

# Enfeksiyonlar ve İmmün Yetmezlikler: Primer İmmün Yetmezliklere Klinik ve Laboratuvar Yaklaşım

## *Infections and Immunodeficiencies: Clinical and Laboratory Approaches to Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases*

Tuba Turul Özgür, Özden Sanal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Pediatrik İmmünoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye

### Özet

İmmün sistemin başlıca fonksiyonlarından birisi mikroorganizmalara karşı koruma olup enfeksiyonlar immün yetmezliklerin ortak özelliğidir. Ancak DiGeorge sendromunda hipokalsemi, Wiskott-Aldrich sendromunda trombositopeniye bağlı kanama gibi spesifik özellikler veya otoimmünite ilk bulgu olabilir. Primer immün yetmezlikler lenfoproliferatif veya granulo-matoz hastalıklar, angioödem, otoinflamasyon, ve hemofagositoz gibi fenotipik özelliklerle de ortaya çıkabilir. Klasik immün yetmezlikler zayıf patojenik veya daha virulan multipl mikroorganizmalara hassasiyetle karakterizedir ve saptanabilir immün bozukluklarla birlikte. Buna karşılık son zamanlarda tarif edilen sınırlı sayıda enfeksiyona hassasiyetle giden ve rutin immünolojik test sonuçları normal bulunan “non-konvansiyonel” hastalıkların sayısı giderek artmaktadır.

Primer immün yetmezliklerde ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması prognoz ve aileye zamanında genetik danışma verilebilmesi yönünden önemlidir. Aile hikayesinin ve klinik özelliklerin iyi değerlendirilmesi hastalığın erken tanısı için çok iyi bilgi verebilir. Tarama testleri hastada immün yetmezlik bulunup bulunmadığı ve hangi immün sistem komponentinin tutulmuş olabileceğinin belirlenmesinde yardımcı olur. Hastanın özellikleri immün yetmezliği kuvvetle düşündürüyorsa sonuçlar mutlaka bir klinik immünologla birlikte yorumlanmalı, ileri testler immünoloji bölümleri olan merkezlerde yapılmalıdır. Ağır kombine immün yetmezlik gibi ciddi bir immün yetmezlikten şüphelenildiğinde ise erken dönemde bir klinik immünolog ile temas kurulmalıdır. (*Çocuk Enf Derg* 2008; 2: 19-24)

**Anahtar kelimeler:** Primer immün yetmezlik, enfeksiyon, “non-konvansiyonel” primer immün yetmezlikler, klasik immün yetmezlikler, tarama testleri

### Summary

One of the main function of the immune system is to protect against microorganisms and infections are the hallmark of immunodeficiencies. However, specific symptoms such as hypocalcaemia in DiGeorge syndrome, and bleeding due to thrombocytopenia in WAS or autoimmune manifestations may be presenting features. Other clinical phenotypes have been identified in PIDs including, lymphoproliferative or granulomatous diseases, angioedema, autoinflammation, and hemophagocytosis.

Classical immunodeficiencies are characterized by susceptibility to recurrent infections by multiple microorganisms and detectable immunological abnormalities. However, the number of recently described non-conventional primary immunodeficiencies manifesting as a narrow susceptibility to infections in otherwise healthy patients and with normal routine immunologic workup is increasing.

Early identification of primary immunodeficiency disease (PID) before serious infections is important for prognosis. A good evaluation of family history and clinical presentation of the patient are important for early diagnosis of the disorders. Screening tests would give information whether the patient may have an ID and which part of the immune system is involved. Detailed tests for definitive diagnosis should be done and interpreted in collaboration with a clinical immunologist. Any patient with a suspicion of a severe immunodeficiency, such as SCID, should be referred to a clinical immunologist immediately. (*J Pediatr Inf* 2008; 2: 19-24)

**Key words:** Primary immunodeficiencies, infections, non-conventional primary immunodeficiencies, classical primary immunodeficiencies, screening tests

Primer immün yetmezlikler (PİY) immün sistemin kalıtsal fonksiyon bozuklukları sonucu gelişen nisbeten nadir görülen hastalıklardır. İmmün sistemin başlıca fizyolojik fonksiyonu enfeksiyonlara karşı koruma olup immün sistem, immün cevap sırasında self-toleransı devam ettirebilmekte ve kendini sınırlayabilmektedir. Klasik immün yetmezlik hastalıklarının başlıca belirtileri, zayıf patojenik veya virulan, multipl enfeksiyöz ajanlarla tekrarlayan enfeksiyonlardır. Ancak, immün sistem hastalıklarının enfeksiyonlara hassasiyet yanında, otoimmünite, otoinflamatuvar veya hemofagositoz sendromları ile ortaya çıkabildiği de gösterilmiştir (1,2). Burada PİY'lerin enfeksiyonlarla ilgili özelliklerinden bahsedilecektir.

PİY lerde ortak klinik bulgu enfeksiyonlara artmış hassasiyettir. Klasik olarak immün yetmezlikler tekrarlayan, ağır, inatçı, tedaviye iyi cevap vermeyen, komplikasyonlu enfeksiyonu, virulansı düşük mikroorganizmalarla (kandida, aspergillus, nocardia, Serratia marcescens, Pneumocytis jiroveci gibi) enfeksiyonlara hassasiyeti olan, canlı aşılarla fatal veya yaygın enfeksiyon gelişen hastalarda düşünülür (3). Bu nedenle enfeksiyonların özelliklerinin değerlendirilmesi hem hastada immün yetmezlik bulunup bulunmadığı hem de hangi tip immün yetmezlik bulunabileceği hakkında fikir verir.

İmmün yetmezliklerdeki enfeksiyonlar ve sıklıkları farklı yayınlarda farklı şekillerde verilmektedir. Bunlardan Jeffrey Model Foundation Medical Advisory Board (4) tarafından bildirilen PİY için uyarıcı olabilecek enfeksiyonlar ve özellikleri tablo 1'de belirtilmiştir. Ancak ilk veya tek enfeksiyonun bile immün yetmezlik düşündürülebileceği de akılda tutulmalıdır. Ağır oportunistik bir enfeksiyon, BCG enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, herpes simpleks ensefaliti bunlar arasındadır (5-8).

Dikkatli alınan bir hikaye çok önemli olup çok sayıda gripal enfeksiyon geçiren immünolojik olarak normal çocuğun immün yetmezliği olandan ayırılmasında yardımcı olur. İmmünolojik olarak normal olan çocukların birçoğu yılda 6-8 respiratuvar enfeksiyon geçirir ve bu sayı

kardeş veya kreşteki çocuklarla temas mevcutsa daha da artar. İmmunolojik olarak normal çocukta respiratuvar enfeksiyonlar genellikle hafiftir, yalnızca birkaç gün sürer, ayrıca çocuk enfeksiyonlar arasında tamamen düzelir. Enfeksiyonlar değerlendirilirken yapısal anatomik defektler (bu defektler sıklıkla aynı anatomik bölgede 2 veya daha fazla ciddi bakteriyel enfeksiyonla karakterizedir), ve immün sistemle ilgili olmayan tekrarlayan enfeksiyon nedenleri de (kistik fibrozis, aspirasyon sendromları gibi) ekarte edilmelidir. Eğer respiratuvar enfeksiyonu düşündüren tekrarlayan semptomlar enfeksiyonun tek belirtisi olarak görülüyorsa allerji de düşünülmelidir.

Tekrarlayan viral ÜSVE veya tonsillit tek başına immün yetmezlik yönünden araştırılmayı gerektirmez. Kreşe giden, okula yeni başlayan çocukta yılda 8-10 enfeksiyon olabilir, ancak viral ÜSVE enfeksiyonları uzun sürer, komplikasyonlu geçerse, ardından bakteriyel enfeksiyon gelişirse incelenebilir. Aynı hekim tarafından ve dikkatli izlem yönlendirici olabilir.

Klasik olarak immün yetmezliklerin sınıflandırılması immünolojik fenotipe, yani ön planda tutulan immün sistem komponentine (T hücre, B hücre, fagositer sistem, kompleman) göre yapılmaktadır. Ancak son yıllarda immün yetmezlik hastalıkları IUIS (International Union of Immunodeficiency Societies) tarafından kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri, antikor eksiklikleri, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları, immün regülasyon bozuklukları, fagositer sistem hastalıkları, innate (doğal) immün sistem hastalıkları, otoinflamatuvar hastalıklar ve kompleman eksiklikleri olmak üzere 8 grup altında sınıflandırılmaktadır (1).

Enfeksiyon ajanının tipi hangi immün sistem komponentinin tutulmuş olabileceği hakkında bilgi verir. Şöyleki B hücre, fagositer sistem, kompleman sistemi hastalıklarında hücre dışı mikroorganizmalar, T hücre ve fagositer sistem hastalıklarında hücre içi mikroorganizmalar, T hücre yetmezliklerinde viruslarla ağır, tekrarlayan kronik enfeksiyonlar problem yaratmaktadır (9) (Tablo 2).

İmmünolojik fenotipe göre gruplara ayrılmış olan geleneksel primer immün yetmezlikler bebeklik döneminden itibaren ortaya çıkan zayıf patojenik veya virulan ve multipl enfeksiyöz ajanlarla tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. Belirgin immünolojik fenotip gösterirler. Son yıllarda bu klasik, geleneksel İY'lerden farklı özellikler gösteren immün yetmezlikler belirlenmeye başlamıştır. Bunlar genellikle bir mikroorganizma veya mikroorganizma ailesine ait ajanlarla enfeksiyonla seyreden İY'lerdir (4-8, 10-13). Bu hastalıklara örnek; mikobakteri ve salmonella enfeksiyonlarına hassasiyetle giden MSMD (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases-Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelian Hassasiyet), Papilloma virusa hassasiyetle giden Epidermodysplasia Verruciformis, *Streptococcus pneumoniae*'ya hassasiyetle giden MASP2 (mannan binding lectin associated serin protease) eksikliğidir (5-8,10-13). Daha önce tarif edilmiş olan EBV ye has-

**Tablo 1.** PİY için uyarıcı olabilecek enfeksiyonlar ve sıklıkları

- ≥8 otitis media /yıl
- ≥2 ciddi sinüs enfeksiyonu/yıl
- ≥2 pnömoni/yıl
- ≥2 derin yerleşimli enfeksiyon
- Tekrarlayan derin yerleşimli cilt veya organ abseleri
- Enfeksiyonların düzelebilmesi için intravenöz antibiyotiğe ihtiyaç duyulması
- 2 ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi
- 1 yaşından sonra ciltte veya ağız mukozasında inatçı pamukçuk
- Çocuğun normal kilo alamaması veya büyüme geriliği
- Primer immün yetmezlik yönünden aile hikayesinin pozitif olması

sasiyetle giden XLP (X-linked lenfoproliferatif hastalık) ve henüz moleküler patolojisi saptanamamış olan CMCC (kronik mukokutanöz kandidiazis) de bu grup içinde değerlendirilmektedir. Yine bu gruba giren bir hastalık yeni tarif edilmiş olan Herpes simplex ensefalitidir (HSE) (6). Normalde *H. simplex* virus tip1 (HSV-1) santral sinir sistemini nadiren enfekte etmekte ve HSE yol açmaktadır. HSE gelişen bazı hastalarda UNC93B-TLR3-interferon yolunda defekt gösterilmiştir ve bu hastalarda klasik bir immün yetmezlik yoktur, diğer enfeksiyöz ajanlara ve diğer HSV enfeksiyonlarına yatkınlık mevcut değildir ve rutin immünolojik değerlendirme sonuçları normaldir (7,8). Bu immün yetmezliklerde etkilenen hücreler her zaman hematopoetik hücre orijinli değildir. Örneğin Epidermodysplasia Verruciformis'den sorumlu EVER1, EVER2 genleri keratinositlerde eksprese olmaktadır (7, 11).

Enfeksiyöz ajana spesifik immün yetmezliklerden en iyi çalışılmış olan MSMD olup bu hastalık grubunda bugüne kadar 5 farklı genetik defekt (IFN $\gamma$ R1, IFN $\gamma$ R2, IL-12/IL-23R $\beta$ 1, IL-12/IL-23p40 and STAT1) bulunmuştur (5). Bilindiği gibi BCG ve non-tuberküloz mikobakteriler (atipik mikobakteri, "enviromental" mikobakteri) insanlarda zayıf patojeniktir. Ancak, primer veya sekonder immün yetmezliklerde (SCID, CGD, HIV enfeksiyonu gibi) yaygın ve ağır hastalığa yol açabilmektedir. Bu ajanlarla altta bilinen primer veya sekonder bir immün yetmezlik olmaksızın ağır, yaygın enfeksiyon IL12-IFN $\gamma$  aksis defektlerine bağlı olarak gelişmekte ve MSMD veya IL12-IFN $\gamma$  aksis defektleri olarak adlandırılmaktadır. Bu hastaların bir kısmında sal-

monella enfeksiyonlarına da hassasiyet mevcuttur. Bu hastalık; BCG aşısı ile BCG enfeksiyonu olan hastalar [aşı yerinde ciddi lokal enfeksiyon, büyük ve uzun süre drene olan aksiller lenfadenopati, diğer komşu bölgelerde lenfadenopati, diğer organlara sistemik yayılım], atipik mikobakteri enfeksiyonu olan hastalar ve tekrarlayan salmonella enfeksiyonu (non-enterik form ile ve sepsis, lenfadenit formunda) olan hastalarda düşünülmelidir.

Geleneksel İY'ler belirgin immünolojik fenotip gösterir ve hastalarda tanı koymak hatta altta yatan muhtemel moleküler defektleri söylemek vakaların çoğunda mümkündür. Buna karşılık yeni tarif edilmiş immün yetmezliklerde henüz fenotipler iyi bilinmemekte, rutin immünolojik test sonuçları genellikle normal bulunmaktadır. Örneğin MSMD dışında bunlar arasında bulunan interlökin-1 reseptör assosiyasyon kinaz4 (IRAK4) eksikliğinde IRAK sinyal iletim yolağında bir bozukluk söz konusudur (14). Hastalık dar spektrumlu piyogen bakteriyel enfeksiyonlarla (örneğin *S. pneumoniae*) ortaya çıkar ancak ilerleyen yaşla birlikte hastalarda enfeksiyonlar belirgin bir azalma gösterir. Enfeksiyonlara zayıf ve/veya gecikmiş inflamatuvar cevap ve CRP'nin düşüklüğü dikkat çekicidir. Anhidrotik ekto dermal displazi-immünyetmezlik (EDA-ID) de ise ekto derm ilişkili yapıların gelişiminin anormal olması sonucu klinik olarak hipotrikozis, atrikozis, saç, kaş ve kirpiklerin seyrek oluşu, hipodonti veya anodonti, hipohidrozis veya anhidrozis eşlik edebilir. Enfeksiyonlar başlıca piyogenik bakterilerle (*H. influenzae*, *S. aureus*) oluşurken, zayıf patojen mikroorganizmalar (*M. avium* gibi), viral (HSV, sitome-

**Tablo 2.** T hücre, B hücre, fagositik hücre ve kompleman eksikliklerinde görülen enfeksiyonlar

Organizma	B hücre yetmezliği	T hücre yetmezliği	Fagositik defekt	Kompleman Eksikliği
Virus	-	Enterovirusler	yok	yok
Bakteri	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Campylobacter fetus</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	Antikor yetmezliğindeki gibi + <i>S. typhi</i> <i>L. monocytogenes</i> , Enterik flora	<i>S. aureus</i> , Enterik flora, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. typhi</i> , <i>Nocardia asteroides</i>	Antikor eksikliği gibi + <i>N. meningitidis</i> (geç komponent)
Mikobakteri	-- Hepsi	BCG dahil Hepsi	BCG dahil Hepsi	--
Mantar	--	<i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>C. immitis</i> , <i>P. jiroveci</i> <i>H. capsulatum</i> <i>A. Fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>P. jiroveci</i>	--
Protozoa	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>	-	-

galovirus; CMV) ve fungal ajanlar, *P. jiroveci* ile de enfeksiyonlar görülebilir. Enfeksiyonlara inflamatuvar cevap zayıftır veya gecikmiştir (14).

Bugüne kadar elde edilen bilgiler klasik İY lerden birisi olmaksızın, olağan dışı ağır viral enfeksiyonlar, özellikle enfekte bireylerin küçük bir kısmını etkileyen enfeksiyon hastalıkları (herpes simpleks ensefaliti gibi), tek bir ajanla ağır, atipik, olağan seyirinden farklı, tekrarlayan veya hayatı tehdit eden enfeksiyonu olan, enfeksiyondan kaybedilen hastalarda (özellikle de mendelian geçiş gösteriyorsa), inatçı ve yaygın siğiller, molloscum contagiosum mevcutsa immün yetmezlik düşünülmesi gerektiğine işaret etmektedir. Ancak bu hastalıkların çoğunda henüz altta yatan defektler bilinmemektedir. Her bir ağır enfeksiyonun PIY'i belirleyen potansiyel bir fenotip olabileceği belirtilmektedir (15). Buna karşılık çocuklarda İY'lerde enfeksiyonlar her zaman inatçı, tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde değildir. Bebeklik döneminde ortaya çıkan bazı İY'ler spontan olarak düzelebilir ve relaps olmayabilir (6,14,15). IRAK-4, ve HSE'den sorumlu bulunan UNC-93B, TLR3 defektleri buna örnektir. Bu hastalar çocuklukta bir-iki enfeksiyon epizodu geçirirler, ergenlikten sonra relaps olmaz. Primer enfeksiyona karşı immünitinin zayıf olmasına karşın hastalarda adaptif immünite sekonder enfeksiyonlara karşı kompensasyon sağlayabilir veya doğal (innate) immün cevaplar yaşla birlikte düzelmeye gösterebilir. Bu gözlemler de hayatı tehdit edici enfeksiyon geçiren, anti enfeksiyöz tedaviye cevap veren ve daha sonra klinik olarak iyi seyreden çocuklarda henüz bilinmeyen bir İY bulunabileceğine işaret eder (15).

Primer immün yetmezlikler erken başlangıçlı kronik enfeksiyonlarla da sınırlı değildir.

Bazı İY'ler klinik olarak uzun süre sessiz kalır ve ilk kez erişkin hayatta belirti verir (CVID, dominant IFN-gR1 eksikliği gibi) (5,15). Geç başlangıç reaktivasyon veya sekonder enfeksiyona adaptif immün cevabın bozuk olması veya daha az ihtimalle çocuklukta mikroorganizma ile karşılaşmamış olması ile ilgili olabilir (15).

İmmün yetmezliklerin tanısında tam kan sayımı ve ayırıcı sayım birçok yönden bilgi verebilen testlerdendir. Erken süt çocukluğu döneminde inatçı lenfopeninin olması T hücre yetmezliği yönünden araştırmayı gerektirir. Süt çocukluğu döneminde lenfosit sayısı daha ileri yaşlara göre yüksek olduğundan mutlaka yaşa göre normal değerlerle karşılaştırılmalıdır. Ancak lenfosit sayısının normal ve yüksek olması primer immün yetmezlik ihtimalini ekarte ettirmez. Total nötrofil sayısı da fagositer sistemle ilgili birçok hastalık yönünden bilgi verebilen bir test olup normal oluşu konjenital ve akkiz nötropenilerin eliminasyonunu sağlar. Normal trombosit sayısı ve volümü Wiskott Aldrich sendromunu ekarte ettirir. Serum Ig düzeyleri B hücre yetmezlik hastalıklarının birçoğunda tanı koydurucudur. Total serum IgG, IgM, ve IgA düzeyleri yaşa göre sağlıklı kontrol düzeyleri ile karşılaştırılmalıdır. Hastanın Ig düzeyleri (izotiplerden birisi, ikisi veya tüm izotipler) subnormal ise veya serum Ig'leri normal ancak klinik olarak ciddi enfeksiyonları varsa hem protein (tetanus aşısı cevabı) hem polisakkarit (pnömokok aşısı cevabı) antijenlere karşı spesifik antikor yapımı değerlendirilmelidir. Ig düzeyleri çok düşükse hastanın antikor yapması beklenmeyeceğinden çalışılması gerekmez. IgG subgrupları antikor yapım eksikliği için bir "marker" olarak kullanılabilir ancak mutlaka antikor yapımı ile birlikte değerlendirilmelidir. Zira subgrup eksikliği olduğu halde antikor yapımı normal ve-

**Tablo 3.** Primer immün yetmezlik düşündürülen düşündürülen ek klinik özellikler

- Erken yaşlarda açıklanamayan enfeksiyonla kaybedilmiş kardeş hikayesi
- Göbek kordonunun düşmesinin gecikmesi (>3 hafta) → Lökosit Adezyon Defekti (LAD)
- Lenfoid dokunun yokluğu: (Lenf bezi ve tonsillerin bulunmaması veya timus yokluğu) → B hücre yokluğu ile birlikte olan B hücre yetmezlikleri, kombine immün yetmezlikler
- Kilo alamama, büyüme geriliği → Özellikle T hücre yetmezlikleri
- Hipokalsemik nöbetler → Di-George sendromu (anomalisi)
- Egzema → Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS)
- Trombositopeni, küçük trombosit → WAS
- Neonatal eritrodermi → Omenn sendromu, Graft versus host hastalığı (GVHD) (ağır kombine İY'li hastada maternal "engraftment" veya kan transfüzyonu sonucu)
- Parsiyel albinizm → Chediak Higashi Sendromu (CHS), Griscelli Sendromu (gümüş rengi saç)
- Fagositlerde dev granüller → CHS
- İlerleyici serebellar ataksi → Ataksi-Telanjiyektazi
- Otoimmün hastalıklar → Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), kompleman komponent eksiklikleri, bazı T ve B hücre yetmezlikleri
- Lenfadenopati, hepatosplenomegali → Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), kronik granüloamatöz hastalık
- Kaba yüz görünümü → Otozomal dominant veya sporadik hiper IgE sendromu
- Kronik meningoensefalit → X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA)
- Dermatomyozite benzer klinik tablo → XLA
- Kısa ekstremiteli cücelik → Kombine immün yetmezlik
- Yara iyileşmesinin iyi olmayışı → LAD

ya aksine subgrup düzeyleri normal olduğu halde antikor yapımı defektif olan hastalar mevcuttur. Bu şekilde total lenfosit, total nötrofil sayıları, serum Ig düzeyleri ve bazı antikor cevapları (erken süt çocukluğunda anneden geçen IgG tipinde pasif antikorlar nedeni ile fikir vermez) merkezlerin çoğunda değerlendirilebilecek ve bilgi verebilecek testlerdir.

Ig düzeyleri belirgin düşük ise veya antikor yapım eksikliği mevcutsa B hücre sayısını ve birlikte T hücre yetmezliği olup olmadığını değerlendirmek için T, B hücre sayılarının değerlendirilmesi gerekir. Lenfosit altgruplarının immünoloji laboratuvarı olan merkezlerde değerlendirilmesi daha uygundur. En çok kullanılan lenfosit "marker"ları CD3<sup>+</sup>; T lenfosit, CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>; yardımcı T lenfosit, CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>; sitotoksik T lenfosit, CD3<sup>+</sup>/HLA-DR<sup>+</sup>; aktive T lenfosit, CD3<sup>+</sup>/TcR- $\gamma\delta$ <sup>+</sup>; bir lenfosit alt grubu, CD19<sup>+</sup> veya CD20<sup>+</sup>; B lenfosit ve CD16 ve/veya CD56<sup>+</sup>; NK hücredir.

Serum immünglobulin düzeyleri veya lenfosit subpopulasyonlarının sayılarının değerlendirilmesi her zaman tek başına immün yetmezlik tanısının konulması veya ekarte edilmesinde yeterli değildir. Eğer bu testler anormalse veya normal olsa da klinik özellikler hala immün yetmezliği kuvvetle düşündürüyorsa hasta daha ileri testlerin yapılabileceği bir merkezde detaylı olarak araştırılmalıdır.

Hastada özellikle T hücre yetmezliğini düşündüren özellikler ön planda (hücre dışı mikroorganizmalar yanında oportunistik mikroorganizmalarla enfeksiyonu olan hastalar) ise erken dönemde ileri tetkikler için immünoloji bölümü olan bir merkeze refere edilmelidir.

Özellikle cilt, mukoz membranlar, akciğer, karaciğer gibi iç organlar ve kemiklerde başlıca ağır veya tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden fagositer sistem hastalıklarında, bu sisteme yönelik defektleri saptamak üzere nötrofil sayısı dışında NBT, IgE düzeyleri çalışılmalıdır. Nötropeni varsa sıklık olup olmadığını saptamak üzere 6 hafta süre ile haftada iki kez nötrofil sayımı yapmak gerekebilir. Kemik iliğinde myeloid serinin değerlendirilmesi nötropeni nedeni hakkında bilgi verebilir. Beyaz küre sayısı inatçı olarak yüksek bulunan hastalarda LAD yönünden CD11/CD18 ve kemotaksis çalışılmalıdır.

Geç komponent eksikliklerinde başta Neisseria olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar ve C3 eksikliklerinde pyojenik mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize olan kompleman eksiklikleri düşünüldüğünde komplemanın total hemolitik aktivitesi, C1-C9 kompleman komponentlerinin birisinde defekt bulunup bulunmadığı hakkında bilgi verir.

Eğer test sonuçları normalse hasta ciddi enfeksiyonları olduğunda mutlaka görülmek üzere 3-6 ay klinik seyri yönünden incelenmelidir. Enfeksiyonlar devam ediyor ve astma, CF, siliyer disgenezi, GER gibi tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlara veya enfeksiyonu taklit edecek özelliklere yol açabilecek hastalıkları yoksa son yıllarda tarif edilen, klasik immünolojik araştırmalar ile saptanamayan defektler de dahil olmak üzere daha detaylı tetkikler yapılmalıdır.

Hangi immün sistem komponentin defektif olduğunu değerlendirilebilmek için yapılması gereken tarama ve daha ileri testler aşağıda belirtilmiştir.

#### **PİY ayırıcı tanısında başlıca tarama testleri:**

**B hücre yetmezliği:** Serum IgA,G,M düzeyleri, izohe-maglutinin titresi (9-12 aydan sonra bilgi verir), spesifik antikor yapımı (polio, tetanus, hepatit B aşı cevapları, ve hastanın geçirdiği bilinen viral veya bakteriyel enfeksiyon-lara ait antikor cevapları birçok merkezde değerlendirile-bilenler arasındadır), sonuçlar primer B hücre yetmezliğini kuvvetle düşündürüyorsa B hücre yetmezliğinin tipi hak-kında bilgi edinebilmek üzere B hücre sayısını değerlendi-rilmesi (değerlendirme bir klinik immünolog ile birlikte ya-pılmalıdır)

**T hücre yetmezliği:** Total lenfosit sayısı, serum IgA, G, M düzeyleri, T ve B lenfosit sayısı (değerlendirme bir klinik immünolog ile birlikte yapılmalıdır), HIV antikoru

**Fagositer sistem hastalıkları:** Total nötrofil sayısı, beyaz küre morfolojisi (dev granül, iki loblu nükleus gibi), serum IgE düzeyi, hastanın görüldüğü merkezde bakılabi-liyorsa NBT (nitroblue tetrazolium testi)

**Kompleman eksiklikleri:** CH50 (komplemanın total hemolitik aktivitesi-klasik yol)

#### **PİY ayırıcı tanısında ileri testler:**

**B hücre yetmezliği:** Spesifik immünizasyon ile antikor cevabı polisakkarit antijen (örneğin unkonjuge pnömokok aşısı yapılmadan ve yapıldıktan yaklaşık 4 hafta sonra ve bakteriofaj  $\Phi$ X174'e antikor cevabı -dünyada nadir merkezlerde yapılmaktadır-), bazı B hücre yetmezliklerinde birlikte bulunabilecek T hücre defektlerini saptamak üzere T hücre ve alt grupları ve B hücre sayılarının değeren-dirilmesi, çeşitli B hücre maturasyon basamaklarında bu-lunabilecek defektlerin ilgili "marker"lar aracılığı ile değeren-dirilmesi, mutasyon analizi.

**T hücre yetmezliği:** Mitojen/antijenlerle invitro proli-feratif cevabın değerlendirilmesi, T hücre altgruplarının detaylı olarak araştırılması, NK hücre sitotoksitesi, sito-kin üretimi, kimerizm analizi, mutasyon analizi.

**Fagositer sistem hastalıkları:** LAD yönünden adez-yon moleküllerinin çalışılması (CD11/CD18 gibi), kemo-taksis, nötropeni nedeni hakkında bilgi verebilecek kemik iliğinde myeloid serinin değerlendirilmesi, ve DHR (dihid-rorodamin) testi (CGD alt grupları hakkında bilgi verebilir), mutasyon analizi.

**Kompleman eksiklikleri:** Kompleman komponentleri-nin düzey ve fonksiyon ölçümü, mutasyon analizi.

Aslında tüm immün yetmezliklerde spesifik genetik analiz kesin tanı, genetik danışma ve prenatal tanı için ge-reklidir. Bunların dışında hastanın klinik özelliklerine göre seçilecek, yeni tarif edilen spesifik immün yetmezlikler yönünden spesifik testler (MSMD için hücre yüzeyinde IL-12R $\beta$ 1, IFN $\gamma$ R1 ekspresyonunun flow sitometrik yön-temle değerlendirilmesi) yapılmalıdır.

Özellikle bir veya bir grup organizmaya yatkınlıkla gi-den yeni immün yetmezliklerle ilgili elde edilen bilgiler na-

dir görülen hastalıklar olarak bilinen primer immün yetmezliklerin aslında nadir hastalıklar olmadığına işaret etmektedir (15). Yalnızca bir veya bir grup mikroorganizmaya yatkınlık gösteren hastaların saptanması yeni defektlerin tanımlanmasını, spesifik mikroorganizmalarla ilgili "non-redundant" (yeri doldurulamayan) mekanizma ve moleküllerin ortaya çıkarılmasını kolaylaştırmaktadır. Her bir mikroorganizmaya karşı immün mekanizmalar daha iyi anlaşıldıkça immün yetmezliklerin tanısı için yeni laboratuvar testleri gelişecek ve bu hastalıklarla ilgili klinik fenotiplerin tanımlanması mümkün olacaktır.

### Kaynaklar

1. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 776-94.
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(5 Suppl 1): 1-63.
3. de Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006; 204-14.
4. Ten warning signs of primary immunodeficiencies. <http://www.info4pi.org>
5. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol.* 2006 ; 18: 347-61.
6. Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L et al. Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7: 495-505.
7. Maródi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7: 851-61.
8. Casanova JL, Fieschi C, Bustamante J et al. From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 426-30.
9. Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2 Suppl): 571-81
10. Casanova JL, Abel L. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J Exp Med.* 2005; 202: 197-201.
11. Abel L, Casanova JL. Human genetics of infectious diseases: Fundamental insights from clinical studies. *Semin Immunol.* 2006; 18: 327-9.
12. Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO J.* 2007; 26(4): 915-22.
13. Picard C, Abel L, Casanova JL. Human monogenic disorders that confer predisposition to specific infections. *Novartis Found Symp.* 2007; 281: 65-73.
14. Ku CL, Picard C, Erdös M et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet.* 2007; 44: 16-23.
15. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science.* 2007; 317: 617-9.