



**T. C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ÇOCUK İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE ENFEKSİYONLAR**

**Dr. Demet HAFIZOĞLU**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Bursa- 2013**



**T. C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ÇOCUK İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE ENFEKSİYONLAR**

**Dr. Demet HAFIZOĞLU**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Sara Şebnem KILIÇ GÜLTEKİN**

**Bursa- 2013**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
Özet .....	ii
İngilizce Özet .....	iii
Giriş ve Amaç .....	1
Materyal ve Metod.....	72
Bulgular .....	74
Tartışma .....	120
Sonuç .....	139
Kaynaklar .....	141
Kısaltmalar .....	165
Ek-1 .....	168
Teşekkür .....	173
Özgeçmiş .....	174

## ÖZET

Primer immün yetmezlikler bağışıklık sistemindeki bozukluğun yol açtığı, enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize kalıtsal hastalıklardır. Çalışmamızda 2000-2012 yılları arasında primer immün yetmezlik tanısı alıp, hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonu olan 233 hastanın dosya kayıtları incelendi. Hastaların %33,4'ü antikor yapım kusurları, %8,5'i hücrel immün yetmezlik, %13,7'si fagositer sistem hastalıkları, %29,1'i diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, % 5,6'sı immün disregülasyon hastalıkları, % 9,4'ü doğal immün sistem eksiklikleriydi.

Tanı gruplarına göre enfeksiyon nedeniyle ortalama hastanede yatış süreleri; antikor yapım kusurlarında 30, hücrel immün yetmezliklerde 95,5, fagositer sistem hastalıklarında 67,5, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde 32, immün disregülasyon hastalıklarında 56, doğal immün sistem eksikliklerinde 36 gün olarak hesaplandı. Ortalama hastanede yatış süresi, hücrel immün yetmezliklerde anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ). Kan ve katater kültürleri üreme oranları hücrel immün yetmezliklerde, balgam kültür üremeleri antikor yapım kusurlu hastalarda anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ). Bakteriyel enfeksiyon oranları antikor yapım kusuru olan hastalarda anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ). Kültürlerde *S. aureus* üreme oranı diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde yüksekti. ( $p=0.29$ ). *H. influenza* üremeleri antikor yapım kusurlu ( $p<0,009$ ), *Klebsiella* üremeleri kombine immün yetmezlikli ( $p<0.003$ ), *E. coli* üremeleri ise fagositer sistem eksikliği olan hastalarda anlamlı yüksek olarak bulundu ( $p<0,001$ ). *Proteus mirabilis* üremeleri olan hastaların tümü (n:5) DOCK8 mutasyonlu hiper IgE sendromu tanısı olanlardı. Virüs ve mantar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu. Ölüm nedenleri arasında enfeksiyon 1. sırayı alıyordu ve 40/233 hastada görüldü (%17.1). Bunlardan izole edilen etkenler *Mikobakterium tüberkülozis*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. fumigatus*, *CMV*, *EBV*, *Adenovirüs* ve *JC virüs* idi.

Çalışmamız tüm immün yetmezliklerin geçirdiği enfeksiyonların ele alındığı şu ana kadar literatürdeki en fazla sayıda hasta ile yapılmış bir çalışmadır. Farklı immün yetmezlikteki hastaların enfeksiyon etkenleri ve klinik bulguları değerlendirildi.

**Anahtar kelimeler:** İmmün yetmezlik, enfeksiyon, hastanede yatış süresi

## SUMMARY

### Infections in Primary Immunodeficiencies

Primary immunodeficiencies is a hereditary diseases due to disorder of the immune system and characterized by susceptibility to infections. In this study, the medical records of 233 patients who diagnosed primary immunodeficiency with infections requiring hospitalization between the years of 2000-2012 were examined. The patients had 33.4% antibody deficiencies, 8.5% cellular immune deficiency, 13.7% phagocytic system diseases, 29.1% other well-defined immunodeficiencies, 5.6% immune dysregulation disorders, 9.4% lack of innate immune system.

The mean hospitalization duration due to infection, in antibody deficiencies was 30, in cellular immunodeficiencies was 95.5, in phagocytic system diseases was 67.5, in other well-defined immunodeficiencies was 32, in immune dysregulation diseases was 56, and the lack of innate immune deficiency was 36 days. Mean hospitalization duration was significantly higher in cellular immunodeficiencies ( $p<0.001$ ). Positive results of cultures of blood and catheter were significantly higher in cellular immunodeficiencies while sputum culture was significantly higher in patients with antibody deficiencies ( $p<0,05$ ). Bacterial infection rates were significantly higher in antibody deficiencies ( $p<0.001$ ). *S. aureus* was higher in the other well-defined immunodeficiencies ( $p=0.29$ ). Reproduction of *H. influenza* in antibody deficiencies ( $p<0.009$ ), *Klebsiella* in combined immunodeficiency ( $p<0.003$ ), and *E. coli* in the phagocytic system diseases were found to be significantly higher ( $p<0.001$ ). *Proteus mirabilis* were detected in all patients with DOCK8 deficiency. There was no difference to detect of viruses and fungi between the groups. Infection was taking first place in causes of death (40/233; 17,1%). Isolated pathogens of these patients were *Mycobacterium tuberculosis*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. fumigatus*, *CMV*, *EBV*, *Adenovirüs*, *JC virüs*.

In this study, infections of all immunodeficiencies discussed here with a large number of patients so far made in the literature. This study revealed the pathogens of the infections and clinical findings of patients with different immunodeficiencies.

**Key words:** Immunodeficiency, infection, duration of hospitalization

## GİRİŞ

Primer immün yetmezlikler, immün sistemle ilgili infeksiyöz ve non infeksiyöz komplikasyonlara yatkınlığın arttığı bağışıklık sistemindeki kalıtsal hastalıklardır (1). Bu hastalıkların erken tanısı, uygulanabilecek önlemler ve tedaviler sayesinde hayat kurtarıcı olabilecek derecede kritik önem taşımaktadır. Tanı ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen, ciddi komplikasyonlarla karşılaşabilmekte ve tanı gecikmesi, hastalığın ağır seyretmesi veya yetersiz tedavi gibi nedenlerle, hastalar erken dönemde kaybedilebilmektedir. Mortaliteden sorumlu altta yatan faktörlerin daha iyi ortaya konulması ile hastalıkların takip ve tedavisinde gelişmeler sağlanabilir (2,3).

Primer immün yetmezlikler bağışıklık sisteminin bir veya çok sayıda bileşeninde bozukluğun yol açtığı enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterizedir. Enfeksiyonlar tedavi edilemezse önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Hastalıkların çoğu yaşamın erken dönemlerinde klinik bulgu vermekte, hastaların % 80'inden fazlası 20 yaşından önce tanı almaktadır (4). Bu nedenle çocuk hekimleri, immün yetmezliklerin erkenden tanınması, takip süreci ve tedavisinde sorumluluk taşımaktadır. Hastaların çoğu genellikle fırsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar veya yaygın görülen mikroorganizmalar ile ağır, tekrarlayan, uzamış enfeksiyon tablosunda karşımıza çıkmaktadır (5).

Konak savunması patojenlere karşı immün sistemde spesifik ve nonspesifik mekanizmalar içermektedir. Tablo-1'de patojenlere karşı spesifik ve nonspesifik konakçı savunma mekanizmaları sunuldu (6). Nonspesifik mekanizmalar cilt ve mukozanın bariyer fonksiyonu (gözyaşı, tükürük, mukozal salgılar, mukosilier aktivite, mesane veya gastrointestinal sistem peritaltizmi ile temizlenme), fagositer aktivite (nötrofiller, makrofajlar veya mononükleer hücreler ve bunların patojen tanıma reseptörü (PRR), hücre adezyon molekülleri gibi bileşenleri), kompleman sistem proteinleri, C reaktif protein (CRP), sitokinler, çeşitli hücre yüzeylerindeki PRR'dir. Spesifik immün



yanıtlar ise immünglobulin izotip dönüşümü, B lenfosit ve plazma hücresi yapımı ve antijen tanıma, klonal çoğalma, sitokin sentezi sonucunda B hücre ve fagositer sistem aktivasyonunu, canlılığını sağlayan T lenfosit yanıtlarından oluşmaktadır. Doğal immün sistem hızlı ve nonspesifik yanıtla ilgiliyken, edinsel immün sistem yanıtları geç ortaya çıkan T ve B hücre aktivasyonu ile karakterizedir (Tablo-2).

**Tablo-1:** Konakçıda savunma mekanizmaları (6).

<b>Nonspesifik</b>	<b>Spesifik</b>
<b>Bariyerler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cilt</li> <li>• Salgılar (mukus, göz yaşı, tükürük)</li> <li>• Mukosiler aktivite</li> <li>• Peristaltizm</li> </ul> <b>Fagositer hücreler</b> <b>Kompleman sistemi</b> <b>CRP ve diğerleri</b> <b>Sitokinler</b> <b>Patojen Tanıma Reseptörleri*</b>	Humoral *(Antikorlar) Hücresel *(Lenfositler)

\* Primer immün yetmezlikte etkilenen esas bileşen, **CRP:** C reaktif protein.

**Tablo-2:** Doğal ve edinsel bağışıklık (6).

<b>Özellik</b>	<b>Doğal</b>	<b>Edinsel</b>
<b>Başlangıç zamanı</b>	Erken (saatler)	Geç (günler)
<b>Sorumlu Hücreler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Makrofaj</li> <li>• Dendritik hücre</li> <li>• Lökositler</li> <li>• NK hücreleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B lenfositler</li> <li>• T lenfositler</li> </ul>
<b>Reseptörler</b>	Toll like reseptörler (Genomda sabit)	BCRA ve TCR gen düzenlenmesi
<b>Antijen tanıma Evrim</b>	Moleküllerde korunmuş/PAMP Korunmuş	Çok çeşitli Sadece omurgalılarda

**BCRA:** antijen için B hücre reseptörü, **PAMP:** patojen ile ilişkili moleküler yapılar, **NK:** doğal öldürücü hücreler, **TCR:** t hücre reseptörü.

Bağışıklık sisteminde etkilenen bileşene göre immün yetmezlikler, alt gruplara ayrılmaktadır. Humoral, hücresel, kombine (humoral ve hücresel birlikte), fagositer, kompleman sistemleri ve diğer iyi tanımlanmış immün

yetmezlik sendromları bu alt grupları tanımlamaktadır. Bu bozuklukların her birinde enfeksiyonların klinik yansıması, sıklığı, yatkınlık oluşan mikroorganizmaların çeşiti (bakteriler, virüsler, mantarlar, protozoalar) altta yatan bağışıklık sistemindeki eksikliğe bağlıdır.

**Tablo-3:** İmmün yetmezlikle ilişkili patojenler.

Patojen Tipi	T hücre Bozukluğu	B hücre Bozukluğu	Fagositer Bozukluk	Kompleman Eksikliği
<b>Bakteriler</b>	Bakteriyel sepsis	Pnömonokok H.influenza M. catarrhalis	Stafilokoklar Pseudomonas	Neisseria Piyojenik bakteriler
<b>Virüs</b>	CMV EBV VZ	CEMA	-	-
<b>Mantarlar</b>	Candida PCP	PCP	Candida Aspergillus	-
<b>Parazit</b>	-	Giardia	-	-
<b>Asit dirençli</b>	AFB	-	Nocardia	-

**CMV:** sitomegalovirüs, **EBV:** Epstein-Barr virüs, **VZ:** Suçiçeği, **PCP:** pneumocystis jirovecii, **CEMA:** agamaglobulinemideki kronik echovirüs meningoensefaliti.

Günümüzde bağışıklık sisteminin gelişim ve/veya fonksiyonunda bozuklukların neden olduğu 200'ün üzerinde hastalık tanımlanmıştır (7). Genel prevalans 1/10000 canlı doğum olarak bildirilmiştir. Çocukluk çağı tekrarlayan solunum yolu hastalıklarının % 10'unda primer immün yetmezlik mevcuttur (8). ESID'e kayıtlı hastalarımıza göre primer immün yetmezlik prevalansı ise 30.5/100000 olarak bulunmuştur (9). Enfeksiyonların başlangıç yaşı, enfeksiyon alanı, patojenin tipi değerlendirilerek altta yatan immün sistem bozukluğu hakkında fikir edinilebilir. Tablo-3 ve 4'te immün yetmezlikle ilişkili patojenler özetlenmiştir. Hastaların erkenden tanınması için farkındalığın artırılması, karşılaşılan enfeksiyon tablolarında tedavi seçenekleri ve süresinin doğru ve etkin olarak yönlendirilebilmesi, izlemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından dikkat edilmesi açısından immün yetmezlik alt gruplarının klinik ve laboratuvar değerlendirme çalışmaları önem taşımaktadır (10).

**Tablo-4:** İmmün yetmezlikle ilişkili patojenler (10).

İmmün yetmezlik	Patojen
B hücre/immünglobulin eksikliği (Antikor yapım kusuru)	<b>Kapsüllü bakteriler</b> ( <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenza</i> tip <i>b,S.aureus,P.aeruginosa</i> ) <b>Parazitler</b> ( <i>Giardia lamblia</i> vb.) <b>Enterovirüsler (Echo ve coxsackie virüs)</b> -XLA <b>Polio-</b> IgA eksikliği ve YDİY
C3 kompleman eksikliği	Kapsüllü bakteriler ve <b>Neisseria</b> enfeksiyonları
C5-C9 kompleman eksikliği	<b>Neisseria</b> enfeksiyonları
T Hücre eksiklikleri (hücrel immün yetmezlik)	<b>Bakteriyel:</b> (Kapsüllü ve Gram negatif) <b>Mantar:</b> <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>H.capsulatum</i> <b>Virüs:</b> CMV, enterovirüs <b>Mikobakteri enfeksiyonları:</b> (BCG dahil) <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> <b>Opportunistik</b> enfeksiyonlar: <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Cryptosporidium</i> <b>Protozoa:</b> <i>Toxoplasma gondii</i>
Fagositer sistem hastalıkları	<b>Bakteriyel:</b> <i>E.coli</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Serratia</i> , <i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>S.typhi</i> , <i>Nocardia</i> <b>Mantar</b> enfeksiyonları: <i>Aspergillus</i> <b>Mikobakteri:</b> BCG dahil hepsi
İnterferon gama/IL-12 sitokin yolağında bozukluklar	<b>Mikobakteriyel</b> enfeksiyonlar <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> Enterik olmayan <b>salmonella</b>

XLA: X'e bağlı agamaglobulinemi, YDİY: yaygın değişken immün yetmezlik.

Bu çalışmada primer immün yetmezlik tanısıyla izlediğimiz hastalarda hastaneye yatırılarak tedavi gerektiren enfeksiyon tabloları, izole edilen mikroorganizmalar ile immün sistem bozukluklarının ilişkisinin ortaya çıkarılması, hastanede kalış süresi ve uygulanan tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 1. Antikor Eksiklikleri

Antikor yapım bozukluğu ile karakterize primer immün yetmezlikler % 70 oranla, en sık görülen immün yetmezlik grubunu oluşturmaktadır (11). Primer antikor eksiklikleri tüm immünglobulinlerin (Ig) çok düşük olduğu ve B hücrelerinin yokluğuyla giden durumlar veya Ig'ler normal iken spesifik antikor yapımının bozuk olduğu durumlar gibi çok geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Bu bozukluklar kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, otoimmünite gibi klinik fenotiplere ayrılabilir (12).

Antikorlar konak savunmasının etkili unsurlarından biridir. Mikroorganizmaya bağlanan antikorlar opsonizasyonu artırarak, makrofaj ve polimorf nüveli lökositlerin fagositozunu kolaylaştırmaktadır (13). Hastalarda özellikle *Haemophilus influenza*, *Streptokoklar*, *Stafilokoklar* gibi kapsüllü bakterilerle enfeksiyonlara yatkınlık mevcuttur. En sık karşılaşılan klinik durumlar, tekrarlayan pnömoni, sinüzit, otitis media ve septisemidir. Humoral immün sistem bozukluğu olan hastaların çoğunun T hücre yanıtları normal olduğundan viral enfeksiyonları hafif seyretmektedir.

Hastalar genellikle anneden pasif olarak geçen IgG nedeniyle yaşamın ilk 6-8 ayında nadiren enfeksiyon geçirirler. İntravenöz Ig ve profilaktik antibiyotik tedavileri ile hastaların çoğu normal yaşamlarına devam edebilir. Tanıda gecikme, yetersiz tedavi nedeniyle bronşektazi, bronşiolitis obliterans gibi akciğer hasarlarına ve ağır enfeksiyonlar nedeniyle ölüme neden olabilir (14).

Tablo-5'te antikor yapım kusuru olan hastaların sınıflandırılması gösterilmiştir.

**Tablo-5: Antikor yapım kusurlarının sınıflandırılması (15).**

Hastalık	Alt Grup	Genetik Bozukluk	İmmünolojik Fenotip
<b>Agamaglobulinemi (B hücre yokluğu ile)</b>	X'e bağlı Agamaglobulinemi	BTK	Tüm Ig izotipleri düşüktür, B hücre çok düşüktür veya hiç saptanamaz.
	Otozomal Resesif Agamaglobulinemi	IGHM IGLL1 CD79A. CD79B BLNK LRRC8	
	Diğer formlar		
<b>Hipogamaglobulinemi</b>	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik	Bilinmiyor	Serum IgG, IgA ve/veya IgM düşüklüğü ile birlikte B hücre sayısı normal veya düşük olabilir.
	ICOS Eksikliği TACI Eksikliği CD19 Eksikliği Diğer formlar	ICOS TACI CD19 Bilinmiyor	
	AID Eksikliği UNG Eksikliği CSR selektif eksikliği diğer formları	AID UNG Bilinmiyor	
<b>İg izotip dönüşüm Defektleri</b>			Serum IgG, IgA düşük, IgM normal veya yüksektir, B hücre sayısı normal veya yüksek olabilir.
<b>Selektif IgA Eksikliği</b>		Bilinmiyor	Serum IgA düzeyi çok düşüktür veya ölçülemez.
<b>Diğer Ig izotip veya hafif zincir Defektleri</b>	İzole IgG Alt Grup Eksikliği	Bilinmiyor	Serumda bir veya daha fazla IgG alt grup düşüklüğü Serumda bir veya daha fazla IgG alt grup düşüklüğü ile IgA'nın düşüklüğü
	IgG Alt Grup ve IgA Eksikliği	Bilinmiyor	
	Ig ağır zincir delesyonu	14q32'de kromozomal delesyon IGKC	
	K hafif zincir eksikliği		
<b>Spesifik Antikor Bozuklukları</b>			Serum Ig düzeyleri ve B hücre sayısı normal, spesifik antijenlere karşı antikor yapımı bozuktur.
<b>Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi</b>		Bilinmiyor	Serum IgG ve IgA düşüklüğü ile birlikte B hücre sayısı normal

## **1.1. X'e Bağlı Agamaglobulinemi (Bruton Hastalığı, XLA)**

### **1.1.1. Tanım**

B lenfositlerin gelişmesinde bozukluğa yol açan Bruton tirozin kinaz (BTK) genindeki mutasyonun neden olduğu primer immün yetmezliktir. Erkek çocuklarda görülür ve insidansı etnik köken ve spesifik genetik defekte bağlı olarak 1:100.000-1:200.000 arasında bildirilmiştir. BTK geninde, %30 kadarı sporadik olan, 400'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Hastalarda serum Ig düzeyleri ve B lenfosit sayıları saptanamayacak kadar düşüktür. Anneden geçen transplasental IgG nedeniyle enfeksiyonlar 6-12. aylarda başlar.

Seyrek olarak enfeksiyonların dikkat çekici hale gelmesinin erişkin yaşlara kaymasıyla tanı alan birkaç vaka bildirilmiştir (16).

### 1.1.2. Klinik

Tekrarlayan sinüzit, bronşit, otitis media, pnömoni ve gastrointestinal enfeksiyonlar sık görülür. *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *S. aureus* gibi kapsüllü piyojenik etkenlerin sorumlu olduğu enfeksiyonlar sıktır. Kronik sinüzit hastaların % 30'undan fazlasında gelişir. Tekrarlayan bronşit ve pnömoni uygun IVIG replasman tedavisine rağmen devam edebilir. Bu durum Ig'lerin mukozal inflamasyona karşı yeterince etkinlik gösterememesiyle açıklanmıştır.

*Giardia lamblia*'ya bağlı kronik diare ve malabsorpsiyon gelişebilir. *Camphylobacter jejuni*, *salmonella*'ya bağlı gastrointestinal enfeksiyonlar da sık görülür. *Mycoplasma* türleri ile solunum yolu, ürogenital enfeksiyonlar bazı vakalarda ise eklem tutulumları bildirilmiştir. Tekrarlayan bakteriyel konjktivit görülür. Tekrarlayan piyodermi nedeniyle tanı alan vaka bildirilmiştir (17). XLA'lı hastalarda piyodermi ve selülit içeren cilt enfeksiyonları, %18 oranında bildirilmiştir (18). *Helicobacter bilis* yaygın olmakla birlikte diğer *Helicobacter spp.* ile enfeksiyonlar da bildirilmiştir. Daha çok alt ekstremitede eritematöz subkutan nodül olarak başlayıp aylar yıllar içinde kronik ülserlere dönüşen cilt enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Bu nedenle sıklıkla pyoderma gangrenosum olarak değerlendirilmektedir. Uzun süreli kombine antibiyotik tedavileri ile düzelme bildirilmiştir (19). *Camphylobacter* türleri ile (*C. coli*, *C. jejuni*, *C. lari*) tekrarlayan bakteriyemi ve kronik cilt enfeksiyonları ortaya çıkabilir (20,21). XLA'lı vakaların % 20'den fazlasında klinik bulguların romatoid artrit ayırt edilemeyeceği artrit atakları gözlenir (22).

XLA'lı hastalar *polio* virüs, *echo* virüs, ve *coxsackie* virüs gibi *entero virüslerle* enfeksiyonlara yatkınlardır. Canlı oral polio aşısı sonrasında poliomyelit gelişen vakalar bildirilmiştir. Progresif nörolojik semptomları olan XLA'lı hastalarda enteroviral enfeksiyonlar açısından şüpheli olunmalıdır. Kranial Magnetik rezonans veya tomografi ile görüntülemelerde serebral ödem, diffüz inflamasyon, progresif serebral atrofi görülür. Beyin omurilik

sıvısı (BOS) incelemelerinde pleositoz, protein yüksekliği ve bazı vakalarda glukoz düşüklüğü gibi bulgular olabileceği gibi ensefalit semptomlu çoğu hastada normal ya da normale yakın BOS bulguları olabilir. Enterovirüs izolasyonu için PCR teknikleri kullanılabilir. Bu enfeksiyonlar IVIG tedavisinden önce daha sıklıkla karşılaşılmakla birlikte tedavi esnasında da ortaya çıkabilir. Kronik enteroviral enfeksiyonlarda yüksek doz IVIG, intratekal Ig uygulanması önerilmektedir (23).

### **1.1.3. Tanı**

ESID VE PAGID (24) kriterlerine göre;

Kesin tanı için; CD19+ B lenfositleri %2'nin altında olan erkek hasta ve aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması gerekmektedir.

- 1- BTK geninde mutasyon
- 2- Nötrofil veya monositlerin northern blot analizinde BTK mRNA yokluğu
- 3- Monosit veya trombositlerde BTK protein yokluğu
- 4- Anne tarafından kuzen, dayı, erkek yeğenlerden birinde CD19+ B lenfositlerinin % 2'nin altında olması.

Olası tanı; CD19+ B lenfositleri %2'nin altında olan erkek hasta ve aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması gerekmektedir.

- 1- Yaşamın ilk 5 yılında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar
- 2- Serum IgG, IgA, IgM düzeylerinin yaşa göre normal olan değerlerin 2SD altında olması
- 3- İzohemaglutininin yokluğu ve/veya aşılarla karşı antikor yapılamaması
- 4- Diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesi.

BTK mutasyonu belirlenirse taşıyıcıların saptanması ve prenatal tanı için yol gösterici olacaktır. BTK mutasyonu negatifse ve/veya kız hastalarda diğer genlerin ( $\mu$  ağır zincir, Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ ,  $\lambda$ 5, Blnk) sekans analizleri yapılmalıdır.

### **1.1.4. Tedavi**

İntravenöz Ig tedavisi 3 haftada bir uygulanır. Tedavide amaç hastaların serum IgG düzeyini 500 mg/dl üzerinde tutmaktır.

### **1.1.5. Otozomal Resesif Agamaglobulinemi**

Hastalarda karakteristik Btk mutasyonu olmadan, ileri derecede B hücre yetmezliği (CD19+ B hücre oranı <%1) ve ağır antikor yetmezliği

mevcuttur. T hücre sayı ve fonksiyonu normaldir. Klinik tablosu XLA'ya göre daha ağır seyretmekle birlikte klinik ve laboratuvar özellikleri benzerdir. Hastalıktan sorumlu mutasyonlar;  $\mu$ -ağır zincir,  $\lambda$ -5 hafif zincir, Ig $\alpha$  (CD79a), Blnk genlerinde gösterilmiştir (25).

## **1.2. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY)**

### **1.2.1. Tanım**

Normal veya düşük B hücre sayısı ile birlikte, spesifik antikor üretiminin bozuk olduğu, hipogamaglobulinemi, tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlarla seyreden heterojen bir grup primer immün yetmezlik tablosudur. YDİY'li hastalarda otoimmünite ve kanser sıklığı da artmıştır (26,27). Hastalıkta kız erkek eşit olarak etkilenmiştir. Tahmini prevalans 1:10000 - 1:50000 olarak bildirilmiştir (12,28,29) Semptomların başlama yaşı değişken olmasına rağmen 1-5 yaş arası erken çocukluk döneminde ve 18-25 yaş arasında iki pik dönemi bildirilmiştir (30). Hastalarda tanı konulana kadar 5-6 yıllık bir gecikme gözlenmiştir.

YDİY tanısı için tek bir immünolojik veya genetik tetkik bulunmamaktadır. İlk olarak 1953 yılında tanımlanan bu hastalıktan sorumlu genetik bozukluk ile ilgili yoğun araştırmalara rağmen günümüze dek, vakaların % 80'inde moleküler defekt tanımlanamamıştır.

### **1.2.2. Etiyoloji**

Hastaların çoğu sporadik olmasına rağmen, %10-20 sıklıkta ailesel vaka da görülmektedir. Birden fazla hastanın olduğu ailelerde YDİY genellikle bir ebeveynde varken torununda IgA eksikliği bildirilmiştir (31). Bunun yanında bazı IgA eksikliklerinin takipte YDİY tablosuna ilerleyebildiği rapor edilmiştir (32).

Son yirmi yılda YDİY'den sorumlu genlerin tanımlanması için çalışmalar yapılmıştır. Başlangıçta 6. Kromozomda bulunan HLA bölgesine odaklanılmıştır. IgA eksikliği ve YDİY'li ailelerin linkage analizlerinde MHC klas II ve klas III bölgelerinde bir yatkınlık tanımlanmıştır. MHC klas II genleri, T hücrelere antijen sunumunda ve B hücrelerinde etkin bir şekilde antikor üretimi sağlamak için önemli rol oynamaktadır. MHC klas III bölgesindeki



genler TNF $\alpha$ , $\beta$  gibi inflamatuvar sitokinleri ve kompleman elemanlarını kodlamaktadır (33).

*Inducible costimulator (ICOS) mutasyonu:* ICOS, sadece aktive T hücrelerinde eksprese edilen CD28 ailesine ait bir yüzey molekülüdür. B hücre yüzeyinde bulunan ICOS ligandı ile bağlanarak T-B hücre etkileşimini sağlar. Bu etkileşim ile IL-10 salınımı, B hücrelerinde izotip dönüşümü, hafıza hücreleri ve plazma hücrelerine terminal farklılaşma gerçekleşir (34). ICOS eksikliği insidansı %5 olarak tahmin edilmektedir. Bu molekül eksikliği ilk olarak 2003 yılında hipogamaglobulinemik bir hastada tanımlanmıştır (35). Salzer ve arkadaşlarının çalışmasında 226 YDİY'li hastanın 9'unda başka bir çalışmada 32 hastanın 4'ünde ICOS mutasyonları bildirilmiştir (36, 37).

*CD19 gen mutasyonu:* Matür B hücre membran yüzeyinde CD19 proteini CD21, CD81 ve CD225 ile kompleks oluşturmaktadır. Antijen ile aktivasyon sonrasında B hücre reseptörü ile birlikte görev yapmaktadır. CD19 mutasyonu sonucunda normal B hücre gelişimi olsa bile CD19 sinyal transdüksiyonu olmadığından antijenik uyarıma etkin bir humoral yanıt oluşamamaktadır. Günümüze dek CD19 gen mutasyonu saptanan 5 vaka bildirilmiştir (38, 39).

*TNFRSF13B gen mutasyonu:* Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI) molekülünü kodlamaktadır. TACI, TNF ailesinin üyesidir. Bu molekül B hücre aktive eden faktör (BAFF), B hücre proliferasyonunu indükleyen ligand (APRIL), BAFF reseptör, B hücre matürasyon antijeni (BCMA) ile birlikte humoral immünitenin gelişimi ve fonksiyonu için kritik önem taşımaktadır. Salzer ve arkadaşları 162 YDİY vakasının 13'ünde homozigot TACI mutasyonları tanımlamıştır. YDİY'de %1-5 arasında TACI eksikliği görülmektedir (40). Antijen sunan hücre yüzeyinde keşfedilen APRIL ve BAFF molekülleri ile bunların reseptörleri (BCMA ve TACI) arasındaki etkileşim, T hücreden bağımsız mekanizma ile B hücrelerde izotip dönüşümünü indükler. BAFF, B hücre canlılığını sağlar. BAFFR gen defekti 60 yaşında hipogamaglobulinemik bir vakada tanımlanmıştır (41).

YDİY patogenezinden sorumlu B hücre, T hücre ve dendritik hücre fonksiyon ve farklılaşmaları da incelenmiştir. Çoğu YDİY'li hasta normal B

hücre sayısına sahip olsa bile Ig salgılayan plazma hücrelerine dönüşümde bozukluk mevcuttur. Sonuçta protein ve polisakkarit antijenlere karşı antikor yapamazlar. T ve B hücre etkileşiminin antikor sentezlemedeki önemi de unutulmamalıdır. Hastalar CD27+ bellek B hücre sayısına göre alt gruplara ayrılmış ve düşük sayıda olanlarda kliniğin daha ağır seyrettiği belirtilmiştir (42,44). Sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren YDİY'li hastaların %77'sinde somatik hipermutasyonun (SHM) bozuk olduğu saptanmıştır (45). SHM antijen bağlama kapasitesi yüksek antikor yapımı için gerekmektedir. YDİY'li hastalarda T hücre fonksiyon bozuklukları da gösterilmiştir. Hastaların %25-30'unda CD8+ T hücre sayısı yükselmiş ve CD4/CD8 oranı birin altında saptanmıştır. Bu grup hastalarda splenomegali, otoimmün belirtiler sık olarak görülmekle birlikte daha ağır klinik tablo oluşturmaktadır. CD4+ T hücre sayısı düşük olan hasta grubunun %70'inden fazlasında timopoezis bozulmuş olup daha farklı bir klinikle karşımıza çıkmaktadır. Bazı hastalarda periferik kan mutlak NK hücre sayısında azalma gözlenmiştir (46, 47).

YDİY'de TLR9 aktivasyon defekti tanımlanmış olup hastalık patogenezinde TLR sinyalizasyonundaki genetik defektler ile antikor yanıtında bozukluk ve bakteriyel enfeksiyona yatkınlık arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (48).

### **1.2.3. Klinik**

Hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün bulgular, lenfoma ve diğer bazı kanserlere yatkınlık gözlenir. Semptomlar ilk olarak çocukluk çağında ya da sıklıkla puberteden sonra başlar. Fizik muayenede otit, sinüzit akut ya da kronik akciğer hastalığı bulguları, hepatosplenomegali saptanabilir. Hastaların çoğunda tanıdan önce sık tekrarlayan pnömoni, otit, sinüzit öyküsü mevcuttur.

*Kronik pulmoner hastalık:* YDİY'li hastaların %75-84'ü tanıdan önce en az bir pnömoni atağı geçirmiştir. Bronşektazi % 37,5-73, astım % 9-15 oranda bildirilmiştir (49, 50). Hastaların akciğerlerinde granümatöz infiltrasyonlara rastlanabilir. Bu lezyonlar bazen, yanlışlıkla sarkoidoz veya tüberküloz gibi değerlendirilebilir. Granülomlar lenfoid doku ve karaciğerde de ortaya çıkabilir. YDİY'li hastalarda lenfositik intertisyel pnömoni (LİP) tablosu

da sık görülür. Tüm bu patolojilerin ayırıcı tanısında yüksek çözünürlüklü tomografi (HRCT) ve biyopsi önemlidir. Granülomatöz akciğer hastalığı veya LİP bulguları varlığı kötü prognoz ve yüksek oranda lenfoproliferatif hastalık ile ilişkilendirilmiştir (51).

Enfeksiyonlar: Sinopulmoner enfeksiyonlarda en sık saptanan bakteriler *H.influenza*, *S. Pneumoniae*, *stafilokoklardır*. Uzun süren *mikoplazma* pnömonileri bildirilmiştir. YDİY'li hastaların %5'inde üriner sistem ve eklemlerde *mikoplazma* enfeksiyonu gelişebilir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 248 hastanın 151'inde (%63) teşhisten önce bir veya daha fazla pnömoni olduğu, %36'sında sinüzit, otit, mastoidit olduğu bildirilmiştir (30). Bronşiektazi tanı gecikmesinde veya uygun tedavi alamayan vakalarda gelişebilir.

Gastrointestinal hastalık: İnflamatuar ve enfeksiyöz gastrointestinal problemler YDİY'de sık görülmektedir. Bazı YDİY'li hastalar diyare, malabsorpsiyon, kilo kaybı ile seyreden ağır enteropati tablosunda karşımıza çıkabilir. Hastalardaki gastrointestinal patolojiler; nodüler lenfoid hiperplazi, inflammatuar barsak hastalığı (ülseratif kolit, ülseratif proktit, Crohn hastalığı), barsak villuslarında düzleşmeyle giden sprue benzeri hastalık, giardiazis, nonspesifik malabsorpsiyondur (52). *Helicobacter pylori* kronik aktif gastritin en önemli nedenidir (53). Hastaların %10'unda Hepatit B ve C virüs enfeksiyonları, karaciğer disfonksiyonu, primer bilier siroz ve granülomatöz hastalık bulunabilir.

Otoimmün hastalıklar: Hastaların %20-25'inde tanı sırasında veya sonrasında otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, romatoid artrit, pernisyöz anemi, alopesi, parotidis, psöriazis gibi otoimmün hastalık gelişebilmektedir (54). Otoimmüniteye yatkınlık yaratan mekanizma net olarak ortaya çıkarılamamıştır.

Lenfoma ve kanser: Özellikle lenfoma başta olmak üzere kansere yatkınlık artmıştır. Adölesan ve erişkin YDİY'li hastalarda yüksek insidans görülür. Lenfomalar ektranodal ve B hücreli olma eğilimindedir. YDİY'li kadın hastalarda 438 kat artmış Non Hodgkin lenfoma riski bildirilmiştir. YDİY'lilerde mide kanseri riskinde 47 kat, lenfomada 30 kat, tüm kanser tipleri için 1,8 -5

kat risk artışı öngörülmüştür (55,56). Artan kanser riskinin nedenleri olarak öne sürülen mekanizmalar; immün regülasyon bozukluğu, lenfositlerin kronik antijenik stimülasyonu ve proliferasyonu, mitojenlere kromozomal hassasiyet artışı ve radyosensitivite artışıdır.

#### 1.2.4 Tanı

Başlıca özellik, serum IgG düzeyinin belirgin olarak düşüklüğüdür. IgA ve IgM düzeylerinde hastalar arasında farklılıklar görülebilir. Bazı IgA eksikliği veya IgG alt grup eksikliği olan vakalar izlemde YDİ'ye dönüşebilir. ESİD tanı kriterlerine göre (24);

- Serum immünglobulin (IgG, IgA, IgM) düzeylerinden en az bir veya ikisinin yaşa göre normal değerlerinin 2 SD'nin altında olması,
- İzohemaglütininin yokluğu(ABO kan grubu antijenlerine karşı IgM antikoru) ve/veya,
- Antikor yanıtının olmaması (tetanoz, difteri, pnömokok IgG),
- Diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesi.

Hipogamaglobulinemik hastaların periferik kan lenfositlerinden akım sitometrik olarak B hücre sayısının değerlendirilmesi önemlidir. Periferik kan lenfosit alt grupları normal olabileceği gibi hastaların bir kısmında B hücre sayısı düşük olabilir. %13 hastada B hücre sayısı %3'ün altında saptanmıştır (30). T hücre sayısı düşük veya lenfosit proliferasyonunda bozukluk saptanabilir. YDİ'li hastalarda CD4/CD8 oranının birin altında olduğu sık görülmekle birlikte bu durum artmış CD8 T hücre ve/veya azalmış CD4 T hücre nedeniyle ortaya çıkabilir. CD8 T hücre artışı genellikle splenomegali ve bronşiektazisi olan hastalarda görülmektedir.

YDİ'li erkek hastalarda ayırıcı tanıda XLA, X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP), X'e bağlı Ig izotip dönüşüm defektleri ekarte edilmelidir. XLA ve XLP doğumdan hemen sonra ortaya çıkabilirken YDİ genellikle 2 yaşından sonra bulgu verir. XLA'da B hücre sayısı yok denecek kadar az, %1'in altındadır. CD19 (B hücre) sayısı %2'nin altında olan YDİ'li hastalarda, moleküler tetkiklerle kesin olarak ayırıcı tanıya gidilmelidir. XLP'li hastalar EBV öyküsü ve düşük NK hücre sayısı ile YDİ'den ayrılabilir (57).

### 1.2.5 Tedavi

Tedavinin temeli 3-4 haftada bir 400-600 mg/kg dozunda immünglobulin desteğidir. Düzenli tedavi ile amaç serum IgG düzeyini 500 mg/dl üzerinde tutmaktır. Bu sayede enfeksiyonlar kontrol altına alınarak normal bir yaşam sürdürebilirler. Akciğer komplikasyonları gelişen vakalarda serum IgG düzeyinin 700-800 mg/dl seviyesine çıkarılması önerilmektedir (58). İmmünglobulinin endojen üretimi ve katabolizması kişiden kişiye veya zaman içinde değişiklik gösterebileceğinden, periyodik olarak IgG düzeyi ölçülerek doz ayarlanmalıdır. Kronik ağır sinopulmoner enfeksiyonu olanlarda bronşiektazi gelişimini veya ilerlemesini önlemek için yüksek doz Ig gerekebilir. Uzun süreli antibiyotik tedavisi gerekebilir. İmmün yetmezlikli hastaların antibiyotik profilaksi rejimlerini karşılaştırarak değerlendiren kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte profilakside trimetoprim-sulfometaksazol 3-5 mg/kg/gün, amoksisilin 20 mg/kg/gün, azitromisin 10 mg/kg/haftada kullanılmaktadır.

Otoimmünite gelişen vakalarda veya akciğerde LİP, granülomatöz hastalık tablolarında steroid veya diğer immünsüpresif tedaviler kullanılabilir. Kısa dönem steroid tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edilmekle birlikte enfeksiyona yatkınlığı arttırabileceğinden ve uzun dönem yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

### 1.3 Selektif IgG Alt Grup Eksiklikleri

Bir veya birkaç alt grubun yaşa göre, olması gereken değer 2 SD altında olması ile birlikte total IgG düzeyinin normal veya normale yakın olması şeklinde tanımlanmaktadır. Normal düzeyler yaşa ve topluma göre farklılıklar gösterdiğinden, o toplum için yaşa uygun değerler kullanılmalıdır (59). IgG alt grup eksikliği tekrarlayan enfeksiyon ve antikor yanıtında bozukluk ile birlikte ise, klinik önem taşır. Genellikle tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, bronşiektazi, astım gibi akciğer problemi olan olgularda tanımlanır. Genellikle kronik otit, sinüzit, mastoidit, bronşit, pnömoni gibi enfeksiyonlar görülebilir. Sorumlu bakteriler sıklıkla *pnömokok*, *H. İnfluenza*, *meningokok* ve *grup B streptokok* gibi polisakkarit kapsülü olanlardır.

IgG2 eksikliği çocuklarda en yaygın alt grup eksikliğidir. Polisakkarit antijenlere karşı gelişen antikorların çoğu IgG2 içerdiğinden, IgG2 eksikliği polisakkarit antikor yanıt bozukluğuyla birlikte (60). Tetanoz antikorları IgG1 tipindedir. Antijen maruziyetini takiben başlangıçtaki IgM yanıtının ardından önce IgG1 ve IgG3, daha sonra sekonder immün yanıt sırasında IgG2 ve IgG4 oluşur. IgG4 eksikliği sık görülmekle birlikte, çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir.

Alt grup eksikliği olup, antikor yanıtı normal olan asemptomatik kişilere tedavi gerekmez. Tekrarlayan ciddi solunum yolu enfeksiyonu ve alt grup eksikliği olan hastalar IVIG tedavisinden fayda görürler.

#### **1.4 Hiper IgM Sendromları**

Hiper IgM Sendromu; tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte normal veya yüksek serum IgM düzeyi, belirgin olarak düşük serum IgA, IgG, IgE düzeyleri ile karakterize heterojen bir grup immün yetmezliği tanımlamaktadır (61). Daha çok B hücre gelişiminin tamamlanmasında, immünglobulinlerin izotip dönüşümü (CSR: class switch recombination) ve somatik hipermutasyon (SHM) basamaklarında patoloji vardır. HIGM sendromu tüm primer immün yetmezliklerin % 2'sini oluşturur. Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, IgM antikorları tarafından oluşturulan otoimmün bozukluklar, IgM üreten B hücrelerinin malign lenfoproliferatif hastalıklarına yatkınlık vardır (62, 63). X'e bağlı, otozomal dominant, otozomal resesif geçiş gösterilmekle birlikte akkiz vakalar da tanımlanmıştır. Günümüze kadar tanımlanan vakalarda genetik heterojenite dikkati çekmektedir. Moleküler defekte bağlı olarak 6 tipi tanımlanmıştır.

##### **1.4.1 Hastalığın Tipleri**

Hiper IgM sendromu tip 1 (HIGM 1) önceden X'e bağlı HIGM olarak tanımlanmıştı. CD40 Ligand (CD154, TNFRSF5) gen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu gen aktive CD4+T hücreleri üzerindeki CD40 Ligand proteinini kodlamaktadır. Mutasyon sonucunda, B hücrelerine T hücre sinyalizasyonunda bozukluk sonucu CSR yapılamaz (62). HIGM tip 2 ve 3'te ise otozomal resesif kalıtım vardır. Sırasıyla, Activation-induced cytidine deaminase (AID) gen defekti ve CD40 gen defekti vardır.

Nükleer faktör kappa beta (NF $\kappa$  $\beta$ ) essential modölatör (NEMO) geni, hipohidrotik ektodermal displazi ile ilişkili tip olarak tanımlanmıştır. Daha önceden tanımlanmış olan genetik defektlerden (CD40L, CD40, AID, UNG, NEMO) hiçbirini taşımayan ve HIGM tip 4 olarak adlandırılan vakalardaki klinik özellikler HIGM 2'ye benzemektedir. Bu hastalarda lenfoid hiperplazi bulunurken germinal merkezleri yoktur. CSR bozuk, SHM normaldir.

HIGM tip 5, Uracil DNA Glycosylase (UNG) geninde tanımlanan defektle giden otozomal resesif kalıtımla seyreden tiptir. Vakalarda B hücre defekti ve klinik olarak HIGM tip 2'ye benzer özellikler bulunmaktadır (64).

#### **1.4.2 Patofizyoloji**

Bilindiği gibi enfeksiyonlara karşı ilk gelişen antikörler IgM tipindedir. HIGM sendromunda T hücre ve/veya B hücre bozukluğu vardır. Yardımcı T hücrelerinde azalma, supresör T hücrelerinde artma görülebilir. T hücresi hücre içi mikroorganizmaları yok etmek i için makrofajları aktive edemez ve B hücrelerini IgM dışında immünglobulin yapma yönünde uyaramaz. IgM artmasında bir başka neden ise IgG'nin IgM üzerine feed back inhibisyon yapamamasıdır. B hücrelerinin matürasyonunda iki önemli aşama immünglobulin sınıf değişimi (CSR) ve somatik hipermutasyondur (SHM). CSR, SHM ile eş zamanlı olarak T ve B hücre etkileşimiyle başlar, germinal merkezde gerçekleşir. IgM mutasyona uğrar, farklı izotipte antikörler üretilir. Patojenlere karşı en iyi humoral cevabı oluşturmak i için CSR gereklidir. İmmünglobulin V bölgesi aynı olduğundan burada antijen spesifite ve affinitesi aynıdır. CSR'deki bozuklukların tam olarak belirlenebilmesi, otozomal resesif HIGM durumlarının moleküler düzeyde açıklanmasını sağlamıştır. Somatik hipermutasyonda ise immünglobulin geninin V bölgesindeki mutasyonlar sayesinde antijen bağlama affinitesi yüksek, antikör repertuarı geniş, antijen bağlama sahaları oluşturulur. IgM mutasyona uğrarken IgA ve IgG mutasyonsuz kalabilir (65).

#### **1.4.3 Klinik**

Semptomlar yaşamın 1. veya 2. yılında ortaya çıkar. Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık görülür. En sık klinik belirtiler tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, *P. Jirovecii* pnömonisi, lenfoid

hiperplazi, nötropeni ve ishaldir. Piyojen bakteriler sıklıkla otit ve akciğer enfeksiyonlarına, *giardia*, *cryptosporidyum* gibi patojenler ise ishale neden olur. *Cryptosporidyuma* bağlı sklerozan kolanjit gelişen vakalar bildirilmiştir. Ayrıca malabsorbsiyon da bu hastalarda sık görülür. Hematolojik olarak nötrofil ve trombosit sayısında azalma saptanabilir. Nötropeni; oral ülser, proktit, deri enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur.

Otozomal resesif formda büyümüş lenf nodları ve tonsiller, hepatosplenomegali, kronik artrit, trombositopeni, hemolitik anemi, hipotiroidi gibi otoimmün hastalıklar görülebilir (63). Sindirim sisteminin plazma hücresi ile yaygın infiltrasyonu ölüme neden olabilmektedir.

#### 1.4.4 Tanı

İn vitro olarak fonksiyone CD40 Ligand (CD154) molekülünün akım sitometrik olarak gösterilememesi ile X'e bağlı HIGM sendromu tanısı konulur. Moleküler defektler ile ilgili mutasyon analizi çalışmaları sonucunda alt gruplar tanımlanabilir. Eğer hasta X'e bağlı HIGM sendromunun tüm özelliklerini gösteriyor ancak cinsiyeti kadın ve CD40 ligand ekspresyonu normal ise otozomal resesif formdan şüphelenilmelidir (65).

Ektodermal displazili, tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda serum IgM düzeyi normal veya artmış iken IgA ve IgE düzeyleri çok düşükse HIGM Sendromu düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda serumda IgM yüksekliği ile giden diğer bozukluklar dikkate alınmalıdır. Bunlar:

1. Ataksi telenjektazi (ATM geni de CSR'de önemli rol oynamaktadır.)
2. Konjenital Rubella (CD40 düşüktür.)
3. MHC Class-2 eksikliği (CD40L düşüktür.)
4. Mikrosefali, mental retardasyon, immün yetmezlikle giden sendromlarda eşlik eden Hiper IgM sendromu fenotipi olabilir (66).

HIGM Sendromunun klasik formlarına ek olarak DNA tamir mekanizmalarının kompleks bozukluklarında da HIGM benzeri immünolojik yapı görülebilir.

**1.4.5 CD40L Eksikliği (HIGM Sendromu tip 1):** HIGM Sendromlu hastaların %65-70'ini oluşturur. X'e bağlı geçiş gösterir ve erkekleri etkiler. B hücreleri normal iken T hücrelerinde CD40 ligand eksiktir. CD40 Ligand geni



Xq26'da lokalizedir. Neonatal dönemde T hücre gelişiminde bozukluk, T hücre stimülasyonunda kullanılan CD40 ligand molekülünün üretiminin kaybı ile sonuçlanır. Klinik fenotipte IgG ve IgA üretiminin ağır derecede bozuk olduğu görülür. Hastaların yarısına yakınında başlangıçta IgM yüksektir geri kalanlarda ise normal sınırlarda olabilir (67).

T hücreleri tarafından B hücreleri aktivasyon kaybına uğratılması nedeniyle bu hastaların lenf nodu biyopsilerinde germinal merkezin az geliştiği görülür. T hücrelerinde CD40L'nin ekspresyon bozukluğu ve lenf nodlarında germinal merkez olmaması nedeniyle ektrafoliküler alanlarda CD40L/CD40 ilişkisi etkili değildir. CD27+ hafıza B hücrelerinin sayısı çok düşüktür veya saptanamaz (68). Dolaşımında T ve B hücre sayıları normaldir. Antijene spesifik T hücre yanıtı ise azalmıştır. IgM spesifik antikor düzeyleri (izohemaglütinin) normaldir.

Klinik: Küçük tonsiller, saptanamayan lenf bezleri, ateş, serum IgA, IgG, IgE düzeylerinde düşüklük görülür. Otoimmün hastalıklar oldukça sık olup trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, seronegatif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı görülebilir. Levy ve arkadaşlarının çalışmasındaki olgularda %11 seronegatif artrit, %6 inflamatuvar barsak hastalığı, 3 hastada trombositopeni, 1 hastada otoimmün hemolitik anemi saptanmıştır(67). *P. jirovecii*, *cryptosporidium* türleri *toxoplasma gondii*, *mikobakteri* türleri gibi intrasellüler fırsatçı enfeksiyonların görülme olasılığı artmıştır (69). Hastaların %50'sinde akut veya kronik *cryptosporidium* enfeksiyonu görülür ve buna bağlı sklerozan kolanjit görülme sıklığı artar. Nötropeni, CD40L defekti olan erkeklerdeki en sık komplikasyondur (67). Yaygın verruka vulgaris lezyonları, *cryptosporidium* enteriti, karaciğer hastalığı ve artmış malignite riski vardır. Safra yolları ve barsakları etkileyen maligniteler, nöroendokrin tümörler bildirilmiştir (70).

#### **1.4.6 AID (Activation Induced Cytidine Deaminase) Eksikliği (HIGM Sendromu Tip 2)**

HIGM sendromunun nedenleri içinde genetik defekti tanımlanan ikinci tiptir. CD40 Ligand kaybına göre çok nadir görülür. Bu hastalardaki bozukluk B hücrelerindedir. T hücre immünitesi genellikle bozulmamıştır. Bu

tipte mutasyon kromozom 12p13'te lokalize olan AID genindedir. Otozomal resesif geçiş gösterir (71). AID gen mutasyonu çoğunlukla homozigottur. AID eksikliği B hücrelerinin terminal farklılaşmasında bozukluğa, izotip değişim defektine ve immünglobulin gen süpermutasyonunun yokluğuna yol açar. Yirmi dokuz hasta ile yapılan bir çalışmada 15 farklı mutasyon bildirilmiş ancak genotip fenotip ilişkisi için kanıt saptanamamıştır (72). Günümüze kadar AID geninde 40 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Tipik AID defekti olan hastalarda CSR ve SHM'nin her ikisinde bozuktur. Hafif klinik bulgu veren ve fırsatçı enfeksiyonların görülmediği AID mutasyonlu birçok hastada hayatın 2.-3. dekatına kadar immün yetmezlik tanımlanamamıştır (73).

Hastalardaki karakteristik bulgular; germinal merkez hipertrofisi, lenfoid hiperplazi ve B hücre sayısında azalmadır. Klinikte dikkati çeken bulgu, büyük tonsiller ve servikal lenf nodlarıdır. %10 vakada hepatosplenomegali görülebilir. Başlangıç yaşı ileridir. *P. Jirovecii*'ye yatkınlık gözlenmez. Serum IgA, IgG, IgE düzeyleri çok düşük, IgM normal veya artmıştır. Otoimmün sitopeniler, ektopik nonlenfoid doku gelişimi organ spesifik otoimmüniteye neden olarak artrit, hepatit gibi tablolar ortaya çıkabilir. CD40 ligand defekti olan hastalara göre daha selim seyirlidir (74).

Laboratuvar incelemelerinde; IgG tipi antikor yanıtı saptanamazken, izohemaglütinin ve antipolisakkarit IgM saptanabilir. T hücre sayıları ve stimülasyon testleri, Periferik B hücre sayıları ve CD40 düzeyi normaldir. Lenf nodlarının incelenmesinde; belirgin foliküler hiperplazi, dev germinal merkezleri vardır. Türkiye'de en sık görülen form akraba evliliklerinin sık görülmesinden dolayı otozomal resesif formla seyreden alt tiplerdir (AID defekti gibi) (75).

#### **1.4.7 CD40 Eksikliği (HIGM Sendromu Tip 3)**

CD40 gen mutasyonu ile karakterize, hastalığın nadir bir formu olup otozomal resesif geçiş gözlenir. CD40 molekülü B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive epitel hücrelerinde eksprese edilir. Bu tipte B hücreleri, intrensek olarak anormal olması nedeniyle sınıf dönüşümünde T hücrelerinden sinyal alamaz. CD40 eksprese edemeyen hastalarda B lenfositler ve monositlerin yüzeyinde CD40 üretiminin tam kaybı mevcuttur.

X'e bağılı HIGM'li hastalara benzer bir klinik tablo görülür. Bebeklik dönemi boyunca şiddetli fırsatçı enfeksiyonlar ve gelişme geriliği görülür (76). Akım sitometrik yöntem ile B hücreleri içinde CD40 üretiminin değerlendirilmesi ve mutasyon analizi ile tanı konulabilir.

#### **1.4.8 HIGM Sendromu Tip 4**

Genetik olarak moleküler bozukluğun tanımlanmamış olduğu hastalık alt grubunu oluşturmaktadır. HIGM sendromlu tüm hastaların %75-80'inde genetik neden tanımlanabilmiştir. Hastalıkla ilgili bilinen genetik mutasyonlardan birini taşımayan, kalan %20-25 oranda hasta bu gruptadır.

#### **1.4.9 UNG (Uracil DNA Glycosylase) Defekti (HIGM Sendromu Tip 5)**

Uracil DNA glikozilaz enziminin katalitik bölgesinde mutasyon saptanmıştır. Normal CD40L, CD40 ve AID olmasına rağmen bu hastalarda serum IgG ve IgA düzeylerinde belirgin düşüklük vardır. UNG enziminin kaybı küçük bir hasta grubunda tanımlanmıştır (77). AID kaybıyla (HIGM-2) benzer bir klinik tabloya neden olur. CSR bozuk ancak SHM normaldir. Semptomlar genellikle ileri yaşlarda başlar. Lenfoid organlarda hipertrofi, sessiz bakteriyel enfeksiyonlar görülür, T ve B hücre sayısı normal saptanır. Otoimmün bulgular eşlik edebilir, malignensi rapor edilmemiştir. Nötropeni ve *P. jirovecii* pnömonisi görülmez.

#### **1.4.10 NEMO Gen Mutasyonu (HIGM Sendromu Tip 6)**

B hücresinde CD40 yoluyla çekirdeğe sinyal iletiminde NFkB önemlidir. Hipohidrotik (anhidrotik) ektodermal displazi (EDA), anormal diş saç ve ter bezi gelişimiyle karakterize nadir bir sendromdur (78). EDA'nın X'e bağımlı tipi immün yetmezlik, bakteriyel ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterizedir (79). EDA'lı immün yetmezlikli hastaların çoğunluğunda NEMO geninin C terminalinde nokta mutasyon bulunmuştur. NEMO gen mutasyonu NFkB aktivasyonunu engeller. NFkB translokasyonu bozuk ise NFkB bağımlı AID ve UNG'yi de içeren çok sayıda protein üretilemez (80). NEMO geninin C terminalindeki mutasyon EDA immün yetmezlik fenotipi, osteopetrozis ve lenfödem ile ilişkilidir. Crohn benzeri inflamatuvar kolit görülebilir. Kadınlarda inkontinensia pigmentiye,

erkeklerde ise embriyonel dönemde ölüme neden olabilir (81). Bu defektin bulunduğu hiper IgM hastaları ektodermal displazi nedeniyle kolaylıkla tanınabilir.

#### **1.4.11 Tedavi**

İntravenöz immünglobulin tedavisi 3-4 haftada bir verilir. *P. jirovecii* için trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi uygulanır. Nötropenik hastalarda granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) tedavisi, seçilmiş hastalara verilir, uzun süreli tedavi önerilmez. Karaciğer hastalığını önlemek için karaciğer ve safra yolları fonksiyonlarının dikkatlice monitorize edilmesi gerekir. Canlı virus aşılı önerilmez. Kök hücre veya kord kanı ile transplantasyon kür sağlar. HIGM tip 1 vakalarında kordon kanı veya kemik iliği nakli gerekmektedir. Nakil sonrasında bulgularda tam düzelme gözlenmiştir. Gennery ve arkadaşlarının serisinde %68 sağ kalım bildirilmiştir (82). Transplantasyon öncesi ve sonrasında *criptosporidium* enfeksiyonu büyük bir sorun teşkil ettiğinden PCR ile tetkik edilmesi önerilmiştir (83). İçme sularının *criptosporidyum* ile kontaminasyonu önlenmelidir. *Cryptosporidyum* enfeksiyon riskini en aza indirmek için: suların kaynatılarak veya <1µm por ile filtrelenerek kullanılması, yüzme havuzu, göl veya göletlere girilmemesi, yüzme havuzuna 5 yaşın üzerinde girilebilmesi, kuzu gibi çiftlik hayvanları ve kedi köpek ile temastan kaçınılması, her ishal atağının araştırılması önerilmektedir (63).

İntrensek B hücre defekti olan hasta grubunda IVIG tedavisine yanıt iyidir, kemik iliği nakli gerekmez. Ancak, lenfoid malignite veya kontrolsüz otoimmünite gibi ağır durumlarda kemik iliği nakli düşünülebilir. Hastaların erken tanı ve tedavisi ile bronşektazi, kronik sinüzit gibi komplikasyon oranları azaltılabilir. Ölüm nedenleri arasında yaşamın erken döneminde enfeksiyonlar, karaciğer hastalığı ve malignite sayılabilir.

#### **2. Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY)**

Kombine immün yetmezlikler T hücre gelişim ve/veya fonksiyon kusuruyla karakterize, B hücre ve NK hücrelerde değişik derecelerde bozuklukla ilişkili olabilen heterojen bir grup immün yetmezliktir. Primer immün yetmezliklerin en ağır tablosu olması nedeniyle pediatrik acil teşkil

eder. Hızla değerlendirilerek tedavi başlanması ve kemik iliği nakline yönlendirilmesi hayat kurtaracaktır. Bu tedaviler sağlanamazsa AKİY'li hasta, yaşamın ilk yılında, araya giren ağır enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilir. Hastaların bir kısmı tanı konulamadan kaybedildiği için AKİY'nin görülme sıklığı 1/30000-1/70000 olarak tanımlanmaktadır (84, 85). Literatürde en sık görülen hastalık formu X'e bağlı geçen  $\gamma$ c eksikliği iken, ülkemizde olduğu gibi akraba evliliklerinin sık olduğu bölgelerde otozomal resesif hastalık formları daha sık görülmektedir. Günümüze kadar farklı tek gen bozukluklarının gösterildiği birçok AKİY fenotipi tanımlanmıştır (Tablo-6'da) (86). Altta yatan genetik bozukluk farklı olmasına rağmen yaşamın erken dönemlerinde benzer belirtiler ortaya çıkmaktadır. AKİY'nin tüm tiplerinde direkt veya indirekt olarak B hücre immünesinde bozuklukla birlikte T hücre gelişim kusuru bulunur. Bu nedenle hastalar pek çok mikroorganizma ile enfeksiyonlara yatkınlardır. Genellikle solunum yolu ve barsak enfeksiyonları görülmekle birlikte hastalarda büyüme gelişme geriliği ve persistan diare ile karşılaşılır. AKİY'li hastalarda, bakteriyel enfeksiyonlardan gram negatif sepsis ve dissemine BCG enfeksiyonu, *Candida* ve *Aspergillus* etkenli ağır mantar enfeksiyonları, *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi, virüslardan *Parainfluenza*, *Adenovirüs*, *RSV* enfeksiyonları, dissemine suçiçeği, Molloskum kontagiosum enfeksiyonları sık görülür (87).

**Tablo-6: Ağır kombine immün yetmezliklerin sınıflandırılması.**

Mekanizma/Hastalık	T/B/NK	Gen	Kalıtım	İmmünolojik Bulgular	Diğer Bulgular
<b>Sitokin sinyalizasyon bozukluğu</b>					
Gama common zincir defekti	T-B+NK-	IL2RG	X'e bağlı	Tüm Ig'ler düşük.	
JAK3 defekti	T-B+NK-	JAK3	OR		
IL-7R $\alpha$ defekti	T-B+NK+	IL7RA	OR		
<b>T hücre reseptör öncesi defektler</b>					
RAG1 defekti	T-B-NK+	RAG1	OR	IgE hariç tüm Ig'ler düşük.	Eritrodermi ve eozinofili, lenfoproliferasyon
RAG2 defekti	T-B-NK+	RAG2	OR		radjosensitivite
Artemis defekti	T-B-NK+	DCLRE1C	OR		radjosensitivite
DNA-PKcs defekti	T-B-NK+	PRKDC	OR		Radjosensitivite, dismorfik yüz görünümü, mikrosefali, psikomotor gerilik, büyüme geriliği
DNA ligaz4 defekti	T-B-NK+	LIG4	OR		Radjosensitivite, dismorfik yüz görünümü, mikrosefali, psikomotor gerilik, büyüme geriliği
Cernunnos/XLF defekti	T-B-NK+	NHEJ1	OR		Radjosensitivite, dismorfik yüz görünümü, mikrosefali, psikomotor gerilik, büyüme geriliği
<b>Pre T hücre reseptör sinyalizasyonunda bozukluk</b>					
CD3 $\gamma$ , CD3 $\delta$ , CD3 $\zeta$ , CD3 $\epsilon$ defektleri	T-B+NK+	CD3D,G,Z ,E	OR		
CD45 eksikliği	T-B+NK+/-	PTPRC	OR		
ZAP-70 defekti	T+B+NK+	ZAP70	OR	CD8 sayısı düşük	
-P56lck defekti İdyopatik CD4 eksikliği	T-B+NK+	LCK Bilinmiyor	OR	CD4 sayısı düşük	
<b>Lenfosit apoptoz artışı</b>					
Retiküler Disgenезis	T-B-NK-	AK2	OR		Lökosit yokluğu, sensorinöral sağırılık
ADA eksikliği	T-B-NK-	ADA	OR		Kostokondral ve iskelet anomalileri, neonatal hepatit, sensorinöral sağırılık, nörolojik problemler
PNP eksikliği	T-B-NK-	PNP	OR		Nörolojik problemler, otoimmünite
<b>Timus embriyogenez defekti</b>					
Nude/SCID sendromu	T-B+NK+	WHN	OR		Alopesi, nöral tüp defektleri
<b>Diğer mekanizmalar</b>					
MHC klas II eksikliği	T+B+NK+	CIITA RFX5 RFXAP RFXANK	OR	Serum Ig normal veya düşük, CD4 T hücre azalmış.	
MHC klas I eksikliği	T+B+NK+	TAP-1 TAP-2 TAPBP	OR	CD8 T hücre sayısı düşük	
Coronin-1A defekti	T-B+NK+	CORO1A	OR		
Ig izotip dönüşüm defektleri (CD40-CD40L)	T+B+NK+	TNFRSF5 (CD40) TNFS5B (CD40L)	OR X'e bağlı	Serum IgG ve IgA düşük, IgM normal veya yüksek	
CD25 eksikliği		IL2RA		CD4 sayısı düşük	Otoimmünite, lenfoproliferasyon

STAT5B eksikliği		STAT5B		T hücreler azalmıştır.	Dismorfik yüz görünümü, büyüme hormonuna yanıtız boy kısalığı
<b>Kalsiyum akışında bozukluk</b>					
ORAI1 defekti	T+B+NK+	ORAI1	OR		Myopati,ektodermal displazi
STIM1 defekti	T+B+NK+	STIM1	OR		Myopati,ektodermal displazi

## 2.1. T-B+ Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (γc Eksikliği, JAK3 Eksikliği, IL7-Rγ Eksikliği, CD45 Eksikliği, CD3γ/ CD3λ/ CD3ε/ Cd3ζ Eksiklikleri)

**γc Eksikliği:** İnterlökin (IL)-2 reseptör (R) γ zincirini (γc) kodlayan gendeki (IL2RG) bozukluğun neden olduğu X'e bağlı geçen AKİY formu, %30-40 sıklıkta en sık görülen form olarak bildirilmiştir (88). IL-2 reseptörü, hem T hem de B lenfositlerde bulunan, α,β,γ olmak üzere 3 zincirden oluşan bir yapıdır. γ zinciri IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 reseptörlerinin de yapısına girmektedir. Bu interlökinler γ zinciri aracılığıyla hücre içi sinyal iletiminde görev yapan "janus tirozin kinaz" ailesine bağlı proteinlerde fosforilasyon oluşmasına neden olmakta ve bu şekilde lenfosit gelişimi ve farklılaşmasını sağlamaktadır.

**JAK3 Eksikliği:** JAK3 lenfoid dokuya spesifik tirozin kinazdır. IL-2,IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 gibi bazı sitokinlerin sinyal iletiminde görevlidir. Nükleusa ulaşan sinyalizasyon sonucu hedef genlerin transkripsiyonu sağlanır ve lenfosit farklılaşması gerçekleşir.

**IL7-Rα Eksikliği:** Lenfoid gelişimde önemli bir basamak da IL-7 ve IL-7 reseptör kompleksini içeren γc arasındaki etkileşimdir. IL-7, reseptörü aracılığıyla erken T hücre gelişiminde önemli proliferatif sinyaller sağlar. Mutasyon sonucunda T- B+ NK+ AKİY formuna neden olur.

**CD45 Eksikliği:** Hücre yüzey koreseptör CD45, T ve B hücre antijen reseptör sinyalizasyonunu düzenleyen hematopoetik hücrelere spesifik transmembran proteindir.

**CD3γ/ CD3λ/ CD3ε/ Cd3ζ Eksiklikleri:** T hücre reseptörlerinin (TCR) antijen spesifitesinde, αβ veya γδ zincirlerinde oluşan heterodimerler esas alınmaktadır. Bu heterodimerler CD3γ/ CD3λ/ CD3ε/ Cd3ζ olarak adlandırılan

dört polipeptid zincirle ilişkilidir. Bu transmembran proteinlerin herbirinde oluşan mutasyon TCR ekspresyonunun bozulmasına neden olacağından orta veya ağır immün yetmezliğe neden olmaktadır. Fenotipik özellikler mutasyona bağlı olmakla birlikte, hastalarda enfeksiyona yatkınlık ve otoimmünite bildirilmiştir (89,90).

## **2.2. T-B- AKİY (RAG1/2 Eksiklikleri, Artemis Eksikliği, ADA Eksikliği)**

**Komplet RAG1 ve RAG2 Eksikliği:** İmmün sistem çok sayıda yabancı antijenle karşılaşmaktadır ve bunların tanınmasını kolaylaştıran antijen spesifik Ig'ler, B hücre reseptörleri (BHR), T hücre reseptörleri (THR) bulunmaktadır. Ig'ler ve BHR soluble antijenleri tanıyarak humoral immüniteden sorumluyken THR, HLA molekülleri vasıtasıyla sunulan antijenlere bağlanarak cevap oluşturmaktadır. Antijen reseptörlerinin değişken bölgesi (VDJ) çeşitlilik gösterir. Bu bölgeler DNA'daki rekombinasyonlar sonucunda değişerek farklı antijenleri tanıma kapasitesi kazanır. Rekombinasyon aktive edici gen (RAG) ürünü olan RAG1, RAG2 proteinleri bu noktada rol oynar. Bu reseptörler aynı zamanda lenfosit gelişiminde kontrol noktaları olarak görev yapar. RAG genleri spesifik olarak lenfositlerde eksprese edilir, THR ve Ig'lerin VDJ bölgelerine bağlanmayı hedefler. RAG1, RAG2 eksikliğinde T ve B lenfosit gelişimi erken dönemde duraklar, NK hücreleri etkilenmez. Hipomorfik RAG1 mutasyonlu ağır CMV enfeksiyonu, otoimmünite, TCR $\alpha\beta$  T lenfopenisi olan birkaç vaka bildirilmiştir (91, 92).

**Artemis Gen Defekti:** Genomik lezyonların tamirinde önemli bir moleküldür. Artemis, genomik yapının bekçisi, genom stabilitesinin garantisi olarak düşünülmektedir. Gen ürünü olan Artemis proteini eksikliği tanımlanmış olan hastalarda, ağır hipgamaglobulinemi ve derin T ve B lenfopeni ile AKİY tablosu, genom instabilitesi, iyonize radyasyona hassasiyet ve iki hastada EBV ilişkili B lenfoma bildirilmiştir (93, 94).

**Klinik:** Erken dönemde oportunistik enfeksiyonlar görülmekle birlikte yaşamın 2.-3. ayında büyüme gelişme geri kalır. Hastalar oral kandidiazis,



kronik persistan solunum yolu enfeksiyonları, lokal veya sistemik bakteriyel enfeksiyonlarla, kronik daire ile karşımıza çıkabilir.

**2.3. Omenn Sendromu:** Parsiyel RAG1 ve RAG2 eksikliğine bağlı VDJ rekombinasyonunun bozulmasının neden olduğu otozomal resesif primer immün yetmezliktir. Parsiyel fonksiyon nedeniyle oligoklonal T lenfositleri olsa da matürasyon ve fonksiyonları bozuktur. Bu hastalık tablosuna neden olabilecek diğer moleküler bozukluklar Artemis ve IL-7 $\alpha$  gen mutasyonlarıdır (95, 96).

Semptomlar diğer AKİY 'lere benzemekle birlikte lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülmesi karakteristik bulgusudur. *S. Aureus* sepsis ataklarıyla ilişkili eksüdatif eritrodermi, alopesi, kronik diare gözlenir. Pakiderma ve deskuamasyon gelişimi ile ciltten protein kaybı yanı sıra, kronik diare nedeniyle de barsaklardan kayıp hipoproteinemi ve ödem gelişimine neden olur. Laboratuvar bulguları da diğer AKİY'lerden farklıdır. Oligoklonal T hücre artışına bağlı normal veya yüksek T hücre sayıları görülse de bunların fonksiyonları bozulmuştur. TH2 fenotipindeki aktive T hücrelerine bağlı IL-4 ve IL-5 üretimi artar eozinofili saptanır. B hücreleri olmamasına rağmen TH2 fenotipi nedeniyle serumda IgE artışı saptanır (97, 98).

**ADA Eksikliği:** Otozomal resesif kalıtım gösteren ve metabolik bozuklukla seyreden AKİY'tir. Adenozin deaminaz enzim eksikliğine bağlı olarak dokularda toksik metaboliti olan deoksiadenozin birikimi sonucunda bulgular ortaya çıkar. Biriken toksik metabolitler nedeniyle ribonükleik redüktaz inhibe olur ve DNA sentezi etkilenir. Mitotik aktivitesi yüksek olan lenfositler bu durumdan daha fazla etkilendiğinden ağır lenfopeni ile immün yetmezlik ön plandadır. Hastalarda nöromotor gerilik, işitme kaybı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kronik akciğer hastalığı, kostokondral eklemlerde çanaklaşma gibi iskelet sistemi bulguları ile karşılaşılabilir (99). Klinik özellikler diğer AKİY'lere benzer. Hastalık infant, adölesan veya erişkin dönemde karşımıza çıkabilir. Genetik etkilenmenin derecesi klinik fenotipi belirlemektedir. Bazı gecikmiş veya geç tip tanı alan hastalarda serum IgE yüksekliği, bronşial astım, otoimmün hastalıklar görülebilmektedir (100).

Tanı için eritrositlerde dATP yükselmesi patognomoniktir. Tedavide hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) önerilir. HLA uygun vericisi olmayan veya başarısız sonuçlanan nakiller sonrasında enzim tedavisi veya gen tedavisi uygulanmaktadır (101). Tedavi için polietilen glikol ile indüklenmiş ADA (PEG ADA) 15-30 Ü/kg/hafta dozunda haftada bir veya iki kez intramüsküler uygulanır. Bu tedavi ile pek çok hastada immünolojik iyileşme sağlanmıştır. İzlemde PEG ADA'ya karşı antikor gelişimi durumunda IVIG ve prednizolon tedavisi uygulanabilir.

#### **2.4. HLA Klass 1 (HLA A, B, C) Eksikliği**

HLA Klass 1 molekülleri CD8 T lenfositlerinin endojen peptidleridir. Bu formda mutasyonlar TAP1, TAP2, Tapasin moleküllerinde tanımlanmıştır. Çoğu hastada semptomlar 4-7 yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Kronik solunum yolu enfeksiyonları ve ciltte granülomatöz lezyonlar tipik klinik özellikleridir (102,103). Pürülan rinit, pansinüzit, otitis media kronik üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır ve sıklıkla nazal polip ilişkisi bildirilmiştir. Kronik solunum sistemi bulguları kistik fibrozisi taklit edebilir. Kronik inflamatuvar akciğer hasarına bağlı, bronşiolit, bronşektazi, amfizem gelişebilir. *H. Influenza* sık görülmekle birlikte *S. Pneumoniae*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* ve *Toxoplasma gondii* saptanan diğer mikroorganizmalardır.

Cilt lezyonları hastaların yarısında solunum yolu problemleri ortaya çıkmadan görülür. Lokal inflamasyondan genişleyerek ülsere, kronik nekrotizan granülomatöz lezyonlara dönüşmektedir. Lezyonlar hastaların çoğunda bacakta lokalizasyonla yüzde, ağız ve burun etrafında oluşabilir. Bazılarında nazal kıkırdak perforasyonuna yol açabilir. Granülomatöz lezyonlar vaskülit ile ilişkili veya *Toxoplasma gondii* enfeksiyonuna bağlı oluşabilir (104-106).

Hastaların periferik kan T ve B lenfosit sayıları normaldir. CD8 TCR $\alpha$ / $\beta$  lenfopeni saptanır. Hipergamaglobulinemi olabileceği gibi bir veya daha fazla izotipte hipogamaglobulinemi görülebilir (107,108).

## 2.5. HLA Klass 2 Eksikliği: (CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK Eksiklikleri)

Otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir immün yetmezliktir. HLA Klass 2 molekül (HLA DR, DP, DQ) ekspresyonunun yokluğuyla karakterize “bare lenfosit sendromu” olarak adlandırılmaktadır. HLA Klass 2 molekülü transkripsiyonunu etkileyen dört farklı faktörde (CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK ) mutasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır. Moleküler patolojileri farklı olsa bile benzer semptomlarla gelirler. İmmün yetmezlik derecesine göre bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlara yatkınlık mevcuttur. Malabsorpsiyona yol açan kronik diare, büyüme gelişmeyi etkiler. Barsakların histolojik incelemesinde lenfosit ve makrofajlarla infiltre villöz atrofi görülür. Diare sıklıkla *Candida*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* enfeksiyonları ile ilişkilidir. Kronik *Cryptosporidium* enfeksiyonuna bağlı sklerozan kolanjit hastaların yarısından fazlasında görülmekte ve prognozu kötüleştirmektedir. Çoğunlukla viral orjinli hepatit, bakteriyel orjinli ( *Pseudomonas*, *enterokoklar*, *streptokok*) kolanjit gözlenmektedir. *Adenovirüs*, *CMV*, *RSV* gibi viral etkenler veya *P. Jiroveci* ile intertisyel akciğer enfeksiyonları ölümlerin en sık nedenidir. Sinüzit, otit, rinit sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Viral etkenli (*Enterovirüsler*, *Coxsackie virüs*, *HSV*, *Adenovirüs*) menenjit ve meningoensefalitler ölüme yol açabilir (109).

**2.6. AKİY’de Klinik Bulgular:** Moleküler nedenlerdeki farklılıklara rağmen tüm AKİY’li hastalarda klinik bulgular benzerdir. Bulgular karakteristik olarak yaşamın ilk üç ayı içinde ortaya çıkar. Tekrarlayan enfeksiyonlar uzun ve açıklanamayan komplikasyonlarla seyreder. AKİY’li hastada yaşamın ilk 6 ayı içinde kronik diare, intertisyel pnömoni ve/veya tedaviye dirençli mukokutanöz kandida görülür. *Cryptosporidium* ve *P. Jiroveci* ile fırsatçı enfeksiyonlar sıktır. İntrasellüler mikroorganizmalardan *Listeria*, *Salmonella*, *Toksoplazma* ve *Mikobakteri* de bulunur. Diğer bulgular *Aspergillus spp* veya *Adenovirüs*, *RSV*, *CMV*, *EBV*, *HSV* gibi viral etkenlere bağlı enfeksiyon tablolarıdır. Büyüme gelişme geriliği, kilo kaybı, kronik diare, atipik egzematöz cilt döküntüleri, antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması, tekrarlayan kandidiazis, kronik öksürük, progresif takipne veya dispne gibi

solunum semptomları muhtemel immün yetmezlik işaretleri olarak değerlendirilebilir. Hastanın muayenesinde lenf nodu, tonsil dokusu saptanmaz. Akciğer grafisinde timus gölgesi bulunmaz. Tam kan sayımında ilk 1 yaş için lenfosit sayısının 3000/mm<sup>3</sup> altında olması (lenfopeni) dikkat çekicidir.

AKİY'li hastalara canlı aşı yapılması kontrendikedir. BCG aşılması AKİY'li hastada disemine enfeksiyona yol açarak öldürücü olabilir. Aşının etkisiyle infiltrate ve ülser lezyonlar, bölgesel lenf nodlarına yayılım, hatta sistemik yayılımla papüler cilt lezyonları, kemiklerde osteolitik lezyonlar, karaciğer, dalak, akciğer, lenf nodu gibi organ tutulumları ortaya çıkabilir. Oral canlı polio aşısı ile veya yakın zamanda aşılanan biriyle temas sonrasında santral sinir sistemi poliomyeliti ve kardit görülebilir. Kronik hepatit, sklerozan kolanjit diğer AKİY bulgularındandır. Cilt bulguları ise tekrarlayan verrüler, molloscum contagiosum, atipik egzematöz cilt lezyonları ve selülite benzeyen seboreik dermatit tablolarıdır.

Işınlanmamış kan ürünlerinin transfüzyonu fatal greft versus host hastalığına (GVHD) neden olur. Bu nedenle mutlaka ışınlanmış kan ürünleri ile transfüzyon yapılmalıdır. Bazı hastalarda maternal lenfositler GVHD tablosuna yol açabilir. Klinik olarak makülopapüler cilt döküntüleri, hipereozinofili, organ tutulumlarına bağlı lenfositik infiltrasyonlar gözlenebilir.

## **2.7. Tanı**

Anamnezde ebeveyn akrabalığı, sebebi bilinmeyen kardeş ölümü, ailede enfeksiyona yatkınlık, otoimmün veya tümöral hastalıklar sorgulanmalıdır. Tam kan sayımında mutlak lenfosit sayısı genellikle 1000/mm<sup>3</sup>'in altındadır. Ancak lenfosit sayısının normal olması da AKİY tanısını dışlamaz. Genellikle eozinofili gözlenir. Tüm vakalarda HIV enfeksiyonu ekarte edilmelidir. Feto-maternal GVHD açısından spesifik tetkikler, hatta organ biyopsisi gerekebilir.

Humoral immün sistem değerlendirilirken özellikle enteropatisi olan vakalarda serum albumin düzeyinin değerlendirilmesi, enteral protein kaybının yol açtığı sekonder hipogamaglobulineminin ekarte edilmesi önemlidir. İntestinal lenfanjiyektazide de lenfopeni görülebileceğinden bazı

vakalarda intestinal biyopsi gerekebilir. AKİY'li hastalarda serum IgG, IgA, IgM düzeyleri çok düşüktür. Gebelik sürecinde anneden geçen antikorlar nedeniyle yaşamın ilk aylarında normal IgG düzeyi görülebilir. Akım sitometrik olarak lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesi sonucunda tanı sınıflandırması sağlanmaktadır. Eş zamanlı olarak mutlak lenfosit sayısının bilinmesi, farklı lenfosit alt gruplarının yaşa bağlı normal değerleri ile karşılaştırmayı sağlayacaktır. Spesifik immün fenotipleme sonrasında (CD4+ ve CD8+ T hücreler, CD19+ B hücreler, CD3-CD16+CD56+ NK hücreler) altta yatan genetik bozukluğa yönelik moleküler tetkikler yapılabilir. Adenozin deaminaz (ADA) ve pürin nükleozid fosforilaz (PNP) enzim defektlerinde ise yakın zamanda kan transfüzyonu yapılmadan enzim düzeyleri tetkik edilebilir. Enfeksiyöz komplikasyonlara yönelik detaylı mikrobiyolojik tetkikler yapılmalıdır. Hastalarda antikor üretimi olmadığından serolojik tetkikler yardımcı olmaz. Bu nedenle PCR testi ve kültür yöntemleri kullanılmalıdır.

## 2.8. Tedavi

Akut enfeksiyon tedavisi ve tekrarların önlenmesi için uygun antibiyotik, antifungal ve antiviral ajanların bir an önce başlanması gereklidir. Ig üretemediklerinden 15 günde bir 400 mg/kg dozunda IVIG desteği başlanır. *P. Jiroveci* profilaksisi için trimetoprim-sulfometaksazol 5 mg/kg/gün, fungal profilaksi için flukonazol 5 mg/kg/gün dozunda başlanır. *CMV* veya *Adenovirüs* enfeksiyonlarında antiviral tedavi verilebilir. Palivizumab, *RSV* enfeksiyonlarında kullanılabilir. Hastaya BCG aşısı yapılmışsa izoniazid, rifampisin başlanmalıdır. Hastada BCGitis bulguları varsa 4'lü veya gerekirse çoklu antitüberküloz tedavi verilmelidir. Özellikle canlı aşılar (kızamık, polio, BCG, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği) olmak üzere hiçbir aşı yapılmamalıdır. Suçiçeği veya herpes zoster ile temas sonrasında varicella Ig'i veya asiklovir kullanılabilir. Kan ve kan ürünleri ışınlatılarak transfüzyon yapılmalıdır.

Kronik intestinal enfeksiyon ve inflamasyon nedeniyle hastalarda intestinal malabsorpsiyon gelişebilmektedir. AKİY'li hastalarda malnütrisyonu engellemek için yaşına uygun yüksek kalori içerikli mama, gerektiğinde total parenteral nutrisyon desteği verilmelidir.

Aile hastalık ve hasta bakımı hakkında bilgilendirilmelidir. Steril çevre sağlanması ve katı hijyen kuralları uygulanmalıdır. AKİY tanısı konan hastanın hızlı bir şekilde HLA doku antijenleri çalışılarak hematopoetik kök hücre hazırlıkları yapılmalı, ilgili merkezlerle bağlantıya geçilmelidir. En ideali HLA idantik kardeşten kök hücre naklidir ancak hastaların sadece % 25'inde HLA idantik kardeş bulunabilmektedir. T hücre deplesyonu yapılarak ebeveynlerden birinden haploidantik kemik iliği nakli, doku grubu uygun olan akraba dışı vericiden ise periferik kök hücre veya kordon kanı ile kök hücre nakli yapılabilir. AKİY'de gen tedavisi X'e bağlı form ve ADA eksikliğinde uygulanmıştır. İmmünolojik düzelme görülmeyle birlikte izlemde retrovirüs kullanılarak yapılan ilk tedaviler sonrasında T hücre kökenli lösemi gelişmesi nedeniyle, son dönemde lentivirüs ile gen tedavisi uygulanmaktadır. HLA uygun donörü bulunamayan hastalara gen tedavisi önerilmektedir (110). Prenatal tanı ve genetik danışma, mutasyonu belirlenmiş hastalarda yapılabilir.

### **3. Fagositer Sistem Bozuklukları**

#### **3.1. Ağır Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı)**

Bu hastalık ilk kez Kostmann tarafından 1956 yılında İsveçli bir ailede 14 vakalık bir seride "infantil genetik agranülositoz" olarak tanımlanmıştır (111). Konjenital nötropeni sıklık olarak oldukça nadir (1:1000000) bir hastalıktır. Ağır konjenital nötropenili (AKN) hastalarda yaşamlarının ilk aylarından itibaren tekrarlayan pnömoni, otitis media, gingivitis, selülit, deride apseler, omfalit ve perineal enfeksiyonlar veya üriner sistem enfeksiyonları ve büyüme geriliği görülmektedir. Sıklıkla mutlak nötrofil sayısı (MNS)  $0.2 \times 10^9/l$ 'nin altındadır. Hastaların % 70'i granulosit koloni stimule edici faktörün (G-CSF) tedavisi başlanmadığı, kemik iliği veya periferik kan kök hücre transplantasyonu yapılmadığı takdirde bir yaşından önce enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmekte olup, 5 yıldan fazla sağ kalım oranı % 30'dur. Genellikle bu hastalarda *S. aureus*, *E.coli*, *P. aereginosa* enfeksiyonları görülmektedir.

Rekombinant insan G-CSF geliştirilmesinden ve ağır konjenital nötropenili hastalarda kullanımının başlamasından itibaren ortalama yaşam

süresi belirgin olarak artmıştır (112-114). Enfeksiyon geçirme ve hastanede yatış sıklığı azalmıştır (115). Hastaların %90'ı G-CSF'ye yanıt vermekte ve Severe Congenital Neutropenia International Registry (1994) tarafından önerilen MNS sınırı olan 1000-1500 $\mu$ /l'ye ulaşmaktadırlar. G-CSF tedavisinin baş ağrısı, kas ağrısı ve kemik ağrısı gibi yan etkilerinin yanında (116), bazı hastalarda G-CSF tedavisi sonrası akut myeloid lösemi (AML) veya displaziye dönüşüm görülmektedir. AKN'nin prelösemik bir sendrom olduğunun açıkça gösterilmesinin ardından (117), G-CSF tedavisinin de 10 yılda lösemi insidansını %21 arttırdığı tespit edilmiştir (118). G-CSF tedavisine yanıtı zayıf olan ve 8 $\mu$ g/kg/gün'den daha yüksek dozlarda G-CSF'ye ihtiyaç duyan hastalarda lösemi risk cevabı %40 daha yüksektir (118). Yüksek doz G-CSF'ye ihtiyaç duyan hastalarda altta yatan myeloid kök hücre defektinin, maligniteye dönüşümü tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (119). Lösemi geliştiren ağır konjenital nötroopenili hastaların %80'inde G-CSF reseptör (G-CSFR) geninde edinsel mutasyonların eşlik ettiği görülmektedir (120).

### **3.1.1 Laboratuvar**

AKN'li hastalarda MNS, doğumda sıklıkla 200/mm<sup>3</sup>'ün altında olup, periferik kanda kompensatuar monositoz ve eozinofili mevcuttur. Hemoglobinin normal veya kronik enfeksiyon anemisine bağlı olarak azalmış olabilirken, trombosit sayısı normal veya artmıştır. Ayrıca yüksek IgG seviyeleri tespit edilebilir. Kemik iliği incelemesinde farklılaşmanın sıklıkla promyelosit veya myelosit evresinde duraksadığı, matür nötrofillerin olmadığı, promyelositlerin morfolojik olarak atipik nükleuslarının olduğu ve sitoplazmalarında vakuolizasyonun olduğu görülür. Promyelositler sayıca hafif artmıştır (121). Ayrıca kemik iliğinde eozinofili dikkat çeken orandadır.

### **3.1.2 Patofizyoloji**

Hastalığın temel nedeni intrinsik kök hücre defekti olup, Kostmann sendromlu hastalarda mononükleer hücrelerin normal bir şekilde G-CSF sentezlediği ve sekrete ettiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmaların bazılarında hasta serumlarında, artmış endojen G-CSF serum düzeylerinin gözlemlendiğini, ayrıca granülositlerin üzerindeki G-CSF ve GM-CSF reseptörlerinin sayısının

ve ligand bağlayıcı afinitesinin normal olduğunu bildirmiştir (122, 123). Takip eden çalışmalarda bazı hastalarda G-CSFR'ü intrasitoplazmik parçasında kesik proteine sebep olan nokta mutasyonları görülmüş olsa da bunun konjenital nötropenin sebepinden daha çok lösemiye ilerleyişle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (124, 125). Son bilgiler konjenital nötropenin multigenetik bir hastalık olduğunu göstermektedir. Konjenital nötropenili hastaların yaklaşık %50-60'ında genetik defekt olarak dominant bir mekanizma ile ELA2 genindeki heterozigot mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (126, 127). ELA2 protein nötrofil elastazı (NE) kodlamaktadır. NE, myelopoezde promyelositer düzeyde üretilmektedir ve primer granullerde saklanmaktadır (128). Bugün ELA2 geninde 40 farklı mutasyon tespit edilmiştir (129). Çok farklı mutasyonların varlığı ve mutasyona uğramış NE proteininin enzimatik özelliklerine beklenen uygun etkisinin olmaması, mutasyona uğramış NE proteinin yapısal değil de fonksiyonel özelliklerinin nötropeniden sorumlu olabileceğini akla getirmiştir. (130, 131). Bu çalışmalarda ELA2 genindeki bir mutasyonun uygunsuz şekilde kıvrımlanmış bir NE protein oluşumuna sebep olduğunu ve bunun da apoptoza sebep olduğu ileri sürülmüştür (132). Konjenital nötropeni ilişkili mürin ELA2 mutasyonların veya komplet ELA2 yokluğunun mürin hematopoezine etkisi olmamasından dolayı hala NE proteinin enzimatik aktivitesinin granülopoezle bağlantısı aydınlatılamamıştır (131).

HS-1 asosiye protein X (HAX1) mitokondrial iç membran stabilizasyonu sağlayan anti-apoptotik üyelerden olan Bcl-2 ailesine benzerlikler gösteren bir proteindir. Klein ve ark. tarafından konjenital nötropeni hastalarının yaklaşık üçte birinde biallelik HAX1 mutasyonları tespit edilmiştir (133). Ancak hala HAX1 defektlerinin prematür nötrofil ölümüne nasıl sebep olduğu aydınlatılamamıştır. Tanıda ELA2 veya HAX 1 mutasyonlu hastalar arasında ANS, enfeksiyon odağı ve kemik iliği morfolojisi açısından farklılık yoktur. Her iki grup da G-CSF'e iyi yanıt vermekte ancak GM-CSF'e yanıt vermemektedir. Welte ve ark. (114) HAX1 defektli hastalarda genotip –fenotip ilişkisini açıklamayı hedeflemişlerdir HAX1 eksikliği görülen hastalarda çocukluk çağında nörolojik semptomların



başlangıcı konjenital nütropeni ile ilişkili bulunmuştur (134-136). Son çalışmalarda HAX1 transkript variant 1'i etkileyen mutasyonlarda sadece konjenital nütropeni görülürken, her iki transkripti birlikte etkileyen mutasyonlarda epilepsi ve nörogelişimsel bozukluklar eşlik etmektedir (137-139). Zeidler ve ark.(140) 2008 yılında yayınladığı bir makalede 114 konjenital nütropenili hastanın %57 si ELA2 mutasyonuna sahipken, % 12'sinde HAX1 mutasyonu mevcuttu. Ancak ülkemizde akraba evliliğinin sık görülmesi nedeniyle konjenital nütropenili vakalarda HAX-1 mutasyonunun daha fazla saptanması olasıdır. Literatürde HAX-1 mutasyonu saptanan çoğu vaka Türkiye ve İran orijinli olup daha fazla p.Trp44X mutasyonu saptanmıştır.

### **3.2 Lökosit Adezyon Defekti (LAD)**

İnflamasyon sahasına lökosit göçü dinamik bir süreçtir. İnflamatuar yanıtta damar endotel hücreleri ile nötrofiller arasındaki ilişki çeşitli adezyon molekülleri ile sağlanır. Bu adezyon moleküllerindeki eksiklikler LAD adı verilen çeşitli klinik sendromlara yol açar.

#### **3.2.1 LAD-1**

Başlıca cilt ve mukozayı tutan, hayatı tehdit eden, tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar görülür. İltihap oluşmaksızın nekrotik lezyonlar gelişir ve yara iyileşmesi gecikmiştir. Yenidoğanlarda, göbek kordonunun düşmesi 30 günü geçmiştir ve sıklıkla omfalit eşlik etmektedir. *S. aureus*, gram-negatif enterik mikroorganizmalar ve fungal infeksiyonlar sık görülürken, viral infeksiyonlarda bir artış yoktur. Tüm hastalarda ağır periodontal hastalık gelişmesi en önemli özelliklerdendir. Periferik kan lökosit sayısı normal değerlerinin 5-20 katı artmıştır. Hastalarda infeksiyöz komplikasyonların klinik ağırlığı, CD18 eksikliğinin derecesine bağlıdır. Ağır ve daha hafif olmak üzere iki fenotip tanımlanmıştır. CD18 düzeyi %1'in altında olanlarda hastalık erken başlar ve ağır seyrederken, CD18 düzeyi %2,5-30 arasında olanlarda orta-hafif klinik semptomlar görülür (141).

Akım sitometrisinde monoklonal antikorlar kullanılarak integrin molekülünde  $\beta 2$  (CD18) subünitinin olmadığı gösterilir. Sekans analizi ile de

kesin genetik tanı (ITGB2:β2 subünit) koyulur. Otozomal resesif kalıtım gösterir.

Orta derecede LAD-I fenotipi gösteren hastalar akut infeksiyonlarda yoğun antibiyotik ve destek tedavilerine genellikle yanıt verirler. Profilaktik antibiyotik tedavisi infeksiyon riskini azaltır. İnfeksiyonlarda granülosit transfüzyonları yararlı olabilir. Ağır fenotip gösteren vakalarda kesin tedavi kemik iliği transplantasyonudur.

### **3.2.2 LAD-2**

Genel bir fukoz metabolizması bozukluğu vardır. Lökosit üzerindeki selektin ligandlarındaki fukosillenme defektinden dolayı, selektinler ligandları (PSGL-1) ile birleşemez ve lökosit adezyon kaskadının tutunma ve yuvarlanma aşamaları gerçekleşemez. Otozomal resesif kalıtım gösterir.

Göbek kordonunun düşmesinde gecikme yoktur. Ağır mental retardasyon, boy kısalığı, gelişme geriliği, karakteristik yüz görünümü, iskelet anomalileri, hipotoni ve Bombay kan grubu fenotipi vardır (142). Yaşamın erken döneminde tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar görülür. Püy oluşumu göstermeyen cilt infeksiyonları olur. Ancak infeksiyonlar hayatı tehdit etmez ve yaş ilerledikçe sıklığı azalır. Bu gruptaki hastaların daha sonraki yaşamlarında periodontit, başlıca infeksiyöz problemleri oluşturmuştur. Rekürren infeksiyon, belirgin lökositoz, Bombay fenotipi kan grubu ve mental retardasyon birlikteliğinde LAD-II düşünülmelidir. Tanıyı doğrulamak için lökositlerde sLeX (CD15) ekspresyonu bakılmalıdır.

### **3.2.3 LAD-3**

Lökosit β2 (CD18) integrinin, GPCR (G protein coupled reseptör) aracılı uyarıda defekt nedeniyle, aktive olamaması sonucunda gelişir. Benzer aktivasyon proçesi, trombositlerin majör integrini olan Gp IIb/IIIa 'nın aktivasyonunda da görülür. Trombin, ADP ve epinefrin ile trombosit GPCR hızla uyarılır ve bu da trombosit integrinini aktive eder (143-144). Son zamanlarda LAD-I'den farklı, lökosit ve trombosit integrinlerinin GPCR aracılı aktivasyonunda defekt sonucu gelişen LAD sendromları tanımlanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda lökosit β1, β2 ve β3 integrinlerin ekspresyonu normal olduğu halde, hücre içinden dışına, sinyal yolu ile

aktivasyonlarında bozukluk saptanmıştır (145, 146). Lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanması normal olduğu halde, LAD-I'deki gibi lökositlerin endotele integrin aracılı adezyonu bozulmuştur. LAD-III'te benzer mekanizma ile trombosit integrini olan  $\beta 3$  integrinin aktivasyonu da bozuk olduğu için, Glanzmann Trombastenisi gibi kanama bozukluğu da vardır (143-145). Tanımlanan hastalarda, rekürren bakteriyel enfeksiyonlar, lökositoz ve kanamaya eğilim görülür (145-147)

### **3.3 Mikobakteriyel Hastalığa Mendelian Yatkınlık (MHMY)**

Mononükleer fagositler özellikle hücre içi mikroorganizmalara karşı antijen sunumu, lenfosit uyarımı ve çoğalımında, sitokin üretiminde önemli elemanlardır. Mikobakteri fagosite edildikten sonra makrofaj IL-12 üreterek T hücrelerini aktive eder ve interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) salınımına neden olurlar. IFN- $\gamma$  ise makofajı aktive ederek TNF- $\alpha$  ve IL-12 üretimini artırır. Bu sitokin ya da reseptörlerindeki defekte bağlı olarak mikobakteriyel hastalıklara yatkınlığın artmasıyla karakterize hastalıklara mikobakteriyel hastalıklara mendelian yatkınlık denilmektedir. Hastalarda erken yaşlarda BCG aşısı sonrası dissemine BCG enfeksiyonu, salmonella ve ağır viral enfeksiyonlar görülmektedir (148, 149).

IL-12/23-IFN- $\gamma$  yolağında defekti olan 220 hastanın genetik analizinde hastalıktan sorumlu mutasyonlar; IL12RB1 (%40), IFNRG1 (%39), IL12p40 (%9), STAT-1 (%5), IFNRG2 (%4), NEMO (%3) tanımlanmıştır (150). Otozomal dominant ve negatif mutasyonlu vakaların yanı sıra son dönemde X'e bağlı resesif MSMD'ye neden olan NEMO ve CYBB gen defekleri de bu gurup altında incelenmiştir (151). Bununla birlikte vakaların yarısında genetik mutasyon henüz tanımlanamamıştır.

#### **3.3.1 Klinik**

Hastalığın farklı klinik tabloları altta yatan değişik genetik etiyolojiye bağlı olarak meydana gelebilir. MSMD'nin tüm genetik alt gruplarında IFN- $\gamma$  aracılı immünite bozuktur. Mikobakteri türlerine karşı etkin immün yanıt oluşumunda IFN- $\gamma$  temel olarak zorunludur. IL-12/23 yolağı da IFN- $\gamma$  salınımını arttırmakta etkilidir. Mikobakteriyel enfeksiyonla gelen tüm hastalarda en sık etken *Mycobacterium avium*'dur. Resesif komplet IFN- $\gamma$

reseptör eksikliklerinde ağır, erken başlangıçlı mikobakteriyel enfeksiyonlar görülür. Parsiyel IFN- $\gamma$  reseptör eksikliklerinde yaşamın daha geç dönemlerinde kazanılmış mikobakteriyel enfeksiyonların yanı sıra bazı vakalarda *nontifoidal Salmonella*, *Histoplazma* ve *Listeria* enfeksiyonları bildirilmiştir (149-152). Klinik fenotip olarak IL12R $\beta$ 1 eksikliği parsiyel IFN- $\gamma$  reseptör eksikliklerine benzer. Farklı olarak vakaların yarısında, *nontifoidal Salmonellosis* ortaya çıkar. Bu hastalar *M. tüberkülozis*'e de yatkın olmakla birlikte BCG veya çevresel mikobakteriyel enfeksiyonlar daha sık gözlenir. *Candida* ile enfeksiyon tabloları gelişen vakalar bildirilmiştir (148-153).

### 3.3.2. Tanı

Çevresel mikobakterilerle enfeksiyonlarda alışılmadık mikobakteri ile enfeksiyon, olağandışı yayılım, özellikle kemikler gibi iç organ etkilenimleri görülmesi, klinik bulgulara işaret eder. Dikkatli histopatolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Hücresel immünite değerlendirilmelidir. BCG veya IFN- $\gamma$ 'ya IL-12 cevabı saptanamaz. Sonuçta tanıyı kesinleştirmek için ilgili gen sekans analizi gerekmektedir. BCG aşısı yerinde enfeksiyon gelişen hastalar MHMY yönünden değerlendirilmelidir.

### 3.3.3 Tedavi

Komplet IFN- $\gamma$  reseptör eksikliği ağır klinik seyirli olup kötü prognozludur. Aktif mikobakteriyel hastalığı olmayanlara erken dönemde kök hücre nakli önerilir. Parsiyel IFN- $\gamma$  reseptör eksikliği olanlarda uygun antimikobakteriyel tedaviler ve subkutan IFN- $\gamma$  desteği ile tedavi sağlanabilir. Bu vakalarda ömür boyu antimikobakteriyel profilaksi gerekebilir. IL-12R $\beta$ 1/IL-12p40 eksikliklerinde uygun antibiyotikler ve IFN- $\gamma$  desteği ile prognoz oldukça iyidir.

### 3.4. Kronik Granülomatöz Hastalık

Kronik granülomatöz hastalık (KGH), nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemindeki defektlere bağlı olarak gelişen, tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ve artmış inflamatuvar yanıtla bağlı granülom oluşumu ile karakterize heterojen, kalıtsal primer bir immün yetmezlik hastalığıdır. Fagositik hücrelerde solunum patlaması ve süperoksit yapımı NADPH oksidaz denilen çoklu protein sisteminde

gerçekleştirilmektedir. Hastalık patogenezinde bu enzim sistemindeki bozukluklar yatmaktadır (154). Fagosit NADPH oksidaz sistemi; gp91phox ve p22phox birleşmesinden oluşmuş heterodimer yapıdaki membran bağımlı sitokrom-b558 ile p67phox, p47phox, p40phox ve Rac 1/2'yi içeren sitozolik komponentlerinden meydana gelmiştir. Nikotinamid adenin dinukleotit fosfat oksidaz enzim kompleksinin bu bileşenlerinin herhangi birisinin eksikliğinde oksidaz aktivitesi engellenir ve KGH oluşumuna neden olur (155).

Membran bağımlı gp91phox proteini kodlayan gen olan CYBB (sitokrom b  $\beta$ -alt unitesi), X'e bağılı kalıtım nedeni ile erkeklerde KGH'ye yol açar ve olguların %65-70'ini erkekler oluşturur. Geri kalan %30'luk kesimde otozomal resesif kalıtıma bağılı olarak kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görülmektedir (156-159). Otozomal resesif form; sitozolde bulunan p47phox'u kodlayan notrofil sitozolik faktor-1 (NCF1) geninde ve p67phox'u kodlayan NCF2 geninde kodlanır iken, membran bağımlı diğeri bir komponent olan p22phox ise CYBA (sitokrom b  $\alpha$ -subunit) geninde kodlanmaktadır (156).

Hastalığın sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde 1:200.000/canlı doğum, İsveç'de 1:450.000/canlı doğum, İsrail Yahudilerinde 1:218.000/canlı doğum iken, İsrail Araplarında 1:111.000/canlı doğum olarak saptanmıştır (154).

### 3.4.1 Klinik

KGH erken çocukluk döneminden erişkinliğe kadar her yaşta görülebilsede tanı genellikle ilk beş yaşta konulmaktadır. Enfeksiyonlar sıklıkla akciğerde, cilt, lenf nodları ve karaciğerdedir. Perianal apse, fissür ve osteomyelit sık görülür, bazı vakalarda gingivitis bildirilmiştir (159, 160). Akciğer enfeksiyonlarında tipik infiltrasyon, hiler lenfadenopati, ampiyem ve akciğer apsesi görülebilir.

*S.aureus* ve *Aspergillus* türleri gibi katalaz üreten mikroorganizmalarla enfeksiyonlar ön planda görülmekle birlikte *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *B. cepacia* kompleksi ve *Nocardia* türleri de enfeksiyona yol açabilmektedir. Avrupa kayıtlarında bu etkenlere ek olarak *Salmonella*, *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) ve *Mycobacterium tuberculosis*, enfeksiyon etkeni olarak görülmektedir (160). Bakteriye enfeksiyonlar

genellikle ateş ve lökositoz şeklinde semptomatik olmakta iken, mantar enfeksiyonları asemptomatik olmakta ve rutin tarama sırasında ya da ilerlemiş dönemde ortaya çıkmaktadır (161, 162). Profilaksi öncesi *stafilokoklara* bağlı akciğer, cilt ve kemik enfeksiyonları görülürken, günümüzde karaciğer, lenf nodu ve cilt enfeksiyonları şeklinde görülmektedir. Süt çocuklarında *S. marcescens*'e bağlı osteomyelit ve yumuşak doku enfeksiyonları görülebilmektedir (159). BCG aşısına bağlı lokal BCGitis ortaya çıkabilir, nadiren disseminasyon görülmektedir (163). TMP-SM profilaksisi uygulanmaya başlandıktan sonra bakteriyel enfeksiyon sıklığı genel olarak azalmıştır. *S. aureus*, *Klebsiella türleri*, *S. marcescens*, *B. cepacia* kompleks ve bazı mantar türlerine bağlı cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları profilaksi öncesine göre azalmış olsa da hala görülebilmektedir. Bakteriyemi nadir olmakla birlikte *B. cepacia*, *S. marcescens* ve *Chromobacterium violaceum*'a bağlı olarak görülebilmektedir. *Granulibacter bethesdensis*, KGH'lı hastalarda nekrotize lenf nodlarından izole edilen gram negatif bir koktur (164).

*Aspergillus* türleri en sık görülen mantar enfeksiyonları şeklinde ortaya çıkmakta, enfeksiyon fungal patojenin inhalasyonu ile başlamakta, pnomoniye yol açarak kaburga ve omurgaya yayılmakta ve beyne metastaz yapabilmektedir. KGH'de mortalitenin en önemli nedeni mantar enfeksiyonlarıdır. *Aspergillus nidulans* özellikle osteomyelit ve yüksek oranda mortaliteye yol açabilmektedir (159). Profilaktik itrakonazol, vorikonazol son dönemlerde posakonazol kullanımı ile mantar enfeksiyon sıklığı ve mortalitede azalma gözlenmiştir. *Penicillium piceum* gibi patojen olmayan mantarlar hastalarda akciğerlerde nodüllere ve osteomyelite yol açabilmektedir (164).

Saman yığını, ölü yaprak gibi ortamların solunması ile *Aspergillus*'a bağlı olarak gelişen yeni tanımlanmış olan "mulch pnomonitis" görülebilmektedir. Bu fenomen; organik maddelerin ve fungusların solunumu ile aniden gelişen nefes darlığı, ateş, radyolojik olarak pulmoner infiltrasyonla karakterize bir hipersensitivite reaksiyonu olup KGH'li olgularda tanı sırasında bile görülebilmektedir (165). KGH'de granülom oluşumuna yatkınlık

artmıştır. Proinflamatuvar mediatörlerdeki artış ya da anti-inflamatuvar mediatorlerdeki azalmaya bağlı olarak inflamatuvar komplikasyonlar ve otoimmün hastalıklar sıklıkla görülmektedir (166). Çok çekirdekli büyük hücrelerden oluşmuş kazeöz olmayan granulomlar özellikle beyin, akciğer, karaciğer, dalak ve gastrointestinal ve genitouriner sistemlerde oluşmaktadır. Visseral bölge tutulduğunda özellikle gastrik çıkış darlığı ve üreteral obstruksiyona yol açabilmektedir. Birçok granulomda patojen tespit edilmemekte fakat steroid tedavisine hızlı bir şekilde, iyi yanıt alınmaktadır. Walther ve ark. (167) olguların %38'inde mesanede granülom, ureteral obstruksiyon ve idrar yolu enfeksiyonu şeklinde genitouriner sistem ile ilgili komplikasyonlar saptamıştır. Başlangıçta. 1 mg/kg/gün dozunda steroid tedavisi ve sonrasında hızlı bir şekilde güneşirü düşük doza geçilmesi ile klinik düzelme sağlanırken enfeksiyon artışı bildirilmemiştir. KGH'li 140 olguluk bir çalışmada. X'e bağılı olanların %43'ünde ve otozomal resesif geçişli olanların %11'inde semptomatik, biyopsi ile ispatlanmış inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gosterilmiştir. İBH, KGH'li olgularda özellikle perirektal alanda gorulmekte ve patolojik olarak Crohn hastalığından ayırt edilmesi zor olmaktadır. İBH bağırsağı lokalize olup, bağırsak dışı bulgulara rastlanmamaktadır. Karın ağrısı en sık semptom olup genellikle beslenme sonrası rahatsızlık, sabah kusmaları eşlik edebilir (168).

X'e bağılı KGH'lilarda %24 oranda korioretinal lezyonlar bildirilmiş olup çoğunlukla asemptomatiktir, bazı vakalarda geniş retinal hasara bağılı körlük ortaya çıkmaktadır (169). Hastalarda büyüme gelişme geriliğı ve kilo alamama oldukça sık rastlanmakta, boy uzaması erken erişkinliğe kadar gecikebilmektedir. Hastalarda sık görülen diğer tablolar; atopik dermatit benzeri hastalık, sistemik ya da derin yerleşimli cilt enfeksiyonları, fasial granülom, diskoid lupus, seboreik dermatit benzeri cilt bulgularıdır (170, 171).

### **3.4.2 Tanı**

Nitroblue tetrazolium redüksiyon testi (NBT), dihidrorodamin-123 (DHR) oksidasyon yöntemi hastaların tanısında kullanılır. Tanısal testler sonucunda immünblot yada moleküler sekans çalışmaları ile doğrulama ve spesifik genotiplendirme yapılmaktadır. Ciddi, tekrarlayan pulmoner veya

hepatik apse, *B. Cepacia*, *Nocardia*, *Aspergillus* gibi spesifik etyolojik patojenlerin saptanması, genitoüriner veya gastrointestinal sistemde granülomatöz lezyonlar ile karşılaşılması durumlarında mutlaka KGH araştırılmalıdır. Hastalığın tipik bir laboratuvar bulgusu olmamasına rağmen tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı hipergamaglobulinemi, kronik hastalık anemisi, özellikle enfeksiyon dönemlerinde artmış CRP ve sedimentasyon sayısı görülebilir (6).

### 3.4.3 Tedavi

TMP-SM ve itrakonazol ile profilaksi ve interferon gama immün stimulan tedavi ile mortalitede belirgin azalma sağlanmıştır. TMP-SM profilaksisi 5 mg/kg/gün, itrakonazol ise 13 yaşından küçüklerde 100 mg/gün, 13 yaşından büyüklerde veya vücut ağırlığı 50 kg'ın üzerinde olanlarda 200 mg/gün dozunda verilmektedir. İtrakonazole dirençli durumlarda vorikonazol yada posakonazol tedavisi verilebilir (172). İnterferon gamma başlıca makrofaj aktive edici faktör olup in vivo ve in vitro olarak reaktif oksijen ara ürünleri üretimini artırdığı ve mikroorganizmaların ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. Belirgin bir toksisite göstermeksizin, enfeksiyon sıklığında ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağlandığı için tedavi protokollerinde yer almaktadır (173). Vücut yüzey alanı 0,5 m<sup>2</sup>'nin üzerindeki çocuklarda 50 mcg/m<sup>2</sup>, 0,5 m<sup>2</sup>'nin altında olanlarda 1,5 mcg/kg dozunda haftada üç gün subkutan olarak uygulanmaktadır. Ateş ve miyalji en sık görülen yan etkilerdir.

KGH'da hayati risk taşıyan enfeksiyonlar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Özellikle mantarlara bağlı ağır enfeksiyonlar asemptomatik veya minimal semptomlarla karşımıza gelebilir. Sedimentasyon ve CRP artışı gizli bir enfeksiyonun başlangıcı konusunda uyarıcıdır. Enfeksiyon etkenini saptamaya yönelik spesifik kültürler alınmalı, gereken direk grafi, ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır.

Enfeksiyonların tedavisinde yatkınlık bulunan mikroorganizmalar göz önüne alınarak (*Burkholderia*, *Serratia*, *Nocardia*) ampirik yüksek doz TMP-SM, florokinolonlar, karbapenemler, vorikonazol önerilmektedir. Stafilokoklar karaciğer apsesi ve lenfadenitlerin en sık etkenidir. Genellikle nekrotizan



lenfadenit tablosu görülür ve fistülize olabilir. Karaciğer apselerinde cerrahi tedavi gerekebilir (165). Granülosit transfüzyonu ağır enfeksiyon tablolarında, özellikle mantar enfeksiyonlarında kullanılabilir. Günümüzde KGH'nın kesin tedavisi kök hücre naklidir. Süperoksit yapımı düşük olan, artmış alkalin fosfataz düzeyi, karaciğer apsesi öyküsü olanlar, portal hipertansiyona bağlı trombositopeni gelişen hastalara erken dönemde nakil önerilmiştir. Bunun yanı sıra belirgin inflamatuvar veya otoimmün hastalık tablosu olan hastalarda kök hücre nakli açısından öncelikli olarak değerlendirilmelidir (174). Tek gen defektine bağlı hastalık olması nedeniyle gen tedavisi ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır.

#### **4. Diğer İyi Tanımlanmış İmmün Yetmezlikler (DİTİY)**

##### **4.1 Hiper IgE Sendromu**

Hiper immunglobulin E sendromu (HİES) kronik atopik dermatit, serum IgE düzeyinde yükseklik, eozinofili ve tekrarlayan ağır enfeksiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Pek çok sistemin tutulumuna yol açan ve oldukça nadir olarak görülen bu hastalıkta immün sistem, dişler, bağ ve iskelet doku etkilenebilmektedir (175). HİES'lu hastaların klinik tabloları arasında tekrarlayan *stafilokok* etkenli deri ve akciğer enfeksiyonları, akciğerlerde pnömotosel oluşumu, ekzema, mantar enfeksiyonları ve eozinofili mevcuttur. Vakaların çoğu karşımıza sporadik olarak ve erken yaşta çıkarken, otozomal dominant veya resesif kalıtıma da rastlanmaktadır (176, 177). Holland ve grubu 2007 yılında yayınlanan geniş bir seride otozomal dominant kalıtlı HİES'lu hastalarda STAT3 gen mutasyonlarına dikkat çekerken aynı zamanda klinik skorlama ile gen mutasyon korelasyonuna işaret etmişlerdir (178). Tablo-7'de HİES sınıflaması verilmektedir. HİES ve DOCK8 eksikliği arasındaki ilişki 2009 yılında bulunmuştur. DOCK8'in eozinofil hemostazı, serum IgE düzeyi, T hücre aktivasyonu ve TH17 farklılaşmasında önemli role sahip olduğu ve eksikliğinde serum IgE yüksekliği ile seyreden ciddi hücresel immün yetmezliğe neden olduğu bildirilmiştir (179).

##### **4.1.1 Tanı**

Grimbacher ve arkadaşlarının oluşturduğu HİES skorlama kriterlerine göre 40 puanın üzerinde tanı olasılığı yüksektir (180).

- Cilt absesi ( abse sayısı >4 ise, 8 puan)
- Parankimal akciğer hastalığı ( pnömatosel varsa 8 puan)
- Karakteristik yüz görünümü ( tipik ise 5 puan)
- Yeni doğan döneminde başlayan dermatit (4 puan)
- Eklemlerde artmış elastikiyet (4 puan)
- Serum IgE >2000/μl (10 puan)
- Total eozinofil sayısı >700/ mm<sup>3</sup> (6 puan)
- 

**Tablo-7:** Hiper IgE sendromu sınıflaması.

HIES tipi	Kalıtım	Klinik Bulgular
Tip 1	Sporadik(>%90) Otozomal Dominant (nadir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İskelet ve bağ doku anomalileri görülür</li> <li>• Karakteristik yüz görünümü, minör travma ile kırıklar, primer dişlerin dökülmemesi, skolyoz, hiperekstansibilite</li> <li>• Pnömatosel oluşumu sık</li> </ul>
Tip 2	Otozomal Resesif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viral enfeksiyonlar sık (Herpes virüs, molloscum contagiosum)</li> <li>• Santral sinir sistemi tutulumu sık</li> <li>• Mikobakteriyel enfeksiyonlar olabilir.</li> <li>• Pnömatosel gözlemez.</li> <li>• İskelet anomalisi yoktur</li> </ul>

**HIES:** Hiperimmunglobulin E sendromu.

#### 4.1.2 Otozomal Dominant Kalıtmı HIES

Ekzema, tekrarlayan cilt apseleri, pnömatoselin görüldüğü pnömoni atakları, mukokütanöz kandidoz, yüksek serum Ig E düzeyleri ve eosinofili ile seyreder (181). En sık görülen enfeksiyon tipleri derin yerleşimli bakteriyel enfeksiyonlar, tekrarlayan deri apseleri, pnömoni, kronik otitis media ve sinüzittir. Kalıcı pnömatosel oluşumu ve bronşiektazi tekrarlayan pnömonilerin bir sekeli olarak karşımıza çıkabilmektedir. Daha az sıklıkta görülen enfeksiyon tipleri ise septik artrit, selülit, osteomyelittir. En sık rastlanan bakteriyel enfeksiyon etkeni *Staph. aureus* olmakla birlikte, *H. influenza*, grup A streptococcus, *E. coli* ve *Pseudomonas* kaynaklı enfeksiyonlarla da karşılaşmaktadır. Bakteriyel pnömoniler üzerine zaman zaman *Aspergillus fumigatus*'un etken olduğu süperenfeksiyonlar eklenebilmektedir. Mantar enfeksiyonları ağız, tırnak ve saçlı deriyide kapsayabilecek şekilde ciltte

görülmektedir. *Candida* etkenli özefajit, menenjit ve pnömoni ise daha az sıklıktadır. *Criptococcosis* ve *histoplasmosis* vakalarında HİES kliniğinde yer almaktadır. Viral enfeksiyonlardan ise herpes virus etkenli mukozal ve cilt enfeksiyonları daha fazla otozomal resesif formda bildirilmiştir. Hastalığın erken tanısı ile profilaktik anti-stafilokok tedavi başlanmasının pnömosel oluşumu ve yaratacağı komplikasyonların önüne geçilebileceği gösterilmektedir (182, 183).

Papüler tarzda ve kaşıntılı olan kronik ekzema sıklıkla likenifikasyonla sonuçlanmaktadır. Cilt döküntülerinin dağılım ve karakteristik özelliği atopik dermatitten farklıdır. Atopik dermatitteki cilt bulguları erken çocukluk döneminde başlamakta ve vücudun daha fazla fleksör yüzeylerini tutmaktadır. Eritematöz zeminde yerleşimli papüler lezyonlardır. HİES'de ise tutulum yüzde ve vücudun ekstansör yüzeylerinde olup lezyonlar keskin sınırlarla ayrılmıştır ve zeminde eritem yoktur (184).

Hastalarda kaba yüz görünümü, geniş burun köprüsü, belirgin bir burun, yanaklar ve çene arasındaki orantısızlık dikkat çeken bulgulardandır (185). Tekrarlayan kemik kırıkları vakaların neredeyse yarısında gözlenmekte olup daha fazla uzun kemiklerde ve kostalardadır. Bu kırıklarına yol açan osteoporozun oluşma nedeni olarak da kemikte resorbsiyonla sonuçlanan artmış monosit/makrofaj ve osteoklast aktivitesi suçlanmaktadır (186). Ksantelezma, göz kapak tümörleri, chalazia, strabismus korneal ülserle sonuçlanan vernal konjoktivit hastalığın göz tutulum bulgularındandır. Skolyoz, süt dişlerinin dökülmemesi sonucunda kalıcı dişlerde maloklüzyon, eklemlerde artmış elastikiyet, osteoporoz, tekrarlayan kemik kırıkları, osteokondritis dissekans ve kraniosinostoz ise diğer eşlik eden klinik bulgular arasında olup daha fazla otozomal dominant kalıtmı formda görülmektedir (187). Malignite açısından en çok lenfoid neoplazmlar ve adenokarsinomlar görülür (188). Tip 1 (otozomal dominant) HİES'li hastaların çoğunda 17q21'de lokalize STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) geninde hipomorfik mutasyon tanımlanmıştır. STAT3, IL-6, 10, 22, 23, 27'yi içeren sitokinlere cevapta önemli rol oynar. Otozomal dominant HİES'de IL-6

ve IL-10 sinyalizasyonu bozukken, IL-12 ve IFN-alfa sinyal iletimi normal bulunmuştur (189).

#### **4.1.3 Otozomal Resesif Kalıtlı HİES**

Tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar (pnömoni, apse), ekzema, yüksek Ig E düzeyi ve eosinofili ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtlı HİES'li hastaları otozomal dominant kalıtım şekli gösterenlerden ayırmakta kullanılabilecek 4 ana husus; aile ağacında otozomal resesif kalıtımı düşündürülen geçiş şekli, bağ doku hastalığı görülmemesi, ağır molluscum contagiosum ve herpes virüs enfeksiyonları gibi farklı enfeksiyon tipleri, merkezi sinir sistemi ile ilgili komplikasyonlarla sık karşılaşılmasıdır (190).

Pnömoni sonrası pnömatosel oluşumu otozomal dominant kalıtlı hastalarda sıklıkla mevcutken, otozomal resesif tipte geçiş gösterenlerde pek gözlenmemiştir. *S.aureus*, *H.influenza*, *P.mirabilis*, *P.aeruginosa* ve *Criptococcus* etkenli tekrarlayan ağır enfeksiyonlar hastaların kliniğinde yer alır. Eosinofili düzeyi otozomal resesif tipte daha yüksektir. Viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığın bu formda daha sık görülmesi nedeniyle T hücre defektinin altta yatabileceği düşünülmektedir. Kronik, tedaviye dirençli *molluscum contagiosum*, *herpes virüs* enfeksiyonları ve sonrasında keratit nadir değildir (191, 192). Otozomal resesif kalıtlı HİES'li hastalarda merkezi sinir sistemi ilgili bulgular hemipleji, yüz felci, anevrizma rüptürü, gri cevherde kistik oluşumlar, *criptococcus* menenjit, serebral emboli şeklindedir (190). Serebral vasküler hasarlanmaya neden olan durumlar arasında eosinofili, otoimmün hastalıklar veya enfeksiyon sayılabilir. Yine bu hastalarda otoimmün hastalıklara daha sık rastlanmaktadır. İskelet sistemi ve diş gelişimi etkilenmez (193).

#### **4.1.4 Hiper IgE Sendromuna Neden Olan Gen Mutasyonları**

1-Tirozin kinaz 2 Defekti (Tyk2 null mutasyonu): Hücre içi mikroorganizmalar ve tekrarlayan viral enfeksiyonlara yatkın, otozomal resesif geçişli Tip 2 HİES'li bir hastada tanımlandı. Tyk 2, Janus kinaz reseptör ailesinin bir üyesi olup, sitoplazmada bulunan sitokin reseptörleriyle ilişkilidir. STAT molekülünün aktivasyon ve fosforilasyonunu sağlar. Tyk 2

eksikliği olan hastanın IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, IFN uyarı testlerinde ciddi defektler gösterildi (194).

2-STAT3 Hipomorfik Mutasyonu: Kromozom 17q21'de lokalizedir. IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  sinyal iletimi bozulmuştur. HİES'li 8 hastanın ailesi tarandığında, hiçbirinde STAT3 mutasyonu saptanmaması de novo mutasyona dikkat çekmiştir. STAT3'ün hücre migrasyonu, apoptozis, nöron, lenfosit, karaciğer, respiratuar epitelium dahil her dokudaki inflamasyonda kritik önemi vardır. (180).

3-DOCK 8 Mutasyonu ( Deducator of cytokinesis 8): Otozomal resesif 27 HİES vakasının 21'inde kromozom 9p24'te lokalize DOCK-8 geninde mutasyon varlığı gösterilmiştir. DOCK-8, T hücre aktivasyonunda önemli bir role sahiptir. Mutasyon saptanan hastalarda T hücre proliferasyon yanıtları düşük bulunmuştur. Atopiye yatkınlık ve ciddi ekzemayla giden OR HİES'li hastalarda TH-17 eksikliği gösterilmiştir (179). Hatta bir çalışmada defektif TH-17 cevabının STAT3 gen defektine göre, HİES'da hastalığın daha sensitif bir belirleyicisi olabileceği ileri sürülmüştür. Klinik form ile moleküler ilişki burada daha iyi açıklanmıştır (195). Ekstrasellüler bakterilere karşı TH-17 ve IL-17 önemlidir. STAT3 ile aktivasyonla özellikle cilt ve bronşial epitelium uyarılır ve IL-22 vasıtasıyla antimikrobial  $\beta$  defensin üretirler. Hastaların kliniği bu yolaktaki defektle ilişkilendirilebilir ve ilerdeki çalışmaların odak noktasını bu konu oluşturmaktadır (180).

#### **4.1.5 Laboratuvar**

Serum Ig G, Ig M, Ig A düzeyleri ve serum total kompleman aktivitesi normaldir. Periferik eosinofili ( $>700/\mu\text{l}$ ) ve serum Ig E yüksekliği hastalığın en sık görülen laboratuvar bulgusudur. Serum Ig E düzeyleri ve total eozinofil sayısı otozomal resesif formda diğerine kıyasla oldukça yüksek olup (17.500 IU/ml) tüm immünglobulinler artmıştır (191). Akut pnömonide balgamda da eosinofili saptanmaktadır. Serum Ig E düzeyi erken çocukluk döneminde 2500 IU/ml veya daha üzerindedir. Çeşitli bakteri ve mantarlara karşı üretilen aşırı Ig E antikorlar varlığı altta yatan immün regülasyon bozukluğunu yansıtmaktadır. Reaksiyonel Ig E yapısındaki bu antikorlar inflamatuvar reaksiyonun gelişmesine neden olmaktadır (196). Hastaların kliniğinde yer

alan soğuk apselerin varlığı nötrofil fonksiyonlarındaki bozukluğa dikkat çekmektedir. Nötrofil sayısı ve respiratuvar burst aktivitesi normalken, hastaların bir bölümünde nötrofil ve monosit kemotaksisinin bozuk olduğu gösterilmiştir (197). Ancak bu bozukluğun nedeninin primer olarak lökositlerden kaynaklanmadığı, hastaların serumlarında bulunan bir faktörün etkili olabileceği bildirilmiştir. *S.aureus*'a spesifik Ig E antikorları mast hücrelerinden histamin salımına yol açmakta, histamin ise nötrofil fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. H2 reseptör antagonistleri ile bu durumun düzeldiği gösterilmiştir. HİES'li hastaların serum ve idrarlarında histamin düzeyi yüksektir. Ayrıca solubl Ig E komplekslerin nötrofil kemotaksisini etkileyen faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Başka bir yayında ise monositlerden salınan kemotaktik inhibitör faktörün nötrofil kemotaksisini bozduğu ileri sürülmüştür. T hücre sayıları normal olan otozomal resesif formlu hastalarda *Candida* ve *Staphylococcus* karşı lenfosit çoğalımında bozukluk T hücrelerinde bir defektin olabileceğini düşündürmektedir (190). Ancak otozomal dominant kalıtmı HİES'li hastardaki immunolojik bozukluğun T ve B hücrelerinden ziyade monosit-makrofaj veya endotel hücre kökenli olabileceği düşünülmektedir (198).

#### **4.1.6 Tedavi**

Hastalığın kesin bir tedavisi yoktur. Cilt lezyonlarının antibiyotik veya antifungal ajanlarla tedavisi, abselerin direnaja cerrahi tedavisi gerekir. *Stafilokoklara* karşı profilaktik antibiyotik kullanımı (TM-SM veya oral sefalosporin) cilt apseleri ve pnömoni ataklarını azaltmaktadır. *S.aureus* etkenli cilt enfeksiyonlarında topikal antibiyotik yanında sistemik antibiyotik tedavisi gerekir (177). Mukokütanöz kandidoz gelişen olgularda oral triazol grubu antifungal tedaviye yanıt oldukça iyidir. Pnömoni atakları genellikle afebril olduğundan hastalar kendilerini iyi hissederler ancak tedaviye yanıtları uzun ve güçtür. Pnömoni sonrası tipik komplikasyonu olan kist gelişimi gözlenebilmekte ve bu kaviterler süperenfeksiyona yol açabilmektedir. Tedavisi çok güç olup genellikle sonrasında bronşiektazi gelişmektedir. Ampiyem tedavisi cerrahidir (121). IFN $\alpha$  ve IFN $\beta$  dirençli virüs enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (182). IVIG tedavisi anti-

idiyotip etki ile Ig E nötralizasyonuna yol açarak Ig E seviyesini düşürür aynı zamanda bu hastalarda kapsüllü mikroorganizmalara antikor yapımı bozuk olduğundan pasif antikor infüzyonu için IVIG tedavisi gereklidir (199). Otozomal dominant formlu 2 HİES'lu hastaya kemik iliği nakli yapılmış ancak vakalardan biri kaybedilirken diğerinde hastalık nüks etmiştir. Otozomal resesif form daha ağır seyrettiğinden bu hastalarda kemik iliği nakli düşünülebilir (200, 201).

## **4.2 Wiskott Aldrich Sendromu**

Wiskott Aldrich sendromu (WAS), tanımlanmış ilk immün yetmezlik sendromudur. İlk kez 1937'de Wiskott tarafından üç erkek kardeşte doğumdan kısa süre sonra ortaya çıkan trombositopeni, kanlı daire, egzema ve tekrarlayan kulak enfeksiyonları ile giden bir sendrom olarak tanımlanmıştır (202). 1954'de Aldrich geniş bir ailede etkilenen erkek vakayı saptamış, X'e bağlı genetik geçişi sendroma eklemiştir. İlerleyen yıllarda klasik bulguları gösteren olguların yanında yalnız trombositopeni ile giden daha hafif klinik bulguları olan bu tablo X'e bağlı trombositopeni (XLT) olarak adlandırılmıştır (203). 1961'de malignite riskinin arttığı gösterilmiştir (204). Mikrotrombositopeni ve trombositlerdeki fonksiyon bozuklukları 1970'de tanımlanmıştır (205).

### **4.2.1 Patogenez**

WAS proteininin bulunduğu hücreler (WASP); CD34+ hematopoetik öncül hücre, trombositler, NK hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerdir (206). WASP'de meydana gelen mutasyonlar sonucu WAS/XLT gelişir. 1994'de ilk olarak WASP geninin X kromozomunun kısa kolundaki gen lokusu Xp11.22-p11.23 olarak gösterilmiştir (207). WASP yapısında bulunan çeşitli fonksiyonel domainlerle, hematopoetik hücrelerde aktin polimerizasyonunun düzenlenmesi, hücre zarında aktin iskelete sinyal iletimi, fagositoz ve apoptozda rol almaktadır (208). Hücre hareketi ve fagositozu sağlamaktadır. WASP geninde birbirine benzer, yaklaşık 500 mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların tipi hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir (209).

#### 4.2.2 Klinik Bulgular

Klasik WAS trombositopeni, egzema ve tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Ancak tüm olguların %30'unu klasik form oluşturmaktadır. WAS,  $10^5-10^6$  canlı doğumda bir görülür. Avrupa toplumunda sıklığı 1:250000'dir. İlk bulgular çoğu hastada genellikle doğumda mevcuttur. Bunlar arasında peteşi, ekimoz, kanlı diyare, intrakranial kanama sayılabilir. Enfeksiyonlar trombositopeni ve kanamaya eğilimi artırır. WAS/XLT 'li olguların % 30'unda yaşamı tehdit eden ağır oral, gastrointestinal ve intrakranial kanamalar görülebilir (210).

Egzema: Klasik WAS'nun önemli bulgularından biridir. Hafif ya da ağır formlar olup, genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkmaktadır. Birçok olguda tedaviye dirençlidir. İleri yaşlara kadar devam edebilir. Egzemadan sorumlu mekanizma olarak, dendritik hücre ve langerhans hücrelerdeki kemotaksis defekti ve çoğunlukla bakteriyel etkenle lokal antijen spesifik T hücrelerin sitokin üretimi hipotezi öne sürülmüştür (211). Yapılan bir çalışmada hastaların %81'inde egzema rapor edilmiştir. Egzemalı bölgelerde sekonder enfeksiyonlar gelişebilir. XLT'li olgularda egzema gözlenmez.

İmmün Yetmezlik: Hücresel ve humoral immün yetmezlikten dolayı, enfeksiyonlar siktir. Özellikle süpüratif orta kulak enfeksiyonları, yaşamın ilk 6 ayı içinde ortaya çıkmaktadır. Tekrarlayan sinopulmoner ve fırsatçı enfeksiyonlar hastalığın klinik bulgularındadır. Suçiçeği enfeksiyonu genellikle sistemik komplikasyonlarla ağır seyreder. Bu nedenle suçiçeği enfeksiyonunun tedavisinde asiklovir, yüksek doz İVİG ve varicella-zoster immunglobulini kullanılır. Tekrarlayan *Herpes simpleks* enfeksiyonları hastaların % 12'sinde, *P.jiroveci* pnömonisi % 9 oranında rapor edilmiştir. Fungal enfeksiyonlar göreceli olarak daha az görülmektedir ve genellikle *candida* enfeksiyonları şeklindedir.

Otoimmün hastalıklar: Hastaların %40'nda görülür. En sık olarak, otoimmün hemolitik anemi (Coombs pozitif), Henoch Schönlein purpurası, inflamatuvar barsak hastalığı, inflamatuvar poliartrit, kronik glomerülonefrit (immün kompleks hastalığı) şeklinde karşımıza çıkar (211).



Malignite: Sullivan ve ark. yaptığı geniş bir çalışmada (204), hastaların % 13'ünde malignite rapor edilmiştir. Çocuklarda genellikle sıklığı az olup, daha fazla adölesan ve genç erişkinlerde görülmektedir. Lenforetiküler kökenli maligniteler, diğer immün yetersizliklerin çoğunda olduğu gibi en sık rastlanılan kanser türüdür.

#### **4.2.3 Laboratuvar**

Trombositopeni ve küçük trombosit hacmi, WAS'nun sabit bulgularından biridir. Yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların % 84'ünde trombositopeni saptanmıştır (212). Trombosit sayısı, genellikle 50 000 /mm<sup>3</sup> veya daha düşük düzeydedir. Ortalama trombosit volümü, genellikle 3.8–5 fl arasındadır (Normal:7-10.5 fl). Kemik iliğinde megakaryosit sayısı normaldir. Mikrotrombositopeni antikora bağlı gelişen trombositopeniden bağımsız olup IVIG ve steroid tedavisine genellikle yanıt vermez. Splenektomi sonrası trombosit sayı ve hacminde artış görülür.

WAS'da immün yetmezliğin derecesi değişkendir. Bu durum T ve B hücre fonksiyonlarının etkilenme oranı ile ilişkilidir. Süt çocukluğu döneminde, dolaşan lenfosit sayısı genellikle normaldir. Lenfopeni, yaşamın 6. yılından sonra siktir ve T hücre azalmasına bağlıdır (206, 213). Hastaların %50'sinden fazlasında, difteri, tetanoz toksoid aşılara ve Hib aşısına karşı antikor yanıtının bozuk olduğu gösterilmiştir. Canlı virüs aşılara karşı antikor yanıtları genellikle normaldir. Özellikle polisakkarit antijenlere karşı antikor yanıtı belirgin olarak bozulmuştur. Anormal T hücre fonksiyonu, mitojenlere azalmış lenfosit yanıtı ile birlikte. Hastaların % 90'ında, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarını gösteren deri testleri (Candida, PPD) anormaldir. Dolaşan nötrofil sayısı, dokulara nötrofil göçü ve nötrofillerin fagositoz ve bakterisidal aktivitesi genellikle normaldir. İn vitro olarak nötrofil ve monosit kemotaksisinin yetersiz olduğu gösterilmiştir (213).

#### **4.2.4 Tanı**

Konjenital veya erken başlangıçlı mikrotrombositopeninin görüldüğü her erkek olguda WAS tanısı düşünülmelidir. X'e bağlı geçiş gösteren bu hastalıkta aile öyküsünün varlığı tanıyı kolaylaştırır. Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetersizlik Topluluğu (ESID) ve Amerikan İmmün yetersizlik

grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır (24). Bu kriterler Tablo-8'de verilmiştir.

**Tablo-8:** Wiskott Aldrich sendromunda tanı kriterleri (ESID+PAGID) (24).

<b>Kesin</b>	Konjenital trombositopeni ( trombosit sayısı < 70000/ mm <sup>3</sup> ) ve küçük trombositleri olan erkek olguda aşağıdakilerden en az birinin olması
	WASP <sup>1</sup> mutasyonu Lenfositlerde Northern Blot'la WASP mRNA yokluğunun gösterilmesi Lenfositlerde WASP ekspresyonunun olmaması Maternal kuzen, yeğen veya dayıda mikrotrombositopeni varlığı
<b>Kuvvetle mümkün</b>	Konjenital trombositopeni (trombosit sayısı < 70000/ mm <sup>3</sup> ) ve küçük trombositleri olan erkek olguda aşağıdakilerden en az birinin olması
	Egzema Anormal polisakkarit antikor yanıtı Tekrarlayan bakteriyel/ viral enfeksiyonlar Otoimmün hastalıklar Lenfoma, lösemi veya beyin tümörü
<b>Mümkün</b>	Mikrotrombositopenisi olan veya trombositopeni nedeniyle splenektomi yapılmış erkek olguda aşağıdakilerden en az biri
	Egzema Anormal polisakkarit antikor yanıtı Tekrarlayan bakteriyel/ viral enfeksiyonlar Otoimmün hastalıklar Lenfoma, lösemi veya beyin tümörü

<sup>1</sup>**WASP:** Wiskott aldrich sendrom proteini.

Prenatal tanı, mutasyonların bilindiği ailelerde koryonik villüs örnekleme veya amniosentezle; mutasyonların bilinmediği olgularda ise maternal ve fetal kan örneklerinde sekans analizi ile mümkündür.

#### 4.2.5 Tedavi

Klasik WAS olgularında prognoz kötüdür. 1960'lı yıllarda WAS'lı hastalarda beklenen yaşam süresi 3 yıl altında iken 1994'de bu hastalardaki ortalama yaşam süresi 11 yıla kadar yükselmiştir. Mortalite sebepleri

arasında enfeksiyonlar (%44), kanama (%23), malignensi (%26) yer almaktadır.

Olguların çoğunda Ig düzeyleri nispeten normal olmasına karşın, defektif spesifik antikor yanıtı nedeniyle profilaktik intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanılmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde profilaktik antibiyotiklerin kullanımı yararlı olabilir. Kontrol altına alınamayan kanamalarda trombosit transfüzyonları verilebilir. Yüksek doz IVIG ve steroidler kanamayı kontrol altına almada etkin bulunmamıştır (209). Splenektomi, kök hücre transplantasyonu şansı olmayan ve kanamanın kontrol altına alınamadığı olgularda düşünülebilir (214). Egzemanın tedavisinde topikal steroidler ve nonsteroid anti-inflamatuar ajanlardan yararlanılabilir.

WAS olgularında küratif tedavi yöntemleri hematopoietik kök hücre veya gen naklidir (215). WAS'ta gen tedavisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir. WAS'lu hastaların T hücrelerine WASP genini içeren retroviral vektör ile WASP geni aktarılmış, bu şekilde oluşan transforme T hücrelerinde, WASP geni ekspresyonunun normal bireylerdeki gibi olduğu görülmüştür. Buna ek olarak; transforme T hücrelerinin fonksiyonel olarak normal olduğu gösterilmiştir. İn vivo yapılan çalışmalarda, retroviral vektörler aracılığıyla hematopoetik öncül hücre nakli ile WAS'da görülen hücre sinyalizasyonunda ve hücre fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığı gözlemlendi. Gamaretroviral vektörle karşılaştırıldığında lentiviral vektörlerin genotoksik potansiyelinin daha az olduğu gösterildi. Bunun üzerine minimal WAS promoter içeren self-inaktif lentiviral gen transfer yaklaşımı geliştirildi. Yapılan çalışmalarla bu yaklaşımla WASP ekspresyonu başarıyla düzeltildiği gösterildi (216).

#### **4.3 DiGeorge Sendromu (22q11 Delesyon Sendromu)**

DiGeorge Sendromu (DGS), timus ve paratiroid bezinin konjenital yokluk sendromu olarak 1959'da bildirilmiştir. Angleo DiGeorge (217) 1965 yılında immünitede timusun önemli bir rolü olduğunu göstererek, hipoparatiroidizm, timik hipoplazi ve tekrarlayan enfeksiyon geçiren olgularını bildirmiş, böylece timik aplazi ve konjenital hipoparatiroidizm birlikteliği DGS

olarak adlandırılmıştır. La Chapelle (218) 1981'de bir ailenin dört etkilenen bireyinde 22. kromozom delesyonunu göstererek bu sendromun genetik orijini için ilk ipuçlarını sağlamıştır. DGS ile benzer fenotipik özellikler gösteren velokardiyofasial sendrom, konotrunkal anomali yüz sendromu, shprintzer goldberg sendromlarında da aynı delesyonun görülmesi aynı hastalığın farklı fenotipleri olduğunu göstermiş ve bu hastalık 22q11 delesyon sendromu olarak adlandırılmıştır.

#### **4.3.1 Embriyoloji**

Timus ve paratiroid bezi intrauterin dönemin 6-8. haftasında 3. ve 4. faringeal arkdan epitelyal invaginasyon ile gelişir. Dudak filtrumu, kulak tüberkülü ve aortik ark diferansiyasyonu da aynı dönemde olmaktadır. Timus aplazisi veya hipoplazisi gestasyonun 12. haftasında normal embriyolojik gelişimindeki bir duraklama sonucu ortaya çıkmaktadır. Embriyolojik olay 3. ve 4. brakial ark dışında, 4. 5. ve 6. brakial arklarında etkileyebilir. Böylece etkilenen alanlar genişlemekte ve buna bağlı olarak değişik klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Embriyolojik defektin etiyojisi açık değildir ve kliniği heterojendir (219). İki çalışmada TBX1 genindeki mutasyonların aortik ark anomalilerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. TBX1 geni T-box transkripsiyon ailesinin bir grubudur. DGS' li hastalarda fenotip belirleyicisi olup aynı zamanda faringeal arkın gelişiminden de sorumludur. TBX1 geni transkriptik faktörlerinin kardiyovasküler sistemde yapısal anomalilere neden olduğu gösterilmiştir (220, 221).

#### **4.3.2 Genetik**

DGS'li çoğu vakada genetik geçiş sporadiktir ancak otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtım da bildirilmiştir. Kromozom 22q11 delesyonu hastaların %90'ından fazlasında, 10p13 delesyonu ise olguların %10'undan daha azında saptanmaktadır. Tanıda oldukça sensitif bir metod olan Floresans In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemiyle submikroskopik delesyonlar gösterilmektedir.

İnsidans: 22. kromozomun delesyonu, en yaygın kromozomal delesyon olup 3000-4000 canlı doğumda bir görülür. Kardiyak, kraniyofasiyal ve gelişimsel anomalilerin önemli bir sebebidir.

### 4.3.3 İmmünite

Bu hastalarda timus aplaziktir. Ancak bazı vakalarda anormal lokalizasyonlu timus saptanabilir. Yeterli T hücre fonksiyonunu sağlamak için bir gramdan daha büyük boyutta timusa ihtiyaç vardır. Timusdaki bu patoloji T hücre immünitesinde bozukluğa yol açmaktadır. Olguların çoğunda T hücre sayısında azalmaya veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak sık tekrarlayan infeksiyonlar görülmektedir.

Anormal lokalizasyonlu veya küçük hacimli bir timus varlığında, T hücre sayısı düşük ancak fonksiyonu normal olan grupta hastalık Parsiyel DGS olarak adlandırılır. Böyle olgularda timus zamanla büyüyebilmekte ve normal T hücre immünitesi kazanılmaktadır. Komplet DGS'de ise total timik ve paratiroid bez aplazisi görülmektedir. Hastalar ciddi hipokalsemi ve immün yetmezlikten dolayı kötü bir prognoza sahiptirler. Komplet DGS'li hastalar tüm vakaların % 10'unu oluşturur. Komplet DGS'li hastalarda mutlak T hücre sayısı ve T hücrelerinin çoğalma kapasitesinin de azaldığı gösterilmiştir. Markert ve arkadaşlarının (222) yaptığı bir çalışmada komplet DGS'li 8 hastada, mitojenlere ve IL-2'ye proliferatif yanıtın olmadığı görülmüştür. Parsiyel DGS'li olgularda mitojenlere karşı T hücrenin çoğalma kapasiteleri zamanla artabilmektedir. Mitojen ve antijenlere iyi yanıt veren hastalarda, düşük T hücre sayılarının yaşam kalitesini etkilemediği bildirilmiştir. Profilaktik ilaçların gerekliliği, canlı aşıların uygulanması ve diğer önlemlerin alınma kararı T hücre sayılarına değil, T hücre çoğalma kapasitesine bakılarak verilir.

### 4.3.4 Klinik

DGS kliniği oldukça değişkendir. Konjenital kalp ve büyük damar anomalileri, palatal yetersizlik ve hipokalsemi hastalığın klasik triadıdır. Ayrıca trakeomalazi, bronkomalazi, tiroid agenezisi, özefagus atrezisi, gastroözefagial reflü, gelişme geriliği, respiratuar yetmezlik, yarı damak ve dudak, kısa filtrum ve koanal atrezi gibi üst hava yolu ve yüz anomalileri; kas-iskelet, gastrointestinal, ürogenital sistem gelişimsel anomalileri, koloboma, duyma kaybı, büyüme geriliği gibi bulgular da görülebilir (219). Birçok olguda değişen derecelerde mental retardasyon mevcuttur. Mental retardasyonun

sebebi hipokalsemik konvülziyonlara eşlik eden ağır hipoksi olabilir. Düşünce ve davranış bozuklukları gelişebilir (223). Konuşma bozukluğu, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, epilepsi gibi nörolojik bulgular olabilir (224). DGS'de otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır. Okul çağı çocuklarda alerji ve otoimmün hastalıklar problem olabilir (225).

DGS'li hastaların perinatal peryotta ilk başvuru şikayeti hipoparatiroidizme bağlı konvülziyondur. Enfeksiyonlar ise daha sonraki başvuru şikayetlerindedir. Hastalarda enfeksiyonlar genellikle doğumdan sonraki birkaç ay içinde görülmektedir. Bunlar virüs, bakteri, mantar ya da protozoa kaynaklı, tekrarlayıcı, kronik enfeksiyonlardır. DGS'li 64 hastanın enfeksiyon riski ve laboratuvar bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, 31 hastada enfeksiyon problemi olmadığı bildirilmiştir. 12 hastada tekrarlayan mantar ve virüs enfeksiyonları saptanmıştır. Bu hastalardaki düşük CD4 ve CD8 düzeyleri ve mitojenlere azalmış yanıtın enfeksiyon riski için belirteç olduğu gösterilmiştir (226).

#### **4.3.5 Tanı**

Dismorfik yüz, konotrunkal kalp defekti ve neonatal tetani gibi major klinik bulguların varlığında DGS'den şüphelenmek gerekir. Tobias ve arkadaşları (227) Fallot tetralojisi, interrupted aortik ark, trunkus arteriosus gibi konotrunkal kardiyak anomalisi olan hastalarda 22q11 delesyonunun araştırılması gerekliliğini vurgulamıştır. Özellikle hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi DGS tanısı için oldukça yol gösterici bulgudur. DGS' de hipokalsemi genellikle hayatın ilk iki haftasında görülmekle birlikte daha geç başvuran hastalarda bulunmaktadır. Perinatal hipokalsemi, neonatal hipoparatiroidizmin diğer bir sebebi olan ve nadir görülen ailesel bir bozukluk olup genellikle geçici bir fenomendir. Tanı kriterleri Tablo-9'da özetlenmiştir.

**Tablo-9:** DiGeorge sendromunun tanı kriterleri (ESID+PAGID) (24).

<b>Kesin</b>	<b>CD3+ T hücre sayısı &lt;500/mm<sup>3</sup> olan olgularda aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Konoturunkal kardiyak defekt</li><li>• 3 haftadan uzun süren ve tedavi gerektiren hipokalsemi</li><li>• 22q11'de delesyonun saptanması</li></ul>
<b>Kuvvetle mümkün</b>	<b>CD3+ T hücre sayısı &lt;1500/mm<sup>3</sup> ve 22q11'de delesyonun saptanması</b>
<b>Mümkün</b>	<b>CD3+ T hücre sayısı &lt;1500/mm<sup>3</sup> olan olgularda aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiyak defekt</li><li>• 3 haftadan uzun süren ve tedavi gerektiren hipokalsemi</li><li>• Dismorfik yüz görünümü ve damak anomalileri</li></ul>

Spesifik Testler: Kalıtsal hastalık, ciddi komplikasyonlara neden olabilmesi ve zihinsel gelişimin etkilenebilmesi nedeniyle 22. kromozom delesyonunun erken tanısı önemlidir. Göğüs radyografilerinde timus gölgesinin yokluğu timik yetmezliğin bir göstergesi olarak değerlendirilebilmekle birlikte, strese bağlı involüsyondan dolayı timusun küçülmesi bu bulgunun değerini azaltmaktadır. Hipoparatiroidizm tanısı, düşük kalsiyum, yüksek fosfor ve düşük parathormon düzeylerinin tespiti ile konulur. TELE, EKG, EKO ve anjiyografi gibi standart tanı yöntemleri ile kardiyak patolojiler değerlendirilmektedir. Klinik şüphenin ardından 22. kromozom delesyonunun tespiti FISH yöntemi ile yapılır. Kültüre edilmiş amniyositler ve koryon villus örneklerinde FISH yöntemi uygulanabilir. FISH eski tekniklerden daha kolay, hızlı ve güvenilirdir. DGS tanısında oldukça sensitif bir test olup genetik danışma amacı ile de kullanılmaktadır.

#### **4.3.6 Tedavi**

Ağır bir immün yetmezliği olmayan Parsiyel DGS'li olguların çoğu herhangi bir tedavi gereksinimi duymazlar. Kombine T ve B hücre yetmezlikli hastalar için genel profilaktik tedavi prensipleri uygulanır. DGS tanısı ile birlikte TMP-SM profilaksisinin verilmesi gereklidir. Böylece bu hastalarda *P.jirovecii* pnömonisi gelişme riski azalır. Ayrıca canlı virüs aşısı yapılmamalıdır. Timusu olmayan komplet DGS'li hastalarda ışınlanmamış

kan verilmesi fatal sonuçlanabilir. Transfüzyon için ışınlanmış, CMV-negatif kan ürünleri kullanılmalıdır. Ayrıca bu olgulara IVIG desteği de gerekebilir. Timus veya kemik iliği nakli son zamanlarda gündemde olan tedavi yöntemleridir (228). Kalsiyum ve vitamin D hipoparatiroidizmin tedavisinde kullanılır. Diyetteki fosforun azaltılması ideal kalsiyum düzeyinin sağlanması için gerekli olabilir. Kardiyak anomalili çocuklarda major kardiyak cerrahi gerekebilir. Eşlik edebilecek damak anomalilerinin cerrahisi, beslenmenin düzenlenmesi, erken dönemde özel eğitim verilmesi yaşam kalitesini arttırmaktadır.

#### **4.4 Diskeratozis Konjenita**

Klinik ve genetik heterojenite gösteren, ciltte hiperpigmentasyon, mukozal lökoplaki ve tırnak distrofisi triadıyla giden, erken yaşlanma ve kansere yatkınlık gözlenen aynı zamanda Zinsser-Engman Cole sendromu olarak da bilinen kalıtsal bir hastalıktır. İlk olarak 1956'da Zinsser tarafından tanımlanmıştır. X'e bağlı resesif form sadece erkeklerde gözlenir (229, 230). Günümüze dek hastalıktan sorumlu 2 gen tanımlanmıştır. Bunlar DKC1 ve TERC gen mutasyonlarıdır (231). Vakaların % 75'i erkektir. Hastalık erken yaşlarda başlayabilirse de tanı koydurucu fizik muayene bulgular erişkin yaşta ortaya çıkabilir. Otozomal resesif form vakalarda genitoüriner, gastrointestinal, oftalmik, diş, nöromotor sistem, iskelet yapı ve pulmoner anomaliler de tanımlanmıştır (232). Diskeratozis Konjenitalı (DK) vakalarda ağız içinde beyaz plaklar, gövde ve yüzde dantela tarzında pigmentasyon, el ve ayak tırnaklarında şekil bozukluğu gözlenir. Cilt bulguları hastaların % 90'ında mevcuttur. Hipo-hiperpigmente maküler ve yama tarzında retiküler lezyonlar güneşe açık alanlarda belirgindir. Atrofik ve telenjektazik değişiklikler yaygındır. Tırnak anomalileri de % 90'dan fazla hastada görülür (233). Hastaların % 80'inde sıklıkla yanak, dil, orofarenkste bulunan mukozal lökoplaki saptanmıştır. Diğer mukozal alanların tutulumuna bağlı epifora, disfaji, fimozis, dizüri gibi semptomlar da ortaya çıkabilir.

Hastaların yarısında kemik iliği yetmezliği gelişir. DK'li hastalarda mortalitenin %70 sebebi kemik iliği yetmezliğidir (234). Kanama, CMV'ye bağlı pnömoni ve *candidial* enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda cilt



bulgularından önce kemik iliği yetmezliği geliştiğinden, idyopatik aplastik anemi tanısı alabilirler. Hastaların % 80'inde, 20 yaşından önce pansitopeni başlar. Özellikle ağızda olmak üzere üretra, özefagus, nazofarenks, vajen, rektum, gibi organlarda skuamöz kanser gelişme sıklığı artmıştır. DK başlangıç yaşı 6-7. yaşlar, kanser gelişimi 3. dekatta bildirilmiştir (235, 236).

DK, moleküler temelde telomeraz bozukluğu ile ortaya çıkan, aplastik anemi, myelodisplazi, Hoyeraal–Hreidarsson sendromu gibi hastalıklarla karışabilmesinin yanında, erken yaşlanma ve kansere yatkınlıkla ilişkili bir hastalık tablosudur. Tanımlanan vakalarda aile taraması ve aile planlaması, prenatal tanı uygulamaları önem kazanmaktadır.

#### **4.5 DNA Tamir Bozuklukları**

##### **4.5.1 Ataksi Telenjektazi**

Ataksi telenjektazi (AT) ilerleyici serebellar ataksi, okülokutanöz telenjektaziler, hümorale ve hücresele immün yetmezliğe bağılı tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, iyonize radyasyona aşırı duyarlılık ve kanser gelişimine yatkınlıkla karakterize nadir görülen, otozomal resesif geçiş gösteren çoklu sistemde etkilenime neden olan bir hastalıktır. İlk olarak Syllaba ve Henner tarafından tanımlanmıştır (237). Ataksi telenjektazi mutated (ATM) protein kinazı kodlayan AT geni, 11. kromozomun uzun kolunda, 1995 yılında klonlanmıştır (238). Tüm dünyada ve ırklarda, kız erkek eşit oranda, 3/1000000 sıklıkta gözlenir.

##### **4.5.1.1 Klinik**

Sendromun ilk bulgusu serebellar ataksidir. Başın veya gövdenin ayakta veya otururken sabit duramaması, ataksinin erken bulgusudur. Ataksi ilerleyici olup, konuşma da giderek yavaşlar ve bozular. Okul çağına gelenlerde derin tendon refleksi azalır hatta kaybolur. Hastaların % 91'inde koreatetoz gözlenir. Nörolojik bulgu ve semptomlar purkinje hücrelerinin kademeli olarak kaybı, parankimatöz serebellar hasar oluşumu ile ilişkilendirilir. Mental gerilik gözlenmez.

AT'li hastalarda çiğneme ve yutma problemleri, nazofarengeal sekresyonların aspirasyonu, azalmış öksürük refleksi gibi nedenlerle sinopulmoner enfeksiyonlar artmıştır. AT'li hastalarda orofarengeal disfaji ve

aspirasyonun sık olduğu bulunmuştur (239). AT'lilerin %70'inde tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı akciğer parankim hasarı gelişir. Bu durum etkin olmayan öksürük refleksi ve havayolu temizlenmesi, orofarengeal disfaji, tekrarlayan aspirasyonlara bağlanabilir. İmmün yetmezlik olmasa bile bu nedenlerden dolayı intertisyel akciğer hastalığı görülebilir (240). Hastalardaki diğer klinik bulgular; saçlarda diffüz grileşme, yüz cildinde atrofi, yaşlanmış yüz görünümü, parsiyel albinizm, vitiligo, hipo-hiperpigmente renk değişimleri, seboreik dermatittir. Telenjiectaziler 2-8 yaş civarında ortaya çıkar. Simetrik ve ilerleyici tarzda skleralarda, burun sırtı, kulaklar, damakta, el-ayak sırtı gibi alanlarda görülebilir. Mesane gibi mukozal alanları da etkileyebilir. AT'li hastaların göz bulguları yaşla birlikte belirginleşir. Hastalarda istemli göz hareketlerine başlamadaki güçlük, okulomotor apraksi olarak adlandırılmaktadır. Konjoktival telenjiectazi, şaşılık, konverjans yetersizliği, yatay eksen de baş hareketlerine uyumsuzluk gibi problemlerle karşılaşılabılır (241).

Tanı; klinik ve laboratuvar bulguların değerlendirilmesiyle konur (24). AT'de laboratuvar bulguları tablo-10'da, tanı kriterleri Tablo-11'de verilmiştir.

**Tablo-10:** Ataksi telenjiectazide görülen laboratuvar bulguları.

AFP düzeyinde artış
IgA, IgE, IgG2 ve IgG4 düşüklüğü
Azalmış antikor yapımı
T hücre sayı ve fonksiyonlarında azalma
t(7:14), t(7:7), inv 7 ve inv 14, telomer kısalması gibi kromozomal değişiklikler
İyonize radyasyona, artmış kromozomal duyarlılık
ATM geninde mutasyon saptanması
Hücre içindeki ATM düzeyinin negatif veya azalmış bulunması
Radyorezistan DNA sentezi

**AFP:** Alfa fetoprotein, **Ig:** immünglobulin, **ATM:** ataksi telenjiectazi mutated, **DNA:** deoksiribonükleik asit.

**Tablo-11:** Ataksi telenjiektazi tanı kriterleri (ESID+PAGID) (24).

Kesin	<b>Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış ve ilerleyici serebellar ataksi ile seyreden kız veya erkek hastada ATM geninin her iki allelinde mutasyonun gösterilmesi</b>
Kuvvetle mümkün	<b>İlerleyici serebellar ataksisi olan hastada, aşağıdaki 4 bulgudan en az üçünün varlığı</b>
	1-Skleralar veya yüzde telenjiektaziler 2-IgA düzeyi yaşa göre < 2 SD 3- Alfa fetoprotein düzeyi yaşa göre > 2 SD 4-Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış.
Mümkün	<b>İlerleyici serebellar ataksisi olan hastada, aşağıdaki 4 bulgudan en az birinin varlığı</b>
	1-Skleralar veya yüzde telenjiektaziler 2-IgA düzeyi yaşa göre < 2 SD 3- Alfa fetoprotein düzeyi yaşa göre > 2 SD 4-Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış.

Hastalarda tipik olarak serum IgA, IgG2 düzeyinde düşüklük, polisakkarit antikor yanıtında bozukluk ve lenfopeni; özellikle de CD4 T hücrelerinde düşüklük bildirilmiştir (242, 243). Sinopulmoner enfeksiyonların yanında siğil gibi viral etkenlerin neden olduğu problemler görülmekle birlikte, T hücre fonksiyonu bir miktar korunduğundan fırsatçı enfeksiyonlar nadirdir (244). Hastaların %1'inde IgM yüksekliği bildirilmiştir. Japonya'da yapılmış bir çalışmada, AT'li hastalarda malignensi gelişimi, tedaviye bağlı toksisite ve enfeksiyonlar gözden geçirilmiş, hematolojik-immünolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Toplam 26 hastanın %22'sinde malignensi, 2 hastada kemoterapiye bağlı kardiyak toksisite, 2 hastada cerrahi müdahale gerektirecek hemorajik sistit, 5 hastada IgM yüksekliği bildirilmiştir. Ortalama yaşam süresi 26 yıl, tekerlekli iskemleye bağımlı hale gelme yaşı ortalama 8 yaş olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak fenotipik benzerlik ve farklılıkların sadece ATM mutasyon tipi veya hasta yaşıyla değil, çeşitli çevresel faktörler, enfeksiyonlar, düzenleyici genlerle etkileştiği ileri sürülmüştür (245). Pulmoner hastalıktan sonra en sık ölüm nedeni kanserdir. En sık lösemi,

lenfoma görülür. Ataksik çocuklarda B hücreli malignensi tanısında rutin AFP ölçümü AT erken tanısını ve kemoterapi dozlarının düzenlenmesini sağlayabilir. Bu durum, lösemi gelişen AT'li hastalar için de geçerlidir. Swift ve ark. (246) tarafından 45 yaşından önce kanser nedeniyle ölenlerin %5'inin AT taşıyıcısı olduğu ileri sürülmüştür. AT tanısı konmadan önce kanser gelişen vakalar da vardır. Hiper IgM tanısıyla takip edilen, Wilms tümörü gelişmesi nedeniyle tedavi başlanan ve radyoterapi tedavisi sonrası kaybedilen, postmortem AT tanısı alan bir vaka sunumunda nörolojik problemleri olan 5 yaş altındaki kanser gelişen çocuklarda AT'nin düşünülmesi önerilmiştir (247).

AT'li hastalarda ATM geninde biallelik mutasyonlar görülür. Genin en önemli görevi DNA hasarını tanımak ve tamir etmektir. Tüm hücrelerin çekirdek ve sitoplazmalarında ATM geni gösterilmiştir. Hücre döngüsünün kontrol noktaları ile etkileşerek, fosforilasyon aktivasyonu, apoptozis ve DNA çift sarmal yapısındaki kırıkları tamir eder (248). Bir çalışmada 80 AT'li hastanın ATM gen fonksiyonu ve immünolojik durumları ile ilişkisi incelenmiş olup, hastalardaki en yaygın immün yetmezliğin IgA eksikliği ve lenfopeni olduğu bildirilmiştir. Bulgulara göre %5'lik ATM aktivitesinin normal immünolojik gelişim için yeterliği olabileceği ileri sürülmüştür (249).

#### **4.5.1.2 Tedavi**

Kesin tedavisi yoktur. Enfeksiyon sıklığını azaltmak için profilaktik antibiyotik ve IVIG etkili olabilir.

#### **4.5.2 Nijmegen Brekage Sendromu (NBS)**

Mikrosefali, radyosensitivite, immün yetmezlik, özellikle B hücreli lenfoma olmak üzere kanser gelişme riskinin arttığı genetik bir hastalıktır (250). Otozomal resesif geçiş gözlenir. İlk olarak 1981 yılında Almanya'dan bir hastada bildirilmekle birlikte, Çek ve Polonyalılarda sık gözlenmektedir (251). Ataksi gözlenmemesi ve AFP düzeylerinin normal olması, ağır mikrosefali ile AT'den ayrılır. 1997'den bu yana 70 hasta tanımlanmıştır. Beyin, cilt, gonadlar gibi farklı organları ve kan bileşenlerini etkiler.

DNA yapım ve tamirinde görevli Nibrin (p95) proteinini kodlayan, 8q21 kromozom bölgesinde lokalize NBS-1 geninde defekt tanımlanmıştır.

Hastaların çoğunda homozigot 5p delesyonu saptanmıştır (252). Nbs1 proteini, Mre11/Rad50 ile kompleks yaparak DNA tamirine katılır. ATM'nin aktivasyonu için MRN kompleksi (Mre11/Rad50/NBS1) gereklidir. AT benzeri hastalık ve NBS'daki farklı nörolojik tabloların beyin hücrelerindeki apoptozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (253).

Hastalığın karakteristik özellikleri, mikrosefali, alın ve yüz geride, uzun burun ve filtrumla tipik yüz görünümü, epikantal kıvrım, büyük kulaklar, seyrek saçlar, büyüme geriliği, sindaktili ve klinodaktilidir. Yüz görünümü 'kuş yüzü' olarak adlandırılmaktadır. Yüzde belirgin çiller, vitiligo, sütlü kahverengi maküller, fundusta pigment birikimi ve ciltte telenjektazilerdir (254). T ve B hücre bozukluğu bir aradadır. Solunum yolu enfeksiyonları, ishal, üriner sistem enfeksiyonları sıktır. Oportunistik enfeksiyonlardan çok toplumdan kazanılmış bakteriyel enfeksiyonlar gözlenir. Vakaların az bir kısmında otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, sarkoidoz bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %90'ında disgamaglobulinemi, %35'inde malignite görülür. T hücre fonksiyonları tüm hastalarda bozuktur. AT'de olduğu gibi immünglobulin ve T hücre reseptör genlerinin bulunduğu 7. ve 14. kromozomları içeren translokasyonlar sıklıkla saptanır (255). NBS olgularında kanser gelişim riski artmıştır. B hücreli lenfoma sıklıkla gelişmekle birlikte solid tümörler de bildirilmiştir (256).

Spesifik bir tedavisi yoktur. IVIG ve profilaktik antibiyotikler verilmeli, canlı aşılardan kaçınılmalı ve X ışınından uzak tutulmalıdırlar. Kanser gelişim riski yüksek olduğundan yakın takibi ve kemoterapötik ilaçların doz ayarlaması yapılarak verilmesi gerekmektedir.

#### **4.6 Schimke İmmünoosseöz Displazi**

Hastalık ilk olarak 1972'de Schimke ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (257). Schimke immünoosseöz displazi (SIOD) spondiloepifizyal displazi, fırsatçı enfeksiyonlara yol açan T hücre defekti, böbrekte fokal glomeruloskleroz, progresif nefropati ve böbrek yetmezliği, hiperpigmente maküller, ince saç ve dismorfik yüz görünümüyle karakterize otozomal resesif, multisistemik bir hastalıktır (258). Hastalıktan sorumlu tutulan moleküler defekt swi/snf-related, matrix-associated, actin-dependent

regulator of chromatin, subfamily a-like 1 (SMARCA1 )'dedir (259). Erişkin boyları kadınlarda 98.5-143 cm, erkeklerde 136-157 cm arasında bildirilmiştir. İmmün yetmezlik nedeniyle *P. jiroveci* gibi fırsatçı enfeksiyonlar, vakaların yarısından fazlasında *Candida* enfeksiyonları, tekrarlayan viral enfeksiyon (*Herpes zoster*, *Herpes simplex*, *CMV*) riski artmıştır. Ölümün en sık nedeni enfeksiyonlardır (260).

#### **4.6.1 Tanı**

Orantısız boy kısalığı % 98 vakada vardır. Lomber lordoz ve karnın dışarıya doğru bombeleştiği, gövde ve boyunda kısalık ile dikkati çeken dış görünümündedirler. Hiperpigmente maküller (%85), genelde gövdededir, kol ve bacaklarda da olabilir. Spondiloepifizyal displazi (%86) önemli tanı kriterlerindedir. En sık gözlenen radyolojik anomaliler, vertebral kolonda hafif düzleşme, asetabular aralıkta daralma ve femur başlarında deformasyondur. Tüm SiOD'li hastalarda ilerleyici steroide rezistan nefropati, proteinüri vardır. Bunların % 64'ünde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Renal patoloji, fokal glomeruloskleroz olarak bildirilmiştir. Nefropati genellikle 12 yaşından önce gelişir, 1-11 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (261). Test yapılan kişilerin %97'sinde T hücre defekti mevcuttur. CD4 ve CD8 sayısı düşük, CD4/CD8 oranı normaldir.

#### **4.6.2 Tedavi**

Tekrarlayan enfeksiyonu olan, T hücre sayısı düşük vakaların immünolojik takibi gerekmektedir. Ciltte yaygın papilloma virüs enfeksiyonunda, imiquimod ve sidofovir tedavisi, nötropeniklere GM-CSF verilebilir. Kifoz, skolyoz, kalça problemleri için ortopedist, böbrek problemleri nedeniyle nefrolog tarafından da takip edilmelidir. Siklosporin A, takrolimus, kortikosteroid kullanımı böbrek hastalığının ilerleyişini yavaşlatabilir. Böbrek nakli ile böbrek fonksiyonları düzelebilmekle birlikte, immünolojik tedavi için kök hücre nakli gerekmektedir (262). Geçici iskemik atak veya inme durumunda antikoagülan tedavi, migren benzeri baş ağrısında ergotamin, sumatriptan, propranolol, verapamil gibi ilaçlar verilebilir.

## 5. Otoimmün ve İmmün Disregülasyon Sendromları

### 5.1 Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom

Lenfosit apoptoz bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan bir hastalık tablosudur. Vakaların çoğunun moleküler temelinde CD95 aracılı apoptozisile ilgili CD95, CD95L, Caspase 8 ve 10 genlerinde mutasyon saptanmıştır. CD95, aktive T ve B hücrelerinde yüksek oranda ifade edilir. Bu hücrelerin apoptoz bozukluğu nedeniyle birikmesi, özellikle lenf nodları, karaciğer ve dalakta kronik büyüme ile sonuçlanmaktadır. En karakteristik lenfosit topluluğu; double – T hücre olarak adlandırılan, CD3+CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$ + hücrelerdir. Hastalarda tipik olarak 6 aydan uzun süren lenfoproliferasyon (kronik, malign olmayan lenfadenopati ve/veya splenomegali), otoimmün sitopeni (anemi, trombositopeni veya nötropeni) bulguları görülür. Genellikle 2-5 yaş döneminde ortaya çıkmakla birlikte doğumdan 15 yaşa kadar, klinik bulgular başlayabilir. Lenfadenopati >%90, splenomegali % 88, hepatomegali % 72, coombs pozitif anemi % 51, nötropeni % 23 olarak bildirilmiştir (263). Otoimmün sitopeni, lenfoproliferasyon olmadan hastalığın ilk bulgusu olarak görülebileceğinden Evans sendromlu hastaların otoimmün lenfoproliferatif sendrom açısından araştırılması önerilmektedir (264). Hematolojik bulgular dışında egzematöz cilt lezyonları, hepatit, üveit, troidit, glomerulonefrit gibi otoimmün tablolar da tanımlanmıştır. Hastalarda B hücreli lenfomalara yatkınlık görülmekte, malignensi gelişim riski % 10 olarak bildirilmektedir (265). Hastalarda genellikle enfeksiyona yatkınlık artmamıştır. Ancak bazı hastalarda lenfoproliferasyon nedeniyle ortaya çıkan lokal problemler ve otoimmün nötropeni, bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilir. Tablo-12’de tanı kriterleri sunulmuştur (266).

Tedavide steroid veya diğer immün süpresif ilaçlar ile dalak ve lenf nodu büyüklüğünde gerileme sağlanabilir (265). Akut hemolitik kriz veya ağır trombositopenilerde immünsüpresif tedavi gereklidir. İntravenöz pulse metilprednizolon ve/veya IVIG klinik düzelmeye sağlar. Mycophenolate mofetil kronik refraktör sitopenilerde başarıyla kullanılmaktadır (266). Splenektomi endikasyonları; tedavilere dirençli hemoliz veya trombositopeni, masif

splenomegalide rüptür veya yaşam kalitesini bozan boyutlara ulaşma durumlarıdır. Ağır klinik seyirli vakalara HKHN uygulanabilir (267).

**Tablo-12:** Otoimmün lenfoproliferatif sendrom tanı kriterleri (266).

<b>Gerekli Kriterler</b>
1- Kronik (>6 ay) malign veya enfeksiyöz nedenli olmayan lenfadenopati ve/veya splenomegali 2- CD3+CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$ +(double – T hücre) yüksekliği: Toplam lenfositlerin > % 1.5 veya CD3+ lenfositlerin > % 2.5 olması
<b>Ek kriterler</b>
<b>Birincil</b> 1- Lenfosit apoptozunda bozukluk 2- Genetik mutasyonlar (FAS, FASLG, Caspase 10)
<b>İkincil</b> 3- Plazma IL-10 düzeyi (>20 pg/ml), sFASL yüksekliği (> 200 pg/ml), B12 vitamin yüksekliği (>1500 ng/L) veya plazma IL-18 seviyesi > 500 pg/ml 4- Hematopatolojistlerce saptanan tipik immünohistokimyasal bulgular 5- Otoimmün sitopeniler (hemolitik anemi, trombositopeni veya nötropeni), IgG yüksekliği (poliklonal hipergamaglobulinemi) 6- Ailede benzer klinik öyküsü olması
Kesin tanı: Gerekli kriterlere ek olarak birincil kriter varlığında
Muhtemel tanı: Gerekli kriterlere ek olarak ikincil kriter varlığında

## **5.2 Otoimmün Poliendokrinopati-Kandidoz-Ektodermal distrofi (APECED)**

APECED; otozomal resesif geçişli organ spesifik bir hastalıktır. Sıklığı, Finlandiyada 1: 25 000, İranlı Yahudilerde 1: 9000 olarak bildirilmiştir (268). Hastalıktan sorumlu gen olan AIRE hücrede DNA transkripsiyon regülatörü olarak görev yapmaktadır. Ayrıca timusda self-toleransın oluşumu ve korunmasında rolü vardır. Ancak bu gen ile kandidaya karşı immünite arasında tam bir ilişki kurulamamıştır. AIRE geni başta timus olmak üzere, pek çok immunolojik dokuda taşınmaktadır (269). En sık rastlanılan klinik komponentleri kronik mukokütanöz kandidoz, hipoparatroidi, adrenokortikal yetmezliktir. Daha az sıklıkta ise gonadal atrofi, tip 1 diabet, juvenil pernisiyöz



anemi, otoimmün hepatit, alopesi, vitiligo, malabsorbsiyon ve otoimmün hipotroidi eşlik etmektedir (270). Hastalığın ektodermal buguları, diş enamel hipoplazisi, keratopati, vitiligo, tırnak bozukluğu yada atrofisi ve timpanik membran kalsifikasyonu şeklinde bulgu verir. Bu hastalığın klinik bulgularının ilk ortaya çıkışı ilk bir yılda olabildiği gibi erişkinlik döneminde de ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın ilk klinik bulgusu olan kandidoz genellikle ilk beş yıl içinde görülmektedir. Daha ileri dönemde hipoparatroidi ve Addison hastalığı ortaya çıkmaktadır (271).

### **5.3 Chediak-Higashi sendromu (CHS)**

Otozomal resesif kalıtım gösteren, ciltte ve saçta hipopigmentasyon veya albinizm, ağır immun yetersizlik, kanama diyatezi, nörolojik anormallikler, lenfomaya benzer sendromla karakterize, tedavi edilmezse erken yaşlarda ölümle sonuçlanan nadir bir immün yetmezliktir. Hastalıktan sorumlu moleküler defekt, CHS proteinini kodlayan lizozomal trafik düzenleyici (LYST) genedir. Bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık görülür. Periferik lökositlerde anormal dev granüller, kül rengi saçlar ve saçların ışık mikroskopla incelenmesinde dağınık pigment kümelenmesi ile karakterizedir (272).

#### **5.3.1 Klinik**

Ciltte ve saçtaki pigmentasyon bozukluğu hafiften çok ağır okulokutanöz albinizme kadar değişkenlik göstermektedir. Göz bulguları iriste pigmentasyon azalması, fotofobi, görme azlığı, nistagmus, strabismus ve maküler hipoplazi şeklinde olabilir. İmmünolojik olarak nötropeni ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin fonksiyon yetersizliği sonucu özellikle stafilokok ve streptokoklara bağlı sık piyojenik enfeksiyonlar görülür. Hematolojik bulgu olarak orta dereceli kanama diyatezi ve kolay çürük oluşumu izlenir (273). Nörolojik bulgular, konvülsiyon, mental gerilik, kranial sinir paralizisi, progressif periferik nöropati, alt ekstremitede daha belirgin kas güçsüzlüğü, düşük ayak, duruş anormallikleri, derin tendon reflekslerinde azalmadır (274). Nörolojik bulgu olarak kranial CT ve MR'da diffüz beyin ve spinal kord atrofisi görülebilir. Sinir ileti hızında belirgin azalma mevcuttur. EMG'de değişiklikler, Schwann ve kas hücrelerinde dev granüller görülür.

Olguların %85'inde hemofagositik lenfhistiyozis gelişimi ile ortaya çıkan akselere faz meydana gelir. Dokularda lenfhistiyositik infiltrasyon,, ateş, sarılık, hepatosplenomegali, lenfadenopati, pansitopeni ve kanama oluşur. Jinjivit ve bukkal mukozada psödomembran oluşabilir. Hastaların büyük çoğunluğu (%90) hayatın ilk 10 yılında piyojenik enfeksiyon, kanama, akselere fazda komplikasyonlar nedeniyle kaybedilir. %10'luk kısmı ise ergenliğe kadar önemli hastalık geçirmez.

Hematolojik olarak periferik kan lökositlerinde dev azurofilik- PAS pozitif granüler inklüzyon cisimcikleri görülür. Kemik iliğinde bakılan tüm granüler hücrelerde vakuolizasyon ve dev sitoplazmik inklüzyonlar saptanır. Genişlemiş sitoplazmik granüller granülosit, lenfosit, monosit, eritroid prekürsörler, histiyosit, mast hücreleri, trombositler, melanositler, schwann hücreleri, nöronlar, renal tübüler epitel hücreleri ve fibroblastlarda görülür (275, 276). Dev hücrelerin yaptığı mekanik etkiye bağlı olarak nötrofil, monosit migrasyon ve kemotaksisinde gecikme görülür. NK hücreleri normal sayıda ve yapıda olmasına rağmen fonksiyonlarını kaybetmiştir. Antikor bağımlı hücresel sitotoksistide azalma vardır. B hücre fonksiyonu normal olduğu için rutin aşılamaı iyi tolere ederler.

### **5.3.2 Tanı**

Ciltte ve saçta pigmentasyonu azalmış ve sık enfeksiyon geçirenlerde, histolojik olarak granüler hücrelerde dev azurofilik sitoplazmik inklüzyonlar saptananlarda CHS düşünölmelidir. Nörolojik anormallik, hepatosplenomegali, kanamaya eğilim hızlanmış fazda olanlarda görülür. Esas tanı moleküler olarak hasta DNA'sında mutasyon saptanarak konulur.

### **5.3.3 Tedavi**

Spesifik tedavisi yoktur. Enfeksiyonlar tedavi edilir. Kanama diyatezi düzeltilir. Hızlanmış fazın kontrol altına alınması gereklidir. Kemoterapi geçici yarar sağlar. HKHN sonucunda immünolojik defekt ve hızlanmış faz düzelir, hipopigmentasyonda değişiklik olmaz. Nörolojik bulgularda gerileme saptanmamıştır (277).

#### **5.4 Griscelli Sendromu**

İmmün yetmezlikle ilişkili olan tip, RAB27A mutasyonu sonucunda ortaya çıkan Griscelli sendromu tip 2 tablosudur. Ciltte ve saçta değişik miktarlarda hipopigmentasyon, NK ve T hücre sitotoksitesinde bozukluk mevcuttur. Hastalarda hızlanmış faz görülme oranı CHS'den daha yüksektir (278). Hastalara kök hücre transplantasyonu yapılmazsa kaybedilirler. Nörolojik olarak konvülsiyon, hipotoni, intrakranial basınç artışı, spastisite, serebellar bulgular gelişebilir. Ancak periferik nöropati yoktur.

#### **6. Doğal İmmün Sistem Defektleri**

##### **6.1. Kronik Mukokutanöz Kandidoz**

Kronik mukokutanöz kandidoz (KMK) deri, mukoz membran veya tırnakların *candida* türleri ile kronik ve tedaviye dirençli enfeksiyonları ile karakterize heterojen bir bozukluktur (279). Bu enfeksiyonlar genellikle sistemik bir yayılım özelliği göstermezler. Hastalık genellikle çocukluk çağında bulgu vermekte; sıklıkla endokrinolojik veya geniş kapsamlı immunolojik defektler eşlik edebilmektedir. Kız, erkek veya ırk dağılımı farklılık göstermez. Otozomal resesif, otozomal dominant veya sporadik geçiş formları bildirilmiştir. Hastalığın yayılımına, deri ve mukoza tutulumunun ciddiyetine, eşlik eden endokrin bozukluklara ve genetik geçişine göre çeşitli sınıflandırmalar bulunmaktadır (280, 281). Coleman (282) ve Hay'ın (283) tanımına göre sınıflandırma şu şekildedir: sporadik form, ailevi form, intersitisyel keratitin eşlik ettiği form, timoma ile birlikte olan ve kötü prognozlu olan geç formdur.

##### **6.1.1. Etiyopatogenez**

*Candida albicans* erişkinlerin mukozasının %80'den fazla bölümünde zararsız olarak bulunmaktadır. Ancak bu denge bozulduğunda kandidaların aşırı çoğalımı ve invazyonu söz konusu olmaktadır. Yine de bu hastalıkta sistemik tutulumun olmamasını sağlayan innate immünitinin elemanlarından başlıca nötrofil ve komplemandır. Etiyopatogenezi bilinmeyen bu hastalıkta kandidaya karşı hücresel immünitede selektif bir bozukluk vardır (284). Intradermal yapılan kandida testine yanıt deride anerji şeklindedir. Yine candida antijenine karşı in vitro lenfositlerin çoğalamadığı ve kandidaya özgü

makrofaj inhibitör faktörün oluşmadığı gözlenmiştir. KMK'lı hastalarda kandida antijeni ile uyarı sonrasında sitokin yanıtları incelenmiş; IL2 düzeylerinde düşüklük saptanırken IL6 ve IL10 un arttığı gözlenmiştir (285). Sitokin üretimindeki bu dengesizliğin kandidaya karşı olan hücrel immün yanıtı bozduğu düşünülmektedir. Zuccarello ve arkadaşları tarafından (286), ailevi kronik tırnak kandidozu olan KMK'lı bir ailede ICAM-1 eksikliği saptandı. Ayak ve el tırnaklarında yaygın kandidozu olan bu ailenin bireylerinin serum örneklerinde ICAM-1 düzeyinin oldukça düşük olduğu gözlemlendi. ICAM-1 immunglobulin ailesinden bir membran glikoproteinidir. Hücrel immün yanıtta önemli görevi vardır.

CARD9 Mutasyonu: Glocker ve arkadaşları (287) tarafından otozomal resesif geçiş düşündürülen İran'lı bir aileden 4 KMK'lı hastada, CARD9 geninde homozigot mutasyon gösterilmiştir. Gen kromozom 9q'da lokalizedir. CARD9, caspase recruitment domain-containing protein 9'un üretiminden sorumludur. Genetik defekt oluşturulmuş fare deneyleriyle CARD9 eksikliğinin mantar enfeksiyonlara yatkınlık yarattığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada hastaların T hücre fenotipleri ve fonksiyonları da değerlendirilmiştir. CARD9 mutasyonu, IL-17 üreten Th17 hücre sayısının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Epitelyal yüzeylerde mantar enfeksiyonlarına karşı başlıca savunma sağlayan Th17'den üretilen IL-17A sitokindir (288). KMK'lı hastalarda Th17 üretiminin azaldığı ve IL-17 ve IL-22 sitokinlerinin düşük olduğu gösterilmiştir (289).

Klasik KMK' da endokrin bir tutulum yoktur ve alt grubun genetik bozukluğu belirlenememiştir. Tiroid tutulumu ile seyreden ve otozomal dominant kalımlı KMK nadir görülen bir alt grup olup, patolojiden sorumlu bölge kromozom 2p'dir. İmmün poliendokrin sendromu olan APECED'de hastalık geni olan AIRE (otoimmün regülatör gen) 21q22.3 de lokalize edilmiştir (290,291). Katalaz (CAT) gen mutasyonunun hastalığın etiopatogenezinde rol oynayabileceğini bildiren bir çalışmada ise kandidanın öldürülmesinin myeloperoksidaz sistemine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (292). Hastaların % 20 sinde aile hikayesi pozitifdir. Endokrinopati ile seyreden KMK'lı olgularda otozomal resesif kalıtım daha sıklıkla

rastlanmıştır. Otozomal dominant kalıtımın görüldüğü ailelerde ise endokrinopati nadirdir (293).

### 6.1.2 Klinik bulgular

Hastalarda dili, ağız boşluğunu kaplayan kronik oral kandidoz tekrarlayıcı karakterdedir. Böyle lezyonlu hastaların ayırıcı tanısında inhale kortikosteroid veya ağız içi protez kullanımı sorgulanmalı, HIV enfeksiyonunun varlığı araştırılmalıdır. Oral kandida plaklarının yanında bebeklerde bu tabloya bez dermatiti de eşlik etmektedir (294). Tırnak tutulumu yine çocukluk çağında görülebildiği gibi endokrin tutulumlarda çocukluktan erişkin yaşa kadar herhangi bir dönemde karşımıza çıkabilmektedir (295). Ciltte tekrarlayan lezyonlar, hiperkeratoz oluşumuna yol açmaktadır. Kronik keratit tablosunun kandida antijenine karşı aşırı duyarlılıkla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Hastalarda invaziv ve dissemine *kandida* enfeksiyonu nadirken, kandida özefajiti ya da larenjiti oldukça sık olarak gözlenmektedir. Ancak kandida dışı enfeksiyon etkenleri olan viral ve bakteriyel (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*) ajanlarla enfeksiyonlar nadir değildir. Hastaların bir kısmında IgA, IgG2 ve IgG4 eksikliği ve kapsüllü mikroorganizma enfeksiyonlarına yatkınlık saptanmıştır (296). Bu nedenle KMK'lı hastalar hücrel ve humoral immüniteleri açısından titizlikle irdelenmelidir.

Hastaların yarısında endokrinopatiler ve organ-spesifik antikorların varlığı söz konusudur. Bu otoantikorların altında yatan immun regülasyon bozukluğundan dolayı oluştuğu tahmin edilmektedir. En sık görülen endokrin tutulum hipoparatiroidi olmakla birlikte hipotirodi ve Addison hastalığı da oldukça yaygındır. Tip 1 diabet hastaların %10 unda saptanır. Kadınlarda over fonksiyon bozukluğu ve infertilite görülebilir (297).

KMK seyri esnasında görülen gastrointestinal komplikasyonlar; demir eksikliği anemisi, kronik aktif hepatit, pernisiyöz anemi, kronik diyare ve malabsorbsiyondur. Diğer komplikasyonlar arasında kas tutulumu, vaskülit, kanser (oral kavite kökenli kanserler ve timoma), inme, hematolojik bulgular sayılmaktadır. Vitiligo, alopesi, diş enamel displazisi genellikle endokrin bozukluklarla birlikte (279, 281, 298).

### **6.1.3 Tedavi**

Antifungal tedaviler düzenlenir. Mikostatin ilk sırada kullanılacak ajanlardan olup bilinen bir yan etkisi yoktur. Ketakonazol, flukanazol ve itrakanazol mikostatinin etkisiz kaldığı vakalarda oral yolla verilir. Bu tedavi sürekli ya da aralıklı olarak önerilmektedir. Etkisiz olduklarında, intravenöz flukanazol ya da mikonazol önerilir. Amfoterisin B daha sonraki sırada gelen tedavi ajanlarındandır. Tırnak mantar enfeksiyonunda oral antifungallerin yanında tırnak eksizyonu da önerilmektedir. Antifungal ajanlara direnç gelişmesi nadirdir (279, 281). Ağır klinik seyirli vakalar için kemik iliği nakli başarı ile uygulanan tedavi yöntemleri arasındadır (299).

## MATERYAL METOD

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda 2000-2012 yılları arasında primer immün yetmezlik tanısı konulan ve hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon sorunları ile karşılaşılan hasta gruplarının retrospektif olarak dosya kayıtları değerlendirildi (Etik kurul karar tarih; 04 Aralık 2012, no: 2012- 25/32 ).

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikayetleri, şikayetlerinin başladığı yaş, klinik özellikleri, tanı yaşları, aile öyküsü, laboratuvar bulguları, hastaneye yatırılarak tedavi gerektiren enfeksiyon tabloları, hastanede yatış süreleri, verilen tedaviler, gönderilen kültürlerde üreyen mikroorganizmalar, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları, tedavi sonuçları incelendi. Takiplerinde gelişen komplikasyonlar, uygulanan tedaviler, kök hücre nakli yapılanlar ve sonuçları, ölen hastaların ölüm nedenleri kaydedildi. Hastalara ait bilgiler, hastane dosya sistemi ve çocuk immünoloji dosya kayıtlarından toplandı.

Primer immün yetmezlik tanıları ESID tanı kriterlerine göre konuldu (24). Moleküler analizi sonucu mutasyonu belirlenen hastalar kaydedildi.

Hastaların hastanede yatış gerektiren enfeksiyonları, dosya sisteminde epikrizleri incelenerek belirlendi. Hastalık tanıları, santral sinir sistemi enfeksiyonu, kronik pürülan otit, pnömoni, dakriyoadenit, bakteriyemi, febril nötropeni, yumuşak doku enfeksiyonu, karaciğer apsesi, kas-iskelet sistemi enfeksiyonları (osteomyelit, pannikülit), idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, kandida özefajiti, cilt ve tırnak mantar enfeksiyonları, hepatit, viral enfeksiyon başlıkları altında kaydedildi. Hastaneye yatış sayısı ve toplam yatırılarak tedavi aldığı gün sayılarına göre, ortalama hastanede yatış günü hesaplandı. Primer immün yetmezlik tanısına göre ve immün yetmezliğe neden olan eksiklik tablolarına göre tanı grupları oluşturularak değerlendirme yapıldı.

## **İstatistiksel Yöntem**

Çalışmada sürekli değişkenler betimleyici istatistik olarak medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmişlerdir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Fisher'in genelleştirilmiş kesin ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 20 programında yapılmış olup  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Oranlar arası farkın karşılaştırmasına yönelik olarak "z testi " kullanıldı.



## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, 2000 yılında kurulmuştur. Yıllık ortalama 4000 hasta bakılmakta olan polikliniğimizde, Çocuk Romatoloji hastalarının da takibe alınması ile birlikte bu sayı yıllık ortalama 5000 hastanın üzerine çıkmıştır. Avrupa immün yetmezlikler topluluğu (ESID, European Society Immunodeficiencies) web sitesine Mayıs 2013 itibarı ile, resmi kayıtlı, primer immün yetmezlik tanısı ile takibe aldığımız 1007 hasta bulunmaktadır. Bu çalışmada 2000-2012 yılları arasında primer immün yetmezlik tanısı alıp, hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonu olan hastaların dosya kayıtları incelendi. Hastalar immün yetmezliklerine göre;

- 1- Antikor yapım kusurları,
- 2- Hücresel immün yetmezlikler,
- 3- Fagositer sistem hastalıkları,
- 4- Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler,
- 5- İmmün disregülasyon hastalıkları,
- 6- Doğal immün sistem eksiklikleri,

olmak üzere 6 ana grup halinde değerlendirildi. Otoinflamatuvar sendrom tanısıyla izlenen hastalar sık enfeksiyon geçirmediği için çalışma grubuna dahil edilmedi. Ayrıca kompleman eksikliği tanısıyla takip edilen hasta sayımız az olduğu için bu hasta grubu çalışmaya alınmadı.

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı, 146'sı erkek, 87'si kız olmak üzere toplam 233 idi. Ortalama tanı yaşı 60 ay (0-540), ortalama takip süresi 36 ay (0-204), şikayetlerin başlaması ile tanı yaşı arasında geçen süre ortalama 24 ay (0-516) idi.

Değerlendirilen hastaların %33,4'ü antikor yapım kusurları, %8,5'i hücresel immün yetmezlik, %13,7'si fagositer sistem hastalıkları, %29,1'i diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler (DİTİY), %5,6'sı immün disregülasyon hastalıkları (İDH), %9,4'ü doğal immün sistem eksikliklerindendi. Tanı gruplarına göre hastaların tanı yaşı, takip süresi,

şikayetlerin başlaması ile tanı yaşı arasında geçen süre Tablo-13'de verilmiştir. Şikayetlerin başladığı yaş ile tanı yaşı arasında geçen süre için, gruplar arasında fark, istatistiksel olarak anlamlıydı. Hücrel immün yetmezliklerde bu sürenin kısa olması; semptomların erken başlaması ve ağır klinik seyir nedeniyle hastaların daha erken dönemde tanı almasıyla açıklanabilir.

**Tablo-13:** Tanı gruplarına göre hastaların tanı yaşı ve takip süresi.

	Antikor Yapım kusuru n=78	Hücrel immün yetmezlik n=20	Fagositler Sistem hastalıkları n=32	DİTİY n=68	İDH n=13	Doğal immün sistem eksiklikleri n=22
<b>Yaş (ay)*</b>	213 (9-617)	14 (1-125)	107 (5-379)	120 (0-383)	138 (19-342)	107 (23-531)
<b>Tanı yaşı (ay)*</b>	120 (6-540)	3,50 (1-72)	23,50 (1-326)	64,5 (0-323)	40 (18-312)	13 (3-492)
<b>Şikayetler ile tanı yaşı arasındaki süre (ay)*</b>	48 (0-516)	2,75 (0-32)	12 (0-289)	27 (0-320)	32,5 (1-90)	11 (0-240)
<b>Takip süresi (ay)*</b>	50 (3-204)	6 (1-60)	50 (1-144)	28 (0-144)	18 (1-120)	36 (1-144)

\*Veriler median (min-max) olarak verilmiştir. **DİTİY:** diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, **İDH:** immün disregülasyon hastalıkları

Tüm çalışma grubunda % 45,6 oranında anne baba arasında akrabalık öyküsü, %21,9 kardeş ölümü öyküsü vardı, bir hasta evlatlık olduğundan soy geçmişi bilinmiyordu. Hastaların primer immün yetmezliklerine göre dağılımı Tablo-14'de verildi.

**Tablo-14:** Primer immün yetmezlik tanılarına göre hastaların dağılımı.

Tanı	Hasta sayısı	%	Kız	Erkek
<b>Antikor yapım kusuru</b>	<b>78</b>	<b>33,4</b>	<b>29</b>	<b>49</b>
X'e bağlı agamaglobulinemi	4		-	4
Blnk eksikliği (OR agamaglobulinemi)	1		1	-
Hiper IgM sendromu	10		2	8
Yaygın değişken immün yetmezlik	57		22	35
IgG alt grup eksikliği	6		4	2
<b>Hücrel immün yetmezlikler</b>	<b>20</b>	<b>8,5</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
Kombine immün yetmezlik	4		-	4
T-B+ AKİY	2		-	2
T-B- AKİY	9		3	6
CD3 reseptör eksikliği	2		-	2
Omen sendromu	2		-	1
MHC Klas 2 eksikliği	1		1	-
<b>Fagositer sistem hastalıkları</b>	<b>32</b>	<b>13,7</b>	<b>13</b>	<b>19</b>
Ağır konjenital nötropeni	11		8	3
Lökosit adezyon defekti	6		2	4
Kronik granümatöz hastalık	11		1	10
MSMD	4		2	2
<b>Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler</b>	<b>68</b>	<b>29,1</b>	<b>29</b>	<b>39</b>
Wiskot Aldrich sendromu	7		-	7
Hiper IgE sendromu	15		7	8
Ataksi telenjektazi	21		9	12
Nijmegen Breakage sendromu	3		2	1
Digeorge sendromu	13		8	5
Diskeratozis konjenita	3		-	3
Osteopetrozis	5		3	2
Schimke immünoosseöz displazi	1		-	1
<b>İmmün disregülasyon hastalıkları</b>	<b>13</b>	<b>5,6</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Griscelli sendromu	1		-	1
Chediak Higashi sendromu	3		1	2
Hermansky Pudlak sendromu	2		2	-
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom	3		1	2
X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom	1		-	1
APECED	3		2	1
<b>Doğal immün sistem eksiklikleri</b>	<b>22</b>	<b>9,4</b>	<b>6</b>	<b>16</b>
Anhidrotik ektodermal displazi	14		4	10
Kronik mukokutanöz kandidiazis	8		2	6

**Tablo-15:** Hastaların primer immün yetmezliklere göre başvuru sebepleri.

Başvuru sebebi	Grup 1 n= 78(%)	Grup 2 n= 20(%)	Grup 3 n= 32(%)	Grup 4 n= 68(%)	Grup 5 n= 13(%)	Grup 6 n= 22(%)
Ateş	43 (55,1)	16 (80)	19 (59,3)	18 (26,4)	6 (46)	12 (54,5)
ÜSYE	71 (91)	15 (75)	18 (56,2)	31 (45,5)	8 (61,5)	13 (59)
ASYE	58 (74,3)	16 (80)	11 (34,3)	19 (27,9)	3 (23)	6 (27,2)
Pnömoni	43 (55,1)	10 (50)	11 (34,3)	19 (27,9)	3 (23)	2 (9)
İshal	1 (1,2)	9 (45)	-	2 (2,9)	-	2 (9)
Solunum sıkıntısı	6 (7,6)	2 (10)	-	5 (7,3)	-	2 (9)
Oral Monilia	5 (6,4)	16 (80)	6 (18,7)	4 (5,8)	6 (46)	8 (36,3)
Diğer Mantar enf.	-	-	-	1(1,4)	1 (7,6)	5 (22,7)
LAP	1 (1,2)	3 (15)	11 (34,3)	-	4 (30,7)	-
Lenfadenit	-	-	12 (37,5)	1(1,4)	1 (7,6)	-
Cilt apsesi	2 (2,5)	2 (10)	18 (56,2)	8 (11,7)	3 (23)	-
Karaciğer apsesi	-	-	1 (3,1)	-	-	-
BCGitis	-	1 (5)	4 (5,8)	-	-	-
Egzema	1 (1,2)	1 (5)	-	22 (32,3)	-	-
HSM	7 (8,9)	4 (20)	3 (9,3)	7 (10,2)	5 (38,4)	-
Lenfoma	-	1 (5)	-	3 (4,4)	-	-
Kanama	-	-	1 (3,1)	3 (4,4)	-	-
Ataksi	-	-	-	12 (17,6)	1 (7,6)	-
Kalp defekti	-	-	-	11 (16,1)	-	-
Orta hat defekti	-	-	-	4 (5,8)	-	-
Hipokalsemi	-	-	-	5 (7,3)	-	-
Göbek düşmesinde gecikme	-	-	2 (6,2)	-	-	-
Vücutta şişlik	-	-	-	1 (1,4)	-	-
Aşı yanıtı zılgı	1 (1,2)	-	-	-	-	-

**Grup1:** Antikor yapım kusuru, **Grup2:** hücresele immün yetmezlik, **Grup3:** fagositer sistem hastalığı **Grup4:** diğere iyi Tanımlanmış immün yetmezlikler, **Grup5:** immün-disregölasyon hastalıkları, **Grup6:** doğal immün sistem eksiklikleri, **ÜSYE:** üst solunum yolu enfeksiyonu, **ASYE:** alt solunum yolu enfeksiyonu, **LAP:** Lenfadenopati.

Hastaneye yatış gerektiren santral sinir sistemi enfeksiyonu; antikor yapım kusuru olan 4 (%5 ), fagositer sistem hastalıklarından 5 (%15,6), diğere

iyi tanımlanmış immün yetmezliklerden 2 (%2,9), doğal immün sistem defektlerinden 1 hastada (%4,5) olmak üzere toplam 12 hastada tespit edildi.

Hastaneye yatırılarak tedavi edilen pnömoni tablosu; antikor yapım kusuru olan 43 (%54,4), hücrel immün yetmezliklerden 15 (%75), fagositer sistem hastalıklarından 22 (%32), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerden 36 (%68), doğal immün sistem defektlerinden 7 hastada (% 31,8) olmak üzere toplam 131 hastada tespit edildi.

Tekrarlayan, tedaviye dirençli otit ve mastoidit nedeniyle hastaneye yatış; antikor yapım kusuru olan 21 (%26,5), hücrel immün yetmezliklerden 3 (%15), fagositer sistem hastalıklarından 10 (%31,3), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerden 13 (%19,1), immün disregülasyon sendromlarından 2 (%15,4), doğal immün sistem defektlerinden 3 (%13,6), hastada olmak üzere toplam 54 hastada tespit edildi.

Hepatit geçiren hastalara bakıldığında; Hiper IgE sendromlu 1 hasta *CMV*ye, 1 hasta aspergillus enfeksiyonuna, 1 hasta *HCV*ye, Hiper IgM sendromlu bir erişkin hastada *HBV*ye, yaygın değişken immün yetmezlikli 1 hasta *HBV*ye bağlı hepatit kaydedildi. Ağır kombine immün yetmezlikli bir hasta *Adenovirüs*'e bağlı karaciğer yetmezliğinden kaybedildi. Antikor yapım kusuru olan 2 hastada ise etkenin belirlenemediği hepatit ve karaciğer yetmezliği, izlemde tam düzelme kaydedildi.

Bakteriyemi gelişen hastalar; antikor bozukluklarında 12 (%15,1), kombine immün yetmezlikte 9 (%45), fagositer sistem defektlerinde 10 (%31,3), diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerden 13 (%19,1), immün disregülasyon hastalıklarından 1 (%7,7), doğal immün sistem eksikliklerinden 2 (%9,1) hastada kaydedildi.

Primer immün yetmezliğine eşlik eden hastalığı olanlar en sık antikor yapım kusurlarında olmak üzere, toplam 106 hasta (%44,7) idi. Bronşiektazi gelişen 49 hasta (% 21 ), tanı grupları arasında karşılaştırıldığında, antikor yapım kusuru grubunda 31 hasta (% 39,2) ile, anlamlı yüksekti. Splenomegali 29 hastada (% 12,2) vardı ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Primer immün yetmezlikle ilişkili komplikasyonlar (bronşiektazi, splenomegali) 73 hastada (% 31,3) saptandı ve tanı grupları arasında anlamlı fark vardı.

Kronik diş ve diş eti problemleri olan 12, işitme kaybı nedeniyle işitme cihazı kullanan 6 hasta tespit edildi. Kanama problemleri ile karşılaşılan hasta sayısı 14'tü (%6). Moleküler genetik çalışma 110 hastaya (%47,2) yapılmıştı.

Hastalara verilen tedaviler değerlendirildiğinde; düzenli IVIG verilen 141 (%60,5), G-CSF 17 (% 7,2), interferon  $\gamma$  9 (%3,8), interferon  $\alpha$  3 (%1,3) hasta vardı. Profilaktik tedaviler ise; trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SM) 153 (%65,6), azitromisin 9 (%3,8), klaritromisin 8 (%3,4), siprofloksasin 6 (%2,5), antifungal 39 (%16,7), asiklovir 18 (%7,7) hastada kullanılmıştı. Posakonazol profilaksisi 3 hastaya verildi. Bunlardan ikisi flukonazole dirençli kandida enfeksiyonu nedeniyle kronik mukokutanöz kandidiazisli hastalar, diğeri *Aspergillus nidulans* enfeksiyonu olan kronik granulomatöz hastalık tanılı hasta idi. Toplam 19 hastaya PPD pozitifliği nedeniyle INH profilaksisi verildi. İmmünsüpresan kullanılan 41, enfeksiyon nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 39 hasta vardı.

İzlemde yaygın değişken immün yetmezlik tanısıyla takip edilmekte olan 3 erişkin hastada sebebi belirlenemeyen retinit, Wiskott Aldrich sendromlu 1 hastada HSV'ye bağlı akut retinal nekroz, hiper IgE sendromlu 2 hastada ise CMV retiniti gelişti. Hiper IgE sendromlu bir hasta tedaviye dirençli *Herpes Simpleks* keratiti ve panoftalmisi nedeniyle enükleasyona gitti ve protez göz takıldı. Griscelli sendromu olan hastamızda terminal dönem yoğun bakım takibinde keratit tablosu ortaya çıktı. Ağır konjenital nötropeni tanısıyla takipte olan bir hastada *S. Aureus*'a bağlı dakriyoadenit kaydedildi. Primer immün yetmezliklerde hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonlar Tablo-16'da sunulmuştur. Değerlendirilen hastaların 14'ünde (%5,9) kanama nedeniyle hastaneye yatış tespit edildi.

**Tablo-16:** Primer immün yetmezliklerde hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonlar.

Enfeksiyon	Grup 1 n= 78	Grup 2 n= 20	Grup 3 n= 32	Grup 4 n= 68	Grup 5 n= 13	Grup 6 n= 22
SSS enfeksiyonu	4	-	5	2	-	1
Pnömoni	43	15	22	36	6	7
Otit	21	3	10	13	2	3
Bakteriyemi	12	9	10	13	1	2
Hepatit	3	-	-	3	1	-
Febril nötropeni	5	10	1	6	4	-
Retinit, keratit, dakriyoadenit	3	-	1	4	1	-
Viral enfeksiyon	7	3	6	13	4	2
Yumuşak doku enfeksiyonu	4	6	21	11	3	1
Lenfadenit	-	-	26	6	2	-
Perianal apse	-	-	7	-	3	-
Karaciğer apsesi	-	-	4	1	-	-
Gastroenterit	5	7	1	3	-	2
Candida özafajiti	1	-	-	-	-	3
İdrar yolu enfeksiyonu	2	-	4	3	-	1
Osteomyelit	1	-	5	1	-	-

SSS: Santral sinir sistemi.

**1. Antikor Yapım Kusuru** tanısıyla izlenen hastalar: Bu grupta agamaglobulinemili 5, Hiper IgM sendromlu 10, yaygın değişken immün yetmezlikli 57 ve IgG alt grup eksikliği olup düzenli IVIG tedavisi alan 6 hasta olmak üzere toplam 78 hasta değerlendirildi.

**Agammaglobulinemi** tanısıyla izlenen tüm hastalar 3 haftada bir IVIG ve TMP-SM profilaksisi alıyordu. Düzenli tedavi ve enfeksiyonsuz izleme rağmen hastalardan birinde, kronik öksürük gelişmesi üzerine çekilen HRCT'de bronşiektazi tespit edildi. Bronşiektazisi olan diğer erişkin hastanın tedavi uyumu kötü ve sigara kullanımı mevcuttu. Eşlik eden hastalık olarak 1 hastada epilepsi, 1 hastada inflamatuvar barsak hastalığı kaydedildi.

Hastalardan ikisinin balgam kültüründe *H. Influenzae*, birinin idrar kültüründe *Üreaplasma urealyticum* üremesi tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo-17 ve 18'de belirtildi.

**Tablo-17:** Agamaglobulinemi tanısıyla takip edilen hastalarımız.

Hasta/ cinsiyet	Şikayetlerin başladığı yaş (ay)	Tanı yaşı (ay)	Yaş (yıl)	Enfeksiyon	Toplam yatış (gün)/ Yatış sayısı
1/E	12	72	16	Pnömoni	15/1
2/E	45	46	8	Bakteriyemi	45/3
3/E	20	120	24	Pnömoni	14/1
4/E	48	64	6,5	Pnömoni	10/1
5/K	10	37	18	Pnömoni,otit, hepatit,bakteriyemi, İYE	68/3

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu.

**Tablo-18:** Agamaglobulinemi tanılı hastaların laboratuvar özellikleri.

Hasta	Mutasyon	Ig seviyeleri mg/dl			Periferik kan lenfosit alt grupları %				
		IgG	IgA	IgM	CD3	CD4	CD8	CD19	CD16/56
1	Btk	201	6	16	83	54,9	30,7	1	10
2	Btk	158	6	20	96,5	72,9	21,7	0,3	3
3	Btk	146	6	16	97	47	46	1	1,4
4	Btk	256	6	16	89	48	26	0,8	8,4
5	Blnk	145	6	16	97	46	52	0,4	4,5

**YDİY'li** hastaların 23'ü (%29,4) kız, 35'i (%44,8) erkekti. Heterojen bir hastalık grubu olması nedeniyle hastaların kendi içlerinde de farklı klinik komplikasyonlar ortaya çıktığı görüldü. Tablo-19'da eşlik eden komplikasyonlar ve bulgular sunuldu.

YDİY'li iki hasta immün yetmezlik tanısından önce akciğer tüberkülozu nedeniyle tedavi almıştı. Bir hasta tüberküloz menenjit nedeniyle 4'lü antitüberküloz ilaç başlanarak tedavi edilmiştir. Erişkin yaş grubundaki hastalarımızdan biri tanı öncesinde dış merkezde göğüs hastalıkları



bölümünde uzun süre takip edilmiş olup, intertisyel akciğer hastalığı nedeniyle 2 yıl steroid tedavisi almıştır. Bronşiektazisi olan hastaların sıklıkla pnömoni nedeniyle hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonları izlendi. Bu hastaların balgam kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar; *H. Influenzae non tip b* (8 hastada), penisiline dirençli *S.pneumoniae* (4 hastada), *P. aeruginosa* (1 hasta), *H. parainfluenza* (1 hasta), *Moraxella catarrhalis* (1 hasta), *Klebsiella pneumoniae* (1 hasta), *Aspergillus fumigatus* (1 hasta) idi.

**Tablo-19:** Yaygın değişken immün yetmelikli hastalarda eşlik eden bulgular.

Eşlik eden bulgu	Hasta sayısı	%
Hepatomegali	8	% 14
Splenomegali	13	% 22
Bronşiektazi	19	% 33,3
Otoimmün hastalık	13	% 22,8
➤ Otoimmün hemolitik anemi	2	
➤ Psöriazis	3	
➤ Tekrarlayan parotit	1	
➤ Alopesi	2	
➤ Jüvenil romatoid artrit	3	
➤ Trombositopeni	1	
➤ Kronik demyelinizan mononöropati	1	
Malignite		
➤ Lenfoma	1	% 1,75
Malabsorpsiyon	2	% 3,5
Büyüme geriliği	5	% 8,9
Osteoporoz	4	% 7
Astım	5	% 8,9
Nefrotik sendrom (Amiloidoz)	1	% 1,75

Kronik otiti olan hastaların kulak kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar; *S. aureus* (1 hasta), *P. aeruginosa* (1 hasta), *H. parainfluenzae* (1 hasta), *K. pneumoniae* (1 hasta), *S. epidermidis* (1 hasta)

tir. Hastalardan ikisi H1N1 enfeksiyonu nedeniyle ağır pnömoni tablosunda yoğun bakımda izlem sonrasında tanı almıştır. Bunlardan biri enfeksiyona sekonder hemofagositoz nedeniyle tedavi görmüş ve düzelme sağlanmıştır. Başka bir şehirde yaşayan ve uzun süre tedavi alamayan erkek hastanın başvurusunda proteinürisi tespit edildi, amiloidoza bağlı nefrotik sendrom tanısı aldı. Bu hastanın septik tablo ile hastaneye yatışında kan ve periton kültürlerinde *S. pneumoniae* üremesi tespit edilerek tedavisi sağlandı. Uzun süre hastanede yatan 2 hastanın gaita kültüründe, vankomisine dirençli *Enterokok (VRE)* izole edilerek gerekli önlemler alındı.

Çocukluk döneminden itibaren tedaviye dirençli pürülan otit, pansinüzit kliniği bulunan erişkin hasta, izlemde bunlara yönelik cerrahi tedaviyi kabul etmedi. Kulak akıntı kültüründe tekrarlayan *P. Aeruginosa* üremeleri nedeniyle oral ve iv antibiyoterapiler düzenlendi. İzleminin 12. yılında yüksek ateş, pansitopeni, hepatosplenomegali tabloları olması üzerine otoimmün veya *EBV*'ye bağlı lenfoproliferasyon, lenfoma, sepsis açısından değerlendirildi. Gönderilen kültürlerinden sadece birinde *S. Epidermidis* üremesi saptandı, *EBV* PCR testi negatifti. Uygulanan geniş spektrumlu antibiyotik, asiklovir ve amfoterisin B tedavilerine yanıt alınamayarak kaybedildi.

Kardeşi de immün yetmezlikten kaybedilmiş olan bir hastamızda, uzun yıllar IVIG ve profilaktik TMP-SM ile enfeksiyonsuz takip edilirken, izleminin 10. yılında belirgin lenfopeni, mutlak CD4+ T hücre sayısında düşüklük, alerjik yakınmalarında artış ve steroid ile başarılı bir şekilde tedavi edilen otoimmün hemolitik anemi gelişti. Hastada sık sık herpes labialis olması nedeniyle oral asiklovir profilaksisi başlandı. Unutkanlık ve kişilik değişimi ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra fokal konvülsiyon nedeniyle acil başvurusunda çekilen kranial MR'ında yaygın demyelinizan tutulum tespit edilerek yavaş virus enfeksiyonu lehine yorumlandı. Yapılan BOS PCR'ında *JC virüs* enfeksiyonu saptandı. Literatür taranarak sidofvir ve probenesid tedavi kürü 15 günde bir, haftada bir oral meflokin, 5 gün sitozin arabinozid, haftada 3 gün interferon  $\alpha$  tedavileri uygulanmasına rağmen hastalık ilerlemesi durdurulamayarak kaybedildi. Entübe edildiği dönemde alınan

trakeal aspirat kültürlerinde dirençli *Acinetobacter Baumannii* üremesi nedeniyle iv. kolistin tedavisi verildi.

YDYİ'li hastalardan 3'ü akciğer enfeksiyonu, biri kardiyomyopatiye bağlı kalp yetmezliği, bir hasta *JC virüse* bağlı progresif multifokal lökoensefalopati, bir hasta ise dış merkezde lenfoma tanısı sonrası ARDS gelişmesi nedeniyle olmak üzere toplam 6 hasta kaybedildi.

**IgG alt grup eksikliği** nedeniyle takip edilen (4 hasta IgG2, 2 hasta IgG3 alt grup eksikliği) ve 3 haftada bir IVIG tedavisi almakta olan 6 hastada hastaneye yatış gerektiren pnömoni kaydedildi. Düzenli IVIG desteği ve profilaktik antibiyotik tedavisi ile bu enfeksiyonlarında belirgin düzelme izlendi. Hastaların balgam kültürlerinde *Haemophilus species*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* üremeleri tespit edildi. Hastalardan biri, 4 yaşından beri bronşiolitis obliterans tanısıyla takip edilmekteydi. Bir hastada ise eşlik eden kronik pürülan otit, burun septumunda perforasyona yol açan ve sağ göz altında da lokalize granülomatöz enfeksiyonu vardı. Lezyon biyopsisi, langhans tipi dev hücre ve granülomatöz iltihap, olarak rapor edilen hastaya PPD 15x17 mm olması üzerine antitüberküloz tedavi başlandı. Patoloji ve kültür incelemelerinde *leishmania* saptanmadı. Mikrosefali, mental retardasyon, bronşiektazi bulguları da olan hastanın, HLA Klas 1 eksikliği açısından bakılan akım sitometrik ve PCR ile HLA ABC tetkiki normaldi. İmmünolojik tetkiklerinde IgG, IgA, IgG1 ve IgG3 yaşına göre normal sınırlarda iken IgG2 düşüklüğüne IgM düşüklüğü eşlik ediyordu. Serum IgE düzeyi: 13 IU/ml idi. Pürülan akıntılı otit ve kulak kültürlerinde tekrarlayan *P. aeruginosa* üremeleri nedeniyle antibiyoterapi verildi. Antitüberküloz tedavisine devam edilirken göz altındaki lezyonu belirgin gerileyen hastanın burun septumundaki lezyonu yayılım gösterdi. Mukormikozis açısından tedavi başlanan hastanın klinik yatışı devam etmektedir.

**Hiper IgM sendromu** tanısıyla izlenen hastaların hemen hemen hepsinde sık tekrarlayan otit, sinüzit, pnömoni atağı öyküsü ve ileri yaşlarda immün yetmezlik tanısı almaları göze çarpmaktadır. Bu hastaların düzenli IVIG ve profilaktik antibiyotik tedavileri ile enfeksiyonları kontrol altına alındı. Hastalardan ikisinde splenomegali ve bronşiektazi tespit edildi.

Kırkbeş yaşında iken tanı alan erişkin hastanın özgeçmişinde uzun yıllar immün trombositopenik purpura tanısıyla takip edildiği, uzun süre steroid kullanımına bağlı osteoporoz ve vertebral kırıkları geliştiği, Hepatit B enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Hasta *Hepatit B* enfeksiyonunun takiben yapılan immünolojik değerlendirme sonucunda tanı alabilmişti. İzleminin 4. yılında ateş, solunum sıkıntısı ve aksiler lenfadenopati ile başvurusunda Burkitt Lenfoma tanısı ile tedavi başlanan hasta üç ay yoğun bakımda entübe izlem sonrasında kaybedilmiştir. Trakeal aspirasyon kültürlerinde (TAK); *P. aeruginosa*, *dirençli Acinetobacter baumannii* (sadece kolitsine duyarlı), kan kültürlerinde *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *enterokok* üremeleri kaydedildi.

Tekrarlayan otit nedeniyle 7 aylıkken mastoiditten opere olduğu öğrenilen, 1,5 yaşında iken tanı alan hastanın izleminin 5. yılında Akut myelositer lösemi (AML-M4) gelişmesi üzerine kemoterapi başlandı. Bu tedaviler sırasında sık sık febril nötropeni nedeniyle hastanede yatırılan hastanın kültürlerinde üreme saptanmadı. Dış merkezde, tam uyumlu kardeşinden kök hücre nakli sonrasında problemsiz 6. yılında izlemine devam edilmektedir. Kök hücre nakli yapılan merkezde idrarda *BK virüs*, gaitada *Adenovirüs* pozitifliği tespit edilmiş ancak izlemde kaybolmuştur. PPD pozitifliği nedeniyle 9 ay izoniazid profilaksisi verildi.

Sık sinüzit ve otit geçiren, 24 yaşında tanı alan kadın hastanın özgeçmişinde sık sık kulak operasyonları olduğu, tuboovarian apse nedeniyle sağ salpingo ooferektomi yapıldığı öğrenildi. Masif splenomegalisi ve buna bağlı pansitopenisi ile takipte olan hastanın tekrarlayan pnömoni ve sepsis nedeniyle hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonları mevcuttur. Balgam kültüründe *S. pneumoniae*, idrar kültürlerinde ESBL+ *E. coli*, *E. faecalis* üremeleri tespit edildi. *H1N1* enfeksiyonu geçirdi.

CD40 ligand mutasyonuna bağlı Hiper IgM sendromu olan hastanın gastroenterit tablosu ve gaitada *rotavirüs* pozitifliği tedavi sonrası düzeldi. Nötropenisi olan hastanın G-CSF tedavisi ihtiyacı olmadan profilaktik TMP-SM ve IVIG tedavileri ile takibine devam edilmekte olup HKHN için donör taraması devam etmektedir. Tablo-20'de HIGM sendromlu hastaların özellikleri sunulmuştur.

**Tablo-20:** Hiper IgM sendromlu hastaların özellikleri.

Hasta/ cinsiyet	Şikayetlerin başladığı yaş (ay)	Tanı yaşı (yıl)	Yaş (yıl)	Mutasyon	Enfeksiyon	Toplam yatış (gün)/ Yatış sayısı
1/E	24	45	51*	AID	Pnömoni	95/2
2/E	4	1,5	12	AID	Bakteriyemi, hepatit, febril nötropeni	180/5
3/K	60	24	33		Pnömoni	-
4/E	36	10	18		Pnömoni	-
5/E	16	2,5	10		Pnömoni, otit	-
6/E	3	17	21		-	14/1
7/E	12	15	19	AID	-	-
8/E	32	6,5	27		-	-
9/K	84	29	34		Pnömoni, sepsis, febril nötropeni	75/6
10/E	6	1	1,5	CD40 L	Pnömoni, otit, gastroenterit	18/2

\*Öldü

**2. Hücresel immün yetmezlik** tanısıyla izlenen hasta grubu; 4'ü kombine immün yetmezlik, 2'si CD3 reseptör eksikliği, 1'i HLA Klas 1 eksikliği, 1'i parsiyel RAG1 mutasyonu (Omen sendromu), 2'si Artemis, 2'si IL2R gama zincir, 1'i JAK3, 1'i RAG1 mutasyonlarına bağlı, 2'si ADA enzim defektine bağlı ağır kombine immün yetmezlik olmak üzere, toplam 20 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama mutlak nötrofil sayıları  $4652/\text{mm}^3$  (0-24600), mutlak lenfosit sayıları  $638/\text{mm}^3$  (230-8890), beyaz küre sayısı  $5900/\text{mm}^3$  (1450-34200) idi. Tam kan sayımında lenfopeni, çarpıcı bulgu olmasının yanında, CD3 reseptör eksikliği gibi durumlarda normal olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalardan 7'sine tanı konmadan önce BCG aşısı yapılmış olduğundan Rifampisin, İzoniazid ile tüberküloz tedavisi başlandı. Üç hastada BCGitis ortaya çıkması nedeniyle 4'lü antitüberküloz tedavi verildi. İki hastada tanı konmadan önce ışınlanmadan yapılmış kan transfüzyonuna bağlı GVHD vardı. Verilen steroid ve siklosporin tedavilerine yanıt alınamayan hastalardan biri TAS'ta *Aspergillus terreus*, diğeri ise kan kültüründe *K.pneumonia*, *S.epidermidis* üremeleri sonrası sepsisten

kaybedildi. Artemis gen mutasyonu saptanan bir hasta HKHN'ne hazırlanırken CMV pnömonisi nedeniyle kısa sürede kaybedildi. Omenn sendromlu hasta, kronik ishal, beslenememe, dehidratasyon ve ateş nedeniyle sık sık hastanede yatırıldı. Egzematöz cilt lezyonları, eozinofilisi, hepatosplenomegali ve LAP'ı olan bu hastada maternal engraftman saptanmadı. Uzun dönem klinik ve yoğun bakım servisinde yatırılarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri uygulanan hastanın gaita kültürlerinde VRE üredi. Kan kültüründe üreyen *Candida parapsilosis*, caspofungin tedavisi ile düzeldi. Ailesinin HKHN için istekli olmaması, donör bulunamaması nedeniyle nakile gönderilemeyen hastanın BCG enfeksiyonu ortaya çıkması üzerine 4'lü antitüberküloz tedaviye geçildi. Yoğun bakım'da tedavisi devam eden hasta dirençli, karbapenem üreten *K.pneumoniae* sepsisi nedeniyle kaybedildi.

ADA enzim eksikliğine bağlı AKİY'li erkek hasta 2 haftada bir IVIG, profilaktik TMP-SM, flukonazol tedavilerine rağmen HKHN'ne kadar, sık sık akciğer enfeksiyonu nedeniyle klinikte tedavi edildi. Dış merkezde babaannesinden, tam uyumlu HKHN, 8 aylıkken uygulandı. Gastrointestinal sistemden GVHD gelişen hastaya mezankimal kök hücre nakli sonrasında düzelleme sağlandı. HKHN sonrası, yüksek kimerizm sağlanan hastanın akciğer enfeksiyonları devam etti. Santral venöz kataterli olarak HKHN sonrası takiplerinde çift kol kan kültüründe (MRSA, beta laktamaz üreten) *S.epidermidis* üremesi olması üzerine katateri çıkarıldı. HKHN sonrası 12. ayında iken ateş ve sitopeni gelişmesi üzerine hastaneye yatışında alınan kan kültüründe *K. pneumoniae* (potansiyel karbapenem üreten) üredi. Almakta olduğu çoklu antibiyotik, antifungal tedavilerin yanında meropeneme yanıt alınamayarak siprofloksasin tedavisi başlandı. Uçak ambulans ile tedavisinin devamı için nakil yapılan merkeze sevk edilen hastaya GVHD nedeniyle yeniden mezankimal kök hücre nakli yapılarak başarı sağlandı. Hastanın akciğer apsesi ve pnömoseline yönelik tedavileri tamamlanarak 3 ay sonra taburcu edildi. Ağır GVHD nedeniyle siklosporin tedavisine devam edildi. Kronik akciğer hastalığı nedeniyle düzenlenen tedavileri yanı sıra inhaler dornase alfa'dan (Pulmozym) fayda gördü. H1N1 enfeksiyonu

nedeniyle hastanede yattı. İkinci nakil sonrası 6. Ayda sepsis nedeniyle kliniğe yatırıldığında kan kültüründe *Enterobacter aerogenes* üremesi olması ve santral venöz katateri ile ilişkili değerlendirilmesi üzerine katateri çıkarıldı. Kataterde de *Enterobacter cloacae* ürediği saptandı. Piperasilin tazobaktam ve amikasin tedavileri 14 güne tamamlanarak iyileşme sağlandı. Total işitme kaybı olan hastaya işitme cihazı takıldı, mikrosefalisi, inmemiş testisi ve nöromotor geriliği mevcuttu.

ADA enzim eksikliğine bağlı AKİY olan diğer hastanın perianal bölgede fissüre neden olan enfeksiyonu nedeniyle yatışında, yara kültüründe *ESBL+ E. coli* üremesi saptandı. Lokal bakım ve meropenem, amikasin, teikoplanin tedavileri tamamlanarak kordon kanından HKHN için dış merkeze gönderildi. HKHN sonrasında yeterli T hücre kimerizmi olmaması üzerine PEG-ADA enzim (Adagen) tedavisi başlandı. HKHN sonrası 6. ayda ateş nedeniyle kliniğe yatırılan hastanın santral venöz katateri çıkarıldı, kültürlerinde üreme olmadı. Enzim tedavisine 1,5 yıldır devam edilen hastada, T hücre artışı sağlanarak, enfeksiyonsuz izlemine devam edilmekte olup, hafif nöromotor geriliği mevcuttur. Kombine immün yetmezlikli hastaların mortalite ile ilişkili klinik durumları Tablo-21'de özetlenmiştir.

**Tablo-21:** Kombine immün yetmezlikli hastaların mortalite ile ilişkili klinik tabloları.

Hasta/ Cinsiyet	Tanı Yaşı (ay)	Genetik	Klinik	Patojen	HKHN	Ölüm sebebi	Son durum
1/E	4				-	pnömoni	öldü
2/E	5		HSM, hemofagositik sendrom	<i>EBV</i>	-	pnömoni	öldü
3/E	72		Boyunda kitle, Non Hodgkin lenfoma	<i>P.aeruginosa</i> , <i>K.oxycoca</i>	-	lenfoma	öldü
4/E	3		HSM, Otoimmün hemolitik anemi, pnömoni	<i>H1N1</i> , <i>Varicella</i>	-	ARDS, pnömoni	öldü
5/E	5	Artemis	Mesane de ürät taşı		+		sağ
6/E	7	IL2Rγ	BCGitis	-	+	GVHD	öldü
7/E	2		Pnömoni, transfüzyon sonrası GVHD	<i>Aspergillus terreus</i>	-	Sepsis	öldü
8/E	1		Erken dönemde HKHN		+		sağ
9/E	12		Transfüzyon sonrası GVHD,	<i>K.pneumoniae</i> , <i>MRSA</i> , <i>Cryptosporidium</i>	-	Sepsis, GVHD	öldü
10/E	7	IL2Rγ	Maternal engraftman, BCGitis	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>VRE</i> , <i>CMV</i> , <i>Cryptosporidium</i>	-	sepsis	öldü
11/K	2	Artemis	Pnömoni	<i>CMV</i>	-	pnömoni	öldü
12/E	8	Parsiyel RAG1	Egzema, ishal, LAP, HSM, sepsis, BCGitis	<i>K. pneumoniae</i> , <i>C.parapsilozis</i> , <i>VRE</i>	-	sepsis	öldü
13/E	3	ADA enzim	Sepsis, pnömoni, İşitme kaybı, nöromotor gerilik,	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> , <i>MRSE</i> , <i>H1N1</i>	+		GVHD,K AH, sağ
14/K	1,5	ADA enzim	Perianal dermatit, nöromotor gerilik		+		sağ
15/K	2	Jak3	Nötropeni, lenfopeni	-	+		sağ
16/E	2	RAG1	Kronik ishal	Adenovirüs, rotavirüs	-	Kanama KC yetmezliği	öldü
17/E	2		Oral moniliazis		?		?
18/K	9	HLA klas 1	Kronik ishal		-	pnömoni	öldü
19/E	7	CD3R	İBH, perianal fistül,	<i>S.Aureus</i> , <i>CMV</i> , <i>MRSE</i>	+	pnömoni	öldü
20/E	3	CD3R	İBH, perianal fistül		-	sepsis	öldü

**GVHD:** Greft versus host hastalığı.



**3. Fagositer sistem hastalığı** olan grupta 11 Ağır konjenital nötropeni (Kostman sendromu), 11 kronik granüloamatöz hastalık, 6 lökosit adezyon defekti, 4 MSMD tanılı hasta vardı. Ortalama hastanede yatış süreleri 30.7 gün olarak bulundu.

**Kostman sendromlu** hastaların klinik ve laboratuvar bulguları tablo 22'de özetlendi. Tüm hastalar G-CSF tedavisine iyi yanıt verdi, 4'ü aynı aileden toplam 7 hastada HAX1 gen mutasyonu bulundu.

**Tablo-22:** Kostman sendromlu hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

Aile	Hasta	Cins.	Yaş (yıl)	Tanı yaşı (yıl)	Takip süresi (yıl)	BK hücre/mm <sup>3</sup>	ANS hücre/mm <sup>3</sup>	Mutasyon	Tedavi
1	1	E	23	18	5	4530	0	W44X	G-CSF
1	2	K	11	5	6	5780	0	W44X	G-CSF
1	3	K	15	10	5	5060	202	W44X	G-CSF
1	4	K	10	6	4	2900	170	W44X	G-CSF
2	5	K	8,5	4/12	8	3100	0	W44X	G-CSF
2	6	K	12	6/12	11,5	5100	0	W44X	G-CSF
3	7	E	7,5	2	5,5	3090	100	-	G-CSF
4	8	K	20	14	6	4600	160	W44X	G-CSF
5	9	K	4,5	13	3	6800	580	-	G-CSF
6	10	E	4	3	1	6930	50	-	G-CSF
7	11	K	15	2	13	3770	175	-	G-CSF

**BK:** Lökosit, **ANS:** absolü nötrofil sayısı.

Hastaların hemen hepsinde IgA, IgG, IgM düzeyleri yüksek olmasına rağmen; bir hastanın, hipogamaglobulinemi ve sık enfeksiyonu nedeniyle bir süre, düzenli IVIG desteği de verilerek kontrol sağlandı. Profilaktik TMP-SM kullanan 6 hasta vardı. Hastaneye yatış tabloları; pnömoni (n=6), otit (n=6), bakteriyemi (n=1), febril nötropeni (n=1), yumuşak doku enfeksiyonu (n=4), osteomyelit (n=1), idrar yolu enfeksiyonu (n=2), suçiçeği (n=4) idi. İki hasta,

PPD pozitifliği nedeniyle antitüberküloz profilaksi aldı. Tablo-23'de Kostman sendromlu hastaların enfeksiyonları belirtilmiştir.

**Tablo-23:** Kostman sendromlu hastaların enfeksiyonları.

Hasta /cins.	Akra-balık	Bakteriyel enfeksiyon		Komplikasyonlar/ Bulgular	Kültürde üreyen mo.	G-CSF doz	Genetik mutasyon
		Önce	Sonra				
1/E	Var	Tekrarlayan pnömoni, otit, Lobektomi	Kronik otit, timpanoplasti	İşitme kaybı, , Kronik periodontit	<i>H.influenza</i>	4µgr/kg Haftada 2 gün	W44X
2/K	Var	Tekrarlayan otit, pnömoni, piyodermi	Kronik otit, konjoktivit, dakriyoadenit	Dakriyostenoz, İşitme kaybı Kronik periodontit	<i>S.aureus, P.aeruginosa, S.marcessens, C.parapsilozis</i>	2µgr/kg	W44X
3/K	Var	Tekrarlayan otit	Timpanoplasti	Sekonder amenore Kronik periodontit	-	3µgr/kg	W44X
4/K	Var	Tekrarlayan otit, sinüzit	Otit, sinüzit	Kronik periodontit		2µgr/kg Gün aşırı	W44X
5/K	Var	Tekrarlayan cilt apsesi, perianal apse, otit, oral monilia	Ağır suçiçeği, otit	İşitme kaybı	-	2,5 µgr/kg	W44X
6/K	Var	Tekrarlayan cilt apsesi, perianal apse, oral monilia	Ağır suçiçeği, otit	İşitme kaybı	-	2µgr/kg	W44X
7/E	Yok	Tekrarlayan piyodermi, lenfadenopati	Ensefalit, pnömoni, kronik akciğer hastalığı	Bronşiektazi, Kronik periodontit	<i>MRSE, A.baumannii</i>	5.5µgr/kg	Mutasyon yok ELA2/HAX1
8/K	Var	Tekrarlayan cilt apsesi, otit, pnömoni, oral monilia	lobektomi	Primer amenore, Kronik periodontit	<i>S.aureus</i>	1.7µgr/kg	W44X
9/K	Yok	Tekrarlayan otit,	Pnömoni	-		3 µgr/kg Gün aşırı	Mutasyon yok ELA2/HAX1
10/E	Yok	Tekrarlayan piyodermi	-	Kronik periodontit, splenomegali		7µgr/kg	Mutasyon yok ELA2/HAX1
11/K	Var	Tekrarlayan pnömoni, oral monilia, lenfadenopati	-	Sekonder amenore	<i>H1N1</i>	5µgr/kg Gün aşırı	Mutasyon yok ELA2/HAX1

Kronik diş ve diş eti problemleri 8, işitme kaybı 8, sekonder amenore 2, hipogonadotropik hipogonadizm 1 hastada gözlemlendi. Bir hastada lökositoklastik vaskülit biyopsi ile doğrulandı ve kullandığı G-CSF preparatı değişimi ile tamamen düzelme sağlandı. Kronik otit sonrası, işitme kaybı nedeniyle işitme cihazı kullanan hastanın aralıklı olarak devam eden göz ve

kulak akıntısı, kültür üremeleri olması nedeniyle, KBB ve göz bölümlerince operasyon önerildi. Göz sürüntü kültüründe tekrarlayan *S. aureus*, kulak akıntısından *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Candida parapsilozis ve albicans*, üremeleri saptanan hasta, dakriyoadenit, pürülan akıntılı otit nedeniyle klinikte yatırılarak tedavi edildi.

İki hastaya, tanıdan önce geçirdikleri sık akciğer enfeksiyonu nedeniyle lobektomi yapılmıştı. Bunlardan birinde kistik bronşiektazi tespit edildi. Balgam kültüründe *H.influenza (non tip b)* üremesi nedeniyle tedavi verildi.

Tekrarlayan cilt apsesi, oral moniliazis, lenfadenopati şikayetleriyle başvuran, 4 yaşında tanı alan hasta, izleminin 2. yılında akciğer enfeksiyonu nedeniyle kliniğe yatırıldıktan kısa süre sonra, Guillain Barre sendromu tablosu gelişerek, beyin sapı tutulumu sonucunda uzun süre entübe yoğun bakım tedavisi aldı. BOS kültür ve viral serolojik tetkiklerinde, hastanın bu tablosunu açıklayacak etken tespit edilemedi. Trakeostomi kanülü takılan hastada iki taraflı pnömotoraks gelişmesi üzerine göğüs tüpü takıldı. TAK'ında ve göğüs tüpü ucundan gönderilen kültürlerde dirençli *Acinetobacter baumannii* üremesi nedeniyle, kolistin verilerek tedavi edildi.

**Kronik granülomatöz hastalık** tanısıyla izlenen hastaların 10'u erkek, 1'i kadın hastaydı. Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonları; pnömoni (n=10), yumuşak doku enfeksiyonu (n=7), karaciğer apsesi (n=4), osteomyelit (n=2), bakteriyemi (n=2), paravertebral apse (n=1), otit (n=1) idi. Ortalama hastanede yatış süresi 26,4 gün bulundu. İki hasta tanıdan önce 1 yıl antitüberküloz tedavi almıştı. 27 yaşında iken bacak ön yüzde, doku kaybının eşlik ettiği, ülserle, ağır yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle tedavi alırken tanı konulan erişkin kadın hastanın özgeçmişinden, 8 yaşında iken karaciğer apsesi boşaltıldığı öğrenildi. KGH'lı hastaların klinik ve moleküler özellikleri Tablo-24'te özetlendi.

**Tablo-24:** Kronik granülomatöz hastalık tanısıyla izlenen hastaların klinik ve moleküler özellikleri.

Yaş(yıl)/ cinsiyet	Genetik	İnflamatuvar ve yapısal komplikasyonlar	Enfeksiyonlar (mikroorganizma)	IFN $\gamma$ tedavi
10/E	CYBB (gp91 <sup>phox</sup> )	Mesane ve mide,özefagus granülomu, büyüme geriliği, gingivostomatit	Pnömoni, Suçiçeği İYE ( <b>K.oxycytoa</b> )	+
12/E	CYBB (gp91 <sup>phox</sup> )	Büyüme geriliği, mesane granülomu, gingivostomatit	Karaciğer absesi, Süpüre lenfadenit	+
15/E	CYBA (p22 <sup>phox</sup> )	-	Süpüre Lenfadenit	-
6 */E	-		Karaciğer absesi ( <b>S.aureus</b> ), Nekrotizan pnömoni	-
12/E	NCF2 (P67 <sup>phox</sup> )	Bronşiektazi, gingivostomatit bül formasyonu	Tüberküloz, lenfadenit, Enterit ( <b>Salmonella</b> )	+
8/E	CYBB (gp91 <sup>phox</sup> )	Bronşiektazi , gingivostomatit, harita dil	Tüberküloz, pnömoni, Zona, perianal apse, paravertebral apse, osteomyelit ( <b>A.nidulans, MRSE</b> )	+
27/E	-		Karaciğer absesi, ampiyem	-
31/K	CYBA (p22 <sup>phox</sup> )	-Gingivostomatit, harita dil	Karaciğer absesi, subkutan apse ( <b>S.aureus, E.feacalis</b> )	+
3/E	CYBB (gp91 <sup>phox</sup> )	-	Perianal apse, BCG lenfadenit	+
3*/E	CYBA (p22 <sup>phox</sup> )	Hemofagositik sendrom, hepatosplenomegali	Lenfadenit, idrar yolu enfeksiyonu ( <b>E.coli, K. oxycytoa</b> )	-
2,5/E	NCF2 (P67 <sup>phox</sup> )	Göz altında granülom, Harita dil	Perianal apse, BCG lenfadenit, pnömoni ( <b>K.pneumoniae</b> )	+

\*Öldü

Tekrarlayan perianal apse, BCG adeniti nedeniyle 1,5 yaşında iken X'e bağlı KGH tanısı ile takip ve tedavi başlanan hasta, 6 yaşında iken halsizlik, sırt ve göğüste ağrı, öksürük yakınmaları ile getirildi. Hastanın muayenesinde pnömonisi ve sternum üzerinde yumuşak doku şişliği tespit

edildi. Yumuşak doku şişliğinden yapılan aspirasyon kültürlerinde etken izole edilemedi. Geniş spektrumlu antibiyotikler, antifungal tedavi, interferon gama yanı sıra PPD'sinin yüksek derecede pozitif olması üzerine antitüberküloz tedavi başlandı. Çekilen tüm vücut kemik sintigrafisinde kostalarda osteomyelitle uyumlu bulgular izlendi. İki ay süresince tedavisine devam edilen hastanın izleminde, sırtta da yumuşak doku şişliği ortaya çıkması üzerine çekilen kranial ve torakal MR'ında yaygın paravertebral, epidural, subkutan apse saptandı. Ortopedi bölümü tarafından apse boşaltımı sonrasında 3 kez granülosit infüzyonu uygulandı. Yara iyileşmesinde problem görülmedi. Gönderilen apse materyalinde *Aspergillus nidulans* üremesi oldu. Klasik ve lipozomal amfoterisin B, itrakonazol, vorikonazol tedavilerini almasına rağmen invazyon gösteren enfeksiyonu nedeniyle antifungal tedavisine, posakonazol ile devam edildi. Kemik iliği nakli planlanan hastanın uyumlu donörü olmaması nedeniyle nakil olana kadar interferon gama ve posakonazol ile antifungal tedaviye devam edilmesi uygun görüldü. Taburcu olduktan 6 ay sonra ilaç temin edemediklerinden, 20 gün tedavisiz kaldıktan sonra başvuran hastanın operasyon skarında açılma ve akıntı ortaya çıktığı görülerek yeniden tedavileri düzenlendi, iyileşme sağlandı. Aynı hasta, zona zoster geçirmesi üzerine de klinikte yatırılarak tedavi edildi.

Hepatosplenomegali ve ateş etyolojisi araştırılmak üzere sevk edilen 13 aylık bir hastanın başvurusunda, pansitopeni, hipergamaglobulinemi, lenfosit alt gruplarından CD8 T hücre sayısında düşüklük mevcuttu. Öyküsünden anne baba akrabalığı ve 8 aylıkken servikal lenfadenit nedeniyle apse boşaltıldığı öğrenildi. Bakılan NBT testi %0, anne ve babasının NBT'si normal olması üzerine otozomal resesif KGH düşünüldü. Hemofagositik sendrom eşlik ediyordu. Geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal tedavisinin yanı sıra yüksek doz IVIG ve steroid ile hemofagositoz tablosu başarıyla tedavi edildi. Ağır klinik seyri nedeniyle HKHN planlanan hastanın poliklinik izleminde TMP-SM, itrakonazol profilaksisi ve steroid tedavisine devam edildi. Hemofagositozu nedeniyle interferon gama verilmedi. Remisyonda izlenirken 2 kez hemofagositoz aktivasyonu nedeniyle kliniğe yatırılarak tedavi başlanan hastanın idrar kültürlerinde tekrarlayan geniş

spektrumlu beta laktamaz üreten (ESBL)+ *E. coli*, ESBL+ *Klebsiella oxycytoca* tespit edildi. Tedavisi tamamlandıktan sonra sünnet yaptırılan hastanın idrar kültürlerinde üreme olmadı. Dış merkezde, akraba dışı tam uyumlu vericiden HKHN yapılan hasta posttransplant 6. ayında kronik GVHD, gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle kaybedildi.

**Lökosit adezyon defekti** tanısıyla takip edilen hastalardan 2'si LAD1, 4'ü LAD 3 alt grubundandı. Hastalardan 3'ü enfeksiyon, 2'si kanama nedeniyle erken dönemde kaybedilmişti. LAD3 tanısı alan hastalardan biri kanlı ishal, vücutta döküntü, ateş yakınmaları ile getirildiğinde invajinasyon nedeniyle opere edildi. Operasyon sonrasında intraabdominal apse ve yara uçlarının ayrılması nedeniyle 4 kez granülosit infüzyonu verilmesi, lokal G-CSF ve yoğun antibiyotik, antifungal tedavilere rağmen düzelmeyerek kaybedildi. İzleminde yara ve apse kültürlerinde *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Enterokok faecalis*, kan kültüründe *S.epidermidis*, kulak kültüründe *P.aeruginosa* üremelerine kaydedildi.

Sık otit, ağız ve burundan kan gelmesi şikayetleriyle 11 aylıkken getirilen hasta LAD3 tanısıyla izleme alındı. Sık sık diş apseleri ve kanama problemleri nedeniyle tedavi verildi. Dört yaşında iken yurt dışında iki kez HKHN yapılan hastanın sağ mandibula üzerinde ektima gangrenosum (*P.aeruginosa*) ortaya çıktı ve sonrasında kronik osteomyelit gelişti. Posttransplant dönemde PCR ile saptanan CMV enfeksiyonu nedeniyle gansiklovir tedavisi aldı. İzleminde yara kültürlerinde; *Salmonella enteritis*, *Enterokok faecium*, *E.coli*; kan kültürlerinde, *Pseudomonas putida*, *Salmonella enteritis*, gaita kültüründe *Salmonella* üremeleri kaydedildi. Gaitada *Clostridium difficile* saptanması nedeniyle metronidazol tedavisi verildi. Hasta pulmoner kanamadan kaybedildi.

LAD1 tanılı hastalardan biri erken dönemde akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmişti. Nötrofiller üzerinde bakılan CD18 düzeyi %2.3 olan diğer hasta ise hayatta ve profilaktik TMP-SM kullanarak takip edilmektedir. Profilaksisini aksattığı ve kontrollere uzun süre gelmediği dönem sonrasında ağır pnömoni tablosunda 2 ay süreyle hastanede yatırılarak tedavi edildi. Kültürlerinde etken saptanamadı. Hastanın kronik diş ve diş eti problemleri,

erken diş kayıpları, ellerde yaygın yüzünde tekli verrüleri mevcuttu. Kriyoterapi, lokal imiquimod tedavileri uygulandı. Bunlara rağmen verrülerde yayılım olması üzerine iv sidofovir verilmesi planlanmışken spontan düzelme oldu. Tablo-25'te LAD tanısıyla izlenen hastaların laboratuvar özellikleri verilmiştir.

**Tablo-25:** LAD tanısıyla izlenen hastaların laboratuvar özellikleri.

Hasta/ cinsiyet	Tanı	Tam kan sayımı			Ig'ler mg/dl			CD18 %	Kanama zamanı
		BK/mm <sup>3</sup>	Hb mg/dl	Plt/mm <sup>3</sup>	IgG	IgA	IgM		
1/E	LAD1	55000	8	214000	1180-N	198-N	234-N	2.3	Normal
2/K	LAD3	60700	6,3	155000	685-N	24-↓	38-↓	N	Uzun
3/K	LAD3	40680	9	278000	710-N	6-↓	21-↓	N	Uzun
4/E	LAD3	98000	12	263000	600-N	6-↓	54-N	N	Uzun
5/E	LAD1	30800	11	294000	360-↓	24-↓	50-↓	0.18	Normal
6/E	LAD3	23700	4	180000	471-↓	6-↓	21-↓	N	Uzun

**MHMY** tanısıyla takipte olan hastalardan IL12R $\beta$ 1 gen mutasyonu tespit edilen iki hasta kardeşti. Bunlardan ilki, 13 aylıkken sol aksiler ve mandibular bölgede lenfadenit ile başvurdu. Eksizyonel lenf nodu incelemesinde *Mikobacterium tüberkülozis* tespit edilmesi üzerine ilk 2 ay 4'lü (Rifampisin, İzoniazid, Streptomisin, Pirazinamid) sonraki 4 ay 2'li anti tüberküloz tedavi verildi. Tedaviye klinik yanıtı iyi olan vakanın yeni doğan kız kardeşine BCG aşısı yaptırılmadı. Altı aylık sorunsuz izlem sonrasında yeniden lenfadenopatisi ortaya çıkması üzerine tüberküloz reaktivasyonu tespit edilerek anti tüberküloz tedavi ve interferon gamma (IFN $\gamma$ ) başlandı. Anti tüberküloz tedavi 24 aya tamamlandı, başarılı yanıt alındı. Bu iki vaka uzun süren ateş nedeniyle getirildiğinde alınan kan, idrar, gaita kültürlerinde *salmonella enteritis* üremesi tespit edildi. Vakalardan büyük olana 14 gün iv siprofloksasin ardından 1 ay süre ile oral siprofloksasin verildi, iyileşme

sağlandı. Diğer vaka 14 günlük sefotaksim tedavisi sonrası düzelme sağlanarak taburcu edildi. İki hafta sonra yeniden ateş nedeniyle getirildiğinde kültürlerinde *salmonella* üremesi saptandı. İv. Siprofloksasin 14 gün verilerek, oral siprofloksasin profilaksisi 1 aya tamamlanarak tedavi edildi. BCG aşısı yaptırılmamış olan vakanın izlemde PPD pozitifliği olması nedeniyle 9 ay INH profilaksisi verildi. Bu hastanın ileri derecede büyük servikal lenfadenopatileri ve ateşi olduğunda bakılan CMV PCR pozitifliği nedeniyle iv gansiklovir tedavisi 21 gün verilerek düzelme sağlandı. Hastaların, oral TMP-SM profilaksisi ile ayaktan takipleri sorunsuz devam etmektedir. Tablo-26'da MHMY tanısıyla takip edilen hastalar özetlendi.

**Tablo-26:** Mikobakteriyel hastalığa mendelian yatkınlık tanısıyla takip edilen hastalarımız.

Hasta/ cinsiyet	Tanı yaşı (yıl)	Takip süresi (ay)	Başlangıç bulgusu	Akrabalık	Mutasyon	Son durum
1/E	3	24	Ateş Lenfadenit	Var	IFNGR 2 parşiyel	öldü
2/K	1	40	Ateş Lenfadenit	Var*	IL12R $\beta$ 1	sağ
3/K	7/12	26	Ateş Oral monilia	Var*	IL12R $\beta$ 1	sağ
4/E	10	120	Pnömoni Cilt apsesi	Var	Tyk2	sağ

\* Aynı köyden.

IFNGR2 parşiyel eksikliği tanısı alan hasta, 10 aylıkken sol aksiler lenfadenit ve akciğer enfeksiyonu ile başvurusunda antitüberküloz tedavi başlanarak takibe alındı. Uzun yıllar kontrollere getirilmeyen hastanın BCG aşısı sonrasında ölen kardeş öyküsü vardı. Aylardır süpüre servikal lenfadeniti nedeniyle dış merkezlere götürülen hasta 5 yaşında iken şuuru kapalı, genel durumu bozuk bir halde yoğun bakım kliniğine yatırıldı. Tüberküloz menenjit tanısı ile EVDS katateri takılarak geniş spektrumlu antibiyotikler ve antitüberküloz tedavi (Rifampisin, İzoniazid, pirazinamid, etambutol) ve interferon gama verildi. Pnömoni, menenjit, lenfadenit, larinkste



granülomlar, kafa kemiklerinde litik lezyonları olan hastada dissemine BCG enfeksiyonu mevcuttu. Lenf nodu aspirasyonu, BOS, mide açlık sıvısı kültürlerinde *Mikobakterium tüberkülozis kompleks* üredi. EVDS katater ucundaki yaradan gönderilen kültürde *S.epidermidis (MRSE)* üredi. Uygulanan streptomisin, etambutol, pirazinamid, rifampisin, izoniazid, amikasin, siprofloksasin, linezolid tedavilerine rağmen diseminasyonu devam etmesi üzerine dirençli tüberküloz tedavileri başlandı. Sikloserin uygulaması sonrasında konvülsiyonları olması nedeniyle tedavisi kesildi. İzleminde toksik hepatit tablosu ve karaciğer yetmezliği gelişen hasta kanama nedeniyle kaybedildi. Tablo-27’de MHMY tanısıyla takip edilen hastaların özellikleri ve enfeksiyonları sunuldu.

**Tablo-27:** MHMY tanısıyla takip edilen hastaların enfeksiyonları.

Hasta/ cinsiyet	Enfeksiyon	Alınan Kültür	Üreyen mikroorganizma	Tedavi	Hastanede kalış süresi (gün)/sayı
1/E	Pnömoni, otit, süpüre lenfadenit Osteomyelit Meningit, Dissemine Tbc	Kan K Püy K Kulak K Bos K Katater K	<i>Mikobakterium tüberkülozis</i>  <i>S.epidermidis</i> <i>S.epidermidis</i>	IFN $\gamma$ Anti TBC Antibiyotik, Antifungal	180/3
2/K	Pnömoni, lenfadenit, bakteriyemi	Kan K, İdrar K, Gaita K Eksizyonel LAP biyopsisi	<i>Salmonella enteritis</i> <i>Enterokok</i> <i>Mikobakterium tüberkülozis,</i>	IFN $\gamma$ Anti TBC Antibiyotik	65/3
3/K	Bakteriyemi, servikal LAP, Oral monilia, idrar yolu enf.	Kan K, İdrar K, Gaita K, PCR testi	<i>Salmonella enteritis,</i> <i>CMV</i>  PPD pozitifliği	Antb.  Gansiklovir INH profilaksisi	60/3
4/E	Pnömoni, lenfadenit, cilt apseleri, Nörobrucelloz	Püy K  Bos K	<i>Mikobakterium tüberkülozis,</i>  <i>Brucella</i>	Anti TBC  Antibiyotik	90/2

Tyk2 mutasyonu olan hasta, dünyada bu molekül eksikliğine bağlı immün yetmezlik tanımlanan iki hastadan biridir. İlk olarak 8 aylıkken her iki aksiler bölgede lenfadenit ve tüberküloz nedeniyle 1 yıl tedavi verilmiştir. 8 yaşındayken menenjit nedeniyle yatırılmış ve nörobruselloz tespit edilerek tedavi verilmiştir. Mental retardasyon ve işitme kaybı olan hasta şu an 20 yaşındadır.

**4. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerden;** Hiper IgE sendromlu 15, Nijmegen Breakage sendromlu 3, Ataksi Telenjiektazili 21, Wiskott Aldrich sendromlu 6, Osteopetrozisi 5, Diskeratozis Konjenitalı 3, DiGeorge sendromlu 13, Schimke immunosseöz displazili 1 hastanın dosyaları incelendi.

**Hiper IgE sendromlu** 15 hastanın ortalama mutlak eozinofil sayısı  $4691/\text{mm}^3$  (140-47700), ortalama mutlak lenfosit sayıları  $2844/\text{mm}^3$ , ortalama serum total IgE düzeyi 14545IU/ml (587-65376) idi. Moleküler eksiklik 8 hastada DOCK8, bir hastada STAT3 molekülünde tanımlandı. Hastaların 6'sına düzenli IVIG tedavisi, 9'una TMP-SM, 4'üne asiklovir profilaksisi verildi. Ağır atopik dermatiti nedeniyle 4 hastaya siklosporin, 2 hastaya oral steroid tedavileri verildi. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve pnömosel gelişimi 2 hastada, bronşiektazi 4 hastada mevcuttu. Tanı konmadan önce dış merkezde ampiyem boşaltılan hastanın kültüründe *S.aureus* üremesi tespit edilmişti. Otozomal dominant form düşünülen, 16 yaşında iken tanı alan, ancak STAT3 molekülünde mutasyon saptanmayan bu hastanın çok küçük yaşlardan beri kronik otit, tekrarlayan pnömoni, atopik dermatit, sık herpes labialis, oral mantar plakları olduğu öğrenildi. Pnömoni ve ağır atopik dermatit zemininde gelişen yumuşak doku enfeksiyonları ve pnömonisi nedeniyle kliniğe yatırılarak tedaviler uygulanan hastanın balgam kültüründe *S. pneumoniae* üredi.

STAT3 mutasyonlu hastamızda oral kandida, atopik dermatit, kültürlerinde *S.aureus* üreyen tekrarlayan cilt apseleri mevcuttu. İzleminde genital bölgede geniş bir apse oluşması nedeniyle cerrahi boşaltım uygulanarak 3 hafta iv antibiyoterapi verildi. Eş zamanlı kulak akıntısı da olan hastanın apse, yara ve kulak kültürlerinde tekrarlayan *P.aeruginosa*

üremeleri oldu. Profilaktik antibiyoterapisi siprofloksasin olarak düzenlenerek tam iyileşme sağlandı.

DOCK8 mutasyonu belirlenen hastalardan 5'i ağır enfeksiyonlar ve komplikasyonlarla seyreden klinik tablo göstermekteydi. Bunlardan biri disseminasyon gösteren *Aspergillus fumigatus*, diğeri ise CMVye bağlı hepatit ve DIC tablosu gelişmesi sonucunda kaybedildi. Hastaların hepsinde tekrarlayan herpes labialis, 5'inde ağır atopik dermatit zemininde yayılım gözlenen molloscum contagiosum, 2'sinde HPV, 1'inde CMV, 1'inde HCV gibi viral enfeksiyonlar ortaya çıktı. İki hastada otoimmünite bulgusu olarak intrakranial vaskülitik tutulum gelişmesi nedeniyle antikoagülan, steroid ve yüksek doz IVIG tedavileri, birine ek olarak siklosporin verildi. DOCK8 mutasyonlu hasta grubundakiler daha ağır klinik seyir göstermekteydi. Aynı aileden 3 kız kardeşin etkilendiği hastalık tablosunda 2'si atopik dermatit ve sık ÜSYE yakınmaları ile izlenirken diğerkardeş tekrarlayan otite bağlı işitme kaybı, tekrarlayan pnömoni sonrası bronşiektazi ve tekrarlayan cilt apseleri ile tanı almıştı. Bu üç kardeş tanı almadan önce uzun süre dermatoloji polikliniğinde atopik dermatit nedeniyle takip edilmiş ve lokal tedavilerin yanı sıra PUVA tedavisi uygulanmıştı. Düzenli IVIG tedavisi sonrası enfeksiyonları azalan hastanın izleminde iliopsoas apsesi gelişmesi üzerine cerrahi olarak boşaltılarak antibiyotik tedavisi düzenlendi. Apse kültüründe *S.aureus* (MRSA) üremesi oldu. Yumuşak doku enfeksiyonu ve gastroenterit nedeniyle kliniğe yatırıldığında gönderilen gaita kültüründe *Salmonella enteritis* üremesi tedavi sonrasında düzeldi.

DOCK8 mutasyonu olan 17 yaşındaki erkek hasta 1,5 yaşından beri düzenli takip ve tedavi altındaydı. Bir yıl tüberküloz tedavisi, ciltte yaygın molloscum lezyonları nedeniyle 1 yıl interferon alfa haftada 3 gün subkutan tedavi almıştı. İnterferon alfa tedavisi kesildikten sonra lezyonları nüks eden ve ağız içinde uvulada, laringeal alanda papillomları (HPV) olması nedeniyle iv sidofovir tedavisi verildi. Solunum sıkıntısına neden olan laringeal papillomlarına yönelik, KBB bölümünde lezyonlar içine sidofovir sulandırılarak enjekte edildi. Bu tedaviler sonrası düzelme sağlanan hastada 3 yıl sonra papillomlar nüks etmesi üzerine yeniden lokal enjeksiyon yapıldı.

Yutma güçlüğü olan hastada özefageal striktür tespit edildi ve konservatif takibe alındı. İzleminde sağ hemiparezisi gelişmesi üzerine çekilen kranial MR ve MR anjio'sunda vaskülitik tutulum saptandı. Kısa süreli steroid tedavisi sonrasında 3 yıl siklosporin tedavisi verildi. Tablo-28'de DOCK8 mutasyonu tespit edilen, ağır klinik seyir gösteren hastalarımızın özellikleri sunuldu.

**Tablo-28:** DOCK8 mutasyonu olan Hiper IgE sendromlu hastalarımız.

	Hasta- 1 EE	Hasta- 2 MD	Hasta- 3 ER	Hasta- 4 PA
<b>Başlangıç yaşı</b>	6 ay	1,5 yaş	1,5 yaş	1 yaş
<b>Tanı yaşı</b>	5 yaş	9 yaş	1,5 yaş	25
<b>Cinsiyet</b>	erkek	erkek	kız	kız
<b>İlk semptomlar</b>	Ağır egzema, gıda allerjisi, sık enfeksiyon	Orta derecede egzema, sık enfeksiyon	Ağır egzema	Ağır egzema
<b>Ciddi enfeksiyon</b>	Var	Var	Var	Var
<b>Tekrarlayan viral enfeksiyon</b>	Dissemine molloscum, Larinkste papillomatozis Herpetik keratit, Herpes labialis.	Dissemine molloscum, Herpes labialis	Dissemine molloscum, CMV retiniti ve hepatiti	Herpes labialis
<b>Mantar enfeksiyonu</b>	<i>Oral candida</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Oral candida</i>	<i>Oral candida</i>
<b>Egzema</b>	Ağır	Ağır	Ağır	Ağır
<b>Ölümcül enfeksiyon</b>	var	var	var	yok
<b>Parankimal akciğer hastalığı</b>	<b>bronşiektazi</b>	<b>bronşiektazi</b>	Yok	<b>bronşiektazi</b>
<b>Hiperekstansibilite</b>	Yok	Var	Var	Yok
<b>Osteoporoz</b>	var	var	var	yok
<b>Alerji</b>	gıda	gıda	bilinmiyor	yok
<b>NIH skoru</b>	62	66	54	60
<b>Akraba evliliği</b>	Bilinmiyor(evlatlık)	yok	var	var
<b>Ağırlık</b>	3-10p	3-10p	3-10p	25p
<b>Boy</b>	10-25p	10-25p	10-25p	10-25p
<b>Hepatosplenomegali</b>	var	var	var	var
<b>Nörolojik tutulum</b>	hemiparezi	Intrakranial mantar absesi	yok	yok
<b>Otoimmün hastalık</b>	Vaskülit	yok	yok	yok
<b>Laboratuvar</b>				
Hb (g/dl)	10.5	10.6	11.2	11.5
Plt (x10 <sup>9</sup> /L)	466000	358000	801000	303000
WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	10600	9850	9160	8560
Mutlak eozinofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	2750	1970	1120	710
Mutlak lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	2500	3180	1900	2540
Mutlak nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	3980	3940	5350	4620
<b>Lenfosit alt grupları % (mutlak sayı)</b>				
CD3	48 (1152)	51.4 (1634.5)	83 (1577)	88.6 (2250)
CD4	19 (456)	19.8 (629.6)	20 (380)	20.9 (530)
CD8	23 (552)	27.2 (864.9)	48 (912)	65 (1654)
CD19	20 (480)	35.2 (1119.3)	8.8 (167)	7.8 (198)
CD16+CD56	28 (672)	13.1 (416.5)	2.7 (51.3)	2.2 (55.8)
<b>İmmünglobulinler</b>				
IgG gr/dl	2470 (745-1804)	1350	1170	2140
IgA gr/dl	188 (57-282)	114	67.8	194
IgM gr/dl	43 (78-261)	<17	<17.1	86
Total IgE IU/ml	<b>162208, 55830</b>	<b>1872, 12500</b>	<b>6254</b>	<b>35916</b>
<b>Moleküler defekt</b>	DOCK8	DOCK8	DOCK8	DOCK8
<b>Kemik iliği nakli</b>	-	-	-	-
<b>Sonuç</b>	hayatta	12 yaşında öldü	öldü	hayatta

**Tablo-28:** DOCK8 mutasyonu olan Hiper IgE sendromlu hastalarımız (devamı).

	Hasta 5 BA	Hasta- 6HKG	Hasta- 7EG
<b>Başlangıç yaşı</b>	5 yaş	6 ay	1,5 yaş
<b>Tanı yaşı</b>	19	8 yaş	5 yaş
<b>Cinsiyet</b>	kız	erkek	erkek
<b>İlk semptomlar</b>	Ağır egzema	Ağır egzema, polen ve toz allerjisi, astım, sık enfeksiyon	Orta derecede egzema, astım, sık enfeksiyon
<b>Ciddi enfeksiyon</b>	Yok	Var	Var
<b>Tekrarlayan viral enfeksiyon</b>	Herpes labialis	Molloscum contagiosum, herpes labialis, dudakta ve dış kulak yolunda HPV lezyonu	Molloscum contagiosum, i herpes labialis
<b>Mantar enfeksiyonu</b>	yok	<i>Dış kulak yolunda candida</i>	<i>Dış kulak yolunda candida ve Aspergillus terreus</i>
<b>Egzema</b>	Ağır	Var	Var
<b>Ölümcül enfeksiyon</b>	yok	Yok	Yok
<b>Parankimal akciğer hastalığı</b>	Yok	<b>bronşiektazi</b>	<b>Yok</b>
<b>Hiperekstansibilite</b>	Yok	Yok	Yok
<b>Osteoporoz</b>	yok	Yok	Yok
<b>Alerji</b>	yok	Polen (4 yıl immünoterapi almış.)	Yok
<b>NIH skoru</b>	25	47	34
<b>Akraba evliliği</b>	var	Yok	Yok
<b>Ağırlık</b>	50p	25p	25p
<b>Boy</b>	25-50p	25-50p	25-50p
<b>Hepatosplenomegali</b>	yok	Yok	Yok
<b>Nörolojik tutulum</b>	yok	Santral fasial paralizi, hemiparezi	Yok
<b>Otoimmün hastalık</b>	yok	İntrakranial Vaskülit	yok
<b>Laboratuvar</b>			
Hb (g/dl)	12.6	10.8	11
Plt (x10 <sup>9</sup> /L)	255000	366000	352000
WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	6660	4600	60300
Mutlak eozinofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	510	3700	47700
Mutlak lenfosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	740	1200	8500
Mutlak nötrofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	3340	2200	2590
<b>Lenfosit alt grupları % (mutlak sayı)</b>			
CD3	83.4(1451)	36 (432)	54 (4590)
CD4	31.5 (548)	17 (204)	15.8 (1343)
CD8	37 (643)	14 (168)	25.8 (2193)
CD19	7.6 (132.2)	22.6 (271)	13.4 (1139)
CD16+CD56	6.9 (120)	16.3 (196)	24.7 (2100)
<b>İmmünglobulinler</b>			
IgG gr/dl	1880	1010	1150
IgA gr/dl	376	212	79
IgM gr/dl	67.9	57	110
Total IgE IU/ml	<b>7875</b>	<b>2669, 3784,843</b>	<b>479, 587, 252</b>
<b>Moleküler defekt</b>	DOCK8	DOCK8 mutasyonu	DOCK8 mutasyonu
<b>Kemik iliği nakli</b>	-	-	-
<b>Sonuç</b>	hayatta	hayatta	hayatta

**Ataksi Telenjektazili** 21 hastanın 12'si erkek, 9'u kızdı. 13 hastanın ailesinde akrabalık öyküsü vardı. Lenfoma tanısı aldıktan sonra AT tanısı konan 3 hasta vardı. Bunlardan Hodgkin lenfoma olan kız hasta çocuk onkoloji bölümünde başarıyla tedavi edildi, 3 haftada bir IVIG tedavisine devam edilmektedir. Non Hodgkin lenfoma tanısı alan diğer 2 hasta kaybedildi. Hastaların laboratuvar bulgularında; AFP yüksekliği 20, IgG düşüklüğü 15, IgA düşüklüğü 14, IgM düşüklüğü 2 hastada bulunurken 15 hastanın IgM düzeyi normal, 2 hastada ise yaşına göre 2SD yüksekti. Lenfosit alt gruplarında CD4 düşüklüğü 7, CD8 düşüklüğü 5, CD19 düşüklüğü 3 hastada mevcuttu. IVIG tedavisi alan 11 hasta vardı. Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonları; pnömoni 15, febril nötropeni 5, bakteriyemi 4, viral enfeksiyon 4, yumuşak doku enfeksiyonu 2 hastada kaydedildi. Hastaların ortalama hastanede yatış süresi 18.6 gündü. Lenfomadan 3, pnömoniden 6, kanamadan 2, restriktif akciğer hastalığından 1 hasta kaybedildi. Hastalardan 3'ünün kontrollere gelmediği tespit edildi. Bir hasta tüberküloz tedavisi almıştı. Ağır suççuçeği enfeksiyonu nedeniyle 4 hastaya iv asiklovir tedavisi verildi. Bir hasta periorbital selülit ve parotit nedeniyle yatırılmıştı. Lenfoma nedeniyle kemoterapi almakta iken gönderilen kültürlerde üremeler tespit edildi. Etkenler ise; *S.aureus*, *Serratia*, *S.haemolyticus*, *E.coli*, *Enterokok*'du.

Ağır nörolojik tutulumlu, yatağa bağımlılığı ve kronik beslenme problemleri olan hastaya dış merkezde PEG katateri takılarak enteral beslenme düzenlenmişti. Ancak tolere edemeyen hasta kusma, dehidratasyon, akut böbrek yetmezliği tablosunda kliniğe yatırılarak uzun süre tedavi aldı. PEG katateri etrafında yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle tedavileri düzenlenen hastanın yara ve kan kültürlerinde *Klebsiella pneumonia*, (MRSE) *S.epidermidis* üremeleri, idrar kültürlerinde *P.aeruginosa* ve *Enterokok* üremesine yönelik tedavileri düzenlendi. PEG katateri çıkarılarak gastrostomi takılan hasta enfeksiyon tablosu düzelerek taburcu edildi.

**Nijmegen Breakage sendromlu** 3 hastadan ikisi kardeşti. Hastaların mikrosefalisi, mental retardasyonu ve kuş yüzü görünümüleri tipikti.

Hastaların anne babaları akrabaydı. Sık otit ve idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi nedeniyle getirilen ve 4 yaşında tanı alan hastanın diş yapısı bozuk, saç çizgisi düşük, klinodaktili, epilepsi, kronik konstipasyon ve nörojen mesanesi bulunuyordu. Lenfosit alt grupları normal, hipogamaglobulinemisi mevcuttu. Düzenli takibe getirilmedi.

Ağır pnömoni tablosunda 9 yaşında iken tanı alan hasta ise akciğerlere septik emboli nedeniyle kısa sürede kaybedildi. Hastanın postmortem kültürlerinde *S.aureus* üremesi tespit edildi. Aynı aileden olan diğer kardeş ise 10 yaşında bilateral ampiyem ve solunum sıkıntısı ile yoğun bakıma yatırıldığına tanı aldı. Uygulanan yoğun antibiyoterapi, antifungal tedavi ve IVIG desteğine rağmen hasta kaybedildi. Kültürlerinde üreme saptanmadı. İki kardeşin laboratuvar bulgularında; tam kan sayımlarında özellik yokken, IgG, IgA, IgM düzeyleri yaşitlarına göre 2SD'nin altında, lenfosit alt gruplarında CD4 ve CD19 lenfopenileri bulunuyordu.

**Wiskott Aldrich sendromu** tanısı alan 5 hasta, X'e bağlı trombositopeni olarak takibe alınan 1 hasta bulunuyordu. WAS mutasyonu 5 hastada tespit edildi. Hastaların en sık hastaneye başvuru nedeni kanama problemleri ve ASYE idi. Düzenli IVIG tedavisi 4 hastaya verildi. HKHN, 4 hastaya uygulanmış olup, 5 yaşından önce nakil yapılan üç hasta sağlıklı olarak yaşamlarını sürdürmektedir. Tablo-29'da WAS'lı hastaların özellikleri sunulmuştur.

HKHN sonrasında ölen hastaya 17 yaşında nakil yapılmış olup, nakil sonrasında kardiyomiyopati nedeniyle kaybedilmişti. Bu hastanın izleminde, akut retinal nekroz, tüm retinada akut koryoretinit odakları ve retina dekolmanı nedeniyle iv asiklovir tedavisi, oral mukozada hemanjioperiostoma gelişmesi üzerine de radyoterapi verildi. Kanama problemleri nedeniyle 11 yaşında iken splenektomi yapılmıştı.

WAS tanısıyla takipte olan, 3 haftada bir IVIG tedavisine devam edilen 19 yaşındaki hastanın izlemi süresince kronik otit, sinüzit, nazal polipozis, kolestatom, kanama problemleri, akciğer enfeksiyonu, otoimmün hemolitik anemi ve hemorajik sistit problemleri ortaya çıktı. Sefalosporin



grubu antibiyotiklerle oluşan hemolitik anemisi nedeniyle antibiyoterapileri buna uygun düzenlendi.

**Tablo-29:** Wiskott Aldrich sendromlu hastaların özellikleri

Hasta/ cinsiyet	Genetik	IgG	IgA (mg/dl)	IgM	Klinik	HKHN
18/E	WAS	860	118	17	Akut retinal nekroz, hemanjioperiostoma, sık akciğer enfeksiyonu, kanama	+
*18/E	WAS	957	130	17	Kanama, kronik otit, sinüzit, pnömoni, nazal polipozis, hemorajik sistit	-
15/E	WAS	748	144	16	Tam uyumlu kardeşinden erken dönemde HKHN yapıldı	+
4/E	WAS	480	120	17	Kanama, hemorajik ödem atakları, ağır atopik dermatit, masif splenomegali HKHN sonrası düzeldi.	+
1/E	WAS	950	282	172	10 aylıkken HKHN yapıldı.	+
4/E	WAS	842	145	15,5	Sık enfeksiyonu yok.	-
15/E		1760	185	93	9 yaşında splenektomi yapılmış. Egzema ve nötropeni mevcut.	-

\*Öldü

**Osteopetrozis** tanısıyla izlenen 5 hastanın 2'si erkek 3'ü kızdı. İki hasta kardeşti. Bu aileye genetik danışma verilerek prenatal tanı ile sağlıklı çocuk sahibi oldular. Hastalardan ikisine dış merkezde HKHN uygulandı. Kronik GVHD ve sepsis nedeniyle öldüler. Hastaların çoğunlukla dış merkezde takip edilmesi, bir hastanın da kontrollere getirilmemesi nedeniyle enfeksiyon kayıtları ve hastaneye yatışlarının az olduğu düşünüldü. Diğer hastalardan biri akciğer enfeksiyonu, biri lökoeritroblastozis tablosu gelişmesi nedeniyle kaybedildi. Solunum sıkıntısı nedeniyle trakeostomi açılan ve vejetatif tabloya giren hastaya beyin cerrahi bölümünde optik sinir dekompresyonu yapıldı. Koanal darlık nedeniyle 4 kez operasyon yapılan hastanın klinikte ateş nedeniyle takibinde kan kültüründe *S.epidermidis*(MRS) üremesi saptandı. Tablo-30'da osteopetrozisli hastaların laboratuvar özellikleri sunuldu. Tüm hastaların lenfosit alt grupları normaldi. 3 hastaya sık

enfeksiyon, hipogamaglobulinemi nedeniyle IVIG başlandı. Tam kan sayımı değerleri ve kliniklerine göre transfüzyon desteği verildi.

**Tablo-30:** Osteopetrozis tanısıyla takip edilen hastaların laboratuvar sonuçları

Tanı yaşı / cinsiyet	Akrabalık	Genetik	WBC/ mm <sup>3</sup>	Hb gr/dl	Plt/ mm <sup>3</sup>	IgG	IgA mg/dl	IgM
34 ay /K	Var	RANK	15200	10	150000	435	6	45
4 ay/E	Var	RANK	11900	8,7	191000	222	6	69
2 ay/K	Var	TCIR1	23400	6,7	41800	367	47,3	179
4 ay/K	Var	TCIR1	39200	8,7	71200	321	6	68
2ay/E	Var	TCIR1	8300	10,8	345000	589	56	110

**Diskeratozis konjenita** tanısıyla izlenen 3 erkek hastanın anne babası akraba idi. Takiplere gelmeyen hastanın 10 yaşında öldüğü öğrenildi. Hastaların tümünde nötropeni ve serum IgM düzeylerinde düşüklük vardı. Lenfosit alt grupları ve IgG, IgA düzeyleri normaldi. 24 yaşında olup on yıldır izlemde olan hasta PPD pozitifliği nedeniyle INH profilaksisi aldı. Bu hastada hipogonadizm ve osteoporoz mevcuttu.

Sık akciğer enfeksiyonu, ciltte yaygın hipo-hiperpigmente alanlar, yaşlı yüz görünümü olan hasta 6 yaşında diskeratozis konjenita tanısı ile takibe alındı. Bronşiektazisi olan hastanın balgam kültürlerinde *P.aeruginosa*, *S. Pneumoniae*, *H.influenza* üremeleri kaydedildi. İnmemiş testis nedeniyle opere olan hastada testis hipoplazisi mevcuttu.

**DiGeorge sendromu** tanısı alan 13 hastanın ikisi kardiyak patolojiye eşlik eden orta hat defektleriyle (yarık damak dudak, anal atrezi) velokardiyofasial sendrom olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda 22q11 delesyonu tespit edildi. Bir hastaya prenatal dönemde tanı konulmuştu. İki hasta fallot tetralojisi nedeniyle operasyon sonrasında hipokalsemik konvülsiyon olması üzerine tanı almıştı. Kompleks kardiyak nedenlerden 6 hasta, sepsis nedeniyle 2 hasta kaybedildi. Sepsis nedeniyle ölen DGS'li hastanın TAK ve kan kültürlerinde *P.aeruginosa* üremesi oldu.

**Schimke İmmün osseoz displazi** tanısı ile izlenen hastanın başvuru şikayeti vücutta şişlikti. Böbrekte fokal glomerüler skleroz nedeniyle immün süpresif tedavi aldı. Hastanın Ig değerleri, CD3, CD4, CD8 T hücre sayıları düşüktü. IVIG tedavisi başlandı. Tekrarlayan otit ve pnömoni nedeniyle hastanede yatırılan hastanın idrar kültüründe kandida üredi. HKHN uygulanmasına rağmen başarılı olunamayan hasta kaybedildi.

**5. İmmün disregülasyon sendromlarından;** Griscelli sendromlu 1, CHS'li 3, APECED'li 3, ALPS'li 3, XLP'li 1 hasta vardı. Yürüyememe, halsizlik yakınmalarıyla 2,5 yaşında iken getirilen hastanın daha önceden sık enfeksiyon öyküsü bulunmuyordu, beyaza yakın sarı saçları ve mavi gözleri dikkat çekiciydi. Saç telinin ışık mikroskopunda incelenmesinde pigment kümeleri görüldü. Kranial MR'ında yaygın demyelinizasyon alanları tespit edilen hastaya sistemik hemofagositoz olmadan izole santral sinir sistemi tutulumu, akselere faz nedeniyle, HLH-2004 tedavi protokolü başlandı. Moleküler analizinde RAB27A mutasyonu gösterildi. Tedavilere rağmen epileptik ensefalopati tablosu ve SSS yayılımı devam etti. Febril nötropeniye girdiği dönemde, kan kültüründe *Candida parapsilozis* üremesi nedeniyle caspofungin tedavisi verildi. HKHN planlanan hastanın ağır SSS tutulumu nedeniyle nakil yapılamadı. Evde mama aspirasyonu sonrasında genel durumu bozulan hasta aspirasyon pnömonisi nedeniyle yoğun bakıma alındı. Kültürlerinde üreme olmadı. Multiorgan yetmezliği gelişerek kaybedildi.

CHS'li 3 hastanın ikisi kuzendi. Akselere fazda tanı alan hastanın bebeklik döneminden beri sık ateşlenme, lenf nodlarında şişme, sık otit ve pnömoni, ağır suçiçeği enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırıldığı, ağız içinde yaralar ve dişlerinde dökülme olduğu öğrenildi. HLH-2004 tedavi protokolü başlanan hasta HKHN programına alındı. İzlemi süresince bronşit ve perianal mukozit nedeniyle klinikte yatırılarak tedavi edildi, kültürlerinde üreme olmadı. Anne babası akraba olan bu hastanın soy ağacı yapılırken kuzenine de aynı tanı konularak HKHN hazırlıklarına başlandı. Bu iki hastanın nötropenisi dikkat çekiciydi. Dizlerde ağrı nedeniyle başvuran diğer CHS hastasının polinöropatisi ve MR tetkiklerinde serebral, serebellar, spinal atrofi tespit edildi. Saç telinde ve periferik kan yaymasında nötrofil ve

eozinofillerinde dev pigment kümeleri görüldü. Sık enfeksiyon yakınması bulunmayan hastanın tam kan sayımı, Ig'ler ve lenfosit alt grupları normaldi.

**Hermansky Pudlak tip 2 sendromlu**, mental retardasyonu olan iki kardeşin anne babası akrabaydı. Sık oral monilia, tekrarlayan anal ve cilt apseleri nedeniyle başvurmışlardı. Cilt apse kültüründe *P.aeruginosa*, *Enterokok faecium* ve kan kültüründe *E.faecium* üremelerine yönelik tedavi verildi. G-CSF tedavisi başlandıktan sonra ciddi bir enfeksiyon tablosu görülmedi.

ALPS'li 2 hastaya kronik nötropeni ve sık enfeksiyon nedeniyle G-CSF tedavisi başlandı. Lenfosit alt grupları normal, double – T hücre sayısı (CD4-CD8-) % 1'in üstündeydi. İki hastada EBV PCR yüksek düzeyde pozitif. Asiklovir ve steroid tedavileri sonrası lenfadenopati ve hepatosplenomegalide belirgin küçülme sağlandı. Bir hasta, ağır suçüçeği enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edildi. XLP'li hasta hipogamaglobulinemili iken ALPS'lilerde IgG düzeylerinde yükseklik vardı. İki hastaya IVIG, ALPS'li hastalardan birine otoimmün hemolitik anemisi nedeniyle immünsüpresan tedaviler verildi. Ağır klinik seyirli, sık transfüzyon ihtiyacı olan bu hastaya HKHN planlandı. AML-M7 gelişmesi nedeniyle dış merkezde splenektomi uygulandıktan sonra sepsis nedeniyle kaybedildi.

**APECED sendromu** tanısıyla izlenen 3 hastanın enfeksiyonları ayaktan tedavilerle kontrol altındaydı, IVIG tedavisi verilen olmadı. Büyüme geriliği ve otoimmün poliglandüler problemleri nedeniyle endokrinoloji bölümü tarafından takip edilmektedirler.

**6.** Kronik mukokutanöz kandidoz tanılı 8 ve anhidrotik ektodermal displazi tanılı 14 hasta **doğal immün sistem eksiklikleri** grubunda incelendi. **Ektodermal displazili** hastaların tümünde diş ve diş eti problemleri mevcuttu. Nörolojik problemler ve epilepsi nedeniyle 5 hasta nöroloji poliklinik takibindeydi. Laboratuvar tetkiklerinde 4 hastada CD8 düşüklüğü, 3 hastada selektif IgA eksikliği, 5 hastada hipogamaglobulinemi vardı. Hastalardan 5'ine hipogamaglobulinemi nedeniyle IVIG tedavisi verildi. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen, pnömonili 6, kronik otitli 3, yumuşak doku enfeksiyonu 1,

gastroenterit 2, viral enfeksiyonlu 1 hasta vardı, kültürlerinde etken saptanmadı. İki hastada tekrarlayan otite bağlı işitme kaybı mevcuttu.

**KMK'lı** en ağır klinik seyirli hasta, 27 yaşında tanı almıştı. Tanı esnasında ciltte ve ağız mukozasında yaygın mantar lezyonları, bronşiektazisi mevcuttu. IgG alt grup eksikliği nedeniyle IVIG tedavisi başlandı. İzlemede sık akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatışı mevcuttu. Balgam kültürlerinde *P.aeruginosa*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* (MRSA), *H. influenza*, *Candida* üremeleri kaydedildi. Kandida pnömonisi ve özefajiti nedeniyle hastanede yatırılırken beyinde de mikotik anevrizmaları saptanarak uzun süre amfoterisin B tedavisi verildi. Elinde ortaya çıkan orf lezyonu (*pox virüs*), kriyoterapi, cerrahi rezeksiyon, lokal imiquimod tedavilerine rağmen yayılım gösterdi. Sidofovir ve probenesid tedavileri 15 günde bir, 8 kür verilerek düzelme sağlandı. Ağır klinik tablosu nedeniyle tam uyumlu kardeşinden HKHN için dış merkeze gönderilen hasta, nakil sonrası dönemde beyinde yaygın dev mikotik anevrizmalar gelişmesi üzerine kaybedildi. KMK'lı bir hastanın kronik oral kandidiazisi, el ve ayak tırnaklarındaki mantar enfeksiyonu flukonazol, itrakonazol, terbinafin tedavilerine rağmen gerilemedi. Tırnak kazıntısı ve ağız sürüntü örneklerinde flukonazole dirençli *Candida albicans* gösterilerek posakonazol profilaksisi başlanarak tam düzelme sağlandı.

**Tanı gruplarına göre enfeksiyon nedeniyle ortalama hastanede yatış süreleri;** antikor yapım kusurlarında 30, hücrel immün yetmezliklerde 95,5, fagosit sistem hastalıklarında 67,5, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde 32, immün disregülasyon hastalıklarında 56, doğal immün sistem eksikliklerinde 36 gün olarak hesaplandı. Gruplar arasında ortalama hastanede yatış süreleri karşılaştırıldığında, hücrel immün yetmezliklerde diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ).Tablo-31'de gruplara göre enfeksiyon nedeniyle hastanede yatış günleri belirtildi.

**Tablo-31:** Tanı gruplarına göre ortalama hastanede yatış süreleri.

Tanı (n: toplam hasta sayısı)	Yatan hasta sayısı	Median (gün)	Minimum (gün)	Maximum (gün)
Antikor yapım kusurlarında (n:78)	49	30	10	247
Hücrel immün yetmezliklerde (n:20)	18	95,5	25	396
Fagositer sistem hastalıklarında (n:32)	28	67,5	10	240
Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler (n:68)	48	32	3	280
İmmün disregülasyon hastalıklarında (n:13)	7	56	18	150
Doğal immün sistem eksiklikleri (n: 22)	9	36	20	112
<b>Toplam</b>	159	40	3	396

Tanı gruplarına göre izole edilen mikroorganizmalar tablo 32’de verildi. Kan ve katater kültürleri üreme oranları hücrel immün yetmezliklerde, balgam kültür üremeleri antikor yapım kusurlarında anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ). Püvy kültürlerindeki üremelerin (%34.4) grup 3’te (fagositer sistem) yüksek olması bu tanı grubunda apse ve yumuşak doku enfeksiyonlarının sık olmasına bağlandı. Gaita kültür üremeleri grup 2 ve 3’te, idrar kültür üremeleri grup 3’te daha fazla tespit edilmişti. Enfeksiyondan sorumlu bakteriyel etkenlere göre gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu fark, antikor yapım kusurları olan grup 1’den kaynaklanmaktadır ( $p<0,001$ ). Virüs ve mantar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu.

**Tablo-32:** Tanı gruplarına göre enfeksiyonlardan izole edilen etkenler

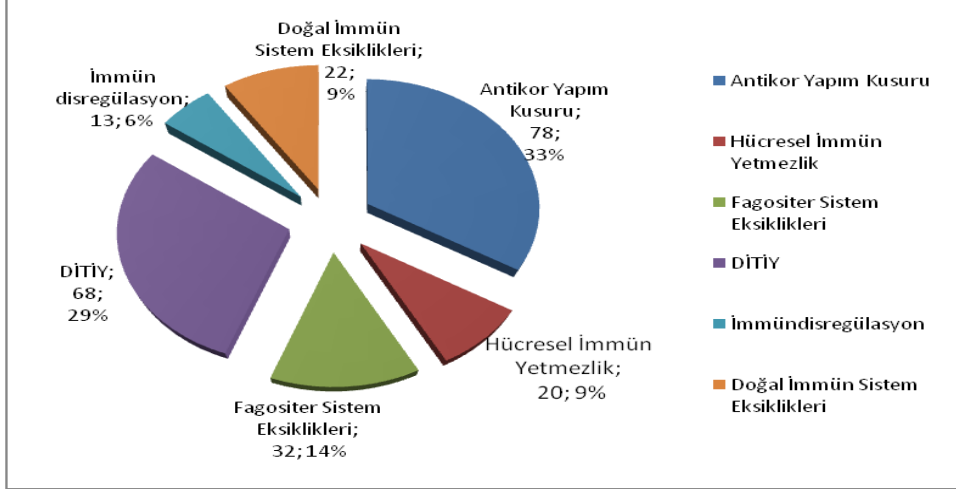
Enfeksiyon etkeni			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Bakteriler	Katalaz pozitif	Enterobakteriler*	15	9	17	22	2	1
		S.Aureus	3	1	4	13	-	2
		(Koagülaz + Stafilokoklar) Pseudomonas	2	2	6	3	1	1
	Katalaz negatif	Enterokoklar	6	3	5	9	1	-
		Koagülaz – Stafilokoklar <sup>2</sup>	7	4	10	15	1	1
	Diğer	Str. pneumonia	8	1	-	4	-	1
		H.influenza, Moraxella, Üreoplasma	18		2	2	-	1
		Acinetobacter baumannii	2	-	1	-	-	-
		Brusella	-	-	1	-	-	-
		VRE <sup>1</sup>	4	4	1	4	-	-
	Mikobakteri	4	1	4	2	-	-	
Virüs	HSV, HPV, CMV, EBV, H1N1, JCV, adenovirüs Pox	18	11	11	34	5	3	
Mantar	Aspergillus, Candida	2	3	1	11	1	12	

\***Enterobakteriler:** Salmonella spp, Serratia spp, E.coli, Enterobakter, Klebsiella spp., Proteus mirabilis, <sup>1</sup>**VRE:** vankomisine dirençli enterokok, <sup>2</sup>**Koagülaz – stafilokoklar:** S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis.

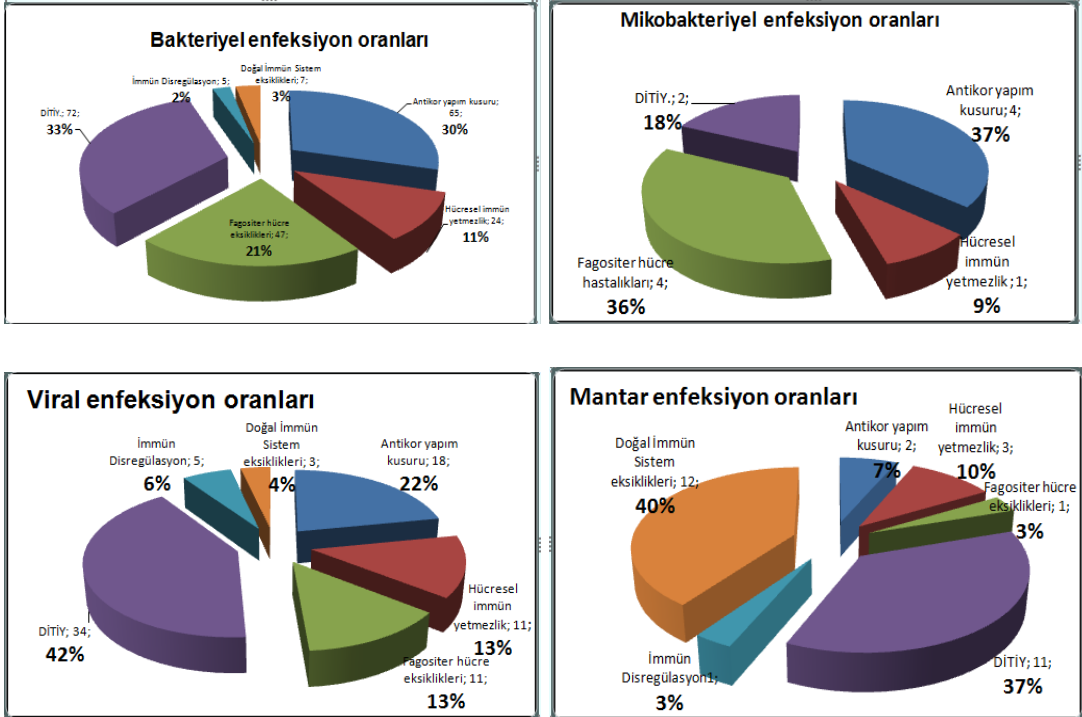
Tanı gruplarına göre kültürlerde *S.aureus* üreme oranı grup 4'te diğerlerine göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.29$ ). Bu durum Hiper IgE sendromlu hastalarda sık görülen *S.aureus* üremelerine bağlandı. *Koagülaz – S.epidermidis* üreme oranı da istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da yine grup 4'te daha yüksekti ( $p=0.178$ ). *H. influenza* üremeleri antikor yapım kusuru olan grup 1'de ( $p<0,009$ ), *Klebsiella* (potansiyel karbapenem üreten) üremeleri kombine immün yetmezlikli grup 2'de ( $p<0.003$ ), *E. coli* (ESBL) üremeleri ise fagositer sistem eksikliği olan grup 3'te anlamlı yüksek olarak bulundu ( $p<0,001$ ). *Proteus mirabilis* üremeleri olan hastaların tümü (n:5) DOCK8 mutasyonlu hiper IgE sendromu tanısı olanlardı. *Acinetobacter baumannii* üremeleri yoğun bakım kliniğinde yatan, YDİY'li 1, Hiper IgM sendromlu 1, Kostman sendromlu 1 hastada olmak üzere toplam 3 hastada tespit edilmişti. İki AKİY'li hastada gaitada *crptosporidium*, uzun süre hastanede yatan, çoklu antibiyotik tedavileri alan 3 hastada ise *Clostridium difficile* tespit edilerek tedavi verildi. Primer immün yetmezlik tanısıyla

değerlendirmeye alınan hastaların dağılımı Grafik-1'de, enfeksiyon etkenleri oranı Grafik-2'de, bakteriyel etkenler Grafik-3'te gösterilmiştir.

**Grafik-1: Primer İmmün yetmezlikli hastaların dağılımı.**



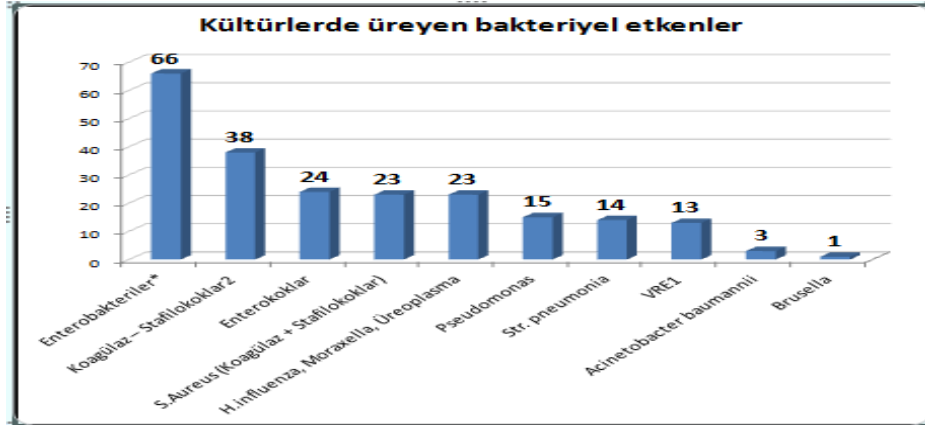
**Grafik-2: Enfeksiyon nedenleri.**



CMV enfeksiyonu grup 2'de AKİY tanılı ve grup 4'teki DOCK8 mutasyonu olan Hiper IgE sendromlu hastalarda yüksek saptandı. Toplam 10 hastaya CMV enfeksiyonu nedeniyle tedavi verildi. Molloscum contagiosum



**Grafik-3: Kültürde üreyen bakteriyel etkenler.**



Kullanılan antibiyotik oranları amikasin (%48,1), klindamisin (%38,8), sefuroksim (%33,3), sefotaksim (%28,6), vankomisin (%26,2), piperasilin tazobaktam (%20,3), seftazidim (%19), meropenem (%19,4), ampisilin sulbaktam (%16), klaritromisin (%16), teikoplanin (%14,8), gentamisin (%14,8), TMP-SM (%6,8), seftriakson (%6,3), siprofloksasin (%6,3), sefepim (%4,6), metronidazol (%4,6), sefazolin (%3,8), sulperazon (%1,7), imipenem (%4,2), kolistin (%1,3), levofloksasin (%1,3). Antifungal tedaviler amfoterisin B (%21,9), flukonazol (%16,9), kaspofungin (%5,1), vorikonazol (%2,5), posakonazol (%1,3), antiviral tedaviler asiklovir (%22,4), oseltamivir (%5,9), gansiklovir (%5,1), sidofovir (%1,7), 4'lü antitüberküloz (streptomisin, INH, Rifampisin, pirazinamid) tedavi (%6,3) olarak bulundu. Granülosit transfüzyonu yapılan 2 hasta vardı. HKHN uygulaması; HIGM'li 1, AKİY'li 6, WAS'lı 4, Schimke immün osseöz displazi'li 1, KMK'lı 1, Osteopetrozisli 2, KGH'lı 1 ve LAD3'lü 1 olmak üzere toplam 17 hastaya yapıldı. GVHD gelişen 8 hasta vardı. Bunlardan biri greft yetmezliği, diğeri kronik GVHD, kanama nedeniyle kaybedildi.

Hastaların tanılarına göre ölüm sebepleri tablo-33'te belirtildi. Ölüm nedenleri arasında enfeksiyon 1. sırayı alıyordu ve 40/233 hastada görüldü (%16,7). Bunlardan izole edilen etkenler *Mikobakterium tüberkülozis kompleks*, *Klebsiella pneumoniae*, *S.aureus*, *A.fumigatus*, *CMV*, *EBV*, *Adenovirüs*, *JC virüs* idi.

**Tablo-33:** Hastaların ölüm sebepleri.

<b>Primer İmmün Yetmezlik</b>		Kanama	Enfeksiyon	Malignite	Kardiyak patoloji	Restriktif akciğer hastalığı	HKHN komplikasyonu	GVHD
<b>Antikor yapım kusuru</b>	<i>Yaygın değişken immün yetmezlik</i>		3	1	1			
	<i>Hiper IgM sendromu</i>			1				
<b>Hücrel immün yetmezlikler</b>	<i>Kombine immün yetmezlik</i>		3	1				
	<i>Ağır kombine immün yetmezlik</i>	1	8					1
<b>Fagosit sistem hastalıkları</b>	<i>Kronik granülomatöz hastalık</i>		1					1
	<i>Lökosit adezyon defekti</i>	1	4					
	<i>MSMD</i>	1						
<b>Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler</b>	<i>Hiper IgE sendromu</i>		2					
	<i>Wiskott Aldrich sendromu</i>						1	
	<i>DiGeorge sendromu</i>		2		5			
	<i>Ataksi telenjektazi</i>	2	6	3		1		
	<i>Nijmegen breakage sendromu</i>		2					
	<i>Osteopetrozis</i>		4					1
	<i>Schimke immünoosseoz displazi</i>						1	
<b>İmmün disregülasyon hastalıkları</b>	<i>Otoimmün lenfoproliferatif sendrom</i>		1					
	<i>Griscelli sendromu</i>		1					
	<i>X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom</i>		1					
<b>Doğal immün sistem eksiklikleri</b>	<i>Kronik mukokutanöz kandidiazis</i>		1					

**Tablo-34: Kültürde üreyen bakteriyel etkenler:**

<b>Mikroorganizma</b>	<b>Sayı</b>	<b>Tanı grubu</b>
<i>Tüberküloz</i>	4	Antikor yapım kusuru
	1	Hücrel immün yetmezlik
	4	Fagositer sistem bozuklukları
	2	Diğer İTİY
<i>Salmonella Enteritis</i>	3	MSMD
	2	Hiper IgE sendromu
<i>Brucella</i>	1	MSMD
<i>S. aureus</i>	3	Antikor yapım kusuru
	1	Hücrel immün yetmezlik
	4	Fagositer sistem bozukluğu
	13	Hiper IgE sendromu
	2	Doğal immün sistem
<i>S. haemolyticus</i>	2	Antikor yapım kusuru
	2	Diğer İTİY
<i>S. hominis</i>	3	Fagositer sistem bozukluğu
	2	Diğer İTİY
<i>S.epidermidis</i>	5	Antikor yapım kusuru
	4	Hücrel immün yetmezlik
	7	Fagositer sistem bozukluğu
	11	Diğer İTİY
	1	İmmün disregülasyon
	1	Doğal immün sistem defektleri
<i>Strep. mitis</i>	1	Hücrel immün yetmezlik
<i>Strep. pneumoniae</i>	8	Antikor yapım kusuru
	4	Diğer İTİY
	1	Doğal immün sistem defektleri
<i>H.influenzae</i>	15	Antikor yapım kusuru
	1	Fagositer sistem eksiklikleri

	2	Diğer İTY
	1	Doğal immün sistem eksiklikleri
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	Antikor yapım kusuru
<i>Üreoplasma urealyticum</i>	1	Antikor yapım kusuru
<i>Serratia marcescens</i>	1	Antikor yapım kusuru
	1	Fagositer sistem eksiklikleri
	3	Diğer İTY
<i>E. coli</i>	2	Antikor yapım kusuru
	2	Hücrel immün yetmezlik
	6	Fagositer sistem eksiklikleri
	3	Diğer İTY
	1	İmmün disregülasyon
<i>P.aeruginosa</i>	9	Antikor yapım kusuru
	1	Hücrel immün yetmezlik
	3	Fagositer sistem bozukluğu
	7	Diğer İTY
	1	İmmün disregülasyon
	1	Doğal immün sistem eksiklikleri
<i>Enterobacter</i>	1	Hücrel immün yetmezlik
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	1	Antikor yapım kusuru
	5	Hücrel immün yetmezlik
	2	Fagositer sistem eksiklikleri
	2	Diğer İTY
<i>Proteus mirabilis</i>	1	Antikor yapım kusuru
	5	Diğer İTY <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter boumannii</i>	2	Antikor yapım kusuru
	1	Fagositer sistem eksiklikleri
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	Antikor yapım kusuru
	3	Hücrel immün yetmezlik
	5	Fagositer sistem eksiklikleri

	9	Diğer İTIY
	1	İmmün disregülasyon
VRE	4	Antikor yapım kusuru
	4	Hücrel immün yetmezlik
	1	Fagositer sistem eksiklikleri
	4	Diğer İTIY

VRE: Vankomisine dirençli enterokok, İTIY: İyi tanımlanmış immün yetmezlikler

**Tablo-35:** Hastalarda görülen viral enfeksiyonlar.

Virüs	Sayı / %	Tanı grubu
H1N1	9 (%3,8)	Antikor yapım kusuru Hücrel immün yetmezlik Fagositer sistem eksiklikleri Diğer İTIY
Rotavirüs	2 (%0,8)	AKİY, Hiper IgM
Adenovirüs	2 (%0,8)	AKİY, Hiper IgM
JC virüs	1 (%0,4)	YDİY
CMV	10 (%4,2)	AKİY, Hiper IgE sendromu, WAS
EBV	3 (%1,3)	ALPS, AKİY
Hepatit B/C	4 (%1,7)	YDİY, Hiper IgE sendromu,
Herpes labialis	22 (%9,3)	YDİY, AKİY, Hiper IgE sendromu
Verrü (HPV)	6 (%2,5)	YDİY, LAD; Hiper IgE sendromu
Ağır su çiçeği	19 (%8)	YDİY, kombine immün yetmezlik, KGH, Kostman sendromu, Hermansky pudlak, CHS
Molloscum contagiosum	5 (%2,1)	Hiper IgE sendromu
Pox virüs	1 (%0,4)	Kronik mukokutanöz kandidoz

ALPS: Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, CHS: Chediak Higashi sendromu.

**Tablo-36:** Hastalarda izole edilen mantarlar.

<b>Mantar</b>	<b>Sayı</b>	<b>Tanı grubu</b>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3	Hiper IgE sendromu, YDİY, kombine immün yetmezlik
<i>Aspergillus terreus</i>	2	Hiper IgE sendromu, AKİY
<i>Aspergillus nidulans</i>	1	Kronik granüloamatöz hastalık
<i>Candida albicans</i>	20	Hiper IgE sendromu, KMK
<i>Candida tropicalis</i>	1	Hiper IgM sendromu
<i>Candida parapsilozis</i>	2	Griscelli sendromu, Omenn sendromu

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda primer immün yetmezlik tanısı almış ve izlemde karşılaşılan enfeksiyonları nedeniyle hastanede yatırılarak tedavi edilmiş hastalar değerlendirildi. Çalışmanın amacı, primer immün yetmezliklerde görülen enfeksiyon tablolarını, izole edilen mikroorganizmalar ve tedaviye yanıtlarını değerlendirmek ve immün yetmezlik ile enfeksiyon etkenleri ve klinik seyir arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. İmmün sistemin kendi içindeki kompleks yapısı, tüm organ sistemlerine etkisi, genetik alt yapı, çevresel faktörler göz önüne alındığında ortaya çıkabilecek çok farklı hastalık tablolarıyla karşılaşılmaktadır. Bu nedenle dikkatle ve şüphe indeksi yüksek tutularak hastalara genel yaklaşım, öykü ve ayrıntılı fizik muayene sonucunda çok değerli ipuçları elde edilerek immün yetmezliklerin erken dönemde tanınması sağlanabilir.

İnsan, doğada ve toplumda her gün çok sayıda mikroorganizma, güneş ışığı, X ışınları, çevre kirliliği, sosyal ve kültürel stresler etkisinde, bunlarla iç içe yaşamak durumundadır. İmmün sistem hücreleri enfeksiyonda, tümöral gelişimde, otoimmün ve otoinflamatuvar durumlarda çok önemli görevler üstlenmektedir. İmmün sistemin başlıca fonksiyonlarından birisi mikroorganizmalara karşı bireyi korumaktır. İmmün sistem hastalıklarında enfeksiyon ortak noktadır. Primer immün yetmezlikler; hipokalsemi, trombositopeni, lenfoproliferasyon, anjioödem, otoinflamasyon ve hemofagositoz gibi bulgularla da ortaya çıkabilir. Ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan tanı konulması hastanın yaşam süresi ve kalitesinin iyileştirilmesi açısından çok önemlidir. Aile hikayesi ve klinik bulguların doğru değerlendirilmesi hastalığın erken tanısı için iyi bir bilgi kaynağıdır. Bu çalışmada değerlendirilen tüm hasta gruplarının başvuru anında göze çarpan ortak özellikleri tekrarlayan ateş, ÜSYE, ASYE bulgularının olması; hücrel immün yetmezliklerde oral monilia, kronik ishal; fagositer sistem hastalıklarında cilt apsesi, lenfadenit, BCG enfeksiyonu, göbek düşmesinde

gecikme; immün disregülasyon hastalıklarında LAP ve hepatosplenomegali; KMK ve APECED'de oral monilia, cilt, tırnak mantar enfeksiyonları idi.

Klasik olarak immün yetmezlikler; tekrarlayan, ağır, inatçı, tedaviye iyi cevap vermeyen, komplikasyonlu enfeksiyon tablolarında, virulansı düşük mikroorganizmalarla (*Candida*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *S.marcescens*, *P.jirovecii* gibi) enfeksiyon geçiren ve canlı aşılarla ağır enfeksiyon gelişen hastalarda düşünülür (300). İlk veya tek ciddi enfeksiyonun bile immün yetmezlik düşündürebileceği de akılda tutulmalıdır. Bunlar arasında ağır oportunistik bir enfeksiyon, BCG enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, herpes simpleks sayılabilir. Özellikle bir veya bir grup mikroorganizmaya yatkınlıkla giden yeni immün yetmezliklerle ilgili elde edilen bilgiler nadir görülen hastalıklar olarak bilinen primer immün yetmezliklerin aslında nadir hastalıklar olmadığına işaret etmektedir. Her bir ağır enfeksiyonun primer immün yetmezliği belirleyen potansiyel bir fenotip olabileceği belirtilmektedir (301).

Bugüne kadar elde edilen bilgiler klasik immün yetmezliklerin dışında; nadir görülen viral enfeksiyonlar, özellikle hastalığa yakalanan bireylerin küçük bir kısmını etkileyen klinik tablolar (herpes simpleks ensefaliti gibi); tek bir ajanla ağır, atipik, olağan seyirden farklı, tekrarlayan veya hayatı tehdit eden enfeksiyonu olan; ya da enfeksiyondan kaybedilen hastalarda (özellikle kalıtsal geçiş gözleniyorsa), yaygın molloscum contagiosum, inatçı siğillerin varlığı immün yetmezlik düşünülmesi gerektiğine işaret etmektedir (302). Çalışmaya alınan hastalarımızdan DOCK8 mutasyonlu Hiper IgE sendromlu hastalarda yaygın molloscum lezyonları, inatçı siğil ve herpes labialis dikkat çekiciydi. KGH'lı bir hasta *S.aureus*'a bağlı karaciğer apsisi ile tanı almıştı. Yine KGH'lı bir hastanın *Aspergillus nidulans*'a bağlı paravertebral apsisi başarıyla tedavi edildi. KMK'lı hastalarımızdan biri HKHN sonrasında *Candida*'ya bağlı mikotik beyin anevrizmaları nedeniyle, MHMY'li bir hastada BCG disseminasyonu verilen antitüberküloz tedavilere rağmen düzelmeyerek kaybedildi.

Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle, çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösteren immün yetmezlikler de diğer



toplumlara göre daha sık görülmektedir. Değerlendirmeye alınan 233 hastanın %45,6'sında ebeveyn akrabalığı, %21,9'unda kardeş ölüm öyküsü vardı. Şikayetlerle tanı yaşı arasında geçen süre en uzun antikor yapım kusuru olan hastalarda (ortalama 48 ay), en kısa (2,5 ay) hücrel immün yetmezliklerdeydi.

Primer antikor eksikliklerinde IVIG ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle akut bakteriyel enfeksiyon sıklığı ve ciddiyeti azalmıştır. Bununla beraber hipogamaglobulinemili hastalarda, uygun IVIG desteğine rağmen tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli komplikasyonu bronşiektazidir. Böyle hastalar *H.influenza*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* ile kolonize olabilirler. *P.aeruginosa*, *Aspergillus* türleri, *nontüberküloz mikobakteri* ve *mikoplazma* da bronşiektazili hastalarda gösterilmiştir. Makrolid grubu antibiyotikler, antiinflamatuvar ve antimikrobial özellikleri nedeniyle profilaktik tedavide önemlidir. Uzun süre, düşük doz azitromisin kullanımının etkinliği ve hava yolu patojenlerinin süpresyonu, sık alevlenmeleri belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Kronik olarak *Pseudomonas* ile kolonize hastalarda inhale antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Kistik fibrozisi olmayan hastalarda inhale tobramisin kullanımının solunum semptomlarında belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir (303). Çalışma grubumuzda, en sık antikor bozukluklarında (%39.7) olmak üzere toplamda %20.7 oranda bronşiektazi saptanmıştır. Balgam kültürlerindeki üremeler, literatürle uyumlu olarak *H.influenza*, *S.pneumoniae* idi. Profilaktik tedavide hastanın klinik tablosuna göre, TMP-SM, azitromisin veya klaritromisin kullanılmıştır. İn hale tobramisin alan hasta bulunmuyordu.

Agamaglobulinemi tanısıyla takip edilen hastaların 4'ünde Btk mutasyonu, otozomal resesif form kız hastada ise Blnk mutasyonu saptanmıştı. Hastaların genel olarak semptomlarının başlama yaşı 12 ay ve sonrasında olması dikkat çekmektedir. Blnk eksikliği olan hastamız, dünyada bu molekül eksikliğinin tanımlandığı ikinci hastaydı. Bir ve iki numaralı hastalar anne tarafından kuzen olması nedeniyle 2 no'lu hastaya aile taraması sonucunda tanı konulmuştu. Aile öyküsü olan vakalarda enfeksiyon

ve komplikasyon tabloları ortaya çıkmadan erken tanı mümkün olabilmektedir. Tanı sonrasında düzenli IVIG tedavisi ile hastaneye yatış gerektirecek enfeksiyon tabloları belirgin olarak gerilemişti. XLA'lı 201 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada (18), görülme sıklığı sırasına göre; otit, pnömoni, sinüzit, kronik veya tekrarlayan gastroenterit, konjoktivit, piyodermi, menenjit/ensefalit, sepsis, septik artrit, hepatit, osteomyelit bildirilmiştir. Pnömonilerde etiyolojik ajanlar *Pnömokoklar* (%7), *H.influenza tip b* (%4), *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus spp*, *H.parainfluenza* (%2), *gastroenteritlerde Giardia lamblia* (%26), *rotavirüs* (%9), *Camphylobacter fetus*, *Salmonella spp*, *Enterovirüs*, *Clostridium difficile* (%7) saptanmıştır. Bizim hastalarımızda IVIG tedavisi sonrasında hastaneye yatırılarak tedavi gerektirecek sık enfeksiyon tablosu görülmedi. Pnömoni ile yatırılan ve bronşiektazi gelişmiş olan hastanın balgam kültüründe *H.influenza* tespit edildi. XLA'lı hastalar *poliovirüs*, *echovirüs*, *coxsackie* virüs gibi enterovirüslerle enfeksiyona yatkınlık gösterir (18). Hastalarımızda enteroviral enfeksiyon görülmedi. Bu grupta bazı hastalarda otoimmün hastalıklar da ortaya çıkabilmektedir. Literatürde jüvenil romatoid artrit, otoimmün epididimit, dermatomyozit benzeri myozit, kronik hepatit B zemininde hepatosellüler kanser gelişen hastalar bildirilmiştir (304). Bir hastamız, uzun süren ateş ve karın ağrısı nedeniyle yapılan tetkikleri sonucunda inflamatuvar barsak hastalığı tanısı almıştı. Nötropeni, değişik çalışmalarda XLA'lı hastalarda % 10-25 sıklıkta bildirilmiştir. Hastalarımızda nötropeni saptanmadı. IVIG tedavisine rağmen tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeniyle kronik akciğer hastalığı gelişimi en önemli klinik problemi oluşturmaktadır. Yetersiz ve uygunsuz IVIG tedavisi ve sekretuar IgA eksikliği mukozal yüzeylerde yeterince koruma sağlayamaz böylece kronik akciğer hastalığı gelişimi tetiklenir (305). Bronşiektazi saptanan iki hastadan biri uzun yıllardır enfeksiyonsuz takip ve tedavi altında olmasına rağmen kontrol solunum fonksiyon testindeki bozukluk üzerine çekilen akciğer tomografisinde bronşiektazi ortaya çıkmıştı.

YDİY'li hastalar, kapsüllü bakterilerle tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlara yatkındır. Bu durum kronik akciğer hastalığı ve bronşiektazi

gelişimine yol açmaktadır. Düzenli IVIG tedavisi yanında antibiyotik, bronkodilatörler ve lokal antiinflamatuvar ajanlar ve fizyoterapi uygulanmasının akciğer hasarını önlemede önemli olduğu bildirilmiştir (306) Değişik çalışmalarda YDİY'li hastalarda %4 ve %24,6 oranında bronşiektazi bildirilmiştir. Hastalarımızda bronşiektazi oranının (%33) daha yüksek olması, hastalık tanısındaki gecikme süresi ve erişkin yaşta tanı alan hastalar olmasıyla açıklanabilir. Pediatrik YDİY'li 34 hastada yapılan bir çalışmada, 8 hastada intertisyel akciğer hastalığı (İAH), 11 hastada bronşiektazi ve bronşial duvar kalınlaşması gibi hava yolu hastalığı bildirilmiştir. YDİY'li bir erişkin hastamızda, biyopsi ile gösterilmiş İAH vardı. Hava yolu hastalığı tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı gelişirken, İAH immüendisregülasyon nedeniyle gelişmektedir (307). Bronkopulmoner lezyonlar ile YDİY klinik ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada İAH, splenomegali ve otoimmün bulguları olan hasta grubunda daha sık görülmekteydi (308). YDİY'li 473 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların % 94'ünde enfeksiyöz, % 68'inde enfeksiyon dışı ( otoimmünite, kronik akciğer hastalığı, bronşiektazi, gastrointestinal inflamatuvar hastalık, malabsorpsiyon, granüloamatöz hastalık, karaciğer hastalığı ve hepatit, lenfoma gibi ) komplikasyonlar bildirilmiştir. Enfeksiyon dışı komplikasyonlardan ölüm riski 11 kat fazla bulunmuştur (309). Aynı çalışmada, hastaların % 40'ında en az bir pnömoni atağı varken, en sık etkenlerin *Streptokok spp* ve *H.influenza* olduğu belirtilmiştir. Değerlendirilen hastalarımızın balgam kültürlerinde *H.influenza (non tip b)*, *S.pneumoniae* üremeleri mevcuttu. Hastalarda ÜSYE ve ASYE en sık rastlanan enfeksiyonlar olduğundan; doku hasarı gelişmeden, mukosilier aktivite bozulmadan tanı konması önemlidir. Antikor eksikliklerinde IVIG temel tedavi olmakla birlikte yapısal hasar geliştikten sonra KBB enfeksiyonlarını tamamıyla iyileştirmekte yetersiz kalmaktadır (310). Bu nedenle tekrarlayan, kronik sinüzit, otit, pnömoni durumlarında mutlaka serum Ig'ler, Ig alt grupları, antikor fonksiyonları, T ve B hücre alt grupları çalışılmalıdır. Erken tanı ve yeterli IVIG desteği ile YDİY'li hastalarda mortalite ve morbidite azalmaktadır. Son yıllarda daha etkin ve uzun etkili antibiyoterapilerin kullanıma başlanmasıyla YDİY'li hastaların tedavi rejimleri

ve yaşam süreleri artmıştır. Bizim hastalarımızdan 3'ü enfeksiyon nedeniyle, 1'i lenfoma, 1'i kardiyak problemleri nedeniyle kaybedilmişti.

Progresif multifokal lökoensefalopati, JC virüs enfeksiyonunun yol açtığı, genellikle immünsüprese hastalarda gelişen fatal, demiyelinizan nadir bir hastalık tablosudur. JC virüsler, çoğunlukla çocukluk döneminde hafif semptomlarla seyreden primer enfeksiyon sonrasında latent faza geçerler. Toplumda JC virüs spesifik antikor pozitifliği % 58 olarak bildirilmiştir. Literatürde, HKHN sonrası WAS tanılı hastada, HIV pozitif çocukta, infliksimab tedavisi alan hastada ve natalizumab ile tedavi alan multiple skleroz vakasında PML bildirilmiştir (311-313). Primer immün yetmezliklerde JC virüse bağlı PML, YDİY'li bir vakada ve son dönemde Hiper IgE sendromlu HIV+ erişkin bir vakada tanımlanmıştır (314, 315). CD4+ lenfopenisi derinleşen YDİY'li hastamızda PML gelişmiş olup, idrar ve BOS JC virüs pozitifliği gösterilmişti. HIV PCR negatifti, serum IgE düzeyi düşüktü. Verilen tedavilere rağmen hızlı seyirle hasta, 3 ay sonunda kaybedildi. Bu hastanın TAK'ında *A.baumannii* üremesi, yoğun bakım yatışı ile ilişkili olarak değerlendirildi. IgG alt grup eksikliklerinde de en sık hastaneye yatış gerektiren tablo pnömoniydi. Hastaların tümünde bronşiektazi olması, geç dönemde tanı almalarıyla ilişkili olarak değerlendirildi.

Hiper IgM'li hastalarda en sık tekrarlayan otit, sinüzit, pnömoni enfeksiyonları problem teşkil ediliyordu. Micol ve ark. 111 hasta ile yaptıkları çalışmada 25 Hiper IgM sendromlu hastada panhipogamaglobulinemili 86 hastaya göre daha az solunum yolu enfeksiyonu özellikle tiplendirilemeyen *H.influenza* ile daha az enfeksiyon görüldüğü bildirmiştir. Bu durumun rezidüel IgM nedeniyle kapsüllü mikroorganizmalara karşı efektif antikor yapımından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (316). Hastalarımızda düzenli IVIG ve profilaktik antibiyotik başlanmasının ardından enfeksiyon sayısında belirgin azalma kaydedildi. Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon tablosu kaydedilmedi. Burkitt lenfoma gelişen AİD mutasyonlu hastada uygulanan kemoterapi ve uzun süreli yoğun bakım takibi ile ilişkili değerlendirilen TAK ve kan kültür üremeleri (TAK; *P.aeruginosa*, *dirençli A.baumannii*, kan kültürlerinde *S.epidermidis*, *P.aeruginosa*, *Enterokok*)

tespit edilmişti. Bir hastaya AML gelişmesi nedeniyle HKHN uygulanarak başarılı sonuç alındı.

AKİY'li hastalarda bakteri, virüs, protozoa ve mantarlara bağlı enfeksiyonlar sık görülmekle birlikte HKHN yapılmazsa, genellikle yaşamın ilk yılında kaybedilmektedir. Hastaların başvuru ve izlem sürecinde en sık saptanan klinik bulgu, enfeksiyonlardır. Bir çalışmada AKİY'li hastalarda en sık görülen enfeksiyon tabloları persistan ishal (%61), akciğer enfeksiyonu (%58) ve oral kandidiazis (%34) olarak rapor edilmiştir (317). AKİY'li 117 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 33'ünde *Candida albicans*, 21'inde *pseudomonas*, 19'unda gram negatif bakteriler, 19'unda *P.jirovecii*, 17'sinde *stafilokoklar*, 17'sinde *E.coli*, 15'inde *streptokoklar*, 10'unda BCG aşı suşu, 5'inde CMV enfeksiyonu saptanmıştır (318). Bizim hasta grubumuzda ise *S.epidermidis* (2), *K.pneumoniae* (2), *Enterobacteraerogenes* ve *E.cloacea* (1), *Enterokok* (2), *E.coli* (1), *C. Parapsilozis* (1), *Aspergillus terreus* (1), CMV (2), EBV (1), Adenovirüs (1), H1N1(2), saptanmıştır. Hastaların hiç birinde literatürde sık olduğu belirtilen, *P.jirovecii* saptanmamıştır. Bu durum merkezimizde etken izolasyonu konusundaki yetersizlikten kaynaklanıyor olabilir. Toplam 20 hastamızın 12'sine tanıdan önce BCG aşısı uygulanmıştı. Üç hastada BCG enfeksiyonu görüldü. Altta yatan genetik tip ne olursa olsun tüm AKİY'lerde BCG komplikasyonu görülebilir. AKİY tanısı alan ve BCG aşı yapılmış olan her hastaya INH, rifampisin tedavisi hemen başlanmalıdır. İzlemde hastada BCG yayılımı açısından değerlendirilerek gereken hastalara 4'lü antitüberküloz tedavi verilmelidir. Maternal engrafman veya HKHN sonrası engrafman döneminde de BCG aşısına bağlı reaktivasyonlar büyük sorun teşkil etmektedir. Literatürde IL2RG eksikliğine bağlı AKİY'li bir hastanın dissemine BCG enfeksiyonunun, 4'lü antitüberküloz ilaçlar, mikobakteriyel yükü azaltmak için splenektomi ve HKHN ile başarıyla tedavi edildiği, BCG aşı suşunun pirazinamid direnci nedeniyle rifampisin, INH, etambutol, levofloksasin tedavileri kullanıldığı bildirilmiştir (319). Bir hastamızda maternal engrafman, 3 hastada BCG reaktivasyonu ortaya çıkmıştı. Verilen tedavilere rağmen HKHN yapılamadığından hastalar enfeksiyon tablosu gelişerek kaybedildi. Yakın zamanda AKİY'li RAG-1

mutasyonu olan, aşı sonrası polio ve BCGitis gelişen bir olgu sunulmuştur (320). AKİY'li hastalarımızda aşı komplikasyonu olarak polio gelişen hasta bulunmuyordu. Erken yaşlarda enfeksiyon nedeniyle kardeş ölüm öyküsü olanlarda, hastanın immün yetmezliği olup olmadığı belirlenene kadar BCG, oral polio, KKK gibi canlı aşular yapılmamalıdır. Aşı yapılan hastalarda ise gelişebilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

ADA enzim eksikliği, metabolik anormallikler, dokularda toksik metabolit birikimiyle karakterize, kalıtsal bir immün yetmezliktir. Erken dönemde tedavi edilmezse ilk 1 yılda fatal seyreder. Tedavide HKHN, PEG-ADA enzim tedavisi, son yıllarda gen tedavisi uygulanmaktadır (101). ADA enzim eksikliğine bağlı AKİY'li 2 hastamıza da HKHN uygulandı. Bunlardan birinde yeterli T hücre yükselmesi sağlanamadığından PEG-ADA enzim tedavisi verilerek komplikasyonsuz ve enfeksiyonsuz izlemine devam edilmektedir.

AKN'de G-CSF tedavisi ile hastaneye yatış sayı ve süresinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (321). Bizim hastalarımızda da tedavi sonrasında ağır enfeksiyonlar görülmedi. AKN'li hastalarımızda tekrarlayan otit, pnömoni, ciltte veya perianal bölgede apse tabloları, G-CSF tedavisi sonrasında belirgin olarak düzelmişti. Kronik nötropenik hastalarda mantar enfeksiyonları da görülmektedir. Literatürde HAX1 mutasyonlu mukormikozis gelişen ve GCSF, amfoterisin B, cerrahi debridman ile tedavi edilmiş bir hasta rapor edilmiştir (322). Bizim HAX1 mutasyonlu hastalarımızda invaziv mantar enfeksiyonu görülmedi. Nötropenik 73 hastanın enfeksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada en sık cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, otomastoidit, peritonsillarselülit bildirilmiş, 108 enfeksiyon atağının 24'ünde etken belirlenebilmiştir. Gram negatif basiller daha sık rastlanmakla birlikte, ağır konjenital nötropenili 2 hastada invaziv mantar enfeksiyonu olarak *Candida*, saptanmıştır. Bu çalışmada AKN'li hastalarda hastaneye yatış % 54 iken, tanı sonrasında enfeksiyonlarda azalma, idyopatik nötropeni ve otoimmün nötropenik hasta gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (323). AKN'de diğer nötropenilere göre daha ağır enfeksiyon tabloları görülmesi nötrofillerdeki sayısal eksikliğe fonksiyonel bozukluklarının da eşlik

etmesiyle açıklanabilir (324). Bu nedenle tekrarlayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirmesinin önemi büyüktür. AKN'li hastalarda kronik gingivostomatit zemininde erken diş kayıpları ve ağız diş sağlığı problemleri de görülmektedir (325). Bizim hastalarımızdan 8/11'inde kronik gingivostomatit mevcuttu. Literatürde HAX1 mutasyonlu 2 kız hastada ovarian yetmezlik ve puberte gecikmesi bildirilmiştir (326). Hastalarımızdan 2'sinde sekonder amenore, birinde puberte gecikmesi vardı. Tedavide kullanılan G-CSF'e bağlı lökositoklastik vaskülit görülen iki hastanın ilacı filgrastimden lenograstime dönüştürülerek düzelme sağlanmıştır (327). İki hastamızda tanı öncesinde geçirilen sık akciğer enfeksiyonları nedeniyle lobektomi yapılmıştı. Bu durum da hastalığın erken tanı ve tedavisinin morbidite gelişimi açısından önemini gösterir.

KGH'ta en sık hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon tabloları literatürle uyumlu olarak pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonlarıydı. Winkelstein ve ark. enfeksiyöz komplikasyonlardan % 79 oranda pnömoni, en sık etkenler ise; *S.aureus*, *B.cepacia*, *S.marcescens*, *Nocardia* ve *Aspergillus spp* olarak bildirmişlerdir (328). KGH'lı 11 hastamızın 10'u pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş olup etken mikroorganizma gösterilememiştir. Literatürde kronik inflamatuvar durum, sitokin fırtınası sonucunda hemofagositoz gelişerek yüksek doz IVIG ve steroid tedavileri ile düzelen KGH vakaları bildirilmiştir (329). Uzun süren ateş, hepatosplenomegali, bitopeni tablosunda gelen ve başvurusunda eş zamanlı hemofagositozu saptanan hastamız, IVIG ve steroid tedavi si ile düzeldi. KGH'ta hemofagositoz durumlarında en sık saptanan ajanlar *Leishmania* ve *B.cepacia* olarak bildirilmiştir (330). Bizim hastada etken gösterilememiştir.

KGH'lı 26 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastalarda en sık saptanan etkenler *Aspergillus spp* ve *S.aureus* olarak bildirilmiştir. İzlemede *Staphylococcus haemolyticus* bağlı vertebral osteomyelit 1, göğüs duvar invazyonu gözlenen *Aspergillus fumigatus* 2, intrakranial aspergillosis 2, hepatik apse 1 hastada görülmüştür. Ölen 2 hastanın *S.aureus*, *C.parapsilozis*, *C.krusei*, *A.fumigatus* ve *K.pneumoniae* üremeleri bildirilmiştir

(331). KGH'de nodüler infiltrasyon tarzında *B. cepacia* ile pnömoni tablosu sık ve TMP-SM ve seftazidim tedavisine duyarlı oldukları gösterilmiştir (332). *B.cepacia* izole edilen hastamız olmadı. Avrupa'dan, 429 KGH'nın değerlendirildiği çalışmada lenfadenitlerde *S.aureus* (% 76), pnömonilerde *Aspergillus spp* (% 18), gastroenteritlerde *Salmonella* (%50 ), karaciğer absesinde *S.aureus* (%25), sepsisemilerde *Salmonella* (%32), osteomyelitte *Aspergillus* (%35), beyin absesinde *Aspergillus* (% 38) ve hastaların %8'inde BCGitis saptanmıştır. Ölüm nedenleri pnömoni ve pulmoner apse, sepsisemi, beyin absesi olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 597 enfeksiyon atağının 454'ünde (%72) kültürlerde üreme saptanamadığı belirtilmiştir (333). Bizim hastalarımızın da kültürlerinde pozitiflik oranı düşüktü. 3 hastada BCG enfeksiyonu, 2 hastada akciğer tüberkülozu, 1 hastada *Aspergillus nidulans* paravertebral apse ve kostalarda osteomyelit, 4 hastada karaciğer absesi (*S.aureus*:1) kaydedilmişti. KGH'da BCG aşı komplikasyonu, BCG lenfadeniti sık görülmekle birlikte AKİY'li hastalara göre, verilen anti tüberküloz tedavilere daha iyi yanıt vermektedirler. Bununla beraber KGH'da, BCG aşısı kontrendikedir.

LAD'lı hastalarda en sık enfeksiyon etkenleri *S.aureus* ve gram – enterik basillerdir. LAD1'de enfeksiyon, LAD2'de nöromotor gerilik ve enfeksiyon, LAD3'te ise kanama ve enfeksiyon tabloları dikkat çekicidir. Kanama problemleri, tekrarlayan enfeksiyonlar, kemik dansitelerinde artış, nöromotor gelişme geriliği olan LAD3 sendromlu hastalarımızın hepsi kanama ve enfeksiyon nedeniyle erken dönemde kaybedildi (334). HKHN uygulanan LAD3'lü bir hastamızda pyoderma gangrenosum (*pseudomonas*) ve kronik osteomyelit gelişti. Literatürde LAD1'li hastanın *fusarium solani* etkenli ektima gangrenosumunun granülosit transfüzyonlarıyla düzeldiği bildirilmiştir (335). LAD3 tanılı bir hastamızda barsak invajinasyonu nedeniyle yapılan cerrahi işlem sonrasında yara yerinde ayrılma görüldü. Verilen tedavilere ek granülosit transfüzyonu da yapılmasına rağmen düzelme sağlanamamıştır. Bu nedenle LAD hastalarının yara iyileşmeleri bozuk olduğundan cerrahi tedavi büyük sorun teşkil etmektedir.



BCG aşısı sonrasında ağır mikobakteriyel hastalık, AKİY, KGH ve mikobakteriyel hastalığa mendelian yatkınlık (MHMY) durumlarında görülmektedir. Hastaların bir kısmı bu komplikasyon sonucunda tanı almaktadır. MHMY'nin genetik alt gruplarında IFN $\gamma$  aracılı immünitede bozukluk mevcuttur. Hastalarda dissemine BCG ve non tüberküloz mikobakterilerle enfeksiyona ve/veya salmonellaya yatkınlık görülür (336). İki kez BCG aşısı yapılmış olup BCG enfeksiyonu görülmeyen, salmonellaya bağlı bakteriyemi ve lenf nodu tutulumu olan, lökositoklastik vaskülit gelişen vakalar bildirilmiştir. IL-12/IL-23R $\beta$ 1 eksikliklerinde verilen antitüberküloz ilaçlara yanıt iyidir. Bizim hastalarımızda da salmonella bakteriyemisi siprofloksasin ile tedavi edilerek kan, gaita ve idrar kültürlerinde salmonella üremesi düzeldi. Ancak klinik problem olmadan serolojik testlerdeki titre yüksekliği devam ediyordu. Literatürde *Mikobakterium Bovis* BCG enfeksiyonu ve *Salmonella enteritis* lenfadeniti olan ve 14 yıl klinik yakınma olmaksızın, fekal salmonella taşıyıcılığı devam eden vaka bildirilmiştir (337). Tekrarlayan klebsiellozis, salmonellozis, mukozal kandida enfeksiyonlarında IL-12/IL-23R $\beta$ 1 eksikliklerinin ekarte edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (338). Tyk2 mutasyonlu hastamız ise dissemine BCG enfeksiyonu, nörobruselloz, yüzde lokalize herpes zoster enfeksiyonu nedeniyle tedaviler almıştı (339). IFN $\gamma$ R2 parsiyel defekti olan hasta dissemine BCG enfeksiyonu tablosunda, verilen subkutan interferon gamma ve antitüberküloz tedavilere rağmen dissemine BCGosis gelişti. Karaciğer yetmezliği ve kanamadan kaybedildi (340).

Otozomal resesif Hiper IgE sendromu (DOCK8 eksikliği) IgE disregülasyonu ve eozinofil homeostazında bozukluk, ağır T hücre yetmezliği nedeniyle tekrarlayan viral enfeksiyonlar (*HSV*, *HPV*, *Molloscum contagiosum*, *Varicella zoster*) ve tedaviye dirençli egzema ile karakterize bir klinik tablodur. Erken dönemde skuamöz hücreli kanser, kutanöz T hücreli lösemi/lenfoma, Burkitt lenfoma gelişimine yatkınlık söz konusudur. Santral sinir sistemi vaskülit (serebral infarkt, subaraknoid kanama) veya enfeksiyon (sepsis, cryptococcal menenjit, otit, JC virüs ilişkili PML) nedeniyle nörolojik tutulum gözlenebilir (341). Bizim hastalarımızın tümünde tedaviye dirençli

egzema, 5'inde yaygın molloscum contagiosum, sürekli herpes labialis, 2 hastada HPV, 2 hastada vaskülitik tutulumu bağlı intrakranial infarkt vardı, malignite gelişen olmadı. Altı hastaya düzenli IVIG tedavisi başlandıktan sonra bakteriyel enfeksiyonlarında azalma olmasına rağmen kutanöz viral enfeksiyonlar tedaviye dirençliydi. Antiviral amaçlı asiklovir, valasiklovir, lokalimiqid, interferon  $\alpha$ , lezyon içine ve sistemik sidofovir tedavileri uygulandı. HPV ve molloscum lezyonları tedavi ile belirgin olarak düzeldi ancak herpes labialis tablosu hastalarda ısrarcıydı.

DOCK8 molekülü birçok organ dokusunda yer almakla birlikte, immünolojik sinaps noktalarında ve T hücre fonksiyonlarında çok önemli bir molekül olduğundan, mutasyonlarında kombine immün yetmezlik ve kansere yatkınlık ortaya çıkmaktadır (342). Bu nedenle hastalığın tek küratif tedavisi HKHN'dir (343). Uygun donör bulunamadığından henüz HKHN uygulanan hastamız olmadı. DOCK8 mutasyonlu 25 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 7 hastada bronşiektazi ve bunlarda en sık izole edilen mikroorganizmalar *H.influenza* (%30), *S.pneumonia* (%25), *S.aureus*(%25) bildirilmiştir. *S.pneumonia*, *E.coli*, *Klebsiella oxycytoa*, *MRSA* ile sepsis, *Aspergillus* ve *Candida* etkenli disemine fungal enfeksiyon, 10 hastada ise *EBV* ve *CMV* enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı olan 2 hastada *HBV*, *HCV*, 4 hastada *cryptosporidial* sklerozan kolanjit bildirilmiştir (344). Hastalarımızdan 4'ünde bronşiektazi, vardı. Bunlardan biri sık akciğer enfeksiyonu ve balgam kültüründe değişik zamanlarda tekrarlayan *S.pneumonia*, *S.marcescens*, *P.aeruginosa* üremeleri nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi almıştı. Kronik otiti olan 3 hastanın kulak akıntı kültürlerinde, *S.pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Aspergillus terreus* üremeleri iliopsoas apsisi boşaltılan hastanın kültüründe *MRSA* tespit edilmişti. DOCK8'li hastalarımızda görülen diğer etkenler; *A.fumigatus*, *Candida albicans*, *Molloscum contagiosum*, *HPV*, *HSV*, *CMV*, *HCV*, *HBV*, *tüberküloz* idi.

STAT3 mutasyonlu HIGE sendromlu hastalarda mukokutanöz enfeksiyonların en sık etkenleri *S.aureus* (%100) ve *Candida*'dır (%85). Hastaların % 90'ından fazlasında pnömoni ve %67'sinde sekonder bronşiektazi, pnömosel, % 22'sinde sekonder aspergilosis bildirilmiştir.

Pnömonilerde *S.pneumoniae* (25) ve *S.aureus* (24), 3 hastada ise *M.pneumoniae* rapor edilmiştir. İzole edilen diğer bakteriler; *H. influenza* 11, *P.aeruginosa* 8, *Stenotrophomonas maltophilia* 2, *E. coli* 2, *K. pneumoniae* 2, *Serratia marcescens* 2, *Fusobacterium species* 1, *Bacteroides fragilis* 1, *Prevotella oralis* 1, *Moraxella catarrhalis* 2 atakta saptanmıştır. Sekonder aspergillozis 13, pneumocystosis 2 enfeksiyon atağında tanımlanmıştır (345). Bu çalışmada 4 hastada nonhodgkin lenfoma geliştiği, *S.pneumoniae* menenjitinden 1, *S.pneumoniae* septik şok ve ARDS'den 1, piyojenik bakteriyel paravertebral apse, özefagus perforasyonu ve mediastinitinden 1, olmak üzere toplam 3 hastada ölüm bildirilmiştir. IVIG tedavisi ve bakteriyel pnömoni insidansı değerlendirilmiş olup, 27.8/100 den 9.3/100 hasta yıl olarak IVIG alan hastalarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (346). Otozomal dominant form Hiper IgE düşünülen hastalardan IVIG alan bulunmuyordu. Düzenli IVIG verilen 6 hasta otozomal resesif form olan hastalardı.

Ataksi telenjektazide ölümlerin en sık nedeni bakteriyel pnömoni ve kronik akciğer hastalığı gelişimidir. AT'li 100 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tekrarlayan otit %46, sinüzit %27, bronşit %19, pnömoni %15 olmakla birlikte hastalarda 20 yaşından sonra pnömoni sıklığının %38'e çıktığı belirtilmiştir. Septisemi gelişen 5 hastanın 2'si malignite nedeniyle kemoterapi alırken kataterle ilişkili enfeksiyon (*S.pneumoniae*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*) olarak değerlendirilmiştir. Viral enfeksiyonlardan en sık 54 hastada suçiçeği görüldüğü ve bunlardan 5'inin hastaneye yatırılarak tedavi edildiği bildirilmiştir. Verrü 17, HSV 7, herpes zoster 2, EBV 1, molloscum 6, Kandida özefajiti 3 AT'li hastada saptanmıştır (347). AT'li hastalarımızda en sık hastaneye yatış nedeni pnömoni (15/21) idi. Lenfoma ile eş zamanlı tanı alan 3 hasta vardı. Bu hastaların kemoterapi aldıkları, febril nötropenik dönemleri ile ilişkili değerlendirilen kültür üremeleri mevcuttu. Ağır suçiçeği geçiren 4 hastaya iv asiklovir uygulandı.

NBS'de tekrarlayan pnömoni, sinüzit, bronkopnömoni ve hatta respiratuar yetmezliğe bağlı ölüm görülebilmektedir. Ağır ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle renal amiloidoz ve ölüm görülebileceği gibi bazı

hastaların ise enfeksiyonsuz dönem ardından malignite gelişimiyle tanı aldığı bildirilmiştir. Fırsatçı enfeksiyonlar nadir olmakla birlikte oral kandidiazis vakarın 1/3'ünde gözlenir. Tüberküloz gelişen 3 vaka bildirilmiştir. (348). Bizim 2 hastamız da ağır bronkopnömoni, ampiyem ve respiratuar yetmezlik nedeniyle kaybedilmişti. NBS'li bir hastamızda *S.aureus*'a bağlı akciğerde septik emboli gelişmişti (349). Literatürde 8 yaşında iken T hücreli lösemi gelişmiş ve kemoterapi ile tedavi edilmiş, 21 yaşına geldiğinde yüzünde ve ekstremitelerinde *Pseudomonas* ve *S. Aureus* ile süperenfekte nekrobiotik granüloma gelişen vaka tanımlanmıştır (350). Hastalarda lenfadenopati, hepatosplenomegali, pansitopeni tablosunda ağır ve kronik seyirli *HBV*, *HCV*, *EBV*, *CMV* enfeksiyonları ortaya çıkabilir. Kronik viral stimülasyon ile B ve T hücreli malignensi yatkınlığı vardır (351). Malignite gelişen hastamız olmadı. Çünkü hastalar ağır enfeksiyon tablosunda iken tanı almış olup, tedaviye yanıt alınamayarak erken dönemde kaybedilmişti. Mikrosefali ve kuş yüzü görünümü olan hastalarda NBS akla getirilmelidir.

WAS'da hücrel ve hümmoral immün sistem bozukluğu mevcuttur. Mikrotrombositopeni, egzema, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, otoimmünite ve kansere yatkınlıkla seyreden primer immün yetmezliktir. Bakteriyel enfeksiyonlar, *CMV*, *HSV* gibi viral enfeksiyonlar, *Aspergillus* ve *Candida* etkenli mantar enfeksiyonları, *P. jirovecii* sık görülmektedir (352). IVIG ve antibiyotik tedavileri ile enfeksiyonlarda azalma sağlanmaktadır. Bizim hastalarımızdan invaziv mantar enfeksiyonu saptanan olmadı. Otoimmün komplikasyonlar % 22-72 oranda bildirilmiş olup kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. En sık otoimmün hemolitik anemi (%36), nötropeni (%25), artrit (%29), vaskülit (%22), serebral vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı ve renal hastalık bildirilmiştir (353). Otoimmün komplikasyonlar steroid ve diğer immünsüpresanlarla tedavi edilse de relapslar ortaya çıkmaktadır. Hastalığın tek küratif tedavisi HKHN'dir. Tam uyumlu akraba dışı vericiden kemik iliği veya kord kanı ile nakil sonrası % 71-81 sağkalım bildirilmiştir (354). Hastalarımızdan 4'üne HKHN yapıldı ve 3'ü sağlıklı olarak yaşamını sürdürmektedir. WAS'lı bir hastamızda HSV'ye bağlı akut retinal nekroz gelişmiş asiklovir ile tedavi edilmişti. Literatürde de immün yetmezlikle ilişkili,

daha çok HSV, Herpes zoster'in neden olduğu akut retinal nekroz vakaları mevcuttur (355). Hemorajik sistit görülen hastamızda etken belirlenememişti. Daha çok HKHN sonrası dönemde BK ve Adenovirüs etkenli vakalar bildirilmekle beraber AT'li bir hastada da JC virüs'e bağlı hemorajik sistit rapor edilmiştir (356, 357). WAS'lı hastalarda splenektomi uygulaması, enfeksiyon riskini arttırabileceğinden tartışmalıdır. İki hastamıza WAS tanısından önce, sık transfüzyon ihtiyacı nedeniyle splenektomi yapılmıştı.

CHS, okulokutanöz albinizm, immün yetmezlik, nörolojik problemler (kaslarda güçsüzlük, nistagmus, ataksi, his kaybı vb.), kanamaya yatkınlık ile giden nadir bir immün yetmezliktir. Çoğu hasta çocukluk döneminde akselere faza girerken, %10-15 hasta hafif fenotiple erişkin döneme ulaşabilir. HKHN yapılmazsa, hastalık enfeksiyonların tetiklediği akselere fazla ilk 10 yaşta fatal seyreder. CHS'li 15 hastanın incelenmesinde %67 bakteriyel enfeksiyonlar %33 HLH, 1 hastada lenfoma gelişimi bildirilmiştir. Otit, enterit, gingivit, subkutan apse, solunum yolu hastalıkları görülen enfeksiyon tabloları olmakla birlikte erişkin döneme ulaşmış hastalarda serebral atrofi, mental gerilik, periferik sinir tutulumu gibi nörolojik bulgular ön plandadır (358). Akselere fazda tanı alan bir hastamızda HLH-2004 tedavi protokolüne devam edilerek uyumlu verici bulunduğu HKHN planlanmaktadır. Erişkin yaşta hastada ise fenotipik özelliklerine ek olarak, enfeksiyondan çok nörolojik problemler sorun teşkil ediyordu.

Griscelli sendromu, parsiyel albinizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, hücrel immün yetmezlik ve nörolojik anormalliklerle karakterize bir hastalıktır. Nörolojik bulgular HLH, akselere fazın ilk bulgusu olabilir. Nörolojik tutulum aktif inflamasyon ve/veya serebral lenfositik infiltrasyona bağlı ortaya çıkabilir. Hafif kognitif bozukluktan, konvülsiyonlar, hemiparezi, fatal dejenerasyona kadar geniş bir tabloda seyredebilir (359, 360). İzole SSS bulgularıyla başvuru çok nadir görülmektedir ve özellikle RAB27A mutasyonu olan hastalarda bildirilmiştir (361). Bizim hastamızın da 2,5 yaşına kadar nöromotor gelişimi normaldi, tanıda klinik ve laboratuvar sonuçları ile sistemik hemofagositoz bulgusu olmaksızın izole SSS tutulumu mevcuttu. RAB27A mutasyonu saptanan hastaya, ağır nörolojik tutulumu

olması nedeniyle HKHN yapılamadı ve ilerleyici demiyelinizasyonla kaybedildi. Kan kültüründe C.parapsilosis üremesi febrilnötropeni ile ilişkilendirildi.

APECED sendromu, kronik mukokutanöz kandidiazis, primer hipoparatiroidizm, primer adrenal yetmezlik gibi 3 major bulgudan ikisininin olmasıyla tanınan otozomal resesif otoimmün poliendokrinopati tablosudur. Mukokutanöz kandidiazis genellikle ilk ve en yaygın bulgudur. Hastalarda ortalama 4.8 yaşta (1.7-11.6 yaş) ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hipoparatiroidizm ortalama 3.8 yaşta görülmekte ve bazı hastalar hipokalsemik kasılmalarla tanı almaktadırlar. Otoimmün adrenal yetmezlik en son ortaya çıkan major bulgudur. APECED'li 8 hastanın 30 yıllık izleminde bir hastada kızamık ensefaliti, bir hastada tekrarlayan kulak enfeksiyonlarına bağlı kolestatom ve mastoidektomi, bir hastada influenza A pnömonisi bildirilmiştir (362). APECED'de en önemli enfeksiyon problemi kronik mukokutanöz kandidiazistir. Diğer enfeksiyonlara yatkınlık bildirilmemiştir (363). Eşlik eden IgG alt grup eksikliği olan hastalara IVIG tedavisi gerekebilir. Bizim hastalarımızın sık ÜSYE problemleri profilaktik antibiyotik ve oral tedavilerle kontrol altındaydı. Eşlik eden IgG alt grup eksikliği olan bulunmuyordu. IVIG tedavisi gereken olmadı. Toplam üç hastanın mukozal kandida enfeksiyonları oral tedavilerle düzeldi, invaziv mantar enfeksiyonu görülmedi. Pediatristler, hastalıkla ilişkili bulgular ve izlemde ortaya çıkabilecek problemler açısından dikkatli olmalıdır.

ALPS, lenfoproliferasyon, otoimmünite, malignensi riskinde artış olan farklı klinik bulgularla ortaya çıkmaktadır. Hastalarda normal topluma göre NHL'de 14 kat, HL'da 51 kat artmış risk bulunur (364). Bir hastamızda AML-M7 gelişmişti. Hipergamaglobulinemi çarpıcı laboratuvar bulgusudur. Otoimmün bulgulardan en sık görüleni otoimmün hemolitik anemi, sonrasında ITP, otoimmün nötropeni, ve diğer organ tutulumlarına bağlı tablolardan oluşmaktadır. Sitopeniler genellikle IVIG tedavisine cevapsızdır. Steroid tedavisi etkin olarak kullanılabilir, uzun vadede çeşitli immünsüpresif ilaç tedavileri önerilmiştir. Splenektomi uygulanması ve ritüksimab tedavileri tartışmalıdır (365). İki hastamızda sık enfeksiyon (tekrarlayan otit, pnömoni)

kliniğinin eşlik ettiği kronik nötropeni nedeniyle başlanan G-CSF tedavisine yanıt alınmıştı. Trombositopenileri, IVIG tedavisine cevapsızdı. Steroid tedavisi sonrası lenf nodları ve dalakta küçülme sağlanmıştı. Tekrarlayan enfeksiyonlar bildirilmemiştir. Ancak ALPS'li hastaların % 5-10'unun YDİY'e dönüşebildiği unutulmamalıdır (366). Açıklanamayan lenfadenopati, splenomegali ve refraktör sitopenisi olan hastalarda ALPS tanısı düşünülmelidir. Hastaların izleminde, sitopenilerin yol açtığı klinik sorunların tedavisi yanında malignite gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Ağır klinik tablodaki hastalara HKHN önerilmektedir.

XLP, özellikle EBV olmak üzere herpes virüsler gibi lenfotropik virüslere aşırı duyarlılıkla seyreden primer immün yetmezliktir. Hastaların %60'ı fulminan enfeksiyöz mononükleoz ile ilişkili HLH tablosunda, kalan kısmı hipogamaglobulinemi veya lenfoproliferasyon bulgularıyla tanınır. Hastaların çoğu, EBV ile karşılaşana kadar tamamen sorunsuzdur. Ayrıca % 12'sinde, EBV bulgusu olmadan XLP tablosu gelişebildiği bildirilmiştir (367). Literatürde HHV-8 ile HLH gelişen XLP'li olgu rapor edilmiştir (368). Bizim hastamız da EBV'ye bağlı fulminan enfeksiyöz mononükleoz tablosunda kaybedilmişti. EBV enfeksiyonu geçiren hastalarda XLP açısından uyanık olunmalı, atipik (EBV negatif) olanlar da diğer lenfotropik virüsler açısından araştırılmalıdır.

Ektodermal displazi, embriyonik ektodermden köken alan dokuların kusurlu oluşuyla karakterize heterojen bir grup kalıtsal hastalıktır. Hayatın ilk yılında, tekrarlayan, nedeni açıklanamayan hipertermi, kuru pullu cilt, dış çıkarmada gecikme, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, seyrek ve ince telli saç yapısı, muhtemel tanı kriterleri olarak öne sürülmüştür (369). İmmün yetmezlikle ilişkili alt grup sıklıkla X'e bağlı geçen ED'dir. Süt çocukluğu döneminden itibaren piyojenik bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık gözlenir. Polisakkarit antijenlere spesifik antikor yanıtları bozuk olduğundan en sık *S.pneumonia* enfeksiyonu bildirilmiştir. Enfeksiyonlardan sorumlu diğer ajanlar; *H.influenza*, *Saureus*, *Klebsiella*, *Salmonella* ve *Pseudomonas* türleri, mikobakteriler (*Mycobacterium avium intracellulare* dahil), *CMV*, *HSV* ve *P.jirovecii*'dir. Sepsis, pnömoni, otit, sinüzit, lenfadenit, bronşektazi, cilt,

yumuşak doku, kemik ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları gelişebilir (370). Profilaktik antibiyotik ve antiviral tedavi; enfeksiyonlarda ise agresif geniş spektrumlu tedaviler, hipogamaglobulinemisi olan hastalara IVIG önerilmektedir. Bizim hastalarımızda da benzer enfeksiyon tabloları ( otit, sinüzit, pnömoni, tekrarlayan herpes ) mevcuttu, kültürlerinde etken saptanan olmadı, 5 hastaya düzenli IVIG desteği verildi.

KMK'lı hastaların tümünde *Candida* enfeksiyonu mevcuttu. Mukozal *Candida* türleri genellikle kendini sınırlayan, menstürasyon, gebelik, yenidoğan dönemlerinde geçici karakterde enfeksiyonlara neden olabilir. Persistan veya rekürren kandidiazis tipik olarak T hücre eksikliği olan AKİY'li hastalarda ve IL-17 bağımlı T hücre immünite bozukluğu olan KMK'da görülmektedir. Hastalarda aynı zamanda *S.aureus*'a da yatkınlık bildirilmiştir (371). Otozomal dominant KMK'da STAT1 molekülünde mutasyon tanımlanan hastalarda virüs ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı; *P.jirovecii*, *CMV* görülen vakalar olduğu bildirilmiştir (372). STAT1 mutasyonu saptanan erişkin bir hastamızda vücutta yaygın mantar plakları, kandida özefajiti, elinde hızla etrafa yayılım gösteren orf (*Pox virüs*), sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve bronşiektazi mevcuttu. Orf lezyonu genellikle immünsüprese kişilerde ortaya çıkan bir tablodur (373). Tedavide lokal imiquimod, ağır seyredenlere sidofovir önerilmektedir (374,375). Hastanın Orf enfeksiyonu sidofovir ile tedavi edildi. Ağır klinik seyir nedeniyle HKHN uygulanan hastanın posttransplant dönemde beyinde yaygın mikotik anevrizmaları ortaya çıkması nedeniyle kaybedilmişti. Bu hastanın oğlu da aynı tanı ile takip edilmekte olup, cilt, mukoza, tırnak mantar tutulumları posakonazol ile kontrol altına alınabilmiştir. Literatürde otozomal dominant KMK'li bir hastada karotis arterden mikotik anevrizmalar sonucu a. cerebri media infarktı gelişen vakalar sunulmuştur (376, 377). Uzun süre tedavilerini almayan bir KMK hastasında *C. albicans*'a bağlı beyinde granülom gelişimi ve uzun süreli kombine antifungal tedavilerle düzeldiği bildirilmiştir (378). Kandidaya karşı immün yetmezliği olan bu hasta grubunda invaziv hastalık durumlarında kombine antifungal tedaviler verilmesi gerekmektedir. HKHN yapılan hastamızın posttransplant immünsüprese dönemde, tekli



posakonazol ile profilaksinin yetersiz kalmış olabileceği düşünölmüştür. Genel olarak antifungal profilaksi, diğer enfeksiyonlar açısından uygun antibiyotik tedavilerinin düzenlenmesi, gereken vakalarda IVIG tedavisi ile invaziv hastalık tablosu ortaya çıkmamaktadır. Ancak uzun süreli antifungal ilaç profilaksilerinde direnç gelişimi açısından da dikkat edilmelidir. KMK'lı bir hastamızda flukonazole dirençli *C.albicans* kanıtlanarak posakonazol tedavisine geçilmiş ve başarıyla düzelme sağlanmıştır.

Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi primer immün yetmezliklerde görölen enfeksiyon tabloları ve izole edilen etkenleri içeren bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar; genellikle immün yetmezliklerde fungal enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar ve kansere yatkınlığın değerlendirildiği çalışmalar ya da daha sıklıkla vaka sunumları şeklindedir. Vaka sunumları klinik bilgi açısından yarar sağlamaktadır. Ancak geniş merkezli hasta gruplarında enfeksiyon etkenlerinin ortaya konması ve tedavisinin belirtilmesi, daha az sayıda hasta izleyen merkezler için yol gösterici olacaktır. Enfeksiyon ve mücadele eden immün sistem mekanizmaların aydınlatılması; spesifik mikroorganizma ve moleküler bozukluklar arası ilişkilerin açığa kavuşturulması ile gelecekte yeni hastalıklar tanımlanabileceği kanısındayız.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan toplam 233 hastanın 146'sı erkek, 87'si kız idi.

Hastaların başvuru şikayetleri genellikle tekrarlayan ÜSYE, ASYE, pnömoni, cilt apsesi, oral monilia gibi enfeksiyonlardı.

Akraba evlilikleri otozomal resesif hastalıkların riskini arttırmaktadır. Hastaların ebeveyları arasında akraba evliliği oranı %45.6 olarak bulundu. Ailede çocuk ölüm öyküsü ve immün yetmezlik şüphesi olan hastaların ve yakınlarının immünolojik açıdan taranması önemlidir.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda hastaneye yatış gerektiren en sık enfeksiyon tablosu pnömoni; antikor yapım kusuru olan hastalarda otit, pnömoni, bakteriyemi; hücrel immün yetmezliklerde pnömoni, bakteriyemi, febril nütropeni; fagositer sistem hastalıklarında lenfadenit, pnömoni, bakteriyemi, perianal apse, karaciğer apsesi ve osteomyelitti.

Enfeksiyondan sorumlu bakteriyel etkenlere göre karşılaştırmada, antikor yapım kusurları olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0,001$ ). Virüs ve mantar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu. Kan ve katater kültür üremeleri hücrel immün yetmezliklerde, balgam kültür üremeleri antikor yapım kusurlarında anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ).

Tanı gruplarına göre kültürlerde *S.aureus* ve *Koagülaz* – *S. epidermidis* üreme oranı istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da DİTİY'lerde daha yüksekti ( $p=0,178$ ). *H. influenza* üremeleri antikor yapım kusuru olan hastalarda ( $p<0,009$ ), *Klebsiella* (potansiyel karbapenem üreten) üremeleri kombine immün yetmezliklilerde ( $p<0,003$ ), *E. coli* (ESBL) üremeleri ise fagositer sistem eksikliği olanlarda anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ). *Proteus mirabilis* üremeleri olan hastaların tümü (n:5) DOCK8 mutasyonlu hiper IgE sendromu tanısı olanlardı. *Acinetobacter baumannii* üremeleri yoğun bakım kliniğinde yatan, YDİY'li 1, Hiper IgM sendromlu 1, Kostman sendromlu 1 hastada olmak üzere toplam 3 hastada tespit edilmişti. İki AKİY'li hastada gaitada *Cryptosporidium*, uzun süre hastanede yatan, çoklu antibiyotik

tedavileri alan 3 hastada ise *Clostridium difficile* tespit edilerek tedavi verildi. Molloscum contagiosum sadece DOCK8 mutasyonu olan Hiper IgE sendromlu 5 hastada görüldü. KMK'lı tüm hastalarda mukokutanöz kandida mevcuttu.

İmmün yetmezlikli hastaların enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatış süresi genel olarak daha uzundur ve yoğun kombine ilaç tedavileri gerektirmektedir. Tanı gruplarına göre enfeksiyon nedeniyle ortalama hastanede yatış süreleri; antikor yapım kusurlarında 30, hücrel immün yetmezliklerde 95,5, fagositer sistem hastalıklarında 67,5, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde 32, immün disregülasyon hastalıklarında 56, doğal immün sistem eksikliklerinde 36 gün olarak hesaplandı. Ortalama hastanede yatış süresi, hücrel immün yetmezliklerde anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ).

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastalarda komplikasyonlar gelişebileceğinden erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Primer immün yetmezlikli hastalarımızın %21'inde bronşiektazi tespit edildi. Çocuk doktorları tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastaları immün yetmezlik tarama testleri ile değerlendirmelidir.

Ölüm nedeni olan mikroorganizmalar; *Mikobacterium tüberkülozis*, *Klebsiella pneumoniae*, *S.aureus*, *A.fumigatus*, *CMV*, *EBV*, *Adenovirüs*, *JC virüs* idi.

HKHN yapılan 17 hastanın 7'si sağlıklı olarak yaşamına devam etmektedir.

**Sonuç olarak;** ağır seyirli, rutin tedavilerle düzelme sağlanamayan, beklenmedik mikroorganizmalara bağlı ortaya çıkan enfeksiyon tablolarında mutlaka immün yetmezlik düşünülmelidir. Enfeksiyonların sadece tedavi edilmesi değil, neden ortaya çıkmış olabileceği, tekrar durumları, izole edilen mikroorganizmalar sorgulanmalıdır. Normal çalışan immün sistem sayesinde hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon tabloları olmayacağı, dolayısıyla hastaneye yatırılarak tedavi gerektiren enfeksiyona sahip her bireyin, immün yetmezlik açısından değerlendirilmesi gerekliliği öne sürülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Ballou M, Notarangelo L, Grimbacher B, et al. Immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 14-22.
2. Modell V, Gee B, Lewis DB, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)-diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res* 2011; 51: 61-70.
3. Al-Herz W, Moussa MA. Survival and predictors of death among primary immunodeficient patients: a registry-based study. *J Clin Immunol* 2012; 32: 467-73.
4. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, et al. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-29.
5. Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clin Dev Immunol* 2006; 13: 223-59.
6. Song E, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy* 2011; 9: 1-14.
7. Luigi D. Notarangelo. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 182-94.
8. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 16-22.
9. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol* 2013; 33: 74-83.
10. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 129-40.
11. Kneer V, Grimbacher B. Primary immunodeficiency registries. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:475-80.
12. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, Geha R; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency diseases classification committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Immunol* 2004; 114: 677-87.
13. Fleisher TA, Bleesing JJ. Immune function. *Pediatr North Am* 2000; 47: 1197-209.
14. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005; 58: 546-7.
15. Aghamohammadi A, Laugaris V, Plebani A et al. Predominantly Antibody Deficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds). *Primary immunodeficiency diseases*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.96-130.

16. Fujioka T, Kawashima H, Nishimata S, et al. Atypical case of X-linked agammaglobulinemia diagnosed at 45 years of age. *Pediatr Int* 2011; 53: 611-2.
17. Lin MT, Chien YH, Shyur SD, et al. De novo mutation in the BTK gene of atypical X-linked agammaglobulinemia in a patient with recurrent pyoderma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 744-8.
18. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85: 193-202.
19. Turvey SE, Leo SH, Boos A, et al. Successful approach to treatment of *Helicobacter bilis* infection in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2012; 32: 1404-8.
20. van den Bruele T, Mourad-Baars PE, Claas EC, et al. *Campylobacter jejuni* bacteremia and *Helicobacter pylori* in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:1315-9.
21. Jirapongsananuruk O, Wanotayan K, Phongsamart W, et al. Recurrent *Campylobacter lari* bacteremia in X-linked agammaglobulinemia: a case report and review. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006; 24: 171-4.
22. Verbruggen G, De Backer S, Deforce D, Demetter P, Cuvelier C, Veys E, Elewaut D. X linked agammaglobulinaemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1075-8.
23. Rudge P, Webster AD, Revesz T, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. *Brain* 1996; 119: 1-15.
24. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-7.
25. Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, Boylin EC, Minegishi Y. Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse. *Immunol Rev* 2000; 178: 75-90.
26. Aghamohammadi A, Farhodi A, Moin M, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 825-32.
27. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1987; 7: 294-9.
28. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-31.
29. Luzi G, Businco L, Aiuti F. Primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report of the national register in children and adults. *J Clin Immunol* 1983; 3: 316-20.
30. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.

31. Vorechovský I, Zetterquist H, Paganelli R, et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77: 185-92.
32. Slyper AH, Pietryga D. Conversion of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in an adolescent female with 18q deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 155-6.
33. Schroeder HW Jr, Schroeder HW 3rd, Sheikh SM. The complex genetics of common variable immunodeficiency. *J Investig Med* 2004; 52: 90-103.
34. Hutloff A, Dittrich AM, Beier KC, Eljaschewitsch B, Kraft R, Anagnostopoulos I, Kroczeck RA. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature* 1999; 397: 263-6.
35. Grimbacher B, Warnatz K, Peter HH. The immunological synapse for B-cell memory: the role of the ICOS and its ligand for the longevity of humoral immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 409-19.
36. Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2004; 113: 234-40.
37. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003; 4: 261-8.
38. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006; 354: 1901-12.
39. Kanegane H, Agematsu K, Futatani T, et al. Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun* 2007; 8: 663-70.
40. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005; 37: 820-8.
41. Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, et al. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibodydeficiency syndrome in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13945-50.
42. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol* 2003; 23: 385-400.
43. Vodjgani M, Aghamohammadi A, Samadi M, et al. Analysis of class-switched memory B cells in patients with common variable immunodeficiency and its clinical implications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 321-8.
44. Warnatz K, Denz A, Dräger R, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002; 99: 1544-51.
45. Andersen P, Permin H, Andersen V, Schejbel L, Garred P, Svejgaard A, Barington T. Deficiency of somatic hypermutation of the antibody

light chain is associated with increased frequency of severe respiratory tract infection in common variable immunodeficiency. *Blood* 2005; 105: 511-7.

46. Goldacker S, Warnatz K. Tackling the heterogeneity of CVID. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 504-9.
47. Isgrò A, Marziali M, Mezzaroma I, et al. Bone marrow clonogenic capability, cytokine production, and thymic output in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2005; 174: 5074-81.
48. Day N, Tangsinmankong N, Ochs H, et al. Interleukin receptor-associated kinase (IRAK-4) deficiency associated with bacterial infections and failure to sustain antibody responses. *J Pediatr* 2004; 144: 524-6.
49. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedström E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1031-6.
50. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002; 95: 655-62.
51. Park JE, Beal I, Dilworth JP, Tormey V, Haddock J. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *Eur J Radiol* 2005; 54: 359-64.
52. Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1240-52.
53. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, Vecchione A, Tomao S, Aiuti F, Frati L, Luzi G. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* 1999; 45: 77-81.
54. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med.* 1993; 86: 31-42.
55. Mellekjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 495-500.
56. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet* 1985; 1: 263-6.
57. Pasquier B, Yin L, Fondanèche MC, et al. Defective NKT cell development in mice and humans lacking the adapter SAP, the X-linked lymphoproliferative syndrome gene product. *J Exp Med* 2005; 201: 695-701.
58. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987; 1: 1075-7.
59. Berkel AI, Tezcan I, Ersoy F, Sanal O. Serum immunoglobulin G subclass values in healthy Turkish children and adults. *Turk J Pediatr* 1994; 36: 197-204.

60. Shackelford PG, Granoff DM, Polmar SH, et al. Subnormal serum concentrations of IgG2 in children with frequent infections associated with varied patterns of immunologic dysfunction. *J Pediatr* 1990; 116: 529-38.
61. Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodefic Rev* 1992;3:101-21.
62. Etzioni A, Ochs HD. The Hyper IgM syndrome-An evolving story. *Pediatr Res* 2004; 56:510-24.
63. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010; 149:167-80.
64. Ersoy F, Sanal O, Tezcan I. Clinical and immunological aspects of hyper-IgM syndrome. *Turk J Pediatr* 1990; 32: 13-20.
65. Kracker S, Gardes P, Mazerolles F, Durandy A. Immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Clinical Immunology* 2010;135:193-203.
66. Geha RS, Plebani A, Notarengelo LD. CD40, CD40 Ligand, and the Hyper IgM syndrome. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM (eds). 2nd edition. 251-268.
67. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54.
68. Agematsu K, Nagumo H, Shinozaki K, et al. Absence of IgD-CD27(+) memory B cell population in X-linked hyper-IgM syndrome. *J Clin Invest* 1998;102:853-60.
69. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 373-84.
70. Hayward AR, Levy J, Facchetti F, et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol* 1997;158:977-83.
71. Revy P, Muto T, Levy Y, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000;102: 565-75.
72. Quartier P, Bustamante J, Sanal O, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol* 2004;110: 22-9.
73. Ta VT, Nagaoka H, Catalan N, et al. AID mutant analyses indicate requirement for class-switch-specific cofactors. *Nature Immunology* 2003;4: 843-8.
74. Hase K, Takahashi D, Ebisawa M, et al. Activation-induced cytidine deaminase deficiency causes organ-specific autoimmune disease. *Plos One* 2008;3:e3033. doi: 10.1371/journal.pone.0003033.
75. Meyers G, Ng YS, Bannock JM, Lavoie A, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) is required for B-cell tolerance in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 11554-9.



76. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, et al. Mutation of CD40 gene causes an autosomal form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12614-9.
77. Imai K, Slupphaug G, Lee WI, et al. Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nat Immunol* 2003;4: 945-6.
78. Clarke A, Phillips DI, Brown R, Harper PS. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 989-96.
79. Carrol ED, Gennery AR, Flood TJ, Spickett GP, Abinun M. Anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency: the role of NEMO. *Arch Dis Child* 2003; 88: 340-1.
80. Orange JS, Geha RS Finding NEMO: genetic disorders of NF- $\kappa$ B activation. *J Clin Invest* 2003.112:983-5.
81. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet* 2000; 67:1555-62.
82. Gennery AR, Khawaja K, Veys P, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2002. *Blood* 2004 1;103:1152-7.
83. McLauchlin J, Amar CF, Pedraza-Díaz S, Mieli-Vergani G, Hadzic N, Davies EG. Polymerase chain reaction-based diagnosis of infection with *Cryptosporidium* in children with primary immunodeficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 329-35.
84. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 143-9.
85. Fischer A, Notarengelo L. Combined immunodeficiencies. In: Stiehm RE, Ochs HD, Winkelstein VA (eds). *Immunologic disorders in infant and children* 2004: 447-480.
86. Cossu F. Genetics of SCID. *Ital J Pediatr* 2010; 36:76.
87. Elder ME. T-cell immunodeficiencies. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1253-74.
88. Uribe L, Weinberg KI. X-linked SCID and other defects of cytokine pathways. *Semin Hematol* 1998; 35: 299-309.
89. Fischer A, de Saint Basile G, Le Deist F. CD3 deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 491-5.
90. Recio MJ, Moreno-Pelayo MA, Kiliç SS, et al. Differential biological role of CD3 chains revealed by human immunodeficiencies. *J Immunol* 2007; 178: 2556-64.
91. de Villartay JP, Lim A, Al-Mousa H, et al. A novel immunodeficiency associated with hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection. *J Clin Invest* 2005; 115: 3291-9.
92. Ehl S, Schwarz K, Enders A, et al. A variant of SCID with specific immune responses and predominance of gamma delta T cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 3140-8.
93. Moshous D, Callebaut I, de Chasseval R, Poinsignon C, Villey I, Fischer A, de Villartay JP. The V(D)J recombination/DNA repair factor artemis belongs to the metallo-beta-lactamase family and constitutes a critical

- developmental checkpoint of the lymphoid system. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 987: 150-7.
94. Moshous D, Pannetier C, Chasseval Rd Rd, et al. Partial T and B lymphocyte immunodeficiency and predisposition to lymphoma in patients with hypomorphic mutations in Artemis. *J Clin Invest* 2003; 111: 381-7.
  95. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, et al; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. 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.
  96. Ege M, Ma Y, Manfras B, et al. Omenn syndrome due to Artemis mutations. *Blood* 2005;105:4179-86.
  97. Chilosi M, Facchetti F, Notarangelo LD, et al. The pathology of Omenn's syndrome. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 773-4.
  98. de Saint-Basile G, Le Deist F, de Villartay JP, et al. Restricted heterogeneity of T lymphocytes in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome). *J Clin Invest* 1991; 87:1352-9.
  99. Hershfield M. Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy. *Semin Hematol* 1998; 35: 291-8.
  100. Ozsahin H, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, et al. Adenosine deaminase deficiency in adults. *Blood* 1997; 89: 2849-55.
  101. Gaspar HB. Bone marrow transplantation and alternatives for adenosine deaminase deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:221-36.
  102. Zimmer J, Andrès E, Donato L, Hanau D, Hentges F, de la Salle H. Clinical and immunological aspects of HLA class I deficiency. *QJM* 2005; 98: 719-27.
  103. Gadola SD, Moins-Teisserenc HT, Trowsdale J, Gross WL, Cerundolo V. TAP deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 173-8.
  104. Ikinçioğullari A, Fricker D, Bozdoğan G, et al. A novel mutation for TAP deficiency and its possible association with Toxoplasmosis. *Parasitol Int* 2006; 55: 219-22.
  105. Moins-Teisserenc HT, Gadola SD, Cella M, et al. Association of a syndrome resembling Wegener's granulomatosis with low surface expression of HLA class-I molecules. *Lancet* 1999; 354: 1598-603.
  106. Willemsen M, De Coninck A, Goossens A, DeCree J, Roseeuw D. Unusual clinical manifestation of a disfiguring necrobiotic granulomatous disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 887-90.
  107. Matamoros N, Milà J, Llano M, et al. Molecular studies and NK cell function of a new case of TAP2 homozygous human deficiency. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 274-82.
  108. Plebani A, Monafo V, Cattaneo R, et al. Defective expression of HLA class I and CD1a molecules in boy with Marfan-like phenotype and deep skin ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 814-8.
  109. Le Deist F, Moshous D, Howe SJ, et al. Combined T and B cell immunodeficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD

- (eds). Primary immunodeficiency diseases. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. 39-78.
110. Fischer A, Hacein-Bey S, Le Deist F, et al. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies. *Immunol Rev* 2000; 178: 13-20.
  111. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956; 45: 1-78.
  112. Bonilla MA, Gillio AP, Ruggiero M, et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1574-80.
  113. Jakubowski AA, Souza L, Kelly F, et al. Effects of human granulocyte colony-stimulating factor in a patient with idiopathic neutropenia. *N Engl J Med* 1989; 320: 38-42.
  114. Welte K, Zeidler C, Reiter A, et al. Differential effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 1990; 75:1056-63.
  115. Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol*. 2002; 39:82-8.
  116. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Hematol* 2002; 39: 134-40.
  117. Ancliff PJ, Gale RE, Liesner R, Hann I, Linch DC. Long-term follow-up of granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in patients with severe congenital neutropenia: implications for leukaemogenesis and therapy. *Br J Haematol* 2003;120: 685–90.
  118. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006; 107: 4628–35.
  119. Carlsson G, Melin M, Dahl N, et al. Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part two: understanding the underlying genetic defects in severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr* 2007; 96: 813–9.
  120. Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: Results of a long-term survey. *Blood* 2007; 109: 93–9.
  121. Welte K, Boxer LA. Severe chronic neutropenia: pathophysiology and therapy. *Semin Hematol* 1997; 34: 267-78.
  122. Mempel K, Pietsch T, Menzel T, Zeidler C, Welte K. Increased serum levels of granulocyte colony-stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 1991; 77: 1919-22.
  123. Kyas U, Pietsch T, Welte K. Expression of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils from patients with severe congenital neutropenia and cyclic neutropenia. *Blood* 1992; 79: 1144-7.
  124. Dong F, Brynes RK, Tidow N, Welte K, Löwenberg B, Touw IP. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 1995; 333: 487-93.
  125. Tidow N, Pilz C, Teichmann B, et al. Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-

- stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 1997;89: 2369-75.
126. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000; 96: 2317-22.
  127. Horwitz M, Duan Z, Korkmaz B, Lee HH, Mealiffe ME, Salipante SJ. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007;109: 1817–24.
  128. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89:3503-21.
  129. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 2004; 103:4119-25.
  130. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 1999; 23: 433-436.
  131. Grenda DS, Murakami M, Ghatak J, et al. Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. *Blood* 2007;110:4179-87.
  132. Kollner I, Sodeik B, Schreek S, et al. Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood* 2006;108: 493–500.
  133. Melin M, Entesarian M, Carlsson G, et al. Assignment of the gene locus for severe congenital neutropenia to chromosome 1q22 in the original Kostmann family from Northern Sweden. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;353:571-5.
  134. Matsubara K, Imai K, Okada S, et al. Severe developmental delay and epilepsy in a Japanese patient with severe congenital neutropenia due to HAX1 deficiency. *Haematologica* 2007; 92: 123–5.
  135. Rezaei N, Chavoshzadeh Z, Alaei OR, Sandrock I, Klein C. Association of HAX1 deficiency with neurological disorder. *Neuropediatrics* 2007;38:261-263.
  136. Carlsson G, Fath A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: Presentation of six cases from the original “Kostmann family” and a review. *Acta Paediatr* 2001; 90: 757–764.
  137. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 2008;111:4954-7.
  138. Carlsson G, van't Hooft I, Melin M, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: Neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Intern Med* 2008;264:388–400.
  139. Ishikawa N, Okada S, Miki M, et al. Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HAX1 gene. *J Med Genet* 2008;45: 802-7.

140. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007;39:86-92.
141. Etzioni A, Harlan JM. Cell adhesion and leukocyte adhesion defect. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press; 1999. 375-88.
142. Etzioni A. Novel aspects of phagocytic cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1: 535-40.
143. McDowall A, Inwald D, Leitinger B, et al. A novel form of integrin dysfunction involving  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ , and  $\beta 3$  integrins. *J Clin Invest* 2003; 111: 51-60.
144. Alon R, Aker M, Feigelson S, et al. A novel genetic leukocyte adhesion deficiency in subsecond triggering of integrin avidity by endothelial chemokines results in impaired leukocyte arrest on vascular endothelium under shear flow. *Blood* 2003;101:4437-45.
145. Alon R, Etzioni A. LAD-III, a novel group of leukocyte integrin activation deficiencies. *Trends Immunol* 2003; 24: 561-6.
146. Shmizu Y. Disabling multiple integrins from the inside out. *J Clin Invest* 2003; 111: 23-4.
147. Hoog N, Smith A, McDowall A, et al. How do T cells use LFA-1 to attach and migrate. *Immunol Letters* 2004; 92: 51-4.
148. Ozbek N, Fieschi C, Yilmaz BT, et al. Interleukin-12 receptor beta 1 chain deficiency in a child with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 55-8.
149. Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al. Holland SM. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004; 364: 2113-21.
150. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995 26; 346:581.
151. Bustamante J, Picard C, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Genetic lessons learned from X-linked Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1246: 92-101.
152. Roesler J, Kofink B, Wendisch J, et al. *Listeria monocytogenes* and recurrent mycobacterial infections in a child with complete interferon-gamma-receptor (IFN $\gamma$ R1) deficiency: mutational analysis and evaluation of therapeutic options. *Exp Hematol* 1999; 27: 1368-74.
153. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et al. Revisiting human IL-12R $\beta$ 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 381-402.
154. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38: 3-10.
155. Stasia MJ, Li XJ. Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. *Semin Immunopathol* 2008; 30: 209-35.
156. Ariga T, Furuta H, Cho K, Sakiyama Y. Genetic analysis of 13 families with X-linked chronic granulomatous disease reveals a low proportion of

- sporadic patients and a high proportion of sporadic carriers. *Pediatr Res* 1998; 44: 85-92.
157. Rae J, Newburger PE, Dinauer MC, et al. X-Linked chronic granulomatous disease: mutations in the CYBB gene encoding the gp91-phox component of respiratory-burst oxidase. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1320-31.
  158. Roos D, de Boer M, Kuribayashi F, et al. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease *Blood* 1996; 87: 1663-81.
  159. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 155-69.
  160. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 170-200.
  161. Dorman SE, Guide SV, Conville PS, et al. Nocardia infection in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 390-4.
  162. Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. Aspergillus nidulans infection in chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 345-54.
  163. 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: 224-30.
  164. Santos PE, Piontelli E, Shea YR, et al. Penicillium piceum infection: diagnosis and successful treatment in chronic granulomatous disease. *Med Mycol* 2006; 44: 749-53.
  165. Wintergest U, Rosenzweig SD, Aninon M, Malech HL, Holland SM, Rezai N. Phagocyte defects. In: Rezai N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds). Primary immunodeficiency diseases: definition diagnosis and treatment. Berlin: Springer-Verlag; 2008. 143-52.
  166. De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1097-103.
  167. Walther MM, Malech H, Berman A, et al. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *J Urol* 1992; 147:1314-8.
  168. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004; 114: 462-8.
  169. Goldblatt D, Butcher J, Thrasher AJ, Russell-Eggitt I. Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1999; 134: 780-3.
  170. Ahmed I. Clinicopathologic challenge. Childhood granulomatous peri-orificial dermatitis with extra-facial lesions. *Int J Dermatol* 2007; 46: 143-5.
  171. Luis-Montoya P, Sáez-de Ocariz Mdel M, Vega-Memije ME. Chronic granulomatous disease: two members of a single family with different dermatologic manifestations. *Skinmed* 2005 4: 320-2.

172. Seger RA. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med* 2010; 68: 334-40.
173. Miller CH, Maher SG, Young HA. Clinical use of Interferon-gamma. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 69-79.
174. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2600-10.
175. Hill HR, Ochs HD, Quie PG, et al. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1974; 2: 617-9.
176. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL. Hyper-Ig E syndrome with recurrent infections an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 692-702.
177. Grimbacher B, Belohradsky BH, Holland SM. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases. *Allergy* 2002; 57: 995-1007.
178. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007 ;357:1608.
179. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1289-302.
180. Minegishi Y, Karasuyama H. Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. *Int Immunol* 2009; 21: 105-12.
181. Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome: a review of the NIH experience and the literature. *Medicine* 1983; 62: 195-208.
182. Leung DY, Geha RS. Clinical and immunologic aspects of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988; 2: 81-100.
183. Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000; 11: 133-41.
184. Chamlin SL, McCalmont TH, Cunningham BB, et al. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J Pediatr* 2002;141:572-5.
185. Borges WG, Hensley T, Carey JC, Petrak BA, Hill HR. The face of Job. *J Pediatr* 1998;133:303-5.
186. Leung DYM, Key L, Steinberg JJ, et al. Increased in vitro bone resorption by monocytes in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Immunol* 1988; 140: 84-8.
187. Kilic SS, Sanal O, Tezcan I, Ersoy F. Osteochondritis dissecans in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 357-9.
188. Leonard G, Posadas E, Herrmann P, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: A case report and literature review. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2521-5.

189. Chehimi J, Elder M, Greene J, et al. Cytokine and chemokine dysregulation in hyper-IgE syndrome. *Clin Immunol* 2001; 100: 49-56.
190. Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004; 144: 93-9.
191. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005; 203: 244-50.
192. Martins MN, Tullu MS, Mahajan SA. Molluscum contagiosum and Job's syndrome. *J Postgrad Med* 2001; 47: 268-9.
193. Hsu CT, Lin YT, Yang YH, Chiang BL. The hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 121-3.
194. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 487-92.
195. van de Veerdonk FL, Marijnissen R, Joosten LA, et al. Milder clinical hyperimmunoglobulin E syndrome phenotype is associated with partial interleukin-17 deficiency. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 57-64.
196. Saini SS, Klion AD, Holland SM, Hamilton RG, Bochner BS, Macglashan DW Jr. The relationship between serum IgE and surface levels of FcepsilonR on human leukocytes in various diseases: correlation of expression with FcepsilonRI on basophils but not on monocytes or eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 514-20.
197. Claasen JJ, Levine AD, Schiff SE, Buckley RH. Mononuclear cells from patients with the hyper-IgE syndrome produce little IgE when they are stimulated with recombinant human interleukin-4. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 713-21.
198. Leung DY, Geha RS. Clinical and immunologic aspects of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988;2: 81-100.
199. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 8:153-8.
200. Gennery AR, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1303-5.
201. Nester TA, Wagon AH, Reilly WF, Spitzer G, Kjeldsberg CR, Hill HR. Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with Job's syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections *Am J Med* 1998;105:162-4.
202. Wiskott A. Familiarer, Angeborener Morbus Werlhofii *Monatsschn Kinderheilkd* 1937; 68: 212-6.
203. Aldrich RA, Steinderg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics* 1954; 13: 133-9.
204. Sullivan KE, Mullen CA, Bleas RM. A multiinstitutional survey of the Wiskott Aldrich Syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 876-85.
205. Cooper MD, Chae HP, Lawman JT. Wiskott Aldrich syndrome. An immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity. *Am J Med* 1968; 44: 499-513.



206. Ochs HD, Rosen FS. The Wiskott Aldrich syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). Primary immunodeficiency diseases; A molecular and genetic approach. 1st edition. Oxford: Oxford University Press; 1999. 292-305.
207. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott Aldrich Syndrome. *Cell* 1994; 78: 635-44.
208. Zhu Q, Watanabe C, Liu T, et al. Wiskott Aldrich syndrome/ X-linked thrombocytopenia: WASP mutations, protein expressions and phenotype. *Blood* 1997; 90: 2680-9.
209. Ochs HD. The Wiskott Aldrich syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; 20: 61-86.
210. Rimm IJ, Rappeport JM. Bone marrow transplantation for the Wiskott Aldrich syndrome. Long term follow-up. *Transplantation* 1990; 50:617-20.
211. Girard S, Mediani J, et al. Autoimmunity in Wiskott Aldrich syndrome: Risk factors, clinical features and outcome in a single center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:622-7.
212. Mullen CA, Anderson KD, Bleas RM. Splenectomy and/or bone marrow transplantation in management of Wiskott Aldrich syndrome: long term follow up of 62 cases. *Blood* 1993; 82: 2961-6.
213. Lee WI, Huang JL, Jaing TH, Wu KH, Chien YH, Chang KW. Clinical aspects and genetic analysis of Taiwanese patients with Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation: The first identification of X-linked thrombocytopenia in the Chinese with novel mutations. *J Clin Immunol* 2010; 30: 593-601.
214. Adrian J, Thrasher, Siobhan O. Burns. WASP: a key immunological multitasker. *Nature Reviews Immunology* 2010;10: 182–92.
215. Filipouchi AH, Stone JV, Tomany SC, et al. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott Aldrich syndrome, collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and National Marrow Donor Program. *Blood* 2001; 97: 1598-1603.
216. Marangoni F, Bosticardo M, Charrier S, et al. Evidence for long-term efficacy and safety of gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome in preclinical models. *Mol Ther* 2009; 17: 1073-82.
217. DiGeorge AM. Discussions on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr* 1965; 67: 907.
218. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981; 57: 253-6.
219. Huang RY, Shapiro NL. Structural airway anomalies in patients with DiGeorge syndrome. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 326-30.
220. Packham EA, Brook DJ. T-box genes in human disorders. *Hum Genet* 2003; 12: 37-44.
221. Yamagishi H, Maeda J, Hu T, et al. Tbx1 regulated by tissue-specific forkhead proteins through a common Sonic hedgehog-responsive enhancer. *Genes Dev* 2003; 17: 269-81.

222. Markert LM, Hummell DN, Rosenblatt HM, et al. Complete DiGeorge syndrome: Persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr* 1998; 132: 15-21.
223. Agergaard P, Olesen C. [22q11 deletion syndrome: considerable phenotype variability.] *Ugeskr Laeger* 2010; 172: 1047-8.
224. Tsai PL, Lian LM, Chen WH. Hypocalcemic seizure mistaken for idiopathic epilepsy in two cases of DiGeorge syndrome (chromosome 22q11 deletion syndrome). *Acta Neurol Taiwan* 2009; 18: 272-5.
225. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 32: 353-66.
226. Herwadkar A, Gennery AR, Moran AS, Haeney MR, Arkwright PD. Association between hypoparathyroidism and defective T cell immunity in 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Pathol* 2010 ;63:151-5.
227. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999; 81: 513-4.
228. Markert ML, Kosttyu DD, Ward FE, et al. Successful formation of a chimeric human thymus allograft following transplantation of cultured postnatal human thymus. *J Immunol* 1997; 158: 998-1005.
229. Docal I. Dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 1999; 105: 11-5.
230. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat GENET* 1998; 19: 32-38.
231. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and diversity clinical presentation. *Blood* 2006;107:2680-5.
232. Elliot MA, Graham GE, Bernstein M, Mazer B, Teebi AS. Dyskeratosis congenita: an autosomal recessive variant. *Am J Med Gen* 1999; 83:178-82.
233. Docal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000; 110: 768-79.
234. Docal I. Dyskeratosis congenita: an inherited bone marrow failure syndrome. *Br J Haematol* 1996; 92: 775-9.
235. Baykal G, Kavak A, Gülcan P, Büyükbabani N. Dyskeratosis congenita associated with three malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17:216-218.
236. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood* 2009; 113: 6549-57.
237. Henner K. Apropos of the description of "Ataxia teleangiectasis" by Mme Louis-Bar. Priority of the description, by Lad. Syllaba and K. Henner in 1926, of the conjunctival vascular network . *Rev Neurol (Paris)* 1968;118: 60-3.
238. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268:749-53.
239. Lefton-Greif MA, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2000;136:225-31.

240. Berkun Y, Vilozni D, Levi Y, et al. Reversible airway obstruction in children with ataxia-telangiectasia. *Pediatric Pulmonol* 2010;45: 230-5.
241. Khan AO, Oystreck DT, Koenig M, Salih MA. Ophthalmic features of ataxia telangiectasia-like disorder. *J AAPOS* 2008;12:186-9.
242. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004;144:505-11.
243. Sanal O, Ersoy F, Yel L, et al. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 1999;19: 326-34.
244. Pashankar F, Singhal V, Akabogu I, Gatti RA, Goldman FD. Intact T cell responses in ataxia-telangiectasia. *Clin Immunol* 2006;120:156-62.
245. Morio T, Takahashi N, Watanabe F, et al. Phenotypic variations between affected siblings with ataxia-telangiectasia: ataxia-telangiectasia in Japan. *Int J Hematol* 2009;90:455-62.
246. Swift M, Mossey RB, Morrell D, et al. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia telangiectasia. *N Eng J Med* 1991;325:1831-6.
247. Pietrucha BM, Pliszka EH, Wakulinska A, et al. Ataxia-Telangiectasia with hyper IgM and wilms tumor: Fatal reaction to Irradiation. *J Ped Hematol Oncol* 2010; 32: 28-30.
248. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safe guarding genome integrity. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 155-68.
249. Staples ES, McDermott EM, Reiman A, et al. Immunodeficiency in ataxia-telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia-telangiectasia mutated gene. *Clin Exp Immunol* 2008;153:214-20.
250. Digweed M, Sperling K. Nijmegen Breakage syndrome; clinical manifestation of defective response to DNA double strand breaks. *DNA repair* 2004;3:1207-17.
251. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, van Muster PJ, Bakkeren JA, Taalman RD. A new chromosomal instability disorder: The Nijmegen Breakage syndrome. *Acta Pediatr Scand* 1981;70:557-64.
252. Varon R, Vissinga C, Platzer M, et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein is mutated in Nijmegen Breakage syndrome *Cell* 1998; 93: 467-76.
253. Erin RP Shull, Youngsoo Lee, Hironobu Nakane, et al. Differential DNA damage signaling accounts for distinct neural apoptotic responses in ATLD and NBS. *Genes Dev* 2009; 23: 171-80.
254. Group TINBSS. Nijmegen Breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 82: 400-6.
255. Gatti RA, Berkel I, Boder E, et al. Localization of an ataxia telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 1988; 336: 77-580.
256. Schuetz JM, MaCarthur AC, Leach S, et al. Genetic variation in the NBS1, MRE11, RAD50 and BLM genes and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *BMC Med Genet* 2009; 10: 117.

257. Schimke RN, Hurton WA, King CR. Chondroitin-6-sulphaturia, defective cellular immunity, and nephrotic syndrome. *Lancet* 1971;1088-1089.
258. Boerkoel CF, O'Neill S, Andre JL, et al. Manifestations and treatment of Schimke immuno-osseous dysplasia; 14 new cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000;159:1-7.
259. Boerkoel CF, Takashima H, John J, et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. *Nat Genet* 2002; 30:215-20.
260. Elizondo LI, Cho KS, Zhang W, et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: SMARCAL1 loss-of-function and phenotypic correlation. *J Med Genet* 2009; 46: 49-59.
261. Clewing JM, Antalfy BC, Lücke T, et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: a clinicopathological correlation. *J Med Genet* 2007; 44: 122-30.
262. Petty EM, Yanik GA, Hutchinson RJ, et al. Successful bone marrow transplantation in a patient with Schimke immuno-osseous dysplasia. *J Pediatr* 2000; 137: 882-6.
263. Sneller MC, Dale JK, Straus SE. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:417-21.
264. Teachey DT, Manno CS, Axsom KM, et al. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood* 2005;105:2443-8.
265. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Fischer A. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death Differ* 2003;10:124-33.
266. Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2011;118:5741-51.
267. Sleight BJ, Prasad VS, DeLaat C, et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:375-80.
268. Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:295-320.
269. Kumar PG, Laloraya M, She JX. Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:321-38.
270. Buzi F, Badolato R, Mazza C, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 3146-8.
271. Myhre AG, Halonen M, Ekselin P, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway. *Clin Endocrinol* 2001;54:211-7.
272. Stinchcombe J, Bossi G, Griffiths GM. Linking albinism and immunity: the secrets of secretory lysosomes. *Science* 2004;305:55-9.
273. Boxer GJ, Holmsen H, Robkin L, Bang NU, Boxer LA, Baehner RL. Abnormal platelet function in Chediak-Higashi syndrome. *Br J Haematol* 1977; 35:521-33.

274. Misra VP, King RHM, Harding AE, Muddle JR, Thomas PK. Peripheral neuropathy in the Chediak-Higashi syndrome. *Acta Neuropathol* 1991; 81:354-8.
275. Page AR, Berendes H, Warner J, Good RA. The Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 1962; 20:330-43.
276. Windhorst DB, Zelickson AS, Good RA. A human pigmentary dilution based on a heritable subcellular structural defect the Chediak-Higashi syndrome. *J Invest Dermatol* 1968; 50:9-18.
277. Mottonen M, Lanning M, Saarinen UM. Allogenic bone marrow transplantation in Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12:55-9.
278. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000;25:173-6.
279. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:197-206.
280. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis *Curr Opin Infect Dis* 2002 ;15:143-7.
281. Ree T, Jennings PR, Ofotokun I. Chronic mucocutaneous candidiasis. *JAAPA* 2002 ;15:67-70.
282. Coleman R, Hay RJ. Chronic mucocutaneous candidosis associated with hypothyroidism: a distinct syndrome? *Br J Dermatol* 1997;136:24-9.
283. Hay RJ. The management of superficial candidiasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:35-42.
284. de Moraes-Vasconcelos D, Orii NM, Romano CC, Iqueoka RY, Duarte AJ. Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Exp Immunol* 2001;123:247-53.
285. Lilic D, Gravenor I, Robson N, et al. Deregulated production of protective cytokines in response to *Candida albicans* infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Infect Immun* 2003;71:5690-9.
286. Zuccarello D, Salpietro DC, Gangemi S, et al. Familial chronic nail candidiasis with ICAM-1 deficiency: a new form of chronic mucocutaneous candidiasis. *J Med Genet* 2002;39:671-5.
287. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009;361:1727-35.
288. Eyerich K, Foerster S, Rombold S, et al. Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol* 2008;128:2640-5.
289. Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010;15:299-308.

290. Kumar PG, Laloraya M, She JX. Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:321-38.
291. Sato U, Horikawa R, Katsumata N, Asakura Y, Kitanaka S, Tanaka T. Novel compound heterozygous AIRE mutations in a Japanese patient with APECED. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:917-21.
292. Wysong DR, Christin L, Sugar AM, Robbins PW, Diamond RD. Cloning and sequencing of a *Candida albicans* catalase gene and effects of disruption of this gene. *Infect Immun* 1998;66:1953-61.
293. Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:295-320.
294. Vazquez JA, Sobel JD. Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:793-820.
295. Mangino M, Salpietro DC, Zuccarello D, et al. A gene for familial isolated chronic nail candidiasis maps to chromosome 11p12-q12.1. *Eur J Hum Genet* 2003;11:433-6.
296. Kalfa VC, Roberts RL, Stiehm ER. The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:259-64.
297. Buzi F, Badolato R, Mazza C, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 3146-8.
298. Steensma DP, Tefferi A, Weiler CR. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:853-5.
299. Hoh MC, Lin HP, Chan LL, Lam SK. Successful allogeneic bone marrow transplantation in severe chronic mucocutaneous candidiasis syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:797-800.
300. 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;145:204-14.
301. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science* 2007;317:617-9.
302. Turul Özgür T, Sanal Ö. Enfeksiyonlar ve immün yetmezlikler: Primer immün yetmezliklere klinik ve laboratuvar yaklaşım. *Çocuk Enf Derg* 2008; 2: 19-24.
303. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30:249-58.
304. Chun JK, Lee TJ, Song JW, Linton JA, Kim DS. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J* 2008;49:28-36.
305. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002;104:221-30.

306. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.
307. Popa V, Colby TV, Reich SB. Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency. *Chest* 2002;122:1594-603.
308. Bondioni MP, Soresina A, Lougaris V, Gatta D, Plebani A, Maroldi R. Common variable immunodeficiency: computed tomography evaluation of bronchopulmonary changes including nodular lesions in 40 patients. Correlation with clinical and immunological data. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:395-401.
309. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119:1650-7.
310. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, et al. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in patients with antibody deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2003;2:121-6.
311. Yasuda Y, Yabe H, Inoue H, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int* 2008 ;50:238-40.
312. Oberdorfer P, Washington CH, Katanyuwong K, Jittamala P. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected children: A case report and literature review. *Int J Pediatr* 2009: 348-507.
313. Baldwin KJ, Hogg JP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2013;26:318-23.
314. Narula S, LaRosa DF, Kamoun M, Dalmau J, Levinson AI. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with common variable immunodeficiency and abnormal CD8+ T-cell subset distribution. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:483-9.
315. Shang T, Delgado A, Adams D. JC virus granule cell neuronopathy and hyper-IgE in HIV disease. *Neurology*. 2011;76:1941-2.
316. Micol R, Kayal S, Mahlaoui N, et al. Protective effect of IgM against colonization of the respiratory tract by nontypeable *Haemophilus influenzae* in patients with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:770-7.
317. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* 1997;130:378-87.
318. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993;123:564-72.
319. Bacalhau S, Freitas C, Valenteet R, et al. Successful handling of disseminated BCG disease in a child with severe combined immunodeficiency. *Case Rep Med* 2011; 2011:527569.
320. Canessa C, Romano F, Lippi F, et al. Bcgitis and vaccine-derived poliovirus infection in a patient with a novel deletion in rag1 binding site. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:511-5.

- 321.** Salehi T, Fazlollahi MR, Maddah M, et al. Prevention and control of infections in patients with severe congenital neutropenia; a follow up study. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012;11:51-6.
- 322.** A Fahimzad, Z Chavoshzadeh, H Abdollahpour, C Klein, N Rezaei. Necrosis of nasal cartilage due to mucormycosis in a patient with severe congenital neutropenia due to HAX1 deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18: 469-72.
- 323.** Fioredda F, Calvillo M, Burlando O, et al. Infectious complications in children with severe congenital, autoimmune or idiopathic neutropenia: a retrospective study from the Italian Neutropenia Registry. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:410-2.
- 324.** Donini M, Fontana S, Savoldi G, et al. G-CSF treatment of severe congenital neutropenia reverses neutropenia but does not correct the underlying functional deficiency of the neutrophil in defending against microorganisms. *Blood* 2007;109:4716-23.
- 325.** Kumar A, Masamatti SS, Viridi MS. Periodontal diseases in children and adolescents: a clinician's perspective part 2. *Dent Update* 2012;39:639-42, 645-6, 649-52.
- 326.** Carlsson G, Kriström B, Nordenskjöld M, Henter JI, Fadeel B. Ovarian failure in HAX1-deficient patients: is there a gender-specific difference in pubertal development in severe congenital neutropenia or Kostmann disease? *Acta Paediatr* 2013 ;102:78-82.
- 327.** Kilic SS, Mustafayeva S, Ipek K, Adim SB. Leukocytoclastic vasculitis in patients with severe congenital neutropenia. *J Trop Pediatr* 2010;56:359-62.
- 328.** Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:155-69.
- 329.** Parekh C, Hofstra T, Church JA, Coates TD. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:460-2.
- 330.** Álvarez-Cardona A, Rodríguez-Lozano AL, Blancas-Galicia L, Rivas-Larrauri FE, Yamazaki-Nakashimada MA. Intravenous immunoglobulin treatment for macrophage activation syndrome complicating chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* 2012;32:207-11.
- 331.** Turul-Özgür T, Türkkani-Asal G, Tezcan İ, et al. Clinical features of chronic granulomatous disease: a series of 26 patients from a single center. *Turk J Pediatr* 2010;52: 576-81.
- 332.** Greenberg DE, Goldberg JN, Stock F, et al. Recurrent Burkholderia infection in patients with chronic granulomatous disease: 11-Year experience at a large referral center. *Clin Infect Dis* 2009;48:1577-9.
- 333.** van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009;4:e5234. doi: 10.1371.
- 334.** Kilic SS, Etzioni A. The clinical spectrum of leukocyte adhesion deficiency (LAD) III due to defective CalDAG-GEF1. *J Clin Immunol* 2009; 29:117-22.



- 335.** Mellouli F, Ksouri H, Barbouche R, et al. Successful treatment of *Fusarium solani* ecthyma gangrenosum in a patient affected by leukocyte adhesion deficiency type 1 with granulocytes transfusions. *BMC Dermatol* 2010;10:10.
- 336.** Qu HQ, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Int J Infect Dis* 2011; 15:305-13.
- 337.** van de Vosse E, Ottenhoff TH, de Paus RA, Verhard EM, de Boer T, van Dissel JT, Kuijpers TW. Mycobacterium bovis BCG-itis and Cervical Lymphadenitis due to Salmonella enteritidis in a Patient with Complete Interleukin-12/-23 Receptor b1 Deficiency. *Infection* 2010;2:128-30.
- 338.** Pedraza S, Lezana JL, Samarina A, et al. Clinical disease caused by *Klebsiella* in 2 unrelated patients with interleukin 12 receptor beta1 deficiency. *Pediatrics* 2010;126: 971-6.
- 339.** Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Boisson-Dupuis S, et al. A Patient with Tyrosine Kinase 2 Deficiency without Hyper-IgE Syndrome. *J Pediatr* 2012;160:1055-7.
- 340.** Kilic SS, van Wengen A, de Paus RA, et al. Severe disseminated mycobacterial infection in a boy with a novel mutation leading to IFN- $\gamma$ R2 deficiency. *J Infect* 2012;65:568-72.
- 341.** Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al, Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1289-302.
- 342.** Su HC. Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:515-20.
- 343.** Gatz SA, Benninghoff U, Schütz C, et al, Curative treatment of autosomal-recessive hyper-IgE syndrome by hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:552-6.
- 344.** Alsum Z, Hawwari A, Alsmadi O, et al. Clinical, immunological and molecular characterization of DOCK8 and DOCK8-like deficient patients: Single center experience of twenty five patients. *J Clin Immunol* 2013;33:55–67.
- 345.** Chandesris MO, Melki I, Natividad A, et al, Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)* 2012 ;9:e1-19.
- 346.** Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther* 2012, 14:228:2-10.
- 347.** Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004;144:505-11.
- 348.** Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 2012;28;7:13.

349. Kilic SS. Case 1: A small girl with a bird-like face. *Acta Paediatr* 2006;95:1505-8.
350. Pasic S, Kandolf-Sekulovic L, Djuricic S, Zolotarevski L, Simic R, Abinun M. Necrobiotic cutaneous granulomas in Nijmegen breakage syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:138-40.
351. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:13.
352. Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004;103:456-64.
353. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111: 622-7.
354. Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *Br J Haematol* 2006 ;135:362-6.
355. Cochrane TF, Silvestri G, McDowell C, Foot B, McAvoy CE. Acute retinal necrosis in the United Kingdom: results of a prospective surveillance study. *Eye (Lond)* 2012;26:370-7.
356. Giraud G, Priftakis P, Bogdanovic G, et al. BK-viruria and haemorrhagic cystitis are more frequent in allogeneic haematopoietic stem cell transplant patients receiving full conditioning and unrelated-HLA-mismatched grafts. *Bone Marrow Transplant* 2008 ;41:737-42.
357. Christmann M, Heitkamp S, Lambrecht E, Doerries K, Schubert R, Zielen S. Haemorrhagic cystitis and polyomavirus JC infection in ataxia telangiectasia. *J Pediatr Urol* 2009;5:324-6.
358. Nagai K, Ochi F, Terui K, et al. Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: A nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2013;27:238-49.
359. Keleş S, Reisli İ, Aydın K, Atılğan Güzeş E. Acute disseminated encephalomyelitis in a child Griscelli syndrome. *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:79-84.
360. Rajadhyax M, Neti G, Crow Y, Tyagi A. Neurological presentation of Griscelli syndrome: obstructive hydrocephalus without haematological abnormalities or organomegaly. *Brain Dev* 2007;29:247-50.
361. Meeths M, Bryceson YT, Rudd E, et al. Clinical presentation of Griscelli syndrome type 2 and spectrum of RAB27A mutations. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ;544:563-72.
362. Millar S, Carson D. Clinical phenotypes of autoimmune polyendocrinopathycandidiasis-ectodermal dystrophy seen in the Northern Ireland paediatric population over the last 30 years. *Ulster Med J* 2012;81:118-22.
363. Browne SK, Holland SM. Anti-cytokine autoantibodies explain some chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunol Cell Biol* 2010;88: 614–5.
364. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmunelymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001;98:194–200.

- 365.** Madkaikar M, Mhatre S, Gupta M, Ghosh K. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Eur J Haematol* 2011;87:1-9.
- 366.** Campagnoli MF, Garbarini L, Quarello P, et al. The broad spectrum of autoimmune lymphoproliferative disease: molecular bases, clinical features and long-term follow-up in 31 patients. *Haematologica* 2006;91:538–41.
- 367.** Kapadia SB, Macginnitie AJ, Shaw PH. X-linked lymphoproliferative disease in an EBV-negative patient presenting with pancytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1296-7.
- 368.** Pasic S, Cupic M, Lazarevic I. HHV-8-related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a boy with XLP phenotype. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:467-71.
- 369.** Blüschke G, Nüsken KD, Schneider H. Prevalence and prevention of severe complications of hypohidrotic ectodermal dysplasia in infancy. *Early Hum Dev* 2010 ;86:397-9.
- 370.** Mancini AJ, Lawley LP, Uzel G. X-linked ectodermal dysplasia with immunodeficiency caused by NEMO mutation: early recognition and diagnosis. *Arch Dermatol* 2008 ;144:342-6.
- 371.** Maródi L, Cypowyj S, Tóth B, Chernyshova L, Puel A, Casanova JL. Molecular mechanisms of mucocutaneous immunity against *Candida* and *Staphylococcus* species. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1019-27.
- 372.** van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011;365:54-61.
- 373.** Zaharia D, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Euvrard S. Rapidly growing orf in a renal transplant recipient: favourable outcome with reduction of immunosuppression and imiquimod. *Transpl Int* 2010;23:e62-4.
- 374.** Andrei G, Snoeck R. Cidofovir activity against Poxvirus infections. *Viruses* 2010;2:2803-30.
- 375.** De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Res* 2002;55:1-13.
- 376.** Loeys BL, Van Coster RN, Defreyne LR, Leroy JG. Fungal intracranial aneurysm in a child with familial chronic mucocutaneous candidiasis. *Eur J Pediatr* 1999;158:650-2.
- 377.** Marazzi MG, Bondi E, Giannattasio A, Strozzi M, Savioli C. Intracranial aneurysm associated with chronic mucocutaneous candidiasis. *Eur J Pediatr* 2008 ;167:461-3.
- 378.** Miri SM, Tayebi Meybodi A, Habibi Z, Mohseni M. Fungal granuloma of the brain in a case of chronic mucocutaneous candidiasis. *Arch Iran Med* 2012;15:452-4.

## KISALTMALAR

- AFP: Alfa fetoprotein
- AID: Activation induced cytidine deaminase
- AIRE: Otoimmün regülatör gen
- AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik
- APECED: Otoimmün poliendokrinopati, kandidoz, ektodermal displazi
- APRIL: A proliferation-inducing ligand
- AT: Ataksi telenjektazi
- ATM: Ataksi telenjektazi mutated
- BAFF: cell activating factor of the TNF family
- BCMA: B cell maturation antigen
- BOS: Beyin omurilik sıvısı
- BTK: Bruton tirozin kinaz
- CHS: Chediak higashi sendromu
- CRP: C reaktif protein
- CSR: Class switch recombination (İzotip sınıf dönüşümü)
- DGS: DiGeorge sendromu
- DHR: Dihidrorodamin
- DK: Diskeratozis konjenita
- DKC1: Diskerin 1 geni
- DNA: Deoksiribonükleik asit
- DOCK8: Deducator of Cytokinesis 8
- EDA: Ektodermal displazi
- ELA-2: Elastaz-2
- ESID: European Society for Immunodeficiencies
- G-CSF: Granülosit koloni stimulan faktör
- H. influenza: Hemofilus influenza*
- HAX-1: HCLS1-associated protein X1
- HIES: Hiper IgE sendromu
- HIGM: Hiper IgM sendromu
- HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

HRCT: High resolution computerise tomografi  
ICOS: İnducible costimulatör  
IFN- $\gamma$ : interferon gamma  
Ig: İmmünglobulin  
IVIG: İntravenöz immünglobulin  
İBH: İnflamatuar barsak hastalığı  
KGH: Kronik granüloamatöz hastalık  
KMK: Kronik mukokutanöz kandidoz  
LAD: Lökosit adezyon defekti  
LİP: Lenfositik intertisyel pnömoni  
LYST: lysosomal trafficking regulator  
MSMD: Mendelian susceptibility mycobacterial disease  
NADPH: Nicotinamid adenin dinükleotid fosfataz  
NBS: Nijmegen breakage sendromu  
NBT: Nitroblue tetrazolium  
NEMO: NF $\kappa$ B essential modulator  
NF $\kappa$ B: Nükleer faktör kapa beta  
NK: Natural killer (Doğal öldürücü hücre)  
PAGID: Pan-American Group for Immunodeficiency  
PRR: Patern recognition receptor  
*S. marcessens*: *Serratia marcessens*  
*S.aureus*: *Stafilococcus aureus*  
SHM: Somatik hipermutasyon  
SİOD: Schimke immunosseoz displazi  
STAT3: Signal transducer activator of transcription 3  
TACI: Transmembran activator and calcium modulator and cyclophlin ligand interactor  
TERC: Telomeraz RNA komponent  
TLR9: Toll like reseptör 9  
TMP-SM: Trimetoprim sulfametaksazol  
TNF: Tümör nekrozis faktör  
Tyk2: Tirozin kinaz 2

UNG: Uracil N glikozilaz

WAS: Wiskot Aldrich sendromu

XLA: X'linked agammaglobulinemia

XLP: X'e bağlı lenfoproliferasyon

XLT: X 'e bağlı trombositopeni

YDİY: Yaygın değişken immün yetmezlik

## EK-1

### PRİMER İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARI TANI SINIFLANDIRILMASI

#### 1-Antikor Bozuklukları

##### 1-1-Agamagobulinemiler

##### 1-2- Hipogamaglobulinemiler

- Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
- Selektif IgA Eksikliği
- İzole IgG Alt Grup Eksikliği
- IgA ve IgG Alt Grup Eksikliği
- Spesifik IgG Eksikliği
- Selektif IgM Eksikliği
- Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi
- Sekonder Hipogamaglobulinemiler
- Ig zincir Defekti
- Timoma ile Birlikte İmmün Yetmezlik
- Transkobalamin II Eksikliği
- Distrofia Myotonika
- Sekonder Selektif IgA Eksikliği
- Diğer Hipogamaglobulinemiler

##### 1-3-Hiper IgM Sendromları-CSR Defektleri

- CD40 Eksikliği (TNFRSF5)
- CD40 Ligand Eksikliği (CD154)
- AID (Activation Induced Deaminase) Eksikliği
- UNG (Uracil N Glucosilase) Eksikliği
- PMS2 Defekti
- Genetik nedeni belli olmayan CSR defekti ve Hiper IgM Sendromu

## **2- T Hücre Bozuklukları**

2-1- T-B- Ağır Kombine İmmün Yetmezlik

2-2- T-B+ Ağır Kombine İmmün Yetmezlik

2-3- Omenn Sendromu

2-4- Kombine İmmün Yetmezlikler

- DNA Ligaz-4 Eksikliği (LIG4)
- Kalsiyum Kanal Defekti (ORAI1, STIM1 Eksikliği)
- Caspase 8 Eksikliği
- Cernunnos/XLF Eksikliği
- CD3 gama Eksikliği
- DOCK8 Eksikliği (HIGE)
- İnterlökin 2 Reseptör alfa Eksikliği (CD25)
- ITK Eksikliği (HLH Fenotip)
- Nükleozid Fosforilaz Eksikliği (PNP)
- STAT5 (Signal Transducer Activator of Transcription 5) Eksikliği
- Zeta zincir ilişkili protein kinaz eksikliği (ZAP70)
- MST1 Eksikliği
- Magnezyum Kanal Disfonksiyonu (MAGT1)
- TCR alfa Eksikliği(TRAC)
- Atipik SCID (Genetik mutasyonu bilinmeyen ve 1 yaşından sonra başlayan)
- Diğer Kombine İmmün Yetmezlikler

2-5- CD8 Eksikliği

2-6- Selektif CD4 Eksikliği

2-7- HLA Klas I Eksikliği

2-8- HLA Klas II Eksikliği

2-9- Winged-helix nude deficiency (FOXN1)

2-10- Diğer Sınıflandırılmamış T Hücre Bozuklukları



### **3- Fagositik Bozukluklar**

- Ağır Konjenital Nötropeni
- Glikojen Depo Hastalığı Tip-1 (GS1b)
- Siklik Nötropeni
- Lökosit Adezyon Defekti (LAD)
- RAS related C3 botulinum toxin substrat 2 deficiency RAC2)
- Actin beta eksikliği
- Lokalize Jüvenil Periodontitis
- Papillon Lefevre Sendromu
- Spesifik Granül Defekti
- Shwachman-Diamond Sendromu
- Kronik Granulomatöz Hastalık
- Barth Sendromu
- Cohen Sendromu
- Clericuzia tip poikiloderma ile nötropeni sendromu
- Parsiyel Albinizm ve İmmün Yetmezlik Sendromu
- Myeloperoksidaz Eksikliği
- Nötrofil Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği (G6PD)
- Mikobakteriyel Hastalığa Mendelian Yatkınlık (MSMD)
- Diğer fagositik bozukluklar

### **4- Kompleman Eksiklikleri**

- Kompleman Eksiklikleri
- Mannoza bağlayıcı Lektin (MBL) Eksikliği

### **5-Diğer İyi Tanımlanmış Primer İmmün Yetmezlikler**

5-1- Hiper IgE Sendromu

5-2- DiGeorge Sendromu

5-3- Wiskott-Aldrich Sendromu

- Wiskott-Aldrich Sendromu
- WASP mutasyonlu X linked Trombositopeni

#### 5-4- DNA Tamir Bozuklukları

- Ataksi Telenjektazi
- Ataksi Telenjektazi Benzeri bozukluklar
- Nijmegen Breakage Sendromu
- Bloom Sendromu
- Fanconi Anemisi
- Seckel Sendromu
- DNA Ligaz-1 Eksikliği
- ICF Sendromu (İmmün yetersizlik, Fasial Dismorfi, Sentromer İnstabilitesi)
- PMS2 Eksikliği (Post mayotik segregasyon 2)
- Diğer DNA kırık Hastalıkları

#### 5-5- Diskeratozis Konjenita

- Diskeratozis Konjenita
- Hoyeraal-Hreidarsson sendromu

#### 5-6- Charge Sendromu

#### 5-7- Osteopetrozis

#### 5-8- Kartilaj Saç Hipoplazisi

#### 5-9- Schimke Hastalığı

#### 5-10- Fc reseptör Bozuklukları

#### 5-11- Netherton Sendromu

#### 5-12- Asplenia sendromu

#### 5-13- Trichohepatoenterik Sendrom (Grioud Sendromu)

#### 5-14- Hepatik Venookluzif Hastalık

#### 5-15- Siğil, immün yetmezlik, lenfödem, displazi sendromu (WILD)

#### 5-16- Monositopeni ve Mikobakteriyel Hastalık (MonoMAC)

5-17- Fasial dismorfizm, immün yetmezlik, livedo ve kısa boy (FILS Sendromu)

5-18- Diğer Sendromlara eşlik eden İmmün Yetmezlikler

## **6- Otoimmün ve İmmün Disregülasyon Sendromları**

6-1-Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom

6-2-Otoimmün Poliendokrinopati, Kandidiazis, Ektodermal Displazi (APECED)

6-3-Hemofagositik Lenfohistiyositoz

- Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyositoz
- Hermansky Pudlak Sendromu Tip-2
- Griscelli Sendromu Tip-2
- Chediak Higashi Sendromu (CHS)
- X'e Bağlı Lenfoproliferatif Sendrom
- ITK Eksikliği

6-4-İmmün disregülasyon, Poliendokrinopati, X'e bağlı geçiş (IPEX)

6-5-Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH)

6-6- Diğer Otoimmün ve İmmün Disregülasyon Sendromları

## **7- Doğal İmmün Sistem Defektleri**

7-1- TLR/NF kappa-B Defektleri

7-2-Herpetik Ensefalit

7-3-Warts, İnfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi, myelokateksi (WHIM Sendromu)

7-4-Epidermodisplazia Verruciformis

7-5-Kronik Mukokutanöz Kandidiazis

## **8-Otoinflamatuvar Sendromlar**

## **9- Sınıflandırılmayan İmmün Yetmezlikler**

## TEŞEKKÜR

Çocuk İmmünolojisi yan dal eğitimim ve tez çalışmam süresince değerli bilgi ve yardımlarıyla bana yön veren tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sara Şebnem Kılıç GÜLTEKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlığım süresince birlikte çalıştığımız Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma, sevgisini ve yardımlarını hiç eksik etmeyen, çocuk immünoloji polikliniğinin emektar hemşiresi Firdevs Öztürk'e, bölümümüzdeki diğer tüm hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeli olarak görev yapan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni ben olmam için sürekli destekleyen, çalışma ve dürüstlük değerlerini bana veren anneme, babama; en zor günlerimde hep yanımda olan kardeşlerim Özer Hafızoğlu ve Deniz Yıldız'a, varlığıyla bana güç veren, hayatımın anlamı, canım oğlum Boran'a teşekkür ederim.

Dr. Demet Hafızoğlu  
BURSA - Ağustos 2013

## ÖZGEÇMİŞ

14 Ağustos 1977 Sivas doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi sırasıyla; Sivas Gazi Osman Paşa İlkokulu, Kadıburhanettin İlköğretim Okulu ve Rize Fener Lisesi'nde tamamladım. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1995-2001 yılları arasında eğitim aldım. Sivas Şuşehri Merkez Sağlık Ocağı'nda 1,5 yıl pratisyen hekim olarak çalıştım. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2003-2008 yılları arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasımı tamamladım. Daha sonra Tokat, Reşadiye Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmete başladım. Eylül 2009'dan itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk İmmünoloji yan dal ihtisası yapmaktayım. Bu sene ilkokula başlayacak olan bir oğlum var.