

İmmün Yetmezliğin Tanımı ve Kliniği

Definition and Clinical Findings of Immunodeficiency

Ümit ÖLMEZ^a

^aİmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ümit ÖLMEZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
Ankara, TÜRKİYE

uolmez@medicine.ankara.edu.tr

ÖZET İmmün sistemin bir veya daha fazla komponentinde defektlerin olması, ciddi ve sıklıkla ölümcül hastalıklara yol açar. Bu hastalıklara immün yetmezlik hastalıkları denir. Bu hastalıklar ikiye ayrılır; kalıtımla geçen, bebeklik ve çocukluk çağında ortaya çıkan hastalıklara “primer veya doğumsal immün yetmezlikler”, erişkinlerde saptanan başka bir hastalığa veya tedaviye bağlı olanlara da “sekonder veya kazanılmış immün yetmezlikler” denir. İmmün yetmezliklerde en sık görülen hastalık tablosu, sık enfeksiyonlardır. Antikor eksiklikleri, hücrel immün yetmezlik, fagositik hücre defekti, kompleman eksikliklerinde görülen klinik tablolar enfeksiyon ajanlarına göre değişiklik gösterir. Birçok immün cevap bozuklukları, otoimmünite ve malignite ile birlikte bulunabilir. Bazılarında immün disregülasyonun diğer bir belirtisi olarak alerjik hastalıklar sıklıkla görülür. İmmün yetmezlik şüphesi olan hastalarda ayrıntılı bir hikaye alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Şüphelenilen hastalık ve klinik bulgular göz önüne alınarak adım adım ileri tetkikler yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İmmün yetmezlik; antikor eksiklikleri; hücrel immün yetmezlik

ABSTRACT Defects in one or more components of the immune system can lead to serious and often fatal disorders which are collectively called immunodeficiency diseases. These diseases are broadly classified into groups. “The primary or congenital immunodeficiencies” are genetic defects that is frequently manifested in infancy and childhood. “Secondary or acquired immunodeficiencies” develop as a consequence of other underlying disease or treatment in adults. The principal consequence of immunodeficiency is an increased susceptibility to infection. Clinical manifestations of antibody deficiencies, cellular immune deficiency, phagocytic cell deficiency, complement deficiencies are related to infectious agents. Many immune disorders are associated with autoimmune disease and a higher risk of malignancies. Some immunodeficiencies are also associated with higher rates of allergic diseases, which is another manifestation of immune dysregulation. Evaluation of patients with suspected immunodeficiency, should be started with a complete history and physical examination. Screening laboratory tests consist of step-by-step analysis that correlates the clinical manifestations with the specific suspected immune disorder.

Key Words: Immunodeficiency; antibody deficiency; cellular immune deficiency

Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2016;9(2):1-5

Mikroorganizmalar ve onların toksik ürünlerine karşı savunmada immün sistemin bütünlüğü, bireylerin yaşamını devam ettirebilmeleri için gereklidir. İmmün sistemin bir veya daha fazla komponentinde defektlerin olması, ciddi ve sıklıkla ölümcül hastalıklara yol açar. Bu hastalıklara **immün yetmezlik hastalıkları (İYH)** denir.¹

İki gruba ayrılırlar; “**Primer veya doğumsal immün yetmezlikler**” (PİY) kalıtımla geçen hastalıklardır ve genellikle çocukluk çağında ortaya çıkarlar. Bazen klinik olarak erişkin yaşta tanı konur. Buna karşılık, erişkinlerde saptanan başka bir hastalık veya tedaviye bağlı olanlara da “**sekonder veya kazanılmış immün yetmezlikler (SİY)**” denir. Her yaşta görülebilir, genellikle altta yatan başka bir hastalığa (ör: metabolik bozukluk, malnütrisyon, malignite veya toksinler, immünsupressif ajanlarla tedavi, immün sistem hücrelerinin enfeksiyonuna bağlıdır).¹⁻³

Klasik sınıflandırmaya göre primer immün yetmezliklerin yaklaşık dağılımı şöyledir; %65 antikor (ak) eksiklikleri, %15 kombine T ve B hücre yetmezlikleri, %10 fagosit defektleri, %5 izole hücre sel yetmezlikler, %5 kompleman eksiklikleri, %<1 diğerleri^{3,4}

İmmün yetmezlik hastalıkları, sıklıkla enfeksiyona hassasiyet artışı ile ortaya çıksa da, **immün-disregülasyon** denilen immün cevabın bozuklukları olan allerji, otoimmünite veya lenfoproliferasyon ile de birlikte bulunabilirler. İmmün sistemin esas fonksiyonu ‘**self-non self**’ ayrımı yapabilmesidir. Bu kapasite yalnız mikroorganizmaların invazyonuna karşı savunmada değil, aynı zamanda otoimmün hastalıklardan korunmada ve malign hücrelerin saptanması ve yok edilmesinde de çok önemlidir. İmmün yetmezlik hastalıklarında otoimmün hastalık sıklığının artışının sebebi tam bilinmemekle beraber, self toleransın devamını sağlayan regülatör T hücrelerinde yetersizlikten dolayı olduğu düşünülmektedir.¹ Bazı immün yetmezliklerde de immün disregülasyonun başka bir bulgusu olarak alerjik hastalıklara yüksek oranda rastlanır.^{3,4}

Primer ve sekonder İYH ları ve bu sayıda başka bölümlerde detaylı olarak anlatılacaktır. Bu yazıda İYH ları hakkında genel bilgiler verilecektir.

İmmün yetmezlik hastalıklarının özellikleri Tablo 1’de görülmektedir.⁵ Ayrıntılı bilgiler aşağıda anlatılmıştır.

■ KLASİFİKASYON VE KLİNİK PREZANTASYON^{4,6} ANTİKOR EKSİKLİKLERİ

Bütün vakaların yaklaşık yarısı kadardır.

- Prezantasyon: Tekrarlayan bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonlar (pnömoni, sinüzit) , bakteriyel sepsis ve menenjit de sıkça rapor edilmiştir. Kronik Giardia enteriti, gastrointestinal lenfoid hiperplazi, polimiyozit, otoimmün sitopeniler ve kronik artrit, büyüme geriliği.

- Enfeksiyonlar: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve diğer kapsüllü bakteriyel organizmalar, virüsler (enterovirüsler) sık görülür.

- Örnek hastalıklar: X’e bağlı agammaglobülinemi, CVID (common Variable İY)(yaygın değişken immün yetmezlik), IgG subklas eksikliği, selektif IgA eksikliği

Erişkinlerde görülen klinik olarak en önemli antikor eksikliği hastalığı, **common variable immünodeficiency (CVID)** (yaygın değişken immün yetmezlik)’tir.CVID sıklıkla bronşektazi ile birlikte tekrarlayan bakteriyel pnömoni, uzun süren, inflamatuvar barsak hastalığı veya celiac hastalığını düşündüren gastrointestinal semptomlar ve otoimmünite ile birlikte dir. CVID görülen hastaların %20’sinde akciğer, karaciğer ve dalakta sarkoidozla karışabilen granülomlar görülür. CVID’de genetik sebep bilinmemekle beraber, son zamanlarda hasta-

TABLO 1: İmmün yetmezlik hastalıklarının özellikleri.

İmmün yetmezliğin tipi	Histopatoloji ve laboratuvar anormallikleri	Enfeksiyon nedenleri
B hücre yetmezliği	- Lenfoid organlarda germinal merkez ve follikül azlığı - Serum Ig seviyelerinde düşme	-Piyojenik bakteriyel enfeksiyonlar - Viral ve diğer intrasellüler mikrobiyal enfeksiyonlar
T hücre yetmezliği	- Lenfoid organlarda T hücre bölgelerinde azalma - Bilinen antijenlere karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH) reaksiyonunda azalma - İn vitro mitojenlere T hücre cevabında azalma	(ör.: Pneumocystis carinii, atipik mikobakteri, mantarlar)
Doğal immünite yetmezliği	Eksik komponentin yerine göre değişir	-Piyojenik bakteriyel enfeksiyonlar

lık tablosu CVID'e benzeyen genetik bozukluklar bulundu. Örneğin, PIK3CD eksikliğinde Ig profilleri ve tekrarlayan sinopulmoner enf. ile CVID'e benzetmekle beraber, herpes virüs kaynaklı lenfoproliferatif hastalıkta azalma, naiv CD4 T hücrelerde azalma ve CD4/CD8 oranında tersine dönüş bildirilmiştir. CVID'li hastalardaki diğer spesifik genetik bozukluklar; barsak amiloidozisi (NLRP12 eksikliği), santal sinir sistemi granulomaları ve enteropati (CTLA4 eksikliği) ile kendini gösterir. Bu hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi yanında detaylı aile hikayesi de alınmalıdır.⁶

Erişkinlerde görülen diğer antikör eksikliklerinin klinik tablosu CVID'e benzer; IgG subgrup eksikliği, selektif IgA eksikliği (görülme sıklığı: 1/300), B hücreli kronik lenfositik lösemi, protein kaybettiren enteropatiler'dir.

HÜCRESEL İMMÜN YETMEZLİK

- Prezantasyon: Gelişme geriliği, kronik diare, fırsatçı enfeksiyonlar, poliendokrinopatiler, ağızda pamukçuk.

- Enfeksiyonlar: Viral enfeksiyonlar (herpes simplex veya herpes zoster, CMV, Candida, protozoa infestasyonu (Pneumocytes jiroveci), atipik mikobakteriler.

- Örnek hastalıklar: SCID (ağır kombine İY), DiGeorge sendromu

Hücresel immün yetmezlik, malignite riskini, özellikle Epstein-Barr virüs kaynaklı B hücre lenfomaları veya lenfoproliferatif hastalıklara yakalanma riskini arttırır.

FAGOSİTİK HÜCRE DEFECTİ

- Prezantasyon: Yumuşak dokularda tekrarlayan enfeksiyonlar (selülit, lenfadenit ve osteomyelit), fungal patojenlere bağlı KC, AC, ve dalakta abse ve granuloma'lar, derin yerleşimli enfeksiyonlara bağlı ateş, oral ve periodontal hastalıklar, kronik nekrotizan gingivitis, oral ülserler ve dental apseler, yara iyileşmesinde gecikme görülebilir.

- Enfeksiyonlar: Katalaz pozitif bakteriler (Staphylococcus aureus, Pseudomonas, Serratia, Aspergillus, Klebsiella, Burkholderia cepacia, Candida ve Nocardia)

- Örnek hastalıklar: Konjenital nötropeniler, kronik granümatöz hastalık [(CGH): oksidatif patlama(oxidative burst) kapasitesi bozuk]

Diğer nadir görülen fagositik hastalıklar; Hiper IgE sendromu , otozomal resessif (p47 phox eksikliği) kronik granümatöz hastalık, IL-12 ve interferon γ reseptör (IFN γ res.) yolu bozukluklarıdır. IL-12 ve IFN γ res. yolunda defektler atipik mikobakterilerle enfeksiyona yol açar.⁷ STAT3 mutasyonuna bağlı olan hiperIgE sendromunda şiddetli egzema, yumuşak doku enfeksiyonları ve stafilkokok pnömonisi görülür.⁶

Nötrofil hastalıklarının sekonder sebepleri; miyelodisplastik sendromlar, malignite ve miyeloblastik kemoterapi ve otoimmün nötropenilerdir.

KOMPLEMAN EKSİKLİĞİ

- Prezantasyon: Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve anjiyoödem

- Enfeksiyonlar: Gram pozitif (Staphylococcus) veya Gram negatif (Neisseria) bakteriler

- Örnek hastalıklar: C3 veya C567 eksiklikleri, sistemik lupus eritematozus, herediter anjiyoödem (HAE)

C1İHİBİTÖR EKSİKLİĞİ

Epizodik nonpruritik anjiyoödem (hava yolu, yumuşak dokular ve gastrointestinal yolda)

Komplemanın erken veya klasik yol komponentlerinin eksikliğinde; tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve SLE, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar sık görülür.

Terminal kompleman komponentlerindeki eksikliklerde; kronik veya tekrarlayan enfeksiyonlar (Neisseria menenjitisi), otoimmünite riskinde artış görülür.

Erişkinlerde İY hastasının özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.^{6,8}

İMMÜN YETMEZLİK ŞÜPHELENİLEN DURUMLARDA DEĞERLENDİRME^{4,6,9}

HİKAYE

Tekrarlayan enfeksiyonları olan erişkinlerde iyi bir anamnez alınmalıdır. Hastanın yaşı, cinsi, geçirilen

TABLO 2: Erişkinlerde İY hastalığının özellikleri.

Klinik Tablo	Primer İmmün Yetmezlik Hast. (PIY)	Sekonder İmmün Yetmezlik (SIY)
Bakteriyel Enfeksiyonlar	- CVID	- İmmotil silya sendromu
Sinopulmoner, Sepsis,	- XLA (geç başlangıçlı)	- Kistik fibrozis (geç başlangıçlı)
Menenjit	- Otozomal resesif hiper-IgM sendromu	- Splenektomi
	- Selektif IgA eksikliği	- Multiple myelom
	- IgG subgrup eksikliği	- B hücreli KLL
		- Protein kaybı: nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropatiler, yanıklar
Fırsatçı Enfeksiyonlar	- İdyopatik CD4+ T lenfositopeni	- Kemoterapi/Radyasyon
Mukokutanöz Candida	- NK hücre eksikliği	- HIV enfeksiyonu
Kriptokok	- Kombine immün yetmezlik:	- Malignite
Kr.Herpes simpleks	◦ Adenozin deaminaz (ADA) ve eksikliği	- İmmünosupresif ilaçlar: Steroidler, siklosporin, takrolimus
Pnömosistis	◦ Pürin nükleozid fosforilaz(PNP) eksikliği	
Yumuşak Doku Enfeksiyonları	- Kr. Granülomatöz hastalık(gp47 phox eksikliği)	- Miyeloablative kemoterapi
Osteomyelit	- Nötropeni sendromları	- Şiddetli egzema
Lenfadenit	- Hiper IgE sendromu	- Miyelodisplastik sendromlar
Dalak/KC abseleri	- Lökosit adezyon eksikliği (LAD 1)	- Otoimmün nötropeni
Aftipik mikobakteri enfeksiyonu	- IL-12/IFN γR yolu defektler	
Stafilokok pnömonisi		
Aftöz ülserler		
Kronik/Tekrarlayıcı Enfeksiyon	- C2 veya C4 eksikliği	- SLE
Neisseria menenjit/gonore	- Terminal kompleman eksiklikleri (C5-C9)	- Serum hastalığı
Piyojenik enfeksiyon	- Mannoza bağlayan lektin eksikliği	- Kompleman eksikliği: Sepsis, yanık, travma, nefrit
Artrit/ Otoimmünite		

enfeksiyonların sayısı, seyri sorulmalıdır. İmmün yetmezlik olan hastalarda, sık görülen enfeksiyonların seyrinde alışılmamış ağır komplikasyonlar görülür. Örneğin, bakteriyel pnömoni ile birlikte ampiyem görülmesi, antikor eksikliğini gösterir. S. aureus ile birlikte hepatik veya splenik granuloma görülmesi, kr.granülomatoz hastalığı düşündürür.

İmmün yetmezlikli hastalarda uzun süren veya birkaç kez antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyonlar görülür. Primer İY'de kalıtım tipini tayin etmek için iyi bir aile hikayesi alınmalıdır. Ailede ağır hast. olup olmadığı sorulmalıdır. Noninfeksiyöz durumlar (diş kaybı, gecikmiş yara iyileşmesi)ın olup olmadığı da sorulmalıdır.

Tekrarlayan herpes enfeksiyonları veya derideki kalıcı siğiller hücrel immün yetmezlikli hastalarda sık görülür. Tekrarlayan aftöz ülserlerin görülmesi veya hikayesi fagositik fonksiyon bozukluğunun tek bulgusu olabilir.

FİZİK MUAYENE

İmmün yetmezliğin tipi hakkında ipuçları verebilir. Her kronik inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi antikor ve hücrel immün yetmezliklerde de anormal katabolik durum neticesinde açıklanamayan kilo kaybı sık görülür. Tekrarlayan otitis media'ya bağlı timpanik membranlarda perforasyon ve skar görülmesine, antikor eksikliklerinde çok rastlanır.

Kaba yüz görünümü ve şiddetli egzema hiper-IgE sendromunu düşündürür. Diğer taraftan vitiligo veya alopesia areata otoimmün poliglandüler hastalıkla beraber mukokutanöz kandidiaziste görülür. Hepatosplenomegali ve lenfadenopati CVID ve hücrel immün yetmezlikte sık görülür. Derinin mantar enfeksiyonları hücrel immün yetmezliğin düşündürür. Fronküller ve yumuşak doku abseleri fagositik hastalıklarda görülür. Oküler tellenjiektazi, serebellar ataksi ile birlikte progressif

kombine immün yetmezliğe yol açan ataksi-telenjiektazi hastalığının özelliğidir. Kronik inflamatuvar artrit, antikor ve kompleman eksikliklerinde görülür.

Orijinal olarak “Jeffrey Model Foundation/Immune Deficiency Foundation” tarafından geliştirilen çocuk ve erişkinlerdeki “10 warning signs: 10 uyarıcı işaretler” pratikte çocuk ve erişkin İYH şüphelenilen durumlarda tanıda yardımcıdır. (Jeffrey Model Foundation/Immune Deficiency Foundation, 2013).

Erişkinlerdeki ‘Primer İmmün Yetmezliklerde’ aşağıdaki ‘**UYARICI İŞARETLER**’ in herhangi birinin varlığında immün yetmezlik düşünülmelidir;^{3,6}

1- Bir yıl içinde antibiyotik gerektiren dört veya daha fazla enfeksiyon (ör: sinüzit, bronşit, özellikle perforasyonlu otitis media),

2- Tekrarlayan enfeksiyonlar veya uzun süreli antibiyotiğe (AB) cevap vermeyen ve intravenöz AB gerektiren enfeksiyon,

3- İki veya daha fazla sayıda, ağır bakteriyel enfeksiyonlar (ör: osteomyelit veya septik artrit, menenjit, septisemi, sellülit),

4- Üç yıl içinde iki veya daha fazla radyolojik olarak gösterilmiş pnömoniler,

5- Beklenmeyen yerde ve alışılmamış bir patojenle enfeksiyon,

6- Deri, lenf bezleri veya iç organlarda tekrarlayan derin abseler,

7- Özellikle kamfilobakter’e bağlı kilo kaybına yol açan kronik diare,

veya kriptosporidiozis (kısaca kriptodiye bilinir, **Cryptosporidiosis** (crypto), [toprakta, yiyecek ve suda bulunan bir parazite bağlı hastalıktır.]

8- Yakında bir AB kullanma hikayesi olmasına rağmen ağızda geçmeyen pamukçuk,

9- Tekrarlayan uzun süreli ve açıklanamayan ateş,

10- Ailede primer immün yetmezlik hikayesi

Bu bulgulara ilaveten yara iyileşmesinde gecikme, kalıcı dişlerde erken kayıp, uzun süren ağır gingivitis, açıklanamayan bronşektazi gibi sağlık problemlerinin immün yetmezlikli hastalarda daha sık görüldüğünü hatırlamak lazımdır.

İki veya daha fazla uyarıcı işareti olan veya immün sistem problemi olanlarda yine de sekonder immün yetmezlikler veya tekrarlayan enfeksiyonlara yol açacak olan anatomik bozukluklar araştırılmalıdır. Çünkü sonucu sebepler primer immün yetmezliklerden daha sıktır. Eğer başka sebep bulunamazsa primer immün yetmezlik değerlendirilmesi yapılmalıdır.

İmmün yetmezlik hastalıklarında yapılacak laboratuvar testleri daha ayrıntılı olarak başka bölümde anlatılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abbas A, Lichtman AH, Pillai JS. Congenital and Acquired immunodeficiency. In: Abbas AK, ed. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2010. p.453-63.
2. Chinen J, Paul ME, Shearer WT. Approach to the evaluation of the immunodeficient patients In: Rich RR, ed. Clinical Immunology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.381-487.
3. Pasternack MS, Stiehm ER, Feldweg AN. In: Post TW, ed. Approach to the adult with recurrent infections. Up To Date, Waltham, MA.
4. Holland SM, Bellanti JA. Immune Deficiency Disorders. In: Bellanti JA, ed. Immunology IV, Clinical Applications in Health and Disease. Maryland: I Care Press; 2012. p.559-639.
5. Abbas A, Lichtman AH. Congenital and Acquired Immunodeficiencies. Basic Immunology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2006. p.209-23.
6. Chinratanapisit S, Sriaroon P, Sleasman JW. Diagnostic approach to the adult with suspected immune deficiency. World Allergy Organization, Updated: June 2015.
7. Nelson KS, Lewis DB. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. Curr Opin Infect Dis 2010;23(4):359-64.
8. Johnston SL. Clinical immunology series: an approach to the patient with recurrent superficial abscesses. Clin Exp Immunol 2008; 152(3):397-405.
9. Peakman M, Vergani D. Immunodeficiency. Basic and Clinical Immunology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009. p.265-81.