığında, 6. kromozomda yer alan MHC (“*major histocompatibility complex*”) bölgesinin otoimmüniteye yakınlıkla ilişkili en önemli bölgelerden biri olduğu görülmüştür. Bu durum; bazı MHC moleküllerinin self-reaktif T hücrelerin timusta ortadan kaldırılmasına (delesyon) aracılık etmemesi ve self-reaktif T hücrelerin gelişimine yakınlığa neden olması ile açıklanabilir. Bu MHC genlerine ek olarak, immün aracılı hastalıklara yakınlığa neden olan 100’den fazla MHC dışı gen tanımlanmıştır. Bu MHC olmayan genler çoğunlukla bağışıklık sistemi ile ilgili genlerdir ve bu genlerin hastalıkları dejeneratif hastalıktan ziyade immün aracılı genlerdeki alelik varyasyonun sonucudur.

Genetik faktörlerin etkisine rağmen monozigotik ikizlerde immün sistem ile ilişkili hastalıklardaki sıklığın nadiren %40’ın üzerine çıktığı görülmüş, bu da genetik faktörlerle birlikte çevresel faktörlerin de (enfeksiyonlar, vitamin D, sigara, mikrobiyota gibi) rolü olduğunu göstermiştir.

Tüm immün yetmezliklerde immün regülasyonda bozulma olabilir, ancak bazı hastalıklarda bu durum ön plandadır. Primer immün yetmezlik hastalıkları içinde bir grup olarak değerlendirilen immün disregülasyonla giden hastalıklar 2019’da ‘Uluslararası Primer İmmün Yetmezlikler Uzman Kurulu’nun düzenlediği sınıflandırmaya göre; hemofagositik lenfositosis, EBV’ye yakınlık, otoimmüniteyle giden sendromlar ve diğer olmak üzere yedi alt grupta değerlendirilmektedir (*Tablo 1*).

Tablo 1. İmmün Disregülasyonla Giden Hastalıklar (10 numaralı kaynaktan alınmıştır)

1. Ailesel hemofagositik lenfositosis (FHL) sendromları
2. Hipopigmentasyon ile birlikte olan FHL sendromları
3. Regülatör T hücre eksiklikleri
4. Otoimmünite (lenfoproliferasyonla birlikte olan/olmayan)
5. Kolit ile birlikte immün disregülasyon
6. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS Canale-Smith sendromu)
7. EBV duyarlılığı ve lenfoproliferatif durumlar

1. Familial Hemofagositik Lenfositosis

Ailesel hemofagositik lenfositosis (FHL sendromları) hayatı tehdit eden bir immün disregülasyon hastalığıdır. Artmış inflamatuvar sitokinler, kontrol-

süz T hücre, NK hücre ve makrofaj aktivitesi ile karakterizedir. Ana bulgular sebebi bilinmeyen ateş, hepatosplenomegali ve lenfadenopatidir. Çoklu organ disfonksiyonu görülmekte olup santral sinir sistemi bulgularının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tanı için HLH-2004 tanı kriterleri kullanılır. Buna göre; moleküler tanı veya sekiz HLH tanı kriterinden beşinin varlığında tanı konulur (*Tablo II*).

Tablo II. HLH-2004 tanı kriterleri

1. HLH ile ilişkili moleküler tanı
2. HLH tanı kriterleri (8 kriterden 5'ini karşılamalıdır)
A. Başlangıç tanı kriterleri
<i>Klinik kriterler</i>
1. <u>Ateş</u> (>7 gün, >38,5°C)
2. <u>Splenomegali</u>
<i>Laboratuvar kriterleri</i>
3. <u>Sitopeni</u> (periferik kandaki üç seriden iki veya daha fazlasının etkilenmesi)
Hemoglobin <9 gr/dL (4 haftadan küçük bebeklerde: hb <10 g/dL)
Trombosit (<100x10 ⁹ /L)
Nötrofil (<1,0x10 ⁹ /L)
4. <u>Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi</u>
Açlık trigliserit düzeyi ≥3 mmol/L veya ≥265 mg/dL
Fibrinojen ≤1,5gr/L
<i>Histopatolojik kriterler</i>
5. <u>Kemik iliği, dalak veya lenf nodlarında hemofagositoz olması</u>
(malign hastalıklar ekarte edilmelidir)
B. Yeni tanı kriterleri
6. NK hücre aktivitesinin düşük olması veya hiç olmaması
7. Ferritin ≥500 µg/L
8. Çözünür CD25 (çözünür IL2 reseptör) ≥2400 U/ml

HLH'nin ailevi ve sporadik formları mevcuttur. Ailevi form otozomal resesif (OR) geçişli olup perforin, Munc13-4, syntaxin 11 veya Munc18-2 eksikliğine bağlıdır. Perforin hedef hücre üzerinde porlar oluşturarak apoptoz mekanizmasının başlamasında görev alır. Munc13 ve syntaxin ise sitotoksik enzimlerin hücre dışına salınımında görevlidir. Hastaların çoğunda altta yatan genetik defekt bilinmemekte, görülen genetik defekt sıklığı nüfusa göre de-

ğişmektedir. Perforin ve Munc13 mutasyonları ailevi formun %30-40 kadarını oluşturmaktadır. Perforin, Munc13 ve Syntaxin 11 mutasyonları Türk hastaların %80'inde, Alman hastaların ise %30'unda tanımlanmıştır.

Fanconi Anemisi ilişkili protein 24 ("*Fanconi anemia associated protein 24*", FAAP24) defekti, *FAAP24* genindeki mutasyon sonucu meydana gelir. Hastalarda EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık görülür.

Lizinürik protein intoleransı, *SCL7A7* genindeki homozigot mutasyon sonucu gelişen nadir bir hastalıktır. Hastalarda kusma, diyare, büyümede gerilik, tekrarlayan koma atakları, hepatosplenomegali, osteoporoz, akciğer tutulumu, kanamaya yatkınlık, alveolar proteinozis ve böbrek tutulumu görülebilmektedir.

2. Hipopigmentasyonla birlikte olan Familial Hemofagositik Lenfohistiyositoz

Hipopigmentasyonla giden HLH sendromları hücre-içi veziküler transporttan sorumlu olan protein eksikliklerinde gelişir. Bu nedenle melanin pigmentinin hücre içinde difüz dağılımı görülür ve sitotoksik T ve NK hücrelerinin sitotoksitesi etkilenir. Bu hastalıklar, Chediak-Higashi sendromu, Griselli sendromu tip 2 ve Hermansky-Pudlak sendromu tip 2 ve tip 10'dur.

3. Regülatuar T hücre eksiklikleri

IPEX (immün disregülasyon, poliendokrinopati, X-linked), timus kökenli regülatör T hücreler için gerekli olan temel bir transkripsiyon faktörünü kodlayan *FOXP3* genindeki hemozigot mutasyon sonucu oluşur. Treg hücre disfonksiyonu IPEX'te otoimmüniteye neden olan temel patojenik durumdur. Hastalık yaşamın ilk yılında başlar. Klinik triyadı enteropati (sulu ishal), endokrinopati (tip 1 diyabet) ve dermatit (egzematöz, eritematöz, ekfoliyatif ve psöriazis benzeri) olup genel olarak yaşamın ilk aylarında ortaya çıkar. Birçok hastada immün disregülasyona bağlı sitopeni, hepatit, nefropati, lenfadenopati, hepatosplenomegali, artrit, kronik akciğer hastalığı görülür. Laboratuvar değerlendirmesinde artmış IgE, eozinofili, sitopeni, otoantikorlar ve azalmış regülatör T hücre sayısı görülür. Hastaların çoğu metabolik dekompenzasyon,

ciddi malabsorpsiyon ve sepsis nedeniyle yaşamın ilk yıllarında kaybedilir. Erken hematopoietik kök hücre nakli tek küratif tedavi seçeneğidir.

CD25 eksikliği, IL2 reseptör kompleksindeki alfa alt birimini (CD25) kodlayan *IL2RA* genindeki OR mutasyon sonucu oluşan nadir bir hastalıktır. CD25 patolojik ve fizyolojik immün cevabı baskılayan regülatör T hücre yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilir, böylece self-tolerans ve immün homeostazın korunmasına katkıda bulunur. CD25 eksikliğinde klinik IPEX ile benzerdir. Hastalarda erken başlangıçlı ağır kronik ishal, tip 1 diyabet, egzema, hepatosplenomegali, lenfadenopati, otoantikör pozitifliği, lenfositik infiltrasyon görülür. CD4+ CD25+ hücre yokluğu ve bozulmuş regülatör T hücre fonksiyonu vardır. Treg hücre sayısı düşük veya normal olabilir. Erken hematopoietik kök hücre nakli tek küratif tedavi seçeneğidir.

CD122 eksikliği, *IL2RB* genindeki homozigot mutasyon sonucu oluşur. Hastalarda lenfoproliferasyon, lenfadenopati, hepatosplenomegali, otoimmün hemolitik anemi, dermatit, enteropati ve tekrarlayan viral enfeksiyonlar görülür.

LRBA (“*lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein*”) sinyal iletimi, hücre içi vezikül trafiği, transkripsiyonun düzenlenmesi, otofaji ve apoptozda rol oynayan önemli bir proteindir. LRBA sitotoksik T lenfosit proteinini 4’ü (CTLA4) sitoplazmadan hücre yüzeyine geri getirerek lizozomdaki yıkımını önler, yokluğu azalmış CTLA4 ekspresyonuna neden olur. Sonuç olarak Treg hücrelerde disregülasyon, efektör T hücrelerde ise artmış aktivasyon oluşur. Hastalarda bozulmuş B hücre fonksiyonu, hipogamaglobunemi, hatalı ya da artmış apoptozis ve azalmış otofaji vardır. LRBA defekti CTLA4 defekti ile benzer kliniğe sahiptir. Otoimmün sitopeni, kronik ishal, enteropati, solunum yolu enfeksiyonları, hepatosplenomegali, lenfoid olmayan organlarda lenfositik infiltrasyon klinikte en sık karşılaşılan durumlardır. Erken başlangıçlı inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda akılda bulundurulmalıdır. Tedavide IVIG ve antibiyotik profilaksisinin yanında kortikosteroid, sirolimus ve abatacept gibi immünsupresif ajanlar kullanılır. Ağır seyirli tedaviye dirençli vakalarda tam uyumlu donör varlığında hematopoietik kök hücre nakli düşünülebilir.

Sitotoksik T lenfosit antijeni (CTLA4) ve CD28, hem CD4+ hem de CD8+ T hücre tarafından eksprese edilen ve T hücre aktivasyonunda karşıt fonksiyonlara aracılık eden homolog reseptörlerdir. CD28’in CD80 ve CD86 ile

etkileşimi TCR sinyalleri ile birlikte T hücre kostimülasyonuna aracılık ederken, CTLA4'ün CD80 ve CD86 ile etkileşimi T hücre cevabını engellemekte görev alır. Bir başka deyişle CTLA4, regülatör T hücrelerde exprese edilen inhibitör bir reseptördür. Sonuç olarak Treg hücrelerde disregülasyon, efektör T hücrelerde ise artmış aktivasyon oluşur. CTLA4 defekti LRBA defekti ile benzer kliniğe sahiptir. Otoimmün sitopeni, kronik ishal, enteropati, lenfositik infiltrasyon, interstisyel akciğer hastalığı, tekrarlayan enfeksiyonlar klinikte karşılaşılan durumlardır. Laboratuvarında Treg fonksiyonu bozulmuş, T ve B hücre sayısı azalmıştır. Tedavide IVIG ve antibiyotik profilaksisinin yanında kortikosteroidler, sirolimus ve abatacept gibi immünsupresif ajanlar kullanılır. Abatacept, çözünür CTLA4 immünglobulin füzyon proteinidir ve Treg hücre fonksiyonunun korunmasında etkilidir.

DEF6 eksikliği, *DEF6* genindeki homozigot mutasyon sonucu oluşur. Hastalarda hafif düzeyde yardımcı ve sitotoksik T hücre lenfopenisi vardır, regülatör T hücre fonksiyonunda sorun vardır. Hastalarda enteropati, hepatosplenomegali, kardiyomiyopati ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülür.

STAT3 (“*signal transducer and activator of transcription 3*”), STAT ailesinin 7 üyesinden biridir. Hücresel çoğalma, hayatta kalma, farklılaşma, otoimmünite ve inflamasyonun düzenlenmesi gibi bir çok kritik süreçte düzenleyici olarak rol alır. *STAT3* genindeki fonksiyon kazandırıcı (“*gain of function*”, GOF) ve dominant fonksiyon kaybına yol açan (“*dominant negative*”) mutasyonların her ikisi de immün yetmezlik, otoimmünite ve maligniteye neden olmaktadır. Hiper IgE sendromu (Job sendromu); *STAT3* genindeki fonksiyon kaybına neden olan mutasyon sonucu oluşmakta iken fonksiyon kazandırıcı mutasyon son 10 yıl içinde tanımlanmıştır. Otozomal dominant kalıtılabildiği gibi *de novo* mutasyon da bildirilmiştir. Bulgular yaşamın ilk 5 yılında ortaya çıkmaktadır. Tanımlanan hastalarda değişen derecelerde azalmış lenfosit sayısı, azalmış Treg hücre sayısı ve yarısında hipogamaglobunemi gösterilmiştir. Hastalarda otoimmün sitopeni, lenfadenopati, hepatosplenomegali, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, interstisyel akciğer hastalığı, enteropati, otoimmün hepatit, tip 1 diyabet görülebilir. Otoimmünite ile birlikte lenfoproliferasyonu olan vakalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İmmün supresif tedavi çoğu hastada gerekmektedir ve tosilizumab (anti IL6) ve Jak inhibitörünün (ruxolitinib ve tofasitinib) birlikte kullanımı ile klinik iyileşme

bildirilmiştir. Literatürde beş hastaya hematopoietik kök hücre nakli yapıldığı ancak dört hastanın komplikasyonlar nedeni ile kaybedildiği, bir hastanın ise otoimmün hastalığında remisyona sağlandığı bildirilmiştir.

BACH2, T ve B lenfosit için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür. Hem T hem de B lenfosit farklılaşması ve olgunlaşmasının kritik bir düzenleyicisidir. BACH2 eksikliği, *BACH2* gen lokusundaki otozomal dominant mutasyon sonucu oluşan nadir görülen bir immün yetmezliktir. Hastalarda lenfositik kolit, sinopulmoner enfeksiyonlar ve splenomegali görülür. Laboratuvarında sitopeni, hipogamaglobulinemi, bozulmuş hafıza B hücre gelişimi ve ilerleyici T hücre lenfopenisi görülebilir.

FERMT1 eksikliği, fokal adezyon proteini olan fermitin ailesi homolog 1'i kodlayan *FERMT1* genindeki fonksiyon kaybı mutasyon sonucu oluşur. Hastalarda dermatoz, konjenital veziküller, cilt atrofisi, fotosensitivite görülür.

4. Otoimmünite (lenfoproliferasyonla birlikte olan/olmayan)

Otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis ektodermal distrofi ("*Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy*", APECED) nadir görülen OR geçişli bir hastalıktır. Hipoparatiroidizm, Addison hastalığı ve kronik mukokutanöz kandidiyazis hastalığın tipik triyadıdır. Hastanın *AIRE* ("*autoimmune regulator*") genindeki homozigot mutasyonlar sonucu gelişir. AIRE timik medüller hücrelerde eksprese olur ve timik medüller hücrelerde bulunan DNA'ya bağlanan proteini kodlar. Bu proteinin otoreaktif T hücrelerin eliminasyonunda rol oynayan çeşitli doku spesifik antijenlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir. AIRE'nin yokluğunda otoreaktif hücreler eliminasyondan kaçır ve dolaşıma çıkar. Klinikte genellikle yaşamın ilk üç yılında mukokutanöz kandidiyazis sonrasında hipoparatiroidizm ve hipoparatiroidizm gelişir, bundan yaklaşık 5 yıl sonra da Addison hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Alopesi, keratit, vitiligo, gastrit, otoimmün hepatit, tip 1 diyabet, hipogonadizm, hipotiroidizm hastalığın diğer bulgularıdır.

Hastalığın tedavisi ve izleminde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Mantar enfeksiyonları uygun zaman ve şekilde tedavi edilmeli, hastalar antifungal

profilaksi kullanmalı, endokrin problemlerin hayatı tehdit eden sonuçları olabileceği hasta ve hasta ailelerine bildirilmeli, tedaviye uyumun önemi anlatılmalıdır.

ITCH geni, E3 ubiquitin ligazı kodlar. Proteinlerin ubiquitinlenmesi hücre trafiği, fonksiyonu, proteozomal yıkım ve apoptozis için gereklidir. Bu nedenle *ITCH* genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan *ITCH* defekti immün sistem ile birlikte, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemini de etkiler. Hastalarda akciğer, karaciğer ve bağırsaklarda otoimmün inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tip 1 diyabet, enteropati, organomegali, büyüme ve gelişme geriliği, dismorfik özellikler görülür.

Tripeptil-peptidaz 2 (TPP2), özellikle stres altındaki hücrenin proliferasyonu ve hayatta kalması için önemli hücresel bir proteazdır. TPP2 defekti, *TPP2* genindeki bialelik mutasyon sonucu oluşur. Hastalarda lenfoproliferasyon, enfeksiyonlara yatkınlık ve ağır otoimmün sitopeni görülür. Laboratuvar incelemesinde hipergamaglobunemi ile birlikte azalmış T ve B hücre sayısı görülmektedir.

JAK1 (*Janus kinaz 1*), protein tirozin kinaz ailesinin üyesi olan bir membran proteinini kodlar. Kodlanan kinaz STAT proteinlerini fosforile eder. Fosforile olan STAT proteinleri çekirdeğe gider ve immün cevapta rol oynayan genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Ayrıca IFN α/β ve IFN γ sinyal iletiminde rol oynar. *JAK1* genindeki fonksiyon kazandırıcı mutasyon sonucu hastalarda eozinofili, eozinofilik enterit, tiroid hastalığı, büyüme geriliği ve viral enfeksiyonlar görülür.

Prolidaz defekti, *PEPD* genindeki OR mutasyon sonucu oluşan nadir bir hastalıktır. Prolidaz, kolajen yıkımının bir parçası olarak prolin ve hidroksiprolin kalıntıları içeren iminopeptitleri ayıran bir metalo-enzimdir. Aminoasitler daha sonra kolajen oluşturmak üzere geri dönüştürülür. Prolidaz defektin, dolaşımdaki prolin ve hidroksiprolin içeren iminopeptitlerin seviyesinde yükselmeye neden olur. Bu da artan idrar atılımı, prolin eksikliği ve kolajen sentezinde bozulma ile sonuçlanır. Hastalarda yara iyileşmesinde bozulma, kronik deri ülserleri, egzema, enfeksiyonlar, SLE, hiper IgE sendromu, kronik akciğer hastalığı görülür. Laboratuvarda anemi, trombositopeni, hipergamaglobunemi ve kompleman seviyesinde düşüş görülür.

5. Kolit ile birlikte immün disregölasyon

IL10, immün homeostazın korunması ve aşırı inflamasyonun önlenmesinde önemli bir role sahiptir. IL10 reseptörü sırasıyla *IL10R1* ve *IL10R2* genleri üzerine kodlanmış iki adet IL10R α ve iki adet IL10R β biriminden oluşan bir heterodimerdir. Aktif hale gelen IL-0 reseptör kompleksi, STAT3 ile JAK1 ve tirozinkinazı fosforile eder. Fosfo-STAT3 homodimerleri, IL10'a duyarlı anti-inflamatuar yanıtı aktive etmekten sorumludur, bu da IL6 ve TLR4 yoluyla etki eden proinflatuar yolların baskılanmasına neden olur. IL10'un anti-inflatuvar etkisi özellikle mikrobiyota ve yabancı gıda antijenleriyle immüno-lojik uyarana maruz kalan bağırsakta önemlidir. IL10 ve IL10 reseptörünü kodlayan genlerdeki bialelik mutasyonlar süt çocukluğu döneminde başlayan erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığına neden olur. Kolit ağır ve tedaviye dirençlidir. Ek olarak hastalarda perianal hastalık, folikülit, artrit ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları görülür. IL10 reseptör mutasyonu olan hastalarda lenfoma da bildirilmiştir. IL10 eksikliğinde, fonksiyonel IL10 sekresyonu yokken; IL10R α ve IL10R β eksikliğinde lökositler IL10'a yanıt-sızdır. Hastalarda B ve T hücre sayıları ve immünglobulinler genellikle normaldir. Tek küratif tedavi seçeneği hematopoietik kök hücre naklidir.

Aktive T hücrelerin nükleer faktörü ("*nuclear faktor of activated T cells*", NFAT5) osmotik strese aktive olup çekirdeğe yerleşerek hücre döngüsü ve inflamasyonda sorumlu genlerin düzenlenmesinde görev alan bir DNA-bağ-layıcı proteindir. Azalmış NFAT5 fonksiyonuna sahip T hücrelerde proliferasyon ve sağkalımın bozulduğu, lenfoid dokuların kana kıyasla hiperosmolar olduğu gösterilmiştir. Bu da lenfositlerin NFAT5 ve ilgili yolların indüksiyonu ile osmotik strese uyum sağlama yeteneklerinin bağışıklık yanıtlarında önemli olabileceğini düşündürmektedir. NFAT5 haployetmezliği otozomal dominant kalıtılan nadir görülen bir hastalık olup hastalarda inflamatuvar bağırsak hasta-lığı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları bildirilmiştir.

Transforming growth factor (TGF) β 1; embriyogenezis, gelişim ve doku ho-meostazını düzenleyen TGF ailesinin protipik üyesidir. *TGFB1* genindeki bialelik fonksiyon kaybı mutasyon mutasyon sonucu hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı, mikrosefali, epilepsi, ensefalopati ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülür.

Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 (RIPK1) hücre ölümünün kritik bir düzenleyicisidir. *RIPK1* genindeki mutasyonlar azalmış NF-KB aktivitesi, hasarlı T ve B hücre farklılaşması, inflamazom aktivitesinde artış ve bağırsak epitel hücrelerinde TNFR1 aracılı hücre ölümü yanıtının bozulması ile ilişkilidir. Hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ilerleyici poliartrit görülür.

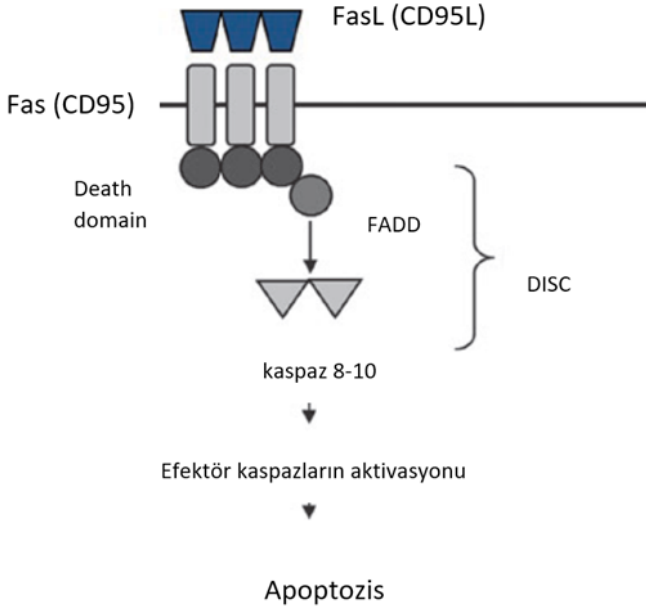
6. Otoimmün lenfoproliferatif Sendrom (ALPS, Canale-Smith sendromu)

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, apoptoz mekanizmalarında rol oynayan çeşitli moleküllerdeki hasar sonucu lenfosit homeostazının bozulması sonucu gelişen, kronik malign olmayan lenfoproliferasyon, otoimmünite, artmış lenfoid malignite insidansı ile karakterize bir hastalıktır.

Apoptoz, immün homeostazın sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Apoptoz mekanizmaları ekstrinsik yol (ölüm reseptörü aracılı) ve intrinsik yol (mitokondri ilişkili) olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki yol da hücre dışından alınan apoptotik sinyallerle aktive olur ve başlayan hücre içi kimyasal olaylar hücrenin apoptozisi ile neticelenir. Yüksek dozda antijen ekstrinsik yolu uyarak immün cevabı sınırlandırır ve immünotoksiteyi önler. Antijenlerin ortamdaki uzaklaşması ile sitokin üretimi azalır ve intrinsik yol ile apoptoz devam eder.

En iyi bilinen apoptoz mekanizması Fas-FasL (Fas-Ligand) aracılıklı yoldur (*Şekil 1*). Bu yol lenfosit apoptozu için kritik öneme sahiptir.

T hücre aktivasyonu ile hücre membranında Fas ekspresyonu artar. Fas sitotoksik ve yardımcı T hücrenin yüzeyinde bulunan tip 2 membran proteini olan FasL'nin bağlanması ile aktive olur. T lenfositin IL2 ve diğer antijenlerle uyarılması sonucu Fas-FasL'nin aktivitesi artar. Fas-FasL bağlanması ile üç Fas molekülü bir araya gelir. Fas reseptör proteininin sitoplazmadaki ölüm kısmı ("*death domain*") ile FAS ilişkili hücre içinde sitoplazmadaki adaptör ölüm kısmı ("*Fas associated death domain*", FADD) birleşir. Bu komplekse prokaspaz 8-10 bağlanır. Neticede ölüm-uyarıcı sinyal kompleksi ("*death-inducing signaling complex*", DISC) oluşur. Bu kompleksin yolağı aktive etmesi ile Prokaspaz 8-10 aktive olur, hücre iskeleti ve DNA'nın parçalanması gerçekleşir.



Şekil I. Ektrinsik apopitoz yolağı (26 numaralı kaynaktan alınmıştır).

FasL: Fas ligand, FADD: Fas associated death domain (fas ilişkili ölüm kısmı), DISC: death inducing signaling complex (ölüm indükleyici sinyal kompleksi)

Apoptozun diğer yolu olan intrinsik apoptozda görev alan en önemli moleküller Bcl-2 protein ailesidir. Bu ailenin bazı üyeleri apoptozu uyarıcı (pro-apoptotik) bazıları ise apoptozu engelleyici (anti-apoptotik) olarak görev yapar. Apoptozu ait sinyallerin alınması sonucu pro-apoptotik olan Bim, Bad ve Bid, antiapoptotik ve mitokondri membran bütünlüğünü sağlayan Bcl-2 ve Bcl-X'i inhibe eder, mitokondri membranında kanal oluşturan Bax ve Bak'ı ise aktive eder. Mitokondri membran bütünlüğü bozularak kanallar açılır, mitokondride bulunan sitokrom c molekülleri sitoplazmaya geçer. Apoptozu aktive edici faktör 1 ("*apoptosis activating factor-1*", Apaf-1) ve sitokrom c, prokaspaz 9 kompleksini oluşturur. Bu yapının oluşması ile kaspaz 9 aktifleşir ve hücre ölümü gerçekleşir.

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, sebebi bilinmeyen lenfadenopati, hepatosplenomegali, otoimmün sitopeni, CD4 ve CD8 negatif T hücre (çift negatif T hücre) sayısında artış, lenfoma riskinde artış ile karakterize nadir bir

hastalıktır. İlk kez 1967’de Virginia Canale ve Carl Henry Smith tarafından lenfadenopati, splenomegali ve otoimmün sitopenisi olan beş hastada tanımlanmıştır. Canale Smith sendromu olarak da isimlendirilmektedir. ALPS 1990’ların başında karakterize edilmiş ve son 20 yılda 500’den fazla hasta tanımlanmıştır. Hastalık erken çocukluk döneminde bulgu vermesine rağmen, erişkin yaşta bulgu veren ve tanı alan vaka sayısı her geçen gün artmaktadır. Hastalık her iki cinsiyette gözlenmekte olup erkeklerde sıklığı daha fazladır.

Lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali ile birlikte lenfoproliferasyon hastalığın en sık klinik bulgusudur. Hastaların %80’den fazlasında altı aydan uzun süre devam eden ve etiolojisinde neoplastik ya da malign süreçlerin yer almadığı lenfadenopati mevcuttur. Lenf nodu sert, ağrılı ve hareketlidir; süpüratif değildir. Masif splenomegali %85’e varan oranda görülmektedir. Çocukluk çağı boyunca lenfadenopati ve splenomegalide artış görülürken adolesan ve erişkin dönemde belirgin küçülme gerçekleşir.

Otoimmünite en sık görülen ikinci klinik bulgudur. Hastaların %70’den fazlasını etkiler. Coombs (+) otoimmün hemolitik anemi ve immün aracılı trombositopeni (İTP) sık görülen otoimmün bulgulardır. Daha az sıklıkla glomerülo-nefrit, otoimmün hepatit, gastrit, artrit, primer biliyer siroz, optik nörit, üveit, ürtikeryal döküntü, immün aracılı pulmoner fibrozis, sistemik lupus eritematozus (SLE) görülmektedir. ALPS tanılı hastalarda sitopeni otoimmüniteye bağlı olabileceği gibi hipersplenizme de bağlı olabilir. Otoimmün sitopenide farklı olarak sitopeni daha ağır, retikülositoz daha belirgindir.

ALPS tanılı hastalarda ikincil malignite riski %10-20 daha yüksektir, *FAS* mutasyonu olan hastalarda ise daha da sıktır. Artan kanser riski genetik olarak aynı mutasyonu taşımasına rağmen klinik olarak etkilenmemiş (ALPS gelişmemiş) aile bireylerinde mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 223 hasta içeren 39 aile incelendiğinde Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma gelişme riskinin tahmini riskten sırasıyla 51 ve 14 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada lenfomanın ALPS semptomlarının başlamasından 15-48 yıl sonra ortaya çıktığı, Hodgkin lenfoma için bu süre ortalama 11 yıl iken, non-Hodgkin lenfoma için 21 yıl olduğu gösterilmiştir. Lenfoid malignitelerin yanı sıra tiroid, hepatoselüler, meme, kolon ve akciğer kanseri sıklığında da artış vardır.

ALPS tanılı hastalarda periferik kanda ve lenfoid dokuda TCR $\alpha\beta$ + /CD4- /CD8- (çift negatif) T hücrelerin artışı hastalığın en önemli laboratuvar bul-

gusudur. Ancak bazı hastalarda normal olabilir. SLE ve İTP gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda da Çift negatif T hücre sayısı yükselebilir, ancak %5'i geçmez. Çift negatif T hücrelerinin kökeninin kesin olmamakla birlikte CD8+ T hücre ya da timus kökenli regülatör T hücre olduğu düşünülmektedir.

Önceleri apoptotik yoldaki anormalliğin gösterilmesinin ALPS tanısı için altın standart olduğu düşünülmekteydi (Apoptotik analiz Fas aktivasyonundan sonra apoptoza giren lenfosit yüzdesi ölçülerek yapılmaktadır. Kontrol ile karşılaştırıldığında %50'den az hücre ölümü olması anormal olarak kabul edilmektedir). Ancak bu test dikkat gerektiren, pahalı ve az sayıda laboratuvarda uygulanabilen bir testtir. Dahası, somatik *FAS* mutasyonu ve germline *FASLG* mutasyonu olan hastalarda Fas ilişkili apoptoz normaldir. Bu nedenlerle bu yöntem ALPS tanısında artık kullanılmamakta, *FAS*, *FASLG* ve *CASP10* mutasyonu olan hastaların tanısında yardımcı olmaktadır.

Coombs (+) hemolitik anemi ve immün aracılı trombositopeni en sık karşılaşılan laboratuvar bulgularıdır. Otoimmün nötropeni çok daha az görülmektedir. Anti-trombosit antikorları, anti-nötrofil antikorları, romatoid faktör, anti-nükleer antikor (ANA), anti-fosfolipid antikorları gibi otoantikorlar hastaların %90'dan fazlasında mevcuttur. IL10, IL8, çözülebilir FAS ligand ve vitamin B12 yüksekliği *FAS* mutasyonu olan hastalarda sıktır, hatta yüksek çift negatif T hücre sayısı ile birlikte bu yükseklik %85-97'ye varan oranlarda *FAS* geninde mutasyon olduğunu gösterir. Hipergamaglobulinemi, ALPS tanılı hastalarda sık görülen bir başka laboratuvar bulgusu olmakla birlikte hastaların %10'undan daha azında hipogamaglobulinemi ve enfeksiyona yatkınlık vardır.

ALPS'nin histopatolojik bulgularına bakıldığında; lenf nodu patolojik incelemelerinde parakortikal bölgede, primer ve sekonder folliküllerde ve germinal merkezde hiperplazi, proliferen olan çift negatif T hücrelerin infiltrasyonu görülür. Dalakta ise T ve B hücre zonlarının tutulduğu, beyaz pulpayı etkileyen lenfoid hiperplazi, otoimmün sitopeni varlığında ise ek olarak kırmızı pulpada genişleme görülür. Ek olarak TCR veya BCR gen rearanjmanının değerlendirilmesi T veya B hücrede monoklonal bir popülasyon göstermez.

Hastalığın tanı kriterleri Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından 2009 yılında yeniden düzenlenmiştir. Buna göre:

- **Kesin tanı:** Gerekli kriterler + bir primer yardımcı kriter
- **Muhtemel tanı:** Gerekli kriterler + bir sekonder yardımcı kriter ile konulmaktadır.

Gerekli kriterler;

- Kronik (>6 ay), enfeksiyöz ve malign olmayan lenfadenopati ve/veya splenomegali
- Normal veya artmış lenfosit sayısı ile birlikte, CD3+ TCR $\alpha\beta$ /CD4-/CD8- çift negatif T hücre sayısında artış (total lenfosit sayısının >%1,5 ve CD3+ lenfosit sayısının > %2,5)

Yardımcı kriterler;

a) Primer yardımcı kriterler

- Lenfosit apoptoz defekti
- Fas, FasL, Kaspaz10'da somatik veya germline mutasyonlar

b) Sekonder yardımcı kriterler

- Plazma FasL seviyesinde artış (>200 pg/ml) veya IL10 seviyesinde artış (>20 pg/ml) veya serum B12 seviyesinde artış (>1500 ng/ml) veya plazma IL18 seviyesinde artış
- Tipik immünohistopatolojik bulgular
- Otoimmün sitopeni ve serum IgG seviyesinde artış
- Pozitif aile hikayesi (lenfoproliferasyon ve/veya otoimmünite)

FAS geni (*TNFRSF6*) 10. kromozomda (10q24.1) bulunur. *FAS* geninde heterozigot veya homozigot mutasyon olan hastalar ALPS-FAS olarak adlandırılmaktadır. ALPS-FAS'ın homozigot formu daha ağır seyirli olup doğumdan itibaren ağır sitopeni ve lenfomalar bildirilmiştir. Heterozigot formu ise en sık görülen tipidir. *Fas ligand* mutasyonları ALPS-FASLG olarak sınıflandırılmaktadır, *TNFSF6* genindeki nokta mutasyonlar sonucu geliştiği gösterilmiştir. Çözünür FasL'nin yükselmemiş olması bu hastalarda tanıda yardımcıdır. *Kaspaz10* ve *Kaspaz8* mutasyonları ise ALPS-CASP10 ve ALPS-CASP8 olarak sınıflandırılmaktadır. ALPS-CASP10 otozomal dominant geçişli iken

ALPS-CASP8 otozomal resesif kalıtım gösterir. FADD defekti ise *FADD* genindeki otozomal resesif mutasyon sonucu oluşur. Hastalarda hiposplenizm, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, ensefalopati ve karaciğer işlev bozukluğu mevcuttur. Genetik tanısı bilinmeyen ALPS tanılı hastalar ise ALPS-U (“*undetermined*”) olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda Fas sinyal yolağında bir mutasyon saptanmamış ancak hasta klinik, histolojik ve immün fenotipik olarak ise ALPS-FAS’dan ayırt edilememiştir.

ALPS tanılı hastalarda tedavi, lenfadenopati, otoimmün hastalık, lenfoma ve diğer hastalıkların eş zamanlı yönetimine dayanır. Otoimmün sitopenilerin tedavisi, ALPS ile birlikte olmayan immün nedenli sitopenilerin tedavisine benzer şekildedir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile birlikte intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi otoimmün hemolitik anemisi olan hastalarda yararlıdır. Kortikosteroid tedavisi 5-30 mg/kg/gün metilprednizolonun intravenöz verilmesini takiben düşük dozda (1-2 mg/kg/gün) oral olarak verilmesi şeklindedir. IVIG tedavisi 1-2 g/gün olarak verilir. Kronik nötropeni olan hastalarda enfeksiyon sırasında haftada üç kez düşük doz (1-2 mcg/kg) granülosit koloni stimüle edici faktör kullanılır. Rituksimab (anti-CD20) refrakter otoimmün sitopenisi olan hastalarda uygulanmış ve tedaviye tam cevap alınmıştır. Ancak ALPS tanılı hastaların %5-10’unda yaygın değişken immün yetmezlik gelişmesi, rituksimab alan hastalarda bu oranın artması ve rituksimabın etkisinin geçici olup sitopeninin tekrar etmesi nedeniyle rituksimab tedavisi önerilmemektedir. Kronik refrakter sitopenisi olan hastalarda kullanılan bir başka ilaç mikofenolat mofetildir (MMF). MMF, T ve B hücre gelişimi için gerekli olan pürin (guanin) biyosentezi sürecinde inozin monofosfat dehidrogenazı geri dönüşümlü olarak inhibe ederek etki eder. MMF, kortikosteroid gibi immün baskılayıcı ilaçların dozunun azaltılmasında ve kesilmesinde yardımcı olurken lenfoproliferasyonu tedavi etmekte etkisizdir. Rapamisin otoimmün hastalıkla birlikte lenfoproliferasyonu durduran önemli bir ilaçtır. Bir mTOR inhibitörü olan sirolimus Treg hücrelerinde artışa ve lenfosit apoptozuna neden olur. Tedaviye direçli otoimmün bulguları olan çocuklarda, otoimmün bulguların yanısıra lenfadenopati ve splenomegalinin de gerilemesine yardımcı olmaktadır.

Eskiden hastaların büyük bir kısmına hipersplenizm, refrakter sitopeni gibi nedenlerle splenektomi uygulanmaktaydı. Ancak günümüzde splenektomi sonrası pnömokok gibi ajanlarla artmış sepsis riski olması, hastaların %50’sinde sitopeninin tekrar etmesi, antibiyotik profilaksisi ve aşılama gerekmesi nede-

niyle tedaviye direçli, hayatı tehdit edici sitopeni gelişmedikçe splenektomi tercih edilmemektedir.

Hastalar lenfoma ve diğer malignitelere yatkınlık nedeniyle ile düzenli takip edilmelidir. ALPS için tek küratif tedavi hematopoietik kök hücre naklidir. Ancak kök hücre naklinin özellikle HLA uygun olmayan ya da akraba dışı vericiden yapıldığı durumlardaki mortalite ve morbiditesi göz önüne alındığında ve hedeflenmiş tedavilerdeki gelişmeler değerlendirildiğinde; ciddi sitopenisi olan, kliniği ağır ve homozigot *Fas* mutasyonu olan hastalarda düşünülmesi gerekir.

7. EBV Duyarlılığı ve Lenfoproliferatif Durumlar

Ebstein-Barr Virus (EBV), insanların %90'dan fazlasını enfekte ettiği bilinen, genellikle semptoma neden olmayan, ancak özellikle immün yetmezliği olan bireylerde maligniteye neden olabilen *Herpesviridae* ailesinden onkojenik bir virüstür.

EBV'nin primer enfeksiyonu orofarinkste gelişir. EBV virionları bölgedeki epitel hücrelerini ve B lenfositleri enfekte eder. Primer enfeksiyon boyunca EBV, latent-enfekte B lenfoblastların yayılımı ve aktivasyonunu tetikler. Çoğalan B hücreler EBV latent gelişim-dönüşüm ("*growth-transforming*") genlerini eksprese eder, eliminasyonu ise spesifik CD8⁺ T hücreler tarafından sağlanır. EBV ile enfekte bazı B hücreler ise immün cevaptan kaçır ve bellek fenotipi edinerek immün sistem için görünmez olur. EBV içeren hücrelerin daha sonraki reaktivasyonları yeni B hücrelerin enfekte olmasına ve yayılımına neden olur. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde EBV'nin yeniden aktivasyonu ve enfekte B hücrelerdeki latent "*growth-transforming*" genlerinin ekspresyonu sonucu oluşan EBV viremisinin sürekliliği HLH, lenfoproliferatif hastalık ve lenfomaya neden olur.

Son 20 yılda EBV'ye yatkınlıkla giden ve EBV ilişkili hastalığın görüldüğü kombine immün yetmezlikler tanımlanmıştır. Bu genetik kusurlar, *RASGRP1*, *CD70*, *CTPS1*, *RLTPR*, *MAGT1*, *PRKCD*, *SH2DIA*, *XIAP*, *CD27* ve *TNFSF9*'deki mutasyonları içerir.

RASGRP1 defekti *RASGRP1* bölgesindeki bilalelik mutasyon sonucu oluşur. *RASGRP1*, T ve NK hücrelerde eksprese edilen diaçilgliserol ile düzenlenen guanidine "*exchange*" faktörü kodlar. Bu faktör, küçük G protein RAS'ın akti-

vasyonunda ve MAP kinaz yolunun baskılanmasında görev alır. Sonuç olarak T hücrelerde hasarlı ERK/MAPK aktivasyonu ve mitojen ile antijenlere azalmış proliferasyon cevabı gelişir. NK hücrelerde de hücre sitotoksitesi azalmıştır. Klinikte tekrarlayan enfeksiyonlar, EBV ilişkili lenfoma, otoimmünite ve otoimmün lenfoproliferatif sendrom ile karşımıza çıkar.

Dolaşımdaki B hücrelerin çok az bir kısmında CD70 eksprese edilir fakat bu ekspresyon primer enfeksiyon sürecinde aktif B hücreler ve enfekte B hücrelerde artar. EBV ile enfekte B hücrelerdeki CD70 ekspresyonu EBV-spesifik sitotoksik T hücrelerin yayılımını tetikler. CD70 yokluğunda oluşan immün hasar tekrarlayan B hücre lenfoproliferasyonu ve B hücreli lenfomaya neden olur. Hastalarda disgamaglobulinemi vardır. CD70 defektinin kliniği CD27 defekti ile benzerdir.

CTPS1 defekti otozomal resesif geçişli *CTPS1* genindeki mutasyona bağlı oluşan bir immün yetmezliktir. *CTPS1*, hücrelerdeki sınırlayıcı nükleotit olan CTP nükleotidinin de novo sentezinin önemli bir enzimi olan CTP sentetaz ve CTP sentaz 1'i kodlar. CTP nükleik asit metabolizmasında kritik habercidir. Normal dokuda CTPS aktivitesi düşüktür, ancak kanser hücreleri gibi proliferasyonun yüksek olduğu hücrelerde artar. CTPS1'in T hücrelerdeki aktivitesi de düşüktür, ancak aktivite TCR uyarımına cevapta artar. CTPS1 defekti olan hastalarda T hücrelerin TCR ilişkili cevabında bozulma görülür. Tanımlanan hastalarda EBV'nin yanında CMV, VZV, HHV-6 gibi viral enfeksiyonlar, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve lenfoma tanımlanmıştır.

CD137, tümör nekrozis faktör süper ailesinin bir üyesidir ve immün homeostazda görev alır. CD137 defekti, *TNFRSF9* genindeki homozigot mutasyon sonucu gelişir. Hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, EBV ilişkili lenfoproliferasyon ve B hücreli lenfoma bildirilmiştir.

RLTPR olarak da bilinen CARMIL2, hücre iskeletinin organizasyonunda ve hücre göçünde rol alan, aynı zamanda T hücrelerinin CD28 ko-sinyalizasyonunda rol oynayan bir proteindir. CARMIL2'deki bialelik fonksiyon kaybı mutasyonları sonucu T hücrelerde CD28 ilişkili yolak ve B hücrelerde BCR aracılı yolak etkilenmektedir. Hastalarda tekrarlayan bakteriyel, fungal ve mikobakteriyel enfeksiyonlar, siğiller, molluscum, EBV ilişkili maligniteler görülmektedir.

XMEN (X'e bağlı immün yetmezlik, magnezyum defekti, EBV enfeksiyonu ve neoplazi sendromu) hastalığı olarak da bilinen MAGT1 defekti *MA-*

GTI'deki hemizigot mutasyon sonucu meydana gelir. *MAGT1*, serbest hücre içi magnezyum (Mg) havuzlarının bakımında yer alan ve her yerde eksprese edilen bir transmembran protein olan Mg taşıyıcıyı kodlar. Aynı zamanda *MAGT1* N-oligosakkaril transferaz kompleksiyle ilişkilidir ve protein N-glikozilasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. *MAGT1* defektinde T hücre aracılı immün cevapta sorun gelişir. Hastalarda EBV enfeksiyonu, lenfoma, viral enfeksiyonlar, solunum ve sindirim sistemi enfeksiyonları görülür.

PRKCD genindeki homozigot *missense* mutasyon lenfosit apoptozu, proliferasyonu ve sağkalımını düzenleyen protein kinaz C-deltanın aktivitesi ve ekspresyonunda azalmaya neden olur. B hücre negatif seleksiyonu hasar görür. Hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik EBV enfeksiyonu, SLE ve SLE benzeri otoimmünite (nefrotik sendrom, anti-fosfolipid antikor sendromu) görülür.

SH2DIA eksikliği diğer bir deyişle X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP), sitoplazmik adaptör proteinlerden biri olan lenfosit aktivasyonu için gerekli sinyal iletim molekülü olan SAP'yi ("*signalling lymphocyte activation molecule [SLAM] associated protein*") kodlayan *SH2DIA* genindeki mutasyon sonucu oluşur. Sinyal iletim molekülü SAP'nin eksik olduğu CD8+ T hücreler spesifik olarak B hücrelere cevap veremezken diğer antijen sunan hücrelerde sunulan olan viral antijenlere etkin cevap verebilir. Sitotoksitedeki bu defekt lenfomaya yatkınlık ve HLH gelişimine neden olur. CD4+ T hücrelerin B hücrelere yardım edememesi sonucu disgamaglobulinemi görülür. NK hücre ve sitotoksik T hücre aktivitesinde bozulma vardır. Prognozu kötüdür, kesin tedavisi kemik iliği transplantasyonudur.

XIAP defekti (X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom tip 2) XIAP'ı (X'e bağlı apoptoz inhibitörü) kodlayan *XIAP* genindeki hemizigot mutasyon sonucu oluşur. XIAP programlı hücre ölümünün güçlü bir inhibitörüdür ve NOD benzeri patern tanıma reseptörlerinin ("*nod-like receptor*", NLR) NOD1 ile 2'nin fonksiyonu ve NLRP3'ün aktivitesinin düzenlenmesi için de gereklidir. Hastalarda artmış T hücre apoptozu ve hipogamaglobulinemi vardır. Klinikte EBV'ye yatkınlık, buna bağlı HLH, kronik splenomegali, kolite yatkınlık, inflamatuvar barsak hastalığı görülür.

CD27 defekti TNFRSF7 olarak da bilinen TNF süper ailesine ait bir protein olan CD27'deki mutasyonlar sonucu oluşur. CD27; TNF süper ailesi ligandlarının bir üyesi olan CD70'e bağlanan, T hücre aktivasyonunda ko-stimulas-

yonda görev alan bir moleküldür. Dinlenme halindeki T hücrelerde ve hafıza B hücrelerine karşılık gelen küçük bir B hücre grubunda eksprese edilir. Hastalarda EBV ilişkili hemofagositoz, lenfoproliferasyon, maligniteye yatkınlık ve hipogamaglobulinemi görülür.

İmmün disregülasyon ile seyreden hastalıkların temel özellikleri *Şekil IIa*, *Şekil IIb* ve *Tablo III*'te verilmiştir.

İmmün Disregülasyonla Giden Hastalıklar a) HLH ve EBV'ye yatkınlık			
Hemofagositik Lenfohistiositoz (HLH)		EBV'ye Yatkınlık	
Hipopigmentasyon: Parsiyel albinizm, NK ve sitotoksik T hücre aktivitesinde azalma (sitotoksikite ve/veya degranülasyon). B ve T hücre normal	Ailesel HLH sendromları Ateş, HSM, sitopeni, normal B hücre. Artmış T hücre aktivitesi. NK ve sitotoksik T hücre aktivitesi azalmış/yok (sitotoksikite ve/veya degranülasyon). Perforin defekti (FHL2) PRF1 UNC13D/Munc13-4 defekti (FHL3) UNC13D Syntaksin 11 defekti (FHL4) STX11 STXB2 / Munc18-2 defekti (FHL5) STXB2, enteropati	RASGRP1 defekti RASGRP1 Tekrarlayan pnömoni, herpes virüs enfeksiyonları, EBV ilişkili lenfoma, azalmış NK hücre fonksiyonu, yüksek IgA. B ve T hücre: Azalmış aktivasyon, proliferasyon, hareketlilik. CD70 defekti CD70 (TNFSF7) Hodgkin lenfoma, bazı hastalarda otoimmünite. Azalmış IgM, IgG, IgA (%75) ve azalmış antijen spesifik antikor cevabı (%50). B hücre: azalmış antikor ve hafıza cevabı. T hücre: azalmış Treg, zayıf aktivasyon ve fonksiyon	EBV ilişkili HLH XL, XLP1 SH2DIA EBV tarafından başlatılan klinik ve immünojik özellikler: lenfoproliferasyon, aplastik anemi, lenfoma Hipogamaglobulinemi, invariant NK hücre yokluğu. Hasarlı NK hücre ve sitotoksik T hücre aktivitesi. Azalmış memory B hücre. SAP defekti (FCM)
Chediak Higashi Sendromu LYST Tekrarlayan enfeksiyon, ateş, HSM, kanamaya yatkınlık, ilerleyici nörolojik disfonksiyon. Dev lizozom (WBC), nötropeni, sitopeni, spesifik saç şaftı anomalisi. Artmış T hücre aktivitesi	Griscelli Sendromu tip 2 RAB27A Ateş, HSM, sitopeni; spesifik saç şaftı anomalisi	CTPS1 defekti CTPS1 Tekrarlayan/kronik bakteriyel ve viral enfeksiyon (EBV, VZV), EBV lenfoproliferasyon, B hücreli non-Hodgkin lenfoma. T hücre: antijene karşı zayıf proliferasyon	XL, XLP2 XIAP Splenomegali, lenfoproliferasyon, kolit, IBD, hepatit
Hermansky Pudlak Sendromu, tip 2 AP3B1 Tekrarlayan enfeksiyonlar, pulmoner fibrozis, kanamaya yatkınlık, nötropeni, spesifik saç şaftı anomalisi	FAAP2 defekti FAAP24 EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık, otolog EBV- transformed B hücre öldürmede başarısızlık, Normal NK hücre fonksiyonu	CD137 defekti TNFRSF9 EBV lenfoproliferasyon, B hücreli lenfoma, kronik aktif EBV enfeksiyonu. Düşük IgA ve IgG, antijene zayıf yanıt, azalmış T hücre proliferasyonu	Hipogamaglobulinemi, azalmış invariant NK hücreleri. T hücrelerin CD95'e karşı apoptoza artmış duyarlılığı ve artan aktivasyonla indüklenen hücre ölümü (AICD). Normal NK ve Tc hücrelerin sitotoksik aktivitesi. XIAP def (FCM)
Hermansky Pudlak Sendromu, tip 10 AP3D1 Okülükutanöz albinizm, ağır nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, nöbet, saç dökülmesi ve nörogelişimsel gecikme	SCL7A7 defekti SCL7A7 Lizünirik protein intoleransı, kanamaya yatkınlık, alveolar proteinozis hiperinflatuar makrofaj cevabı. Normal T ve NK hücre fonksiyonu	RLTPR (CARMIL2) defekti RLTPR Tekrarlayan bakteriyel, fungal ve mikobakteriyel enfeksiyon, viral şigiller, molluscum ve EBV lenfoproliferatif ve diğer maligniteler, atopi. Ig normal veya azalmış, azalmış T bağımlı antikor cevabı. Normal B hücre. T hücre: azalmış Treg, yüksek CD4, azalmış fonksiyon.	OR, CD27 defekti CD27 (TNFRSF7) EBV enfeksiyonu tarafından başlatılan özellikler, aplastik anemi Azalmış invariant NKT hücreleri, lenfoma, azalmış Ig
	XL magnezium EBV ve neoplazi (XMEN) MAGT1 XL EBV enfeksiyonu, lenfoma, viral enfeksiyonlar, respiratuvar ve gastrointestinal enfeksiyonlar. Glukolizasyon hastalıkları. Bazı hastalar nörolojik bulgularla başvurabilir. Düşük CD4. Düşük recent timic emigrant hücreler, CD3'e azalmış proliferasyon. artmış B ve DNT hücreler.	PRKCD defekti PRKCD Tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik EBV enfeksiyonu, lenfoproliferasyon, SLE benzeri otoimmünite (nefrotik ve antifosfolipid sendromu). Azalmış IgG. Azalmış memory B hücreleri. Artmış CD5 B hücre.	

Şekil IIa. HLH ve EBV'ye yatkınlık olan immün disregülasyonla giden hastalıklar (9 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

İmmün Disregülasyonla Giden Hastalıklar b) Otoimmünitenin Eşlik Ettiği Sendromlar ve Diğerleri			
Otoimmünitenin Eşlik Ettiği Sendromlar			Kolitin Eşlik Ettiği İmmün Disregülasyon: İBH
TCR αβ+/CD4-/CD8- (Double Negatif) T hücre sayısında artış var mı?			
Evet	Hayır: Regülatör T hücre defekti?		
	Hayır	Evet	
ALPS Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom Kronik adenopati, splenomegali, bozulmuş lenfosit apoptozu	Kandidiyazis ve ektodermal distrofi ile birlikte otoimmün poliendokrinopati: APECED (APS-1) AIRE OD/OR Hipoparatiroidi hipotiroidi, adrenal yetmezlik, diyabet, gonadal disfonksiyon ve diğer endokrin anomaller, kronik mukokutanöz kandidiyazis, dental enamel hipoplazisi, alopası, enteropati, pernisiyöz anemi	IPEX, immün disregülasyon, poliendokrinopati, X'e bağlı enteropati. FOXP3. Otoimmün enteropati, erken başlangıçlı diyabet, tiroidit, hemolitik anemi, trombositopeni, egzema, artmış IgE, IgA, CD4+ CD25+ FOXP3+ regülatör T hücrelerin (Treg'ler) eksikliği ve/veya bozulmuş işlevi.	IL10 defekti IL10 OR Folikülit, tekrarlayan solunum yolu hastalığı, artrit. Fonksiyonel IL10 sekresyonu yok.
ALPS-FAS TNFRSF6 OD veya OR Otoimmün sitopeni, lenfoma riskinde artış, artmış veya normal IgG ve IgA, artmış serum FasL, IL10, vitamin B12	ITCH defekti ITCH OR Erken başlangıçlı kronik akciğer hastalığı (interstisyel pnömoni), tiroidit, tip 1 diyabet, kronik diyare/enteropati, hepatit, gelişme geriliği, dismorfik yüz bulguları	CD25 defekti IL2RA OR. Lenfoproliferasyon, otoimmünite, hasarlı T hücre proliferasyonu. Treg'lerin hasarlı işlevi ile CD4+cd25+ hücre yokluğu	IL10R defekti OR Folikülit, tekrarlayan solunum yolu hastalığı, artrit, lenfoma. IL10RA IL10'a karşı lökosit cevapsızlığı IL10RB IL10, IL22, IL26, IL28A, IL28B, IL29' a karşı lökosit cevapsızlığı
ALPS-FASLG TNFRSF6 OR Otoimmün sitopeni, SLE, solübl FasL yükselmemiş	Tripeptidil- Peptidaz 2 defekti TPP2 OR Çeşitli lenfoproliferasyonlar, ağır otoimmün sitopeni, hipergamaglobulinemi, tekrarlayan enfeksiyonlar, azalmış T ve B hücre	CTLA4 defekti (ALPSV) CTLA4. OD. Otoimmün sitopeni, enteropati, interstisyel akciğer hastalığı, extra lenfoid lenfositik infiltrasyon tekrarlayan enfeksiyonlar. Hasarlı Treg fonksiyonu, Azalmış T ve B hücre.	NFAT5 haploetersizliği NFAT5 OD Tekrarlayan sinupulmoner enfeksiyon. Azalmış memory B hücre ve plasmoblast.
ALPS-Caspase10 CASP10 OD	JAK1 GOF JAK1 OD GOF HSM, eozinofilik enterit, tiroid hastalığı, büyüme geriliği, viral enfeksiyonlar, eozinofili	LRBA defekti LRBA. OR. Tekrarlayan enfeksiyonlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, otoimmünite. Genellikle IgG ve IgA azalmış. Azalmış veya normal B hücre sayısı. Normal veya azalmış CD4 sayısı, T hücre disregülasyonu.	TGFB1 defekti TGFB1 OR Tekrarlayan viral enfeksiyon, mikrosefali ve ensefalopati. Anti-CD3'e cevapta azalmış T hücre proliferasyonu
ALPS-Caspase 8 CASP8 OR Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi. Bozulmuş lenfosit aktivasyonu. Hafif artmış DNT hücreler	Prolidaz defekti PEPD OR Kronik cilt ülseri, egzema, enfeksiyonlar. Otoantikorlar sık.	STAT3 GOF mutasyonu STAT3. OD. Lenfoproliferasyon, solid organ otoimmünitesi, tekrarlayan enfeksiyonlar. Artmış STAT3 sinyali, artan Th17 hücre farklılaşmasına, lenfoproliferasyona ve otoimmüniteye yol açar. Treg'lerde azalma ve hasarlı işlev. Azalmış T ve B hücre.	RIPK1 defekti RIPL1 OR Tekrarlayan enfeksiyonlar, progresif poliartrit azalmış T hücre, azalmış/normal B hücre.
FADD defekti FADD OR Fonksiyonel hiposplenizm, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, tekrarlayan ensefalopati atakları ve karaciğer disfonksiyonu		BACH2 defekti BACH2. OD. Lenfositik kolit, sinupulmoner enfeksiyon. Hasarlı memory B hücre gelişimi. İlerleyici B hücre lenfopenisi.	
		CD122 defekti IL2RB. Lenfoproliferasyon, lenfadenopati, HSM, otoimmün hemolitik anemi, dermatit, enteropati. Hipergamaglobulinemi, tekrarlayan viral (EBV, CMV) enfeksiyonlar.	
		DEF6 defekti DEF6. HSM, enteropati, kardiyomiopati, tekrarlayan enfeksiyonlar. Azalmış T hücre, azalmış/normal B hücre.	
		FERMT1 defekti FERMT1. Dermatöz (konjenital vezikül, cilt atrofi, fotosensitivite, cilt fragilitesi ve pullanma). Bazal membranın altındaki kolloid cisimde intraselüler IgG, IgM, IgA ve C3 birikimi	

Şekil 11b. Otoimmünitenin eşlik ettiği sendromlar ve diğerleri (9 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Tablo III. İmmün disregülasyonla giden hastalıkların gen ve kalıtım özellikleri (10 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM
1. Ailesel hemofagositik lenfhistiyositoz (FHL sendromları)				Tripeptidil-peptidaz 2 defekti	<i>TPP2</i>	OR	190470
Perforin defekti (FHL2)	<i>PRF1</i>	OR	170280	JAK1 GOF	<i>JAK1</i>	OD	147795
UNC13D/Munc13-3 defekti (FHL3)	<i>UNC13D</i>	OR	608897	Prolidaz defekti	<i>PEPD</i>	OR	613230
Syntaxin 11 defekti (FHL4)	<i>STX11</i>	OR	605014	5. Kolitin eşlik ettiği immün disregülasyon			
STXBP2/Munc18-2 defekti (FHL5)	<i>STXBP2</i>	OR/OD	601717	IL-10 defekti	<i>IL10</i>	OR	124092
FAAP24 defekti	<i>FAAP24</i>	OR	610884	IL-10R defekti	<i>IL10RA</i>	OR	146993
SLC7A7 defekti	<i>SLC7A7</i>	OR	222700		<i>IL10RB</i>	OR	123889
2. Hipopigmentasyonun eşlik ettiği FLH sendromları				NFAT5 haplo yetersizliği	<i>NFAT5</i>	OD	604708
Chediak Higashi Sendromu	<i>LYST</i>	OR	606897	TGFB1 defekti	<i>TGFB1</i>	OR	618213
Griselli sendromu, tip2	<i>RAB27A</i>	OR	603868	RIPK1 defekti	<i>RIPK1</i>	OR	618108
Hermansky Pudlak sendromu, tip2	<i>AP3B1</i>	OR	603401	6. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS, Canale-Smith sendromu)			
Hermansky Pudlak sendromu, tip10	<i>AP3D1</i>	OR	617050	ALPS-FAS	<i>TNFRSF6</i>	OD/OR	134637
3. Regülatör T hücre eksiklikleri				ALPS-FASLG	<i>TNFRSF6</i>	OR	134638
IPEX, immün disregülasyon, poliendokrinopati, X'e bağlı endokrinopati	<i>FOXP3</i>	XL	300292	ALPS-Caspase 10	<i>CASP10</i>	OD	601762
				ALPS-Caspase 8	<i>CASP8</i>	OR	601763
				FADD defekti	<i>FADD</i>	OR	602457
CD25 defekti	<i>IL2RA</i>	OR	147730	7. EBV duyarlılığı ve lenfoproliferatif durumlara yatkınlık			
CD122 defekti	<i>IL2RB</i>	OR	618495	SAP defekti (XLP1)	<i>SH2D1A</i>	XL	300490
CTLA4 haplo yetmezliği (ALPS-V)	<i>CTLA4</i>	OD	123890	XIAP defekti (XLP2)	<i>XIAP</i>	XL	300079
LRBA defekti	<i>LRBA</i>	OR	606453	CD27 defekti	<i>CD27</i>	OR	615122
DEF6 defekti	<i>DEF6</i>	OR	610094	CD70 defekti	<i>CD70</i>	OR	602840
STAT3 GOF mutasyonu	<i>STAT3</i>	OD	102582	CTPS1 defekti	<i>CTPS1</i>	OR	615897
BACH2 defekti	<i>BACH2</i>	OD	605394	CD137 defekti (41BB)	<i>TNFRSF9</i>	OR	602250
FERMT1 defekti	<i>FERMT1</i>	OR	173650	RASGRP1 defekti	<i>RASGRP1</i>	OR	603962
4. Lenfoproliferasyonun eşlik ettiği veya etmediği otoimmünite				RLTPR defekti	<i>CARMIL2</i>	OR	610859
APECED (APS-1), kandidiyazis ve ektodermal displazinin eşlik ettiği otoimmün poliendokrinopati	<i>AIRE</i>	OR/OD	240300	X'e bağlı magnezyum EBV ve neoplazi (XMEN)	<i>MAGT1</i>	XL	300853
ITCH defekti	<i>ITCH</i>	OR	606409	PRKCD defekti	<i>PRKCD</i>	OR	615559

KAYNAKLAR

1. Afzali B, Gronholm J, Vandrovцова J, et al. BACH2 immunodeficiency illustrates an association between super-enhancers and haploinsufficiency. *Nat Immunol.* 2017;18:813-823.
2. Alazami AM, Al-Helale M, Alhissi S, et al. Novel CARMIL2 Mutations in Patients with Variable Clinical Dermatitis, Infections, and Combined Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2018;9:203.
3. Alkhairy OK, Abolhassani H, Rezaei N, et al. Spectrum of Phenotypes Associated with Mutations in LRBA. *J Clin Immunol.* 2016;36:33-45.
4. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:177-182.
5. Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, et al. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol.* 2016;310:14-26.
6. Bello MO, Garla VV. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2020.
7. Boland BS, Widjaja CE, Banno A, et al. Immunodeficiency and autoimmune enterocolopathy linked to NFAT5 haploinsufficiency. *J Immunol.* 2015;194:2551-2560.
8. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;38:129-143.
9. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):66-81.
10. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):24-64.
11. Cabral-Marques O, Schimke LF, de Oliveira EB, et al. Flow Cytometry Contributions for the Diagnosis and Immunopathological Characterization of Primary Immunodeficiency Diseases With Immune Dysregulation. *Front Immunol.* 2019;10:2742.
12. Cagdas D, Halacli SO, Tan C, et al. A Spectrum of Clinical Findings from ALPS to CVID: Several Novel LRBA Defects. *J Clin Immunol.* 2019;39:726-738.
13. Cepika AM, Sato Y, Liu JM, et al. Tregopathies: Monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(6):1679-1695.
14. Costa-Reis P, Sullivan KE. Monogenic lupus: it's all new! *Curr Opin Immunol.* 2017;49:87-95.
15. Esteban YM, de Jong JLO, Teshler MS. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Ann.* 2017;46:e309-e313.
16. Fabre A, Marchal S, Barlogis V, et al. Clinical Aspects of STAT3 Gain-of-Function Germline Mutations: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1958-1869.

17. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol*. 2011;163:271-283.
18. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27929.
19. Latour S, Winter S. Inherited Immunodeficiencies With High Predisposition to Epstein-Barr Virus-Driven Lymphoproliferative Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1103.
20. Lehman HK. Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immune Deficiency Disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:53.
21. Li P, Huang P, Yang Y, et al. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50:55-63.
22. Lsazade A, Elcin G, Dogan S, et al. A rare cause of cutaneous ulceration: Prolidase deficiency. *Int Wound J*. 2019;16:1057-1058.
23. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131:58-67.
24. Savic S, Parry D, Carter C, et al. A new case of Fas-associated death domain protein deficiency and update on treatment outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:502-505.
25. Schober T, Magg T, Laschinger M, et al. A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2. *Nat Commun*. 2017;8:14209.
26. Speckmann C., Borkhardt A., Gaspar B., et al. (Genetic Disorders of Immune Regulation). In: Rezaei N., Aghamohammadi A., Notarangelo L.D. Primary Immunodeficiency Diseases. (2th ed) Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017:301
27. Stepsky P, Rensing-Ehl A, Gather R, et al. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency. *Blood*. 2015;125:753-761.
28. Tan QKG, Louie RJ, Sleasman JW. IPEX Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA)1993.
29. Vignoli M, Ciullini Mannurita S, Fioravanti A, et al. CD25 deficiency: A new conformational mutation prevents the receptor expression on cell surface. *Clin Immunol*. 2019;201:15-19.
30. Esenboğa S. Çağdaş D.İmmün Sistemin Regülasyon Bozukluğuna Bağlı Hastalıklar. Yurdakök M (editör).Yurdakök Pediatri (1. baskı). Ankara: Ayrıntı Basın Yayın ve Matbacılık, 2017:2157-2165
31. Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat*. 2006;27:62-68.

32. Sperandeo MP, Bassi MT, Riboni M, et al. Structure of the SLC7A7 gene and mutational analysis of patients affected by lysinuric protein intolerance. *Am J Hum Genet.* 2000;66:92-99.
33. Somekh I, Thian M, Medgyesi D, et al. CD137 deficiency causes immune dysregulation with predisposition to lymphomagenesis. *Blood.* 2019 Oct 31;134:1510-1516.
34. Lai-Cheong JE, Parsons M, Tanaka A, et al. Loss-of-function FERMT1 mutations in kindler syndrome implicate a role for fermitin family homolog-1 in integrin activation. *Am J Pathol.* 2009 Oct;175(4):1431-1441.
35. Kotlarz D, Marquardt B, Barøy T, et al. Human TGF- β 1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy. *Nat Genet.* 2018 Mar;50(3):344-348.
36. Li Y, Führer M, Bahrami E, et al. Human RIPK1 deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Jan 15;116(3):970-975.

DOĞAL İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI

Dr. Hacer Neslihan BİLDİK*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ*

İmmün yanıt; doğal (innate) ve adaptif (kazanılmış) olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Doğal immün sistem, patojenin ilk karşılaştığı mekanizma olup, hızlı ve spesifik olmayan bir yanıt oluşmasını sağlar. Adaptif immünite ise etkene spesifiktir, daha geç ve güçlü bir cevaptır. Doğal immün sistem biyokimyasal bariyerler ve hücrel savunma mekanizmalarından oluşmaktadır. Mikrobiyal bileşenlere ya da hasarlı hücrelere karşı oluşan cevap, adaptif immüniteden farklı olarak, tekrarlayan maruziyetlerde de aynıdır. Doğal immün sistem; fiziksel ve kimyasal bariyerler, fagositer, doğal öldürücü (NK ve NKT) ve innate lenfoid hücreler (ILC), kompleman sistemi, inflamasyonun diğer aracı molekülleri, antimikrobiyal proteinler ve sitokinlerden oluşmaktadır. Doğal immün yanıt bileşenleri mikroorganizmalarla karşılaşmadan önce yerleşik ve işlevsel durumda bulunur.

Tablo 1. Doğal immün sistem bileşenleri (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Doğal immün sistem bileşenleri
1. Kimyasal bariyerler (Ciltte keratin, mukozalarda mukus, antimikrobiyal kimyasal maddeler [defensinler, katelisinler])
2. Fagositer hücreler (nötrofiller, makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri, dendritik hücreler), NK (doğal öldürücü) hücreler, NK T hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücreleri, B-1 B hücreleri
3. Kan proteinleri ve diğer inflamasyon mediatörleri (kompleman sistemi, mannoz bağlayıcı lektin, pentraksinler [C-reaktif protein, serum amiloid P])
4. Doğal immünite hücrelerinin aktiviteğini düzenleyen sitokinler (TNF, IL-1, kemokinler, IFN- α , - β , - γ , IL-12, IL-15, IL-10, TGF- β)

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Doğal immün sistem; patojenlere verilen ilk cevaptır ve patojenleri önler, elimine eder ya da kontrol altına alır. Böylece daha etkin ve spesifik olan adaptif immün yanıt başlayana kadar patojen kontrol edilmiş olur. Hasar görmüş hücreleri ya da salınan molekülleri tanır ve bu hücreleri elimine ederek doku tamirini başlatır. Antijen sunumu yoluyla adaptif immün yanıtın uyarılmasını ve karakterinin belirlenmesini sağlar. Patojenin konakçıda ilk karşılaştığı doğal immün sistem yanıtı, bariyer fonksiyonudur. Cilt ve mukoza gibi fiziksel bariyerlerin dışında, antimikrobiyal kimyasal maddeler de bariyer fonksiyonuna katkıda bulunur ve patojenin girişi önlenmeye çalışılır. Cilt immün bariyerinin hücresel elemanları ise keratinositler, dendritik hücreler (DC), makrofajlar, T lenfositler ve mast hücreleridir. Bağırsakların luminal yüzeyi sürekli olarak kommensal ya da patojen mikroplarla karşılaşan bir bölgedir. İntestinal epitelyal hücreler arasındaki yakın bağlantı ve goblet hücreleri tarafından üretilen mukus fiziksel bariyer görevi yapmaktadır. Bu bölgelerde epitel ve immün sistem hücreleri tarafından salgılanan bakterisidal/geçirgenlik arttırıcı protein, defensinler, katelisinler, lizozim gibi antimikrobiyal protein ve peptidler, patojen eliminasyonuna katkıda bulunmaktadır. Sitokinler ve kemokinler gibi kimyasal mediatörler aracılığıyla fagositlerin çağrılması ve enfeksiyon bölgesine toplanması sağlanır. Fagositer hücreler ile doku ve organlarda, kandaki ve lenfatik dolaşımdaki mikroorganizmalar ve yabancı maddeler tanınır ve temizlenir. Doğal öldürücü hücreler daha çok viral etkenler ve tümör hücrelerinin eliminasyonunda rol almaktadır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da bakterilerin tanınması, ölü hücrelerin veya antikor komplekslerinin temizlenmesinde görev alır.

Doğal immün sistem, adaptif immün yanıtı göre daha az çeşitte mikrobiyal moleküllü tanır. Bahsedilen moleküller nükleik asit, metile olmayan CpG sekansları, flagellin gibi çeşitli protein yapıları, lipopolisakkarit, lipoteikoik asit olabilir ve genelde patojenin sağkalımı ile ilgili yapılardır. Doğal immün cevabı uyaran bu moleküller patojen ilişkili moleküler patern ("*pathogen associated molecular pattern*", PAMP)" olarak adlandırılır. Bunun dışında hasarlı ya da ölen hücrelerden salınan endojen moleküller yani hasar ilişkili moleküler patern ("*damage associated molecular pattern*", DAMP) de doğal immün sistem tarafından tanınır. Doğal immün sistem PAMP ve DAMP'ları tanımak için çeşitli hücrelerde farklı lokalizasyonlarda (yüzey, fagositik vezikül, sitoplazma) yerleşmiş ya da kanda çözünür olarak bulunan reseptörleri kullanır. Hücresel örüntü (patern) tanıyan reseptörler ("*pattern recognition receptors*", PRR) nötrofil, makrofaj,

dendritik hücre ve epitel hücrelerinde bulunur. Patern tanıyan reseptörler, PAMP veya DAMP'ları tanıyıp, hücre içi sinyal iletim yolları ile inflamasyonu başlatır. Bu reseptörleri kodlayan genlerde rekombinasyon gerçekleşmediği için çeşitlilik azdır. En önemli patern tanıyan reseptörler, Toll benzeri reseptörlerdir (“*Toll like receptors*”, TLR). İnsanda 11 farklı TLR vardır. Diğer patern tanıyan reseptörler, C tipi lektin, “*scavenger*” (temizleyici) reseptör, N-formil Met-Leu-Phe reseptörü, NOD benzeri reseptör (“*NOD like receptor*”, NLR), RIG benzeri reseptörler (“*RIG like receptor*”, RLR), CARD (“*Caspase recruitment domain*”) içeren proteinlerdir. Çözünür reseptörler ise pentraksin, kolektin (mannoz bağlayıcı lektin), fikolin ve kompleman proteinleridir (*Tablo II*).

Tablo II. Patern Tanıyan Reseptörler ve bunlar tarafından tanınan PAMP ve DAMP'lar

Toll Benzeri Reseptörler (TLR)	Toll benzeri reseptör tarafından tanınan PAMP ve DAMP'lar
TLR1/2	Triasil lipopeptidler (bakteri ve mikobakteri)
TLR2	Peptidoglikan (Gram-pozitif bakteri), lipoarabinomannan (Mikobakteri), Hemaglutinin (Kızamık virüsü), fosfolipomannan (<i>Candida</i>), Glikozil fosfatidil-inositol musin (<i>Trypanosoma</i>)
TLR3	ssRNA virüs (WNV), dsRNA virüs (Reovirus), RSV
TLR4	LPS (Gram-negatif bakteri), Mannan (<i>Candida</i>), Glikoinositol fosfolipidler (<i>Trypanosoma</i>), zarf proteinleri (RSV and MMTV)
TLR5	Flagellin (Flajelli bakteri)
TLR2/6	Diaçil lipopeptidler (Mikoplazma), LTA (Streptokok), Zimosan (<i>Saccharomyces</i>)
TLR7	ssRNA virüsler (VSV, Influenza virus)
TLR8	ssRNA virüsler
TLR9	dsDNA virüsler (HSV, MCMV), bakteri ve virüslerin CpG motifleri, Hemozoin (Plasmodium)
TLR10	?
TLR11	Üropatojenik bakteriler, profilin-benzeri molekül (<i>Toxoplasma gondii</i>)
NOD Benzeri Reseptörler (NLR)	NOD benzeri reseptör tarafından tanınan PAMP ve DAMP'lar
NOD1/2	Peptidoglikan (bakteriyel hücre duvarı)
NLRP (inflamazom)	İntraselüler kristaller (ürat, silika), sitozolik iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler, lizozomal hasar, mikrobiyal toksinler
RIG Benzeri Reseptörler (RLR)	RIG benzeri reseptör tarafından tanınan PAMP ve DAMP'lar
RIG1, MDA5	Viral RNA
C tipi lektin reseptörleri	C tipi lektin reseptörleri tarafından tanınan PAMP ve DAMP'lar
Mannoz reseptör	Terminal mannoz ve früktoz içeren bakteriyel yüzey karbonhidratları
Scavenger reseptörler	Scavenger reseptörler tarafından tanınan PAMP ve DAMP'lar
CD36 SRA/SRB	Mikrobiyal diaçil gliserol oksidize lipoprotein, apoptotik hücreler

PAMP, Patojen ilişkili moleküler örüntü (*pathogen associated molecular pattern*), DAMP, Hasar ilişkili moleküler örüntü (*Damage associated molecular pattern*), MDA-5: melanoma differentiation associated gene-5, SRA: scavenger receptor A, SRB: scavenger receptor B

Doğal immün sistem hastalıkları, Uluslararası Primer İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) tarafından 2019 yılında aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır. Bu hastalık grubu, bir veya birden fazla mikroorganizma veya ailesine karşı enfeksiyona hassasiyetle seyrettiğinden enfeksiyöz ajana özgü primer immün yetmezlikler olarak adlandırılmaktadır.

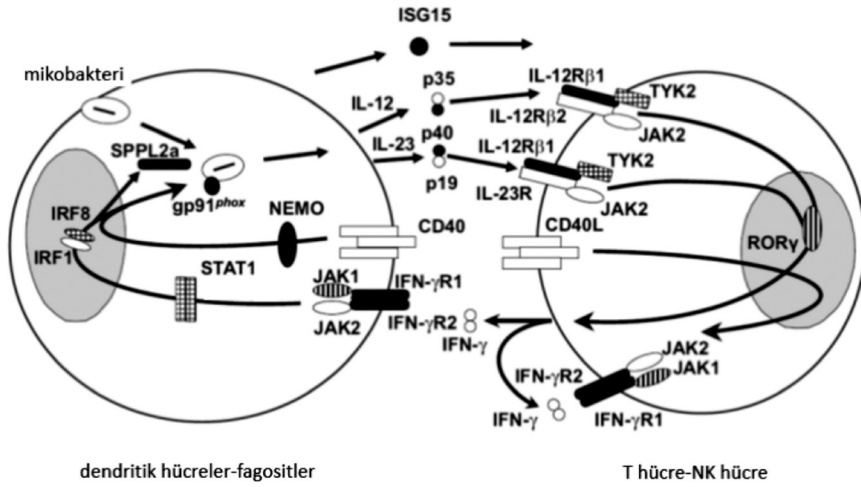
1. Mikobakteriyel hastalıklara Mendelian yatkınlık (“*Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases*”, MSMD):

Mendelian geçiş, hastalık fenotipinin tek bir gendeki mutasyon ile ortaya çıkması durumudur. MSMD; zayıf virülen mikobakterilerin (BCG aşı suşu ve nontüberküloz çevresel mikobakteriler) neden olduğu enfeksiyonlara doğuştan yatkınlık ile seyreden nadir bir doğal immün sistem hastalığıdır. Bu hastalarda *Salmonella*, *Candida* (hafif mukokütanöz kandidazis) ve tüberküloz (*M. tuberculosis*) enfeksiyonları, intramakrofajik bakteri (*Listeria*, *Nocardia*), virüs (CMV, HHV, RSV), mantar, parazitlere (*Histoplasma*, *Leishmania*) yatkınlık da görülebilir.

Altta yatan moleküler defekt ve klinik spektrum açısından oldukça heterojendir. Bulgular genellikle çocukluk döneminde başlar ve bir veya birden fazla mikobakteriyel tür ile lokal ya da dissemine enfeksiyon görülür.

Bu hastalarda klinik bulgulara esas olarak IL12/IL23 bağımlı IFN γ yolağını etkileyen bir defekt neden olmaktadır. İntraselüler bakterilere karşı temel cevap makrofajların, T hücre aracılı toplanması ve aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Makrofaj ve dendritik hücrelerden salınan IL12 etkisi ile CD4⁺ T hücre Th1’e (yardımcı T hücre 1) dönüşmektedir. T hücre CD40 ligand eksprese eder ve IFN γ salgılar; bu iki uyarı sonucunda fagositik hücreler mikrobisidal maddeler (reaktif oksijen radikalleri, lizozomal enzimler) üreterek, intraselüler patojenleri öldürür (*Şekil 1*).

Tablo III’te MSMD’ye sebep olan başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri belirtilmiştir.



Şekil I. Mikobakteriyel hastalıklara Mendeliyen yatkınlık ile ilişkili moleküller ve IUIS 2017 ve sonrasında tanımlanan yollar (41 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Tablo III. MSMD’de tanımlanan başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri

MSMD	Genetik defekt	Kalıtım
IL12 ve IL23 reseptör β1 zincir defekti	<i>IL12RB1</i>	OR
IL12p40 (IL12 ve IL23) defekti	<i>IL12B</i>	OR
IL-12Rβ2 defekti	<i>IL12RB2</i>	OR
IL-23R defekti	<i>IL23R</i>	OR
IFNγ reseptör 1 defekti	<i>IFNGR1</i>	OR/OD
IFNγ reseptör 2 defekti	<i>IFNGR2</i>	OR
STAT1 defekti (LOF)	<i>STAT1</i>	OD LOF
Makrofaj gp91 phox defekti	<i>CYBB</i>	XL
IRF8 defekti	<i>IRF8</i>	OD/OR
SPPL2a defekti	<i>SPPL2A</i>	OR
TYK2 defekti	<i>TYK2</i>	OR
ISG15 defekti	<i>ISG15</i>	OR
RORγt defekti	<i>RORC</i>	OR
JAK1 defekti (LOF)	<i>JAK1</i>	LOF

IUIS 2019 sınıflamasına göre düzenlenmiştir.

IL: interleokün, IFN: interferon, OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif, XL: X’e bağlı kalıtım, LOF: fonksiyon kaybettirici mutasyon (*loss of function*), STAT: *signal transducer and activator of transcription*, IRF: *interferon-regulatory factor*, SPPL2a: *Signal peptide peptidase-like 2A*, TYK: tirozin kinaz 2, ISG15: *interferon-stimulated gene*, RORγt: *RAR-related orphan receptor gamma*, JAK1: Janus kinaz 1

IL-12 ve IL-23 reseptör β 1 zincir defekti: MSMD grubu hastalıklar içinde en sık rastlanana IL12RB1 eksikliğidir ve insanda 1998’de tanımlanmıştır. IL-12 ve IL-23 yolağına ait olan bu defekt komplet otozomal resesif tabloya yol açar. IL12RB1, bir gp130 (glikoprotein 130) olan IL12R β 1 zincirini kodlar. IL12R β 1 ve IL12R β 2 kombinasyonu (T ve NK hücreleri tarafından eksprese edilen fonksiyonel IL12R), IL12’ye yüksek afinite ile bağlanır. IL12R β 1, ayrıca IL23R ile birlikte IL23 dimerlerine bağlanır ve IL17 üretimini indükler. IL12 ve IL23, IFN γ üretimini indükleyerek, bu sitokinin düzeylerinin kontrolünde kritik bir görev üstlenir. Bu yolda bir defekt meydana geldiğinde hastalarda erken ölümden asemptomatik seyre kadar değişen bir klinik gözlenmektedir. Sıklıkla mikobakteriyel enfeksiyonlar görülmekte; ek olarak Salmonelloze yatkınlık olabilmektedir. *Salmonella* enfeksiyonu bu hastaların neredeyse yarıya yakınında gelişirken IFN γ sinyal yolağı defektleri olan hastalarda gözlenmemektedir. Bu nedenle *Salmonellaya* karşı immünitede IL12/23 yolağının aktif rol oynadığı, özellikle de IL23 aracılı IL17 üretiminin kritik olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde mukokütanöz kandida enfeksiyonlarının altında IL23 aracılı IL17 immünitesindeki bozukluk yatmaktadır. Ayrıca ciddi tüberküloz enfeksiyonu sıklıkla IL12RB1 defektinde görülebilmekle birlikte; IFNGR1, STAT1, CYBB defektleri de ağır klinik tabloya neden olabilir. Bu hastalarda tek vaka takdimleri şeklinde Parakoksidomikozis, Leishmaniazis ve Nokardiozis tarif edilmiştir. Tedavide antibiyotikler ve IFN γ yer almaktadır; eğer tekrarlayan enfeksiyonlar mevcutsa profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır.

IL12p40 defekti: *IL12B* genindeki bozukluk IL12p40 (IL12 ve IL23’te ortak alt birim) eksikliğine, *IL12RB1* genindeki bozukluk ise IL12 ve IL23 reseptörlerinin ortak zincirleri olan IL12RB1 eksikliğine yol açar. IL12p40 eksikliği tanımlanan ilk kalıtsal sitokin defektidir ve komplet otozomal resesif tabloya yol açarak IFN γ sekresyonunda bozulmaya neden olur. Mikobakteri enfeksiyonlarına ek olarak Salmonelloze yatkınlık ve daha az sıklıkta *Candida* ve *Klebsiella* enfeksiyonları görülmektedir. IL12R β 1 defektine göre daha iyi prognoza sahiptir; tedavide antibiyotikler ve IFN γ kullanılmaktadır.

IL12R β 2 defekti: IL12 reseptörünün β 2 alt birimini etkileyen homozigot mutasyonlar sonucu dissemine mikobakteriyel enfeksiyonlar gelişen hastalar ve aynı homozigot mutasyonu taşıdığı halde, azalmış penetranza bağlı olarak

asemptomatik olan vakalar tanımlanmıştır. Hastalarda IL17 yolağının etkilenmemesi nedeni ile kronik mukokütanöz kandidiyazis görülmemiştir.

IL23R defekti: IL23 reseptöründeki homozigot mutasyonlar sonucu hastalarda mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık bildirilmiştir.

IFN γ reseptör 1 defekti: IFN γ 'ya reseptör düzeyinde cevapsızlık olması nedeni ile görülen klinik durumdur. 1996'da tanımlanan otozomal resesif komplet IFNGR1 eksikliğinde, reseptör ekspresyonu olan veya olmayan vakalar bildirilmiştir. Erken başlangıçlı, BCG aşısı sonrası dissemine enfeksiyon ve çevresel mikobakterilerle ve virüslerle (CMV, RSV, VZV) tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize fatal seyirli bir hastalıktır ve tek tedavi yöntemi hematopoietik kök hücre naklidir (HKHN). Ancak bu hastalarda hücresel düzeyde IFN γ 'ya cevapsızlık söz konusu olduğu için yüksek plazma IFN γ seviyeleri nedeniyle graft reddi oranı yüksektir. Parsiyel IFNGR1 eksikliği resesif veya dominant geçiş gösterebilir. Parsiyel IFNGR1 eksikliğinde BCG ve/veya çevresel mikobakteriler ile enfeksiyonlar görülmekte ancak daha hafif seyretmektedir ve yüksek dozda IFN γ 'ya cevap söz konusu olup, HKHN hastalığının prognozunun iyi olması nedeni ile önerilmemektedir. IFN α da tedavide kullanılmaktadır.

IFN γ reseptör 2 defekti: Otozomal resesif komplet IFNGR2 eksikliği az sayıda hastada bildirilmiş olup, hücre yüzeyinde reseptörün eksprese olduğu ve olmadığı iki alt formu bildirilmiştir. IFN γ 'ya cevapsızlık mevcuttur ve klinik olarak komplet IFNGR1 eksikliği ile benzerlik gösterir. Parsiyel resesif form daha hafif seyirlidir. IFN γ tedavisi endike değildir; tek küratif tedavi yöntemi HKHN'dir.

STAT1 defekti: STAT1, tip I (IFN α/β), II (IFN γ) ve III (IFN- λ) IFN'lere hücresel cevapta rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Fonksiyon kaybettirici otozomal dominant STAT1 defekti olan hastalar antimikobakteriyel IFN γ ve antiviral IFN α/β ve λ 'ya hücresel cevapta bozukluk olması nedeniyle hem mikobakteri hem de virüs enfeksiyonlarına yatkınlık gösterir. Ancak bazı mutasyonlar sadece IFN γ 'ya cevapsızlık olarak kendini gösterir ve klinik olarak parsiyel IFNGR1 eksikliğine benzemektedir. Prognozu iyidir.

Makrofaj gp91phox defekti: CYBB (gp91phox), fagositlerdeki NADPH oksidaz kompleksinin bir parçasıdır. Mikobakterilere karşı immünitenin önemli

bir parçası makrofajlardaki solunumsal patlamadır; ancak kronik granülamatoz hastalıkta mikobakteri enfeksiyonlarının sık görülmediği bilinmektedir. Son yıllarda BCG suşu ile enfeksiyonlar bildirilmiştir. X'e bağlı MSMD ise, esas olarak mikobakteri enfeksiyonlarına yatkınlıkla kendini göstermektedir.

IRF8 defekti: Otozomal resesif ya da dominant geçiş gösterebilir. IRF8, dendritik hücre ve makrofajlarda ifade edilen bir transkripsiyon faktörüdür ve IFN ile uyarılan tepki elemanlarına bağlanarak, IFN α/β tarafından stimüle edilen genlerin ekspresyonunu düzenler. Bozukluğu, mikobakterilere ve *Candida*'ya duyarlılık ve miyeloproliferasyonla seyreder.

TYK2 defekti: TYK2; IL10, IL12, IL23 ve IFN α/β 'nın sinyal yolağında yer alan bir Janus kinaz proteindir. Otozomal resesif defektinde, ilk tanımlanan vaka hiper IgE sendromuna benzer bulgular, BCGitis ve *Salmonella* enfeksiyonu ile başvurmuştur. Daha sonra tanımlanan vakalarda ise hücre içi bakterilere ve viral enfeksiyonlara yatkınlık görülmüştür.

ISG15 defekti: ISG15 myeloid hücrelerden salgılanır ve IL12 ile birlikte IFN γ yapımını uyarır. Otozomal resesif komplet defektinde, tanımlanan vakalarda mikobakteriyel enfeksiyonlar, intrakranyial kalsifikasyonlar ve epileptik nöbetler görülmüştür.

ROR γ t defekti: Otozomal resesif kalıtımla aktarılan defektte, IFN γ ve IL17A üretimi olumsuz etkilenmekte, mikobakteriyel enfeksiyonlara ve *Candida*'ya hassasiyet artmaktadır.

JAK1 defekti: Otozomal resesif geçişli, fonksiyon kaybettirici mutasyon nedeni ile IFN γ üretimi etkilenmekte ve mikobakteriyel ve viral enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır.

2. Epidermodisplazia Verrusiformis (EV):

EVER1-EVER2 defekti: İlk kez 1922'de deride siğiller ve skuamoz hücreli cilt kanserine yatkınlık şeklinde tanımlanan bu klinik durumun, 1946'da insan papillomavirüs (HPV) ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak belirgin bir immünolojik fenotip tanımlanmamış olması ve sadece bazı onkojenik papillomavirüslere yatkınlık olması nedeniyle PİY'ler içine dahil edilmesi ancak 2002'de EV'den sorumlu genlerin *EVER1* ve *EVER2* olduğunun gösterilmesi ile gerçekleşmiş-

tir. Hastalarda HPV enfeksiyonlarına karşı bozulmuş hücrel immün yanıt nedeni ile, grup B1 HPV enfeksiyonlarına yatkınlık görülmektedir ve ilerleyen dönemlerde de HPV enfeksiyonunun kronikleşmesi sonucu bazı lezyonlarda malign transformasyon görülebilmektedir. Hastalık çocukluk çağında ya da erken adolesan dönemde ortaya çıkar, lezyonlar tedaviye dirençlidir. Hastaların yarısından fazlasında Bowen tipi *in situ* karsinom, invaziv skuamöz hücreli karsinomaya malign dönüşüm gösterebilen yassı siğiller ve pitriyazis versikolor ya da seboreik keratoz benzeri maküller şeklinde dissemine polimorfik kutenöz lezyonlar ile karakterizedir. EV'li hastalarda en sık HPV5 ve HPV8 tipleri görülür. Literatürde hastaların çoğunluğunda T hücre sayısı ve proliferasyonunda bozukluk gösterilmiştir. Hastaların %75'inden fazlasında *EVER1* ve *EVER2* genlerinde mutasyon olduğu bildirilmektedir; iki defekt de otozomal resesif kalıtılmaktadır. Literatürde otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtılan vakalar da tanımlanmıştır. Keratinosit, T-B lenfosit ve NK hücrelerinde ifade edilen *EVER1* ve *EVER2* proteinleri transmembran kanal gen (*TMC*) ailesi tarafından kodlanır. Bu nedenle *TMC6* ve *TMC8* olarak da tanımlanmaktadır. Endoplazmik retikulumda bulunan *TMC6*, *TMC8* proteinleri ve çinko taşıyıcı proteinin oluşturduğu kompleks; hücre çinko dengesini sağlar. Bu kompleksin enfeksiyöz ajan tarafından çinko alımını engelleyerek, viral replikasyonu önlediği, dolayısı ile HPV enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasını sağladığı düşünülmektedir. *TMC6* ve *TMC8* proteinleri ayrıca TNF α üretimini ve TNF ilişkili apoptozu indüklemekte, böylece HPV enfeksiyonlarının kronikleşmesini engellemektedir. EV renal transplantasyon, Hodgkin lenfoma, AKİY, HKHN'den sonra ve NEMO defektleri ile birlikte de görülebilmektedir.

WHIM: WHIM sendromu siğil, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar ve myelokateksi (kemik iliğinde maturasyon duraklaması olmaksızın nötropeni olması) ile karakterizedir. Tekarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve HPV enfeksiyonları görülmektedir. Kemokin reseptörü CXCR4'ün C kuyruğunda kısaltmaya sebep olan fonksiyon kazandırıcı mutasyon sonucu oluşur. *CXCR4* genindeki otozomal dominant kalıtılan mutasyon sonucunda CXCR4 reseptörünün ligandı olan, hematolojik hücre trafiğinden sorumlu CXCL12'ye afinitesi artar, myeloid hücrelerin kemik iliğinde kalma süresi uzar, periferik dolaşıma katılamazlar. Bu durum enfeksiyonlar ve myelokateksiyi açıklamaktadır. HPV enfeksiyonlarına yatkınlığın mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir. Tedavide G-CSF, IVIG ve CXCR4 antagonisti (plerixafor) kullanılabilir.

Tablo IV'te EV'ye sebep olan başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri belirtilmiştir.

Tablo IV. *EV'de tanımlanan başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri*

Epidermodisplazia Verrusiformis	Genetik defekt	Kalıtım
EVER1 defekti	<i>TMC6</i>	OR
EVER2 defekti	<i>TMC8</i>	
CIB1 defekti	<i>CIB1</i>	
WHIM sendromu	<i>CXCR4</i>	OD fonksiyon kazandırıcı

IUIS 2019 sınıflamasına göre düzenlenmiştir.

EVER1-2: *Epidermodysplasia verruciformis 1-2*, TMC6-8: *Transmembrane channel-like protein 6-8*, CIB1: *Calcium and integrin-binding protein 1*, WHIM: *warts, hypogamaglobulinemia, infections, myelokathexis syndrome*, CXCR4: *chemokine receptor type 4*, IRF: *interferon-regulatory factor*, IFNAR1-2: *interferon- α/β receptor 1-2*

3. Viral enfeksiyonlara yatkınlık

STAT1 defekti: Sitokinlerin hücre üzerindeki reseptörlerine bağlanmasını takiben JAK aktivasyonu gerçekleşir. JAK tarafından, hücre içi bir transkripsiyon faktörü olan STAT moleküllerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu ve aktivasyonu gerçekleştirilir. *STAT1*'in komplet resesif fonksiyon kaybettiği mutasyonu sonucu T, NK hücre ve monositlerde STAT1 bağımlı IFN (α , β , γ) cevabı bozulur ve erken başlangıçlı, ciddi mikobakteriyel ve viral enfeksiyonlar (genelde herpes) görülür. EBV ve CMV enfeksiyonları da görülebilir. Son yıllarda viral enfeksiyonun tetiklediği hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH) benzeri klinik durumla seyreden bir hasta tanımlanmıştır.

STAT2 defekti: Otozomal resesif aktarılan STAT2 proteini eksikliğinde T ve NK hücrelerde tip 1 IFN sinyalinin bozulması sonucunda viral immünite defekti ortaya çıkar. Ağır ve disemine viral enfeksiyonlara yatkınlık vardır.

IRF9 defekti: Otozomal resesif aktarılan, IRF9 ve ISGF3-bağımlı IFN- α/β ve λ cevaplarında bozukluk olmasından dolayı, ağır influenza hastalığı ile kendini gösteren bir defektir.

IRF7 defekti: Transkripsiyon faktörü olan interferon reglatuar faktör 7'yi (IRF7) kodlayan *IRF7* genindeki mutasyonlar sonucunda ağır influenza enfeksiyonuna yatkınlık ortaya çıkmıştır. İnfluenza virüsüne yanıt olarak hastaların lökositleri ve plasmositoid dendritik hücreleri tip I ve Tip III interferonu

çok az miktarda üretebilmektedir. Ayrıca hastaların dermal fibroblastları ve pulmoner epitel hücrelerden kaynaklanan indüklenmiş pluripotent kök hücrelerinde tip I IFN üretimi azalmış ve influenza virüs replikasyonu artmıştır.

IFNAR1-2 defekti: IFN α/β 'ya cevapsızlık olması nedeni ile ağır viral enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir.

CD16 defekti: NK hücrede, immünglobulinin kristalize kısmına (Fc) bağlanan Fc reseptörü CD16'da mutasyon saptanan hastalarda NK hücre fonksiyonlarının bozulduğu ve herpes enfeksiyonlarına yatkınlık geliştiği saptanmıştır. Herpes (özellikle VZV, EBV ve HPV) ile enfeksiyonlar görülebilir (*Tablo V*).

Tablo V. Viral enfeksiyonlara yatkınlıkta tanımlanan başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri

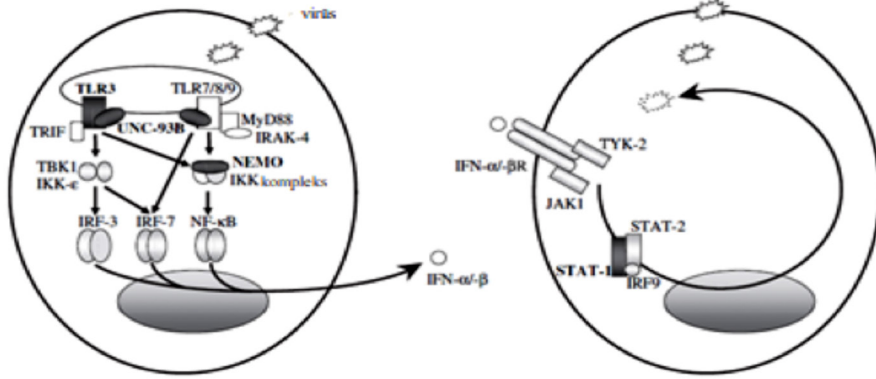
Viral enfeksiyonlara yatkınlık	Genetik defekt	Kalıtım
STAT1 defekti kaybettirici	STAT1	OR fonksiyon kaybettirici
STAT2 defekti	STAT2	OR
IRF9 defekti	IRF9	OR
IRF7 defekti	IRF7	OR
IFNAR1 defekti	IFNAR1	OR
IFNAR2 defekti	IFNAR2	OR
CD16 defekti	FCGR3A	OR
MDA5 defekti kaybettirici	IFIH1	OR fonksiyon
RNA polimeraz III defekti	POLR3A	OD
	POLR3C	OD
	POLR3F	OD

IUIS 2019 sınıflamasına göre düzenlenmiştir.

4. Herpes Simplex Ensefaliti (HSE)

Toplumda yaygın olarak gözlenen Herpes simplex virus (HSV) enfeksiyonları, asemptomatik olabileceği gibi cilt enfeksiyonundan, ölümcül seyredebilen sistemik hastalık şekline kadar geniş bir spektrum gösterir. Herpes simplex ensefaliti, üç aylıktan büyük hastalarda genellikle HSV tip 1'in neden olduğu, Batı dünyasının en sık sporadik viral ensefalitidir. Tedavi edilmediği takdirde %70 oranında mortaliteye neden olabilmektedir. Hastaların yaklaşık olarak

1/3'ünde primer enfeksiyona bağlı ensefalit gelişmektedir; çocuklarda en sık görülen tip budur, erişkinlerde ise genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu söz konusudur. Asiklovirin kullanıma girmesiyle mortalite azalmış ancak nörolojik sekelli hastaların sayısı artmıştır.



Şekil II. Herpes simplex ensefalitine mendeliyen yatkınlık ile ilişkili moleküller ve yollar

Otozomal resesif komplet STAT1 defekti IFN α/β ve IFN γ 'ya hücresel cevapsızlık olması nedeni ile mikobakteriyel enfeksiyonlar ve ağır viral enfeksiyonlar görüldüğü bilinmektedir; bazı vakalarda HSE ya da tekrarlayıcı HSE bildirilmiştir. X'e bağlı resesif NEMO (NF- κ B essential modülatör) defekti de tekrarlayan mikobakteriyel enfeksiyonlar ve ölümcül seyreden HSE görülmektedir. NEMO, NF- κ B inhibitör moleküllerini (I κ B) fosforilleyerek ve ubiquitinasyona açık hale getirerek, inhibisyonu ortadan kaldırarak IKK (I κ B kinase) kompleksinin düzenleyici bileşenidir. Hipomorfik mutasyonunda X'e bağlı anhidrotik ektodermal displazi (EDA-ID) görülür.

Viral nükleik asitler, hücrelerde bulunan sınırlı tanıma kapasitesine sahip değişik TLR'ler aracılığıyla tanınır. TLR'nin uyarılmasını takiben sinyali ileten UNC93B, TRIF, TRAF ve MYD88 molekülleri aracılığıyla IRF3, IRF7 ve NF κ B yolları aktive olur. Sonuç olarak Tip I interferonlar üretilir. Tip I interferonlar reseptörlerine bağlandıktan sonra JAK1 ve TYK2 fosforile olur ve STAT1, STAT2 ve IRF9 gibi sinyal iletim moleküllerini aktive eder. Bu üçlü protein kompleksi heterotrimer şeklinde çekirdeğe doğru yer değiştirerek, bir transkripsiyon aktivatörü olarak interferonun indüklediği genlerin transkripsiyonunu başlatır.

TRIF bağımlı TLR3 yolağını etkileyen birçok bozukluk klinikte izole olarak HSE'ye yakınlıkla karşımıza çıkmaktadır. TLR3, endozomal TLR şaperonu UNC93B1, TRIF, TRAF3, TBK1 ve IRF3 mutasyonlarının hastalığa neden olduğu bildirilmiştir. HSV-1'e genetik yakınlık ilk olarak 2006'da, daha önceden sağlıklı olduğu bilinen iki farklı aileden gelen hastalarda, *UNC93B1* geninde homozigot mutasyon gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Ağırlıklı olarak endoplazmik retikulumda bulunan bir transmembran protein olan UNC93B hem TLR3 hem de TLR9'un transmembran parçalarına bağlanmaktadır ve TLR3, 7, 8 ve 9'un sinyal iletiminde rol almaktadır. UNC93B1 defekti olan hastalarda santral sinir sistemindeki yerleşik (*resident*) hücreler ve fibroblastlarda IFN α/β veya IFN λ üretimi olmamaktadır. 2007 yılında izole HSE'ye neden olan ikinci genetik defekt tanımlanmıştır. Farklı aileden olan iki ayrı hastada *TLR3* geninde heterozigot mutasyon saptanması ile birlikte TLR3-UNC93B-IFN α/β ve λ sinyal yolağının santral sinir sisteminde primer HSV-1 enfeksiyonuna karşı immünitelerde gerekli olduğu anlaşılmıştır. TLR3, viral enfeksiyonlar sırasında ortamda beliren çift sarmal RNA'yı tanıır ve IFN üretimini indükler. Otozomal dominant veya resesif mutasyonlar sonucu bozulmuş TLR3 sinyali sonucu çok az miktarda IFN α/β ve λ üretimi olur ya da hiç üretim olmaz ve viral replikasyon artar. Son yıllarda santral sinir sisteminde HSV-1 enfeksiyonunun kontrolünde gerekli olan bu yolağın içinde yer alan TRAF3'ün otozomal dominant, TRIF'in otozomal dominant/resesif, TBK1'in otozomal dominant, IRF3'ün de otozomal dominant eksikliğinin de, çocukluk çağında izole HSE'nin altta yatan genetik defektlerinden olduğu gösterilmiştir (*Tablo VI*).

Tablo VI. HSE'de tanımlanan başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri

Herpes Simplex Ensefaliti (HSE)	Genetik defekt	Kalıtım
TLR3 defekti	<i>TLR3</i>	OD/OR
UNC93B1 defekti	<i>UNC93B1</i>	OR
TRAF3 defekti	<i>TRAF3</i>	OD
TRIF defekti	<i>TICAM1</i>	OD/OR
TBK1 defekti	<i>TBK1</i>	OD
IRF3 defekti	<i>IRF3</i>	OD
DBR1 defekti	<i>DBR1</i>	OR

IUIS 2019 sınıflamasına göre düzenlenmiştir.

5. İnvazif fungal enfeksiyonlara yatkınlık

Patojenik fungal ajanlar; çoğunlukla C tip lektin reseptörleri ve TLR'ler tarafından tanınır, MYD88 ve CARD9 (Caspase recruitment domain) adaptör molekülleri aracılığı ile hücre içi sinyaller iletilerek, fungal invazyon önlenir. Fungal hücre duvarı CLR (Dectin 1) ya da TLR tarafından tanınması, CBM (CARD9-BCL10-MALT1) kompleksinin bir araya gelmesini sağlar. Aktive CARD9, NFκB ve ERK ("extracellular-signal-regulated kinase") yolları üzerinden inflamatuvar mediatörlerin (IL6, IL12, GM-CSF, TNF ve IL1β gibi) üretilmesini sağlar. Bu mediatörlerin fungal immünitede önemli olduğu bilinmektedir.

Ayrıca fungal invazyonun önlenmesinde önemli görevlere sahip nötrofillerin kemotaksisinde (özellikle santral sinir sisteminde) CARD9'un görev aldığı gösterilmiştir. CARD9'un otozomal resesif eksikliğinde, *Candida* ve diğer fungusların invazif enfeksiyonları ve derin dermatofitozlar görülür. Daha önce tanımlanan vakalarda genellikle oral mukoza, santral sinir sistemi, kemik ve intraabdominal organlara yerleşik, sıklıkla *Candida* ve *Aspergillus* türleri ile enfeksiyonlar görülmüştür.

6. Kronik mukokütanöz kandidiazise ("Chronic mucocutaneous candidiasis", CMC) yatkınlık

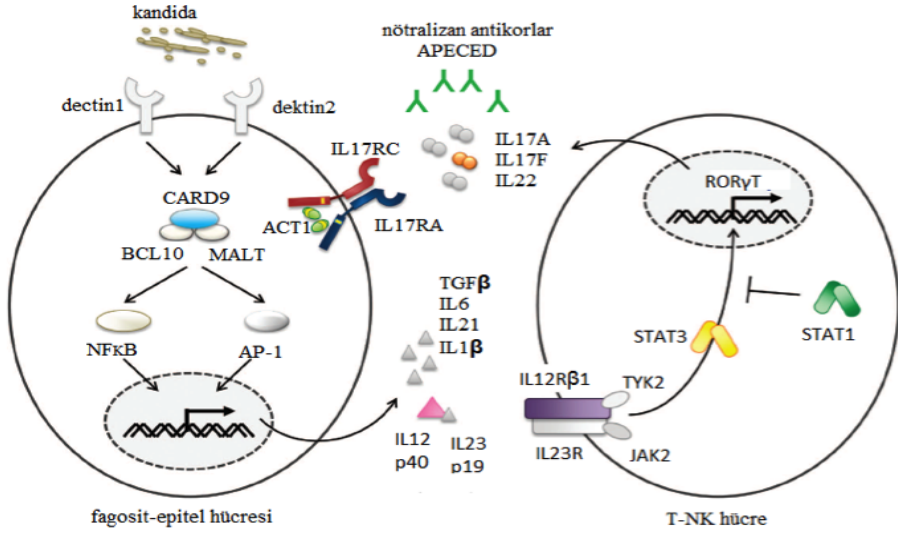
Candida türleri sağlıklı bireylerde ciltte (*C. parapsilosis*) ve sindirim sisteminde (*C. albicans*) kolonize halde bulunan kommensal mayalardır. Ancak bu mayalar sıklıkla kronikleşen yüzeysel mukokütanöz enfeksiyonlara (kronik mukokütanöz kandidiazis veya CMC) da yol açabilirler. CMC sindirim sistemi ve genital mukoza, tırnak ve/veya ciltte sıklıkla *C. albicans* ile dirençli veya tekrarlayan noninvazif enfeksiyonlar ile karakterizedir. CMC çeşitli mikroorganizmalarla enfeksiyonlar sırasında, bazı kazanılmış durumlarda (HIV enfeksiyonu, immünsupresif ilaç kullanımı, uzamış antibiyotik tedavileri, diabetes mellitus) veya kalıtsal primer T hücre yetmezliklerinde görülebilmektedir.

Ağır kombine immün yetmezlik, kombine immün yetmezlik, idiyopatik CD4 lenfopenili hastalarda T hücre yetmezliğine bağlı olarak CMC gelişir. Otozomal dominant IkBα fonksiyon kazandırıcı mutasyonu olduğu bilinen hastalar-

da ve NF- κ B sinyalinin bozulduğu durumlarda CMC ve diğer fungal enfeksiyonlar gelişir.

Bazı primer immün yetmezliklerde ise CMC temel klinik bulgulardan biridir. Otozomal dominant STAT3 eksikliğinde (Otozomal dominant hiper IgE sendromu) olan hastaların %85'inde, IL17A ve IL22 üreten T hücrelerindeki azalma nedeni ile, stafilokokal cilt ve pulmoner enfeksiyonlarına ek olarak CMC görülür. TYK2 otozomal resesif mutasyonu olan bir hastada da CMC bildirilmiştir. MSMD'ye neden olan otozomal resesif IL12R β 1 veya IL12p40 eksikliği olan hastaların %25'inde CMC vardır. otozomal resesif CARD9 eksikliği olduğu bildirilen bazı hastalarda diğer fungal hastalıklara ek olarak CMC mevcuttur. AIRE eksikliğine bağlı ortaya çıkan otozomal resesif otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1 (APS-1 veya APECED)'de T hücre toleransının bozulmasına bağlı olarak CMC gelişir. Hastaların serumlarında IL17A, IL17F ve/veya IL22'ye karşı nötralizan otoantikorlar tespit edilmiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda CMC'ye karşı savunmada IL17 immünitesinin kritik rol oynadığı saptanmıştır.

Kronik mukokütanöz kandidiazis hastalığı (CMCD) ise belirgin başka bir klinik bulgusu olmayan ve yukarıda tanımlanan genetik defektleri bulunmayan hastalarda CMC olmasıdır. Komplet otozomal resesif IL17RA, otozomal resesif IL17RC ve parsiyel otozomal dominant IL17F eksiklikleri Th17 hücreleri tarafından üretilen IL17 immünitesinin bozulmasına neden olur. Otozomal dominant STAT1 fonksiyon kazandırıcı mutasyonlarında izole CMCD tanımlanmıştır ve CMCD hastalarının yaklaşık yarısında bu defekt mevcuttur. CMCD'ye neden olan *STAT1* mutasyonları, IFN α/β , IFN γ ve IL27'ye hücrel cevapı artırır ve sonuçta Th17 hücre gelişimini baskılanarak, az sayıda IL17 üreten T hücre kalması nedeni ile CMCD görülür (*Şekil II*). STAT1 fonksiyon kazandırıcı defektinde ayrıca çeşitli fungal, bakteriyel ve viral (HSV) enfeksiyonlar, otoimmün bulgular (sitopeni, tirodit), anerizmalar ve enteropati klinik tabloya eşlik edebilir. ACT1 (aktin 1) IL17R molekülleri ile etkileşen bir adaptör moleküldür. IL17A ve IL17F mukokütanöz immüniteyi sağlamak için ACT1'e bağımlıdır. Otozomal resesif defektinde T hücreleri ve fibroblastlar etkilenmekte; fibroblastların IL17A ve IL17F'ye, T hücrelerin ise IL17E'ye cevabı bozulmakta ve CMC, blefarit, follükülit, makroglossi gibi bulgular ile karakterize klinik durum ortaya çıkmaktadır.



Şekil III. İnvazif fungal enfeksiyonlara ve mukokütanöz kandidiazise yatkınlık

Tablo VII’de CMC’ye neden olduğu bilinen başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri verilmiştir.

Tablo VII. CMC’de başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri

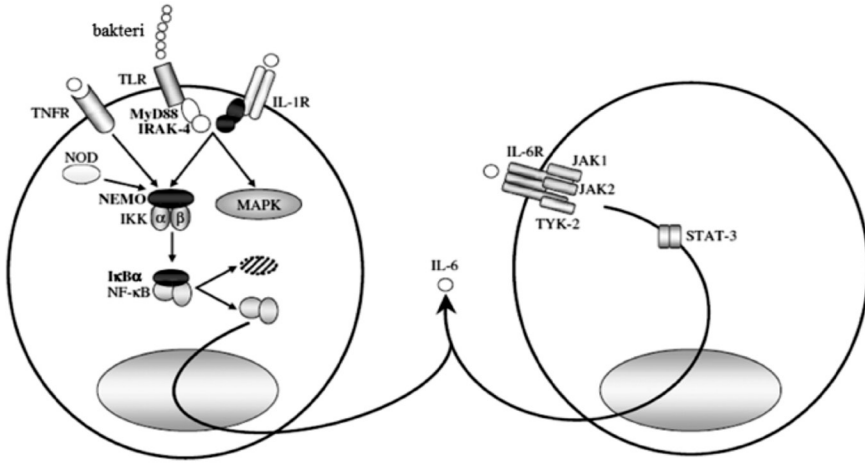
Mukokütanöz kandidiazise yatkınlık	Genetik defekt	Kalıtım
IL17RA eksikliği	<i>IL17RA</i>	OR
IL17RC eksikliği	<i>IL17RC</i>	OR
IL17RF eksikliği	<i>IL17RF</i>	OD
STAT1 defekti	<i>STAT1</i>	OD fonksiyon kazandırıcı
ACT1 defekti	<i>TRAF3IP2</i>	OR

IUIS 2019 sınıflamasına göre düzenlenmiştir.

7. TLR sinyal yolağı defektleri

TLR ve IL1R’ler (interlökin-1 reseptör) doğal immün sistemin örüntü tanıyan reseptörleridir (“*pattern recognition receptor*”, PRR) ve inflamasyonun erken aşamalarında önemli görevleri mevcuttur. IL1R ailesi IL1β, IL18 ve IL33’ün

sinyalizasyonunda rol alır. TLR ve IL1R'lerinin Toll-IL-1R (TIR) adı verilen intraselüler bir parçası vardır. TIR içeren reseptörler, MyD88 (*“myeloid differentiation primary response protein”*), TRIF ve TIRAP adaptör molekülleri ile etkileşim halindedir. Kanonik TIR yolağı, TLR3 haricinde MyD88 bağımlıdır. TLR3 ise alternatif TRIF yolağını kullanır. TIRAP ise MyD88'in TLR2 ve 4 ile etkileşimine katkıda bulunan bir koadaptör moleküldür. Bu adaptör moleküller sitozolik serin treonin kinazların bu bölgeye toplanmasını sağlar. TIR yolağının en önemli kinazı olan IL1R ilişkili kinaz (IRAK) kompleksi ise MyD88 aracılığı ile getirilir. IRAK kompleksinin iki aktif kinazı IRAK1 ve IRAK4 aracılığı ile NF- κ B ve MAPK yolağı aktive edilerek, sonuç olarak proinflamatuvar sitokinler üretilir (Şekil IV).



Şekil IV. İnvaziv pnömokok enfeksiyonlarına mendeliyen yatkınlık ile ilişkili moleküller ve yollar

İlk IRAK4 eksikliği olan hasta 1997’de klinik olarak tarif edilmiş ancak IRAK4 geninde bozukluk olduğu 2003 yılında anlaşılmıştır. IRAK4 otozomal resesif eksikliğinde TLR ligandları ile inflamasyonun başlamasında ve IL1 ve IL18 aracılığıyla inflamasyonun ilerlemesinde yetersizlik vardır. Bu özellik hastalarda enfeksiyonlar sırasında inflamasyon belirtilerinin hafif olmasını açıklamaktadır. IRAK4 eksikliğinden sonra tekrarlayan pyojenik bakteri enfeksiyonları ve İPH (invaziv pnömokokkal hastalık) geçiren bir grup hastada MYD88 eksikliği tanımlanmıştır. *IRAK4* veya *MYD88* genlerinde defekt olan hastalar, inflamasyon

yonda bozukluk olması nedeniyle, özellikle de İPH de dahil olmak üzere, invazif ve noninvazif pyojenik bakteri enfeksiyonlarına (menenjit, artritis, sepsis, osteomyelit, derin organ abseleri, folikülit, selülit, omfalit) yatkınlık gösterirler. TLR3 ve TLR4 uyarısına cevaben IFN α/β ve IFN λ üretiminde IRAK4'e ihtiyaç duyulmadığı için IRAK4 ve MYD88 eksikliğinde viral enfeksiyonlara yatkınlık görülmemektedir. IRAK4 ve MYD88 eksiklikleri, hem TLR (TLR3 hariç) hem de IL1R (IL1, IL18 ve IL33) sinyal yollarının bozulduğu hastalıklardır (Şekil IV). İnvazif bakteriyel hastalık *Streptococcus pneumonia* dışında daha nadiren olmak üzere *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* ve *Shigella sonnei* ile gelişebilmektedir. Bu hastalıklarda kısıtlı sayıda piyojenik bakteri ile ve primer enfeksiyona karşı immünite etkilenmiştir. İnvazif enfeksiyonlar yenidoğan döneminde başlayıp 14 yaşına kadar devam etmektedir, bu yaştan sonra da genellikle invazif hastalık görülmemektedir. Hastalarda yaşla birlikte görülen iyileşmenin T hücre ve B hücre cevaplarında yaşla birlikte olan gelişme ile ilgili olduğu düşünülmekte ve bakteriyel antijenlere antikor cevaplarının progresif olarak TIR immünitesindeki defekti kompanse edebildiği tahmin edilmektedir. TLR ve aynı zamanda IL1, IL18 ve IL33 gibi bazı sitokinler, latent ve sekonder enfeksiyonlara immün cevapta da önemli rol oynamamaktadır. Tanımlanan X'e bağlı IRAK1 eksikliğinde, TIR-IRAK1 sinyalizasyonu etkilenmekte ve IRAK4 eksikliğine benzer şekilde bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir. Otozomal resesif TIRAP eksikliğinde TLR1/2, TLR2/6 ve TLR4'ün sinyalizasyonu bozularak, çocukluk döneminde stafillokokal enfeksiyonlar görülmektedir (Tablo VIII).

Tablo VIII. TLR sinyal yolağı defektlerinde başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri

TLR sinyal yolağı defektleri	Genetik defekt	Kalıtım
IRAK4 defekti	<i>IRAK4</i>	OR
MyD88 defekti	<i>MYD88</i>	OR
IRAK1 defekti	<i>IRAK1</i>	XL
TIRAP defekti	<i>TIRAP</i>	OR

IUIS 2019 sınıflamasına göre düzenlenmiştir.

NEMO ve inhibitör kappa B alfa (I κ B α) defekti olan hastalarda da benzer şekilde İPH'ye yatkınlık vardır. TLR'ler uyarıldıktan sonra IRAK4 ve MYD88

aracılığı ile NF- κ B ve MAP (mitojenle aktive olan) kinaz yolları aktive olur. NF- κ B yolağında bulunan NEMO ve I κ B α eksikliklerinde TLR ligandları ve TNF reseptör ligandları ile inflamasyonun indüklenmesinde bozukluk vardır, IL6 üretimi bozulmuştur (*Şekil IV*).

8. Diğer (nonhematopoietik dokularla ilişkili kalıtsal immünolojik defektler)

İzole konjenital aspleni: İzole konjenital aspleni situs anormalliklerinin minör bir formu olarak veya dalak gelişimini etkileyen bağımsız spesifik bir defekt olarak ortaya çıkabilir. Nadir görülen fakat yaşamı tehdit eden bir durumdur ve sıklıkla hastalığın ilk bulgusu olarak pnömokokal sepsis görülür. Pnömokokal sepsis durumunda periferik yaymada Howell-Jolly cisimciklerinin gösterilmesi ve dalağı tespit etmek üzere abdominal ultrasonografi yapılması hastalığın tanısı için yapılabilecek iki kolay ve noninvazif tetkiktir. *RPSA* genindeki otozomal dominant defekte bağlı ribozom küçük alt biriminin SA komponenti üretilemediği için kapsüllü bakterilerle bakteriyemi görülür. *HMOX* genindeki otozomal resesif defekt sonucu ise demir metabolizmasını düzenleyen HO-1 ("*heme oxygenase 1*") üretilemez, heme bağımlı hasar meydana gelir ve hemoliz, nefrit ve inflamasyonla karakterize klinik durum oluşur. İzole konjenital asplenide uygun profilaktik tedavi ve pnömokokal aşılama hayat kurtarıcıdır.

Tripanozomiazis: İnsanlar doğal olarak Afrikan tripanozom prototipi *Trypanosoma brucei brucei*'ye karşı dirençlidir. Bu parazitin yalnızca iki varyant klonu doğal immüniteyi bozarak uyku hastalığına neden olabilir. *T. brucei*'ye karşı olan direnç apolipoprotein A-1 (apoA1) ile birlikte 2 özel protein, apolipoprotein L-1 (apoL1) ve haptoglobulin ilişkili ("*haptoglobin-related*", Hpr) proteini ilişkilendiren serum komplekslerine bağlıdır. ApoL1, apoptotik Bcl2 ailesi proteinleri ile yapısal ve fonksiyonel benzerlikler göstermektedir, tripanozomu öldürmek için parazitin lizozomal membranında anyonik delikler oluşturur. Hpr protein ise hemoglobin ile bağlantılı şekilde tripanolitik komplekslerin tripanozom yüzeyindeki haptoglobulin-Hb resptörüne bağlanmasını destekler ve bu şekilde apoL1'in internalizasyonu kolaylaşmış olur. ApoA1, apoL1 ve Hpr eksikliklerinde bu nedenle tripanozoma paraziti ile enfeksiyonlara yakınlık oluşturmaktadır.

Tablo IX. Nonhematopoietik dokularla ilişkili kalıtsal immünolojik bozuluklarda tanmlanmış başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri

Diğer (non-hematopoietik)	Genetik defekt	Kalıtım
İzole konjenital aspleni	<i>RPSA/HMOX</i>	OD/OR
Tripanozomiazis	<i>APOL1</i>	OD
Akut karaciğer yetmezliği	<i>NBAS</i>	OR
Akut nekrotizan ensefalopati	<i>RANBP2</i>	OR
Osteopetrozis	<i>CLCN7/SNX10</i>	OR/OR
	<i>OSTM1/PLEKHM1</i>	OR/OR
	<i>TCIRG1/TNFRSF11A/TNFSF11</i>	OR/OR/OR
	<i>NCSTN/PSEN/PSENEN</i>	OD/OD/OD
Hidradenitis suppurativa		

IUIS 2019 sınıflamasına göre düzenlenmiştir.

9. Lökositlerle ilişkili diğer doğumsal defektler

Lökositlerle ilişkili diğer doğumsal bozukluklara neden olduğu bilinen başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri *Tablo X*'de verilmiştir.

Tablo X. Lökositlerle ilişkili diğer doğumsal bozukluklara neden olduğu bilinen başlıca genetik defektler ve kalıtım özellikleri

Lökositlerle ilişkili diğer doğumsal defektler	Genetik defekt	Kalıtım
IRF4 haployetmezlik	<i>IRF4</i>	OD
IL18BP defekti	<i>IL18BP</i>	OR

IUIS 2019 sınıflamasına göre düzenlenmiştir.

Şekil V ve VI da doğal immün sistem hastalıklarının özeti verilmiştir.

Doğal İmmün Sistem Hastalıkları
a. Bakteriyel ve Parazitik Enfeksiyonlar

Piyoenik bakterilerle invaziv enfeksiyonlara yatkınlık: menenjit, sepsis, artrit, osteomyelit ve apse, ateş yokluğu	Parazitik ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık	Diğer
Predominant patojenler (<i>S. Pneumonia</i> , <i>S. Aureus</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). Non invaziv bakteriyel enfeksiyonlar (cilt enfeksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonları). Yaşla düzelleme. Rutin tarama testleri normal. Spesifik tarama testleri (proinflamatuvar sitokin yokluğu, CD62L dökülmesinin olmaması): yalnızca özelleşmiş klinik immünoloji laboratuvarlarında IRAK4 def. IRAK4, OR MyD88 def. MYD88, OR	Mukokütanöz kandidiazis (CMC) Kronik mukokütanöz kandidiazis, ektodermal displazi olmadan STAT1 fonksiyon kazanımı STAT1 OD Çeşitli mantar enfeksiyonları, bakteriyel ve viral (HSV) enfeksiyonlar, otoimmünite (tiroidit, diyabet, sitopeni), enteropati IL-17F def.* IL17F, OD Folikülit IL-17RA def. IL17RA, OR Folikülit. <i>S. aureus</i> (cilt enfeksiyonları) ve kronik bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık IL-17RC def. IL17RC, OR ACT1 def.* ACT1, OR Blefarit, folikülit ve makroglossi	CARD9 def. CARD9, OR Invaziv fungal hastalıklara yatkınlık Invaziv kandidiyazis enfeksiyonu, derin dermatofitozlar, diğer invaziv mantar enfeksiyonları Tripanozomiyazis APOLI, OD Tripanozomiyazis Osteopetrozis TNFRSF11A, PLEKHM1, OR TCIRG1, OR Hipokalsemi CLCN7, OSTM1, OR Hipokalsemi, nörolojik özellikler SNX10, OR Görme bozukluğu TNFSF11, OR Ciddi büyüme geriliği Hidradenitis suppurativa PSNEN, OD NCSTN, OD akne PSN, OD hiperpigmentasyon Akut karaciğer yetmezliği NBAS def. NBAS, OR Ateş karaciğer yetmezliğini indükler. Akut nekrotizan ensefalopati RANBP2, OD Ateş akut ensefalopatiyi indükler. IRF4 haployetmezliği* IRF4, OD Whipple hastalığı
IRAK-1 def.** IRAK1, XL Hem MECP2 hem de IRAK1'i kapsayan büyük bir de novo Xq28 kromozomal delesyonu nedeniyle, X'e bağlı MECP2 eksikliği ile ilişkili sendrom		
TIRAP def.** TIRAP, OR Çocukluk çağında stafilokokkal hastalık		
İzole konjenital aspleni Bakteremi (kapsüllü bakteri), dalak yokluğu RPSA, OD HMOX*, OR. Hemoliz, nefrit, inflamasyon		

Şekil V. Bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar ile seyreden doğal immün sistem hastalıkları

Doğal İmmün Sistem Hastalıkları
b. MSMD ve Viral Enfeksiyonlar

Mikobakteriyel hastalıklara mendeliyen yatkınlık (MSMD)	Viral enfeksiyona yatkınlık
Ağır fenotipler Komplet IFNGR1 Def. ve IFNGR2 Def. IFNGR1, IFNGR2, OR Ciddi dissemine BCG ve çevresel mikobakteriyel enfeksiyonlar (yumuşak doku, kemik iliği, akciğer, cilt, kemik ve lenf nodu), <i>Salmonella</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> ve virüsler İlimli fenotipler <i>Salmonella</i> 'ya yatkınlık IL-12 ve IL-23 reseptör b1 zincir defekti IL12RB1, OR IL-12p40 (IL-12 ve IL-23) def. IL12B, OR IL-12Rb2 defekti.** IL12RB2, OR IL-23R defekti.** IL23R, OR STAT1 LOF STAT1, OD Parsiyel IFN γ R1 IFNGR1, OR Parsiyel IFN γ R2 IFNGR2, OR OD IFNGR1 IFNGR1, OD Mikobakteriyel osteomyelit SPPL2a defekti* SPPL2A, OR Tyk2 defekti TYK2, OR Virüs enfeksiyonlarına yatkınlık, +/- yüksek IgE. Çoku sitokin sinyalizasyon defekti. P1104A TYK2 homozigotluğu MSMD veya tüberküloz. Makrofaj gp91 phox def. CYBB, XL IRF8 def. IRF8, OD ISG15 def. ISG15, OR. Beyinde kalsifikasyon. IFN γ üretim defekti. IRF8 def. IRF8, OR Diğer enfeksiyon ajanları. Myeloproliferasyon. RORYt def.* RORC, OR. Kandidaya yatkınlık. IFN γ üretim defekti, IL-17A/F üreten Tc hücrelerin komplek yokluğu JAK1 (LOF)* JAK1, OR. Virüs enfeksiyonlarına yatkınlık. Güretelyal karşinom. ↓ IFN γ üretimi.	Epidermodisplazia verrusiformis (HPV) HPV (grup B1) Cildin enfeksiyon ve kanserleri EVER1 def. TMC6, OR. EVER2 def. TMC8, OR. CIB1 def. CIB1, OR. WHIM send. (Şişil, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar, myelokateksis) CXCR4, OD GOF Şişil/HPV enfeksiyonu, nötropeni, düşük B hücre sayısı, hipogamaglobulinemi Ağır viral enfeksiyonlara yatkınlık STAT1 Def. (OR LOF). STAT1. (+ Mikobakteri) STAT2 def.* STAT2, OR. Dissemine ağız suşu kızamık IRF7 def.** IRF7, OR. IRF9 def.* IRF9, OR. Ağır influenza enfeksiyonu IFNAR1 def.* IFNAR1, OR. Sarıhumma aşısı ve Kızamık aşısının neden olduğu ağır hastalık IFNAR2 def.** IFNAR2, OR. Yaygın ağız suşu kızamık, HHV6. IFN- α 'ya yanıt yok. CD16 def.* FCGR3A, OR. Ağır herpes viral enfeksiyonları, özellikle VZV, EBV ve HPV. MDA5 def. (LOF)* IFIH1, OR. Rhinovirus ve diğer RNA virüsleri RNA polimeraz III def* POLR3A, POLR3C, POLR3F, OD. IL-18BP def.** IL18BP, OR. Fulminan viral hepatit Herpes Simplex ensefaliti Dominant klinik fenotip: Herpes simplex virüs tip1 (HSV1) ile primer enfeksiyon sırasında Herpes simplex ensefaliti (HSE), genelde 3 ay ve 6 yaş arasında. Burada listelenen bütün etyolojiler için inkomplet klinik penetrens olabilir. Rutin tarama testleri normal. TLR3 yolunun değerlendirildiği spesifik testler: hastanın fibroblastlarının HSV1 enfeksiyonuna yanıt olarak IFN- α ve β üretme yeteneğinde belirgin azalma UNC93B1 (OR), TRAF3** (OD), TICAM1 (TRIF)* (OR,OD), TBK1* (OD), IRF3* (OD) TLR3 (OD,OR) + ağır pulmoner influenza, VZV

Şekil VI. MSMD ve viral enfeksiyona yatkınlık ile seyreden doğal immün sistem hastalıkları

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Innate Immunity. In: Cellular and Molecular Immunology (8th edition) chapter 4. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2014: 51-86.
2. Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6):1043–1051.
3. Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. *Arch Dermatol* 1985; 121(7): 864-868.
4. Bax HI, Freeman AF, Anderson VL, et al. B-cell lymphoma in a patient with complete interferon gamma receptor 1 deficiency. *J Clin Immunol* 2013; 33(6): 1062–1066.
5. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN- γ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science* 2012; 337(6102): 1684–1688.
6. Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev* 2015; 264(1): 103–120.
7. Boisson-Dupuis S, El Baghdadi J, Parvaneh N, et al. IL-12R β 1 deficiency in two of fifty children with severe tuberculosis from Iran, Morocco and Turkey. *PLoS One* 2011; 6(4):e18524.
8. Burns C, Cheung A, Stark Z, et al. A novel presentation of homozygous loss-of-function STAT-1 mutation in an infant with hyperinflammation—A case report and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(4): 777-779.
9. 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.
10. Bustamante J, Arias AA, Vogt G, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol* 2011; 12(3): 213–221.
11. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol* 2014; 26(6): 454-470.
12. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2011; 20(3): 145-154.
13. Corvilain E, Casanova JL, Puel A. Inherited CARD9 deficiency: invasive disease caused by ascomycete fungi in previously healthy children and adults. *J Clin Immunol* 2018; 38(6): 656-693.
14. Cottle LE. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Clin Genet* 2011; 79(1): 17–22.
15. Crequer A, Picard C, Pedergrana V, et al. EVER2 deficiency is associated with mild T-cell abnormalities. *J Clin Immunol* 2013; 33(1): 14-21.
16. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* 2013; 445(1-2): 21-34.

17. Drummond RA, Collar AL, Swamydas M, et al. CARD9-dependent neutrophil recruitment protects against fungal invasion of the central nervous system. *PLoS Pathog* 2015; 11(12): e1005293.
18. Drummond RA, Franco LM, Lionakis MS. Human CARD9: A Critical Molecule of Fungal Immune Surveillance. *Front Immunol* 2018; 9: 1836.
19. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet* 2003; 33(3): 388–391.
20. Haverkamp MH, van de Vosse E, van Dissel JT. Nontuberculous mycobacterial infections in children with inborn errors of the immune system. *J Infect* 2014; 68: 134–150.
21. Holland S, Casanova JL. Inherited disorders of the interleukin-12-interleukin-23/interferon-g-circuit. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM (eds): *Primary Immunodeficiency disorders - A molecular approach*. Chapter 35. New York: Oxford University Press, 2014: 450–466.
22. Kalińska-Bienias A, Kowalewski C, Majewski S, et al. The *EVER* genes – the genetic etiology of carcinogenesis in epidermodysplasia verruciformis and a possible role in non-epidermodysplasia verruciformis patients. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33(2): 75-80.
23. Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, et al. Human TYK2 deficiency: mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015; 212(10): 1641–1662.
24. Maglione PJ, Simchoni N, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1356: 1-21.
25. Mak TW, Saunders ME, Jett BD. Innate Immunity. In: *Primer to The Immune Response* (2nd Edition) chapter 3. Elsevier, 2014: 55-83.
26. McDermott DF, Gammon B, Snijders PJ, et al. Autosomal dominant epidermodysplasia verruciformis lacking a known EVER1 or EVER2 mutation. *Pediatr Dermatol* 2009; 26(3): 306-310.
27. McDonald DR, Levy O. Innate Immunity. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al (eds). *Clinical Immunology: Principles and Practice* (5th edition) chapter 3. Elsevier, 2019: 39-54.
28. Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25(5): 745–755.
29. Moradi L, Cheraghi T, Yazdani R, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Clinical and immunological findings of patients suspected for IL12Rβ1 deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019; 47(5): 491-498.
30. Okada S, Puel A, Casanova JL, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology* 2016; 5(12): e114.
31. Olbrich P, Freeman AF. STAT1 and STAT3 mutations: important lessons for clinical immunologists. *Expert Rev Clin Immunol* 2018 ; 14(12): 1029-1041.

32. Orth G. Host defenses against human papillomaviruses: lessons from epidermodysplasia verruciformis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 321: 59-83.
33. Ouederni M, Sanal O, Ikinciogullari A, et al. Clinical features of Candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor β 1 deficiency. *Clin Infect Dis* 2014; 58(2): 204-213.
34. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38(1): 96-128.
35. Picard C, Casanova JL. Inherited disorders of cytokines. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16(6): 648-658.
36. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious Diseases in Patients with IRAK-4, MyD88, NEMO or $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ Deficiency. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24(3): 490-497.
37. 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(2): 109-122.
38. Przybyszewska J, Zlotogorski A, Ramot Y. Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(6): 1161-1175.
39. Puel A, Cypowyj S, Maródi L, et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(6): 616-622.
40. Ramirez-Alejo N, Santos-Argumedo L. Innate Defects of the IL-12/IFN- γ Axis in Susceptibility to Infections by Mycobacteria and Salmonella. *J Interferon Cytokine Res* 2014; 34(5): 307-317.
41. Rosain J, Kong XF, Martinez-Barricarte R, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. *Immunol Cell Biol* 2019; 97(4): 360-367.
42. Tabarsi P, Marjani M, Mansouri N, et al. Lethal tuberculosis in a previously healthy adult with IL-12 receptor deficiency. *J Clin Immunol* 2011; 31(4): 537-539.
43. Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood* 2016; 127(25): 3154-3164.
44. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011; 365(1): 54-61.
45. Wong T, Yeung J, Hildebrand KJ, et al. Human primary immunodeficiencies causing defects in innate immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(6): 607-613.
46. Zhang SY, Abel L, Casanova JL. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis. *Handb Clin Neurol* 2013; 112: 1091-1097.
47. 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.

FAGOSİTER SİSTEM DEFEKTLERİ

Dr. Halil Tuna AKAR*, Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ**

Adaptif immün yanıt ortaya çıkmadan önce organizmada görülen doğal immün yanıt; vücudun enfeksiyonlara karşı ilk savunma adımıdır. Doğal immün sistem; ortamda mikroorganizma tehdidi bulunmasa bile işlevseldir ve mikroorganizmalara karşı çok hızlı cevap vermektedir. Fagositer sistem doğal immün sistemin temel bileşenlerindendir. Tarihsel açıdan bakıldığında fagosit ismi Yunanca kökenli phagein “yemek” ve -cyte “hücre” kelimelerinin birleşmesinden müteşekkildir. Evrimsel olarak, bağışıklığı sürdürmek için önemli olan fagositler çoğu türde (örn. omurgalılarda) bulunur. Fagositler ilk defa 1882’de İlya İlyich Mechnikov tarafından denizyıldızı larvasında gösterilmiştir. Bu keşfi nedeniyle 1908’de Fizyoloji veya Tıp dalında Nobel ödülü kazanmıştır. Bu sistemin ana ögeleri; fagositler, nötrofiller ve makrofajlardır. Fagosit hücre sayısında azlık ve/veya hücre işlevselliğindeki kayıplar, fagositer sistem defektleri spektrumunu oluşturmaktadır. Bakteri, mantar ve paraziter enfeksiyonlara karşı savunmada fagositer hücrelerin önemi tartışılmaz derecede baskındır. Yukarıda bahsedilen hücrelerdeki bozukluklar; tedaviye geç yanıt veren/tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve nadir görülen bakteriyel ajanlarla enfeksiyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyonlar genellikle akciğer, lenf nodları, deri, diş etlerinde görülür. Bazı çocuklar sepsis nedeniyle değerlendirilirken tanı alabilir.

Uluslararası Primer İmmünoloji Derneği (IUIS) 2019 yılında, fagositer sistem defektlerini yeniden gruplandırmıştır. *Tablo 1*’de gruplandırma görülmektedir. Konunun daha kolay anlaşılması amacıyla burada fagositer sistem defektleri dört başlık (nötropeniye neden olan defektler, fagosit motilite bozukluğuna neden olan defektler ve fagositik hücrede solunumsal patlamada bozukluğa neden olan defektler ve diğer non lenfoid defektler) altında incelenmiştir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

1. Nötropeniye Neden Olan Defektler

Elastaz eksikliği (SCN1)

Otozomal dominant (OD) kalıtmı bu hastalıkta *ELANE* geninde mutasyon bulunmaktadır. Bazı *ELANE* mutasyonları siklik nötropeni ve ağır konjenital nötropeniye sebep olabilmektedir. Bu nedenle hastaların tam kan sayımlarının haftada 2 kez ile 2 haftada bir kez arası bir sıklıkla incelenmesi gerekmektedir. Siklik nötropenide, nötrofil sayısı 14-35 günde bir mm^3 'te 200'ün altına iner ancak bu dönemler arasında normal ve normale yakın değerlerde seyreder . Hastalarda MDS/lösemiye yatkınlık mevcuttur.

GFI 1 eksikliği (SCN2)

Otozomal dominant kalıtılan nadir görülen bir bozukluktur. Miyeloid transkripsiyon faktörünü kodlayan büyüme faktörü bağımsız 1 genindeki (*GFI1*) mutasyonlar sonucunda ağır konjenital nötropeni görülmektedir. Hastalarda B/T lenfopeni de saptanmıştır.

HAX1 eksikliği (Kostman Hastalığı- SCN3)

Otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkta, bilişsel ve nörolojik bozukluklar klinik tabloya eşlik etmektedir. Nötrofil sayısının inatçı olarak düşük bulunuşu ($0,5 \times 10^9$ hücre/L'den düşük) ile karakterizedir. Otozomal resesif ağır konjenital nötropeni (AKN) formu olan HAX1 defektinde (Kostmann hastalığı) miyeloid hücrelerde apoptozis artmıştır. Bazı *HAX1* mutasyonları nöronal hücre ölümünde de artışa neden olarak nörolojik ve bilişsel bozukluklara yol açabilmektedir. Bu hastalarda da MDS/lösemiye yatkınlık bulunmaktadır.

Glukoz-6-fosfataz katalitik alt ünite-3 defekti (G6PC3)

G6PC3 geninde oluşan mutasyon neticesinde, hastalarda bozulmuş karbonhidrat metabolizması görülmektedir. İntrasellüler glukoz homeostazında bozulma sonucunda apoptoziste artış görülür. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkta, ayrıca yapısal kalp anomalileri, ürogenital anomaliler, iç kulak nedenli işitme kaybı ve yüzeysel ven belirginliği görülebilmektedir. Hastalarda kemotaksis, miyeloid farklılaşması ve O_2^- üretiminde bozukluklar görülmektedir.

VPS45 eksikliği

Veziküllerin taşınmasında rol alan proteinleri kodlayan *VPS45* geninde defekt sonucunda ortaya çıkmaktadır. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkta, kemik iliği fibrozisi ve fibroze eşlik eden ekstramedüller hematopoez ile nefromegali görülmektedir.

Glukojen depo hastalığı tip 1b

Otozomal resesif kalıtılan bu sendromda, glikoz-6-fosfat molekülünü taşıyan G6P-transporter proteini kodlayan *G6PT1* geninde mutasyon görülmektedir. Hastalarda açlık hipoglisemisi, laktik asidoz, hiperlipidemi ve hepatomegali görülmektedir.

X'e bağlı nötropeni/miyelodisplazi

Klinik tablodan *WAS* geninde meydana gelen fonksiyon kazandırıcı ("gain of function") mutasyonları sorumludur. Miyeloid serinin olgunlaşması sekteye uğradığından nötrofil, monosit ve makrofajlar tablodan etkilenen hücrelerdir.

P14/LAMTOR2 eksikliği

LAMTOR2 geninde görülen mutasyon sonucu meydana gelen otozomal resesif kalıtmalı bu hastalıkta parsiyel albinizm, büyüme geriliği, hipogamaglobulinemi klinik tabloyu oluştururken, patofizyolojisinde CD8+ sitotoksik T hücrelerinin aktivitesinde azalma olduğu öne sürülmüştür. Bu sendromda ayrıca, granül aktivitesinin düzenlenmesinden sorumlu endozomal adaptör protein p14'ün eksik olduğu da gösterilmiştir.

Barth sendromu

3-metilglutatyonik asidüri Tip 2 olarak da bilinir. X'e bağlı geçişi olan bu hastalıkta *TAZ* geninde (Tafazzin) mutasyon mevcuttur. Hastalarda mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma sonucunda kardiyomiyopati, miyopati ve büyüme geriliği görülmektedir.

Cohen sendromu

COH1 genindeki mutasyon sonucu görülmektedir. Otozomal resesif geçişli bu hastalıkta nötropeniye ek olarak dismorfik yüz görünümü, mental retar-

dasyon, obezite ve sağırılık görülmektedir. Hastalarda miyeloid diferansiasyon bozukluğu mevcuttur.

Clericuzio sendromu

Hastalarda *USB1* (eski adıyla C16ORF57) gen defekti mevcuttur. Otozomal resesif geçen hastalıkta, nötropeni ile birlikte poikiloderma görülmektedir. Ayrıca retinopati, gelişimsel gecikme, yüz anomalileri de eşlik eden bulgular arasındadır.

JAGN1 eksikliği

JAGN1 geninde mutasyon sonucu görülen otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Miyeloid olgunlaşmasının durduğu bu sendromda hastalığa osteopeni eşlik etmektedir.

3-metilglutakonik asidüri

CLPB geninde mutasyon sonucu hastalarda nörobilişsel gelişim duraksamaları, mikrosefali, hipoglisemi, hipotoni, ataksi, nöbet ve katarakt oluşumu, intrauterin büyüme geriliği görülmektedir. Hastalık otozomal resesif geçişlidir.

SMARCD2 eksikliği

Gelişim basamaklarında gerilik ve kemik defektlerinin görüldüğü otozomal resesif geçişli bu hastalık *SMARCD2* geninde oluşan mutasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. Hastalarda ayrıca miyelodisplazi de görülmektedir.

HYOU1 eksikliği

Hipoglisemi ve inflamatuvar komplikasyonların görüldüğü bu nadir hastalık otozomal resesif geçişli olup; *HYOU1* geninde mutasyon sonucu görülmektedir.

Spesifik granül eksikliği

Nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın patofizyolojisinde nötrofil spesifik granül eksikliği yatar. Bu sebeple bozulmuş kemotaktis ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık bildirilmiştir. Granüositlerde; primer, sekonder ve tersiyer granül protein defekti saptanmıştır. Nötrofillerde, hücre yüzeyinde bulunan

adhezyon molekülleri ve kemotaktik reseptör ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. Hastalarda fagolizozom birleşmesinde de defekt oluşmaktadır. Lökosit adezyon defektinde (LAD) benzer olarak görülen püy oluşunda bozulma özelliği spesifik granül eksikliğinde de görülmektedir. Hastalığın tanısında periferik kan yaymasında görülen “granülositlerdeki anormal segmentasyon” patognomonik bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

Shwachman-Diamond sendromu

Shwachman-Bodian-Diamond sendromu (SBDS) ilk olarak 1964’te pankreatik ekzokrin yetmezliği ve kemik iliği disfonksiyonu olan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Şu anda, kistik fibrozisden sonra kalıtsal ekzokrin pankreatik yetmezliğin ikinci en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Tahmini insidansı 0,5-1/100.000 olarak düşünülmektedir. Otozomal resesif geçişli olan bu sendromdan; 7. kromozomda bulunan *SDBS* gen mutasyonu sorumludur. Hastalık pansitopeni, ekzokrin pankreas yetmezliği ile karakterizedir. Yukarıda bahsedilen klinik özelliklere ek olarak, metafizyal kondrodizplazi görülebilir Ekzokrin pankreas yetmezliğinin yol açtığı malabsorbsiyona ikincil, diyare, büyüme gelişme geriliği de klinik tabloya eşlik eder. Vakaların yaklaşık yarısına anemi, dörtte birine ise trombositopeni de eşlik eder. Lösemik dönüşüm bildirilmiştir. Tedavide pankreatik enzim replasmanı, eritropoein ve GCSF kullanılabilir.

2. Fagosit Motilite Bozukluğuna Neden Olan Defektler

Lökosit adhezyon defektleri

Önemli bir fagosit motilite bozukluğu defektidir. 1970’lerde bebekler ve çocuklarda; cilt, diş eti ve akciğerleri etkileyen ciddi ve hayatı tehdit eden tekrarlayıcı bakteri enfeksiyonları olan hastalarda integrin süper ailesinin lökosit adezyon glikoproteinlerinin membran ekspresyonunda kusurları olduğu gösterilmesiyle tanımlanmıştır.

Lökosit adezyon defekti 1 (LAD-1), $\beta 2$ integrini kodlayan *ITGB2* genindeki mutasyonlara bağlı olarak görülür. CD18 olarak da bilinen $\beta 2$ integrin, lökositlerin endotele tutunmasını, transendotelyal geçişlerini ve inflamasyon sahalarına ulaşmalarını sağlar. Klinik tabloda; gecikmiş umbilikal kord ayrılması, omfaloşel, enfeksiyon bölgesindeki inflamasyon oluşumunda bozukluk

görülür. Bu hastalıkta sık görülen periodontit de dişlerin erken kaybına neden olur. Hastalık seyrinin şiddeti, CD18 eksikliğinin derecesi ile doğrudan orantılıdır. Enfeksiyon yokluğunda kalıcı nötrofil lökositozu (genellikle >15.000 hücre/ μL), hem düşük seviyede devam eden enfeksiyon hem de nötrofillerin dolaşımdan çıkmasının bozulması nedeniyle hastaların tümünde sık görülür.

Enfeksiyona yatkınlıkla birlikte lökosit yapışmasının belirgin bir kusuru Etzioni ve arkadaşları tarafından 1992’de LAD-2 olarak adlandırılmıştır. LAD-2, *SLC35C1* gen mutasyonunun neden olduğu, çok nadir görülen bir hastalıktır. *SLC35C1* geni GDP-fukoz taşıyıcısını kodlar. Patofizyolojide proteinlerin defektif fukozilasyonu; Sialyl-Lewis-X ekspresyonunun azalmasına neden olur. Klinik tabloda; tekrarlayıcı enfeksiyonlar, ciddi büyüme ve gelişme geriliği, yüz dismorfizmi (deprese nazal köprü) görülür. Hastalarda Bombay kan grubu görülür.

LAD-3, *FERMT3* gen mutasyonunun neden olduğu bir hastalıktır. *FERMT3* geni, kindlin-3 proteinini kodlar. Klinik tabloda; ağır bakteriyel enfeksiyonlar ve koagülasyon bozuklukları görülmektedir. Ağır vakalarda osteopetrozis de bildirilmiştir. Fenotipik olarak, LAD-3’teki lökositler ve trombositler, “içten dışa” veya kemokin aracılı LFA-1 aktivasyonunun ve içsel LFA-1/ $\alpha 1\beta 2$ yapışkanlığının kaybı nedeniyle $\beta 3$, $\beta 2$ ve $\beta 1$ integrin aktivasyonunda kusurludur. Ek olarak, bu hücreler endotelial hücrelere bağlılığı azaltmış ve Rap-1 guanin nükleotit değişim faktörü CalDAG-GEFI’nin (CDGI) ekspresyonunu azaltmıştır. Mutasyonun yeri ve ciddiyetine bağlı olarak LAD-3 lökositleri, vasküler hücre adezyon molekülü-1’e (VCAM-1) yapışma kaybı da gösterebilir. LAD-3 trombositleri çözünür fibrinojene bağlanmayı azaltmıştır, trombin reseptörleri (PAR’lar) yoluyla trombine doğru tepki vermezler ve bu nedenle integrin aktivasyonu yoluyla trombosit granül salgılanması zayıftır.

Tedavide temel yaklaşım bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisidir. Bununla birlikte LAD-1 ve LAD-3’te allojenik hematopoietik kemik iliği nakli, LAD-2’de ise fukoz tedavisi önerilmektedir.

RAC-2 eksikliği

22q13’ta lokalize olan *RAC2* gen defekti nedeniyle görülen bir hastalıktır. RAC-2 eksikliğindeki temel problem lökosit migrasyonundaki ağır bozukluktur. Bu nedenle enfeksiyon bölgesinde püy oluşamaz. *RAC2* gen defekti

ilk defa Ambruso ve arkadaşları tarafından mükerrer enfeksiyonları olan ve yara iyileşmesinde problem olan bir hastada gösterilmiştir. Ras-ilişkili C3 botulinum toksin sübstratı 2 (RAC-2) bir Rho-GTPaz'dır. RAC-2, L-selektin ekspresyonu, F-aktinin birleşmesi, kemotaksis ve süperoksit üretimi ile aktin polimerizasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Aktive nötrofillerde NADPH kompleksi sitozolik RAC-2'nin, p67phox ile birlikte p47phox'a bağlanması ile oluşur. Kusurlu RAC-2 fizyolojik ligandı olan GTP'ye bağlanamaz. Böylece fagosit oksidaz yolu ile süperoksit üretimi inhibe olur. Makrofajlardaki RAC-1 yolağı, RAC-2 defektini kompanse ettiği için oksidaz aktivitesindeki defekt kronik granüloamatöz hastalıktaki kadar belirgin değildir. Çalışmalarda RAC-2 eksikliği olan farelerde nötrofillerin endotelde yuvarlanması, kemotaksis ve fagositozunda problem olduğu gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında RAC-2 eksikliğinde nötrofillerde kemotaksis defekti, *N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine* (fMLP) veya *phorbol myristate acetate* (PMA) ile aktivasyondan sonra azurofilik granüllerdeki enzimlerin salınımında azalma ve fMLP'ye cevap olarak reaktif oksijen radikallerinin üretimindeki defekte ek olarak polarizasyon ve aktin polimerizasyon defekti gösterilmiştir. RAC-2 defektli olgularda beklenen klinik bulgular umbilikal kordun geç düşmesi, zayıf püy oluşumu, dirençli perirektal, periumbilikal absedir. Periferik kanda LAD-1'de olduğu gibi lökositoz beklenir. LAD-1'den farklı olarak yara biyopsilerinde uygun sayıda nötrofil bulunur. CD18 ekspresyonu normaldir. C5a'ya, fMLP ve IL-8'e kemotaksis yanıtı ve fMLP'ye nötrofil polarizasyonu defektiftir. NADPH oksidaz aktivitesi PMA stimülasyonundan sonra normal, fakat fMLP stimülasyonundan sonra düşük bulunur. Hastalığın LAD-3 ile ayırıcı tanısında saflaştırılmış RAC-2 eklenmesi ile oksidaz aktivitesinin korunmasının gösterilmesi gerekir. Temel tedavi yaklaşımı enfeksiyonların uygun antibiyotiklerle tedavi edilmesidir. Ağır enfeksiyonlarda granülosit transfüzyonlarının faydalı olabileceği bildirilmiştir. Allojenik hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) küratif olabileceği literatürde bildirilmiştir.

Lokelize juvenil periodontit

Hastalarda fagosit fonksiyon bozukluğuna ek olarak periodontit görülmektedir. Hastalığın hücre yüzey glikoproteininin yokluğu nedeniyle olduğu iddia edilmektedir. Formil peptit reseptör-1 (FPR1) adlı kemotaktik reseptör mutasyonlarının hastalığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür.

Papillon-Lefèvre sendromu

11. kromozomda lokalize *CTSC* genindeki mutasyon hastalarda nötrofil kemotaksis fonksiyonunda bozulmaya yol açar. Nötrofil fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı olarak *Actinobacillus actinomycetenicomitans* türleri, *Fusobacterium nudatum*, *Eikenella corrodens* gibi bakterilerin neden olduğu gingival inflamasyon nedeniyle juvenil periodontit görülür. Periodontit kliniği primer ve kalıcı dişlerin erken kaybı ile sonuçlanır.

Hastalığın ilk bulgularının 1-5 yaş aralığında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hastalığın klinik seyrinde yaygın palmoplantar keratodermi, palmar, plantar ve daha az sıklıkla diz ve el bileklerinde hiperkeratoz görülür. Klinik şüphe olan olgularda tanı kemotaksis defektinin gösterilmesi ve *CTSC* geni mutasyon analizi ile doğrulanır.

Periodontite sebep olduğu bilinen mikroorganizmalara etkili erken antibiyotik tedavisi hastalığın ilerlemesini yavaşlatır. Antibiyotiklerin fayda etmediği durumlarda kalıcı dişleri korumak için diğer dişler çekilmelidir.

WDR1 eksikliği

WDR1 genindeki mutasyon sonucu otozomal resesif geçişli bu hastalıkta, yara iyileşmesinde bozukluklar, ciddi stomatit görülmektedir. Hastaların nötrofil çekirdeklerinde herniasyon görülmekte ve hastalığa hafif düzeyli nötropeni eşlik etmektedir.

Kistik fibrozis

CFTR gen mutasyonu ile görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalarda terde artmış klor ile birlikte sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile pankreas yetmezliği görülmektedir.

Nötropeni ile birlikte kombine immün yetmezlik

MKL1 geninde oluşan mutasyon nedeniyle görülen hastalık, otozomal resesif kalıtmıdır. Hastalarda orta şiddetli trombositopeni ile lenfopeni de mevcuttur.

3. Fagositik Hücrede Solunumsal Patlamada Bozukluğa Neden Olan Defektler

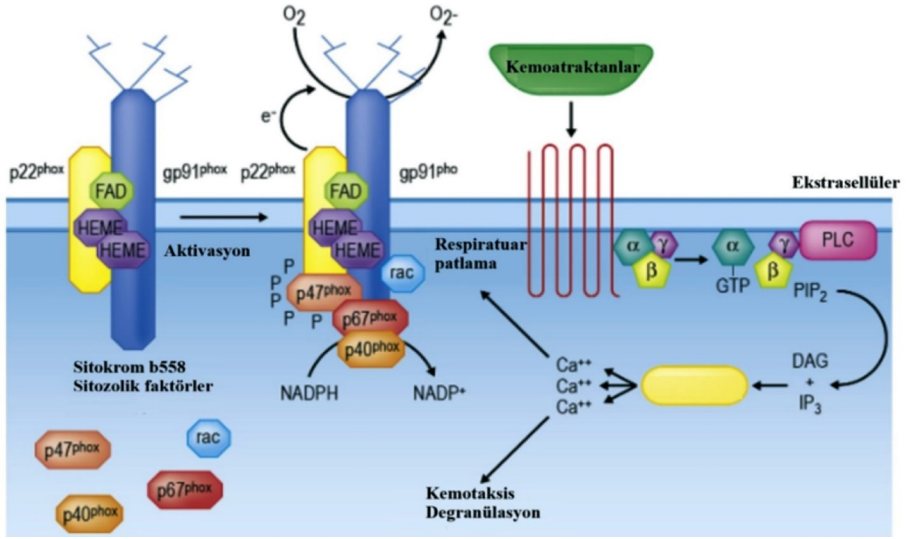
Kronik granümatöz hastalık

Kronik granümatöz hastalık (KGH), nötrofilik granülositler ve monositlerdeki NADPH oksidaz kompleksinin fonksiyonel işlevsizliğinin yol açtığı edinilmiş primer immün yetmezliktir. Bu hastalık tekrar eden ve ağır seyreden enfeksiyon, inflamasyon ve immün disregülasyon ile karakterizedir.

İlk kez 1957 yılında Berendes ve 1959 yılında Bridges ve arkadaşlarının yayınlarında KGH “çocukluk çağıının fatal granümatöz hastalığı” olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda süppüratif lenfadenit, akciğer enfeksiyonları ve hepatosplenomegalisi olan dört hasta tanımlanmış, bu hastaların otopsi ve biyopsilerinde granülomlar gösterilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da insidansın 200.000’de bir doğum ile 250.000’de bir doğum arasında değiştiği görülmektedir.

Hastalığın patofizyolojisi *Şekil 1*’de özetlenmiştir. NADPH oksidaz kompleksi hem membrana bağlı hem de sitozoldeki proteinlerden oluşmuştur; bu proteinler, bakteri ve mantar hücrelerini yok etmek için kullanılan reaktif oksijen türleri (ROT) üreten fagositik aktivasyonda işlev görmektedir. NADPH oksidaz, bir elektronu FAD ve Heme ile O_2^- oluşturmak üzere moleküler oksijene transfer eden çok bileşenli bir sistemdir. Katalitik glikoprotein gp91^{phox} ve glikolize-olmayan protein p22^{phox} hücre membranında yerleşmiş olup, bu iki protein heterodimer sitokrom b_{558} ’i oluşturmaktadır. Sitokrom b_{558} , ikincil granüllerin duvarına yerleştirilmiş bir membrana bağlı heterodimerdir. Gp91^{phox}’ın sitoplazmik kuyruğu, O_2^- ’ye elektron transferi için gerekli olan FAD, heme ve NADPH’yi bağlar. Fagositik aktivasyon sonrasında, sitozolik proteinler olan p47^{phox}, p67^{phox} ve p40^{phox} sitokrom b_{558} ’e transloke olarak Rac1/2’yi oluştururlar. Nötrofil stimülasyonu, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} ve küçük GTP bağlama proteinleri p21rac1 / p21rac2’nin kümelenmesi yanı sıra fosforilasyonuna da yol açar. Bu da gp91^{phox}’da yapısal bir değişikliğe yol açarak, sitozolik NADPH’nin fagolizozomlarda süperoksit iyonları oluşumu için gereken elektronu, moleküler oksijene sunar. Süperoksit iyonları daha sonra, hidrojen peroksit, hipoklorid, hidroksil radikali ve sekonder aminler gibi fagosit edilmiş mikroorganizmalara yüksek derecede toksik oksijen radikallerini oluşturmaktadır.



Şekil I. NADPH oksidaz kompleksi (34 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

NADPH oksidaz kompleksindeki beş yapısal alt ünitesinin herhangi birinde görülen mutasyonlar, ROT üretiminde bozulmaya ve KGH'ye yol açar. *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* ve *NCF4* genlerinin biallelik patojenik varyantları otozomal resesif kronik granümatöz hastalığa (AR-CGD) neden olmaktadır. Transmembran glikoprotein gp91^{phox} Xp21.1'de lokalize *CYBB* geni tarafından kodlanır. Buradaki mutasyonlar KGH'nin yaklaşık %66'sını oluşturmaktadır. *NCF1* (p47^{phox})'deki otozomal resesif mutasyonlar, vakaların %20'sinde saptanmış olup, *CYBA* (p22^{phox}) ve *NCF2* (p67^{phox})'deki mutasyonlar ise vakaların yaklaşık %5'inde görülmektedir. *NCF1* geni 7q11.23 kromozomunda yerleşimlidir. *NCF1* mutasyonlarının yaklaşık %80'i, ekzon 2'de ilişkili bir GT (guanin-timin) delesyonuna bağlıdır. Ekzon 2 mutasyonlarında rezidüel süperoksit üretimi mevcuttur. *CYBA* geni kromozom 16q24'te, *NCF2* geni kromozom 1q25'te yerleşimlidir. *NCF4* geni 22q12.3'te yerleşimlidir ve p40'ı kodlar.

Tanıyı destekleyici bulgular;

- > Büyüme geriliği,
- > Akciğer, lenf nodu, kemik, karaciğer ve deri enfeksiyonları,
- > Genitoüriner ve/veya gastrointestinal sistemde granülomlar,

> Kolit,

> Aşırı granülasyon nedeniyle gecikmiş yara iyileşmesi şeklindedir.

Kronik granülomatoz hastalık, süt çocukluğu döneminden geç erişkinlik dönemine kadar herhangi bir yaşta görülse de; vakaların çoğunda tanı beş yaşından önce konulmaktadır. X'e bağlı KGH'si olan olgularda; diğer türler ile karşılaştırıldığında, daha erken yaşta başlangıç, erken yaşta ölüm ve daha ciddi hastalık seyri görülür.

Kronik granülomatoz hastalıkta görülen enfeksiyonlar, genellikle katalaz-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar olup, sıklıkla akciğer, deri, lenf nodları ve karaciğerde saptanmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da en sık tespit edilen mikroorganizmalar; *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* ve *Salmonella* türleridir. Gelişmekte olan ülkelerde ise *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* ve *Mycobacterium tuberculosis* önemli patojenler olarak bildirilmiştir.

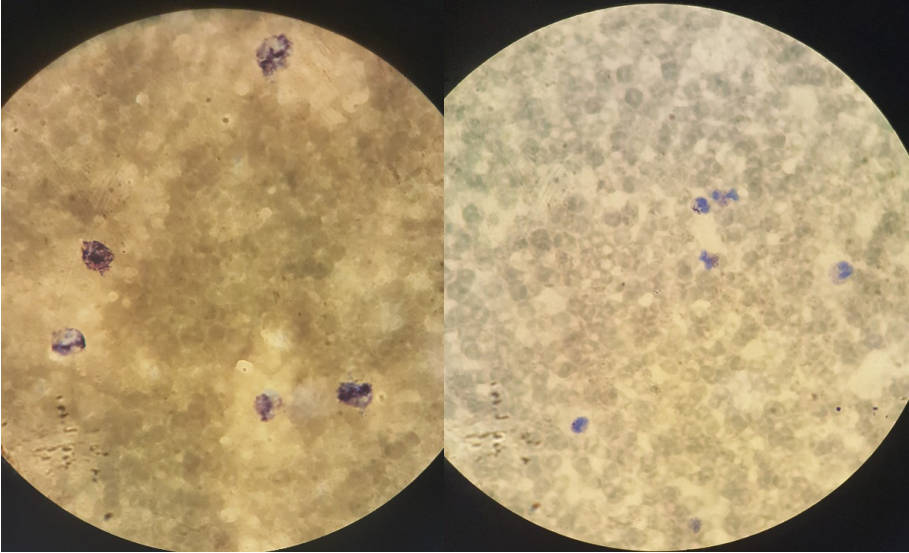
Hastalarının %20-40'ında invazif fungal enfeksiyonlar görülmektedir. Fungal enfeksiyonların, morbidite ve mortaliteye en çok etkisi olan klinik etken olduğu da bildirilmiştir .

Gastrointestinal sistem bulguları, KGH'de sık görülmekte olup, insidansı %33 ile %60 arasında değişmektedir. Hastalığın ortaya çıkma zamanı için belirtilen bir eşik süre olmamakla birlikte, gastrointestinal sistem tutulumunun genellikle ilk dekatta gerçekleştiği görülmektedir. Erken ortaya çıkan inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan herkesin KGH olabileceği de akılda tutulmalıdır. Gastrointestinal semptomlar non-spesifik olup, abdominal ağrı, enfeksiyöz olmayan diyare, oral aft, bulantı ve kusmayı içermektedir. Kolon en sık etkilenen bölge olup, KGH'li bireylerin sıklıkla anal fistül ve perirektal abse ile birlikte perianal hastalığa sahip oldukları da bilinmektedir. Karaciğer tutulumu da KGH'li hastalarda sıklıkla görülmektedir. Kronik granülomatoz hastalığı olan bireylerde nodüler rejeneratif hiperplazi, non-sirotik portal hipertansiyon, hepatosplenomegali ve splenik sekestrasyon sık görülen bulgular arasındadır. Karaciğer bulguları genellikle ilerleyicidir ve splenik sekestrasyona ikincil trombositopeninin görülmesi, mortalitenin çok güçlü bir göstergesidir. Genitouriner sistem tutulumu da KGH'de görülmekte olup, mesane granülomu, üreteral obstrüksiyon, üriner traktus enfeksiyonları ile kendini gösterebilir.

Granülatöz akciğer hastalıkları ve interstisyel pulmoner fibrozis akciğer tutulumuna ait bulgulardır. Koriyoretinit, üveit ve oküler granülomlar gibi göz bulguları bildirilmiştir. Makrofaj aktivasyon sendromu, KGH hastalarında bildirilen bir sendrom olup, yaşamı tehdit eden ciddi komplikasyonlardan biridir.

Klinik laboratuvar değerlendirme, Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) aracılı nötrofil süperoksit üretiminin doğrudan ölçümüne dayanır.

NBT (Nitroblue tetrazolium) testi KGH tanısında, en eski ve en çok bilinen testtir. Fagositer NADPH oksidaz aktivitesinin ışık mikroskopu altında daha çok niceliksel olarak tayinine dayanır. Fagositler *in vitro* uyarıldığında süperoksit üretilir ve bu da sarı NBT'yi hücreler içerisinde presipitat oluşturan mavi/siyah formazana indirger. NBT lam üzerinde değerlendirilir. İndirgenmiş (mavi/siyah boyanmış) hücreler, boyanmamış (indirgenmemiş) hücrelerden ayırt edilir. Taşıyıcı olmayan ve etkilenmemiş bireylerde hücrelerin %95'inden fazlası NBT'yi formazana indirger. Kronik granülatöz hastalığı olan bireylerin nötrofillerinde süperoksit üretimi ya hiç yoktur ya da yok denecek kadar azdır. *Şekil II*'de merkezimizde takipli olan KGH hastalarında yapılan NBT testlerinden iki örnek verilmiştir.



Şekil II. Kliniğimizde takipli hastaların nitrobluetetrazolyum (NBT) testinin ışık mikroskopisinde 100x büyütmede görünümü. Solda periferik kan yaymasında nötrofillerin NBT boyasını formazana indirgediği ve presipitat oluşturduğu, sağda solunum patlamasının (respiratuar burst) oluşmadığı görülmektedir.

Dihidrorodamin (DHR) testi PMA ile uyarılmış nötrofillerde dihidrorodamin 123'ün rodamin 123'e okside edilmesini akım sitometrisi ile ölçen testtir. Bu işlev hücrenin NADPH oksidaz aktivitesinin bir göstergesidir. Hidrojen peroksitin boyayı okside etmesi, floresan yaymasına sebep olur. Aktive olan hücrelerin ortalama floresan yoğunluğu, süperoksit üretimini gösterir.

Moleküler test yaklaşımları seri tek gen testi, çoklu gen panel kullanımı ve daha kapsamlı genomik testleri içerebilir.

CYBA, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*, *CYBB* ve ilgili diğer genleri içeren çoklu gen paneli de genetik tanı için düşünülebilir. Dahil olan genler ve multi-gen panellerin duyarlılığı, laboratuvarıdan laboratuvara farklılık gösterebilir. Kronik granülomatoz hastalık kliniği olduğu düşünülen bir hastada, seri tek gen testi (ve/veya bir çoklu gen panelinin) kullanımına rağmen tanı doğrulanamazsa; tüm ekzom dizilemesi, tüm genom dizilemesi ve mitokondriyal dizileme dahil olmak üzere daha kapsamlı genomik testler düşünülebilir. Kronik granülomatoz hastalıkta mevcut durumda prenatal tanı mümkündür.

Kronik granülomatoz hastalığının klasik tedavisi; yaşam boyu antibiyotik ve antifungal profilaksisidir. Pek çok çalışma, trimetoprim-sülfametoksazolün (TMP-SMX) bakteriyel enfeksiyonları önlemede etkili olduğunu göstermiştir. TMP-SMX iki bölünmüş dozda 5 mg/kg/gün (maksimum: 320 mg/gün) dozunda önerilmektedir. Sülfonamidlere alerjisi olan olgularda TMP-SMX'e alternatif olarak, tek trimetoprim, dikloksasilin, sefalosporinler ve flurokinolonlar kullanılabilir.

İtrakonazolün KGH hastalarında profilakside kullanıldığı bildirilmiştir. Azol antifungal ilaçların kullanımı, KGH'deki fungal enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini önemli ölçüde azaltmıştır. İtrakonazol ile 5 mg/kg/gün (maksimum 200 mg/gün) dozunda olacak şekilde ömür boyu antifungal profilaksi önerilmiştir. Vorikonazol'un de KGH profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Rekombine insan interferon gama (rhIFN γ) uygulaması da, çoğu merkezde koruyucu tedavinin parçasıdır. Bununla birlikte primer profilaksi ve/veya akut enfeksiyonların tedavisinde kullanımı hakkında görüş birliği yoktur. Literatürde bildirilen genel eğilim akut enfeksiyon sırasında IFN γ 'yı kesme yönündedir. Bunun nedeni halsizlik ve ateşin IFN γ tedavisinde sık görülen yan etkiler olmasıdır. IFN γ uygulaması bir profilaksi seçeneği olarak antimikrobiyalere ek olarak da kullanılmaktadır .

Allojenik HKHN KGH için yegane küratif tedavidir ve enfeksiyöz ve inflammatuar komplikasyonları da ortadan kaldırmaktadır . HKHN'ye alternatif olan gen tedavisi son yıllarda popülerlik kazanmaktadır. Gen tedavisi, HLA-eşleşmiş donör bulunamayan hastalar için bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Miyeloperoksidaz eksikliği

Miyeloperoksidaz (MPO) eksikliği otozomal resesif geçişli bir klinik tablodur. En sık görülen fagositer kalıtsal bozukluk olduğu literatürde bildirilmektedir. Miyeloperoksidaz nötrofil ve monositlerin azurofilik lizozomları içinde lokalize bir proteindir. Enfekte bölgedeki pürülan materyalde bulunan ana maddedir. MPO genindeki mutasyonlar sonucu gelişen hastalığa sahip bireylerde HOCl (hipoklorik asit) ve HOCl kökenli kloraminlerin oluşumunun azaldığı görülmüştür. Bu nedenle MPO eksikliğinde mikrobisidal aktivite daha yavaştır. Hastaların önemli bir kısmı asemptomatik olabilir, bazı hasta gruplarında yaygın kandidiasis görülebilir. Miyeloperoksidaz eksikliği primer veya sekonder olabilir. Primer MPO eksikliği 1/4000 sıklık ile en sık görülen fagosit defektidir. Bazı hastalarda diyabetle eş zamanlı ortaya çıkan viseral kandidiyaz bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu tür vakaların sıklığı çok düşüktür. Etkilenen bireyler mantar dışı enfeksiyonlar, maligniteler ve bazı cilt bozuklukları geliştirebilir. En yaygın mutasyon R569W'dir. Çoğu hasta bileşik heterozigottur.

Diğer Non-Lenfoit Defektler

GATA2 eksikliği

MonoMac sendromu olarak da bilinir. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan GATA2 eksikliğinde, mikobakter, papilloma virüsü, histoplazmozis, lenfödem, pulmoner alveolar proteinozis, miyelodisplazi/AML'ye yatkınlık görülür. Monosit, dendritik hücre, B ve NK hücreleri etkilenmektedir.

Pulmoner alveolar proteinozis (PAP)

Pulmoner alveolar proteinozis akciğerde alveolar sürfaktan birikimi nedeniyle görülen nadir bir hastalıktır. Sürfaktanın; alveolar boşluklarda, respiratuar bronşiollerde, makrofajlarda birikmesi nedeniyle hastalarda solunum sıkıntısı görülür. Hastalığın; konjenital, sekonder ve edinsel olmak üzere üç tipi mev-

cuttur. Konjenital PAP'da Sürfaktan Protein B, C veya GM-CSF reseptörü-nün ortak β zincirini kodlayan gende mutasyon bildirilmiştir. Hastalığın hem otozomal resesif hem de X'e bağlı geçen tipleri mevcuttur. Otozomal resesif geçen formda *CSF2RA* gen mutasyonu görülür. X geçişli formda ise *CSF2RB* gen mutasyonları tanımlanmıştır. Sekonder PAP; inorganik toz veya toksik duman inhalasyonuna ikincil görülen PAP olarak bilinir. Hastalığın patofizyolojisinde GM-CSF yolağında bir defekt olduğu ortaya konulmuştur. Bu defekt nedeniyle, sürfaktanın makrofajlar tarafından katabolizması bozulmuştur.

Tablo I de konjenital fagositer sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo I. Konjenital fagositer sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri (10 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Klinik
1-Konjenital Nötropeniler						
Elastaz eksikliği (AKN 1)	<i>ELANE</i>	OD	130130	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	MDS/lösemiye yatkınlık Ağır konjenital nötropeni veya siklinötropeni
GFI 1 eksikliği (AKN 2)	<i>GFI1</i>	OD	600871	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	B/T lenfopeni
HAX1 eksikliği (Kostmann Hastalığı) (AKN 3)	<i>HAX1</i>	OR	605998	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	HAX1 izoformlarında defekt olan hastalarda kognitif ve nörolojik defekt, MDS/lösemiye yatkınlık
G6PC3 eksikliği (AKN 4)	<i>G6PC3</i>	OR	611045	Nötrofil	Myeloid farklılaşma, kemotaksi, O ₂ ⁻ yapımı	Yapısal kalp anomalileri, ürogenital anomaliler, sağırılık, gövde ve ekstremitelerde venöz ektaziler
VPS45 eksikliği (AKN 5)	<i>VPS45</i>	OR	610035	Nötrofil	Myeloid farklılaşma, göç	Ekstramedüller hematopoez, kemik iliği fibrozisi, nefromegali
Glikojen depo hastalığı tip 1b	<i>G6PT1</i>	OR	602671	Nötrofil+ Makrofaj	Myeloid farklılaşma, kemotaksi, O ₂ ⁻ yapımı	Açlık hipoglisemisi, laktik asidoz, hiperlipidemi, hepatomegali

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Klinik
X-geçişli nötropeni/ myelodisplazi	<i>WAS</i>	XL	300299	Nötrofil	Farklılaşma, mitoz, WAS proteinin GTPaz bağlayan domainin GOF muatasyonu nedeniyle	Nötropeni, myeloid olgunlaşmada duraklama, monositopeni, çeşitli lenfoidanomaliler
P14/LAMTOR2 eksikliği	<i>LAMTOR2</i>	OR	610389	Nötrofil+ Makrofaj	Endozomal biyogenez	Nötropeni, hipogamaglobulinemi, CD8 sitotoksitesinde azalma, parsiyel albinizm, büyüme geriliği
Barth Sendromu (3-metilglutakonik asidüri tip II)	<i>TAZ</i>	XL	300394	Nötrofil+ Lenfosit+ Melanosit	Mitokondri fonksiyonu	Kardiyomyopati, myopati, büyüme geriliği, nötropeni
Cohen Sendromu	<i>VPS13B</i>	OR	607817	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	Dismorfi, mental retardasyon, obezite, sağırılık, nötropeni
Clericuzio Sendromu (Poikiloderma ve nötropeni)	<i>USB1</i>	OR	613276	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	Retinopati, gelişme geriliği, dismorfik yüz, poikiloderma
JAGN1 eksikliği	<i>JAGN1</i>	OR	616012	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	Myeloid olgunlaşmada duraklama, osteopeni
3- metilglutakonik asidüri	<i>CLPB</i>	OR	616254	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	Nörokognitif gelişimsel anomaliler, mikrosefali, hipoglisemi, hipotoni, ataksi, nöbet, katarakt, intrauterin büyüme geriliği
G-CSF reseptör eksikliği	<i>CSF3R</i>	OR	138971	Nötrofil	Stres granülopoezinde bozukluk	
SMARCD2 eksikliği	<i>SMARCD2</i>	OR	601736	Nötrofil	Kromatin remodelingi, myeloid farklılaşma ve nötrofil fonksiyon defekti	Nötropeni, gelişimsel bozukluklar, kemik, hematopoetik kök hücreler, myelodisplazi

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Klinik
Spesifik granül eksikliği	<i>CEBPE</i>	OR	189965	Nötrofil	Terminal maturasyon ve global disfonksiyon	Nötropeni, iki loblu çekirdeği olan nötrofiller
Shwachman-Diamond sendromu	<i>SBDS</i>	OR	607444	Nötrofil	Nötrofil maturasyonu kemotaksi, ribozomal biyogenez	Pansitopeni, ekzokrin pankreatik yetmezlik kondrodisplazi
	<i>DNAJC21</i>	OR	617052	Nötrofil+ Hematopoetik kök hücre		Pansitopeni, ekzokrin pankreatik yetmezlik
	<i>EFL1</i>	OR	617941	Nötrofil+ Hematopoetik kök hücre		Pansitopeni, ekzokrin pankreatik yetmezlik
HYOU1 eksikliği	<i>HYOU1</i>	OR	601746	Nötrofil	Katlanmamış protein cevabı	Hipoglisemi inflamatuvar komplikasyon
SRP54 eksikliği	<i>SRP54</i>	OD	604857	Nötrofil	Myeloid farklılaşması ve nötrofil fonksiyon defekti	Nötropeni, ekzokrin pankreas yetmezliği
2-Motilite Bozuklukları						
Lökosit adezyon defekti tip 1 (LAD 1)	<i>ITGB2</i>	OR	600065	Nötrofil+ Monosit+ Lenfosit+ NK hücre	Tutunma, kemotaksis, endositoz, T/NK sitotoksitesi	Göbek düşmesinde gecikme, deri ülserleri, lökositoz, periodontit
Lökosit adezyon defekti tip 2 (LAD 2)	<i>SLC35C1</i>	OR	605881	Nötrofil+ Monosit	Yuvarlanma, kemotaksi	Hafif LAD1 fenotipi, hh-kan grubu, büyüme geriliği, gelişim geriliği
Lökosit adezyon defekti tip 3 (LAD 3)	<i>FERMT3</i>	OR	607901	Nötrofil+ Monosit+ Lenfosit+ NK hücre	Tutunma, kemotaksi	LAD1 fenotipi ve kanama yatkınlığı
Rac2 eksikliği	<i>RAC2</i>	OD LOF	608203	Nötrofil	Tutunma, kemotaksi, O2- üretimi	Zayıf yara iyileşmesi, lökositoz
β actin eksikliği	<i>ACTB</i>	OD	102630	Nötrofil+ Monosit	Motilite	Mental retardasyon, boy kısalığı
Lokalize juvenil periodontit	<i>FPR1</i>	OR	136537	Nötrofil	Formilpeptit ilişkili kemotaksi	Sadece periodontit

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Klinik
Papillon-Lefèvre sendromu	<i>CTSC</i>	OR	602365	Nötrofil+ Monosit	Kemotaksi	Periodontit, bazı hastalarda plamoplantar hiperkeratoz
WDR1 eksikliği	<i>WDR1</i>	OR	604734	Nötrofil	Yayılma, hayatta kalma, kemotaksi	Hafif nötropeni, zayıf yara iyileşmesi, ağır stomatit
Kistik fibrozis	<i>CFTR</i>	OR	602421	Sadece monosit	Kemotaksi	Solunum yolu enfeksiyonları, pankreatik yetmezlik, terde artmış klor
MKL1 eksikliği	<i>MKL1</i>	OR	606078	Nötrofil+ Monosit+ NK+Lenfosit	Hücre iskeleti genlerinin yetersiz ekspresyonu	Hafif trombositopeni
3-Respiratuar patlama defektleri						
X-geçişli kronik granüloamatöz hastalık (KGH), gp91phox	<i>CYBB</i>	XL	306400	Nötrofil+ Monosit		Enfeksiyonlar, otoenflamatuar fenotip, IBH,
Otozomal resesif KGH	<i>CYBA</i>	OR	608508	Nötrofil+ Monosit	Öldürme(O2- üretiminde bozukluk)	Enfeksiyonlar, otoenflamatuar fenotip
	<i>CYBC1</i>		618334			
	<i>NCF1</i>		608512			
	<i>NCF2</i>		608515			
	<i>NCF4</i>		613960			
G6PD eksikliği sınıf I	<i>G6PD</i>	XL	305900	Nötrofil	Azalmış O2- yapımı	Enfeksiyonlar
4-Diğer Non-lenfoid bozukluklar						
GATA2 eksikliği	<i>GATA2</i>	OD	137295	Monosit+ periferik dendritik hücre	Çoklu seride sitopeniler	Mikobakteri, HPV, histoplazmozis, alveolar proteinozis, MDS/ AML/ KMMML, lenfödem

Fagositik hücre sayısı, işlevi veya her ikisinin doğuştan kusurları a) Nötropeni (anti-PMN olmadan)		
Sendrom ilişkili		İlişkili sendrom yok
Shwachman-Diamond Sendromu. DNAJC21. OR. EFL1*. OR. Pansitopeni, ekzokrin pankreas yetmezliği. SBDS. OR +kondrodizplazi	Clericuzio sendromu (Nötropeni ile Poikiloderma). C16ORF57(USB1).OR. Retinopati, gelişimsel gecikme, yüz dismorfizmi, poikiloderma.	Elastaz eksikliği. (SCN1). ELANE. OD. MDS/lösemiye yatkınlık. Şiddetli konjenital nötropeni veya sıklik nötropeni (haftada iki kez / 4 hafta boyunca kan sayımı kontrolü önerilir.).
SRP54 defekti. SRP54. OD. Nötropeni ve ekzokrin pankreas yetmezliği	VPS45 defekti (SCN5). VPS45. OR. Ekstramedüller hematopoez, kemik iliği fibrozu, nefromegali.	HAX1 eksikliği (Kostmann Hastalığı) (SCN3). HAX1. OR. Her iki HAX1 izoformunda defekti olan hastalarda bilişsel ve nörolojik kusurlar, MDS/lösemiye duyarlılık
G6PC3 defekti (SCN4). G6PC3. OR. Yapısal kalp kusurları, ürogenital anormallikler, sağırılık, gövde ve uzuvların venöz anjiyoektazileri. Etkilenen fonksiyonlar: Miyeloid farklılaşması, kemotaksis, O - üretimi.	JAGN1 defekti. JAGN1. OR. Osteopeni. Miyeloid olgunlaşmada duraksama.	X'e bağlı nötropeni/ myelodisplazi WAS GOF. WAS. XL GOF.
Glikojen Depo Hastalığı Tip1b. G6PT1. OR. Açlık hipoglisemisi, laktik asidoz, hiperlipidemi, hepatomegali.	SMARCD2 defekti*. SMARCD2. OR. Gelişimsel anormallikler, kemik defekti, myelodisplazi	Miyeloid olgunlaşma durması, monositopeni, değişken lenfoid anomali.
Cohen Sendromu. COH1. OR. Dismorfi, zihinsel yetersizlik, obezite, sağırılık	Spesifik granül eksikliği*. CEBPE. OR. İki loblu çekirdekli nötrofiller. Kronik nötropeni.	G-CSF reseptör eksikliği*. CSF3R. OR. Bozulmuş stres granülopozi
3-Metilglutakonik asidüri. CLPB. OR. Nörobilişsel gelişimsel sapmalar, mikrosefali, hipoglisemi, hipotoni, ataksi, nöbetler, katarakt, IUGR.	HYOU1 defekti**. HYOU1. OR. Hipoglisemi, inflamatuvar komplikasyonlar.	
Barth Sendromu (3-Metilglutakonik asidüri tip II). TAZ. XL. Kardiomyopati, miyopati, büyüme geriliği.	P14/LAMTOR2 defekti**. LAMTOR2. OR. Kısmi albinizm, büyüme geriliği. Hipogamaglobulinemi, azaltılmış CD8 sitotoksitesisi.	Kombine immün yetmezlik ile nötropeni*. MKL1. OR. Hafif trombositopeni. Lenfopeni.

Şekil III. Nötropeni ile seyreden immün yetmelikler ve temel özellikleri

Fagositin konjenital kusurları b) Fonksiyonel kusurlar			
Sendrom ilişkili		İlişkili sendrom yok: DHR testi (veya NBT testi)	
		Normal	Anormal
Kistik fibrozis CFTR. OR. Pankreas yetmezliği, Solunum yolu enfeksiyonları, ter klorüründe yükselme	Lökosit adezyon defekti Deri enfeksiyonları büyük ölçeklere dönüşür. Nötrofil ile lökositöz (WBC > 25000) LADI ITGB2	GATA2 def. GATA2. OD. Mikobakterilere, Papilloma Virüslerine, Histoplazmoza, Lenfödem'e Duyarlılık. Alveolar proteinozis, miyelodisplazi/AML/ CMML. Çoklu soy sitopenileri. Düşük NK.	KGH Başlangıçta organizmanın doğal bariyerlerini (akciğerler, lenf düğümleri, deri) ve nihayetinde iç yapıları (karaciğer, dalak, kemikler, beyin ve +++ karaciğer apsesi) etkileyen şiddetli ve tekrarlayan enfeksiyonların erken başlangıcı. Otoinflamatuvar fenotip, İBH
Papillon-Lefèvre. CTSC Bazı hastalarda periodontit, palmopantar hiperkeratoz	Omfalit+++ ile gecikmiş kord ayrılması, irin oluşumu yok, enfeksiyon bölgesinde iltihap yokluğu gözlenir. Periodontitis erken dış kayına yol açar. Hastalığın şiddeti, CD18'deki (FCM) eksiklik derecesi ile ilişkilidir. (%60-85 nötrofil içeren WBC 20.000–150.000)		Solunum, idrar veya mide-bağırsak yollarını tıkayan granülomlar. İltihaplı bağırsak hastalığı (Crohn benzeri hastalık) ve perianal hastalık: %30'a kadar
Lokalize juvenil periodontitis. FPR1. Sadece periodontitis			Patojenler: tipik olarak katalaz negatif bakteriler (<i>S. aureus</i> ve gram-negatif basiller, <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i>); <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> , <i>Nocardia</i> ve invazif <i>Serratia marcescens</i> . Gelişmekte olan ülkelerde BCG: %20'ye kadar yan etki. Mikroskobik granülomlar.
β-Actin . ACTB Zihinsel yetersizlik boy kısalığı	LAD II (Konjenital glikozilasyon bozukluğu, tip IIc) SLC35C1 Tekrarlayan enfeksiyonlar h-h kan grubu, büyüme geriliği, gelişimsel gecikme, yüz dismorfizmi (depresif burun köprüsü) ile hafif LAD tip 1 özellikleri. LAD III FERMT3 Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar ve şiddetli kanama bozukluğu. Trombosit agregasyon tahlili.	Pulmoner alveolar proteinozis.CSF2R A, AR. CSF2RB*, XL Etkilenen hücreler: Alveolar makrofajlar. Etkilenen işlev: GM-CSF sinyali	XL CGD: CYBB (gp91phox) , NCF1 (p47phox), OR CYBA (p22phox), OR NCF4 (p40phox), OR NCF2 (p67phox), OR CYBC1, OR Rac 2 def** . RAC2. Kötü yara iyileşmesi. LAD fenotipi (lökositöz). G6PD def Sınıf I. G6PD. Enfeksiyonlar

Şekil IV. Fagositer sistemin fonksiyonel kusurları kaynaklı immün yetmezlikler

KAYNAKLAR

1. Abou Chedid JC, Salameh M, El-Outa A, et al. Papillon-Lefèvre Syndrome: Diagnosis, Dental Management, and a Case Report. *Case Report Dent* 2019; 1-7.
2. Åhlin A, De Boer M, Roos D, et al. Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Acta Paediatr* 1995; 8412: 1386-1394.
3. Akagi K, Kawai T, Watanabe N, et al. A case of macrophage activation syndrome developing in a patient with chronic granulomatous disease-associated colitis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: 169-172.
4. Alimchandani M, Lai JP, Aung PP, et al. Gastrointestinal histopathology in chronic granulomatous disease: a study of 87 patients. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1365-1372.
5. Ambruso DR, Knall C, Abell AN, et al. Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000; 97: 4654-4659.
6. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther* 2017; 34: 2543-2557.
7. Blumental S, Mouy R, Mahlaoui N, et al. Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2011; 5: 159-169.
8. Bode SF, Ammann S, Al-Herz W, et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica* 2015; 100: 978-988.
9. Boocock GRB, Marit MR, Rommens JM. Phylogeny, sequence conservation, and functional complementation of the SBDS protein family. *Genomics* 2006; 87: 758-771.
10. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38: 129-143.
11. 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: 66-81.
12. Boztug K, Klein C. Genetics and pathophysiology of severe congenital neutropenia syndromes unrelated to neutrophil elastase. *Hematology/Oncology Clinics* 2013; 27: 43-60.
13. Conti F, Lugo-Reyes SO, Galicia LB, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 241-248.
14. Damen GM, van Krieken JH, Hoppenreijns E, et al. Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 690-697.
15. Falcone EL, Holland SM. Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insights into pathogenesis and management. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 658-669.

16. Feld JJ, Hussain N, Wright EC, et al. Hepatic involvement and portal hypertension predict mortality in chronic granulomatous disease. *Gastroenterology* 2008; 134:1917-1926.
17. Gallin JI, Alling DW, Malech DW, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2416-2422.
18. Gu Y, Jia B, Yang FC, et al. Biochemical and biological characterization of a human Rac2 GTPase mutant associated with phagocytic immunodeficiency. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 15929-15938.
19. Hasui T. Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. *Pediatrics international* 1999; 41: 589-593.
20. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2010; 38: 3-10.
21. Hussain N, Feld JJ, Kleiner DE, et al. Hepatic abnormalities in patients with chronic granulomatous disease. *Hepatology* 2007; 45: 675-683.
22. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 211-218.
23. Klein C, Gruidzen M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nature genetics* 2007; 39: 86-92.
24. Kuhns DB, Alvord WG, Hell T, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2600-2610.
25. Lee PP, Chan KW, Jiang L, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 224-230.
26. Leiding JW, Holland SM. Chronic granulomatous disease. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds): *Stiehm's Immune Deficiencies*, London: Elsevier, 2015: 633-648.
27. Machado RA, Cuadra-Zelaya FJ, Martelli-Junior H, et al. Clinical and molecular analysis in Papillon-Lefèvre syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2019; 179: 2124-2131.
28. Magnani A, Brosselin P, Beauté J, et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 655-662.
29. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004; 114: 462-468.
30. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1176-1183.
31. Marks DJ, Myagi K, Rahman FZ, et al. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 117-124.

32. Martire B, Rondire R, Soresina A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008; 126: 155-164.
33. Raptaki M, Varela I, Spanou K, et al. Chronic granulomatous disease: a 25-year patient registry based on a multistep diagnostic procedure, from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece. *Journal of Clinical Immunology* 2013; 33: 1302-1309.
34. Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 1684-1688.
35. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, et al. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 170-200.
36. van den Berg JM, van Koppen E, Åhlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2008; 4: 1-10
37. Vowells SJ, Fleisher TA, Sekhsaria S, et al. Genotype-dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease. *The Journal of Pediatrics* 1996; 128: 104-107.
38. Walther MM, Malech H, Berman A, et al. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *J Urol* 1992; 147: 1314-1318.
39. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 155-169.
40. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol* 2008; 129: 103-114.

OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR

Dr. Elif SOYAK AYTEKİN*, Dr. F. İlhan TEZCAN**

İnflamasyon; patojenlere karşı oluşan ve dokunun onarım sürecinde rol alan önemli bir fizyolojik yanıttır. Artmış ve uygunsuz inflammatuar yanıt ise doğal immün sistemin disregülasyonu ile karakterize otoinflammatuar hastalıklara neden olur. Hastalığın morbiditesini ve mortalitesini azaltmada erken tanı ve tedavi önemlidir. Otoinflammatuar hastalıkların patogeneğinde inflamazom aktivasyonundaki disfonksiyonlar ve tip 1 interferon stimülasyonundaki artışa neden olan mekanizmalar sorumludur.

İnflamazomlar, ekzojen tehlike sinyallerini (PAMP) ve endojen tehlike sinyallerini (DAMP) algılayan, inflammatuar kaskadı aktive ederek sitokin üretimini sağlayan hücre içi komplekslerdir. İnflamazomun bileşiminde beş reseptör protein vardır: NOD, LRR, NLR (NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRC4), AIM2 ve pirin. Tehlike sinyallerinin çoğu NLR'ler tarafından tespit edilir. İnflamazomun aktivasyonu ile biyolojik olarak inaktif durumda olan IL1 α , IL1 β , IL18 and IL33; kaspaz 1 tarafından enzimatik işleme uğrayarak aktif formuna dönüşür. Kaspaz 1 aktivasyonunda ise Kaspaz 4, Kaspaz 5, NLRP6, NLRP7, NLRP12, RIG-I, IFI16'nın rolü vardır. İnflamazom kompleksinin kaspaz 1 üzerindeki aktivasyonuna etki eden moleküler mekanizmalar IL1 ve IL18 salınımında disregülasyona ve çeşitli otoinflammatuar hastalıklara neden olmaktadır.

Tip 1 interferonlar (IFN α and IFN β) virüs ve hücre içi patojenlere karşı immün yanıtı sağlayan mekanizmalarda rol alan moleküllerdir. Tip 1 interferonlar, IFNAR1 ve IFNAR2 zincirlerini içeren IFN α reseptörüne (IFNAR) bağlanır ve JAK-STAT yolağı aracılığıyla sinyal iletilir. Tip 1 interferonlar, makrofaj, dendritik hücre ve B hücrelerin endozomunda bulunan "Toll-like" reseptörler (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9) ve çeşitli hücre tiplerinde bulunan patern tanıma

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

reseptörleri (RIG-1, MDA5, cGAS gibi) tarafından aktive edilir. Son yıllarda, nükleik asit metabolizması ve protein yıkımı gibi hücrel homeostazı düzenleyen moleküllerdeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar sonucunda hücredeki tehlike sinyallerinin uyarıldığı ve buna bağlı olarak da tip 1 interferon stimülasyonunun arttığı gösterilmiştir. Hücrenin homeostazını bozan ve interferon aracılı artmış yanıtı neden olan durumlar tip 1 interferonopatiler olarak adlandırılır. Tip 1 interferonopatiler mekanizmalarına göre gruplandırılabilir:

- Reseptör veya adaptörlerdeki fonksiyonel kazandırıcı mutasyonlara bağlı sinyalizasyonda artış (RIG-I,2'yi kodlayan *DDX58*, MDA5'i kodlayan *IFIH*, STING'i kodlayan *TMEM173* gibi)
- Proteazom disfonksiyonuna bağlı proteinlerin birikimine bağlı veya nükleazlardaki (TREX1, SAMHD1, ADAR1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C) defekte bağlı endojen nükleik asitlerin birikimine bağlı hücrel homeostazın bozulması
- Negatif geri bildirim mekanizmasındaki bozulma (ISG15)

Otoinflamatuvar hastalıkların bazı ortak klinik bulguları vardır. Bu bulgular varlığında otoinflamatuvar hastalıklar düşünülmelidir:

- Açıklanamayan ve tekrarlayan ateş atakları (semptomsuz dönemler olsun veya olmasın)
- Tekrarlayan sistemik semptomlar; cilt döküntüsü, artrit veya artralji gibi
- Çocukluk döneminde başlangıç (<20 yaş)
- Ailede benzer hastalık öyküsü
- Akut faz reaktanlarının ataklar esnasında yükselmesi (semptomsuz dönemlerde ise çoğunlukla normal düzeye gelmesi)
- Uzamış sistemik inflamasyona bağlı geç komplikasyonların görülmesi (AA amioidoz gibi)
- Ayırıcı tanıların dışlanması

Otoinflamatuvar hastalık düşünülen olgularda öncelikle enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve malignite dışlanmalıdır. Tanı çoğunlukla klinik bulgulara ve tanı kriterlerine dayanmaktadır ve tanısal bir belirteç yoktur. Ancak Hiper IgD sendromunda ateşli atakların olduğu dönemlerde idrar mevalonik asit düzeyinin ölçülmesi tarama testi olarak kullanılabilir.

Otoinflamatar hastalıklarda tam kan sayımı bulguları hastaların patofizyolojik özellikleri ile uyumludur. Örneğin interferonopatilerde sitopeniler daha sık iken, IL1 ilişkili hastalıkta atak döneminde nötrofilik lökositöz görülür. Serum inflamatuvar belirteçleri ateşli ataklar sırasında hemen her zaman yüksektir ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yardımcı olabilir. Kantitatif immüngloblinlerin, aşı yanıtlarının ve lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesi kazanılmış immün yetmezliklerden ayırmada yardımcıdır. Fakat adenoazin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği gibi hastalıklarda kombine immün yetmezlik bulguları da gözlenebilir.

INFLAMAZOMOPATİLER

Periyodik Ateş Sendromları

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)

En sık sistemik otoinflamatuvar hastalıktır ve en sık Doğu Akdeniz bölgesinde özellikle Türkler, Araplar, Ermeniler ve Askenazi olmayan Yahudilerde görülür. Tekrarlayan ateş, serozit, sinovit ve daha nadir eşlik eden alt ekstremitelerde erizipel deri döküntüsü hastalığın en sık klinik bulgularıdır. Başlangıç yaşı hastaların %90'ında 20 yaş altı, %60'ında 10 yaş altındadır. Uzun dönemde en önemli komplikasyonu AA amiloidoza bağlı son dönem böbrek hastalığıdır.

FMF çoğunlukla pirini kodlayan *MEFV* genindeki biallelik mutasyona bağlı gelişir. Fakat FMF klinik bulguları olan hastaların %30'unda *MEFV* geninde monoallelik mutasyon bildirilmiştir. *MEFV* geni inflamazom kompleksinin bir parçası olan pirin proteinini kodlar. *MEFV* genindeki mutasyon IL1 β düzeyinde ve kaspaz 1 aktivasyonunda atışa neden olur. Akdeniz kökenli hastalarda tanımlanan beş mutasyon (M694V, M694I, M680I, V726A, ve E148Q) olguların %70'inden sorumludur.

Tedavide ilk seçenek olan kolşisin tam remisyon sağladığı gibi renal amiloidoz gelişimini de önler. Kolşisine yanıt alınmayan durumlarda, IL1 inhibitörleri, anti TNF ajanlar, talidomid ve interferon α kullanılabilir.

Mevalonat Kinaz Eksikliği (Hiper IgD Sendromu)

MVK geninde fonksiyon kaybına bağlı gelişen otozomal resesif bir otoinflamatuvar sendromdur. Mevalonat yolağında, proteinlerin prenilasyonu için gerekli olan kolesterol ve sterol olmayan izopren bileşinleri üretilir. Mevalonat

kinaz fonksiyonunun kaybı, pirin fonksiyonunu baskılayan GTPaz'ın prenilasyonunda azalmaya neden olur. Buna bağlı olarak pirin inflamazomunun aktivitesinde ve IL1 β üretiminde artış görülür. Hastalarda tekrarlayan yüksek ateş, karın ağrısı, ishal, servikal lenfadenopati, cilt döküntüsü, aftöz ülser, hepatosplenomegali, artralji ve akut faz reaktanlarında artış görülür. Özellikle atak döneminde akut faz reaktanlarında yükseklik, lökositoz ve nötrofili gözlenir. İdrar mevalonik asit düzeyi tanıda yardımcı olabilir. Serum IgD düzeyi, hasaların %20'sinde normal olabildiği için tanısal değeri daha azdır.

Beş yaş altında 6 aydan uzun süreyle tekrarlayan ateş atakları olan ve aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını sağlayan hastalara genetik test önerilmektedir:

- Mevalonat kinaz eksikliği olan kardeş öyküsü
- Serum IgD düzeyinde yükseklik (>100IU/L)
- İlk atağın aşı sonrası olması

Tedavide steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar, akut dönemde semptomları azaltabilir, kısa dönem kortikosteroid ve IL1 antagonistlerinin kullanımı atakları kontrol altına almada faydalı olabilir. IL1 antagonistlerine yanıt alınamayan vakalarda tosilizumab ve anti-TNF tedavi faydalı olabilir. Medikal tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda hematopoitik kök hücre nakli uygulanabilir.

TNF Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromları (TRAPS)

TNFRSF1A ilişkili periyodik sendrom

TNF reseptör 1'i (TNFR1) kodlayan *TNFRSF1A* genindeki mutasyonlara bağlı gelişen otozomal dominant kalıtmı bir sendromdur. MAP kinaz yolağının spontan aktivasyonu ve mitokondriyal reaktif oksijen radikallerinin üretimi; NLRP3 inflamazom aktivasyonuna ve NF-KB aktivasyonuna neden olur ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar (TNF, IL1 β , IL6). Bulgular ortalama üç yaş civarı başlar fakat postnatal 4. günden 6. dekada kadar yaşamın her hangi bir döneminde görülebilir. Ateş atakları ortalama 14 gün sürdüğü gibi haftalar boyunca devam edebilir. Ataklar spontan gelişebileceği gibi enfeksiyon sonrası da ortaya çıkabilir. Karın ağrısı, konjonktivit, periorbital ödem, anterior üveit, yer değiştiren miyalji, büyük eklemlerde ve bilekte artrit ve artralji, serozit eşlik edebilir. FMF'te olduğu gibi steril akut peritonit, akut batını taklit edebilir.

Hastaların 1/3'ünde gereksiz apendektomi yapıldığı bildirilmiştir.

Diğer periyodik ateş sendromlarında olduğu gibi atak dönemlerinde akut faz reaktanlarında yükseklik, lökositoz ve nötrofili eşlik edebilir. Tedavide TNF inhibitörleri ve anti-IL1 kullanabilir. Uzun dönemde en korkulan komplikasyon amiloidozdur.

TNFRSF11A ilişkili periyodik sendrom

NF-KB reseptör aktivatörünü (RANK) kodlayan *TNFRSF11A* geninin heterozigot mutasyonuna bağlı gelişmektedir. Bu mutasyon NF-KB aktivasyonuna ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa neden olur. Bulgular postnatal 3. hafta ile 18 yaş arası bir yaş aralığında başlayabilir. Ateş 1-4 hafta arası sürer ve karın ağrısı, artromyalji, lenfadenopati, maküler döküntü ve eritema nodosum gibi cilt bulguları eşlik edebilir.

Pirin ilişkili Otoinflamasyon ve Nötrofilik Dermositoz (PAAND)

Pirin mutasyonuna bağlı gelişen yeni tanımlanmış bir inflamazomopatidir. Pirin geninin mutasyonu (S242R veya E244K) nedeniyle pirine bağlanarak otoinhibisyonuna neden olan 14-3-3 bağlanma motifi oluşturulamaz, pirin inflamazomunun aktivasyonu ve IL1 β üretimi artar ve PAAND kliniğine neden olur. Çocukluk döneminde başlayan ateş atakları, artralji ve myaljiye nötrofilik dermositoz eşlik eder. FMF'ten farklı olarak; ateş günlerce sürebilir, otozomal dominant kalıtmıdır, serozit ve amiloidoz gözlenmez. Akut faz reaktanlarında artış görülür. Bazı hastalarda IL1 reseptör antagonistinin etkili olduğu gösterilmesine rağmen tedavi için yeterli veri yoktur.

Ürtikeryal Döküntü ve Sistemik İnflamasyonla Seyreden Otoinflamatuvar Hastalıklar

NLRP3 İnflamazomopatileri

NLRP3 geninin kromozom 1q44'teki heterozigot fonksiyon kazandırıcı mutasyonları kriyopirin ilişkili periyodik sendromlara (CAPS) neden olur. *NLRP3* geni, *NLRP3* inflamazomunun önemli bir molekülü olan kriyopirin proteinini kodlar. Kriyopirin, kaspaz 1'i aktive eder. Aktif kaspaz 1 ise pro IL1 β 'yı aktif IL1 β 'ye dönüştürür. Prevelansı 0,34-2/10.000.000 olarak bildirilmiştir. Kalıtı-

mı çoğunlukla otozomal dominant olmakla beraber, sporadik ve somatik mutasyonlar da tanımlanmıştır. Tedavide IL1 inhibitörüne dramatik cevap alınır.

Üç farklı fenotipte kriyopirin ilişkili periyodik sendrom tanımlanmıştır:

Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID) veya Kronik infantil nörolojik, kutanöz ve artikuler sendrom (CINCA)

Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar içinde en ağır seyredendir. Yaşamın ilk haftasında başlayan neredeyse her gün olan ateş yanında, artralji, cilt döküntüsü, aseptik menenjit ile karakterizedir. Nötrofilik ürtikeryal deri döküntüsü neredeyse tüm hastalarda görülür. Kronik aseptik menenjit tanısız bir bulgudur, kronik irritabilite, baş ağrısı, kusma ve konvülsiyona neden olabilir. İnme nadiren bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen olgularda kronik inflamasyon nedeni ile kohlear inflamasyona bağlı sensörinöral işitme kaybı, kronik aseptik menenjite bağlı intrakranial basınç artışı ve hidrosefali, beyin atrofi, kronik papilödem gibi kalıcı hasarlar gelişebilir.

İşitme kaybı Muckle-Wells sendromunda daha ağır seyreder. Bunun yanında gelişimsel gerilik, hepatosplenomegali ve büyük kemiklerin epifizindeki aşırı büyümeye bağlı deformite ve morbidite, renal amiloidoz görülebilir.

Muckle-Wells Sendromu(MWS)

Çocukluk döneminde başlayan ateş, döküntü, kırgınlık ve büyük eklemlerde artralji ile karakterizedir. Ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendromdan farklı olarak iç kulaktaki kronik inflamasyona bağlı sensörinöral işitme kaybı görülebilir ve amiloidoz riski artmıştır. Hastaların çoğunda germline *NLRP3* mutasyonu saptanmıştır.

Ailesel soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendrom (FCAS)

Klinik olarak en hafif bulgularla seyreden kriyopirin ilişkili periyodik sendromdur. Soğuk tetiklediği kısa febril ataklar, ürtiker benzeri döküntü ve artralji ile seyreder. Bulgular soğuğa 1-2 saat maruziyetle başlar ve 12-24 saat sürer. Sekonder amiloidoz nadiren görülür. Konjonktivit, aşırı terleme, baş ağrısı, sersemlik ve aşırı susama eşlik edebilir.

NLRC4 İlişkili Makrofaj Aktivasyon Sendromu

NLR ailesi CARD domaini içeren protein 4 (NLRC4), *NLRC4* geni tarafından kodlanır ve NLRC4 ilişkili otoinflamatuvar sendroma neden olur. NLRC4 inf-

lamazomu, bakteriyel virölans faktörleri olan hücre içi flagellini ve bakteriyel sekretuar sistem bileşenlerini tanır. NLRC4 inflamazomunun aktivasyonu, IL1 β ve IL18'in aktivasyonuna neden olur. NLRC4'ün aktive edici mutasyonlarında otoinhibitör mekanizmadaki bozulmaya bağlı NLRC4 aktivasyonu artmıştır, hastalarda tekrarlayan ateş, döküntü, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), splenomegali ve erken başlangıçlı enterokolit bildirilmiştir. IL18 düzeyi tüm hastalarda klinik bulguların olmadığı dönemde dahi oldukça yüksek bildirilmiştir. Kalıtım şekli otozomal dominanttır. Hastalığın klinik tablosu oldukça değişkendir. (Bir hasta 23 günlükken diffüz alveolar hemoraji nedeniyle kaybedilmesine rağmen mutant babada sadece tekrarlayan ateş atakları bildirilmiştir). Hastalarda ayrıca kriyopirin ilişkili periyodik sendrom bulguları da görülebilir.

Ataklarda IL1 inhibitörü ve kortikosteroid etkilidir. Steroid ve IL1'e yanıt vermeyen MAS ile seyreden bir olguda bir IL18 inhibitörü olan rekombinant IL18 bağlayan protein (IL18BP) etkili olmuştur.

NLRP1 İnflamazomopatisi

Otoinhibitör yapıda olan NLRP1 proteininin fonksiyon kazandırıcı mutasyonunda otoinhibisyonunda bozulmaya bağlı olarak NLRP1 inflamazomunun kontrol edilemeyen aktivasyonu gelişir. *NLRP1* geninin p.R726W mutasyonunda otozomal resesif kendiliğinden iyileşen palmoplantar karsinoma bildirilirken; p.P1214R mutasyonunda ise otozomal dominant otoinflamasyon, artrit ve diskeratozis bildirilmiştir. Bu nedenle NLRP1 inflamazomunun keratinosit farklılaşmasında ve inflamasyonun regülasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

NLRP1 geninde polimorfizmler ise daha önce vitiligo, tip 1 diyabet, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

Ailesel Soğuk İnflamatuar Sendrom 2 (NLRP12 İnflamazomopatisi)

NLRP12 genindeki mutasyona bağlı gelişen, soğuk ile tetiklenen, tekrarlayan ateş ve ürtiker ile karakterize, otozomal dominant kalıtmımlı nadir bildirilen bir sendromdur. Otuz civarında hasta tanımlanmıştır. Patogeneizde NF κ B'ye karşı NLRP12'nin inhibitör fonksiyonundaki azalmanın ve mutant NRP12 inflamazomunun kaspaz 1 aktivasyonunu artırmasının rol aldığı öngörülmektedir.

Ateş 1-14 gün arası, ateşsiz dönemler ise 2-4 hafta arasında seyreder. Myalji, poliartralji, artrit, ishal, karın ağrısı, lenfadenopati, splenomegali, göğüs ağrısı ve sensörinoral işitme kaybı da eşlik edebilir. Hastaların 1/3'ünde akut faz reaktanları yüksek seyretmiştir. Tedavide kortikosteroidler etkili iken kolşisine yanıt alınamamıştır.

PLCG2 ilişkili antikor defekti ve immün disregülasyon (PLAID) ve Otoinflamatuvar PLCG2 ilişkili antikor defekti ve immün disregülasyon (APLAID)

PLCG2 genindeki heterozigot mutasyona bağlı gelişen, soğuk ürtikeri, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmünite ve deride granülom ile seyreden bir otoinflamatuvar hastalıktır.

Fosfolipaz C Gamma-2 (*PLCG2*), çeşitli hücre tiplerinde reseptör ligasyonu-na yanıt olarak fosfatidil inositol 4,5 bifosfatın (PIP2) inositol trifosfat (IP3) ve diaçil gliserola (DAG) hidrolizini katalize eder. IP3, sekonder haberci olarak görev alır ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını sağlayarak hüresel aktivasyonun devamını sağlar. *PLCG2*, T hücreler hariç lenfoid hücrelerde ve myeloid hücrelerde eksprese edilir. *PLCG2* mutasyonları oldukça kompleks olup hem fonksiyon kazandırıcı hem de fonksiyon kaybettiren mutasyonu tanımlanmıştır. Farelerde *PLCG2*'nin delesyonunda kalsiyum salınımında azalmaya bağlı hafıza B hücre formasyonunda azalma, IgM ve bazı IgG alt gruplarında azalma, NK hücre fonksiyonlarında azalma bildirilirken *PLCG2*'nin fonksiyon kazandıran mutasyonlarında ise dermatit, otoinflasyon ve soğuk ürtikeri bildirilmiştir.

Soğuk ürtikeri infantil dönemde başlar, bazı hastalarda soğuğa maruziyetle uzamış siyanoz gelişebilir. Burun, kulak ve parmak uçlarında infantil dönemde yanık benzeri döküntü gelişebilir. Bu döküntüler spontan düzelebileceği gibi yumuşak doku kaybına da neden olabilir. Bunun dışında hastalarda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, tekrarlayan pnömoni, zona zoster, onikomikozis, otoimmün hipotiroidi ve vitiligo rapor edilmiştir.

Hastaların üçte ikisinde ANA pozitifliği bildirirken neredeyse tüm hastalarda IgM düzeyi ve “switched memory” B hücre (IgM–, IgD– CD27+) sayısı düşüktür. Bazı hastalarda IgA düşüklüğü ve pnömokok aşısına antikor yanıtı zayıf olarak bildirilirken sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği sadece bir hastada rapor edilmiştir.

Tedavide  rtiker gelişimini engellemek için hastalar soğuktan korunmalıdır. Enfeksiyon öyküsüne göre antibiyotik profilaksisi ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi verilebilir. Otoinflamatuvar PLCG2 ilişkili antikor eksikliği ve imm ndisreg lasyon (APLAID) ise *PLCG2* geninin heterozigot “missense” nokta mutasyonuna bağlı gelişir. Ciltte inflamasyon ve granülom, üveit, kolit, interstisyel pnömoni, tekrarlayan bakteriyel ve viral sinopulmoner enfeksiyonlar görülürken soğuk ürtikeri bildirilmemiştir. PLAID’de olduğu gibi IgA ve IgM düşüklüğü, pnömokok aşı yanıtında zayıflık, “class switch” B hücre sayısında düşüklük görülebilir. PLAID’den farklı olarak otoantikor pozitifliği, sedimentasyon ve CRP yüksekliliği bildirilmemiştir. Aynı bölgede görülen nokta mutasyonun ise neden PLAID’den farklı bir klinik fenotipe neden olduğu bilinmemektedir.

A20 eksikliği

A20’yi (TNF alfa’nın indüklediği protein 3) kodlayan *TNFAIP3* geninde fonksiyon kaybına neden olan heterozigot mutasyonlara bağlı gelişir. Çocukluk döneminde başlayan ateş, aftöz stomatit, genital ülser, artralji, artrit ve oküler inflamasyonlar gibi Behçet benzeri klinik bulgular ile karakterizedir. Ayrıca santral sinir sistemi vasküliti, ağır enterokolit ve immün trombositopenik purpura ( TP) eşlik edebilir. A20 bir ubiquitin düzenleyici enzimdir. K48 bağlantılı ubiquitinasyonu ve RIP1 gibi TNF ailesi reseptör sinyal komplekslerinin hücre içi komponentlerinin yıkımını artırarak NF-KB sinyalizasyonunun inhibisyonunu ve regülasyonunu sağlar. NF-KB yolağındaki görevi dışında A20; NLRP3 inflamazomunun negatif regülatörüdür. A20 eksikliğinde NF-KB yolağı ve NLRP3 inflamazomu aktive olur ve serumda inflamatuvar sitokinlerin (IL1 , IL6, IL17, IL18 ve TNF) düzeyi artar. Tedavide IL1 inhibitörleri oldukça etkilidir. Anti-TNF’ler IL1 inhibitörleri kadar etkili olmasalar da sistemik inflamasyonu kontrol altına almada kullanılabilir.

Steril İnflamasyon ile Seyreden Otoinflamatuvar Hastalıklar

Baskın olarak kemik ve eklemlerde steril lezyonlarla seyreden otoinflamatuvar hastalıklar

PAPA sendromu

PSTPIPI genindeki otozomal dominant mutasyona bağlı tanımlanan ilk inflamazomopati PAPA (pyojenik steril atrit, pyoderma gangrenozum ve akne)

sendromudur. PSTPIP1, T hücre aktivasyonunu, fagosit aktivasyonu ve migrasyonunu, hücre iskeleti dinamiklerini ve IL1 β salınımını düzenleyen hücre iskeleti ile ilişkili bir adaptör proteindir.

Erken çocukluk döneminde başlayan tekrarlayan steril artrit ve kistik akne, pyoderma gangrenozum gibi cilt bulgularıyla seyreden otozomal dominant geçişli bir inflamazomopatidir. Ateş nadir bir bulgudur.

Erişkin dönemde de bulguların devam etmesiyle eklem deformitesi ve fiziksel engellilik gelişebilir. Lökositoz, nötrofili ve akut faz belirteçlerinde yükseklik alevlenme döneminde görülen bulgulardır. Bazı vakalarda osteomyelit, tekrarlayan otit, splenomegali, trombositopeni, hemolitik anemi bildirilmiştir.

Tedavide daha önce IVIG, siklosporin, kortikosteroidler, talidomid kullanılmış olup tedaviye yanıt oldukça değişkendir. IL1 inhibitörleri pyojenik artrit tedavisinde etkili iken, anti-TNF antikollarının cilt bulgularını tedavi etmede daha etkili olduğu gösterilmiştir.

PAPA'dan sonra farklı klinik bulgular ile seyreden PSTPIP1 ilişkili dört oto-inflamatuvar hastalık daha tanımlanmıştır:

- PAPASH sendromu (pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis suppurativa sendromu)
- PAC sendromu (pyoderma gangrenozum, akne, ülseratif kolit sendromu)
- PAPA benzeri sendrom
- PAMI sendromu (PSTPIP1 ilişkili myeloide bağlı proteinemik inflamatuvar sendrom)

PAMI sendromu diğer dört sendromdan tipik PAPA klinik ve biyokimyasal bulgularının olmaması ile ayrılır. Hastalarda deri inflamasyonu, eklem tutulumu, kronik sistemik inflamasyon, hepatosplenomegali, sitopeni ve büyüme geriliği tanımlanmıştır.

PSTPIP1 ilişkili inflamatuvar hastalıklarda serum MRP8 ve MRP14 yüksekliği biyobelirteç olarak kullanılabilir. Kortikosteroidler, siklosporin, anti TNF α ve anti IL1 tedavide kullanılabilir.

Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoietik anemi (Majeed Sendromu)

Erken başlangıçlı kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, konjenital di-

seritropoietik anemi ve nötrofilik dermatoz ile seyreden otoinflamatuvar bir kemik hastalığıdır. *LPIN2* genindeki resesif fonksiyon kaybettirici mutasyonlara bağlı gelişir. Lipin-2 lipaz ailesine aittir, makrofajlarda eksprese edilir ve NLRP3 inflamazomunun negatif regülatörüdür. IL1 β üretiminin artışı çeşitli mekanizmaarla kontrol eder:

1. Pro IL1 β 'nin sentezine aracılık eden MAP kinazın aktivasyonunu regüle eder.
2. İnflamazomun aktivasyonunu ve IL1 β 'nin üretimini sağlayan pürijenik reseptör P2X7'nin aktivasyonunu inhibe eder.
3. İnflamazomun adaptör proteinlerinden biri olan ASC'yi ve kaspaz 1'i inhibe eder.

Püstüler dermatit en sık cilt bulgusudur, psöriazis benzeri dermatit de bildirilmiştir. Osteomyelit ise en sık klavikula, sternum ve uzun kemiklerde görülür. Kemik biyopsisinde nötrofilik infiltrasyon görülür. Tedavide steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), interferon γ , bifosfonat, anti-TNF ve IL1 inhibitörü kullanılabilir, yanıt değişkendir.

IL-1 Reseptör Antagonist Eksikliği (DIRA)

IL-1 reseptör antagonistini (IL-RA) kodlayan *ILRIN* genindeki fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlara bağlı gelişen ve otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. IL-RA membrana bağlı bir reseptördür, IL1R1 ile yarışarak IL1 aktivitesini inhibe eder. IL-RA yokluğunda hücrelerin IL1'e duyarlılığı artar, sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı üretimi gerçekleşir. Yenidoğan döneminde başlayan multifokal osteomyelit (en sık uzun kemikler, vertebra gövdesi, kosta veya klavikulada) ve periostit, püstüler dermatit ve nadiren vaskülit ile ortaya çıkar. Cilt döküntüsü değişik ağırlıkta püstülden iktiyozise kadar değişik spektrumda olabilir. Cilt biyopsisinde dermiş ve epidermiste artmış nötrofil infiltrasyonu; kemik biyopsilerinde ise steril pürülan osteomyelit, fibrozis ve sklerozis gözlenir. Akut faz beliteçlerinde yükseklik olur fakat ateş genellikle eşlik etmez. Tedavide rekombinant IL1R antagonistine dramatik cevap alınır.

Kerubizm

Çocukluk döneminde, çoğunlukla 2-7 yaş arasında başlayan, mandibula ve maksillada bilateral ve simetrik proliferatif fibroosseoz lezyonlarla karakteri-

ze otoinflatuar bir kemik hastalığıdır. *SH3BP2* genindeki otozomal dominant mutasyona bağlı gelişir: bu mutasyonda *SH3BP2*'yi ubiquitinasyon için işaretleyerek yıkımını sağlayan bir enzim olan tankiraz, *SH3BP2*'yi tanıyamaz. Mutant *SH3BP2*'nin stabilitesindeki artış *SCR*, *SYK* ve *VAV* yolağında aktivasyona ve osteoklast hiperaktivasyonuna yol açar. Ekilenmiş hastalarda hiçbir bulgu olmayacağı gibi, mandibula ve maksillada aşırı büyümeye bağlı; solunum problemleri, görme, yutkunma ve konuşma problemleri olabilir. Hastaların çoğunda dişlerde dizilim değişikliği, şekil bozukluğu, malokluzyon, diş kaybı ve diş kökü rezorbsiyonu bildirilmiştir. Entelektüel kapasite normaldir ve başka fiziksel anomali gözlenmez. Radyografide yoğun olarak mandibular ve daha az olarak maksiller büyük multiloküler kistik lezyonlar görülür. Histolojik incelemede osteomyelit bulgusu olmaksızın fibrostromal bağ dokusu boyunca çok sayıda osteoklast bulunur. Yaşamın ikinci, üçüncü dekadında klinik düzelme başlar. Lezyonların ağırlığına göre fonksiyonel veya estetik cerrahi gereksinim olabilir. Lezyonların ilerlediği dönemde yıllık, klinik bulgular stabil olduktan sonra ise 2-5 yıl aralıklarla takip önerilir.

Baskın olarak ciltte steril lezyonlarla seyreden otoinflatuar hastalıklar

Blau sendromu

Blau sendromu *NOD2*'yi kodlayan *NOD2/CARD15* geninin otozomal dominant fonksiyon kazandıran mutasyonlarına bağlı gelişir. Prevelansı <1/1.000.000 iken insidansı 5 yaş altı çocuklarda 1/1.670.000'dir. *NOD2*, *NLR* ailesinden olmasına rağmen inflamazom değildir, bakteri ürünlerini tanıyan bir hücre içi reseptördür. Bakterinin hücre duvarındaki peptidoglikan parçalarını algıladıktan sonra *RIPK2* ile etkileşir. *RIPK2* ise proinflatuar sitokinlerin genlerinin ekspresyonuna neden olan *NFKB*'yi aktive eder. *NOD2*'nin hastalık yapıcı mutasyonları *NF-KB* aktivasyonuna ve inflamasyonuna neden olur.

Hastalık erken başlangıçlı granümatöz poliartrite eşlik eden üveit ve dermatit ile karakterizedir. Hastalarda uzun dönemde kampilodaktili, retinal ayrılma, glokom, katarakt ve körlük gibi komplikasyonlar gelişebilir. Karaciğer dalak gibi iç organ tutulumu olan sporadik olgular erken başlangıçlı sarkoidoz olarak adlandırılabilir. Bazı *NOD2* varyantlarının gastrointestinal sistemde granülomlarla seyreden Crohn hastalığına yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir.

Proteinin ligand bağlanma alanında ve lösinden zengin tekrar alanında olan ve Crohn hastalığına yatkınlık yapan mutasyonlar, gastrointestinal sistemde bakteri ürünlerine yanıtı değiştirerek inflamasyona neden olur. Blau sendromunda görülen nükleotid bağlanma alanındaki mutasyonlar ise ekstraintestinal inflamasyona neden olur. Tedavide NSAİİ, kortikosteroidler, anti-TNF ve anti-IL1'in etkili olduğu bildirilmiştir.

IL-36 Reseptör Antagonisti Eksikliği (DITRA)

IL36, IL1 ailesine aittir ve üç izoform (IL36 α , IL36 β ve IL36 γ) ile bir reseptör antagonistinden (IL36RA) oluşur. IL36RA, IL36 sinyalinin potent inhibitörüdür ve NF-KB aktivasyonunu önler. IL36RA eksikliğinde (DITRA) IL36 sinyalizasyonu özellikle keratinositlerde artmıştır ve uzamış inflamasyona bağlı olarak püstüler dermatoz gelişir.

DITRA, *IL36RN* geninin fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlara bağlı gelişir. Otozomal resesif kalıttır fakat sporadik olgular bildirilmiştir. Çocukluk döneminde başlayan eritematöz ve püstüler psöriazisi anımsatan döküntü, ateş, güçsüzlük ve akut faz belirtiçerlerinde artış görülür. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlara bağlı alevlenme olabilir. Sekonder cilt enfeksiyonları ve sepsis gelişebilir. Cilt biyopsisinde stratum korneumda spongiform püstül, akantoz ve keratoz ile CD3+ ve CD8+ T hücreler ve makrofaj infiltrasyonu gözlenir. En iyi tedavi seçeneği, bir A vitamini türevi olan asitretindir. Oral steroid, metotreksat, siklosporin, infliksimab (anti-TNF) ve IL1 inhibitörlerinin etkisi gösterilememiştir.

TNF α dönüştürücü enzim eksikliğine bağlı sistemik otoinflamatuvar sendrom (ADAM 17 eksikliği)

TNF α dönüştürücü ("converting") enzimi (TACE) kodlayan *ADAM17* geninin fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar, yenidoğan başlangıçlı psöriaziform döküntü, saç anomalileri, enfeksiyonlara yatkınlık, kardiyomyopati ve enterokolite neden olan sistemik bir otoinflamatuvar sendroma neden olur. TACE, TNF α 'nın çözünür formu ve yıkımı için gereklidir. Hastalarda *in vitro*, IL1 β ve IL6 sekresyonunda artış saptanmıştır. Tedavi için yeterli veri yoktur.

SLC29A3 mutasyonu

SLC29A3 geninin biallelik mutasyonu H sendromu olarak da bilinir. Kardiyomegali, kampikodaktili, boy kısalığı, hipergonadotropik hipogonadizm, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, sensorinöral işitme kaybı, insülin bağımlı dia-

betes mellitus ve hiperpigmente hipertrikozis ile karakterizedir. *SLC29A3* geni bir nükleoid taşıyıcı protein olan ve mitokondri ve lizozom zarında bulunan ENT3 proteinini kodlar. *SLC29A3* mutasyonunda nükleotid taşınması bozulur ve nükleotidler lizozomlarda birikerek ve makrofaj fonksiyonunda değişikliğe neden olur. Kronik inflamasyona bağlı olarak akut faz reaktanlarında yükseklik görülebilir. Bazı vakalarda tosilizumabın etkili olduğu rapor edilmiştir.

Otulipeni

NF-KB'nin aktivasyonu için lineer ubikutin zincir montaj kompleksinin (LUBAC) poliubikutinasyonu gereklidir. LUBAC; HOIL-1 HOIP ve SHARPIN zincirlerinden oluşur ve çeşitli immün reseptörlerden (TNFR1, IL1R, CD40, TLR ve NOD2 gibi) başlayan sinyalin iletiminde önemli rol oynar. OTULIN bir deubikutinazdır; LUBAC'ı oluşturan ubikutin lineer zincirlerini hidrolize eder ve NF-KB yolağının negatif düzenleyicisidir. *OTULIN* (FAM105B) geninin homozigot fonksiyon kaybına neden olan mutasyonları otulipeni veya OTULIN'e bağlı inflamatuvar hastalık (ORAS) olarak tanımlanır. Mutasyonlar OTULIN'in kantitatif eksikliğinden ziyade disfonksiyonuna neden olur. NF-KB hiperaktivasyonu; proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa neden olur (IL1 β , IL6, IL12, IL17, IL18, TNF ve IFN γ). Otulipeni; yaşamın erken döneminde uzamış ateşe eşlik eden cilt bulguları (püstüler döküntü, eritema nodosuma benzer deri nodülleri ve lipodistrofi) artralji, diyare ve büyüme geriliği ile ortaya çıkar. Anti-TNF α , hastalığı kontrol etmede dramatik fayda sağlar.

AP1S3 ilişkili püstüler psöriazis

AP1S3 geninin otozomal dominant fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlarına bağlı gelişen ve püstüler psöriazis ile seyreden bir otoinflamatuvar sendromdur. *AP1S3* geni golgi ile endozom arası membran trafiğini yöneten bir tetramer olan AP1'in AP-1 σ 1C alt birimini kodlar. AP1 kompleksi bunun yanında otofagozomların oluşumunda da rol oynar. AP1S3 mutant fare modelinde, keratinositlerde otofajinin bozulmasına bağlı olarak NF-KB aktivasyonunu yöneten bir adaptör protein olan p62'nin anormal birikimi ve IL1 sinyalizasyonunda ve IL36 α 'nın ekspresyonunda artış bildirilmiştir.

Püstüler bulgular genellikle erişkin dönemde başlar; ağır jeneralize püstüler psöriazisten, palmoplantar psöriazise kadar oldukça geniş bir spektrumda seyredebilir. Tedavide IL36, IL12/23 ve IL17'yi hedef alan ajanlar uygulanabilir.

CARD14 aracılı psöriazis (CAMPS)

CARD14 geninin fonksiyon kazanımına neden olan otozomal dominant ya da sporadik mutasyonlara bağlı gelişir. *CARD14* spesifik olarak keratinositlerde eksprese edilir. NF-KB'yi aktive eden iskelet proteinini kodlar. Oluşan mutasyon NF-KB aktivasyonunu artırarak; IL8 ve IL36 sekresyonunda artışa ve erken başlangıçlı yaygın püstülozis, plak psöriazis, pitriazis rubra pilaris ve tırnaklarda çukurcuklaşmaya ("*pitting*") neden olur. Ateş veya diğer sistemik bulgular genellikle yoktur.

Tedavide psöriazisi kontrol altına almak için metotreksat, siklosporin, anti-TNF ilaçlar ve anti-IL17/23 kullanılabilir.

TİP 1 İNTERFERONOPATİLER

İnterferonlar, bakteri virüs parazit, tümör hücresi gibi çeşitli patojenlerin varlığında konağın çeşitli hücreleri tarafından üretilen ve salınan moleküllerdir. İnterferon (IFN) aracılı immün yanıtın başlatılması, iletimi ve sonlandırılması, yine konak tarafından başlatılan çeşitli düzenleyici sinyallerle sınırlandırılır ve düzenlenir. Bu sinyaller patojene karşı etkili bir antimikrobiyal yanıtı başlatırken, aynı anda immün yanıtı sınırlandırarak aşırı inflamasyona bağlı doku hasarı oluşumunu da önler.

Tip 1 interferonlar IFN α ve IFN β 'yı da içeren 13 alt gruptan oluşur, güçlü antiviral aktiviteyi vardır ve çoğu virüsün proliferasyonunu önleyen ve kontrolünü sağlayan genlerin ekspresyonlarını başlatır. Tip 1 interferonlar özellikle patern tanıyan reseptörlere (PRR) yanıt olarak neredeyse tüm hücreler tarafından salınabilir. Tip 1 interferonlar, IFN α/β (IFNARI/II) reseptörüne bağlandıktan sonra JAK-STAT yolağını aktive eder ve interferon stimüle eden genler olarak da bilinen çeşitli genlerin transkripsiyonunu sağlar.

Bunun yanında tip 1 interferonlar çeşitli sitokinlerin ve kemokinlerin, proapoptotik ve antiapoptotik proteinlerin ve hücrel metabolizmada işlev gören çeşitli moleküllerin ekspresyonunu artırır. Tip 1 interferon aracılı immün yanıtın homeostatik kontrolünde bozulma ise interferonopati olarak adlandırılan çeşitli otoinflamuar hastalıklara neden olur. İnterferonopatiler ilk kez 2011 yılında tanımlanmıştır ve 20 civarı genin patogeneze rol oynadığı gösterilmiştir.

Proteazom ilişkili otoinflamatuvar sendromlar (PRAAS)

26S proteazom kompleksi, ubiquitin ile işaretlenen proteinlerin yıkımını sağlayan ve tüm hücrelerde bulunan bir organeldir. İmmünproteazom ise spesifik bir proteazomdur. β 1i (*PSMB9* tarafından kodlanır), β 2i (*PSMB10* geni tarafından kodlanır) ve β 5i (*PSMB8* geni tarafından kodlanır) alt birimlerinden oluşur, hücresel homeostazın devamını sağlamak için okside proteinlerin yıkımını sağlar. İmmünproteazomun bileşiminde veya kimotripsin benzeri katalitik aktivitesinde defekte neden olan mutasyonlar proteazom ilişkili otoinflamatuvar sendromlara (PRAAS) neden olur. Proteazom aktivitesindeki kayba bağlı olarak protein agregatları sitozolde ve/veya endoplazmik retikulumda birikir ve tip 1 interferonlar gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler.

Tekrarlayan ateş atakları, akut faz reaktanlarında yükseklik, cilt döküntüsü, progresif lipodistrofi, kaslar atrofisi, miyozit, büyüme geriliği ve hepatosplenomegali PRAAS'ta en sık görülen klinik bulgulardır. PRAAS adı altında farklı sendromlar tanımlansa da hepsi proteazomda fonksiyon kaybettiren resesif mutasyonlara bağlı gelişir.

PRAAS'ta sedimentasyon hızı ve CRP yüksekliği ve kronik anemi olabilir. Hipergamaglobulinemi ve otoantikorlarda yükseklik çoğu hastada görülür. Miyoziti olan hastalarda kreatin kinaz ve LDH yüksekliği görülebilir. Histolojik bulgu olarak ise CD68+ mononükleer hücreler, histiyosit, eozinofil ve nötrofillerin baskın olduğu, perivasküler ve interstisyel yoğun dermal infiltrat görülür. Bunun yanında deride pannikülit ve lökositoklastik vaskülit de bildirilmiştir. Beyinde kontrolsüz interferon üretimine bağlı geliştiği düşünülen kalsifikasyonlar bilgisayarlı tomografi ile görüntülenebilir.

Tedavide oral kortikosteroidler, ateş ataklarında azalma, akut faz reaktanlarında normalizasyon ve cilt lezyonlarında düzelme sağlayabilir. Fakat bir süre sonra steroidlere yanıt alınamaz veya steroid bağımlılığı gelişebilir. Bunun yanında tedavide IL1RA, IL6RA ve TNF inhibitörleri uygulanmış geçici bir yanıt alınmış ya da yanıt alınamamıştır. Günümüzde STAT fosforilasyonunun azaltarak interferon sinyalizasyonunu bloklayan Jak-1 inhibitörlerinin kullanımı ümit vadetmektedir. Buna rağmen PRAAS oldukça kötü prognozudur, hastalar kardiyak, solunumsal yetmezliğe veya enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı kaybedilir. Fırsatçı viral etkenler (BK virüsü gibi) özellikle Jak-1 inhibitörlerinin kullanımı ile enfeksiyona neden olabilir.

Kronik atipik nötrofilik dermasitoz, lipodistrofi ve ateş (CANDLE) sendromu

Genetik olarak heterojen ve resesif geçişli bir sendromdur, şu ana kadar *PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMB8*, *POMP* genlerindeki mutasyonlar tanımlanmıştır. Klinik bulgular erken infantil dönemde her gün tekrar eden ateş ile başlar. Ek olarak büyüme ve gelişme geriliği, hipokromik veya normositer anemi, progresif lipodistrofi, artrit, artralji, miyozit, intraserebral kalsifikasyonlar, anüler ve purpurik cilt lezyonları, göz kapağı ödemi ve deride hiperpigmentasyon eşlik edebilir.

Eklem kontraktürü, musküler atrofi, mikrositer anemi, pannikülit ilişkili lipodistrofi (JMP) sendromu

PSMB8 genindeki resesif mutasyona bağlı gelişir. JMP sendromu Meksika ve Portekiz'de tanımlanmıştır. Hepatosplenomegali, makrozomi, yüzde omuzda ve gövdede lipodistrofi, ciltte eritematoz lezyonlar ile skleroderma; mikrositer anemi, IFN gamma, IL6 ve IL8 düzeylerinde yükseklik ve hipergamaglobulinemi görülebilir.

Nakajo-Nishimura sendromu (NNS)

Erken infantil dönemde *PSMB8* genindeki resesif mutasyona bağlı gelişen ve sadece Japon toplumunda tanımlanan bir interferonopatidir. Hastalar uzun kılın ve çomak parmaklara sahiptir. Tekrarlayan ateş, el ve ayaklarda nodüler eritem veya pernio benzeri döküntü, lipomusküler atrofi, eklem kontraktürleri, miyozit, hepatosplenomegali, bazal ganglionlarda kalsifikasyon ve hipergamaglobulinemi eşlik eder. Resesif geçişlidir, taşıyıcılarda proteazom fonksiyonu kısmen azalmış olsa da klinik bulgu görülmez.

Japon otoinflamatuvar sendromu ve lipodistrofi (JASL)

Japonya'da üç hastada bildirilmiştir. *PSMB8* genindeki resesif mutasyona bağlı gelişir. NNS sendromuna benzer bulgular vardır. Ek olarak hastalarda vücudun üst yarısında lipodistrofi görülür. Bunun yanında ateş, el deformite-

leri ve bazal ganglion kalsifikasyonu da bildirilmiştir. Tüm hastalar kardiyak nedenlerle veya solunum yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmiştir.

Aicardi-Goutieres sendromu (AGS)

Aicardi-Goutieres Sendromu (AGS) intrakranial kalsifikasyonlar ile karakterize; intrauterin enfeksiyonları taklit eden, erken başlangıçlı ve progresif bir ensefalopatidir. Çeşitli genetik varyantlar tanımlandıkça lupus benzeri bulguların, ağırlı eritemli cilt lezyonlarının ve glokomun da bu sendroma eşlik ettiği gösterilmiştir. Nükleik asitlerin algılanmasında ve metabolizmasında rol oynayan bazı genlerdeki (*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1* ve *IFIH1*) mutasyonlar AGS'ye neden olmaktadır. Bu mutasyonlar tip 1 interferon salınımını uyarmaktadır.

TREX1 ve *RNASEH2* genindeki mutasyonlarda, bu genlerin kodladığı fonksiyonel olmayan proteinler endojen nükleik asit ürünlerinin birikmesine neden olur. Bu ürünler doğal immün sistem tarafından yabancı olarak algılanır ve tip 1 interferon salınımı gerçekleşir. *SAMHD1*, *ADAR* ve *IFIH1* genlerindeki mutasyonların ise endojen nükleik asit yolağında bir bozukluğa neden olduğu ve doğal immün sistemi uyarak interferon salınımını artırdığı düşünülmektedir.

AGS'ye neden olan farklı mutasyonlar tanımlanmış, bu mutasyonlarda farklı klinik bulgular olması üzerine AGS yedi alt grupta sınıflandırılmıştır.

AGS, intrakranial kalsifikasyonlar, beyaz cevher anomalileri ve beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfositoz ile karakterizedir. Bunun yanında hastalarda soğuğa maruziyet ile özellikle parmak uçlarında burunda ve kulakta kızamık ve ağırlı cilt lezyonları ve SLE'de saptanan otoantikorlar ile SLE bulguları olabilir. Hastaların %20'sinde doğumdan sonra görülen spastisite, distoni, konvülzyon, kortikal körlük ve progresif mikrosefali gibi ağır nörolojik bulgular genellikle *RNASEH2A*, *RNASEH2C* veya *TREX1* genlerinin bilallelik mutasyonlarında bildirilmiştir. Enfeksiyon olmadan ateş ve huzursuzluk ilk aylarda görülebilir. *TREX1* mutasyonu olan hastaların bazılarında konjenital enfeksiyonları taklit eden trombositopeni, hepatosplenomegali ve transaminaz yüksekliği olabilir.

Geç başlangıçlı AGS'de, hastanın gelişimi ilk birkaç ay normal olabilir. Takibinde gelişen huzursuzluk, uyku bozukluğu, beslenme zorluğu ve hafif ateş

gibi özgün olmayan bulgular subakut ensefalopatinin ilk bulguları olabilir. İleri dönemde psikomotor gelişme geriliği, kazanılmış fonksiyonların kaybı ve baş büyümesinde gerilik gelişebilir. Ensefalopati sonrası birkaç ay içinde sabit bir klinik tablo oluşur. *RNASEH2B*, *SAMHD1* veya *ADAR* geninin biallelik mutasyonları ile; *ADAR* ve *IFIH1*'in otozomal dominant mutasyonlarında nörolojik sistem bazen korunmuş olabilir. *RNASEH2B* geninin bazı biallelik mutasyonlarında entelektüel kapasite ve baş büyümesi normaldir.

Chilblain; kırmızı mavimsi renkte, soğuğa maruziyetle gelişen, el, ayak, burun ve kulakta görülen lezyonlardır. Bu lezyonlar ülser olup doku kaybına neden olabilir.

Biallelik *SAMHD1* mutasyonu olan hastalarda intrakranial stenoz ve anevrizmayı da içeren intrakranial vaskülopati olabilir.

AGS'de intrakranial kalsifikasyon, lökodistrofi ve serebral atrofi nörogörüntülemelerde saptanan tipik bulgulardır. İntrakranial kalsifikasyonlar erken dönemde beyin mantetik rezonans görüntülemelerde saptanamayabilir, bu nedenle açıklanamayan lökoensefalopatide AGS ayırıcı tanıda düşünülmelidir. BOS analizinde lenfositlerin baskın olduğu kronik lökositoz vardır. Ayrıca BOS'ta hastalığın erken döneminde IFN α aktivitesinde artma ve neopterin yüksekliği gözlenirken ileri dönemde her ikisi normale gelebilir. BOS'ta IFN α 'nın yüksek saptanmasının yanı sıra; ASG'de neredeyse tüm hastalarda periferik kan mononükleer hücrelerinde interferon stimüle eden genlerin (*ISG*) ekspresyonu saptanır, bu duruma interferon imzası denir.

AGS'nin küratif tedavisi yoktur, hastalara destek tedavi verilir. Konvülsiyon varsa antiepileptikler kullanılır, distonide botulinum toksini uygulanabilir veya levodopa verilebilir. Kortikosteroidler cilt bulgularını kısmen azaltabilirken, nörolojik bulgularda etkisizdir. *SAMHD1* mutasyonu ile bildirilen intrakranial anevrizma veya darlıklarda seçilmiş hastalara revaskülarizasyon prosedürü uygulanabilir. İnterferon sinyalizasyonunu bloklayan JAK inhibitörleri diğer intrferonopatilerde olduğu gibi faydalı olabilir. Faz 2 çalışmalarında reverse transkriptaz inhibitörlerinin faydalı olduğu gösterilse de henüz yeterli veri yoktur.

AGS'de mortalite oldukça yüksektir. Mortalite *RNASEH2A*, *RNASEH2C* and *TREX1* mutasyonu olan hastalarda %34 iken, ilk 10 yaşta %81 olarak bildiril-

miştir. *RNASEH2B* mutasyonunda ise mortalite %8 olarak bildirilmiştir. AGS tiplerinin genetik, kalıtsal ve fenotipik özellikleri *Tablo I*'de özetlenmiştir.

Tablo I. AGS tiplerinin genetik, kalıtsal ve fenotipik özellikleri

AGS Tipi	Gen	Kalıtım	Fenotip
Tip 1	<i>TREX1</i>	OR veya OD	AGS, Ailesel chilblain, SLE, retinal vaskülopati ve serebral lökodistrofi
Tip 2	<i>RNASEH2B</i>	OR	AGS ve spastik paraparezi
Tip 3	<i>RNASEH2C</i>	OR	AGS
Tip 4	<i>RNASEH2A</i>	OR	AGS
Tip 5	<i>SAMHD1</i>	OR	AGS, Ailesel chilblain, lupus, kronik lenfositik lösemi
Tip 6	<i>ADAR1</i>	OR veya OD	AGS, herediter simetrik diskromatozis, bilateral striatal nekroz, spastik paraparezi
Tip 7	<i>IFIH1</i>	OD	Çeşitli nöroimmünolojik ve nonnörolojik fenotipler, spastik paraparezi

OR: otozomal resesif, OD: otozomal dominant

Spondiloenkondrodisplazi ve immün disregülasyon (SPENCDI)

SPENCDI, tipik metafizyal ve vertebral kemik lezyonları ve nörolojik bulgularından oluşan bir immünoosseoz displazidir. Kromozom 19p13'te yer alan *APC5* geninin otozomal resesif veya birleşik heterozigot mutasyonuna bağlı gelişir. İskelet displazisi, kondroid dokuda radyolüsent ve irregüler, spondiller ve metafizyal lezyonlarla karakterizedir. Kısa boy, rhizomelik mikromeli, lomber lordoz, fıçı göğüs, fasiyal anomali ve sakarlık gibi bulgular eşlik edebilir. Nörolojik bulgular; spastisite, mental retardasyon ve serebral kalsifikasyonu içerir. Otoimmünite ve immün yetmezlik gibi immüendisregülasyon bulguları geniş bir spektrumda görülebilir.

İnfanıl başlangıçlı STING ilişkili vaskülit (SAVİ)

SAVİ, yenidoğan döneminde başlayan sistemik inflamasyon ve ağır kutanöz vaskülopatiyle karakterize, yaygın doku kaybına ve interstisyel akciğer hasarına neden olan bir otoinflamatuvar hastalıktır. *TMEM173* genindeki fonksiyon kazandırıcı mutasyona bağlı gelişir. *TMEM173* geni yabancı DNA'yı (viral

veya bakteriyel) tanıyarak tip 1 interferon üretimini sağlayan bir adaptör molekül olan STING'i (interferon stimüle eden genler) kodlar. Fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar sonucunda STING'in aktivasyonu ve tip 1 interferon üretimi artar. STING'in çoğunlukla alveolar makrofajlarda, bronşial epitelyal hücreler ve alveolar pnömositlerde eksprese edilmesi SAVI'deki ağır akciğer hasarını açıklamaktadır. Hastalarda çeşitli cilt lezyonları görülebilir. Özellikle el ve ayak parmak parmaklarının distalinde, burunda, kulaklarda yanakta soğuğa maruziyetle kötüleşen ağrılı ülseratif cilt lezyonları gelişir, zamanla eskar formasyonu ve doku infarktı gelişebilir ve amputasyon gerekebilir. Cilt biyopsisinde yoğun nötrofilik inflamatuvar infiltrat ve damar hasarı görülürken, akciğer biyopsisinde interstisyel fibrozis ve amfizematöz değişikliklere neden olan lenfositik inflamatuvar infiltrat gözlenir. Bunun yanında, tekrarlayan ateş, büyüme geriliği, livedo retikularis, Raynaud fenomeni, miyozit ve artrit eşlik edebilir. Nekrotizan fasiit, pulmoner hiperansiyon, ANA ve RF + poliartrit de bildirilmiştir. Diğer interfeonopatilerden farklı olarak bilişsel fonksiyonlar normaldir ve beyin tutulumu bildirilmemiştir.

Tedavi seçeneği kısıtlıdır. Glukokortikoidlere ve modifiye edici antiromatizmal ilaçlara kısmen yanıt alınmaktadır. Tip 1 interferon sinyalizasyonunu bloklayarak tip 1 interferon üretimini azaltan Jak1/2 inhibitörleri ile inflamatuvar belirteçlerde normalizasyon, kütanöz semptomlarda azalma ve akciğer hasarında kademeli düzelme bildirilmiştir.

ADA2 eksikliği

ADA2 eksikliği vaskülopati, immün disregülasyon ve hematolojik anomaliler ile seyreden bir hastalıktır. CECR1 olarak da bilinen *ADA2* geninde fonksiyon kaybına neden olan biallelik mutasyona bağlı gelişir. ADA2 homodimer yapıda bir proteindir ve ekstrasellüler ortamda bulunur. Myeloid hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilir; monosit, makrofaj ve dendritik hücreler tarafından üretilir. ADA2 endotelyal hücreler için bir büyüme faktörüdür. Ayrıca T hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak monositlerin M2 makrofajlara T hücre bağımlı farklılaşmasını sağlar. ADA2 eksikliğinde antiinflamatuvar özellikte olan M2 makrofajlara farklılaşma azalırken, inflamasyonu ve doku hasarını artıran M1 makrofajlar baskın hale gelir, proinflamatuvar sitokinler artar, vasküler bütünlük bozulur.

Küçük ve orta boy arterlerin vaskülitisi ADA2'nin en önemli bulgusudur. Vaskülitte ateş, sedimentasyon hızı ve CRP yüksekliği, myalji, artralji ve artrit eşlik edebilir. Deri vaskülitisi hastaların %75'inden çoğunda görülür. Livedo retikülaris, kutanöz poliarteritis nodoza, subkutan nodüller, Raynaud fenomeni ve aftöz ülser en sık cilt bulgularıdır. Hastaların %50'sinde nörolojik bulgu görülür. İskemik inme en sık görülen nörolojik bulgudur ve en erken beşinci ayda rapor edilmiştir. Bunun yanında laküner iskemik infarkt, serebral hemoraji, geçici iskemik ataklara bağlı bir veya daha fazla kranial sinirin felci, polinöropati, ataksi, sensörinöral işitme kaybı, intrakranial anevrizma, ensefalopati ve serebral atrofi bildirilmiştir. İç organlarda vaskülit görülebilir. Karaciğer en sık etkilenen organlardan biridir; transaminaz yüksekliği, hepatosplenomegali portal hipertansiyon bildirilmiştir. Karaciğerin histopatolojik analizinde nodüller rejeneratif hiperplazi ve periportal skleroz rapor edilmiştir. Bunun yanında renal ve gastrointestinal sistem vaskülitinde, renal arterde anevrizma, stenoz ve hipertansiyon; inflamatuvar bağırsak hastalığı, intestinal perforasyon, mezenter arter ve çölyak arterde anevrizma rapor edilmiştir.

ADA2 eksikliğinde immün yetmezliğin patolojisi bilinmemekte fakat inflamatuvar sitokinlerin B hücre farklılaşmasında ve fonksiyonundaki bozulmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalarda sinopulmoner enfeksiyonlara ve herpes virüs enfeksiyonuna yatkınlık artmıştır. Hipogamaglobulinemi, lenfopeni, IgM düşüklüğü ve “switch memory” B hücre sayısında azalma bildirilmiştir.

Lenfoproliferasyon ADA2 eksikliğinin önemli bulgularından biridir. Splenomegali (%30) ve jeneralize lenfadenopati (%10) görülebilir.

Sitopeni ADA2 eksikliğinin ilk bulgusu olabilir. Anemi, trombositopeni, nötropeni, pansitopeni görülebilir. Hem pediatrik grupta hem erişkin grupta diğer inflamatuvar bulgular olmaksızın idiopatik aplastik anemi ayırıcı tanısında ADA2 eksikliği düşünülmelidir.

Tedavide birçok immünsupresif ilaç denenmiştir. Steroidlerin tedavideki başarısı oldukça değişkendir. Azatioprin, siklosporin, takrolimus, siklofosfamid, metotreksat ve anti-IL1 tedavilerine anlamlı yanıt alınamamıştır. Türkiye gibi FMF taşıyıcılığının sık görüldüğü ülkelerde kolşisine yanıt alınabilir. Rapamisin, mikofenolat mofetil ve tosilizumaba kısmi yanıt alınırken, TNF inhibitörleri ateş atakları, vaskülopati ve tekrarlayan inmeleri önlemede neredeyse tüm hastalarda etkili olmuştur. Sitopeninin eşlik ettiği vakalarda tedavi daha

zordur, sirolimusa kısmi yanıt alınmıştır. Hipogamaglobulinemi ve immün yetmezlik kliniği olan vakalarda immünglobulin replasman tedavisi ve antibiyotik profilaksisi verilebilir. ADA2 plazmada bulunduğu için taze donmuş plazma (TDP) replasmanı ile ADA2 yerine koyma tedavisi yapılabilir. Fakat hem ADA2'nin yarı ömrü kısa olduğu için hem de yüksek miktarda TDP verilmesi gerektiği için bu tedavinin uzun dönem uygulanması mümkün değildir.

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) ile hematolojik, immünolojik ve vasküler bulgular kontrol altına alınabilir. Ağır anemi ile prezente olan 14 hastaya HKHN uygulanmış ve hem myeloablatif rejimle hem azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi ile %100 başarı bildirilmiştir. HKHN uygulanacak hastalar hastalığın ağırlığına, hastanın yaşına, tedaviye cevap alınma durumuna göre seçilmelidir.

X'e bağlı ağısı pigment bozukluğu

Tekrarlayan enfeksiyonlar ve birçok organda steril inflamasyon ile karakterize, X'e bağlı kalıtılan bir interferonopatidir. DNA polimeraz alfanın (Pol- α) katalitik alt birimini kodlayan *POLA1* genindeki intronik mutasyona bağlı gelişir. POLA1 eksikliğinde tip 1 interferon üretimini artıran interferon düzenleyici faktörlerin kendiliğinden aktive olmasını önleyen DNA RNA hibridleri azalır.

Etkilenen erkeklerde erken infantil dönemde başlayan jeneralize ağısı hiperpigmentasyon gelişir. Yukarı saç çizgisi, düşük ve posterior yerleşimli kulaklar ve kavisli kaş gibi dismorfik bulgular ile; tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, büyüme geriliği, korneal diskerozise bağlı fotofobi gibi viseral bulgular görülebilir. Bazı hastalarda ektodermal displaziye düşündüren hipohidrozis, hipodonti ya da dental displazi gibi diş bulguları, sindaktili ve deride kserozis görülebilir. Taşıyıcı kadınlarda ise evre 3 inkontinentia pigmentiye benzeyen, deri atrofisi, eritem, kaşıntı ve ağrının eşlik etmediği kutanöz bulgular görülebilir.

Retinal vaskülopati ve serebral distrofi (RVLC)

Otozomal dominant kalıtmımlı, erişkin yaşta başlayan; santral sinir sistemi dejenerasyonu, progresif görme kaybı, inme, bilişsel ve motor gerileme ile sey-

reden bir hastalıktır. *TREX1* geninin C terminal ucundaki çerçeve kaymasına neden olan heterozigot mutasyonlara bağlı gelişmektedir. RVLC, farklı klinik bulgularla seyreden üç ana grupta sınıflandırılrsa da aynı mutasyonda defekt saptanmıştır.

- Serebroretinal vaskülopati
- Herediter vasküler retinopati
- Retinopati, nefropati ve inme ile seyreden herediter endotelopati

Bazı hastaLarda mikronodüler siroz, Raynaud fenomeni ve glomerüler disfonksiyon da bildirilmiştir. Klinik bulguların başlangıcından sonra 5-10 yıl içinde hastaların çoğu kaybedilir.

Singleton-Merten Sendromu (SGMRT)

IFIH1 genindeki heterozigot mutasyona bağlı gelişen dominant kalıtmı nadir bir hastalıktır. Damar, diş ve kemikte anomaliler ile karakterizedir. Çocukluk döneminde veya pubertede aortada, aortik ve mitral kapakta kalsifikasyon gelişebilir ve erken ölüme neden olabilir. Primer dişlerin düşmesinde ve kalıcı dişlerin çıkmasında gecikmeye, erken başlangıçlı periodontal hasar ve mineralizasyonda bozulmaya bağlı diş kökünde ve alveolar kemikte erimeye ve diş kaybına neden olabilir. Kemik bulguları olarak jeneralize osteoporoz, distal ekstremitelerde osteoporoz veya osteoliz, medüller kavitede genişleme ve tendonların kolay yırtılması görülür. Bunun yanında fasiyal dismorfizm, yaygın kas güçsüzlüğü, psöriazis, erken başlangıçlı glokom ve tekrarlayan enfeksiyonlar gibi daha nadir görülen bulgular da mevcuttur. Singleton-Merten sendromunun atipik bir formu ise glokom, aort kalsifikasyonu ve iskelet anomalileri ile seyreder ve *DDX58* genindeki mutasyona bağlı gelişir.

USP18 eksikliği (Psödo-TORCH sendromu)

Tip 1 interferon sinyalizasyonunun negatif düzenleyicisi olan ubikutin spesifik peptidaz 18 (*USP18*) geninin fonksiyon kaybettiren resesif mutasyonunun neden olduğu bir interferonopatidir. Mikrosefali, serebral ventriküllerde genişleme, serebral kalsifikasyon gibi doğum sonrası fark edilen sistemik bulgu-

lar görülür. Bu bulgularla konjenital enfeksiyonları taklit eder fakat enfeksiyöz bir ajan gösterilemediği için psödo-TORCH sendromu olarak adlandırılır.

ISG15 eksikliği

Bazal ganglion kalsifikasyonu, konvülsiyon, otoantikörler ve diğer interferonopatilerde görülen bulgular dışında mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık ile de seyreden bir hastalıktır. ISG15, IFN α/β ile indüklenebilir ubikutin benzeri bir protein modifiye edicisidir. ISG15 defekti, tip 1 interferonların güçlü bir negatif düzenleyicisi olan USP18'in birikimini önleyerek artmış tip 1 interferon yanıtına neden olur.

Trikohepatoenterik sendrom

Oldukça nadir görülen, *TTC37* veya *SKIV2L* genlerinin otozomal resesif mutasyonlarına bağlı görülen bir enteropatidir. *TTC37* ve *SKIV2L*, insan Ski kompleksinin iki bileşenini kodlar. Ski kompleksi sitoplazmik mRNA'nın parçalanmasında rol alır. Hastalarda önemli dokuz klinik bulgu vardır: inatçı diyare, saç anomalileri, fasiyal dismorfizm (geniş burun kökü, hipertelorizm gibi), intrauterin gelişme geriliği, deri anomalileri, hepatit, konjenital kardiyak anomaliler ve trombosit anomalileri. Hepatit, transaminaz yüksekliğinden siroz ve fibrozise kadar geniş bir spektrumda olabilir. Saçlar yünsü ve kırılıgandır. Saç mikroskopisi ile hastaların dörtte üçünde trikoreksis nodosa görülür. Hipogamaglobulinemi ve aşı ile immünizasyon sonrası zayıf anti-kör yanıtı saptanabilir. Diyarenin oral yol ile kontrol altına alınmadığı ve kilo alımının olmadığı olgularda total parenteral beslenme ihtiyacı olmaktadır. Hipogamaglobulineminin olduğu olan vakalarda IVIG verilerek tekrarlayan enfeksiyonlar engellenebilir. Hematopoietik kök hücre nakli bazı vakalarda uygulanmakla birlikte hakkında yeterli veri yoktur.

KAYNAKLAR

1. Beck D, Ivona A. Biochemistry of Autoinflammatory Diseases: Catalyzing Monogenic Disease. *Front Immunol* 2019;10: 101.
2. Bourgeois P, Clothilde E, Charlene C, et al. Tricho Hepato Enteric Syndrome Mutation Update: Mutations Spectrum of Ttc37 and Skiv2l, Clinical Analysis and Future Prospects. *Human Mut* 2018;39: 774-789.
3. Broderick L. Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment.” *Immunol Allergy Clin* 2019;39: 13-29.
4. Broz P, Vishva MD. Inflammasomes: Mechanism of Assembly, Regulation and Signaling.” *Nature Rev Immunol* 2016;16:407.
5. Crow Y J, Jayakara S, Livingston JH. Treatments in Aicardi–Goutières Syndrome.” *Develop Med Child Neurol* 2020;62: 42-47.
6. Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. *Curr Rheumatol Report* 2018;20; 38.
7. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R.. Monogenic Autoinflammatory Diseases: Concept and Clinical Manifestations. *Clin Immunol* 2013;147; 155-174.
8. Eleftheriou D, Brogan PA. Genetic Interferonopathies: An Overview. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2017;31; 441-459.
9. Ferguson, Polly J, El-Shanti H. Autoinflammatory Bone Disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19: 492-498.
10. Goldbach-Mansky R, de Jesus AA, McDermott MF, Kastner DL. Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Rheumatology* 2015, 1369-1391.
11. Harapas, Cassandra R, Annemarie Steiner, Sophia Davidson and Seth L Masters. “An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Reports* 2018;20; 40.
12. Jamilloux Y, Belot A, Magnotti F, et al. Geoepidemiology and Immunologic Features of Autoinflammatory Diseases: A Comprehensive Review. *Clinical Rev Allergy Immunol* 2018; 54;454-479.
13. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and Regulation of the Inflammasomes. *Nature Rev Immunol* 2013; 13;397.
14. Martinez-Quiles N, Goldbach-Mansky R. Updates on Autoinflammatory Diseases. *Curr Opin Immunol* 2018;55;97-105.
15. Masters SL, Lagou V, Jéru I, et al. Familial Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis Reveals a Regulatory Mechanism of Pyrin Activation. *Science Translat Med*. 2016;45;332;45.
16. Melki I, Lambot K, Jonard L, et al. Mutation in the Slc29a3 Gene: A New Cause of a Monogenic, Autoinflammatory Condition. *Pediatrics* 2013;131; e1308-e1313.

17. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (Dada2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol* 2018; 38;569-578.
18. Milner JD. Plaid: A Syndrome of Complex Patterns of Disease and Unique Phenotypes. *J Clin Immunol* 2015;35;527-530.
19. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, et al. A Novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis Mutation Further Defines 14-3-3 Binding of Pyrin and Distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheumat Dis* 2017; 76;2085-2094.
20. Moghaddas F, Masters SL. The Classification, Genetic Diagnosis and Modelling of Monogenic Autoinflammatory Disorders. *Clin Science* 2018;132: 1901-1924.
21. Noavar S, Behroozi S, Tatarcheh T, et al. A Novel Homozygous Frame-Shift Mutation in the Slc29a3 Gene: A New Case Report and Review of Literature. *BMC Med Genet* 2019;20: 147.
22. Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, et al. Treatment Strategies for Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *New Engl J Med* 2019;380:1582.
23. Pezzani L, Brena M, Callea M. X-Linked Reticulate Pigmentary Disorder with Systemic Manifestations: A New Family and Review of the Literature. *Am J Med Genet Part A* 2013;161: 1414-1420.
24. Rafiq N, Khalid Hussain K, Brogan PA. Tocilizumab for the Treatment of Slc29a3 Mutation Positive Phid Syndrome. *Pediatrics* 2017;140: e20163148.
25. Shea J, Huynh T, Milner J. Plaid Syndrome: Characteristic Presentation and a Novel Therapeutic Option. *Pediatric Dermatol* 2019, 22-25.
26. Sönmez Ö. A Clinical Update on Inflammasomopathies.” *Inter Immunol* 2017;29: 393-400.
27. Spiegel R, Cliffe ST, Buckley MF, et al. Expanding the Clinical Spectrum of Slc29a3 Gene Defects. *Eur J Med Genet* 2010;53: 309-313.
28. Yu ZX, Song HM. Toward a Better Understanding of Type I Interferonopathies: A Brief Summary, Update and Beyond. *World J Pediatr* 2019: 1-8.

