

Hücresel İmmün Yetmezlikler ve Enfeksiyon

Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
A.D.

İMMÜN YETMEZLİKLER

- Enfeksiyonlar
- Otoimmün hastalıklar (tirodit, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni)
- Malignite
- Allerjik hastalıklar

Erişkinde immün yetersizlik araştırılması gereken durumlar

- Son 1 yıl içinde antibiyotik kullanmayı gerektiren ≥ 4 sinopulmoner infeksiyon
- Son 1 yıl içinde ≥ 2 ciddi infeksiyon (Osteomiyelit, septik artrit, menenjit, sepsis, sellülit)
- Son 3 yıl içinde radyolojik olarak kanıtlanmış ≥ 2 pnömoni
- İnfeksiyonların düzelebilmesi için intravenöz antibiyotiğe ihtiyaç duyulması
- Beklenmedik yerleşim gösteren ve alışılmadık patojenlerin yol açtığı infeksiyonlar
- Tekrarlayan derin yerleşimli cilt veya iç organ apseleri
- Kilo kaybına neden olan kronik diyare (*Campylobacter*, *Cryptosporidium*)
- Ciltte veya ağız mukozasında persistan, inatçı pamukcuk (özellikle son zamanlarda antibiyotik kullanımı olmaksızın)
- Ailede primer immun yetersizlik öyküsü

Doğal ve Adaptif İmmünite

Doğal ve adaptif
immünite birlikte
etkili bir defans
sistemi oluşturmaktadır.

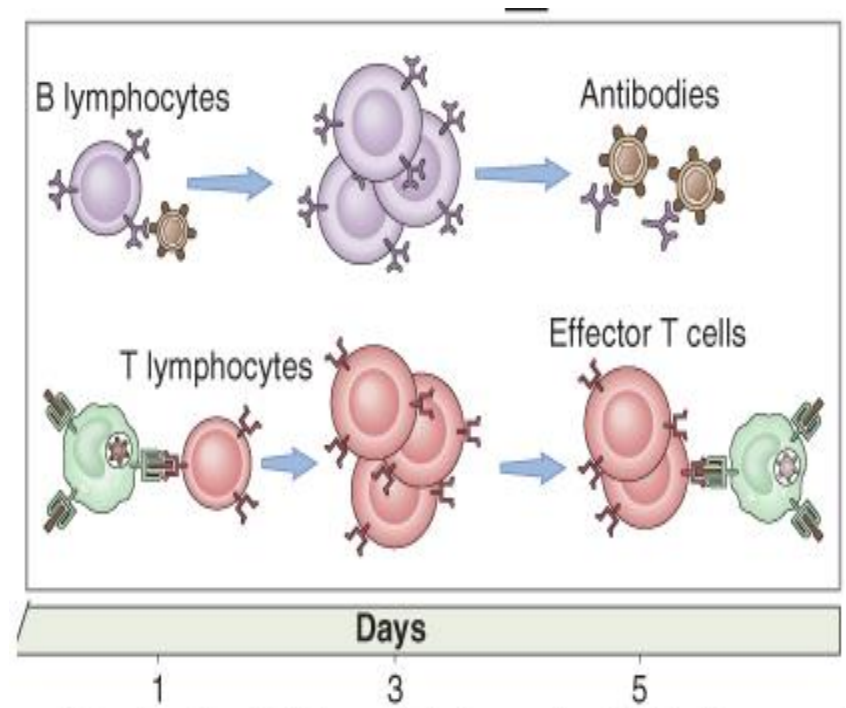
Doğal

Adaptif

Adaptif İmmünite

(Edinsel İmmünite, Spesifik İmmünite)

- **Humoral İmmünite**
(B hücreleri ve Antikor yanıtı)
- **Hücreyel İmmünite**
(T hücreleri ve sitokinler)



İMMÜN YETMEZLİKLER

- Antikor yetmezlikleri %65
- Kombine immün yetmezlikler %15
- Fagositer sistem defektleri %10
- Kompleman sistem bozuklukları %5
- İzole T Hücre defekti % 5

İmmün Yetmezlikler ve Enfeksiyon

- **Antikor yetmezlikleri**

Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar

- **T lenfosit yetmezlikleri**

Fırsatçı patojenler ile gelişen enfeksiyonlar

- **Kompleman eksiklikleri**

Neisseria spp. enfeksiyonları

T hücre yetmezlikleri

- Daha ciddi klinik seyir gösterir.
- Daha erken başlangıç.
- Daha kötü prognoz.

T lenfositler (T-hücreleri)

- Lenfositlerin %60-80'inni oluştururlar.
- Hücresel immünitinin gelişmesini sağlayan hücrelerdir.
- Antijenleri MHC molekülleriyle birlikte sunulduklarında tanıyabilirler.

T lenfositler (T-hücreleri)

İki büyük T hücre grubu vardır.

1-Yardımcı T hücreleri

(CD4⁺ T hücreleri, T helper hücreleri)

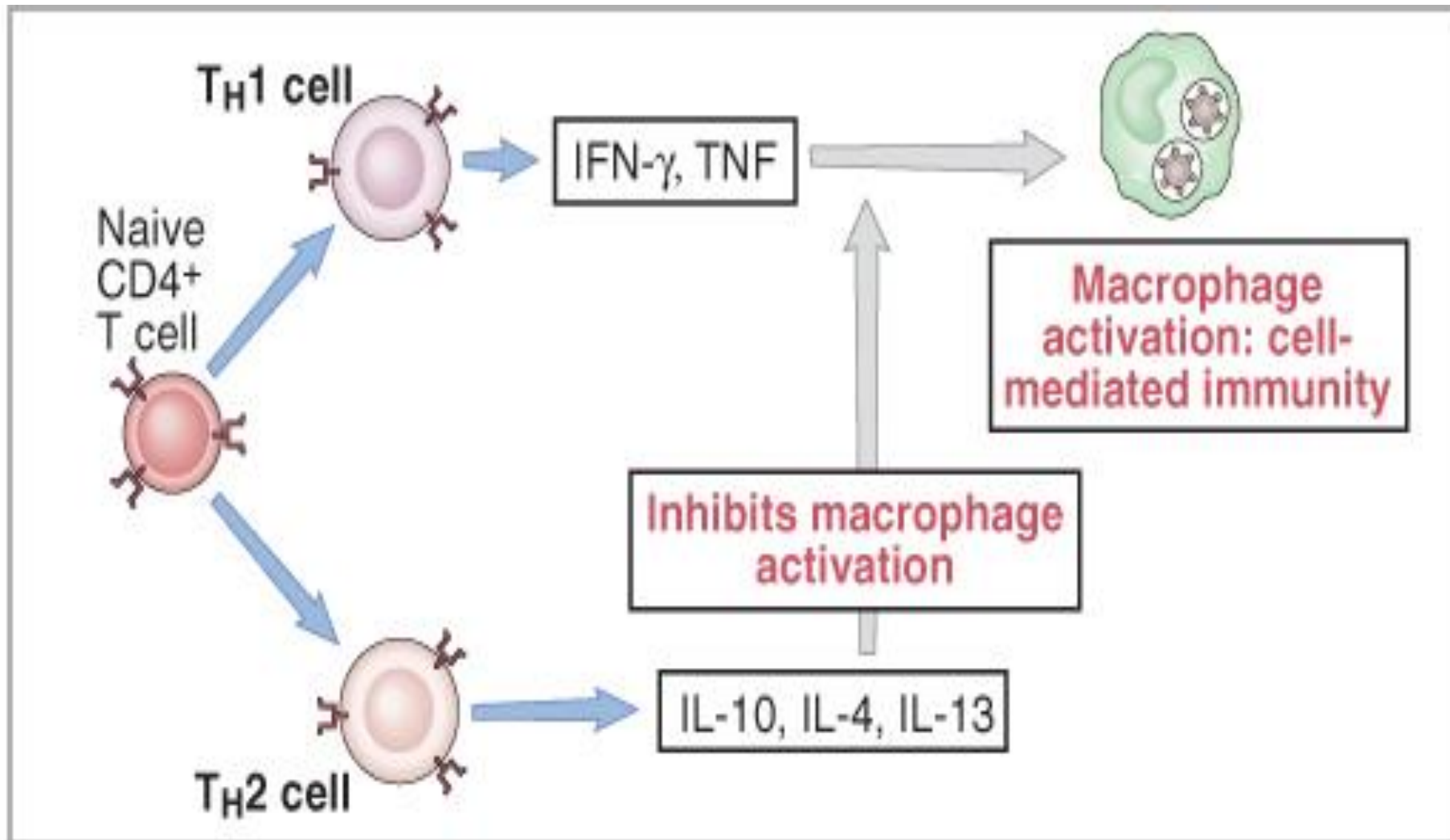
2-Öldürücü T hücreleri

(CD8⁺ T hücreleri, sitotoksik T hücreleri)

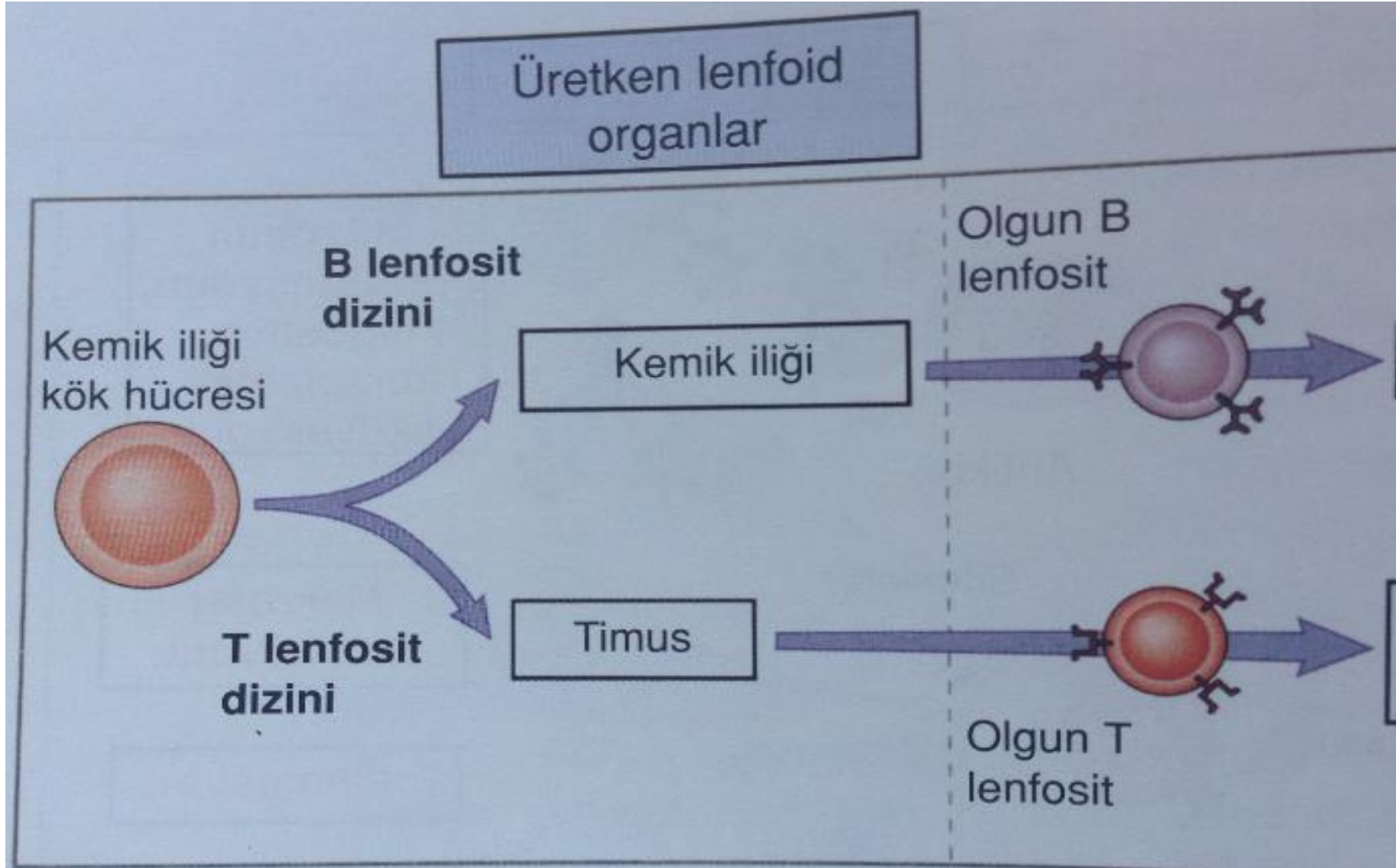
T lenfositler (T-hücreleri).

Sınıf	Kan	Lenf nodu	Dalak
CD4+ T lenfositler	50-60	50-60	50-60
CD8+ T lenfositler	20-25	15-20	10-15
B lenfositler	10-15	20-25	40-45
NK hücreleri	~10	nadir	~10

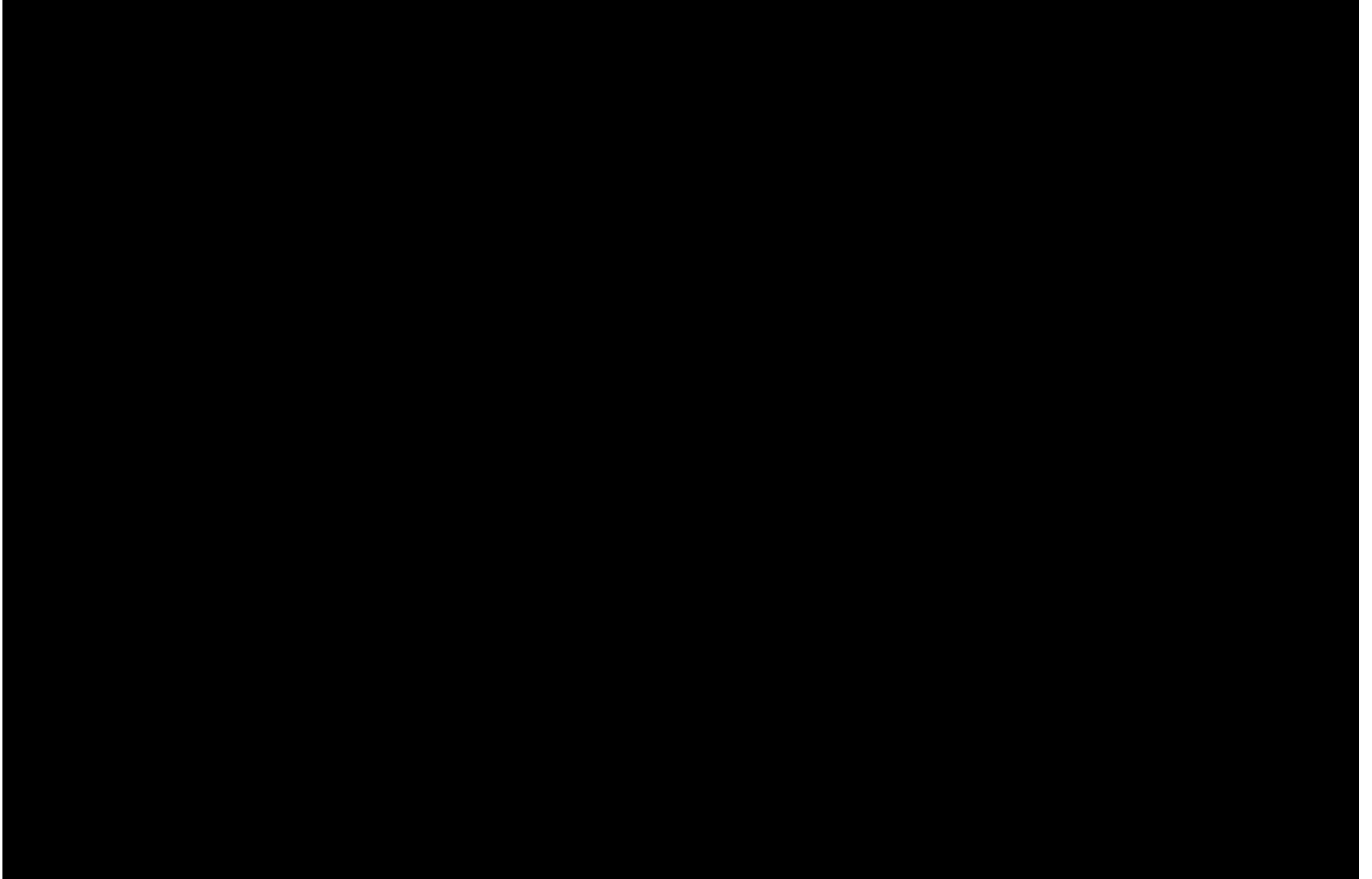
Th1 hücreleri ve Th2 hücreleri



TİMUS-T hücrelerinin gelişimi



Komplet DiGeorge Sendromu



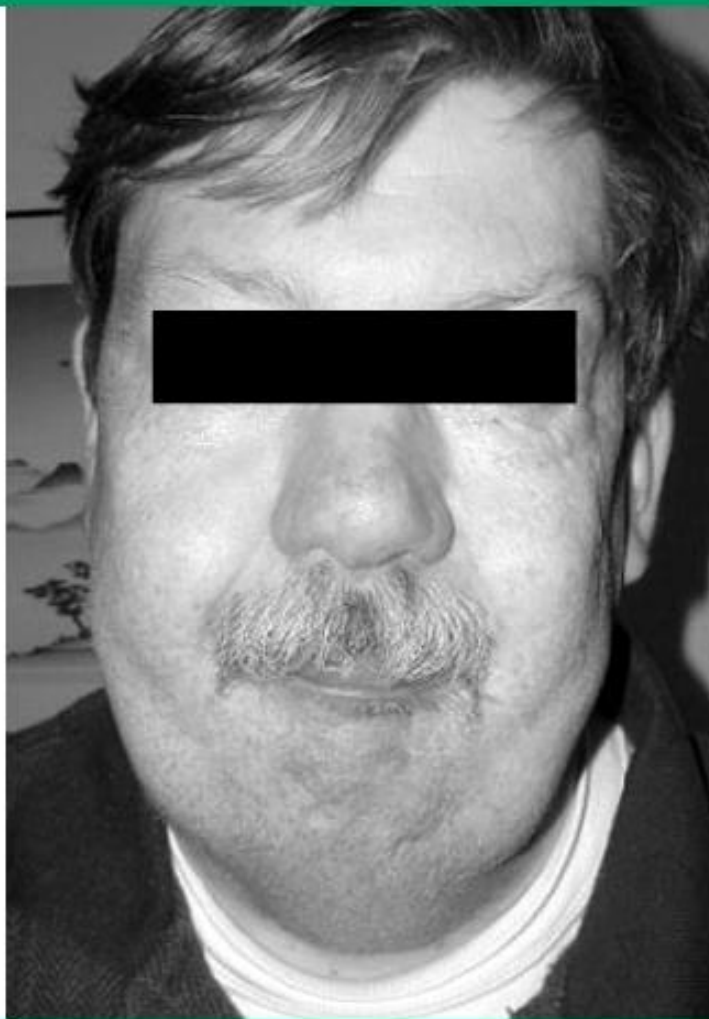
Infant and adolescent with DiGeorge syndrome



(A) Infant with DiGeorge syndrome has the typical hypertelorism, antimongoloid slant of the eyes, ear malformation, and peculiar mouth. (B) Older child with DiGeorge syndrome depicts characteristic facial features, which become more subtle with age. Relatively consistent features are hooded eyelids, a bulbous nose tip, a broad nasal bridge, posteriorly rotated ears, simple ear helices, and micrognathia. This child has posteriorly rotated ears with simple helices, slightly hooded eyelids, and a slightly bulbous nose tip.

Reproduced with permission from: Ochs HD, Nelson DL, Stiehm ER. Other Well-Defined Immunodeficiency Syndromes. In: Immunologic Disorders in Infants & Children, 5th Edition, Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (Eds), Elsevier, Philadelphia 2004. p.525. Copyright ©2004 Elsevier.

Facial features in an adult patient with 22q11DS (DiGeorge syndrome)

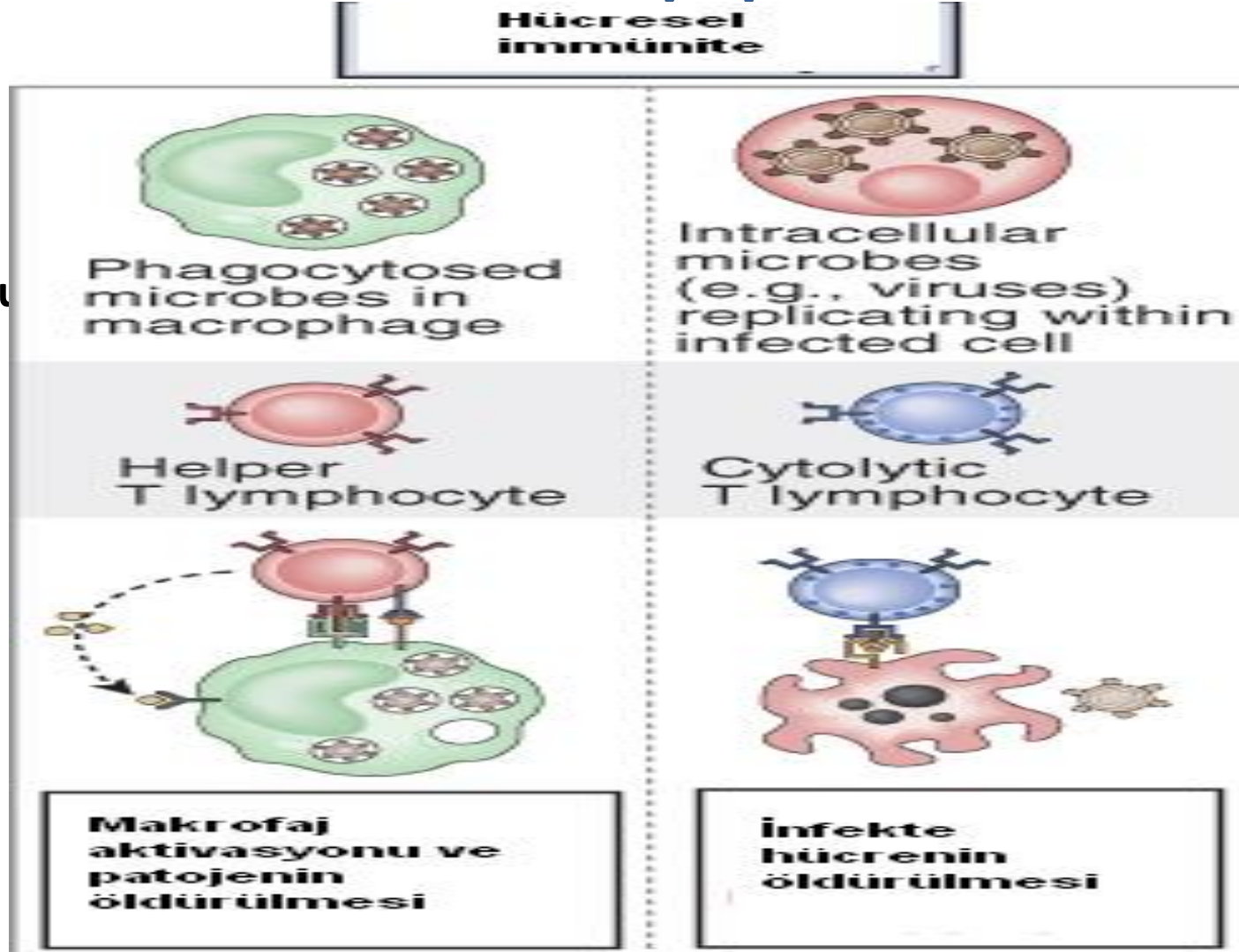


Reproduced with permission from: Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al.
Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med*
Genet A 2005; 138:307. Copyright ©2005 John Wiley & Sons, Inc.

Hücre içi yerleşim yapan patojenlere karşı T hücreleri nasıl bir savunma yapmaktadır?

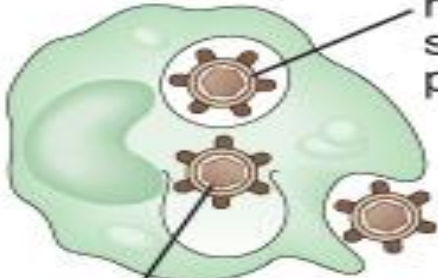
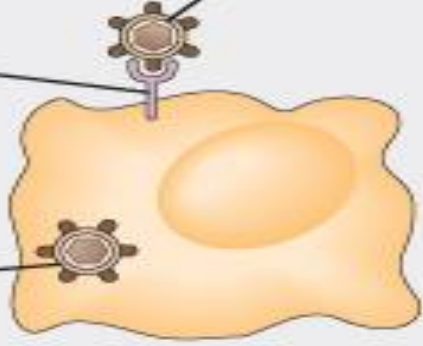
T helper hücreleri tarafından bazı sitokinler salgılanarak makrofajın aktivasyonu

Sitotoksik T hücreler tarafından infekte hücrenin öldürülmesi.



Hücresel immünite

Hangi mikroorganizmalar?

Intracellular microbes	Examples
A Phagocyte  Phagocytosed microbes that survive within phagolysosomes Microbes that escape from phagolysosomes into cytoplasm	Intracellular bacteria: <i>Mycobacteria</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella pneumophila</i> Fungi: <i>Cryptococcus neoformans</i> Protozoa: <i>Leishmania</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>
B Nonphagocytic cell (e.g. epithelial cell)  Virus Cellular receptor for virus Microbes that infect nonphagocytic cells	Viruses: All Rickettsiae: All Protozoa: <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>

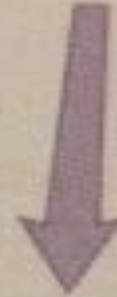
Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelian Hassasiyet -IL12-IFN γ aksis defekti

Mikrop içeren
antijen sunucu hücre
(dendritik hücre veya
makrofaj)



IL-12

Naif
CD4⁺ T hücresi



Efektör T hücresi
(farklılaşmış Th1
hücresi)

IFN- γ



**Makrofajların
aktivasyonu $\Rightarrow$
mikropların yok edilmesi**

Ağır kombine immün yetmezlik (Severe combined immunodeficiency; SCID)

- T lenfosit gelişimi ve fonksiyonlarında bozukluk ile karakterize bir primer immün yetmezlik hastalığıdır.
- Tek bir hastalık değil.
- Farklı genetik nedenlere bağlı ortaya çıkabilen, heterojen bir grup.

Ağır kombine immün yetmezlik (SCID)

- T hücre gelişiminde ciddi bozukluk en belirgin bulgu ve mutlaka var.
- B hücreleri de etkilenebilir.
B + SCID B- SCID (%70)
- NK hücreleride değişken derecede etkilenebilir.
NK + SCID NK- SCID

Ağır kombine immün yetmezlik (SCID)

- Farklı genetik nedenlere bağlı ortaya çıkabilen, heterojen bir grup.
- 15 den fazla gen de mutasyon bu tabloya neden olabilir.
- Bu gen defektleri lenfosit gelişme ve fonksiyonlarında bozukluğa neden olur.
- T hücre yetmezliği mutlaka vardır.

X'e bağlı SCID

IL-2

IL-4

IL-7

IL-9

IL-15

IL-21

T- B+ NK -

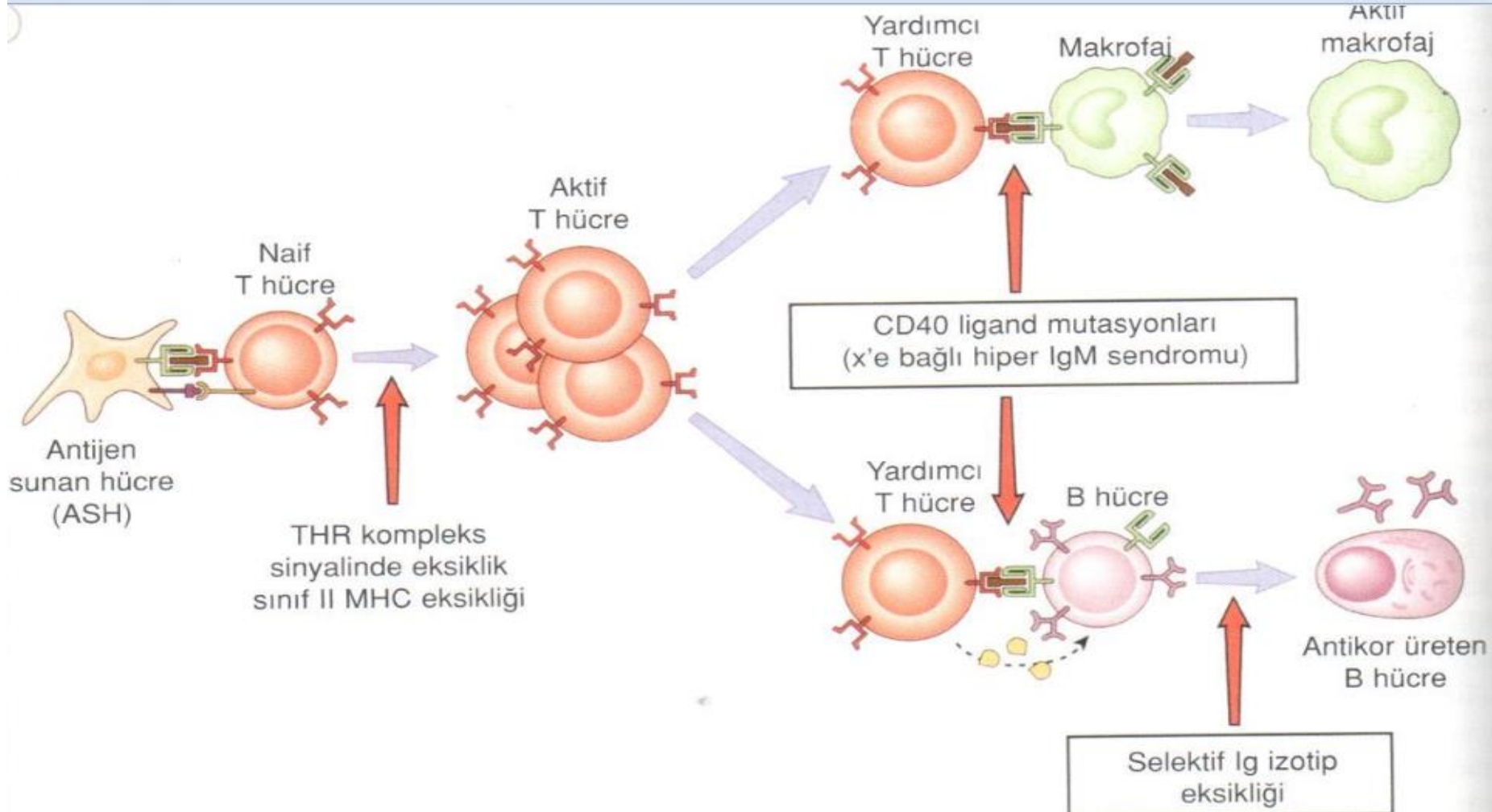
Otozomal resesif SCID

- Reticular dysgenesis (T⁻ B⁻ NK^{+/-})
- Adenosine deaminase (ADA) deficiency (T⁻ B⁻ NK^{+/-})
- Bare lymphocyte syndrome (a somewhat milder SCID)
- Janus-associated kinase 3 (JAK3) deficiency (T⁻ B⁺ NK⁻)
- ζ chain–associated protein (ZAP)-70 deficiency
- IL-7R α chain deficiency
- Recombination-activating genes *RAG1* and *RAG2* (T⁻ B⁻ NK⁺)¹

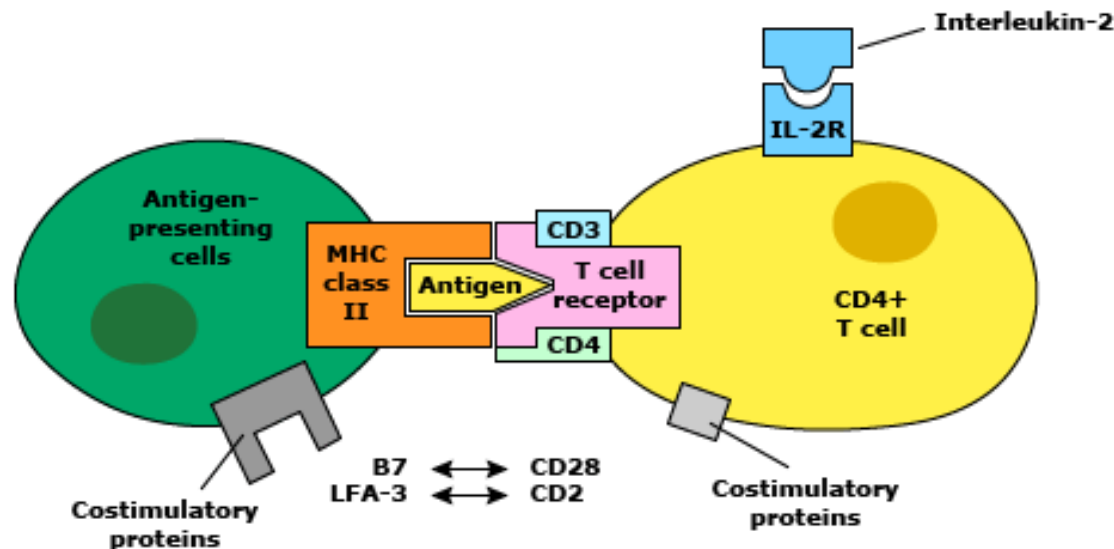
CD8 yetmezliği

- 25 yaşında erkek hasta , tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları mevcut
- Immünglobulin ve spesifik antikor değerleri normal.
- Lenfosit alt grupları
CD4+ T , B , NK normal sınırlar içinde.
CD8+ T lenfositler tamamiyle yok

Lenfosit aktivasyon ve efektör fonksiyonlarında eksikliklerle ilişkili doğumsal immün yetersizlikler



Representation of T cell activation



Schematic representation of initiation of the immunologic response to an antigen. The antigen binds to a groove in MHC class II molecules on antigen-presenting cells (such as macrophages). This binding allows the antigen to be presented to antigen receptors on autoreactive CD4 inducer or helper T cells which, in type 1 diabetes mellitus, initiate autoimmune injury to the pancreatic beta cells. In addition, the respective binding of B7 proteins and LFA-3 on antigen-presenting cells to CD28 and CD2 on T cells are important **costimulatory pathways** that further increase T cell activation. Other molecules also can participate in the immune response, such as the binding of interleukin-2 to its receptor (IL-2R).

MHC: major histocompatibility complex; LFA-3: lymphocyte functional antigen-3; IL-2R: interleukin-2 receptor.

Thücre aktivasyonu; Th1-Makrofaj

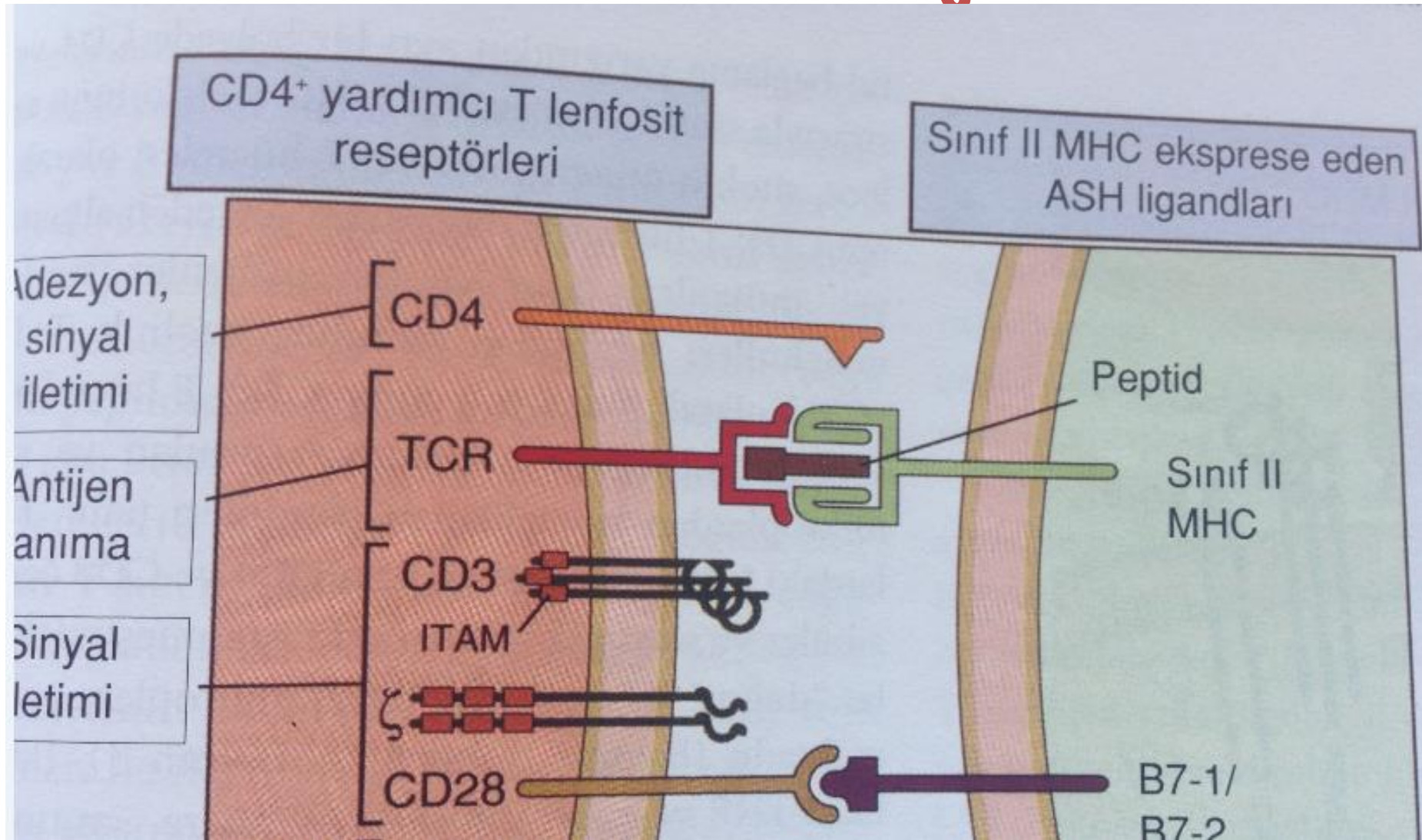
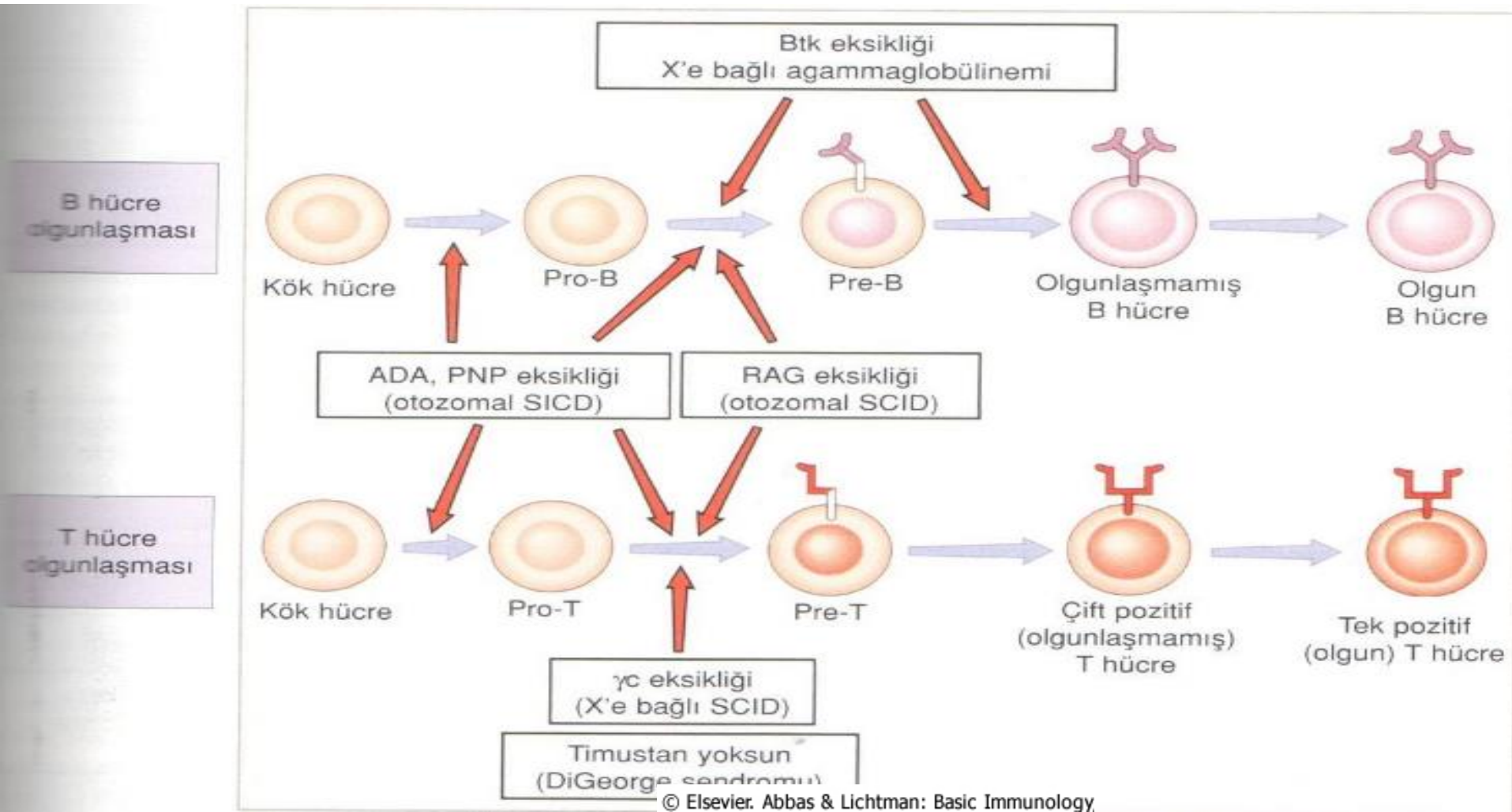


Table 1. Common Causes of SCID, Cellular Defects, and Inheritance Pattern

Genetic Disease Causing SCID	T-Cell Defect	B-Cell Defect	NK-Cell Defect	Inheritance Pattern
Reticular dysgenesis	Yes	Yes	Yes	Autosomal recessive
ADA deficiency	Yes	Yes	Yes	Autosomal recessive
RAG1 and RAG2 deficiency	Yes	Yes	No	Autosomal recessive
TCR and BCR recombination gene deficiency	Yes	Yes	No	Autosomal recessive
Common γ chain deficiency	Yes	No	Yes	X-linked
JAK3 deficiency	Yes	No	No	Autosomal recessive
IL-7Ra deficiency	Yes	No	No	Autosomal recessive
Omenn syndrome	Yes	No	No	Autosomal recessive
ZAP-70 kinase	CD4+ present	No	No	Autosomal recessive
CD4+ lymphopenia	CD8+ present	No	No	Autosomal recessive
MHC II deficiency	CD8+ present	No	No	Autosomal recessive
p56lck deficiency	CD8+ present	No	No	Autosomal recessive

ADA = adenosine deaminase; BCR = B-cell receptor; JAK = Janus-associated kinase; MHC = major histocompatibility complex; RAG = recombination-activating gene; SCID = severe combined immunodeficiency; TCR = T-cell receptor, ZAP = ζ chain-associated protein.

Lenfosit olgunlaşma eksikliğinin neden olduğu doğumsal immün yetersizlikler



Ağır kombine immün yetmezlik (Severe combined immunodeficiency; SCID)

- ‘pediatrik acil ‘
- Ağır kombine immün yetersizlik hastalıklarının (SCID) erken tanısı TREC testi ile yenidoğan taraması yapılarak konulabilmektedir.
- Yenidoğan taraması ile erken tanı konulup kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların hayatı kurtulmaktadır.

Ağır kombine immün yetmezlik (Severe combined immunodeficiency; SCID)

TREC TESTİ

(T cell receptor excision circles)

- T lenfositlerin gelişimi sırasında gerçekleştirilen gen rekombinasyon aşamasında oluşan artık DNA parçacıklarının ölçümüne dayanır.
- Böylece timusta gerçekleştirilen T lenfosit üretimi hakkında bilgi elde edinilmesi mümkün olmaktadır.

Ağır kombine immün yetmezlik (Severe combined immunodeficiency; SCID)

- *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi
- Sistemik kandidiyazis
- Jeneralize herpetik infeksiyonlar
- Kronik diyare
- Gelişme geriliği

Ağır kombine immün yetmezlik (SCID)

İnterstisiyel Pnömoni

Pneumocystis jiroveci

Cytomegalovirus

Adenovirus

Respiratory syncytial virus

Parainfluenzavirus type 3

Ağır kombine immün yetmezlik (SCID)

Viral infeksiyonlar

- Cytomegalovirus -- pnömoni, hepatit
- Parainfluenza virus 3, respiratory syncytial virus, adenovirus – pnömoni
- Enterovirus, rotavirus –diyare
- Varicella zoster virus, herpes simplex virus, human herpesvirus 6 ----ciddi kutönöz hastalık, menenjit

Mantar infeksiyonları

- *Pneumocystis jiroveci*
- *Candida spp*
- *Cryptococcus neoformans*
- *Aspergillus spp.*
- *Histoplasma capsulatum*

Bakteriyal İnfeksiyonlar

Hücre içi bakteriler

Mikobakteriler

Legionella spp.

Listeria spp.

Nocardia spp.

Bakteriyal İnfeksiyonlar

- *Staphylococcus aureus*, streptokoklar, enterokoklar
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Streptococcus pneumoniae*, *Hemofilus influenzae*

Graft Versus Host Hastalığı

**Işınlanmamış kan ve kan Ürünlerinin
transfüzyonuna bağlı gelişebilen ciddi ve
mortal seyredabilen bir komplikasyondur.**

Canlı Aşılar Yapılmamalıdır !!

- Canlı aşılar yaygın ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar oluşturabilir.
- BCG, kızamık,kabakulak, kızamıkcık (KKK), sarı humma, suçiçeği, canlı influenze ve rota virüs aşıları yapılmamalıdır.

Persistent Bacillus Calmette–Guerin Reaction: A Potential Clue to Underlying Immune Deficiency

Abstract: Bacillus Calmette–Guerin (BCG) vaccine complications in patients with severe combined



Tekrarlayan kandida enfeksiyonuGelişme
geriliği

CMV ilişkili diyare, anal ülser.

Lenfopeni ve timus .yok

Vaccination of persons with primary and secondary immunodeficiencies

Primary				
Category	Specific immunodeficiency	Contraindicated vaccines*	Risk-specific recommended vaccines*	Effectiveness and comments
B lymphocyte (humoral)	Severe antibody deficiencies (eg, X-linked agammaglobulinemia and common variable immunodeficiency)	OPV [†] Smallpox LAIV BCG Oral typhoid	Pneumococcal Consider measles and varicella vaccination	The effectiveness of any vaccine is uncertain if it depends only on the humoral response (eg, PPSV or MPSV4). IVIG interferes with the immune response to measles vaccine and possibly varicella vaccine.
	Less severe antibody deficiencies (eg, selective IgA deficiency and IgG subclass deficiency)	OPV [†] BCG Yellow fever Other live vaccines appear to be safe	Pneumococcal	All vaccines likely effective. Immune response might be attenuated.
T lymphocyte (cell-mediated and humoral)	Complete defects (eg, SCID disease, complete DiGeorge syndrome)	All live vaccines ^{Δ,§}	Pneumococcal	Vaccines may be ineffective.
	Partial defects (eg, most patients with DiGeorge syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome, ataxia-telangiectasia)	All live vaccines ^{Δ,§}	Pneumococcal Meningococcal Hib (if not administered in infancy)	Effectiveness of any vaccine depends on degree of immunosuppression.
Complement	Persistent complement, properdin, or factor B deficiency	None	Pneumococcal Meningococcal	All routine vaccines likely effective.
Phagocytic function	Chronic granulomatous disease, leukocyte adhesion defect, and	Live bacterial vaccines ^Δ	Pneumococcal [‡]	All inactivated vaccines safe and likely effective. Live viral vaccines likely safe.

immunodeficiency: (Sonuç yok)
Devre dışı bırak

Secondary

Specific immunodeficiency	Contraindicated vaccines*	Risk-specific recommended vaccines*	Effectiveness and comments
HIV/AIDS	OPV [†] Smallpox BCG LAIV Withhold MMR and varicella in severely immunocompromised persons Yellow fever vaccine might have a contraindication or a precaution depending on clinical parameters of immune function [‡]	Pneumococcal Consider Hib (if not administered in infancy) and meningococcal vaccination	MMR, varicella, rotavirus, and all inactivated vaccines, including inactivated influenza, might be effective [†] .
Malignant neoplasm, transplantation, immunosuppressive or radiation therapy	Live viral and bacterial, depending on immune status ^{Δ◊}	Pneumococcal	Effectiveness of any vaccine depends on degree of immunosuppression.
Asplenia	None	Pneumococcal Meningococcal Hib (if not administered in infancy)	All routine vaccines likely effective. effectiveness: (Sonuç yok) Devre dışı bırak
Chronic renal disease	LAIV	Pneumococcal Hepatitis B**	All routine vaccines likely effective.

OPV: oral poliovirus; LAIV: live attenuated influenza vaccine; BCG: Bacille Calmette-Guérin; Td/Ta: live oral Sabinella pertussis vaccine; dT/dT: BCG; pneumococcal polysaccharide vaccine; MMR (A):

Recommendations for vaccination in HIV-infected adults

Vaccine	Indication	
	HIV infection CD4+ T lymphocyte count <200 cells/microL	HIV infection CD4+ T lymphocyte count ≥200 cells/microL
Influenza*	1 dose IIV [†] annually	
Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap)*	Substitute 1-time dose of Tdap for Td booster; then boost with Td every 10 years	
Varicella*Δ	Contraindicated	2 doses
Human papillomavirus (HPV)*, female	3 doses through age 26 years	
Human papillomavirus (HPV)*, male	3 doses through age 26 years	
Zoster◇	Contraindicated	
Measles, mumps, rubella (MMR)*§	Contraindicated	1 or 2 doses
Pneumococcal 13-valent conjugate (PCV13)*¥	1 dose	
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23)¥	1 dose followed by a booster at 5 years	
Meningococcal*	1 or more doses	
Hepatitis A*	2 doses	
Hepatitis B*	3 doses	
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)*‡	1 or 3 doses	

 For all persons in this category who meet the age requirements and who lack documentation of vaccination or have no evidence of previous infection; zoster vaccine recommended regardless of prior episode of zoster

Profilaksi

***Pneumocystis jiroveci* pnömonisi**

Trimetoprim-sulfametoksazol

Sekonder İmmün Yetmezlikler

- **İnfeksiyonlar**
- **Otoimmün hastalıklar**
- **Malignensi**
- **Transplantasyon**
- **Glukokortikoidler, kemoterapi ve diğer immünsüpresif ajanlar**

Sekonder İmmün Yetmezlikler

- HIV/AIDS
- Tüberküloz
- Kızamık
- Sitomegalovirüs
- İnfluenza virus infeksiyonları

Hücresel İmmün Yetmezlik -TANI

Tam kan sayımı

Erişkinler

**Total lenfosit sayısı ≤ 1500
hücre/mm³**

Çocuklar

**Total lenfosit sayısı ≤ 2000 -
2500 hücre/mm³**

LENFOPENİ

Flow sitometrik analiz

Lenfosit alt grupları

CD3 + CD4+ T helper

CD3 + CD8+ T sitotoksik

T hücre alt grupları

- T lenfosit alt grupları yaşa bağımlı olarak değişir ve yenidoğanda, küçük süt çocuklarında belirgin olarak yüksek olup yaşıyla büyümesiyle azalma gösterir.
- 2 yaşın üstündeki çocuklarda ve erişkinde $500/\text{mm}^3$ ün altında oluşu bir immün yetmezliği düşündürür.
- 4 ayın altındaki çocuklarda CD4 sayısının $1000/\text{mm}^3$ den az bulunuşu genellikle hücresel immünitenin bozuk olduğunu gösterir.

Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık testleri

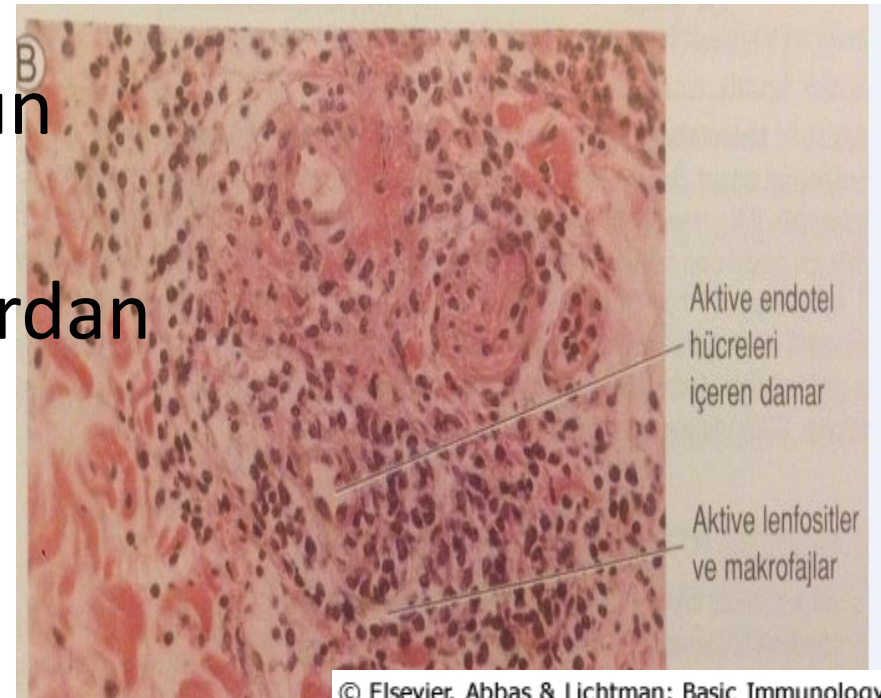
**Spesifik antijenlerin
intradermal uygulanması**

**48-72 saat gelişen
endurasyon ölçülmesi**

PPD, candida, trikofiton

Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık testleri

Endotel hücrelerininin aktif olduğu küçük kan damarlarının etrafında aktif lenfositler ve makrofojlardan



© Elsevier. Abbas & Lichtman: Basic Immunology.

Dermiste perivasküler mononükleer hücre infiltratları

T hücre fonksiyonlarını ölçen in-vitro testler

Kompleks ve standardizasyonu zor olan teknikler

- **B hücre için basitçe serumda spesifik antikorların ölçülmesi yeterli olmaktadır.**
- **T hücre etkinliğini belirleyebilecek böyle basit bir parametre yoktur.**
- **T hücre yanıtı ölçmek, antikor cevabını ölçmekten çok daha zordur.**

T hücre fonksiyonlarını ölçen in-vitro testler

- **Lenfositlerin mitojenlere proliferatif yanıtının ölçülmesi.**
- **Phytohemagglutinin, Con-A, anti-CD3 antikorları gibi mitojenlere cevabının ölçülmesi T hücre fonksiyonlarını kaba olarak gösterir.**

Hücresel İmmün Yetmezlikler ve Enfeksiyon

- **Virüsler**

Herpes virus enfeksiyonları, papillomavirüs, RSV

- **Hücre içi bakteriler**

Mikobakteriler, *Legionella spp.* *Nocardia spp.*

- **Mantarlar**

Pneumocystis jiroveci, *Cryptococcus spp.*, *Histoplasma capsulatum*

- **Parazit**

Toxoplasma gondii, *Strongyloides stercoralis*)