

İmmün Yetersizlikte Tanısal Yaklaşım

Çiğdem AYDOĞMUŞ *, Rengin ŞİRANECİ **

ÖZET

Primer immün yetersizlik hastalıkları, genetik geçişli bozukluklardır. Erken tanı, uygun tedavi ve genetik danışma için, tanı şüphesinin iyi değerlendirilmesi önemlidir. Bu makalede, primer immün yetersizliği düşünülecek durumlar, ve bu hastalıklarda klinik ve laboratuvar değerlendirme ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler: immün yetersizlikler, tanı, tedavi

SUMMARY

Primary immunodeficiency diseases are genetically determined disorders. It is of prime importance to thoroughly evaluate a suspected immunodeficiency for early diagnosis, proper treatment and genetic counseling. In this paper, when to suspect a primary immunodeficiency, and the clinical and laboratory evaluation in these disorders will be discussed.

Key words: Immunodeficiency, diagnosis, therapy

İmmün yetersizlik; bağışıklık sisteminin bir ya da daha fazla hücre, hücre ligandı, protein, sitokin ve sitokin reseptörü, hücre içi uyarı sistemleri için gerekli proteinlerin eksikliği ile meydana gelen, enfeksiyonlara eğilimi arttıran hastalıkları kapsar. 1952'de Bruton'un X'e bağlı agammaglobulinemiyi (XLA) tanımlamasından bugüne teknolojiadaki gelişmelere bağlı olarak 120'den fazla primer immün yetersizlik tanımlanmış; yaklaşık % 75'inde altta yatan moleküler bozukluk belirlenebilmiştir ^(1,2).

Primer immün yetersizliklerin % 50-60'ını humoral immün sistem bozuklukları, % 10-15'ini T-hücre defektleri, % 15-29'unu kombine immün yetersizlikler, % 10-15'ini fagositler sistemi ve % 1-3'ünü kompleman sistemi bozuklukları oluşturur ⁽²⁾.

Konjenital hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde semptom verir, morbidite ve mortaliteye yol açar. Bu nedenle erken tanı yaşam kurtarıcı olabileceği gibi, genetik danışma ve prenatal tanıyı olanaklı kılmaktadır. Primer immün yetersizliklerin ayırıcı tanıda daha sıklıkla düşünülmesi ve immüno-lojik değerlendirmenin öncelikli yapılması, bu hasta-

lıkların erken dönemde tanı almasını sağlayacaktır ^(1,2).

Bu makalede hangi hastalarda immün yetersizlik düşünülmesi, öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularında ipuçlarının neler olduğu ve tanıya götü-rücü algoritma gözden geçirilecektir.

Primer immün yetersizliklerin sıklığı nedir?

Gelişmiş ülkelerde görülme oranı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir. İsveç ve Norveç'in bazı bölgelerinde yapılan çalışmalarda sıklığın 1/10 000, Amerikan İmmün Yetersizlik Derneği'nin 2004 yılı raporuna göre 1/2000 olduğu bildirilmektedir ^(1,2-5).

Ne zaman immün yetersizlikten şüphelenilmeli ve immüno-lojik değerlendirme yapılmalı?

En önemli uyarıcı bulgu sık geçirilen ve/veya yinelenen enfeksiyonlardır. Bunun yanı sıra büyüme-gelişme geriliği, ailede erken dönemde ölen kardeş ya da immün yetersizlik olması diğer uyarıcı bulgulardır ⁽¹⁻⁶⁾.

Tablo 1'de immüno-lojik açıdan değerlendirme endikasyonları sunulmuştur.

Alındığı tarih: 14.4.2010

Kabul tarihi: 21.4.2010

* S. B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Enfeksiyon, Alerji ve Klinik İmmünoloji Birimi, Uzm. Dr.

** S. B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği Şefi, Uzm. Dr.

Tablo 1. İmmunolojik değerlendirme yapılması gereken durumlar.

Enfeksiyonlar:

- **Sık enfeksiyon:** 8 kez / yıl Akut otitis media, 2 kez/yıl ciddi sinüzit, 2 kez/yıl pnömoni, menejit, selülit yada sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar
- **Enfeksiyonun tipi:** Yineleyen doku ya da organ abseleri, >1 yaş persiste eden oral ya da cilt mantarı, persistan diyare veya periodontit
- **Enfeksiyonun şiddeti:** Alışılmıştan daha ağır veya komplikasyonlu seyir
- **Enfeksiyonun süresi:** Uzun süren veya persiste eden
- **Tedaviye yanıt:** İki ay süreli antibiyotik tedavisine yanıtızsızlık ve/veya IV antibiyotik gereksinimi
- **Enfeksiyöz ajanın tipi:** Fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon (P. carinii, mantar vb.)
- **Uygun kan ya da kan ürünü sonrası reaksiyon**
- **Canlı aşıları izleyen sistemik hastalık gelişimi**
- **Büyüme gelişme geriliği**
- **Gecikmiş yara iyileşmesi, göbeğin geç düşmesi**
- **Kronik akciğer hastalığı, bronşektazi**
- **Primer immün yetersizlik veya erken çocukluk döneminde ölümlere dair aile öyküsü**
- **Anormal laboratuvar bulgusu:** Lenfopeni, nötropeni, trombositopeni, hipo/disgamaglobulinemi

Fizik muayenede immün yetersizlik düşündürülecek bulgular:

- Yineleyen veya süreklilik gösteren ateş
- Büyüme geriliği, malnütrisyon
- Deri bulguları (mantar enf., dermatit, ağır egzema, yaygın seборе, teleenjektaziler, kanamaya eğilim, parsiyel albinizm)
- Lenfoid doku ve/veya tonsil yokluğu
- Lenfoid hiperplazi, hepatosplenomegali
- Kısa ekstremiteler ile giden tünelik, kıkırdak-saç hipoplazisi, artropati (1-6)

İmmün yetersizlikte tanıya yönelik yapılacak laboratuvar testleri

Öykü ve fizik muayene bulguları ile immün yetersizlik düşünüldüğünde ilk basamak laboratuvar incelemesi tam kan sayımı ve periferik yaymadır. Tam kan sayımında mutlak lenfosit ve nötrofil sayısına, trombosit düzeyine dikkat edilmelidir. Lenfosit değeri yaşa göre normal ise ağır T hücre yetersizliği dışlanır. Eğer nötrofil sayısı enfeksiyon olmadığı halde sürekli yüksek ise lökosit adhezyon defekti akla gelmelidir. Wiskott-Aldrich hastalığı için trombositopeninin varlığı ve trombosit hacminin küçük olması tipiktir (7-10).

Ön planda antikor eksikliği düşünülüyor ise serum immunglobulin değerleri istenmeli, sonuçlar yaşa göre normal değerlerle karşılaştırılarak yorumlanmalıdır. İmmunglobulin düzeyleri normal ise hastada sık enfeksiyon öyküsü var ve >4 yaş ise IgG alt gruplarına bakılmalıdır. Tüm bu değerler normal ise antikor eksikliği akla gelmeli, buna yönelik olarak izohe-maglutinin ve spesifik antikor yanıtı (difteri, tetanoz, Hib, pnömokok aşısı yanıtı) istenmelidir. Hipogamma-globulinemisi bulunan hastalarda akım sitometrisi ile CD19 ve CD20 monoklonal antikorlar kullanılarak B hücre sayısı saptanmalıdır. Normalde lenfositlerin

% 10'u B hücredir. X'e bağlı agammaglobulinemide oran % 1'in altındadır. İmmunglobulin düzeyleri düşük olduğu halde diğer antikor testleri normal ise gastrointestinal veya üriner sistemden protein kaybına yol açabilecek bozukluklar araştırılmalıdır (7-10).

Eğer T hücre veya kombine immün yetersizlik düşünülüyor ise yaşamın ilk aylarında akciğer grafisi timus varlığı açısından değerlendirilebilir. T hücre fonksiyonunun değerlendirilmesinde en kolay test, gecikmiş tip hipersensitivite deri testleridir (PPD, kandidin, tetanoz v.s). Periferik kandaki T hücre sayısı CD2, CD3, CD4, CD8 monoklonal antikorlar kullanılarak akım sitometrisi ile tespit edilebilir (7-10).

Fagositer sistemde bir bozukluktan şüpheleniliyor ise mutlak nötrofil sayısı değerlendirilmelidir. Nötrofillerin öldürme fonksiyonlarına bakmak için tarama testi olarak NBT (Nitroblue tetrazolium) boyaması yapılabilir. Lökosit adhezyon defekti söz konusuysa akım sitometrisi kullanılarak Tıp I için CD18 ve CD11, Tıp II için CD15 monoklonal antikorlarıyla bu proteinlerin yüzey ekspresyonu belirlenebilir (7-10).

Kompleman sisteminde bir bozukluk düşünüldüğünde CH50 ilk yapılacak testtir. CH50 kompleman

İmmun yetersizlik düşündürecek enfeksiyon türleri ⁽⁶⁾

| | B hücreler | T hücreler | Fagositler | Kompleman |
|--|-------------------------|---|--|-----------------------------------|
| Bozukluğunda karşılaşılan enfeksiyonlar | Solunum sistemi | Viral (sistemik) | Lenfadenit | Sistemik bakteriyel enfeksiyonlar |
| Komplikasyonlar/ Tutulan sistem | Gastrointestinal sistem | Gastroenterit | Deri enfeksiyonları | |
| | Deri enfeksiyonları | | Karaciğer, akciğer absesi | |
| | Sepsis, menenjit | | Gastrointestinal sistem, üriner sistem | |
| Sık saptanan m.o | Stafilokoklar | İntrasellüler m.o (Virtüsler, CMV, HSV, Adenovirüs) | Stafilokoklar | Streptokoklar |
| | Streptokoklar | Molluscum contagiosum | Serratia | Neisseria |
| | Haemophilus influenzae | Mantarlar | Klebsiella | Haemophilus influenzae |
| | | Pneumocystes carinii | Escherichia coli | |
| | | Giardia | Burkholderia cepacia | |
| Nadir m.o | Enterovirtüsler | Campilobacter | Candida | Virtüsler |
| | Polio | Mikobakteriler | Aspergillus | Cytomegalovirus |
| | ECHO | Listeria | Salmonella | Herpes simplex virus |
| | Salmonella | | Proteus | |
| | Campilobacter | | Nokardia | |
| | Mikoplasma | | | |

*m.o.: mikroorganizma

yolağının bütününe hemolitik aktivitesini gösterir. Genellikle sistemdeki genetik bozukluklarda çok düşük değerlerdedir. Gerektiğinde kompleman sistemi komponentlerinin her birinin serum düzeyleri istenebilir ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Primer immün yetersizlik olduğu şüphelenilen bir hastada öykü, fizik muayene ve ilk basamak laboratuvar incelemeleri ile tanıya varmak çoğunlukla mümkündür. Ancak, her durumda, moleküler düzeyde genetik bozukluğun saptanması çok önemlidir. Böylece, hastalık hakkında kesin bilgi, tedavi yaklaşımı, prenatal tanı ve genetik danışma sağlanabilir ⁽¹⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. **Turul T, Tezcan İ.** Primer immün yetmezlik hastalıklarına yaklaşım. Sted 2003; 12(7):253.
2. **Camcıoğlu Y.** Primer immün yetersizliklere genel yaklaşım. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler 2005; 1(5):1-6.

3. **Aksu G.** Geleneksel immün yetersizliklere tanısal yaklaşım. XIX. Ulusal İmmunoloji Kongresi 21-24 Kasım 2007. Kongre özet kitabı, 95-99.
4. **Polmar SH, Sorensen SU.** Immunoglobuline replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. In Rich R (ed): Clinical Immunology: Principles and practice. St. Louis, Mosby 1995: pp.1865-75.
5. **De Vries E.** Immunological investigations in children with recurrent respiratory infections. Pediatrics Respiratory Reviews 2001; 2:33-6.
6. **Smith CIE, Ochs HO, Puck IM.** Assessment of the immune system. In: Ochs HO, Smith CIE, Puck IM (eds). Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach. New York: Oxford University Press 2007: 612-5.
7. **Stites Op, Folds IO, Schmitz IL.** Clinical laboratory methods for detection of cellular immunity. In: Stites OP, Terr AI, Parslow TG (eds). Medical Immunology. 9th ed. Stanford: Appleton & Lange 1997: p. 254-74.
8. **O'Gorman MRG.** Evaluation of phagocytic cell function. In: Rose NR, Hamilton RG, Oetrick B, editors. Manual of clinical laboratory immunology. 6th ed. Washington, OC: ASM Press 2002: p. 26573.
9. **Ciclas PC.** Choosing complement tests. Differentiating between hereditary and acquired deficiency. In: Rose NR, Hamilton RG, Oetrick B, editors. Manual of clinical laboratory immunology. 6th ed. Washington, OC: ASM Press 2002: p. 111-6.
10. **Yel L.** Primer immün yetersizliklere yaklaşım. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler 2007; 3(4):5-8.