



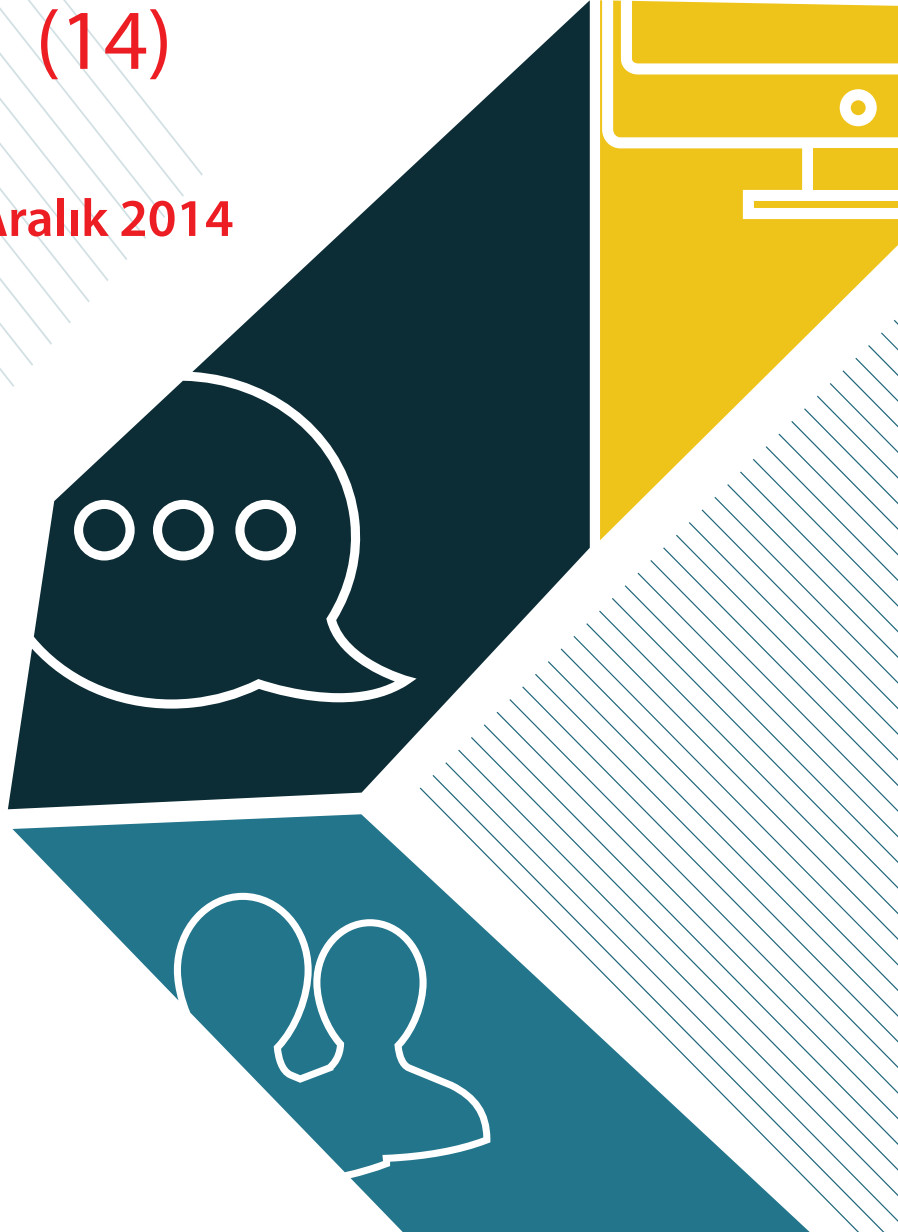
Türkiye Milli Pediatri Derneği
1958

TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ VE YANDAL DERNEKLERİ İŞBİRLİĞİ İLE

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi KILAVUZLARI

(14)

Aralık 2014





Türkiye Millî Pediatri Derneği
1958



Türk İmmünoloji
Derneği
1974

TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ TÜRK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ ORTAK KILAVUZU

Hazırlayanlar

Türkiye Milli Pediatri Derneği

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu
Prof. Dr. Feyza Darendeliler
Prof. Dr. Aysun Bideci
Prof. Dr. Tezer Kutluk
Prof. Dr. Sevcan Bakkalođlu Ezgü

Türk İmmünoloji Derneği

Prof. Dr. Günnur Deniz
Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

Yazarlar

Türk İmmünoloji Derneği

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu
Prof. Dr. Işıl Barlan

* Metin içerisinde geçen alıntı yapılmış resim, şekiller ile ilgili izin durumu ve bilimsel içerikle ilgili sorumluluk konu yazarlarına aittir.

İÇİNDEKİLER

SIK HASTALANAN ÇOCUK: İMMÜN YETERSİZLİK Mİ?

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türkiye Milli Pediatri Derneği olarak yeni bir etkinlikle karşınızda olmanın mutluluğunu yaşamaktayız. Yandallaşmanın hızla ilerlemesi bir taraftan akademik ve araştırma alanında gelişmeleri tetiklerken bir taraftan da bir pediatristin çocuğa bütünsel yaklaşımının önemini daha da artırmakta ve güçlendirmektedir. Bu nedenle pediatristlerin mezuniyet sonrası sürekli eğitimi çok önemlidir. Diğer taraftan günümüzde giderek artan bilgi yoğunluğunun sonucunda, uzmanların süzgecinden geçmiş, kanıta ve deneyime dayalı, güncel bilgiye ulaşmak bir o kadar önem kazanmaktadır.

Bu çerçevede Derneğimiz, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nın Yandal Dernekleri ile işbirliği yaparak, sizlerin her an başvurabileceğiniz, bilimsel açıdan hepimizin ortak kaynağı olabilecek "Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları"nın oluşturulmasına karar vermiştir. Yandal Dernekleri ile yapılan toplantılar ve görüşmeler sonucunda belirlenen hastalıklar ve durumlara ait kılavuzlar Yandal Dernekleri tarafından pediatristlere yönelik olarak oluşturulmuştur. Böylece bu kılavuzların Derneğimizin geniş ve yaygın pediatrist ağına ulaşması hedeflenmiştir.

Bu girişimin oluşturulmasında derneğimiz çatısı altında çalışan arkadaşlarımıza, ilgili Yandal Dernek başkanlarımıza, Dernek adına kılavuzların yazılmasında katkısı olan yazarlara ve emeği geçen herkese teşekkür ederiz.

Hekimlik sanatının en doğruyu bulmak, çağdaş bilgiye ulaşmayı başarmak ve bunu uygun şekilde uygulamak olduğunu hatırlayarak, bu kılavuzların sizlere yol gösterici olacağı inancındayız.

Sevgilerimizle...



Prof. Dr. Enver Hasanoğlu
Türkiye Milli Pediatri Derneği
Genel Sekreteri



Prof. Dr. Feyza Darendeliler
Türkiye Milli Pediatri Derneği
Başkanı

SIK HASTALANAN ÇOCUK: İMMÜN YETERSİZLİK Mİ?

Türk İmmünoloji Derneği Primer İmmün Yetersizlik Alt Grubu

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu¹, Prof. Dr. Işıl Barlan²

¹İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AB Enfeksiyon Hastalıkları,
Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

²TCSB Marmara Üniversitesi EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AB, Çocuk Allerji ve
İmmünoloji Bilim Dalı

Öğrenim Hedefi: Çocuklar neden sık sık hastalanır? Primer immün yetersizlik hastaları hangi klinik ve laboratuvar incelemeler ile sık hastalanan çocuklar arasından ayıklanır? Etkenlere dayanarak tanıya yaklaşım sağlanabilir mi? Primer immün yetersizlik tanısı hangi yaş da konulmalıdır? Primer immün yetersizlik hastalıklarının sınıflanması nasıl yapılır?

Enfeksiyöz etkenlerin neden olduğu hastalıklara direnmeyi bağışıklık sistemi sağlar. Enfeksiyöz etkenlerle savaşmak için özelleştirilmiş dokular, yüksek özgünlüklü proteinler (antikorlar ve reseptörler gibi) ve eşsiz genetik mekanizmalarla organizmayı savunurlar. Üst solunum yollarının savunma düzenekleri mekanik yollardan olduğu gibi büyük oranda immün sistemin katkıları ile birlikte sağlanır (Tablo 1) (1-4).

Tablo 1: Üst solunum yollarının (burun, orofarinks, larinks) savunma yolları:

- Mekanik savunma
 - Nazal kıllar ve hapşırma
 - Nazal, orofaringeal ve sinüslerin silier epitelleri
 - Tükrük ve müküs
 - Vokal kordlar
- Doğal İmmün Sistem
 - Kompleman
 - Proteazlar
 - Laktoferrin
- Edinsel humoral immün sistem
 - Salgısal immünoglobülin (Ig)A ve IgM

Bağışıklık sistemi veya immün sistem fizik bariyerler, hücreler ve çözünür maddeleri içeren farklı savunma mekanizmalarından oluşur. İmmün sistem, bireyin çevresindeki milyonlarca mikroorganizmaya karşı konağı iki koldan savunur. Bunların ilki enfeksiyon etkeninin vücuda girmesiyle hemen başlayan özgül olmayan doğal (innate) immün yanıt, ikincisi ise daha sonra patojene özgül gelişen edinsel (adaptif) immün yanıtıdır. Her iki kol ardışık olarak görevlerini yaparak konağın hayatını sağlıklı sürdürmesini ve enfeksiyonlara direnç kazanmasını sağlar. Birbirleriyle bir orkestranın uyumuna benzer şekilde çalışan iki sistemin bileşenlerinden herhangi bir hücre, hücre reseptörü, sitokin, hücre içi uyarı proteinleri, bağlanma molekülleri, düzenleyici proteinler eksik olur ise enfeksiyonların denetimi sağlanamaz ve yineleyen enfeksiyonlar olur (1-8).

Küçük çocukların enfeksiyonlara eğilimi birçok etmene bağlıdır;

- İmmünolojik immatürite
- Enfeksiyon etkeni ile ilk kez karşılaşma
- Kötü sağlık ve beslenme koşulları
- Kalabalık ev ortamı
- Yuva ve okul ortamında hasta kişiler ile sık temas

Sağlıklı bir yenidoğanda IgM ve IgA antikorları çok düşük düzeydedir. IgM bir yaşında, IgA adolesan döneminde erişkin düzeyine erişir. IgG plasenta aracılığıyla bebeğe taşınır, doğumda annenin IgG düzeyinden yüksek olan plazma düzeyi doğumdan sonra düşmeye başlar ve 4 aylıkta en düşük düzeydedir. IgG, yapısal ve işlevsel olarak 4 farklı altgrubtan oluşur ve her biri diğerinden bağımsız olarak gelişimini tamamlar. Serum immünglobülin IgG düzeyleri 5-6 yaşından sonra erişkin değerlerine erişir.

Son senelerde araştırmalar, başlıca serum immünglobülin düzeyleri ve IgG altgrup değerleri normal sınırlar içinde olan ve sık hastalanan çocuklarda mikrobiyal patojenlere karşı spesifik antikor yanıtı üzerinde odaklanmıştır. Ayrıca, doğal enfeksiyon geçirdikten sonra veya aşı sonrası antikor düzeyi yükselmeyen çocuklarda ‘Antikor Yanıtı Yetersizliği’ ile tanımlanmaktadır (4-8).

‘Sık hastalanan çocuk’ Tanımı

Çocukluk çağında normal kabul edilen sayıdan fazla enfeksiyon geçiren veya basit bir üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyen mastoidit, kronik otöre, beyin apsesi, ampiyem gibi ciddi komplikasyonlar görülen çocuklar ‘sık hastalanan çocuk’ olarak tanımlanır ve hekimin en aciz kaldığı durumlardan biridir (2-4).

Bu ‘sık hastalanan çocuk’ları olağan enfeksiyonları geçiren sağlıklı çocuklardan ayırt etmek için bazı kriterler göz önünde tutulmalıdır;

Beş yaşın altındaki sağlıklı çocuklar;

4-9 kez/yıl üst solunum yolu enfeksiyonu

<1 yaş küçük sağlıklı çocuklarda AOM ortalaması;

% 62 'si en az yılda bir kez

% 17 'si yılda 3 veya 3 den fazla,

3 yaşın altındaki çocukların AOM ortalaması ise

% 80 'i en az 1,

% 46 'sı 3 veya daha fazla sayıda.

1-5 yaş arasındaki çocukların

% 2'si semptomatik idrar yolu enfeksiyonu

Gastroenterit insidansı; 2-3 kez/yıl

5 kez /yıl yuvaya giden çocuklarda.

Beş yaşın altında, yukarıda verilen sayılardan daha sık enfeksiyon öyküsü olan çocuklar ‘sık hastalanan çocuk’ tanımına girer. Bu enfeksiyonların tanısı hekim tarafından konulmuş olmalıdır. Hayatın ilk beş yılı daha önce anlatıldığı gibi enfeksiyon hastalıklarına yatkın bir dönemdir, oysa primer immün yetersizliği olan hastaların tanısı da büyük oranda ilk 5 yaş içinde konulmalıdır;

- % 40 Bir yaş altında
- % 40 1-5 yaş arasında
- % 15 5-16 yaş arasında
- % 5 Erişkin döneminde

Sık hastalanan çocuğun öyküsü ve fizik bulguları bize primer immün yetersizlik hakkında ipuçları vermektedir.

Öykü dikkatle alınmalı ve aşağıdaki bilgilere ulaşıldığında hasta mutlaka immünolojik açıdan incelenmelidir.

- 1- Bir yılda 8'den fazla üst solunum yolu enfeksiyonu
 - 2- Bir yılda 2'den fazla ciddi sinüs enfeksiyonu
 - 3- 2 aydan uzun süren etkisiz antibiyotik kullanımı
 - 4- Bir yılda 2'den fazla pnömoni
 - 5- Büyüme ve gelişme geriliği
 - 6- Yineleyen cilt, derin doku veya organ apseleri
 - 7- Bir yaşından sonra ağızda veya ciltde süregen mantar enfeksiyonu
 - 8- Enfeksiyonu iyileştirmek için damar içi antibiyotik kullanımı gereksinimi
 - 9- 2'den fazla derin doku yerleşimli enfeksiyon
 - 10- Ailede primer immün yetersizlik öyküsü
- Ayrıca bu 10 belirtiyeye ek olarak aşağıda sıralanan belirtilerde primer immün yetersizlik hastalıklarını akla getirmelidir;
- 11- Canlı aşıya bağlı komplikasyonlar
 - 12- KİT yapılmadan kronik GVH
 - 13- Atipik mikobakteri'ye bağlı sistemik bir hastalık
 - 14- *P. jirovecii* pnömonisi
 - 15- Otoimmünsitopeniler
 - 16- Nedeni bilinmeyen ekzema

Etyolojisi

Primer immün yetersizlik hastalıklarının etyolojisi çeşitlidir. Primer immün yetersizliklerin patojenezinde genetik eksiklikler olabildiği gibi kromozom anomalileri, metabolik hastalıklar, ilaçlar, vitamin eksiklikleri ve enfeksiyonlar olabilir (6,7,8).

Genetik bozukluklar;

Birden fazla dokuda görülen tek gen yoksunluğu; Ataksi-telanjektazi, adenosin deaminaz eksikliği

İmmün sisteme özgü tek gen yoksunluğu (X'e bağlı agammaglobülinemide Tirozin kinaz eksikliği, TCR anormalliğinde ε zinciri)

Genetik duyarlılık ile beraber birden fazla etmenli (multifaktöryel) rahatsızlıklar: Değişken immün yetersizlik

İlaçlar veya Toksinler; İmmün sistemi baskılayan ilaçlar (kortikosteroidler, siklosporinler), antikonvulsif ilaçlar (fenitoin gibi).

Beslenmeye bağlı ve metabolik hastalıklar;

Malnutrisyon (Kwashiorkor)

Protein kaybettiren enteropati (intestinal lenfanjektazi gibi)

Vitamin eksikliği (Biotin veya transkobalamin II eksikliği)

Mineral eksikliği (acrodermatitis enteropathica'da çinko eksikliği)

Enfeksiyon;

Geçici immün yetersizlik (suçiçeği, kızamık)

Kalıcı immün yetersizlik (HIV, doğumsal kızamıkçık)

Kromozom anomalisi;

Di George anomalisi (22q11 delesyonu)

Selektif IgA eksikliği (trisomi 18 gibi)

Fizik muayenenin nitelikleri

Sık hastalanan çocukların fizik muayenesinde ateş eğrisi, nabız ve solunum sayısı gibi rutin ölçümlerin yanı sıra primer immün yetersizlik açısından uyarıcı olan bulgular aşağıda özetlenmiştir;

- Büyüme ve gelişme bozukluğu
- Tonsillerin hiç veya çok küçük olması, lenf düğümünün olmaması
- Deri lezyonları; telanjiektazi, peteşi, dermatomiyozit, lupus-benzeri döküntü
- Ataksi (ataksi-telanjektazi)
- Bir yaşından büyük çocuklarda ağızda ve deride mantar enfeksiyonu
- Ağız içinde ülserler
- Yüz görünümü, Di-george sendromu, ICF sendromu, Hiper IgE sendromu gibi

Primer İmmün Yetersizlikleri(PİY) sıklığı

Primer immün yetersizliklere yol açan yaklaşık olarak 200 genetik hastalık tanımlanmasına karşın dünyada hastalığın gerçek sıklığı bilinmediği için nadir olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik araştırmalarda PİY sıklığının düşünüldüğünden daha fazla olduğunu vurgulanmaktadır (6,7). Dünyada yaklaşık 6 milyon insan yaşamaktadır, tüm dünyadaki ülkelerin ve Jeffrey Modell Merkezleri ağında 27,000-60,000 arasında hasta kayıtlıdır. Avrupa’da 638,000 PİY olgusu olduğu varsayılır iken ancak 15,052 olgu kayıtlıdır (%2.27). Afrika’da PİY sayısı 902,631 olabilecek iken sadece 1,016 olgu kayıtlı bulunmuştur. Bu koşullarda kayıtlı hasta sayısının düşük olması hastalığın nadir olduğu varsayılmaz. Nitekim Türkiye’den sadece iki Pediatrik İmmünoloji merkezinden (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi) Avrupa İmmün yetersizlik kayıt sistemine (ESID Database) 2004-2010 yıllarında 1435 hasta kayıt edilmiştir. Klinik immünoloji merkezleri olan İstanbul (4 merkez var), Ankara (4 merkez var), Konya, Adana, Kayseri, Kocaeli, Samsun’da bulunan merkezlerin verileri girilmemiştir. Sadece 2 merkezin verilerine göre Türkiye’de en sık antikör eksiklikleri (%73.5) görülmekte bunu diğerleri otoenflamatuvar hastalıklar (%13.3), diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler (%5.5), fagosit işlev bozuklukları (%3.5), kombine immün yetersizlikler (%2), doğal immün yetersizlikler (%1), immün sistemin regülasyon bozuklukları (%0.7) izlemektedir. Hastaların %94’ünün ortalama yaşı 9.2 ± 6 ’dır. Akraba evliliği oranı %14.3’dür. Kayıtlara dayanarak PİY sıklığı 30.5/100.000 bulunmuştur (7). Türkiye’de hasta kayıt sistemine tüm hastaların girilmesi ve klinik immünoloji merkezlerinin yaygınlaşması durumunda bu oranın oldukça yükseleceğini varsaymak yanlış bir yorum olmaz.

Primer İmmün Yetersizliklerin (PİY) sınıflandırılması

Primer immün yetersizlik hastalıklarına neden olan en az 200 hastalık tanımlanmıştır. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği, Primer İmmün Yetersizlikleri sınıflandırma komitesi (IUIS-PID clasification committee) tarafından iki yıl arayla hastalıklar sınıflandırılmaktadır. 2014 yılında yayınlanan son sınıflandırma Tablo 2’deki gibidir (8). Bu yıl 30 yeni primer immün yetersizlik tabloya eklenmiştir. Her grup içinde, farklı hastalıklar ve hatta aynı hastalığı olan farklı hastalar önemli klinik değişiklikler gösterebilir. Bazı hastalıklar iki farklı sınıfta bulunabilir.

Tablo 2. Primer İmmün Yetersizlik (PIY) Hastalıklarının sınıflaması (8)

I- Kombine immün yetersizlikler

- 1-T-B+ Ağır kombine immün yetersizlikler (SCID): X-e bağlı (γ c eksikliği), Otozomal resesif (Jak 3 eksikliği), IL7 α eksikliği, CD45 eksikliği, CD3 δ /CD ζ /CD ϵ eks, coronin-1 A eksikliği
- 2-T-B- Ağır kombine immün yetersizlikler(SCID): RAG 1/2 eksikliği, ADA eksikliği

- Retiküler disgenezi, Artemis eksikliği, DNA-PKcs eksikliği
- 3-Omenn sendromu, T+B-SCID; MHC I/MHC II eksikliği, CD3 eksikliği, CD8 eksikliği (ZAP-70 yokluğu)
 - 4-DNA ligaz IV eksikliği
 - 5-Cemmunos eksikliği
 - 6-CD40L eksikliği.
 - 7-CD40 eksikliği
 - 8- Purin Nukleosid fosforilaz (PNP) eksikliği
 - 9-CD3 γ eksikliği
 - 10-CD8 eksikliği
 - 11-ZAP-70 eksikliği
 - 12-Ca⁺⁺ kanal eksikliği(ORA-I eksikliği ve STIM-1 eksikliği)
 - 13-MHC sınıf I eksikliği
 - 14-MHC sınıf II eksikliği
 - 15-Winged helix eksikliği.
 - 16-Tam DiGeorge sendromu
 - 17-Kıkırdak-saç hipoplazisi
 - 18.IKAROS eksikliği
 - 19.STAT5b eksikliği
 - 20.ITK eksikliği
 - 21.MAGT1 eksikliği.
 - 22.DOCK8 eksikliği
 - 23.RhoH ek.
 - 24.MST1 ek.
 - 25.UNC119
 26. MALT1 eksikliği
 - 27.IKBKB eksikliği
 - 28.PI3KD eksikliği
- II-Diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler
- 1- Wiskott-Aldrich sendromu(WAS) ve WIP eksikliği
 - 2- DNA onarım eksikliği; Ataxia- telangiectasia, Ataxia- telangiectasia benzeri hastalıklar Nijmegen breakage sendromu, Bloom sendromu, ICF sendromu, PMS2 eksikliği
 - 3-Timus gelişim bozukluğu: Di George Anomalisi, CHARGE
 - 4- İmmün-ossöz displazi: Kıkırdak saç hipoplazisi, Schimke sendromu
 - 5-Comel-Netherton sendromu
 - 6- Hiper IgE sendromu (HIES):AD-HIES, AR-HIES, TYK2 eksikliği, DOCK8 eksikliği
 - 7- İmmün yetersizlikle seyreden hepatik-veno-oklusal hastalık (VODI)
 - 8- Diskeratozis konjenita
 - 9-MCM4 eksikliği: viral enfeksiyonlar (EBV, HSV, VZV), adrenal yetersizlik, boy kısalığı.
- III- Antikor eksikliğine bağlı Primer immün yetersizlikler
- 1-B hücresi yok, immünoglobülinler düşük
 - (a) Btk (b) μ ağır zincir (c) λ 5 eksikliği (d) Iga eksikliği (e) Iga eksikliği (f) BLNK eksikliği (g) E47 eksikliği (h) PI3K eksikliği (I) Timoma ile immün yetersizlik (J) Myelodisplazi ile hipogammaglobülinemi
 2. İki İmmünoglobülin düzeyi düşük, B hücre normal
 - (a) Sık görülen değişken immün yetersizlik (CVID) (b) ICOS eksikliği (c) CD19 eksikliği

- (d) CD81 eksikliği (e) Cd20 eksikliği (f) TACI eksikliği (g) BAFF reseptör eksikliği
3. Serum IgG ve IgA düşük, yüksek IgM ve B hücresi normal
(a) CD40L eksikliği (b) CD40 eksikliği (c) AID eksikliği (d) UNG eksikliği
4. Normal B hücre sayısı ile izotip veya hafif zincir eksikliği
(a) Ig ağır zincir delesyonu (b) κ zincir eksikliği (c) İzole IgG altgrubu eksikliği
(d) IgA eksikliği ile birlikte IgG altgrubu eksikliği (e) Selektif IgA eksikliği
5. Spesifik antikor eksikliği
6. Süt çocuğunun geçici hipogammaglobülinemisi
- IV-İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar;
- 1- Hipopigmentsasyon ile seyreden immün yetersizlikler: Chediak Higashi sendromu,
Gricelli sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu
- 2- Ailevi hemofagositik lenfositosis; Perforin eksikliği, UNC13D (Munc13-4) eksikliği, Syntaxin 11 eksikliği,
- 3- X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık
- 4- Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS): XLP1 eksikliği, XIAP eksikliği, CARD11 (GOF), PRCKC δ eksikliği,
- 5- Otoimmünite ile seyreden sendromlar
a- Fas, Fas L, Caspas 10, Caspas 8, FADD eksikliği
b- Kandidiazis ve ektodermal distrofiye eşlik eden poliendokrinopati (APECED)
c- İmmün sistemde regülasyon bozukluğu, poliendokrinopati, enteropati (IPEX)
d-CD25 eksikliği
e-ITCH eksikliği
- V-Fagosit İşlev bozukluğu
- 1-Nötrofil farklılaşmasında bozukluk: a)Ağır doğumsal nötropeni b)SCN2 eksikliği c)SCN3 eksikliği d)Glikojen depo hastalığı f)Siklik nötropeni g)X2e bağlı nötropeni/myelodisplazi h)P14 eksikliği i) Barth sendromu j)Cohen sendromu k) Nötropeni ile seyreden poikiloderma
- 2-Motilitede bozukluk a)Lökosit adezyon molekülü eksikliği (LAD)1 b)LAD2 eksikliği
c) LAD3 eksikliği d) Rac2 eksikliği e) β -aktin eksikliği f)Lokale juvenil periodontit
g) Papillon-lefevre sendromu h) Spesifik granül Eksikliği i) Schwachman-Diamond sendromu
- 3- Solunumsal patlamada bozukluk a) Kronik granülomatöz hastalık XL
b) Kronik granülomatöz AR
- 4-MSMD: a) IL-12 ve IL23 reseptör β 1 eksikliği b) IL-12 p40 eksikliği c) IFN γ R1 eksikliği d) IFN γ R2 e)STAT1 eksikliği f) Makrofaj gp91 phox eksikliği g)IRF8 eksikliği (AD)
- 5- Diğer eksiklikler: a) IRF8 eksikliği (AR) b) GATA2 eksikliği c) Pulmoner alveolar proteinosis
- VI- Doğal immün Sistemde yoksunluklar
- 1-İmmün yetersizlikle seyreden-Anhidrotik ektodermal displazi (EDA-ID):
a) EDA-ID, X'e bağlı (NEMO eksikliği) b) EDA-ID-Otozomal Dominant
- 2- IRAK-4 eksikliği (IL-1 reseptörüne eşlik eden kinaz 4 eksikliği)
- 3- MyD88 eksikliği
- 4- WHIM (siğil,hipogammaglobülinemi, enfeksiyonlar,myelokatheksiz)
- 5-Epidermo-displazia-verrucoformis

6-*Herpes Simpleks* ansefaliti: a)TLR3 eksikliği b)UNC93B1 eksikliği c) TRAF3 eksikliği

7- Mantar enfeksiyonlarına duyarlılık

8- Kronik Mukokutanöz Kandidiazis (CMC) a)IL-17RA eksikliği b)IL-17F eksikliği c) STAT- işlev kazanım eksikliği

9- Tripanosomiyazis (APOL-1 eksikliği)

VII- Otoenflamatuvar hastalıklar

1- İnflamazomu etkileyen eksiklikler :a) Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) b) Hiper IgD sendromu c) Muckle-Wells sendromu c) Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom d) yenidoğanın birçok sistemini tutan enflamatuvar hastalığı(NOMID) veya kronik infantil nörolojik ve artiküler sendrom (CINCA)

2- İnflamazomu etkilemeyen durumlar: a) TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) b) Erken başlayan inflamatuvar barsak hastalığı c) Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne sendromu(PAPA) d) Blau sendromu e) Kronik yineleyen birden fazla osteomyelit ve doğumsal diseritropoetik anemi (Majeed sendromu) d) Interlökin reseptör antagonisti eksikliği (DIRA)

VIII- Kompleman eksiklikleri

C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8a,C8b, C9, C1 inhibitör, faktör D, Properdin, Faktör IH, MASP1, MASP2, Kompleman resptör 3(CR3), Membran atak kompleks inhibitör(CD59), Membran eş-faktör protein(MCF,CD46) Eksiklikleri, Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, Fikolin eksikliği ile seyreden immün yetersizlik.

Klinik nitelikleri

Hastanın semptom ve enfeksiyonların sorgulaması ile hastaya yaklaşım sağlanır.

Semptomların başlama yaşı, lokalizasyonu, süresi, sıklığı, yan etkileri, antibiyotik kullanımı, tedaviye yanıtı, hastanede yatma nedeni, acil tedavi gereksinimi veya hastalanmaya yol açan çevresel faktörler sorgulanmalıdır (2, 3, 4, 6, 9, 10, 11)

Primer immün yetersizlik hastalıklarının değişik nitelikleri nedeniyle, hastalıklar bazılarında doğumdan hemen sonra, bazılarında geç ortaya çıkar. Yaşa göre bazı tipik klinik nitelikler göz önüne alındığında, tanısal açıdan hastalıklara yaklaşım kolaylaşır (Tablo 3).

Tablo 3. Tipik klinik nitelikleri olan hastalara yaşa göre tanısal yaklaşım(4)

Klinik nitelik	Tanı
Yenidoğan- Süt Çocuğu(0- 6ay arasında) Hipokalsemi, olağan dışı yüz ve kulak görünümü, kalp hastalığı Göbek kordonunun geç düşmesi, lökositoz, yineleyen enfeksiyonlar İnatçı pamukçuk, büyüme gelişme geriliği, pnömoni, ishal Kanlı dışkı, kulak akıntısı, atopik ekzema Pneumocytis jiroveci pnömonisi, nötropeni, yineleyen enfeksiyonlar	DiGeorge anomalisi Lökosit adezyon eksikliği Ağır kombine immün yetersizlik(SCID) Wiskott-Aldrich sendromu X'e bağlı hiper IgM sendromu
Süt Çocuğu ve Oyun çocuğu(6 ay-5 yaş arasında) Ağır progressif enfeksiyöz mononükleoz Yineleyen stafilokok apseleri, pnömosel oluşan stafilokok pnömonisi, kaba yüz görünümü, kaşıntılı dermatit İnatçı pamukçuk, tırnak distrofisi, endokrinopati	X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom Hiper IgE sendromu Kronik mukokutanöz

Boy kısalığı, incelmış saç, ağır suçiçeği enfeksiyonu Okulokutanöz albinizm, yineleyen enfeksiyonlar Abseler, enfadenopati, dermatit, pnömoni, osteomyelit	kandidiyazis Kıkırdak saç hipoplazisi Chediak-Higashi sendromu Kronik Granulomatoz hastalık
Büyük Çocuklar(5 yaşın üstünde) ve Erişkinler Kronik enterovirüs ansefalit, progressif dermatomiyozit Sinopulmoner enfeksiyonlar, nörojik gelişimde gerileme, telenjektazi Yineleyen neisseria menenjit Sinopulmoner enfeksiyonlar, malabsorpsiyon, splenomegali, otoimmünite	X'e bağlı agammaglobülinemi Ataksi-telenjektazi C6, C7, veya C8 eksikliği Sık rastlanan değişken immün yetersizlik

Bazı mikroorganizmalar, immün sistemin gelişimdeki ve işlevlerindeki bozuklukların görüldüğü hücrelere göre hastalarda enfeksiyonlara oluşmasına yol açar(Tablo 4). Primer immün yetmezliklerin ortak yönü enfeksiyon sonrası gelişen ciddi komplikasyonlardır. Tanı konulmayan hastalarda immünolojik eksiklik giderilmediği için enfeksiyon ölümcül olabilir. Bazılarında ise enfeksiyonlara hafif seyreder ve tanı yetişkin döneme kadar gecikebilir.

Fabla 4. Etkenlere göre primer immün yetersizliklere tanısall yaklaşım(4)				
Etken	Neden olduğu hastalık	Etkilenen gen/ Kromozom	İşlevsel yoksunluk	Özel bilgi
BAKTERİ				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Invazif hastalık	IRAK-4/ MyD88	Toll benzeri resptör(TLR) uyarısından sonra inflamatuvar sitokin üretimi yetersizlik	Staphylococcus aureus gibi diğer piyojenik etkenlere de duyarlıdırlar
<i>Neisseria</i>	Invazif hastalık	Membran atak kompleksi(MAK) yapıtaşlarında (C5,C6,C7,C8A, C8B,C8G,C9) eksiklik	MAK'ın işevsel olarak yetersiz	
	Invazif hastalık Kötü prognoz	PFC	Properdin eksikliği	
<i>Mycobacteria</i>	MSMD	IL12B, IL12RB1, IKBKG	IL12/13 karşı IFN- γ yanıtı yetersiz	Salmonella typhi enfeksiyonuna da duyarlıdırlar
		IFNGR1, IFNGR2, STAT1	IFN- γ Tip 1 üretimi yetersiz	
<i>Mycobacterium Leprae</i>		PARK2	Bilinmiyor	Olası E3-ubiquitin ligaz

Lepra IRAK-4/				işevsizliği
	LTA		Bilinmiyor	
VİRÜSLER				
<i>Herpes simplex (tip1)</i>	Herpes simpleks ansefaliti	UNC93B1, TLR3 TRIF TRAF3 TBX1	IFN- γ Tip 1 üretimi yetersiz	STAT1 ve NEMO eksikliği aynı zamanda HSV enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturur
<i>Epstein-Barr virus</i>	XLP	SH2DIA XIAP/BIRC4	SAP eksikliği XIAP eksikliği	Fulminan enfeksiyöz mononukleoz, malign ve malign olmayan lenfoproliferatif rahatsızlıklar, disgammaglobülinemi, otoimmünite
<i>Human papilloma virus</i>	Epidermodis plazya Verrukiformis WHIM	EVER1/TMC6 EVER2/TMC8 CXCR4	EVER1 eksikliği EVER2 eksikliği CXCR4	nötrophil hareketlerinde bozukluk, T-hücrede lenfopeni, Yineleyen bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları kronik kutanöz/genital papilloma virus hastalıkları
PARAZİT				
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malarya, ateş atakları, Ağır malarya	10p15 GNAS IFNR1	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Dizilim araştırmaları SNP ilişkin araştırmalar SNP ilişkin araştırmalar
<i>Schistosoma mansoni</i>	Enfeksiyonun yoğunluğu Hepatik fibroz	5q311-q33 6q22-q23,IFNR1	Bilinmiyor Bilinmiyor	
<i>Leishmania donovani</i>	Viseral leishmaniazis (kala-azar)	22q12,2q35 (NRAMP1)	Bilinmiyor	
MANTAR				
<i>Candida</i>	APECED, Kronik Kandidiazis	AIRE	Bilinmiyor	APS-1 Kronik kandidiazis, hipotiroidi, Addison hastalığı

IRAK-4: IL-1 Reseptör ilişkili Kinaz-4

MyD88: Myeloid farklılaşma etmeni 88

NRAMP1: Doğal direnç ilişkili makrofaj proteini

CXCR4: Kemokin reseptörü 4

MSMD: Mikobakteri hastalıklarına Mendelyen duyarlık

XLP: X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık

WHIM: Siğil, hipogammaglobülinemi, enfeksiyon, myelokateksiz

APECED: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi

APS-1: Otoimmün poliendokrinopati sendromu-Tip1

AIRE: Otoimmün Düzenleyici gen

XIAP: X'e bağlı apoptozu baskılayan protein

TLR3: Toll benzeri reseptör 3

Tanı

Öykü, aile öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikler ile ayırıcı tanı yapıldıktan sonra tanı konulur (9,10,11).

Primer immün yetersizlik (PID) hastalıklarının en sık nedeni humoral immün yetersizlik olup diğerleri daha az oranda belirlenmektedir. O halde tanıda öncelikli olarak humoral immün sisteme yönelik incelemeler yapılmalıdır.

- % 65 B hücre (antikor) yetersizliği
- % 15 Kombine immün yetersizlik
- % 5 T Hücre (hücre) eksiklikleri
- % 10 Fagosit fonksiyon bozukluğu
- % 5 Kompleman eksikliği

Laboratuvar İncelemeler

Yapılan laboratuvar incelemelerde düşük veya yüksek bulunan veriler en az iki kez yinelenmelidir.

Genel İncelemeler; Tam kan sayımı (granülosit, lenfosit, trombosit, hemoglobin)

Tam kan sayımı ve hücrelerin morfolojileri primer immün yetersizlik tanısında önemli ipuçları verir. Enfeksiyon belirtisi olmadan sürekli lökositoz ve nötrofili adezyon molekül eksikliğini, lökopeni ve lenfopeni (salt lenfosit sayısı yenidoğan-1 yaş arasında 3000, 1 yaş üstünde 1500 den düşük), normal lenfosit sayısı T hücre yetersizliğini uzaklaştırır ama kombine immün yetersizliğini, trombositopeni yanı sıra ekzeması olan çocukta Wiscott-Aldrich sendromu, parçalanmış eritrositler G-6-PD eksikliğini, nötropeni (nötrofil sayısı 1500 den düşük), nötrofil morfolojisi incelenirken nötrofil granüllerindeki birikimler (howell jolly cisimleri gibi) Chediak-Higashi veya aspleniye düşündürür.

Sedimentasyon: normal bulunduğu kronik bakteriyel ve mantar enfeksiyonları dışlanamaz
Tam idrar tetkiki

Mikrobiyoloji; Kültür

Nazofarenks grafisi (Adenoid ?)

Akciğer grafisi (timüs gölgesi ?)

B hücre yetersizlikleri;

Serum immünoglobülin düzeyleri (IgG, IgA, IgM, IgE)

İzohemagglütininin titreleri: IgM antikorlarının göstergesidir, A ve B kan grubuna karşı

gelişen antikorlar genellikle hayatın ilk 2 yılında bulunmaz, AB kan grubunda bulunmaz.

Özgül IgG antikorların varlığı

Bilinen geçirilmiş bir hastalık (*Varicella zoster*) veya bilinen aşılama (tetanoz, difteri, Hib, meningokok, polio, rubella)

İlk kez aşılama incelenebilir (pömokok aşılması sonrası)

T hücre yetersizliklerinde

Lökopeni ve lenfopeni (salt lenfosit sayısı yenidoğan-1 yaş arasında 3000, 1 yaş üstünde

1500 den düşük)

Geç aşırı deri duyarlılık testleri (*Candida albicans* intradermal deri testi).

Lenfosit alt grupları: akan hücre ölçerinde (flow sitometri ile)

Total B, T lenfosit, TH,

TS, CD45RA, CD45RO, NK hücreleri, HLA oranları

Total T hücresi (CD3+)

T hücre alt grupları (CD4+, CD8+)

B hücresi (CD19+, CD20+)

NK hücresi (CD16+CD56+)

HLA-DR (insan lökosit antijeni-DR: HLA-DR) MHC sınıf II yetersizliği tanısı için (major histokompatibilite kompleksi: MHC)

Fagosit sayısı ve işlevleri

Total Nötrofil sayımı

NBT, Kemotaksi, Oksidatif patlama (Dihidrorodamin testi)

Adezyon Molekülleri (CD11, CD18)

Kompleman Sistemi; CH 50 Total hemolitik kompleman düzeyi

(Klasik ve Alternan yol)

Ayırıcı tanı için: Ter testi (kistik fibroz tanısı)

α -1 antitripsin düzeyi

Tanıda rutin laboratuvar incelemeleri yetersiz kalır ise daha ileri moleküler ve genetik incelemeler gerekebilir.

Ayırıcı tanı

Sık hastalanan çocuğun ayırıcı tanısında anatomik ve fiziksel bozukluklar göz önüne alınmalıdır;

Anatomik bozukluklar; Trakeaözefageal fistül, vasküler ring, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp hastalığı, gastroözafagial reflü, hiatal herni, üriner sistem obstrüksiyonları, aspleni

Akciğer hastalıkları: Kistik fibroz, primer siliyer diskinezi, α -1 antitripsin eksikliği, bronşektazi, yabancı cisim aspirasyonu, yineleyen aspirasyon (nöromüsküler hastalıklar)

Allerjik Hastalıklar: Reaktif hava yolu hastalıkları (Astım), atopik dermatit,

Santral sinir sistemi hastalıkları: Ailevi dizotonomi

Metabolik hastalıklar: Diabetes mellitus, galaktozemi

Kromozom anomalileri: Kromozom 18q2 sendromu, Monosomi 22, Trisomi 8, Trisomi 21

Enfeksiyon hastalıkları HIV, doğumsal enfeksiyonlar(konjenital rubella, CMV ve

Toxoplasma gondii), Epstein–Barr virüs enfeksiyonu

Maligniteler: Kronik lenfositik lösemi, timoma ile olan immün yetersizlik, non-Hodgkin lenfoma,

B hücre maligniteleri

Sistemik hastalıklar: İmmünglobülinlerin kaybına bağlı immün yetersizlikler (protein kaybettiren enteropati, intestinal lenfanjektazi, nefroz, ağır yanıklar, ağır ishal), immünglobülinlerin aşırı tüketimine bağlı immün yetersizlikler

İlaçların tetiklediği durumlar: Antimalariyal ilaçlar, kaptopril, karbamazepin, glukokortikoid, fenklofenak, altın tuzları, penisillamin, fenitoin, sulfasalazin.

Sık hastalanan çocukların incelemeleri sonucunda %50'si sağlıklı , %30'u allerjik, bulunmakta, %10'u non immünolojik ciddi hastalık ve %10'u primer veya sekonder immün yetersizlik tanısı almaktadır.

Yineleyen enfeksiyonlar, olağan dışı enfeksiyonlar geçiren veya enfeksiyon sonrası ciddi komplikasyonlar gelişen hastalar primer immün yetersizlik açısından incelenmelidir. Splenomegali, granulomatoz lezyon, otoimmünite veya ürtikerin eşlik etmediği anjionötik ödem gibi enfeksiyon dışı nedenlerde hekime getirilen çocuklarda da immün yetersizlikleri dışlamak için irdelenmelidir. Primer immün yetersizliklerin erken tanısı morbidite ve mortaliteyi azaltmakta, komplikasyonların gelişimini önlemekte ve sağ kalım süresini uzatmaktadır (11). Son senelerde geliştirilen tarama testleri ağır kombine immün yetersizlik olgularının doğumda tanı alarak erken evrede kemik iliği transplantasyonu olasılığı sağlamaktadır.

Kaynaklar

- 1- Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997;109 (suppl 1):1-28.
- 2- Paul ME, Shearer WT.: The child who has recurrent infection. *Immunol Aller Clin North Am*, 1999;19;2;423-33.
- 3- Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1211-24.
- 4- Buckley R. Evaluation of Suspected Immunodeficiency. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. eds. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:715-722.
- 5- Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immunodeficiency Disorders; General Consideration. In Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein J(eds) *Immunologic Disorders in infant and children*. 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania. 2004.p.652-684.
- 6- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33(1):1-7.
- 7- 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 Jan; 33(1):74-83.
- 8- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014 Apr 22;5:162.
- 9- 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. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Roifman CM, Seger R, Tang ML, Puck JM, Chapel H, Notarangelo LD, Casanova JL. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol*. 2013 Aug;33(6):1078-87
- 10- Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:581-91.
- 11- Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A, De La Morena MT, Etzioni A, Gambineri E, Haddad E, Kobrynski L, Le Deist F, Nonoyama S, Oliveira JB, Perez E, Picard C, Rezaei N, Sleasman J, Sullivan KE, Torgerson T. ICON: The Early Diagnosis of Congenital Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2014;34(4):398-424.



Türkiye Millî Pediatri Derneği
1958



Türk İmmünoloji
Derneği
1974

TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ

Cinnah Caddesi 35/6 Çankaya-Ankara

Tel: 0312 438 19 34 Faks: 0312 438 19 35

Web: www.millipediatri.org.tr

TÜRK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

Dođpa Ticaret AŞ Blok Yıldız Cad. No:55 Beşiktaş-İstanbul

Tel: 0 212 414 20 97 Faks: 0 121 532 41 71

Web: www.turkimmunoloji.org.tr