

İmmün yetmezliklerin oluş mekanizmaları

Prof.Dr.Gülşah Kaygusuz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Patoloji Anabilim Dalı
2018



- İmmün sistem, infeksiyöz mikroorganizmalara ve bunların toksinlerine karşı savunmada önemli
- İmmün sistem komponentlerinden bir veya daha fazlasını ilgilendiren defektler ciddi ve fatal olabilecek hastalıklara neden olur ki bu hastalıklara “**immün yetmezlik ilişkili hastalıklar**” adı verilir.

- **“İmmün yetmezlik ilişkili hastalıklar”**ın genel özellikleri;
 - İnfeksiyonlara yatkınlık
 - Belli kanserlere yatkınlık (özellikle T_H1’ni ilgilendiren immün yetmezliklerde ve onkojenik virüslere bağlı olarak ortaya çıkar, Örn.EBV)
 - İmmün yetmezlikler lenfosit matürasyonu/aktivasyonundaki defektler veya doğal ve adaptif immün cevapların efektör mekanizmalarındaki defektlerden kaynaklanır

İmmün yetmezlik ilişkili hastalıklar

- İmmün yetmezliğin temel sonucu enfeksiyonlara yatkınlıktır

İmmün yetmezlik ilişkili hastalıklar

1. Primer immün yetmezlikler
2. Kazanılmış/Sekonder immün yetmezlikler
 - Malnütrisyon
 - Yaygın maligniteler
 - İmmünsupresif ilaç tedavisi
 - Enfeksiyonlar (HIV)

Primer (konjenital) immÜN yetmezlikler

- İnfeksiyonlara duyarlılıkla karakterli genetik hastalıklardır
- Sıklıkla erken yenidoğan ve çocuklukta bulgular ortaya çıkar

- Antikor defektleri;
 - X-linked Agammaglobulinemi (Bruton's Agammaglobulinemia)
 - Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (Common Variable Immunodeficiency)
 - İzole IgA Eksikliği
 - Hiper-IgM Sendromu

X-linked Agammaglobulinemi (Bruton's Agammaglobulinemia)

- En sık görülen primer immün yetmezliklerden biri olup, B hc matürasyon bozukluğu için prototip örnektir
- Kemik iliğinde pre-B safhasından sonra matürasyon yoktur
- Btk (Bruton tirozin kinaz) enzimini kodlayan gen mutasyonu vardır
- Erkeklerde sık (6.aydan sonra rekürren bakteriyel sinonazal enf., enterovirüs enf., Giardiazis sık)

- Serum Ig düşük
- Kan ve lenfoid dokularda B hc azalmış/yok
- Lenf nodüllerinde germinal merkezler ϕ , dokularda plazma hc ϕ , T hc normal.
- Hastaların %20'inde otoimmün hst +

Tedavi; Ig replasman tedavisi

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (Common Variable Immunodeficiency)

- B hc'ri plazma hc'ne dönüşemez (B hc defekti, defektif T hc yardımı gibi multipl nedenlerle) matür B lenfositler var ancak plazma hc yoktur
- Sporadik ve familyal formlarda görülebilir
- Familyal vakalarda BAFF (B hc yaşam ve diff'nu uyaran sitokin reseptörü) ve ICOS (inducible costimulator) anomalileri
- Serum Ig düzeylerinde düşüklük (hipogammaglobulinemi) ve pyojenik enfeksiyonlar major bulgular olmakla birlikte enterovirüs ve giardia enf
- Pernisyöz anemi, hemolitik anemi ve romatoid artrit sıklıkla eşlik eder
- Malignite insidansı artmıştır (lenfoma, Mide CA)

İzole IgA Eksikliği

- Naive B lenfositlerden IgA sekrete eden B lenfositlere dönüşüm defektif olduğundan, serum ve sekretuar IgA azalmıştır
- Familial/kazanılmış olabilir (Toxoplazma ve Kızamık)
- Genellikle asemptomatik
- Mukozal defans azalır (respiratuvar, gastrointestinal ve ürogenital enf.)
- Allerji ve SLE gibi ek otoimmün hast.

Hiper-IgM Sendromu:

- B hc'nin IgG, IgE ve IgA sekrete eden hc'ye dönüşüm defekti ile karakterli nadir hst grubu
- Olguların %70'inde X-linked geçiş.....CD40 ligand mutasyonu
- Diğer vakalar otozomal resesif pattern..AID enzim defekti (Activation-induced deaminase)
- Serum IgM normal veya yüksek, diğer Ig'ler düşük
- Rekürren pyojenik enf. sık

DiGeorge Sendromu:

- 3 ve 4.farengeal poş gelişim defektine bağlı timik hipoplazi (**T hc** gelişim defekti), paratiroid gelişim defekti (tetani) ve CVS anomalileri
- T hc gelişim defekti nedeniyle viral ve fungal enf. sık
- 22q11 delesyonu

Şiddetli kombine immün yetmezlikler

- **Humoral ve hücre-aracılı** immüniteyi birlikte ilgilendiren immün yetmezliklerdir
- Rekürren ve ciddi bakteriyel, viral ve fungal enf. nedeniyle Kİ tx olmaksızın yaşamla bağdaşmaz
- **En sık görülen formu X-linked formu..** sitokin reseptörü γ zincir subunitinde mutasyon...IL7 sinyalizasyon boz (T hc gelişim defekti), IL15 sinyalizasyon boz (NK hc gelişim defekti)
- **Otozomal resesif geçişli formu....**Adenozin deaminaz enzim defekti...deoksiadenozin akümüülasyonu....T ve B hc öncülleri üzerine toksik etki
- Kİ tx ve gen tedavileri

Wiskott-Aldrich Sendromu

- X'e bağlı geçiş gösteren T ve B hc immün yetmezliği, ekzema, trombositopeni ve enfeksiyonlara yatkınlık ile karakterli
- Antikor cevabı bozuk olduğundan başlangıçta özellikle kapsüllü pyojenik bakteri enfeksiyonlarına duyarlılık vardır, lenfositler normalden küçüktür, yaş ilerledikçe lenfosit sayısı azalır immün yetmezlik ciddileşir
- WASP gen mutasyonuna bağlı olarak, lenfositlerde defektif aktivasyon ve tüm lökositlerde mobilite defekti görülür

Kompleman Sistemi Defektleri

- **C2**...Enfeksiyonlara hafif yatkınlık
- **Properdin**.... Pyojenik enfeksiyonlara yatkınlık
- **C3**... Ciddi ve rekürren pyojenik enfeksiyonlar
- **C5,6,7,8,9**....Neisserial enfeksiyonlara yatkınlık
- **C1 inhibitör defekti**....Hereditör anjiyoödem
- Kompleman-regülatör protein defekti.....Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (**CD59 defekti**)

İmmün yetmezlik ilişkili hastalıklar

1. Primer immün yetmezlikler
2. Sekonder/Kazanılmış immün yetmezlikler
 - Malnütrisyon
 - Yaygın maligniteler
 - İmmünsupresif ilaç tedavisi
 - Enfeksiyonlar (HIV)

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)

- HIV (Human immunodeficiency virus) enfeksiyonu ile ortaya çıkan ve immünsupresyonun neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar, ikincil maligniteler ve nörolojik bulgularla karakterli bir hastalıktır

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)

Risk grupları:

- Homoseksüel ilişki
- İntravenöz ilaç kullanımı
- Hemofilik hastalar
- Kan transfüzyonları
- %5 hastada risk ?

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)

- Cinsel yolla geçiş (semen, vajinal sekresyonlar)
 - Kan damarlarına direkt geçiş
 - Mukozadaki dendritik hc/CD4+ hc'in infekte edilmesi
- Parenteral yolla geçiş
- Anneden fetuse geçiş-Pediatrik AIDS (in utero transplental, doğum sırasında, anne sütüyle)

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)

- HIV, lentivirüs ailesinden insan retrovirüsü
- Genetik formları:
 - HIV-1 (Amerika, Avrupa ve Orta Afrika)
 - HIV-2 (Güney Afrika ve Hindistan)

HIV enfeksiyonu ve AIDS patogenezi

- HIV bir çok dokuyu infekte edebilir ancak 2 majör hedefi vardır:
 - İmmün sistem
 - Santral sinir sistemi
- HIV'in hedeflediği hc'ler CD4⁺ T lenfositler, makrofajlar ve dendritik hc

- Virüs CNS'e infekte monositler ile taşınır, daha sonraki hasar mekanizmaları net değil (TNF, IL etkisi, soluble gp41'in nöronlardan nitrik oksit sentezini uyarması)

HIV enfeksiyonu ve AIDS patogenezi

HIV enfeksiyonunda;

- T_H hücrelerinin miktarı azalır (özellikle T_H1)
- Ag uyarımı sonrası proliferasyon azalır
- T_H1 tipi immün yanıt azalır...Virüs ve intrasellüler mikroorganizma enfeksiyonlarına yatkınlık gelişir
- Memory T_H hücreleri azalır...tekrar enfeksiyonlar

HIV enfeksiyonunun klinik süreci:

1. Akut retroviral sendrom (3-6 hf): viremi ve host cevabı
 - Ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, jeneralize LAP, döküntü
2. Kronik latensi fazı (7-10 yıl): Virüs replikasyonu LN ve dalakta devam eder
 - Kandaki CD4+ T hc sayısı azalır
3. Klinik AIDS fazı:
 - Ateş, halsizlik, zayıflama
 - Ciddi fırsatçı enfeksiyonlar
 - Sekonder maligniteler
 - Nörolojik bozukluklar/Ensefalopati

AIDS'te sık görülen maligniteler (%25-40)

- Kaposi sarkomu...HHV8
- Primer effüzyon lenfoması...HHV8
- B hücreli non-hodgkin lenfoma...EBV
- Serviks kanseri...HPV
- Anal bölge karsinomları...HPV
- Primer santral sinir sistemi lenfomaları

CNS hastalıkları (%40-60):

- Meningoensefalit, aseptik meninjit, vakuoler myelopati, progresif ensefalopati/AIDS-demans kompleksi

Antiretroviral tedavi

- Viral enzimleri hedefleyen ilaçlar
- HAART (Highly active antiretroviral therapy)
- Tedavi komplikasyonları; immünolojik iyileşmeye rağmen klinik kötüleşme, uzun dönem toksisite bulguları (fasial yağ kaybı, lipoakümüülasyon, hiperlipidemi, insülin direnci, periferik nöropati, CVS-Renal veya hepatik disfonksiyon)