

KOMPLEMAN SİSTEMİ BOZUKLUKLARI VE İNFEKSİYONLAR

KLİMİK 2016 30. YIL KURULTAYI

PROF. DR. NECLA TÜLEK
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

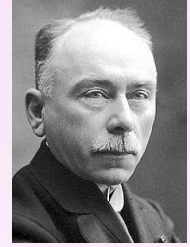


Sunum İçeriği

- Kompleman sistemine genel bakış
- Kompleman sisteminin işlevleri
- Kompleman sisteminin eksiklik ve bozuklukları
- Kompleman sistemi bozukluklarında sık görülen infeksiyonlar
- Tanı yaklaşımı
- Tedavi yaklaşımı
- Korunma

Kompleman Sistemi

- İlk tanımlandığında ;
 - Bakteri ve antikorlarla duyarlı eritrositler için litik bir madde
 - Antikorların etkisine katkısı olan bir serum aktivitesi
- Günümüzde
 - Doğal immün yanıtın önemli bir parçası
 - Doğal ve kazanılmış immün yanıt arasında bir köprü
 - Koagülasyon , fibrinolitik sistem
 - Kinin- oluşumu yolu
 - Sitokin üretimi
 - B ve T hücre farklılaşması-aktivasyonu
 - İmmün homeostazın sağlanması
 - İmmün yanıt dışında, hastalıkların patogenezi



Jules Bordet



Paul Ehrlich

Kompleman Sistemi

✓ Aktivasyon yolları proteinleri

✓ Regulator proteinler

✓ Reseptörler

Serum globulinlerinin %15'ini oluşturur

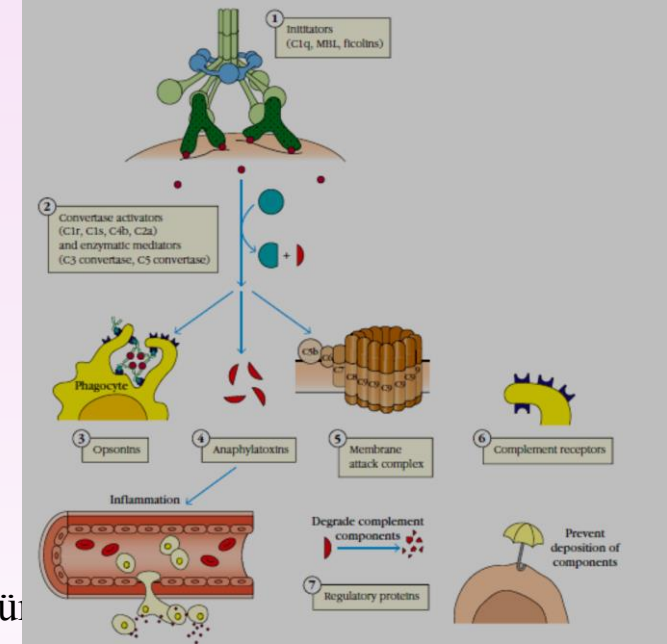
3mg/mL'ye dek

C1, properdin, Faktör D hariç karaciğerde sentezlenirler

Diğerleri monosit, makrofaj , fibroblast, GIS,GUS epitel hücreleri ve T hücrelerden ü

Çoğu akut faz reaktanı

Hızla metabolize olurlar

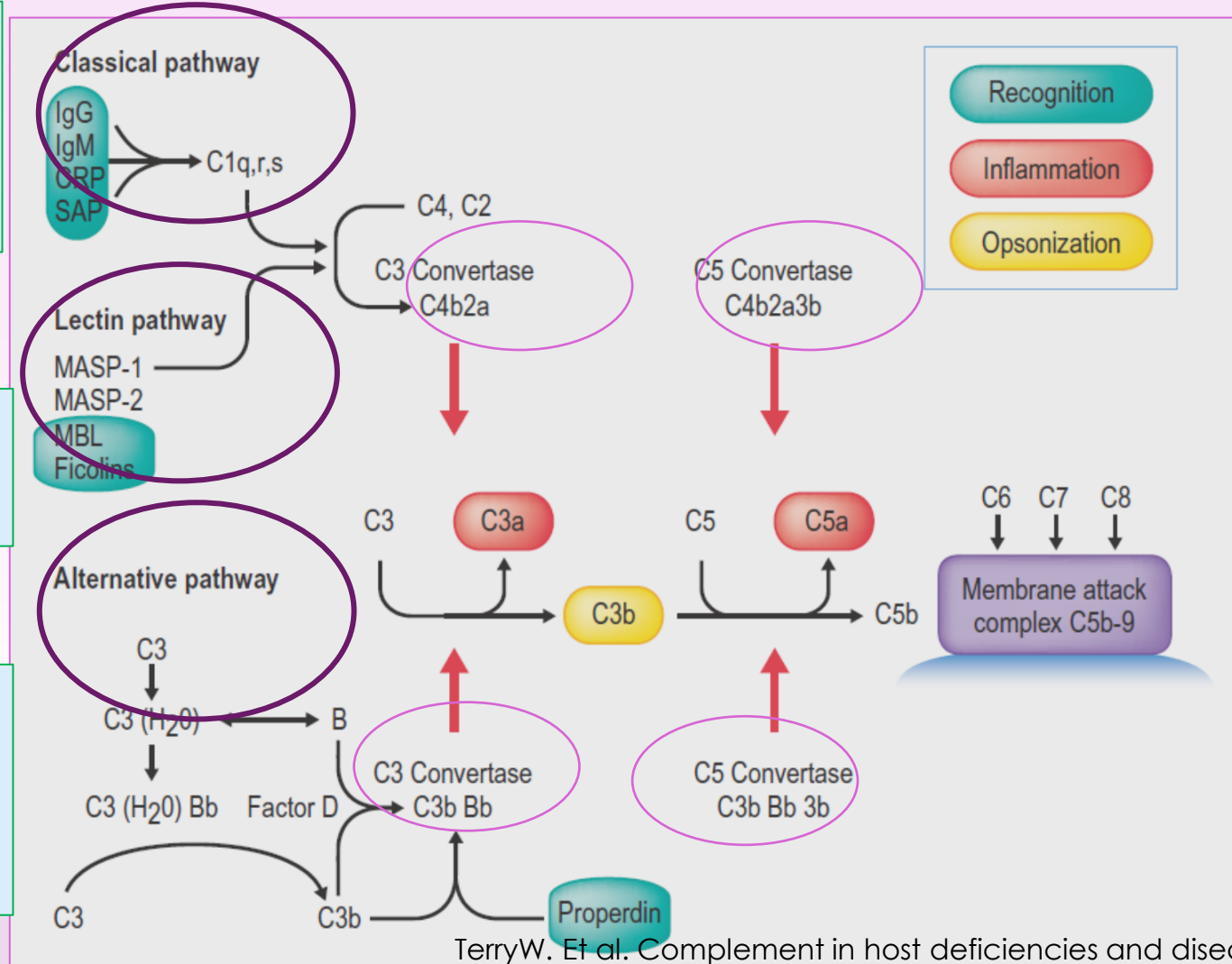


Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Apoptotik hücrelerin membran lipidleri , mitokondriyal membranları polianyon, nükleik asit, retrovirüs, endotoksin

Mikroorganizmaların yüzey komponentlerindeki şeker rezidüleri

Tüm mikroorganizmaların yüzey komponentleri IgA, polisakkaritler, kobra venomu Trombin, kallikrein gibi proteazlar



Reseptör	Kompleman	Bulunduğu hücreler	Fonksiyon
C1 reseptörü		Lökosit	Fagositoz, sitokin regülasyonu
Kompleman reseptör 1 (C1, C35)	C3b, C4b,	Eritrosit, monosit, makrofajlar, nötrofil, B lenfosit, T lenfosit, eozinofil, FDH	İmmün komplekslerin eritrositler aracılı temizlenmesi ve fagositoz
Kompleman reseptör 2 (C2, CD21)	C3dg, C3d	B lenfosit, FDH, bazı endotel hücreleri	B hücre yanıtının güçlendirilmesi, EBV reseptörü
Kompleman reseptör 3 (CD11b/CD18 (Mac-1) ve 4 (CD11c/CD18)	iC3b, C3b	Nötrofil ve monosit ve NK	Nötrofil tmigrasyon , adezyon, immünkompleks opsonizasyonu, patern tanıma
Kompleman reseptör Ig süperailesi (CRIg)	C3b, iC3b	Kupfer hücreleri ve doku makrofajları	Opsonize partiküllerin k.c. aracılı dolaşımdan kaldırılması, T hücre aktivasyonu, fagositozu artırır
Kompleman reseptör C3a ve C5a	C3a, C5a	Nötrofil, makrofaj, mast hücreleri, bazofil, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, lenfosit, antijen sunan hücreler, hepatosit:	Degranülasyonu indükler, kemoatraktan, akut faz reaksiyonu

Kompleman Sisteminin Fonksiyonları

- Konak Savunması
 - Opsonizasyon
 - Kemotaksis
 - Fagositoz
 - Lizis
- İnflamasyon
- Edinsel immün yanıtta katkı
- Apoptotik hücrelerin temizlenmesi
- İmmün komplekslerin kaldırılması

Alternatif Yol

Klasik Yol

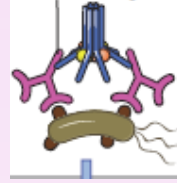
Lektin Yolu

Mikroorganizma

Antikor

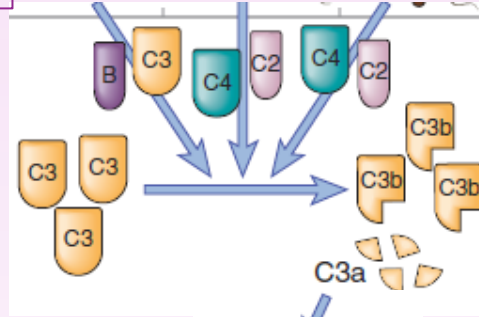
Mannoz bağlayan lektin

İNFEKSİYONLARA KARŞI SAVUNMA



Kompleman aktivasyonunun başlaması

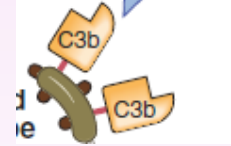
İlk Basamaklar



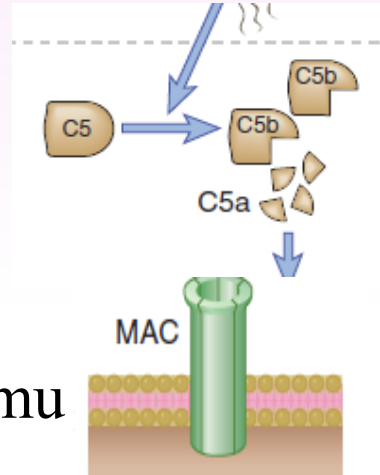
C4a; inflamasyon

C3a; inflamasyon

Mikroorganizma üzerinde toplanan C3b



Geç basamaklar



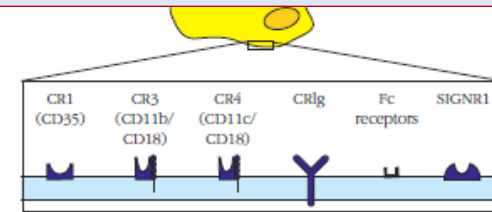
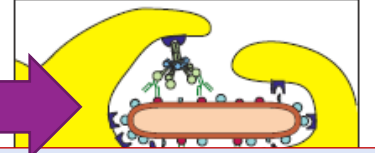
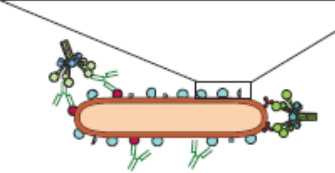
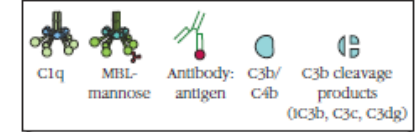
C3b; opsonizasyon ve fagositasyon

Yetersizse kapsüllü bakterilerle inf.; *S. pneumoniae*, *H. influenzae*

C5a; inflamasyon

Membran tutunma kompleksinin oluşumu

Mikroorganizmanın lizisi



Kompleman Sisteminin Fonksiyonları

- Konak Savunması
 - Opsonizasyon
 - **Kemotaksis**
 - Fagositoz
 - Lizis
- İnflamasyon:C3a,C5a ve MAK
- Edinsel İmmün Yanıt
- Apoptotik hücrelerin temizlenmesi
- İmmün komplekslerin kaldırılması

Kompleman ya da proteaz aktivasyonu

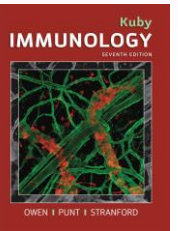
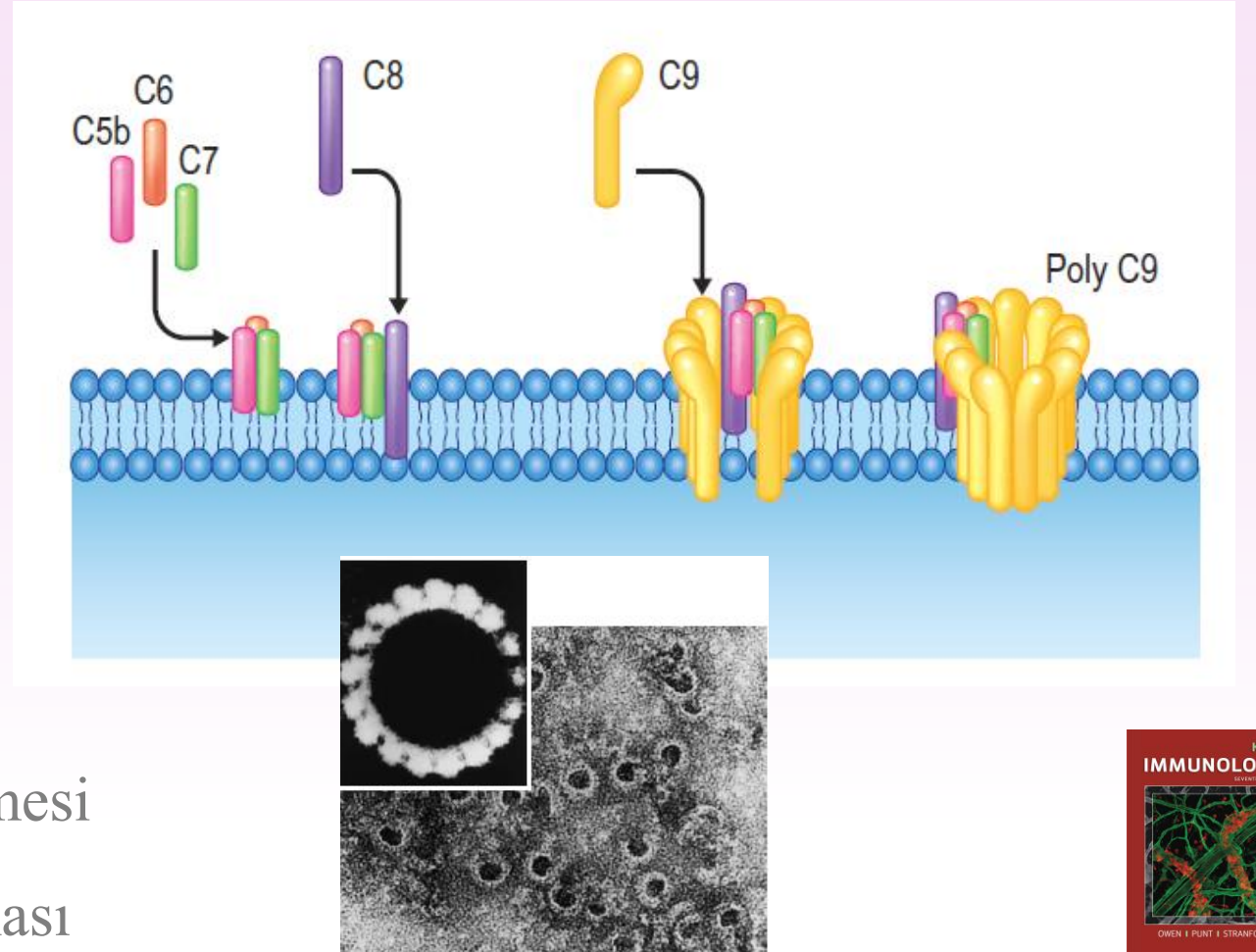
Lokal C5a salınımı

<u>Nötrofil</u>	<u>Makrofaj</u>	<u>Endotel hücresi</u>
Kemotaktik	Aktivasyon↑ inhibitör FcγR ↓	P-selektin ekspresyonu
C reseptör aktivasyonu		Kemokin (IL-8) ve
Oksidaz oluşumu		Sitokin sentezi
Nötrofil apoptozunun engellenmesi		

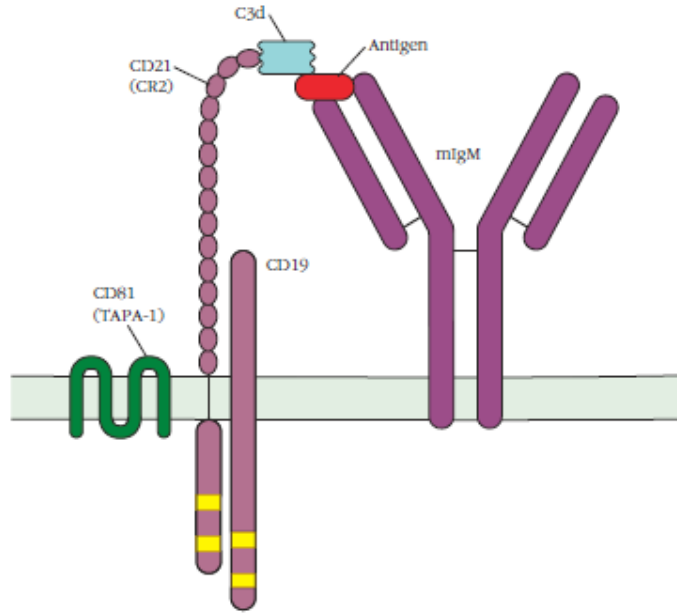
İnfeksiyonun kontrolü
Transmigrasyon, fagositoz, öldürme

Kompleman Sisteminin Fonksiyonları

- Konak Savunması
 - Opsonizasyon
 - Kemotaksis
 - Fagositoz
 - **Lizis**
- İnflamasyon
- Edinsel immün yanıtta katkı
- Apoptotik hücrelerin temizlenmesi
- İmmün komplekslerin kaldırılması



Kompleman Sisteminin Fonksiyonları



- **Edinsel immün yanıtta yeri**

- Apoptotik hücrelerin temizlenmesi
- İmmün komplekslerin kaldırılması

Humoral Yanıt

CD35/CD21; B-1 hücre gelişimi

CD21; B hücrelerin Ag yanıtında ko-reseptör, B hücre aktivasyonu, apoptozun azalması

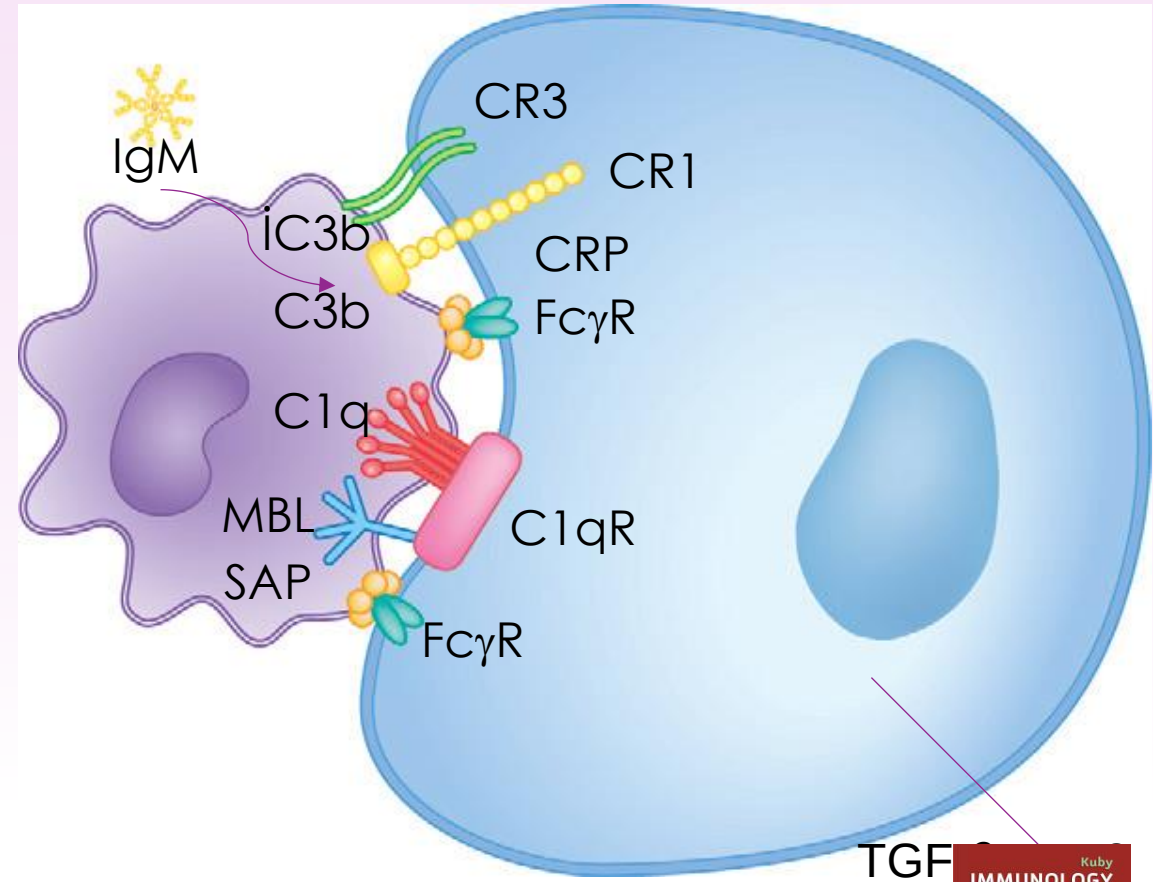
- FDH üzerindeki CD35, CD21 ve FcγR ; Ag sunumu ve affinite maturasyonu, bellek hücre gelişimi

Hücresel Yanıt

- CR3 ve CR4 aracılı, C3-opsonize virüsün ASH ile prezentasyonu?
- T hücrelerinin CD3 ve CD46 ile eş stimülasyonu
- CD55-eksik farelerde aşırı immün yanıt-T hücre aracılı otoimmünite
- C3a ve C5a; ASH ve T hücre regülasyonu

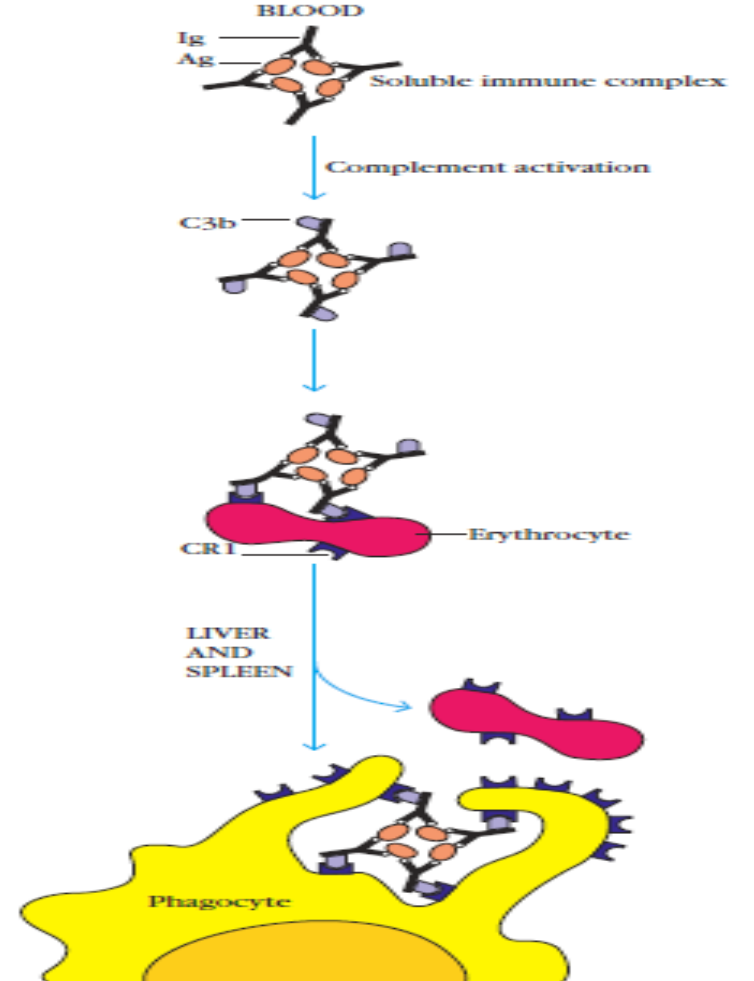
Kompleman Sisteminin Fonksiyonları

- Konak Savunması
 - Opsonizasyon
 - Kemotaksis
 - Fagositoz
 - Lizis
- İnflamasyon
- Edinsel immün yanıt
- **Apoptotik hücrelerin temizlenmesi**
- İmmün komplekslerin temizlenmesi



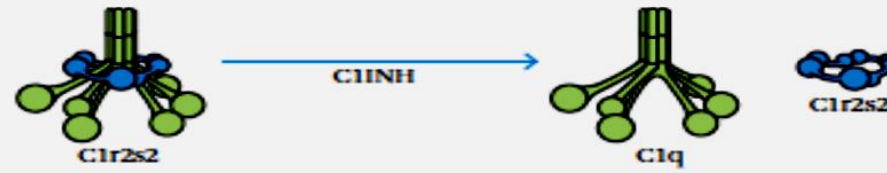
Kompleman Sisteminin Fonksiyonları

- Konak Savunması
 - Opsonizasyon
 - Kemotaksis
 - Fagositoz
 - Lizis
- İnflamasyon
- Edinsel immün yanıt
- Apoptotik hücrelerin temizlenmesi
- **İmmün komplekslerin kaldırılması**

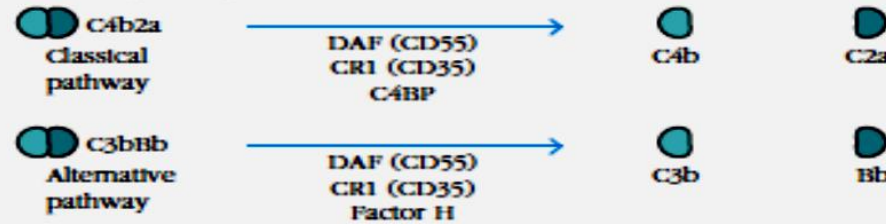


Kompleman Aktivasyonunun Kontrolu

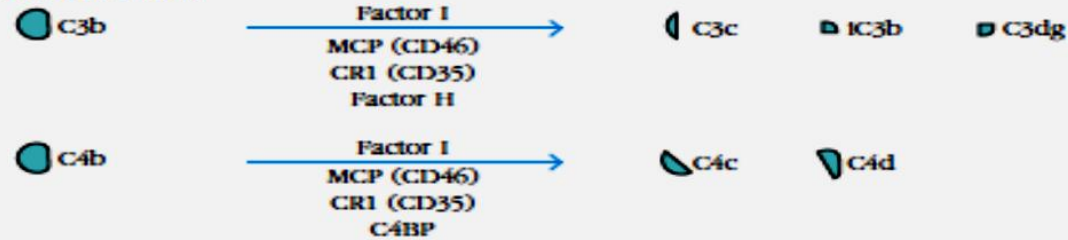
(a) Dissociation of C1 components



(b) Decay-accelerating activity for C3 convertases



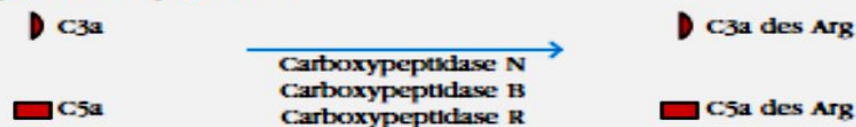
(c) Factor I cofactor activity



(d) Inhibition of lysis



(e) Cleavage of the anaphylatoxins



Mikroorganizmaların Komplemandan Kaçış Stratejileri

- Antikor-kompleman bağlanması ile interferans
- Antikor baskılanması (Stafilokoklarda protein A)
- Kompleman proteinlerine bağlanma ve inaktivasyon
 - *Schistosoma* ve *Trypanosoma*; parazit protein C2 reseptor trispanning protein; C2, C4 bağlanmasını engelleme
- Kompleman proteinlerinin proteazlarla yıkımı
 - Pseudomonaslarda elastaz ve AP
- Kompleman regülatör proteinlerini moleküler taklit (stafilokok, variola)
- Konak hücrelerinden membrana bağlı regülatör kazanımı

Kompleman Bozukluklarının Sonuçları

Otoimmünite

İnfeksiyonlara yatkınlık

Kompleman Sistemi Bozuklukları

Kalıtsal

Edinsel

Kompleman Sisteminin Kalıtsal Bozuklukları

Klasik yol yetmezlikleri

Alternatif yol yetmezlikleri

Lektin yolu yetmezlikleri

Düzenleyici protein yetmezlikleri

Nadir; %0,03

Klasik Yol Yetmezlikleri

Ortak özellikler:

S.pneumoniae,

N. meningitidis,

H. influenzae infeksiyonları,

diğer kapsüllü bakteriler

SLE/SLE benzeri hastalık

%60-%100

C1q

- Otozomal resesif; 50-100 olgu
Sepsis, menenjit, pnömoni.

C1r/C1s

- Otozomal resesif; <20 olgu

C4

- Otozomal resesif; 20-50 olgu
- C4A, CDB eksikliği; %10

C2

- Otozomal resesif; **20000'de 1**
- Serum Ig'lerinde ↓,
- Tekrarlayan piyogenik infeksiyon, pnömokok ile ağır infeksiyon, sepsis
- Kardiyo vasküler hastalık yatkınlığı

C3 Yetmezliği

Opsonizasyon bozukluğu (C3b, C3bi)

Diğer kompleman fonksiyonlarında bozukluk

Kazanılmış immün yanıtta bozukluk

B, T ve dendritik hücre
fonksiyonları

- Otozomal resesif
- 20-50 olgu
- Solunum yolu infeksiyonları, menenjit, peritonit, sepsis
- *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*,
- *S. pyogenes*, *S. aureus*
- Immün kompleks hastalıkları;
glomerulonefrit, vaskülit, artralji, SLE/SLE-
benzeri hastalık ~20%

Membran Tutunma Kompleksi Bozuklukları

Daha geç yaşlarda
MAK oluşmaması
C9 hariç

- Otozomal resesif
- C9 eksikliği Japon popülasyonunda 1/1000
- C5, C6, C7, C8 eksikliği nadir
- Ortak özellik tekrarlayan *Neisseria* infeksiyonları (serogrup Y, W135)
 - %50-%66
 - C9'da daha az
- Nadiren fatal

Alternatif Yol Yetmezlikleri

İmmün kompleks hastalığı
yok

Faktör D

- Otozomal resessif; >20 olgu
- *Neisseria*'ya bağlı menenjit, sepsis, gonokok, pnömokok infeksiyonları

Properdin

- X'e bağlı; 100-500 olgu
- *Neisseria*'ya bağlı menenjit, sepsis

Faktör B

- Bildirilmemiş

Lektin Yolu Bozuklukları

Mutasyon ve polimorfizm
Piyojenik infeksiyonlar

Mannan bağlayan lektin yetmezliği

- MBL-gen polimorfizmi; fonksiyonel yetmezlik
- Beyaz ırkta %10-15
- Solunum yolu infeksiyonları
- Tüberküloz, sıtmada MBL polimorfizmi
- Kardiyovasküler hastalık yatkınlığı

MBL-associated serine protease 2 (MASP-2) yetmezliği

- Otozomal resesif
- Polimorfizm
- Tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları
- Otoimmün, inflamatuvar semptomlar

Fikolin yetmezliği

- Fikolin-3 ; Otozomal resesif, 1 kişide tanımlanmış
- Solunum yolu infeksiyonu, serebral apse;
Streptococci, H.influenzae, Pseudomonas aeruginosa
- Trombositopeni

Regülatör Protein Bozuklukları

Homozigot Faktör H,
Faktör I eksikliği

- **Ssekonder olarak faktör B ve C3 düşmesine bağlı** tekrarlayan infeksiyonlar;
- *N. meningitidis*, *H. influenzae*
- Yoğun depolanma hastalığı, aHUS
- Polimorfizm; meningokok serogrup C inf.

Heterozigot faktör H,
faktör I, faktör B, C3,
MCP ve faktör H-ilişkili
proteinler eksikliği

- aHUS ve AMD (yaşla ilgili maküler dejenerasyon)

Heterozigot C1 INH
eksikliği

- Angionörotik ödem

CD59, DAF eksikliği

- Paroksismal noktürnal hematüri

Kompleman Reseptör Eksiklikleri

CD18 eksikliği; $\beta 2$ integrin yetersizliği

CR3 (CD11c/CD18) ve CR4 (CD11b/CD18),
CD11a/CD18 (LFA-1),

Lökosit adezyon eksikliği (LAD)

Deri ve mukozalarda ağır, tekrarlayan infeksiyonlar

CR1 (CD35) düşük ekspresyonu; Palciparum sıtmasına karşı koruyucu

Eksik komponent	Sonuç	Klinik ilişki
C1q, C1r, C1s, C4, C2	Klasik kompleman yolunun aktivasyonunda yetersizlik	Sistemik lupus eritematöz, infeksiyon
Factor D, B, properdin	Alternatif kompleman yolunun aktivasyonunda yetersizlik	İnfeksiyon, <i>Neisseria meningitidis</i> , pnömokok
MBL, MASP-2, Fikolin-3	Lektin yolunun aktivasyonunda azalma ya da yokluğu	Tekrarlayan çocukluk çağı infeksiyonları, immün bozukluklar, 3MC sendromu
C3	Opsonizasyon yokluğu, C5a ve MAK oluşmaması	Tekrarlayan çocukluk çağı infeksiyonları <i>N.meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , diğer kapsüllü bakteriler, otoimmün hastalıklar
Faktör H, Faktör I, NeF	Sıvı faz C3 konvertazın regülasyon yokluğu, ağır kazanılmış C3 yetmezliği	İnfeksiyon, membranoproliferatif glomerulonefrit
C5, C6, C7,C8, C9	MAK oluşmaması	Tekrarlayan, yaygın <i>Neisseria</i> infeksiyonları
Serum karboksipeptidaz N	C3a, C5a, bradikinin kontrolünde yetersizlik	Tekrarlayan anjioödem
C1 INH	C1 ve bradikinin regülasyonunun kaybı	Tekrarlayan anjioödem
Heterozigot Faktör H, Faktör I, CD46	Membran faz C3 konvertazın regülasyon yokluğu	Atipik hemolitik üremik sendrom, yaşla ilgili maküler dejenerasyon
DAF, CD59	Otolog hücrelerde kompleman aktivasyonunun regülasyonunda yetersizlik	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Kompleman reseptör 3 CR3 veya CD11b/CD18),	İnaktif iC3b'yi bağlamada yetersizlik	LAD sendrom. Pseudomonas ve S. Aureus infeksiyonları

Kompleman Sisteminin Edinsel Bozuklukları

İmmün kompleksler ile tüketimin hızlanması

Karaciğerde sentezlerinin azalması (C3↓)

İdrarla kayıp, nefrotik sendrom

Nadiren hemodiyaliz materyaline bağlı olarak

Ağır protein-kalori malnütrisyonu,

Tekrarlayan infeksiyon-sepsis

Splenektomi

Kapsüllü mikroorganizmalarla sık, tekrarlayan infeksiyonlar:

S. pneumoniae, *N. meningitidis*,
H. influenzae

İmmün kompleksler ile tüketimin hızlanması

- Sistemik lupus eritematöz  C4↓, C3 ↓, CH50 ↓ (C4:N ise alternatif yol)
- Antifosfolipid Sendrom
- Vaskülitik Sendromlar
- Böbrek Hastalıkları
- C3 nefritik faktör (alternatif yol C3 konvertazına karşı antikor)
- C4 nefritik faktör (klasik yol konvertazı C4b2a'ya karşı antikor)
- Yoğun depolanma hastalığı
- Otoimmün hemolitik anemi
- Edinsel anjioödem: (C1INH yetmezliği) C4 ↓, C1q ↓
- **Viral infeksiyonlar, HBV, HCV, parvovirus, flavivirus (cryoglobulunemi)**

Kompleman Bozukluklarında İnfeksiyonların Spektrumu

- İnfeksiyonlara yatkınlıkta iki temel mekanizma
 - Opsonizasyonuun yetersiz olması
 - Litik aktivitenin yetersiz olması
- Bakteriyel infeksiyonlar
 - Kapsüllü bakteriler, hücre dışı patojenler
- Sıklıkla pnömoni ve üst solunum yolu infeksiyonları
- Ağır invazif infeksiyonlar; Sepsis ve menenjit
 - Aşırı aktivasyon sepsis patogenezi
- Kompleman bozuklukları viral, fungal ve paraziter infeksiyonlara yatkınlık sağlamaz ama kompleman savunmada rol oynar
 - MBL eksikliğinde çocuklarda daha ağır HIV infeksiyonu
 - C3 eksikliğinde influenza virüs infeksiyonlarına yatkınlık

Hangi Durumlarda Kompleman Bozuklukları Düşünülmeli ?

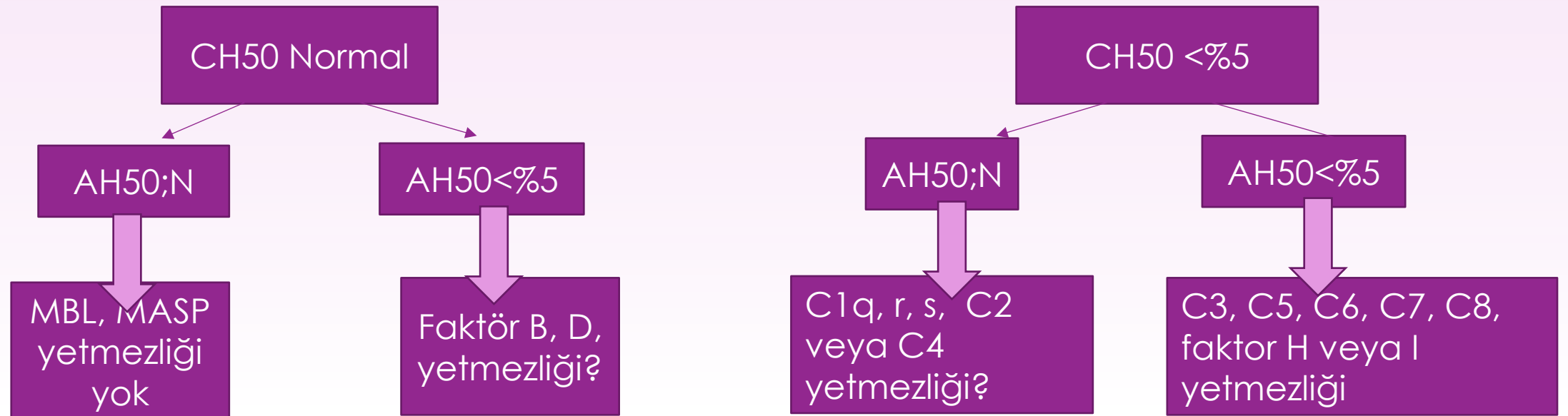
- Lökosit sayısı ve immunoglobulinleri normal ve immunosupresif tedavi almayan kişilerde tekrarlayan bakteri infeksiyonları
- *Neisseria meningitidis* veya dissemine gonokok infeksiyonları
- İkinci kez sepsis atağı
- Kollajen vasküler hastalıklar, PNH, kronik nefrit gibi hastalıklar
- Antihistaminiklere yanıtızsız tekrarlayan anjioödem
- Aile öyküsünde kapsüllü mikroorganizmalarla tekrarlayan sistemik infeksiyonlar
 - Özellikle meningokok infeksiyonları

Tanısal Yaklaşım

- Klasik yol eksiklikleri için total hemolitik komponent (CH50) testi
- Alternatif yol eksiklikleri için AH50 testi
- C3, C4 ölçümü
- Gerekirse spesifik kompleman proteinleri veya kkompleman proteinlerine karşı antikorlar
 - C1-INH, C3 nefritik faktör, CD59, C1q....
- Akut inflamasyon veya infeksiyonlarda geçici azalmalar olabilir
- Çocuklarda hipokomplemantemi saptanırsa genetik yetmezlik araştırılmalı

Kalıtsal Kompleman Yetmezliği

Tekrarlayan piyojenik infeksiyonlar
Otoimmün hastalık
Dissemine Nesseria infeksiyonları
Aile öyküsü



Tedavi Yaklaşımı

- **İnfeksiyonların tedavisi**
- Düzenli plazma infüzyonu??
 - Veriler yeterli değil
 - Diğer komponentlere karşı antikor gelişebilir
 - Kan yolu ile bulaşan infeksiyonlar için risk
 - C1-INH yetmezliğinde
- aHUS ve paroksizmal nokturnal hemoglobinuri için
 - eculizumab (terminal kompleman aktivasyonunu inhibe eder)
- **Kazanılmış yetmezlikte altta yatan koşulların tedavisi**

Korunma Yaklaşımı

- Hastalar bilgilendirilmeli
- Yanlarında durumları ile ilgili bir not taşımalı
- Kompleman replasman tedavisi?
 - C1-INH tedavisi
 - C1q eksikliğinde düzenli plazma infüzyonu
 - Konjenital C3 eksikliğinde düzenli plazma infüzyonu
 - Rekombinan C2
 - Kök hücre nakli
 - MBL
 - IVIG
- Antibiyotik profilaksisi? Önerilmez

Aşılama

- Tüm canlı ve inaktif aşılar
- Özellikle meningokok, pnömokok ve Hib
- Konjuge aşılar tercih edilmeli

**NİCE 30. YILLARA....
TEŞEKKÜRLER**