



İmmün yetmezlik ne zaman düşünölmeli ?

Prof. Dr. Ali Acar

İmmün yetmezlik

- Primer immün yetmezlikler (PID) / Doğuştan gelen bağışıklık bozuklukları [inborn errors of immunity (IEI)]
- Sekonder immün yetmezlikler (SID)
 - HIV
 - İlaçlar
 - Sistemik hastalıklar
 - Maligniteler
 - Metabolik bozukluklar
 - Komibine (iç ve dış faktörler birlikte)
- USA'da yetişkinlerin %6'da immün yetmezlik

İmmün yetmezlik

- Primer immün yetmezlikler (PID) / Doğuştan gelen bağışıklık bozuklukları [inborn errors of immunity (IEI)]

- Sekonder immün yetmezlikler (SID)

- HIV
- İlaçlar
- Sistemik hastalıklar
- Maligniteler
- Metabolik bozukluklar
- Komibine (iç ve dış faktörler birlikte)



Rekürren ve ağır enfeksiyonlar



İmmün disregülasyon

- Otoimmünite
- Otoinflmasyon
- Allerji
- Malignite

- USA'da yetişkinlerin %6'da immün yetmezlik

Primer (konjenital) immün yetmezlik

- İmmün sisteminin komponentlerini kodlayan genlerden bir veya ikisindeki kusurdan (>450 farklı gen mutasyonu - >400 PID) kaynaklanan ve bağışık sisteminin farklı bileşenlerinin olgunlaşmasını veya işlevinde bozulmaya yol açan hastalıklardır.

İmmün yetmezlik tipi	Histopatoloji ve Laboratuvar anomililer	Yaygın Enfeksiyon
B hücre yetmezliği	Lenfoid organlarda foliküller ve germinal merkezler genellikle ya hiç bulunmaz ya da azalmıştır. Serum Ig seviyeleri düşüktür.	Piyojenik bakteriyel enfeksiyonlar, Enterik bakteriyel ve viral enfeksiyonlar
T hücre yetmezliği	Lenfoidlerde Th bölgelerinde azalma Yaygın antijenlere karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında azalma In vitro mitojenlere karşı T hücre proliferative yanıtlarında kusur	Viral ve diğer intrasellüler mikrobiyal enfeksiyonlar (<i>P. jiroveci</i> , diğer mantar, non-tüberküloz mikobakteriler) Bazı kanserler (Ör; EBV ilişkili lenfomalar, deri kanserleri)
Doğal bağışıklık yetmezliği	Doğal bağışıklığın hangi bileşeninin kusurlu olduğuna bağlı olarak değişkenlik gösterir.	Değişken; pürülan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar.

Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (ESID) ve Jeffrey Modell Vakfı (JMF), yetişkinlerde primer immün yetmezliğe dair uyarı işaretleri.

• ESID 6 uyarı işareti (≥ 1 kriter)

1. Bir yıl içinde antibiyotik tedavisi gerektiren ≥4 (otitis, bronşit, sinüzit, pnömoni)
2. Tekrarlayan enfeksiyonlar veya uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonlar
3. ≥2 ciddi bakteriyel enfeksiyon (osteomyelit, menenjit, septisemi, selülit)
4. Son 3 yıl içinde radyolojik olarak ≥2 pnömoni
5. Olağandışı lokalizasyon veya olağandışı patojen ile enfeksiyon
6. Primer immün yetmezlik öyküsü olan aile öyküsü

• JMF uyarı şartları (≥ 2 kriter)

1. Bir yıl içinde ≥2 yeni kulak enfeksiyonu
2. Alerji olmaksızın bir yıl içinde ≥2 yeni sinüs enfeksiyonu
3. Yılda bir kez pnömoni / >1 yıl
4. Kilo kaybıyla birlikte kronik ishal
5. Tekrarlayan viral enfeksiyonlar (nezle, herpes, siğil, kondilom)
6. Antibiyotik tedavisi gerektiren tekrarlayan enfeksiyonlar
7. Deride veya iç organlarda tekrarlayan, derin apseler
8. Deride veya başka yerlerde kalıcı pamukçuk veya mantar enfeksiyonu
9. Normalde zararsız tüberküloz benzeri bakterilerle enfeksiyon
10. Ailede primer immün yetmezlik öyküsü

İmmün yetmezliğe dair diğer uyarı işaretleri.

- Kronik ishal,
- Bronşektazi,
- Aşılaraya zayıf yanıt,
- Otoimmün bozukluklar,
- Kalıcı lenfadenopati veya splenomegali,
- Granülomatöz lezyonlar

Tekrarlayan enfeksiyonlar

• Kapsüllü bakterilerin

(*S. pneumoniae*, *H. influenza* vb.) neden olduğu tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar

- ≥ 4 doğrulanmış bakteriyel enfeksiyon/yıl
- ≥ 2 pömoni/yıl veya ≥ 2 radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni/3 yıl
- ≥ 2 şiddetli sinüs enfeksiyonu/yıl
- ≥ 4 yeni kulak enfeksiyonu/yıl

• Antikor eksikliği

- Yaygın değişken bağışıklık yetmezliği (CVID),
- X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA),
- Hiper-IgM sendromu

Şiddetli Enfeksiyonlar

- **Bakteriyel menenjit:**

- ≥ 2 *Neisseria* menenjiti atağı veya alışılmadık bir serotip (A/C/Y/W) ile herhangi bir *Neisseria* menenjiti vakası,

- Terminal kompleman yolu kusuru açısından araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

- Diğer etkenler / özellikle kapsüllü bakteriler

- Aspleni
- Ab defekti
- Kompleman komponent defekti

Komplement Protein Eksikliği

- C3 eksikliği
 - Ağır enfeksiyonlar, fetal seyir
- C2, C4 eksikliği
 - Klasik yolak, Kompleman aktivasyonu
 - Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda artış
 - SLE insidansında artış

Humoral immün yetmezlikler

- Bruton (X-linked) agamaglobulinemi
 - Kapsüllü bakteriler, Viremi,
- X-linked hyper-IgM sendrom
 - CD40L eksikliği
 - Diğer izotiplerde eksiklik
- Selektif IgA eksikliği
 - Düşük IgA, Normal IgM ve IgG, artmış IgE
 - Tekrarlayan sinopulmoner ve GIS enfeksiyonları
 - Atopy
- Yaygın değişken bağışıklık yetmezliği (CVID)
 - Zamanla Ig miktarında azalma, otoimmünite, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar

Şiddetli Enfeksiyonlar

- **Açıklanamayan derin yerleşimli enfeksiyonlar:** ≥ 2 septisemi atağı, derin deri veya organ apseleri, endokardit, selülit, menenjit veya osteomyelit.
- **Kronik granüloamatöz hastalık,**
 - Derin yerleşimli apseler, pulmoner aspergilloz ve katalaz pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla kendini gösterir.

Chronic granulomatous disease

Definition

Impaired phagocytosis due to neutrophils and macrophage defect in NADPH oxidase and superoxide radical production

Inheritance

X-linked recessive or autosomal recessive

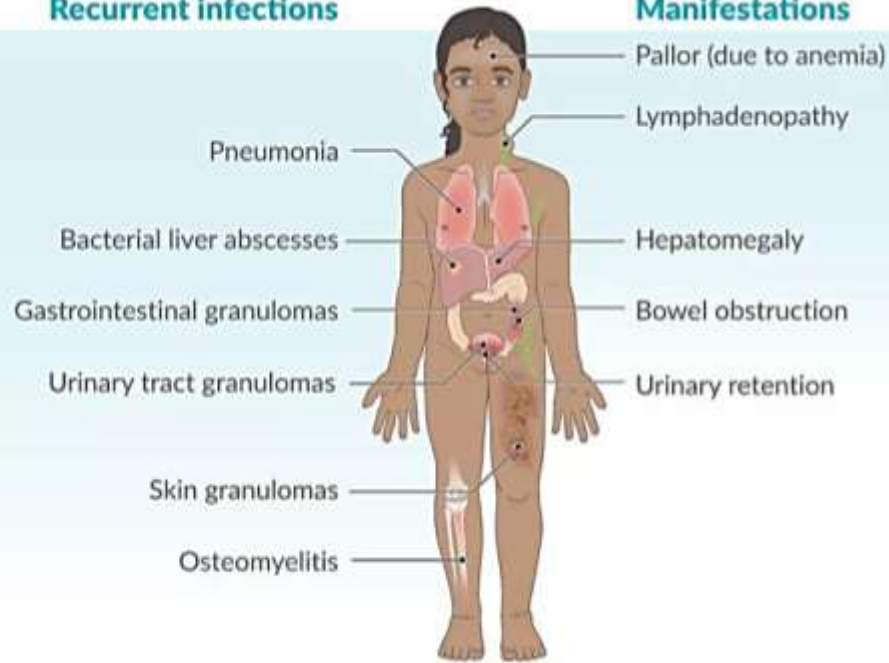
Diagnosis

- Dihydrorhodamine (DHR) test
- Nitroblue tetrazolium test

Treatment

- Daily trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX)
- IFN-gamma
- Bone marrow transplant
- Gene therapy, if possible

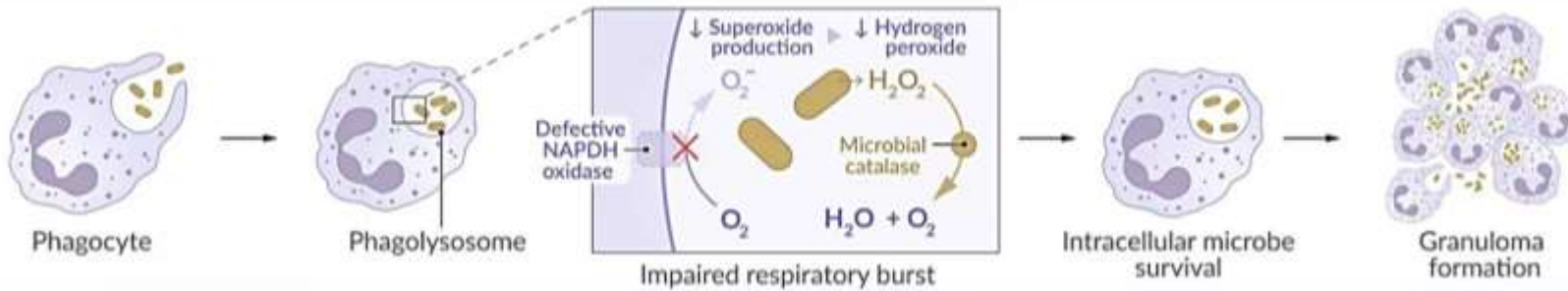
Recurrent infections



Manifestations



Pathophysiology



Olağandışı enfeksiyonlar

- Çevresel (tüberküloz dışı) mikobakterilerle doğrulanmış enfeksiyonlar. Örneğin, 30 yaşın altında başlayan ≥ 2 atipik mikobakteriyel enfeksiyon epizodu, mikobakteriyel hastalığa Mendel kalıtımına uygun yatkınlığı düşündürür.
 - Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyen yatkınlık (MSMD), IL-12/IFN- γ yolundaki kusurlar nedeniyle BCG aşılı ve çevresel mikobakteriler gibi zayıf virülanslı mikobakterilere karşı seçici bir duyarlılıkla karakterize edilen nadir bir kalıtsal bozukluktur.
 - Otozomal resesif, otozomal dominant veya X'e bağlı kalıtım
 - Salmonella enfeksiyonları da yaygındır.

Olağandışı enfeksiyonlar

• Fırsatçı enfeksiyonlar

- **Mantarlar:** *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), Kriptokokoz (*Cryptococcus neoformans*), Histoplazmoz, Özofagus Kandidiyazı (pamukçuk).
- **Virüsler:** CMV, HSV (kronik/yaygın), VZV, JC virüsü (PML).
- **Bakteriler/Parazitler:** Toksoplazmoz (*Toxoplasma gondii*), Tüberküloz (TB), *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC).

• TL kusurları

- Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID),
- İleri evre HIV/AIDS (düşük CD4 sayısı),
- Hodgkin lenfoma,
- Organ nakli sonrası immünosupresyon,
- Kronik steroid kullanımı.

Olağandışı enfeksiyonlar

• Fırsatçı enfeksiyonlar

- **Kapsüllü Bakteriler:** *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* (tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar).
- **Virüsler/Parazitler:** Kronik Enterovirüs meningoensefaliti, *Giardia lamblia*.

• BL (Ab) kusurları

- X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA),
- Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID),
- Hiper-IgM sendromu.

Olağandışı enfeksiyonlar

• Fırsatçı enfeksiyonlar

- **Katalaz Pozitif Bakteriler:** *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia*.
- **Mantarlar:** *Aspergillus* spp., *Candida* spp. (invaziv apseler)

• Fagositoz/Nötrofil Bozuklukları (Doğuştan Bağışıklık)

- Kronik Granülomatöz Hastalık (CGD),
- Konjenital Nötropeni,
- Lökosit Yapışma Eksikliği (LAD).

Olağandışı enfeksiyonlar

• Fırsatçı enfeksiyonlar

- **Kapsüllü Bakteriler:** Sık ve şiddetli *S. pneumoniae* veya *H. influenzae* enfeksiyonları (erken dönem bileşen kusurları).
- **Neisseria:** Tekrarlayan veya yaygın *N. meningitidis* veya *N. gonorrhoeae* (geç dönem bileşen kusurları).

• Kompleman Eksiklikleri

- Erken (C1,2,3,4) veya
- Geç (C5-C9) eksikleri

Canlı aşılardan kaynaklanan enfeksiyonlar

- **Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID):** En yüksek risk grubu olup, genellikle BCG, rotavirüs veya MMR aşılarından kaynaklanan ciddi veya ölümcül enfeksiyonlar
- **Tam T-lenfosit Eksiklikleri:** Canlı bakteri ve virüs aşılarına karşı yüksek duyarlılık.
- **Kronik Granülomatöz Hastalık (CGD):** Canlı bakteri aşıları (örneğin, BCG) için yüksek risk.
- **İnterferon-gama/IL-12 Ekseni Eksiklikleri:** BCG ve diğer mikobakteriyel aşılar için kontrendikedir.

Aşı başarısızlıkları

- Daha önce aşılanmış bir bireyde enfeksiyon veya seronegatiflik, antikor eksikliğine işaret edebilir
 - Bruton (X-linked) agamaglobulinemi
 - X-linked hyper-IgM sendrom
 - Selektif IgA eksikliği
 - Yaygın değişken İY (CVID)