

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK
HASTANESİ ÇOCUK İMMÜNOLOJİ BİLİM DALINDA PRİMER
İMMÜN YETMEZLİK TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN TANI VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra KOÇALI

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK
HASTANESİ ÇOCUK İMMÜNOLOJİ BİLİM DALINDA PRİMER
İMMÜN YETMEZLİK TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN TANI VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra KOÇALI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN**

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasına katkılarından dolayı tez danışmanım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İmmünoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN'a, Prof. Dr. Deniz ÇAĞDAŞ AYVAZ'a ve Çocuk İmmünoloji Bilim Dalındaki çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

KOÇALI B., Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalında Primer İmmün Yetmezlik Tanısı ile İzlenen Hastaların Tanı ve Klinik Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020. Primer immün yetmezlikler (PİY) ağır hastalık yüküne yol açan, nadir olmayan hastalıklardır. PİY ilişkili mortalite ve morbiditenin azaltılmasında erken tanı esas olduğundan klinik özellikleri iyi bilinmelidir. Bu çalışmada bölümümüzde PİY tanısı ile takip edilmiş 2473 hastanın yaş, cinsiyet; eşlik eden otoimmün, alerjik, otoenflamatuar hastalık veya kanser tanısı, etiyolojiden sorumlu genetik defektler, ebeveynleri arasında akrabalık sıklığı, immünoglobulin replasman tedavisi alma ve hematopoetik kök hücre nakli yapılma durumu ile ilgili veriler incelenmiştir. Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler (İY) 1393 hasta (%56,3) ile en çok hastaya sahip PİY sınıfı olarak bulundu. Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi 678 hasta (%27,4) ile en sık görülen PİY olarak saptandı. Sendromik özellikleri olan kombine İY grubunda ataksi-telanjiektazi 196 hasta ile en büyük paya sahipti. Ağır kombine İY'e yol açan genetik defektler içinde RAG eksiklikleri ve ADA eksikliği en sık saptandı. Kombine İY'de DOCK8 eksikliği ve MHC sınıf 2 eksikliği en sık görülen hastalıklardı. Kronik granülomatöz hastalık, konjenital fagositer sistem defektleri içinde en büyük paya sahip olup bu grupta saptanan genetik defektlerin çoğu otozomal resesif kalıtılmaktaydı. Griscelli sendromu, LRBA eksikliği, EBV ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlık en sık görülen immün disregülasyonla ilişkili PİY'ler olarak saptandı. Mikobakteriyel hastalıklara Mendelyan yatkınlık doğal immün sistem defektleri içinde en büyük grubu oluşturduğu bulundu. Herediter anjiyödem en sık görülen kompleman eksikliği olarak saptandı. Sonuç olarak; erken tanı için yenidoğan tarama programları yaygınlaştırılmalı, tıp ve uzmanlık eğitimleri sırasında PİY'lerin önemi vurgulanmalıdır. Akraba evliliğinin risklerine yönelik toplumumuzun eğitimi ve bilinçlendirilmesi önemlidir. PİY ulusal kayıt sistemi oluşturulması, bu konuda eğitim ve sağlık politikalarının belirlenmesi açısından gereklidir.

Anahtar kelimeler: primer immün yetmezlik, sınıflandırma, akraba evliliği

ABSTRACT

Koçali B., Evaluating the Diagnosis and Clinical Features of the Patients Who Followed Up with Primary Immunodeficiency Diagnosis in Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Pediatric Immunology Department, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2020. Primary immunodeficiencies (PID)

are common diseases that cause severe disease burden. Since early diagnosis is essential in reducing PID-related mortality and morbidity, clinical features of PIDs should be well known. We included 2473 patients who followed up with PID diagnosis in our clinic. We examined their age, gender; presence of concomitant autoimmune, allergic, autoinflammatory diseases or cancer, underlying genetic etiology, consanguinity, receiving IGRT, hematopoietic stem cell transplantation status. Predominantly antibody deficiencies were found to be the most common PID class with 1393 patients (56.3%). Transient hypogammaglobulinemia of infancy was found to be the most common PID with 678 patients (27,4%). Ataxia-Telangiectasia was the most common disease with 196 patients in the combined immunodeficiencies (CIDs) with syndromic features. RAG deficiencies and ADA deficiency were the most common genetic defects leading to severe CIDs. DOCK8 deficiency and MHC class 2 deficiency were the most common diseases in CIDs. Chronic granulomatous disease has the largest share in congenital phagocytic system defects, and most of the genetic defects detected in this group were inherited autosomal recessively. Griscelli syndrome, LRBA deficiency, susceptibility to EBV and lymphoproliferative conditions were the most common PIDs associated with immune dysregulation. Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases was found to be the largest group of innate immune system defects. Hereditary angioedema was the most common complement deficiency. In conclusion; for making early diagnosis of PIDs, newborn screening programs should be expanded and PIDs importance should be emphasized during medicine and pediatrics education. It is important to educate society about risks of consanguineous marriage. Establishing a national PID registration system is important in determining education and health policies.

Keywords: primary immunodeficiency, classification, consanguineous marriage

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
GRAFİKLER	IX
TABLolar	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İmmün Sistem	3
2.1.1. Doğal İmmün Sistem	3
2.1.2. Özgül İmmün Sistem	5
2.2. Primer İmmün Yetmezlikler	7
2.2.1. Enfeksiyonlar	8
2.2.2. Otoimmünite	10
2.2.3. Alerji	14
2.2.4. Kanser	15
2.2.5. Otoenflamasyon	18
2.3. Primer İmmün Yetmezlikler ve Akrabalık	19
2.4. PİY Sınıflandırması	20
2.4.1. Kombine İmmün Yetmezlikler	21
2.4.2. Sendromik Özellikleri Olan Kombine İmmün Yetmezlikler	31
2.4.3. Antikor Eksikliğinin Ön Planda Olduğu İmmün Yetmezlikler	45
2.4.4. İmmün Disregülasyon ile Seyreden İmmün Yetmezlikler	53
2.4.5. Konjenital Fagositer Sistem Defektleri	63
2.4.6. Doğal İmmün Sistem Bozuklukları	68
2.4.7. Otoenflamatuvar Hastalıklar	75
2.4.8. Kompleman Eksiklikleri	82
2.4.9. Kemik İliği Yetmezliğine Yol Açan İmmün Yetmezlikler	84

2.4.10. Doğuştan İmmün Yetmezliklerin Fenokopileri	87
2.5. PİY Tedavi Yöntemleri	89
2.5.1. İmmünoglobulin Replasman Tedavisi	89
2.5.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	90
3. HASTALAR VE YÖNTEM	92
4. BULGULAR	93
4.1. Antikor Eksikliğinin Ön Planda Olduğu İmmün Yetmezlikler	94
4.2. Sendromik Özellikleri Olan Kombine İmmün Yetmezlikler	98
4.3. Kombine İmmün Yetmezlikler	101
4.4. Fagositik Hücrelerin Sayı ve/veya İşlev Bozukluğu ile Giden İmmün Yetmezlikler	105
4.5. İmmün Disregölasyonla Seyreden İmmün Yetmezlikler	106
4.6. Doğal İmmün Sistem Defektleri	110
4.7. Kompleman Eksikliği	111
4.8. Otoenflamatuar Hastalıklar	112
4.9. Kemik İliği Yetmezliğine Yol Açan İmmün Yetmezlikler	112
5. TARTIŞMA	113
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	140
7. KAYNAKLAR	141

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Adenozin deaminaz
AFP	Alfa feto-protein
AID	“Activation İnduced Cytidine Deaminase”
AIRE	“Autoimmune regulator”
AKİY	Ağır kombine immün yetmezlik
ALPS	“Autoimmune lymphoproliferative syndrome”
AML	Akut myeloid lösemi
ANA	Anti-nükleer antikor
APECED	“Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy”
APLAID	Otoenflamasyon PLCy2-ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon
AT	Ataksi-Telanjiektazi
BCG	Bacille Calmette-Guerin
BCR	“B cell receptor”
CARD 11	“Caspase associated recruitment domain11
CD	“Cluster of differantiation”
CD40L	CD40 ligandı
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit protein 4
DAMPs	“Damage-associated molecular patterns”
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DOCK8	“Dedicator of cytokinesis 8
EBV	“Epstein–Barr virus”
FCAS	“Familial cold autoinflammatory syndrome”
G-CSF	“Granulocyte-colony stimulating factor”
GIS	Gastrointestinal sistem
GOF	“Gain-of-Function”
HH	Hodgkin hastalığı
HİES	Hiper IgE Sendromları
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HLH	Hemofagositik lenfohistiyositoz

HOIL-1	İmmün yetmezlik, otoenflamasyon ve amilopektinozis
HPV	Human Papilloma Virüs
HSP	Henoch–Schönlein purpura
HSV	Herpes Simpleks Virüs
ICF	“The immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies”
ICOS	İndüklenebilir T hücre kostimülatörü
IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobulin
IGRT	İmmünoglobulin replasman tedavisi
IL	İnterlökin
IPEX	İmmüdisregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X geçiş
ISG15	İnterferon ile uyarılmış protein 15
ITP	İmmün trombositopenik purpura
IUIS	“International Union of Immunological Societies”
JAK	“Janus aktive kinaz”
JIA	Jüvenil idiyopatik artrit
LAD	Lökosit adezyon defekti
LOF	“Loss-of-Function”
LRBA	“Lipopolysaccharide- responsive and beige-like anchor protein”
MDS	Myelodisplastik sendrom
MHC	“Major Histocompatibility Antigen”
MS	Multiple Sklerozis
NADPH	“Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen”
NF-κB	“Nuclear factor-κB”
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
NK	“Natural Killer”
OD	Otozomal dominant
OHA	Otoimmün hemolitik anemi
OR	Otozomal resesif
PAMPs	“Pathogen-associated molecular patterns”
PGM3	Fosfoglukomutaz 3
PI3K	Fosfotidilinozitol 4,5 bisfosfat 3 kinaz subünit

PİY	Primer immün yetmezlik
RAG	Rekombinaz aktivatör gen
RNA	Ribonükleik asit
SAP	“Signaling lymphocyte activation molecule-associated protein”
SÇGH	Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
STAT	“Signal transducer and aktivator of transcription”
STK4	Serin Treonin Kinaz 4
TCR	“T cell receptor”
Th	“T helper” hücre
TLRs	“Toll-like receptor”
Treg	Regülatör T hücre
UNG	“Uracil (DNA) Glycosylase”
VZV	Varisella Zoster Virüs
WAS	Wiskott-Aldrich sendromu
XGA	X geçişli agamaglobulinemi
XIAP	“X-linked inhibitor of apoptosis”
YDİY	Yaygın değişken immün yetmezlik

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
4.1. Primer immün yetmezliklerin IUIS sınıflamasına göre dağılımı	93

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Ağır kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	23
2.2. Kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	25
2.3. Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	35
2.4. Antikor eksikliği ön planda olan immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	49
2.5. İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	56
2.6. Konjenital fagositer sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	64
2.7. Doğal immün sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	70
2.8. Otoenflamatuar hastalıklara yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	76
2.9. Kompleman eksikliklerine yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	83
2.10. Kemik iliği yetmezliği ile seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	85
2.11. Doğuştan immün yetmezliklerin fenokopilerine neden olan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri	87
4.1. Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı	94
4.2. YDIY tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar	95
4.3. Selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar	95
4.4. Selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda saptanan alerjik hastalıklar	96
4.5. Parsiyel IgA eksikliği tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar	96
4.6. Parsiyel IgA eksikliği tanılı hastalarda saptanan alerjik hastalıklar	97
4.7. SÇGH tanılı hastalarda saptanan alerjik hastalıklar	97
4.8. Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı	98
4.9. Ataksi-telanjiektazi tanılı hastalarda saptanan kanserler	99
4.10. AKİY tanılı hastalarda saptanan genetik defektler	101
4.11. KIY tanılı hastalarda saptanan genetik defektler	102

Tablo	Sayfa
4.12. KİY tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar	104
4.13. KİY tanılı hastalarda saptanan kanserler	104
4.14. Fagositer sistem defekti sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı	105
4.15. Konjenital nötropeni tanılı hastalarda saptanan genetik defektler	106
4.16. İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı	106
4.17. EBV ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlık tanısı ile izlenen hastalarda saptanan genetik defektler	108
4.18. LRBA eksikliği tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar	108
4.19. LRBA eksikliği tanılı hastalarda saptanan kanserler	109
4.20. Diğer Treg defektleri grubundaki hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar	109
4.21. APECED tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar	110
4.22. Doğal immün sistem defektleri sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı	110
4.23. Kompleman eksikliği sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı	111
4.24. Otoenflamatuar hastalıklar sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı	112

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün yetmezlik (PİY)ler, immün sisteme ait bir veya daha fazla hücrel ve moleküler bileşenin niceliksel ve/veya niteliksel eksikliği sonucu ortaya çıkan klinik, immünolojik ve genetik açıdan heterojen bir grup hastalıktır.

Son yıllarda konu hakkında farkındalık artışı ve laboratuvar tekniklerindeki ilerlemeler sonucunda PİY tanısı ile izlenen hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle PİY'lerin artık nadir hastalıklar olmadığı düşünülmektedir. Literatürde ulusal PİY kayıtlarının incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde ise ulusal PİY kayıt sistemi henüz yoktur. Akraba evliliklerinin sık olması, etnik köken, demografik özellikler nedeni ile ülkemizde hem PİY prevalansının yüksek hem de alt grupların dağılımının diğer toplumlara göre daha farklı olacağı düşünülmektedir.

Son yıllarda PİY'ler ile ilişkili çok sayıda genetik bozukluk tanımlanması ile immün sistemin işleyişi ve PİY patogenezi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. PİY hastalıklarında sadece enfeksiyonlara yatkınlık olmadığı görülmüş, immün disregülasyon terimi önem kazanmıştır. İmmün disregülasyon, yanıt sürecindeki bozukluk sonucu kontrolsüz ve anormal immün yanıt oluşmasıdır.

PİY tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, lenfoproliferasyon, granülomatöz hastalık, atopi ve kanser gibi klinik tablolar ile oluşur. Genel klinik tablo altta yatan immün sistem defekti hakkında fikir verir. Otoimmün hastalıklar, otoimmün sitopeniden sistemik lupus eritematozus(SLE)a kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Astım, atopik dermatit ve besin alerjisi gibi atopik hastalıklar görülebilir. En sık lösemi ve lenfoma olmak üzere çeşitli kanserler eşlik edebilir.

PİY'ler yol açtığı klinik nedeni ile sağlığa zararlı etkileri yanında, ciddi ekonomik ve psikososyal sorunlara da neden olmaktadır. Geç tanı, ağır hastalık yüküne yol açar. PİY ilişkili mortalite ve morbiditenin azaltılmasında erken tanı, komplikasyonların önlenmesi ve uygun tedavi anahtar noktalardır.

PİY hastalıkları baskın olan işlev bozukluğuna göre 10 gruba ayrılarak incelenmektedir:

- 1)Kombine immün yetmezlikler
- 2)Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
- 3)Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler
- 4)İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler

- 5)Fagositik hücrelerin sayı ve/veya işlev bozukluğu ile giden immün yetmezlikler
- 6)Özgül olmayan (innate) immün sisteme ait eksiklikler
- 7)Otoenflamatuar hastalıklar
- 8)Kompleman eksiklikleri
- 9)Primer immün yetmezliklerin fenokopileri (somatik mutasyonlar ve otoantikörlerle seyreden)
- 10)Kemik iliği yetmezliği ile seyreden primer immün yetmezlikler

PİY hastalıkları nadir olmayan, ciddi morbidite ve mortalite problemlerine yol açan hastalıklardır. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi önemlidir. Bu kadar geniş klinik spektruma sahip olan hastalıkları tanımlayabilmek için genel klinik özelliklerinin iyi bilinmesi gerekir. Literatürde çeşitli PİY alt grupları ve genel klinik özelliklerini inceleyen geniş kapsamlı çalışmalar olmasına rağmen ülkemizde henüz böyle bir çalışma yoktur. Etnik köken, akraba evliliği gibi faktörlerin sonuçlara etki edeceği tahmin edildiğinden sonuçların literatürden farklı olabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, hastanemiz Çocuk İmmünoloji Bilim Dalında takip edilen PİY tanısı almış hastaların genel sınıflandırmaya göre dağılımları, genel klinik özellikleri, genetik defektleri saptanarak eğitimde ve araştırma alanlarında, sağlıkla ilgili politikalarda önceliklerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

İmmün sistem; vücudun tamamına yayılmış lenfoid organlar, özelleşmiş hücreler ve proteinlerin birlikte ve uyum içinde çalışması ile kurulmuş bir ağıdır. Esas olarak, konağın kendine ait olmayan antijenlere karşı cevap oluşturmasında görevlidir. Bu cevabın hız ve özgüllüğüne göre doğal immünite ve özgül immünite olarak ikiye ayrılır. Ancak iki sistem birbiri ile yakın ilişki ve etkileşim içindedir.

2.1.1. Doğal İmmün Sistem

Basit hayvanlarda bile gözlenebilen oldukça korunmuş özellikleri olan evrensel bir cevaptır. Mikroorganizmalara karşı çok özgül olmayan, bu nedenle normal dokulara da zarar verebilen ancak hızlı bir yanıt oluşturur. Hafıza özelliği olmadığından tekrarlayan karşılaşmalarda verilen yanıt aynıdır. Enfeksiyon sırasında özgül immün sistem cevabı oluşana kadar geçen sürede konağın zarar görmesini engelleyen sistemdir (1).

Gastrointestinal sistem (GIS), genitouriner ve respiratuar sistemlerdeki mukozal ve epitelyal bariyerler de yabancı antijenlerden korunmada görevli olan doğal immünite bileşenleridir. Makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, dendritik hücreler ve doğal öldürücü “natural killer” (NK) hücreler gibi hematopoetik kökenli hücrelerin yanı sıra bazı hümmoral elemanlar da doğal immünite kapsamındadır. Kompleman proteinleri, C-reaktif protein, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, defensin gibi antimikrobiyal peptitler bu hümmoral elemanlara örnek verilebilir (1).

Doğal ve özgül immün sistem, farklı kavramlar gibi bahsedilse de birçok noktada birbiri ile etkileşim içinde ve bağlantılı iki sistemdir. Örneğin, doğal immünitenin oluşturduğu enflamasyon yanıtı, T lenfosit antijen sunumu sırasında kostimülasyonu artırarak T lenfosit aktivasyonunu güçlendirir. Özgül immünitenin plazma hücreleri tarafından sentezlenen antikorların oluşturduğu opsonizasyon sayesinde NK hücrelerin antikor aracılı sitotoksik etkisi ortaya çıkar (1).

Doğal immün sistem, her ne kadar özgül yanıt oluşturmasa da mikroorganizmaları tanımak için çeşitli stratejileri vardır. İlk olarak patern tanıma reseptörleri, patojen ilişkili moleküler paternleri “pathogen-associated molecular

patterns” (PAMPs) tanıyarak yabancı antijeni ayırt eder. Bu paternler patojenin hayatta kalması ve virülansı ile ilişkili olduğu için konak cevabından kaçmak amacı ile değiştirilemeyen, oldukça korunmuş moleküllerdir. Endotoksin, peptidoglikan gibi bakteriyel membran bileşenleri, viral kökenli çift zincirli ribonükleik asit (RNA) gibi moleküller; “Toll-like receptor” (TLRs) gibi patern tanıma reseptörlerince tanınır. İkinci olarak hasar ilişkili moleküler paternler “damage-associated molecular patterns” (DAMPs) enfeksiyon ve enflamasyon esnasında oluşan doku hasarı ve hücre parçalanması ile açığa çıkan moleküller olup hasar ilişkili moleküler patern reseptörleri tarafından tanınır (2).

Doğal İmmün Sistemin Hücresel Bileşenleri

Kandaki monositler, dokuda makrofaj olarak bulunur. Konak vücudunda yaygın olarak birçok organın parankimi içinde bulunabilen hücrelerdir. Mikroorganizmayı hücre içine alma ve öldürme yeteneği vardır. Aynı zamanda immün yanıtın denetlenmesinden de sorumludur. Hem doğal hem de özgül immüniteye ait hücrelerin enfeksiyon bölgesine göçünü ve aktifleşmesini etkiler (3).

Nötrofiller, çeşitli kemokin ve adezyon moleküllerinin etkisi ile enfeksiyon bölgesine göç ederek mikroorganizmaları ayaksı çıkıntıları aracılığı ile içlerine alarak öldürürler. Hücre içine alınan mikroorganizmalar, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen “Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen” (NADPH) oksidaz aracılı oluşan oksijen radikalleri veya hücre içindeki toksik protein ve enzimler (myeloperoksidaz ve lizozim gibi) aracılığı ile öldürülürler (4).

Eozinofiller; özellikle parazitlere karşı savunmada etkili olup İmmünoglobulin(Ig)E ile kaplanmış antijeni hücre içi granüllerinde depoladıkları sitotoksik enzimlerle yok ederler (3).

Mast hücreleri ve bazofiller; enflamatuar olaylarda ve alerjik reaksiyonlarda rol alan hücrelerdir. Stoplazmalarındaki bazofilik granüllerinde depoladıkları enzimlerle etkili olurlar (3).

NK hücreler; “Majör Histocompatibility Antigen” (MHC) sınıf 1 molekülü taşımayan veya antikor ile kaplanmış hücreleri, reseptörleri aracılığı ile tanıyıp sitotoksik enzimleri ile yok eder (3).

Doğal İmmün Sistemin Hüморal Bileşenleri

Kompleman sistemi; plazmada çözünmüş halde veya membrana bağlı şekilde bulunan, düzenleyici veya efektör fonksiyona sahip yaklaşık 50 adet proteinden oluşur. Klasik yolak, alternatif yolak ve mannoz bağlayan lektin yolağı olmak üzere üç farklı şekilde aktifleşir. Mikroorganizmalara bağlanarak fagositoz için opsonize etmek, enflamasyonu güçlendirmek, kemotaktik olarak görev almak ve membran-atak kompleksi oluşturarak gram-negatif bakteriler başta olmak üzere mikroorganizma hücre parçalanması gibi görevleri mevcuttur (5).

C-reaktif protein, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, defensin gibi antimikrobiyal peptitler ve akut faz proteinleri de doğal immün sistemin hüморal bileşenlerindedir (1).

2.1.2. Özgül İmmün Sistem

Konağa ait olmayan antijenleri özgül reseptörleri aracılığı ile tanır. Doğal immün sisteme göre daha geç cevap oluşturur. Hafızası vardır, tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı ve güçlü yanıt oluşturur. T ve B lenfositler özgül immüitenin elemanlarıdır (3).

T ve B lenfosit öncülleri kemik iliğinde pluripotent hematopoetik kök hücreden gelişir. T lenfosit öncülleri timusa giderek gelişimlerini timusta tamamlarken B lenfosit öncülleri ise kemik iliğinde olgunlaşırlar (6).

T lenfosit gelişiminin erken evrelerinde T hücre reseptörü “T cell receptor” (TCR) oluşturulur. TCR, T lenfositlerin büyük çoğunluğunda α (alfa), β (beta); %10 ‘luk kısmında ise γ (gama) ve δ (delta) zincirlerinin birleşimi ile oluşur. Deoksiribonükleik asit (DNA) değişken “variable”(V), çeşitlilik “diversity” (D), birleşme “joining”(J) olarak bilinen bölgelerinin rastgele kesilip çeşitli enzimlerce (rekombinaz aktivatör gen (RAG) ürünü olan “RAG1” ve “RAG2” gibi) bir araya getirilmesi ile milyonlarca farklı antijeni tanıyabilecek çeşitlilikte reseptörler oluşturulur (6).

TCR sentezi sonrasında timusta pozitif ve negatif seleksiyon gerçekleşir. Pozitif seleksiyonda, MHC aracılı antijen sunumu yapan kortikal timik epitel hücreleri ile güçlü bağ kuran T hücre öncülleri çoğalmaya ve gelişime devam eder. Negatif seleksiyon ise timik medullada konağa ait antijenlere güçlü bağlanan T hücre

öncüllerinin apoptoza uğramasıdır. Olgunlaşmış ancak henüz özgül antijeni ile karşılaşmamış “naive” T lenfositler kan dolaşımına katılarak sekonder lenfoid organlara ulaşır (7).

B lenfosit gelişimi kemik iliğinde gerçekleşir. Pro-B olarak isimlendirilen B hücre öncülünde B hücre reseptörü “B cell receptor” (BCR) nün ağır zincir kısmı sentezlenir. TCR sentezine benzer şekilde VDJ rekombinasyonu ile gerçekleşir. Ardından pre-B hücre evresinde BCR’nin hafif zincir kısmı sentezlenir. İmmatür B hücre evresinde IgM oluşmuştur ancak IgD yoktur. Bu evrede konağa ait antijenlere cevap oluşturan B hücre öncülleri apoptoza gider. IgD sentezi tamamlanınca olgun ancak özgül antijeni ile karşılaşmamış “naive” B hücre adını alır (8).

T ve B hücrelerin bundan sonraki gelişimi antijen ilişkili olarak gerçekleşir. T hücreler sadece işlemde geçirilmiş ve MHC ile sunulmuş antijenleri tanıyabilir. “Cluster of differentiation”(CD)4+ T lenfositler MHC sınıf 2 taşıyan makrofaj, dendritik hücre ve B hücrelerin; CD8+ T lenfositler ise tüm çekirdekli hücrelerde bulunabilen MHC sınıf 1 aracılı antijen sunumu ile aktifleşirler. T lenfosit aktivasyonu için MHC-TCR etkileşimi yanı sıra T hücre ve antijen sunan hücrelerin üzerinde bulunan çeşitli kostimülasyon moleküllerinin de katılımı gerekmektedir (9). T lenfosit ve antijen sunucu hücre, enflamatuar bir çevrede bir araya gelirse kostimülasyon daha güçlü olacağı için T lenfosit aktivasyonu güçlenir. Antijen sunumu ile TCR’nin bağlı olduğu CD3 aracılığı ile hücre içi sinyal yolları uyarılarak çeşitli sitokinler salgılanır, bu sayede gerçekleşen T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu sonucunda efektör veya hafıza T hücreler oluşur. Efektör T hücrelerin çeşitli alt tipleri mevcuttur. CD8+ sitotoksik T lenfositler hedef hücreyi apoptoza götürür. CD4+ T helper (Th) hücreler salgıladıkları enflamatuar sitokinlerle özgül ve doğal immünite elemanlarının görevlerini düzenler. Th17 lokal dokunun enflamatuar cevabını güçlendirir. CD25+ regülatör T(Treg) hücreler ise otoimmünitenin önlenmesine önemli rol alırlar (9).

B lenfositler antijeni BCR aracılığı ile direkt olarak veya antijen sunucu hücre yardımı ile tanıyabilir. Hem antijen sunucu hücre hem de aktif T lenfosit tarafından uyarılan B lenfositler plazma hücresine dönüşür. Patojene spesifik antikor üretimine başlar. T lenfosit ile kurulan etkileşim sayesinde izotip değişimi sağlanır. Bu sayede IgG, IgE, IgA tipinde antikorlar üretilebilir. Antijene spesifik antikor üretimi yapacak

B lenfosit proliferasyonu sırasında gerçekleşen somatik hipermutasyon sayesinde antijene daha yüksek afinitede bağlanacak antikorlar üretilir (8).

Plazma hücreleri ağır zincirlerine göre sınıflandırılan 5 tip Ig sentezler: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. IgM ve IgG kompleman bağlayabilen ve enfeksiyonlara karşı korunmada en önemli Ig'lerdir. IgA, özellikle mukozal salgılarda bulunur, mukozal bariyer özelliğini güçlendirir. IgE ise alerjik reaksiyonlarda ve parazitlere karşı savunmada görevlidir. Antikorların çeşitli görevleri mevcuttur:

Toksinleri nötralize eder.

Mikroorganizmaların yüzeylere bağlanmasını engeller.

Kompleman yolağını aktive eder.

Fagositoz için opsonizasyon yapar.

NK hücrelerin antikor ilişkili sitotoksitesinde görev alır (8).

2.2. Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları, immün sisteme ait bir veya daha fazla bileşenin yokluğu, eksikliği ve/veya işlev görmesindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan klinik, immünolojik ve genetik açıdan heterojen bir grup hastalıktır.

Çoğunlukla kalıtılmış genetik defektler sonucu oluşurlar. Son yıllarda yeni nesil dizileme teknikleri sayesinde genetik olarak tanımlanmış PİY sayısı 430'a ulaşmıştır. Ayrıca somatik mutasyonlara bağlı ve otoantikorlar aracılı gelişen kazanılmış PİY formları da tanımlanmıştır. Örneğin anti-interferon- γ otoantikor, tüberküloz dışı mikobakterilerle yaygın enfeksiyon geçiren hastalarda gösterilmiştir (10).

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonraki dönemde, toplumlarda yaygın aşılama politikalarının gelişmesi, uygun antimikrobiyal tedaviye ulaşımın artması ve malnütrisyonu engellemeye yönelik programların geliştirilmesi ile enfeksiyon hastalıklarını kontrol altına almada büyük adımlar atılmıştır. Bu politikalara rağmen ağır ve tekrarlayan enfeksiyonların devam etmesi sonucunda PİY kavramı düşünülmeye başlanmıştır (11).

1952'de Dr. Bruton tarafından X geçişli agamaglobulinemi (XGA) hastalığının tanımlanması ve immünoglobulin replasman tedavisi (IGRT) uygulanması, tanımlanan ilk PİY hastalığı ve tedavisi olarak kabul edilmektedir. Bu tarihten itibaren modern tıbbın kimya, biyoloji ve genetik alanındaki gelişmeleriyle

paralel şekilde immün yetmezlikler ile ilgili bilgiler gün geçtikçe katlanarak artmaktadır (11).

PİY hastalıkları önceleri nadir hastalıklar olarak değerlendirilmekteydi. Ancak son yıllarda artan farkındalık ve teknolojik gelişmelerin de katkısıyla daha iyi tanısal araçların olması sayesinde sanıldığı kadar nadir olmadıkları anlaşılmıştır. Boyle ve ark. (12) tarafından 2007'de Amerika'da PİY tahmini prevalansı 1/1200 olarak rapor edilmiştir. Ülkemiz için böyle bir prevalans çalışması yapılmamıştır. Ancak akraba evliliklerinin sık olması nedeniyle çok daha yüksek oranlar olduğu tahmin edilebilir. Baştürk ve ark. (13) tarafından Türkiye'deki selektif IgA eksikliği prevalansı 1/188 olarak hesaplanmıştır.

Son yıllarda yeni nesil dizileme gibi teknolojik gelişmelerin kullanımının yaygınlaşmasıyla hastalıklara yol açan tanımlanmış genetik bozukluklar artmıştır. Bu sayede immün sistemin işleyişi ve PİY'lere yol açan mekanizmalar hakkında bilgi artmış, tanı ve tedavide büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. PİY hastalıklarında, hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin en aza indirilmesi için erken tanı ve tedavi şarttır. Ancak aynı hastalığa veya aynı genetik defekte sahip bireylerin farklı klinik özellikler göstermesi, birçok PİY'de patognomonik bulgu olmaması, laboratuvar testlerinin normal oluşunun hastalık olasılığını dışlamaması gibi nedenlerle PİY hastalıklarına tanı koymak kolay değildir. Bu nedenle tanı için klinisyenin şüphe eşliğinin düşük olması çok önemlidir (14).

PİY hastalıkları her yaşta ve çok geniş yelpazede bulgularla karşımıza çıkabilir ancak esas olarak beş klinik tablo görülmektedir (14):

- 1-Enfeksiyon
- 2-Otoimmünite
- 3-Alerji
- 4-Kanser
- 5-Otoenflamasyon

2.2.1. Enfeksiyonlar

Sık enfeksiyon geçirme PİY'lerin en önemli klinik bulgularından biridir. PİY'leri gözden kaçırmamak için bazı uyarıcı semptomlar belirlenmiştir. Bunlardan bir tanesi Jeffrey Model 1 Vakfı 10 uyarıcı işarettir (15):

- 1- Bir yıl içinde dört veya daha fazla kulak enfeksiyonu geçirilmesi

- 2- Bir yıl içinde iki veya daha fazla ağır sinüs enfeksiyonu geçirilmesi
- 3-Bir yıl içinde iki ay veya daha uzun süre antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyonların düzelmemesi
- 4- Bir yıl içinde iki veya daha fazla pnömoni geçirilmesi
- 5- Büyüme geriliği, kilo alamama
- 6- Tekrarlayan cilt veya organ abseleri
- 7- Ağızda veya deride tekrarlayan/persistan mantar enfeksiyonları
- 8- Enfeksiyon tedavisi için damar içi antibiyotik ihtiyacı
- 9-Sepsis dahil olmak üzere iki veya daha fazla derin yerleşimli enfeksiyon geçirilmesi
- 10- Ailede primer immün yetmezlik öyküsü olması

Ancak yapılan çalışmalarda 10 uyarıcı işaretin duyarlılığı düşük bulunmuş, sağlık çalışanlarında PİY farkındalığını artırsa da tek başına tanı koymada yeterli olmadığı yorumu yapılmıştır (16).

Sık enfeksiyon geçirme şikayeti ile başvuran çocuklar kreşe gitme, pasif sigara içiciliği, üst ve alt solunum yollarının anatomik defektleri gibi enfeksiyona yatkınlık yaratan yaygın sebepler dışlandıktan sonra PİY açısından değerlendirilmelidir (17).

Enfeksiyonların başlangıç yaşı altta yatan immün sistem hasarına bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin; hayatın ilk 6 ayında görülen şiddetli ve tekrarlayan enfeksiyonlarda ağır kombine immün yetmezlik (AKİY), konjenital nötropeni, lökosit adezyon defekti (LAD) düşünülebilir. Ancak XGA'da maternal geçişli IgG koruyucu etkisinde azalmaya bağlı olarak 6. aydan sonra enfeksiyon sıklığında artış olur (17).

Enfeksiyon bölgesi PİY tanısında ipucu olabilir. Tekrarlayan stomatit veya gingivitis fagositler sistem defekti veya nötropeni ile ilişkili olabilir (17).

Viral, bakteriyel, fungal ajanlarla tekrarlayan enfeksiyon, uygun tedaviye hızlı yanıt alınmaması, tedavi için damar içi antibiyotik gereksinimi, uygun sürede tedavi sonrası tam iyileşme olmaması, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon geçirilmesi, çocukluk çağının yaygın enfeksiyöz ajanları ile normal seyirinden ağır giden enfeksiyonlar PİY açısından uyarıcı olmalıdır (18).

Etken olan mikroorganizmalar altta yatan immün sistem bozukluğu hakkında fikir verebilir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae tip b* gibi kapsüllü bakterilerle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ön planda B hücre işlev bozukluğu ile seyreden antikor yetmezliklerini düşündürür. *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens* gibi mikroorganizmalarla yumuşak doku enfeksiyonları veya tekrarlayan abse öyküsü kronik granülomatöz hastalık (KGH) için uyarıcıdır. *Neisseria* türleri ile invaziv enfeksiyonlar kompleman sisteminin terminal yolağı ile ilişkili hastalıklar düşündürür (17).

Kliniğe sık enfeksiyon geçirme şikayeti ile gelen her hastada olası PİY açısından kapsamlı enfeksiyon öyküsü alınmalıdır. Enfeksiyon bölgesi, sıklığı, süresi, şiddeti ve enfeksiyonun yol açtığı komplikasyonlar ayrıntılı olarak öğrenilmelidir. Ayrıca başlangıç yaşı, daha önce izole edilmiş mikroorganizmalar, tedaviye verilen cevap da mutlaka değerlendirilmelidir (17).

2.2.2. Otoimmünite

İmmün disregülasyon immün cevap sürecinin hatalı ve uyumsuz olmasıdır. İmmün sistemin birçok farklı bileşeninden kaynaklanabilir. PİY hastalıklarında görülen disregüle immün süreç; otoimmüniteye, barsak ve/veya diğer dokularda (oto)enflamasyona, deride ve çeşitli organlarda granülom oluşumuna, lenfoproliferasyona (generalize lenfadenopati, splenomegali), lenfositik organ infiltrasyonlarına ve/veya hemofagositoza yol açabilir (19).

Otoimmün hastalıklar PİY'lere sıklıkla eşlik etmektedir. 2017 French National Primary Immunodeficiencies Registry (CEREDIH) çalışmasında PİY'lerde hayat boyu en az bir otoimmün veya otoenflamatuar semptom görülme ihtimali %26,2 olarak hesaplanmıştır. Otoimmün sitopeni sıklığının PİY tanılı bireylerde normal popülasyona göre 120 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (20).

PİY seyri sırasında herhangi bir evrede veya yaşta otoimmünite ortaya çıkabilir. Otoimmün sitopeni, endokrinopati, enteropati, artrit, hepatit, glomerülonefrit gibi çeşitli hastalıklar görülebilir. En sık sitopeni, endokrinopati ve enteropatiler PİY'lere eşlik eder (19).

Otoimmün hastalıklar, farklı zamanlarda olsa dahi çok sayıda organı tutuyor veya beklenenden erken yaşta görülüyorsa PİY'den şüphelenmek gerekir. İmmün

disregülasyon-Poliendokrinopati-Enteropati-X geçiş (IPEX) sendromunda neonatal dönemde bile Tip 1 diabetes mellitus (DM) görülebilir (21).

Etiyolojiden sorumlu genetik defektler tanımlandıkça, PİY'lerde otoimmüniteye yol açan mekanizmalar giderek daha çok anlaşılmaktadır. Çeşitli bozukluklar PİY hastalıklarında otoimmüniteye yatkınlık yaratır.

Santral T Hücre Toleransında Bozukluk

Timusta T hücre gelişimi sırasında otreaktif T hücreler delesyona uğrar (negatif seçim). Bu süreçte self-antijenler T hücrelere AIRE (“autoimmune regulator”) gen ürünü aracılığı ile sunulur. AIRE gen mutasyonları APECED (“Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy”)e yol açar. Gonad ve adrenal bezler gibi endokrin organların tutulabildiği çoklu organ tutulumlu otoimmün hastalıklar görülür. İnterlökin(IL)-17 ve IL-22 gibi sitokinlere karşı otoantikor gelişebilmektedir (22,23).

DiGeorge sendromunda (22q11.2 delesyonu) santral tolerans bozukluğu nedeni ile otoimmüniteye yatkınlık oluşmaktadır. Otoimmün hipotiroidi, romatoid artrit, vitiligo ve otoimmün sitopeniler görülebilmektedir (23).

B Hücre Fonksiyon ve Toleransında Bozukluk

B hücre gelişimi sırasında kemik iliğinde self-reaktif B hücreler reseptör düzenleme adı verilen süreçte apoptoz ile ortadan kaldırılır.

TNFSF13B geni izotip değişiminde, plazma hücresi gelişiminde ve antikor üretiminde önemli rol oynayan; eksikliğinde yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)'e yol açan bir protein kodlar. Bu hastalarda otreaktif B hücre aracılı otoimmün hastalıklar ve sitopeniler görülebilir (23).

Periferik Tolerans Bozukluğu

Self-antijenleri tanıyan olgun T ve B lenfositler periferik dolaşımda Treg hücreler tarafından çeşitli yollarla engellenir. Treg hücre yüzeylerinde CD3, CD4, CD25 bulduran Foxp3 adlı transkripsiyon proteini taşıyan hücrelerdir. IPEX sendromunda enteropati ve endokrin bezler gibi organ yıkımına yol açan erken başlangıçlı otoimmünite mevcuttur. Ayrıca CD25 eksikliği Treg fonksiyon bozukluğu nedeniyle otoimmüniteye yol açar (22,23).

VDJ Rekombinasyonunda Bozukluk

RAG1 ve RAG2, TCR ve BCR gelişiminde önemli olan VDJ rekombinasyonunda görevlidir. Amorfik mutasyonlarında T ve B hücrelerin ağır eksikliği ile seyreden AKİY tablosu oluşurken, hipomorfik mutasyonları Omenn sendromu, KİY ile sonuçlanabilir. Omenn sendromunda görülen hepatosplenomegali, lenfoproliferasyon ve “graft-versus-host” hastalığı benzeri kliniğin sebebi otoreaktif T hücrelerdeki oligoklonal artıştır (23).

T Hücre Sinyal Yolaklarında Bozukluk

T hücre aktivasyonu, TCR ile antijen sunan hücredeki MHC molekülü arasındaki etkileşimin beraberinde CD28 ve ICOS (indüklenebilir T hücre kostimülatörü) gibi kostimülatörlerin etkisi ile gerçekleşir. Bu aktivasyonu düzenleyen mekanizmalar da mevcuttur. Sitotoksik T lenfosit protein 4 (CTLA4) T hücre aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde artarak T hücre aktivasyonunu inhibe eden ve aktivasyon homeostazını sağlayan moleküllerden biridir. CTLA4, CD28’in bağlandığı CD80/86’yı bağlar ve transendositoz yoluyla yok ederek CD28 aracılı kostimülasyona engel olur. LRBA (“lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein”) ise stoplazmada bulunan CTLA4’e bağlanarak degradasyondan koruyan proteindir. LRBA ve CTLA4 eksikliğinde sınırlanamayan T hücre aktivasyonu nedeni ile efektör T hücrelerin organlara infiltrasyonu ve otoimmün sitopeniler görülebilir (22,23).

PIK3CD, TCR sinyal yolağında önemli bir protein olan fosfotidilinozitol 4,5 bisfosfat 3 kinaz subünit (PI3K) kodlayan gendir. Bu gendeki aktive edici mutasyonlar, gen ürünü olan proteindeki fonksiyon artışına bağlı olarak artmış T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu ile sonuçlanır. Otoimmün hastalıklara yatkınlık görülebilir (23).

“Janus aktive kinaz” (JAK)-“Signal transducer and aktivator of transcription” (STAT) sinyal yolağı çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin reseptörlerine bağlanması ile aktive olan ve sinyale uygun şekilde çekirdekte gen transkripsiyonunu düzenleyen bir yolaktır. Bu yolaktaki çeşitli bozukluklar PİY ve otoimmüniteye yol açmaktadır (23,24).

STAT1 kodlayan gende heterozigot fonksiyon kazanım mutasyonları rölatif olarak STAT3 yolağının azalması nedeniyle Th17 hücre gelişiminde bozukluğa yol açar. Bu hastalarda Tip1 interferon (IFN) yolağında aktivite artışı görülür. Kronik mukokutanöz kandidiyazis, S. Aureus ile tekrarlayan deri abseleri ve folikülitlerin yanı sıra hipotiroidi, otoimmün hepatit, Tip 1 DM, immün trombositopenik purpura (ITP), otoimmün hemolitik anemi (OHA) görülebilir (23).

STAT3 kodlayan gende heterozigot fonksiyon kazanım mutasyonları lenfoproliferasyon, erken başlangıçlı otoimmün hastalıklarla karakterizedir. Otoimmün sitopeni, akciğer, karaciğer, GIS tutulumu ve poliartirit görülebilir (23).

Tip 1 IFN Sinyal Yolaklarında Aktivite Artışı

STAT1 kodlayan gende heterozigot fonksiyon kazanım mutasyonunda olduğu gibi Tip 1 IFN sinyal yolağında artışa yol açan durumlarda otoimmüniteye yatkınlık görülür. SLE patogeneğinde Tip 1 IFN yolağı en önemli faktörlerden biridir (23).

İmmün Komplekslerin Temizlenmesi

İmmün komplekslerin temizlenmesi, kompleman proteinlerinin veya antikorların bağlanması sonucu karaciğer ve dalağa taşınarak yıkılmaları ile gerçekleşir.

Kompleman yolağının erken proteinlerindeki defektler (C1q,C1r,C1s,C2 ve C4,C3b) immün komplekslerin temizlenmesinde güçlük yaratır, kandaki bu hücre materyalin uzun süreli varlığı otoantikor oluşumunu tetikler. Ayrıca immün komplekslerin kendisi otoimmün cevapları tetikleyebilir. Kompleman yolağının erken proteinlerindeki bozukluklar SLE ile çok yakın ilişkilidir (22-24).

İnflamasyonun Sınırlanması

Enfeksiyon tehdidi ortadan kalktıktan sonra aktif immün sistem hücreleri, aşırı aktivite ve otoimmüniteden kaçınmak için sayıca azaltılır. Bu yoldaki en önemli mekanizmalardan biri aktivasyon ile indüklenen T hücre ölümüdür. Aktif B ve T lenfosit yüzeylerinde bulunan Fas, aktif T hücre yüzeyinde bulunan FasLigandı ile etkileştiğinde hücre içi kaspazları aktifleştirerek (kaspaz 8 ve 10) hücreyi apoptoza götürür (23).

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom “autoimmune lymphoproliferative syndrome” (ALPS); apoptoz defektinden kaynaklanır, CD4 ve CD8 taşımayan T hücreler başta olmak üzere lenfosit çoğalması ve poliklonal hipergamaglobulinemiye yol açar. Splenomegali, yaygın lenfadenopati yanı sıra sıklıkla otoimmün sitopeni, organ tutulumları ile lenfoma riski artar. Bu hastalarda Fas veya FasLigandını kodlayan genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır (23).

2.2.3. Alerji

Alerjik hastalıklar, PİY’ler ile birlikte görülebilmektedir. Çeşitli PİY hastalıklarına seyri sırasında besin alerjileri, astım, alerjik rinit, ekzama eşlik eder. PİY’lerde atopi görülme sıklığı ile ilgili olarak farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum maruz kalınan çevresel etkenler, atopi tanısında kullanılan algoritmalar ve çalışmalara dahil edilen hastalardaki PİY tanıları gibi faktörlerin farklı oluşu ile açıklanabilir. Özellikle Orta Doğu ülkelerinden bildirilen bazı çalışmalarda PİY hastalıklarında besin alerjisi prevalansı %20 kadar yüksek rapor edilmiştir (25).

PİY’lerde alerjik hastalıkların ortaya çıkması ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Bu görüşlerden bazıları santral toleransta bozulma, efektör ve regülatör T hücreler arasındaki dengenin bozulması, mikrobiyal kolonizasyon ve enfeksiyon paternlerindeki farklılıktır (25).

Omenn sendromunda oligoklonal çoğalmış düzensiz T hücreler, Th2 yolağını aktive ederek IL-4, IL-13 ve IL-5 üretimine yol açar. IgE yüksekliği, eozinofili, eritrodermi, ekfoliyatif dermatit görülür. Ancak T hücre repertuarındaki kısıtlılık nedeni ile spesifik antijen yanıtı zorlaştığından spesifik besin alerjileri görülmez (25).

Selektif IgA eksikliği, YDİY, Wiskott-Aldrich sendromu (WAS), Dedicator of cytokinesis (DOCK)8 eksikliği, Otozomal dominant (OD)-Hiper IgE sendromu atopiye yatkınlık görülen PİY hastalıklarından bazılarıdır (25).

DOCK8 eksikliği; tekrarlayan kutanöz viral enfeksiyonlara ve kansere yatkınlık ile seyreden, ciddi besin alerjilerinin eşlik ettiği bir KİY’dir. Birçok farklı besin ile alerji görülebilir. Anafilaksi gibi hayatı tehdit eden reaksiyonlar gerçekleşebilir. Astım ve havayolu hiperreaktivitesi sık eşlik eder. Genellikle astım ve alerjik rinit hafif, atopik dermatit değişken, besin alerjisi ise çok ağır seyirlidir. DOCK8 eksikliğinde Th2 yolağı aktive olmuştur, IL-4 ve IL-5 üretiminde artışa

bağlı IgE yüksekliği ve eozinofili eşlik eder. Th1 ve Th17 hücre aktivitesi azalmıştır (26).

WAS; aktin hücre iskeleti ile ilişkili WASP geninde mutasyon sonucu gelişen, ekzama, trombositopeni, tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden KİY'dir. T hücre ilişkili aktin polimerizasyonunda bozukluk nedeni ile T hücre aktivasyonunda azalma, Th2 yolağının aktivasyonunda artışa yol açar. IgE yüksekliği, besin alerjileri ve infantil ekzama görülebilir. Ancak WASP'ın mast hücre degranülasyonunda önemli olması nedeni ile alerji sık olmasına rağmen anafilaksi gibi güçlü bir reaksiyon görülmez (25).

Ekzama, enfeksiyondan sonra PİY hastalıklarının en sık deri bulgusudur. Özellikle hayatın ilk 2 ayı içinde şiddetli atopik dermatit PİY düşündürmelidir (27).

OD-Hiper IgE sendromu, "Nuclear factor- κ B" (NF- κ B) esansiyel modülatör eksikliği, Fosfoglukomutaz 3(PGM3) eksikliği, "caspase associated recruitment domain" (CARD)11 eksikliği atopi birlikte görülebilen PİY hastalıklarındandır. PGM3 glikozilasyonda görevli bir protein olup birçok hücre fonksiyonunda önemlidir. Eksikliğinde tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, gelişme geriliği, otoimmünite ve çeşitli atopik hastalıklar görülür. CARD11, NF- κ B sinyal yolağında görev alan önemli bir yapısal proteindir. Ağır atopik dermatit ve tekrarlayan deri enfeksiyonları ile seyreder. Astım ve besin alerjisi de eşlik edebilir. IgE yüksekliği olabilir (27).

OD-Hiper IgE sendromu, STAT3 fonksiyon kaybı mutasyonu sonucu oluşur. Atopik ekzama eşlik edebilir. Yüksek IgE düzeyine rağmen STAT3 mast hücre degranülasyonunda önemli faktörlerinden biri olduğu için ciddi atopik hastalık görülmez (27).

Mukozal immünitede defektleri, besin alerjenlerinin immün sisteme anormal ekspresyonuna yol açması nedeni ile önemlidir, selektif IgA eksikliği olan hastalarda alerjik rinit, astım ve besin alerjisi sıklığı artmıştır (28,29).

2.2.4. Kanser

Özellikle son yıllarda PİY hastalıklarında IGRT ve antibiyotik profilaksisi kullanımında artış sonucu hayatta kalım sürelerinin uzaması ile kanser gelişimi ön plana çıkmıştır. Kanser, PİY hastalıklarında enfeksiyondan sonra ikinci önemli mortalite sebebidir (30).

Kanser sıklığında artışın patogenezi ile ilgili çeşitli görüşler olsa da henüz bir fikir birliği yoktur. PİY ile normal popülasyon arasındaki kanser sıklığını karşılaştıran çalışmalarda, normal popülasyonda sık görülen meme, prostat, akciğer ve kolon kanseri gibi solid organ tümörlerinin PİY’de görülme riskinde artış olmadığı rapor edilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak PİY’de kanser gelişiminde immün sistemin premalign hücreleri temizlemesinde başarısız olma düşüncesi önemli görünmemektedir (31).

Kanser gelişiminde en önemli faktörlerden biri virüs tarafından enfekte edilmiş hücrelerin hatalı immün-gözetimidir. Bu çıkarımı destekleyen en önemli sonuçlardan biri PİY hastalıklarında en sık görülen kanser tipinin lenfoma (immün sistem ilişkili bir kanser) olmasıdır. Örnek olarak Epstein-Barr virus (EBV) epitel hücreleri ve T lenfositleri enfekte edebilse de özellikle B lenfositlere yerleşme eğilimindedir. B hücreli lenfomalar EBV ilişkili kanserler içinde en ön sıradadır. EBV, hem EBV spesifik antikor üreten hem de üretmeyen B lenfositlerin proliferasyonunu tetikleyen güçlü bir immün uyarıya yol açar. Sağlıklı konaklarda geliştirilen sitotoksik T lenfosit yanıtı ve diğer immün bileşenler, EBV ilişkili proliferasyonu durdurur. Ancak sitotoksik T hücre yanıtının yetersiz olduğu durumda B lenfosit proliferasyonu devam eder. Başta poliklonal olan bu proliferasyon giderek oligoklonal ve sonunda monoklonal B hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. Örneğin X geçişli lenfoproliferatif hastalıkta “signaling lymphocyte activation molecule-associated” protein (SAP) eksikliği sonucu sitotoksik T lenfosit cevabında bozulma nedeni ile EBV enfeksiyonu ağır seyreder. EBV ilişkili hemofagositik lenfositli lenfositli (HLH) ve lenfoma sık görülür (32).

Non Hodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin hastalığı (HH) PİY hastalıklarında en sık görülen iki kanser türüdür. PİY’e eşlik eden NHL, sıklıkla yüksek dereceli ve ektranodal sahaları tutma eğilimindedir (GIS, akciğer ve santral sinir sistemi gibi). Diffüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen NHL alt tipidir. Lenfomalarda EBV ilişkisi sık görülür, ancak tamamı EBV ilişkili değildir (32).

PİY’de HPV, “Human Herpes Virus” (HHV)-8 gibi onkogenik virüslerle ilişkili tümörler de sık görülür. Ancak her zaman PİY’de görülen kanserler onkogenik virüslerle ilişkili değildir. Bu durum da kanser gelişiminde onkogenik

veya tümör baskılayıcı genlerin genetik değişimleri, kronik antijen uyarımına maruziyet gibi başka mekanizmaların da olduğunu düşündürmektedir (30).

DNA tamir yollarındaki hatalar nedeni ile gelişen immün yetmezliklerde kanser gelişimine yatkınlık görülür. (30,32).

Ataksi-Telanjiektazi(AT)'de, ATM genindeki mutasyon sonucunda gen ürününün azalmış fonksiyonu mevcuttur. ATM, çift zincirli DNA kırığı sensörü gibi davranır, DNA hasarı saptandığında hücre döngüsü kontrol noktalarını aktive eder, apoptozu uyarır, DNA tamir kompleksinin ulaşması için heterokromatini açar. Bu hastalarda özellikle iyonize radyasyon gibi DNA hasarı oluşturacak etkenlere duyarlılık mevcuttur. AT'de lösemi ve lenfomalara yatkınlık yüksektir. Erken yaşta lenfoma olan çocuklarda ayırıcı tanıda AT düşünülmelidir. AT hastalarının kanser tedavisinde de çeşitli zorluklar mevcuttur. Radyoterapinin ölümcül zararları olabilir. AT heterozigot taşıyıcılarında meme kanseri riski artmıştır. Daha az da olsa iyonize radyasyon duyarlılığı da görülür (33).

Nijmegen breakage sendromunda defektif NBS geni AT ile aynı yolda yer alarak DNA tamirinde görevli protein eksprese eder. Bu hastalarda iyonize radyasyona hassasiyet ile erken yaşta lösemi ve lenfomaya yatkınlık görülür (34).

Bloom sendromu; BLM gen mutasyonu sonucunda homolog kromozom rekombinasyonunda ve somatik mutasyon oluşumunda artış nedeni ile lösemi, lenfoma, kolorektal ve deri kanserlerine yatkınlık görülür (35).

YDİY'de NHL ve mide kanseri artmıştır. Pernisyöz anemi, gastrik atrofi, aklorhidri, azalmış gastrik sekretuar IgA, kronik *H.pylori* enfeksiyonu gibi YDİY ile ilişkili faktörler mide kanseri sıklığını açıklayabilir. MALT lenfoma, ektranodal marjinal zon lenfoma kronik enflamasyon ve otoimmün uyarımlara bağlı gelişebilir (32,36).

Selektif IgA eksikliğinde mide kanseri ve epitelyal kanserlere yatkınlık vardır (32).

WAS'da sıklıkla lösemi ve lenfoma gelişir. EBV ilişkili B hücreli lenfomalar görülebilir. Tümör gelişimi ile ilişkili nedenlerden birinin de NK hücre fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca WASP geninin hücre bölünmesi ve genom stabilitesi ile ilgili olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (32).

CD40 Ligand defekti ile ilişkili Hiper IgM sendromunda karaciğer, pankreas, safra yolları ile ilişkili tümörlerde artış gözlenir. Tümör gelişiminden önce kronik kolanjiyopati ve/veya siroz gelişimi gözlenebilir (32).

Kıkırdak-saç hipoplazisinde NHL ve bazal hücreli karsinom sık görülür. Çok sayıda veya farklı lokalizasyonlarda kanserler görülebilir (32).

Konjenital nötrojeni hastalarında akut myeloid lösemi (AML) başta olmak üzere lösemiye yatkınlık mevcuttur. Altta yatan genetik defekte göre lösemi gelişme riski değişebilmektedir. Özellikle “glucose 6 phosphatase catalytic subunit 3” (G6PC3) genindeki mutasyonlarda AML sık görülür (32).

2.2.5. Otoenflamasyon

Otoenflamatuar hastalıklar adaptif immün sistem veya patojenler tarafından uyarım olmadan, spontan enflamasyon ataklarına yol açan aşırı doğal immün sistem yanıtı sonucu oluşur. Bu ataklara yol açabilecek enfeksiyöz veya otoimmün bir sebep yoktur. Disregüle doğal immün sistem cevabı inflamazom aktivasyonu ve sitokin fazlalığına yol açar. Tekrarlayan ateş ataklarına eşlik eden enflamatuar kutanöz, mukozal, serözal ve osteoartiküler bulgular vardır. Hepatosplenomegali, lenfadenopati, akut faz reaktan yüksekliği ve nötrofili görülebilir (33).

Doğal immün sistem PAMPs ve DAMPs aracılığı ile intraselüler inflamazomları aktive ederek enflamatuar kaskat oluşturur. NLRP3 bu yolakta görevli, inflamazom yapısına katılan bir proteindir. Disregüle doğal immün sistem NLRP3 ortak yol aktivasyonu ile aşırı proinflamatuar sitokin üretimine yol açar (37,38).

Giderek artan sayıda kanıt, PİY hastalıklarında otoenflamatuar problemlerin sık görüldüğünü göstermektedir. Adenozin deaminaz (ADA)2 eksikliği; vaskülit, ateş atakları, erken yaşta inme ve immün sistem disregülasyonunun görüldüğü bir hastalıktır. ADA2 enziminin endotel ve monosit hücre gelişiminde önemli rolü olabileceği, monositlerin anti-inflamatuar makrofajlara dönüşmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (37).

APLAID (Otoenflamasyon ve PLCy2-ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon)da, PLCy2 fonksiyon kazanımı mutasyonu ile seyreden soğuk ilişkili ürtiker görülür. FCAS (ailesel soğuk otoenflamatuar sendrom) prototipidir. B hücre

fonksiyonunda azalma ve mast hücre degranülasyonunda artma ile sonuçlanan düşük sıcaklık derecelerinde hücreye kalsiyum akışını değiştirir (37).

HOIL-1 eksikliği (immün yetmezlik, otoenflamasyon ve amilopektinozis), ISG15 (interferon ile uyarılmış protein 15) eksikliği otoenflamatuvar ve immün yetmezlik bileşeni olan hastalıklardandır (37).

KGH'da reaktif oksijen radikali üretimindeki hata nedeni ile makrofajlarda otofaji azalmış, IL-1 β salınımı artmıştır. Kronik enflamasyona ikincil kolite yol açabilir (37).

2.3. Primer İmmün Yetmezlikler ve Akrabalık

PİY hastalıkları kalıtsal genetik defektler sonucu oluşur. En sık otozomal resesif (OR) olmak üzere, OD veya X geçişli kalıtım da görülmektedir.

Akraba evlilikleri özellikle Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Güneydoğu Asya'da sık olup coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte bu toplumlardaki evliliklerin yaklaşık %20-50'sini oluşturduğu düşünülmektedir. Akraba evliliğinin OR geçişli hastalık oranını artırdığı bilinmektedir (39). Akraba evliliklerinin yoğun olduğu toplumlarda PİY hastalıklarının görülme riskinin arttığı, PİY dağılımının ve sonuçlarının diğer toplumlara göre farklılık gösterdiği raporlanmıştır. Ebeveynler arasında akrabalık öyküsünün sık olduğu toplumlarda KİY veya fagositer sistem hastalıkları gibi ağır PİY alt grupları daha sık iken Batı toplumlarında antikor eksiklikleri daha yaygındır. Akraba evlilikleri bazı genetik defektlerin de toplumda daha sık olmasına yol açmaktadır (40,41). Örneğin, Orta Doğu'da OR geçişli MHC sınıf 2, RAG1 ve RAG2 eksikliği KİY'lerin en sık sebebi iken diğer ülkelerde X geçişli olan IL-2 ortak γ zincir defekti daha sıktır. Rezai et al. (42) İran'da ülke genelinde akraba evliliği oranı %38,6 olmasına rağmen PİY tanılı hastalarda bu oran %65,6 olarak bildirmiştir. Akraba evliliği oranı KİY ve fagositer sistem hastalıklarında diğer PİY sınıflarına göre daha yüksek saptanmıştır (42).

Ülkemizde akraba evliliği, Batı toplumlarına göre daha sık, Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerine göre daha az orandadır. Ülkemizde PİY alt gruplarına göre akraba evliliği oranını araştıran geniş hasta popülasyonuna sahip bir çalışma literatürde bulunamamıştır.

Ebeveynler arasında akrabalık öyküsü daha ağır fenotip, daha kötü prognoz ve sonuç olarak daha yüksek morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (40). Bu nedenle

PİY şüphesi olan hastalarda; akraba evliliği, kardeşlerde hastalık veya ölüm, benzer hastalık olan akraba öyküsünü de içeren kapsamlı soygeçmiş sorgulaması yapmak önemlidir.

PİY tanısı konulduğunda tekrar hasta çocuk sahibi olma riski olan ailelere genetik danışma verilmesi çok önemlidir. Prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı önerilebilir ancak bunun için hastalığa yol açan genetik bozukluk kesin olarak biliniyor olmalıdır. Toplumlara akraba evliliklerinin riskleri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır (40).

2.4. PİY Sınıflandırması

Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği “International Union of Immunological Societies” (IUIS), İmmünitinin Kalıtsal Bozuklukları Komitesi, 1990’dan beri dünya genelindeki klinisyenlere yol gösterici olma amacı ile PİY hastalıklarını sınıflandırmaktadır. 2013 yılından beri klinisyenlerin işini kolaylaştırmak için fenotipik sınıflandırma yapılmaktadır (43). Genetik analiz yöntemlerinin yaygınlaşması ve hızlanması ile gün geçtikçe daha çok PİY’e sebep olan genetik bozukluk tespit edilmektedir. Aynı gende oluşan farklı mutasyonlar farklı fenotipe yol açabilmekte, farklı genlerdeki defektler benzer kliniğe sebep olabilmektedir. Bu nedenle hastalıkların fenotipik ve genotipik özellikleri birbirini tamamlayacak şekilde sınıflamaya katılmaktadır. İki yılda bir yeni tanımlanan genetik defektlerin eklenerek güncellendiği Ocak 2020’de yayımlanan son PİY sınıflandırması şu şekildedir (10):

- 1.Kombine immün yetmezlikler
- 2.Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
- 3.Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler
- 4.İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler
- 5.Fagositik hücrelerin sayı ve/veya işlev bozukluğu ile giden immün yetmezlikler
- 6.Doğal immün sisteme ait bozukluklar
- 7.Otoenflamatuar hastalıklar
- 8.Kompleman eksiklikleri
- 9.Doğuştan immün yetmezliklerin fenokopileri (somatik mutasyonlar ve otoantikorlarla seyreden)
- 10.Kemik iliği yetmezliğine yol açan immün yetmezlikler

PİY tanıli hastaların bahsedilen alt gruplara göre dağılımı toplumdaki topluma etnik köken, akraba evliliği sıklığı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Birçok ülkede ulusal PİY kayıtları toplanarak hastaların alt gruplara göre dağılımını inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Fas'ta ilk sırayı sendromik özellikleri olan KİY'ler almaktadır. Ardından antikor eksikliğinin ön planda olduğu PİY'ler (%22,7), KİY'ler (%20,6), fagositer sistem hastalıkları (%17,5) gelmektedir. Akraba evliliği sıklığı %43 olarak belirtilmiştir (44). İran'da antikor eksikliğinin ön planda olduğu PİY'ler (%38,4) en sık görülen gruptur. Sırayla fagositer sistem hastalıkları (%28,3), sendromik özellikleri olan KİY'ler (%17,7), KİY'ler (%11), kompleman eksiklikleri (%2,4), immün disregülasyon ile seyreden PİY'ler (%2,3) olarak raporlanmıştır (45). İsviçre'de ise antikor eksikliğinin ön planda olduğu PİY'ler (%62,4) ardından fagositer sistem hastalıkları (%8,9) gelmektedir. Sırayla sendromik özellikleri olan KİY'ler (%8,3), KİY'ler (%6,6), kompleman eksiklikleri (%4,6), immün disregülasyon ile seyreden PİY'ler (%2,3) olarak raporlanmıştır (46). Fransa'da ise en büyük paya antikor eksikliğinin ön planda olduğu PİY'ler sahiptir (47). Ülkemizde ise PİY'lerin alt gruplara göre dağılımını inceleyen ulusal bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır.

2.4.1. Kombine İmmün Yetmezlikler

Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler

T hücre gelişiminde ciddi bozukluk ve duraksama nedeni ile dolaşımda ve lenfoid organlarda T hücre yokluğu ile karakterize, hayatın ilk aylarında başlayan kliniğe yol açan monogenik hastalıklardır. Altta yatan genetik bozukluk B hücre gelişimini etkilemese bile Th uyarımı olmadığı için B hücre fonksiyonu da etkilenerek hem hümorale hem hücreli immün sistemin etkilendiği "kombine" immün yetmezlik tablosu ortaya çıkar. AKİY gelişiminde beş mekanizma rol oynamaktadır (48).

- 1- Hematopoetik öncül hücrelerin apoptozu (AK-2 mutasyonu, retiküler disgenezi)
- 2- Pürin metabolizması ürünleri nedeni ile lenfosit öncül hücrelerin erken apoptozu (ADA eksikliği)
- 3- Sitokin bağımlı sinyallerde bozukluk (γ c altünite eksikliği, JAK3 eksikliği, IL-7R α eksikliği)

- 4- Antijen spesifik B ve T hücre reseptör üretiminde bozukluk (RAG1, RAG2 ve Artemis eksikliği)
- 5- Pre-TCR ve TCR komplekslerinin eksikliği nedeni ile erken T hücre gelişiminde duraklama (CD45, CD3δ, CD3ε and CD3ζ)

AKİY'ler nadir hastalık olarak değerlendirilse de yenidoğan taraması başlatıldıktan sonra gerçek prevalansının tahmin edilenden daha yüksek olduğu görülmüştür (48).

Özgül immün sistemdeki ağır yetmezlik nedeni ile hastalar doğumu takip eden ilk aylarda fırsatçı olan veya olmayan viral, bakteriyel, fungal mikroorganizmalarla ağır, sistemik enfeksiyonlar geçirir. Durdurulamayan diyare, oral monilyazis, büyüme geriliği gibi semptomlar eşlik edebilir (49). Özellikle Omenn sendromunda santral ve periferik toleransta bozulma nedeniyle otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (49).

Hindistan'da Aluri et al. (50) tarafından AKİY tanılı 57 hasta içeren vaka serisinde hastaların %89'unun ilk 6 ay içinde şikayetlerinin başladığı saptanmıştır. En sık görülen klinik bulgular tekrarlayan pnömoni (%66), büyüme geriliği (%60), kronik diyare (%35), GIS enfeksiyonları (%21), ve oral kandidiyazis (%21) olarak raporlanmıştır. Toplamda mortalite oranı %92 olan seride HKHN yapılan 4 hastadan hayatta kalan olmamıştır (50).

İran'da 242 AKİY tanılı hastanın dahil edildiği vaka serisinde, 50 hastada (%80,6) altta yatan genetik defekt tespit edilmiş, en sık 16 hasta ile RAG1 ve RAG2 defekti (%32) saptanmıştır. Hastalarda en sık T(-)B(+)NK(-) (%34,3) fenotipi saptanmıştır. Ortalama 4 aylık izlem sürecinde mortalite oranı %78,9 olarak bulunmuştur (51).

AKİY, ilk bir yıl içinde tanı konup küratif tedavi yapılamazsa ölümcül seyreder. Erken tanı enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlar gelişmeden tedavi başlanması için hayati öneme sahiptir. Yenidoğan taraması bu nedenle çok önemlidir. AKİY; kalıtım şekline, T/B hücre fenotipine ve altta yatan genetik defekte göre sınıflandırılabilir (48).

Atipik AKİY'lerde, AKİY'e yol açan mutasyonların hipomorfik formları, az da olsa bir miktar protein sentezine ve fonksiyonuna izin verir. Amorfik mutasyonlara göre daha geç başlangıçlı, daha hafif seyirli AKİY tablosu oluşur.

Örneğin, hipomorfik RAG mutasyonu deri döküntüsü, lenfadenopati, hepatosplenomegali, eozinofili ve IgE yüksekliği ile karakterize Omenn sendromuna yol açabilir (48).

AKİY'e yol açan tanımlanmış genetik defektler, genel immünolojik ve klinik özellikleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Ağır kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

T(-)B(+) Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY)							
Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
γc eksikliği	IL2RG	XL	308380	Çok düşük	Normal - Yüksek	Düşük	Düşük NK
JAK3 eksikliği	JAK3	OR	600173	Çok düşük	Normal - Yüksek	Düşük	Düşük NK
IL7Rα eksikliği	IL7R	OR	146661	Çok düşük	Normal - Yüksek	Düşük	Normal NK
CD45 eksikliği	PTPRC	OR	151460	Çok düşük	Normal	Düşük	Normal γ/δ T hücreler
CD3δ eksikliği	CD3D	OR	186790	Çok düşük	Normal	Düşük	Normal NK, γ/δ T yok
CD3ε eksikliği	CD3E	OR	186830	Çok düşük	Normal	Düşük	Normal NK, γ/δ T yok
CD3ζ eksikliği	CD3Z	OR	186780	Çok düşük	Normal	Düşük	Normal NK, γ/δ T yok
Coronin-1A eksikliği	CORO1A	OR	605000	Çok düşük	Normal	Düşük	Tespit edilebilir timus
LAT eksikliği	LAT	OR	602354	Normal-düşük	Normal -Düşük	Yüksek	Tipik AKİY/KİY, KİY'de adenopati, splenomegali, tekrarlayan enfeksiyon, otoimmünite

Tablo 2.1. (devamı) Ağır kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.

(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

T(-)B(-) Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY)							
Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
RAG eksikliği	RAG1 RAG2	OR	179615 179616	Çok düşük	Çok düşük	Düşük	Normal NK, muhtemel aktif NK hücrelere ikincil artmış graft reddi riski
DCLRE1C (Artemis eksikliği)	DCLRE1C	OR	605988	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Normal NK, muhtemel aktif NK hücrelere ikincil artmış graft reddi riski, radyasyon hassasiyeti
DNA PKcs eksikliği	PRKD C	OR	615966	Çok düşük	Çok düşük	Çeşitli	Normal NK, radyasyon hassasiyeti, mikrosefali
Cernunnos/XLF eksikliği	NHEJ1	OR	611290	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Normal NK, radyasyon hassasiyeti, mikrosefali
DNA ligaz IV eksikliği	LIG4	OR	601837	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Normal NK, radyasyon hassasiyeti, mikrosefali
ADA eksikliği	ADA	OR	608958	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Düşük NK, kemik defektleri, kognitif defekt, pulmoner alveolar proteinozis olabilir
AK2 defekt	AK2	OR	103020	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Nötropeni ile birlikte retiküler disgenezi, sağırlık
Aktifleşmiş RAC2 defekt	RAC2	OD GOF	602049	Çok düşük	Çok düşük	Azalmış	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon, nötropeni

Kombine İmmün Yetmezlikler

Bazı genetik defektler, T hücrelerin hayatta kalması ve dolaşıma çıkmasına bir miktar izin verse de yetersiz T hücre fonksiyonuna yol açarak (B hücreleri uyaran Th fonksiyonu da dahil) KİY olarak sınıflandırılan hastalıkları oluşturur. Çeşitli mekanizmalarla KİY oluşabilir:

1-T hücre hayatta kalımında yetersizlik: Özellikle timustaki gelişim sırasında hayatta kalım sinyallerinde eksiklik olması

2-TCR sinyal yolak bozuklukları

3-Kalsiyum ve magnezyum iyon giriş çıkışı ile ilgili bozukluklar, bu iyonlar T hücre aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır.

4-Nükleer faktor- κ B yolak bozuklukları

5-T hücre proliferasyon bozuklukları

6-MHC sınıf 2 eksikliği, timusta T hücre gelişimi sırasında pozitif seleksiyon yapılamaz (48).

Klinikte tekrarlayan viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar, fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon, granülom oluşumu, otoimmün ve atopik hastalıklar görülebilir (48).

KİY'lere yol açan birçok genetik bozukluk tanımlanmıştır. Altta yatan genetik bozukluğa bağlı olarak farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Toplumlar arasında neden olan genetik defektlerin sıklığı farklı olabilmektedir. Amerika ve Kuveyt ulusal PİY kayıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada Amerika'da izlenen hastalarda ADA eksikliği ve γ c eksikliği daha sık iken, Kuveyt'teki hastalarda RAG1 ve 2, MHC sınıf 2 ve DOCK8 eksikliğinin daha sık olduğu raporlanmıştır. X geçişli genetik hastalıklardan olan γ c ve CD40L defekti sıklığı Amerika'da %28 iken Kuveyt'te hiç saptanmamıştır (52).

Kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.

(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Kombine İmmün Yetmezlik							
Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
CD40 ligand (CD154) eksikliği	CD40LG	XL	308230	Normal-düşük	sIgM+IgD + naïve B hücre var, IgG+, IgA+, IgE+ memory B hücre yok	IgM normal veya yüksek, diğer izotipler düşük	Ağır ve fırsatçı enfeksiyonlar, nötropeni, hepatit ve kolanjit. Criptosporidyum enfeksiyonları, kolanjiyokarsinom, otoimmün sitopeni periferel nöroektodermal tümörler

Tablo 2.2. (devamı) Kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
CD40 eksikliği	CD40	OR	606843	Normal			Nötropeni, fırsatçı enfeksiyonlar, gıç, safra yolu ve karaciğer hastalıklar, Criptosporidyum enfeksiyonları
ICOS eksikliği	ICOS	OR	604558	Normal	Normal	Düşük	Tekrarlayan enfeksiyonlar, otomimmünite, gastroenterit, granülomlar
ICOSL eksikliği	ICOSLG	OR	605717	Düşük	Düşük	Düşük	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, nötropeni
CD3 γ eksikliği	CD3G	OR	186740	Sayıcı normal ama TCR ekspresyonu azalmış	Normal	Normal	Çeşitli derecelerde immün yetmezlik ve otoimmünite
CD8 eksikliği	CD8A	OR	186910	CD8 yok, CD4 normal	Normal	Normal	Tekrarlayan enfeksiyonlar, belki asemptomatik
ZAP-70 eksikliği (ZAP70 LOF)	ZAP70	OR	269840	CD8 düşük, CD4 sayıda normal ama fonksiyon azalmış	Normal	Normal	İmmün disregülasyon, otoimmünite olabilir
ZAP-70 hipomorfik ve aktive edici mutasyon birleşimi	ZAP70	OR(LOF /GOF)	617006	Düşük CD8, Normal veya azalmış CD4	Normal veya azalmış	IgG normal veya düşük ama aşı yanıtı var	Ağır otoimmünite (büllöz pemfigoid, inflamatuvar kolit)
MHC sınıf I eksikliği	TAP1	OR	170260	Düşük CD8, normal CD4, lenfositler üzerinde MHC1 yok	Normal	Normal	Vaskülit, piyoderma gangrenozum
	TAP2	OR	170261				
	TAPBP	OR	601962				
	B2M	OR	109700				
MHC sınıf II eksikliği grup A, B, C, D	CIITA	OR	600005	Düşük CD4, MHC2 ekspresyonu azalmış	Normal	Normal/ düşük	Büyüme geriliği, solunum ve GIS enfeksiyonlar, Karaciğer ve safra yolu hastalıkları
	RFXANK	OR	603200				
	RFX5	OR	601863				
	RFXAP	OR	601861				
IKAROS eksikliği	IKZF1	OD DN	603023	Hafıza T hücre yok	Hafıza B hücre yok	Düşük	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar

Tablo 2.2. (devamı) Kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
DOCK8 eksikliği	DOCK8	OR	243700	T hücre azalmış, naïve CD8 T _h c, MAIT ve NKT azalmış, $\gamma\delta$ T hücre artmış; proliferasyon azalmış; Treg sayısı ve fonksiyonunda azalma	Toplam B hücre artmış, Hafıza B hücre ve B hücre periferik toleransı azalmış	IgM düşük, IgG ve IgA düşük /normal, IgE yüksek	NK hücre sayısı ve fonksiyonunda azalma, eozinofili, tekrarlayan enfeksiyonlar, kütanöz viral mantar ve stafilokokal enfeksiyonlar, ağır atopi ve alerjik hastalıklar, kanser yatkınlığı
DOCK2 eksikliği	DOCK2	OR	603122	Düşük	Normal	IgG düşük /normal antikor yanıtı düşük	Erken invazif herpes viral, bakteriyel enfeksiyonlar. NK hücre sayıca normal ama fonksiyon azalmış. İnterferon yanıtı azalmış
Polimeraz ve eksikliği	POLD1 POLD2	OR	174761 600815	CD4 T azalmış	B hücre az ama olgunlaşma normal	IgG düşük	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonu siğil ve molluskum, kısa boy zihinsel yetersizlik
RHOH eksikliği	RHOH	OR	602037	Normal, CD3 proliferasyon yanıtı düşük, düşük naïve T hücre	Normal	Normal	HPV enfeksiyonu, akciğer granülomu, molluskum contagiosum, lenfoma
STK4 eksikliği	STK4	OR	614868	Azalmış CD4, azalmış naïve T hücre artmış TEM ve TEMRA, azalmış proliferasyon	Azalmış hafıza B hücre	Azalmış IgM, artmış IgA, IgG ve IgE antikor yanıtı azalmış	Aralıklı nötropeni, bakteriyel, viral (HPV, EBV, molluskum), candidal enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeniler, lenfoma, konjenital kalp hastalığı
TCR α eksikliği	TRAC	OR	615387	TCR $\alpha\beta$ çoğunlukla yok; çoğu T cells $\gamma\delta$; Proliferasyon zayıf	Normal	Normal	Tekrarlayan viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar, immün disregülasyon ve otoimmünite, diyare

Tablo 2.2. (devamı) Kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
LCK eksikliği	LCK	OR	615758	CD4+ düşük, Treg düşük, kısıtlı T hücre repertuarı, zayıf TCR sinyali	Normal	Normal IgG ve IgA, yüksek IgM	Tekrarlayan enfeksiyonlar immün disregülasyon ve otoimmünite
ITK eksikliği	ITK	OR	186973	İlerleyici CD4 T hücre azalması, azalmış T hücre aktivasyonu	Normal	Normal/düşük	EBV ilişkili B hücre lenfoproliferasyonu, lenfoma immün disregülasyon
MALT1 eksikliği	MALT1	OR	615468	Sayıcı normal ama proliferasyon azalmış	Normal	Sayıcı normal ama antikor yanıtı azalmış	Bakteriyal mantar ve viral enfeksiyonlar
CARD11 eksikliği	CARD11	OR LOF	615206	Sayıcı normal ancak proliferasyon azalmış	Normal, transizyonel B hücre baskın halde	Azalmış/düşük	Pneumocystis jirovecii pnömonisi, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar
BCL10 eksikliği	BCL10	OR	616098	Sayıcı normal Memory T ve Treg azalma, anti CD3 ve antijen proliferasyon unda azalma	Sayıcı normal, azalmış memory ve switched memory B hücre	Düşük	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyon, candidiyazis, gastroenterit
IL-21 eksikliği	IL-21	OR	615767	Sayıcı normal Fonksiyon normal/düşük	Düşük, azalmış memory ve switched memory B hücre	Hipogamaglobulinemi, zayıf spesifik antikor yanıtları, artmış IgE	Ağır erken başlangıçlı kolit, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
IL-21R eksikliği	IL-21R	OR	615207	Sayıcı normal düşük sitokin yapımı azalmış proliferasyon	normal, azalmış memory ve switched memory B hücre		P. Jirovecii ve Criptosporidyum enfeksiyonu, karaciğer hastalığı
OX40 eksikliği	TNFRSF4	OR	615593	Sayıcı normal düşük antijen spesifik memory CD4 T hücre	Sayıcı normal düşük memory B hücre	Normal	HHV-8 e yetersiz cevap, Kaposi sarkomu

Tablo 2.2. (devamı) Kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
IKBKB eksikliği	IKBKB	OR	615592	Sayıcı normal, Treg ve γ/δ T hücre yok, TCR aktivasyonu bozuk	Sayıcı normal fonksiyon azalmış	Düşük	Tekrarlayan bakteriyal, viral ve mantar enfeksiyonlar fırsatçı enfeksiyonlar
NIK eksikliği	MAP 3 K 14	OR	604655	Sayıcı normal, proliferasyon azalmış	Düşük, düşük switched memory b hücre	Düşük	NK hücre sayısı ve fonksiyonu azalmış, tekrarlayan bakteriyal viral ve Criptosporidyum enfeksiyonları
RelB eksikliği	RELB	OR	604758	Sayıcı normal, antijene yanıt yok mitojene proliferasyon yanıtı azalmış	Düşük	Sayıcı normal ama antikor yanıtı azalmış	Tekrarlayan enfeksiyonlar
RelA haployet mezlilik	RELA	OD	618287	Normal /artmış	Normal	Normal	Kronik mukokutanöz ülserler, bozuk NFkB aktivasyonu, enflamatuvar sitokin yapımında azalma
Moesin eksikliği	MSN	XL	300988	Sayıcı normal, migrasyon proliferasyon bozuk	Düşük	Düşük	Bakteri ve varisella ile tekrarlayan enfeksiyonlar, nötropeni
TFRC eksikliği	TFRC	OR	616740	Sayıcı normal proliferasyon bozuk	Sayıcı normal, memory B hücre azalmış	Düşük	Tekrarlayan enfeksiyonlar, nötropeni, trombositopeni
c-Rel eksikliği	REL	OR	164910	Sayıcı normal proliferasyon bozuk, azalmış memory CD4	Düşük, naïve B hücre hakimiyeti proliferasyon zayıf	Düşük antikor yanıtı azalmış	Bakteri mikobakteri salmonella ve fırsatçı organizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar
FCHO1 eksikliği	FCHO1	OR	613437	Düşük, azalmış proliferasyon	Normal	Normal	Tekrarlayan enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon, aktifleşme ile indüklenen T hücre ölümünde azalma

Tedavi sırasında hastaların izole odada, konuda uzman kişilerden oluşan bir ekip tarafından izlenmesi gerekir. Hastalara gerekirse parenteral nütrisyon desteği,

eşlik eden enfeksiyonların uygun tedavisi, P. jirovecii profilaksisi için kotrimaksazol, IGRT verilebilir. Kan ürünü verilirken Sitomegalovirüs (CMV)-negatif olmasına dikkat edilmelidir. Enzim replasman tedavisi, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), gen terapisi gibi yöntemler mevcuttur. ADA eksikliğinde enzim replasman tedavisi ömür boyu kullanılması gereken, etkinliği tartışmalı bir yöntemdir. HKHN, fonksiyonel bir immün sistem oluşmasını sağladığı için güncel olarak en etkin tedavi yöntemidir. Gen terapisi, etkili tedavi seçeneklerinden biri haline gelmekte olup gelecekte daha sık kullanılması beklenmektedir (48).

DOCK8 eksikliği

DOCK8; lenfositlerde eksprese edilen, aktin iskeletini düzenleyen, STAT3 aktivasyonu, TLR sinyal yolak düzenlemesi gibi hem özgül hem doğal immün sistemi etkileyen bir proteindir. Bu proteini kodlayan gende fonksiyon kaybı oluşturan mutasyon sonucu KİY tablosu ortaya çıkar. Hastalarda Herpes Simpleks Virüs (HSV), Varisella Zoster Virüs (VZV), Human Papilloma Virus (HPV), molluskum kontagiyozum ile cilt tutulumunun ön planda olduğu, tekrarlayan, tedaviye dirençli viral enfeksiyonlar oluşur. Hafif mukokutanöz kandidiyazis, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar görülebilir (26).

Kansere yatkınlık vardır. Hastalarda yaklaşık %8 kanser geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Viral enfeksiyonlara ikincil kanserler görülebilir. EBV ilişkili lenfoma veya lenfoproliferatif hastalıklar eşlik edebilir (53).

Ekzama ve yüksek IgE seviyesi bulunabilir. Astım ve besin alerjisi görülür. Besin alerjisi anafilaksi kadar ciddi tablo ile gelebilir. Keleş ve ark. (53) 64 hasta içeren çalışmalarında hastalarda %97 ekzama, %27 astım, %56 besin alerjisi, %28 çevresel ve inhaler alerjenlere duyarlılık, %4 lateks alerjisi, %6 ilaç alerjisi bildirmiştir. Aydın ve ark. (54) 136 hasta içeren çalışmalarında hastaların %99'unda ekzama, %71'inde en az bir alerjik hastalık saptamıştır. Alerjik hastalıklar içinde besin alerjisi %35, astım %54, alerjik rinit %23, anafilaksi %16, ilaç alerjisi %9, ürtiker %3 olarak bildirilmiştir (54).

Vaskülit, otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Hematolojik veya epitel hücre kanserleri de görülebilir. Tek küratif tedavi yöntemi HKHN'dir (26). Santral sinir sistemi tutulumu; enfeksiyon, abse, vaskülit veya

anevrizma gibi klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Mortalite ve morbidite yüksektir (55).

Serin Treonin Kinaz (STK)4 eksikliği

STK4; T hücre proliferasyonu, hayatta kalımı ve ikincil lenfoid organlara yerleşiminde görevli olan bir proteindir. Erken yaşta şikayetler başlar. Bakteriyel, viral özellikle HPV, HSV ve molluskum kontagiyozum gibi etkenlerle tekrarlayan yüzeysel deri enfeksiyonları görülür. Otoimmün sitopeni, disemine EBV enfeksiyonu, EBV ilişkili lenfoproliferasyon görülebilir. Atriyal septal defekt, patent foramen ovale gibi kalp anomalileri eşlik edebilir. Kalıcı veya aralıklı nötropeni, CD4+ T lenfosit sayısında azalma, hipergamaglobulinemi, IgE yüksekliği olabilir (56,57).

2.4.2. Sendromik Özellikleri Olan Kombine İmmün Yetmezlikler

Bazı KİY hastalıklarında birebir immün yetmezlikle ilişkili olmayan klinik problemler mevcuttur. İmmün yetmezliğe ek olarak iyi tanımlanmış organ tutulumları olan bu hastalıklar sendromik özellikleri olan KİY grubunda incelenmektedir. Çok farklı organ ve sistemler tutulabilmekte, bazen metabolik hastalıklar ve kromozom anomalileri de gözlenmektedir. Dismorfik bulgular eşlik edebilir.

Wiskott-Aldrich Sendromu

Nadir görülen, mikrotrombositopeni, ekzama, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite ve kanser insidansında artış ile karakterize X geçişli PİY'tir. Özellikle hematopoetik hücrelerde eksprese olan WAS genindeki mutasyon sonucu hastalık oluşur. WAS proteini (WASp), hücre yüzeyinden aktin hücre iskeletine sinyal taşıyan proteinlerdendir. WAS genindeki mutasyon tipine bağlı olarak WASp miktar ve fonksiyonundaki farklılık, hastalık ağırlığı ile ilişkilidir. WAS yanı sıra, X geçişli trombositopeni veya X geçişli nötropeni de görülebilir. Fonksiyonel WASp yokluğu erken dönemde tanı konup tedavi edilmezse ölüme yol açan ağır klinik fenotip oluşturur (58). Otoimmün hastalıkların %70'e varan oranda eşlik edebileceği bildirilmiştir. En sık otoimmün sitopeniler olmak üzere artrit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalıkları, Henoch Schönlein purpura (HSP) gibi hastalıklar da gözlenebilir. Ekzamatöz döküntü %80 hastada hayatın bir döneminde görülmektedir. Alerjik rinit,

besin alerjisi, astım sıklığı da artmaktadır. Kanser sıklığı %13-22 arasında bildirilmiş olup ortalama 9,5 yaşında görülür. En sık lenfoma; NHL şeklinde ve EBV ilişkili olarak görülmektedir. En iyi tedavi seçeneği uyumlu akraba vericiden yapılan HKHN'dir (59).

Ataksi-Telanjiektazi

Bir serin treonin kinaz kodlayan ATM genindeki mutasyon nedeniyle oluşur. ATM; DNA çift zincir kırık tamiri, genom stabilitesi, hücre döngüsü ve hayatta kalımının düzenlenmesinde kritik role sahiptir. Ayrıca başta hematopoetik hücreler ve nöronlarda olmak üzere başka görevleri de vardır. Mitokondri ve peroksizom gibi organel fonksiyonları ile anjiyogenez ve glukoz metabolizmasını düzenler. AT'de ilerleyici serebellar ataksi, okülokutanöz telanjiektazi, çeşitli derecede immün yetmezlik, radyasyon hassasiyeti ve kansere yatkınlıkla karakterize klinik görülür. İlerleyici spinoserebellar nörodejenerasyon en belirgin bulgu olup genellikle 6-18 ay arasında başlar. Ataksi ilerleyici karakterdedir, genellikle oyun çocukluğu döneminde belirgin hale gelir, 10 yaştan sonra tekerlekli sandalye ihtiyacı olabilir. Hastalarda alfa fetoprotein (AFP) düzeyi artar, tanıda biyomarker olarak kullanılmaktadır. Etkilenmiş bireylerin yaklaşık %70'inde lenfositlerde spesifik antijen reseptör üretimi ve izotip değişim defektlerine bağlı PİY görülür. B ve T hücre sayısında azalma, CD8 ve/veya CD4 T hücrede azalma, IgA eksikliği, hipogamaglobulinemi siktir. Akciğer komplikasyonları, hastaların çoğunda mevcuttur, yaş ve nörolojik kötüleşme ile birlikte ilerler, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (33). Hastaların %10-25'inde çeşitli kanserler görülür. En sık lösemi ve lenfomalar olup özellikle 20 yaş altında rastlanır. Erişkinlerde meme, mide kanseri gibi solid tümörlere de yatkınlık mevcuttur (60,61). Aktürk ve ark. (62)'nin çalışmasında 91 AT tanılı hastanın 5'inde izlemde kanser gelişmiş, tanıları NHL, HH ve akut lenfoblastik lösemi (ALL), kolon kanseri şeklinde bildirilmiştir. İran'da Alyasin ve ark. (63) tarafından bildirilen 18 AT tanılı hasta içeren vaka serisinde 13 hasta (%72,2)'nin ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttur. Hastaların %16,7'sine ALL tanısı konmuştur (63). AT'de otoimmün ve kronik enflamatuar hastalık riski de artmaktadır. ITP, artrit ve vitiligo eşlik eden vakalar bildirilmiştir (64). İnsülin direnci, insüline dirençli diyabet, infertilite, gonadal atrofi, prematür ovaryan yetmezlik gibi endokrinolojik problemler görülebilir. Altta yatan genetik bozukluğa

bağlı olarak hastalık şiddeti değişiklik gösterir. AT genellikle kötü prognoza sahiptir. Akciğer komplikasyonları ve kanser en önemli mortalite nedenleridir. IGRT ve antibiyotik profilaksisi mortalite ve morbiditeyi azaltır. Amantadin gibi ilaçlar nörolojik bulguları azaltabilir. Kanser tedavisi sırasında kemoterapi ve radyoterapi dozları uygun şekilde düzenlenmelidir. Mitokondriyal fonksiyonu geliştirmesi nedeni ile E vitamini ve alfa lipoik asit gibi nütrisyonel antioksidanların kullanımı önerilmektedir (33).

Diğer DNA Tamir Defektleri

Bloom sendromu, OR kalıtılan BLM gen mutasyonu sonucunda oluşur. Büyüme geriliği, endokrin anormallikler, fotosensitif deri döküntüleri, immün yetmezlik, erken yaşta kansere yatkınlık görülebilir (65).

Nijmegen breakage sendromu OR geçişli kromozomal instabilite hastalığıdır. DNA çift zincir kırık tamirinde görevli olan NBN proteinini kodlayan gende mutasyon mevcuttur. Mikrosefali, immün yetmezlik, lösemi ve lenfoma başta olmak üzere kansere yatkınlıkla karakterizedir (66).

İmmün yetmezlik, sentromerik instabilite, fasiyal anomaliler “the immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies” (ICF) sendromu nadir OR geçişli hastalıktır. Çoğu hastada hafif fasiyal anomaliler, çeşitli derecede kognitif yetmezlik, gelişim basamaklarında gerilik görülür. Derin hipogamaglobulinemiye ikincil tekrarlayan enfeksiyonlar eşlik eder (67).

DiGeorge Sendromu

Kromozom 22q11.2 mikrolelesyonu sonucu gelişir. Delesyon büyüklüğü ve yerine göre farklı klinik oluşabilir. TBX1 delesyonu olan hastalarda immün yetmezlik görülür. TBX1, bir transkripsiyon faktörü olup embriyonik faringeal yapılar, kalp ve timus gelişimi sırasında önemli rol oynar. Tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün ve atopik hastalıklar eşlik eder. Artrit, otoimmün sitopeni sık görülen otoimmün bulgulardır (68). Otoimmün hastalık sıklığını %33 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (69). Jüvenil idiyopatik artrit (JIA), ITP, OHA ve tiroid hastalıkları sık eşlik eder. Hepatoblastom, Wilms tümörü, nöroblastom ve melanom tanısı alan hastalar olduğu bildirilmiştir (70). Atopik döküntüler ve hışıltı eşlik edebilir. Kardiyak anomaliler genelde tanı koydurucu bulgu olup en sık konotrunkal

tipte Fallot tetralojisi, trunkus arteriozus, bölünmüş aortik ark ve ventriküler septal defekt görülür. Çocuklarda ve erişkinlerde ölümlerin en önemli nedenini oluşturur. Hipoparatiroidi, hipotiroidi, hipertiroidi önemli klinik bulgulardandır. Motor ve dil gelişiminde gerilik, hafif zihinsel yetersizlik, okul başarısında düşüklük görülebilir. Anksiyete, dikkat bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar eşlik edebilir (68).

Hiper IgE Sendromları (HİES)

Ekzama, tekrarlayan deri ve akciğer enfeksiyonları, serum IgE yüksekliği ile karakterize PİY hastalık grubudur. Şimdiye kadar OR, OD veya X geçişli olan genetik defektler tanımlanmıştır. Fenotip olarak benzer olmaları nedeni ile aynı grupta değerlendirilseler de klinik tabloda birtakım farklılıklara yol açması ve tedavi yaklaşımını etkilemesi nedeniyle genetik defekti tanımlamak önemlidir.

STAT3 “Loss-of-Function” (LOF) Mutasyonu

Klasik OD-HİES (Job sendromu) STAT3 geninde dominant negatif etkiye sahip fonksiyon kaybı oluşturan mutasyon sonucunda gelişir. STAT3; IL-6, IL-10, IL-11, IL-21 sinyal yolağında görevlidir. Th17 ve T foliküler helper (izotip değişimi ve afinite maturasyonunda görevli) farklılaşmasında etkilidir. Ayrıca IL-11 ve metalloproteazlarla ilişkisi kemik kırıklarına yatkınlık, primer diş sürümü gibi klinikleri açıklar (71).

Erken başlangıçlı ekzama, tekrarlayan stafilokokal deri enfeksiyonları ve abseler, S. Aureus ve aspergillusla tekrarlayan genellikle pnömatosele yol açan pnömoniler, derin organ apseleri, mukokutanöz kandidiyazis, iskelet dental ve bağ doku anomalileri görülür. Karakteristik yüz görünümü (çıkık alın, fasiyal asimetri) skolyoz, hiperekstansible eklemler, tekrarlayan patolojik kırıklar ve vasküler anomaliler eşlik edebilir. Pulmoner enfeksiyon ve bozuk kolajen doku remodelingi pnömotasel ve bronşiektazi gibi pulmoner yapısal anomalilere yol açabilir. Mortalite ve morbiditenin de en önemli sebebini oluşturur (71).

USIDNET kayıtlarına göre 85 adet OD-Hiper IgE sendromu tanılı hastada deri absesi (%74,4), ekzama (%57,7), patolojik kırık (%39), skolyoz (%34,1) ve kanser (%7) olarak saptanmıştır. Alerjik hastalıklar %65 olarak hesaplanmıştır. Bunların içinde besin alerjisi (%37), çevresel alerjenlere duyarlılık (%18), ilaç

alerjileri (%40) olarak saptanmıştır. %30,6 hastanın IGRT aldığı bildirilmiştir (72). Koruyucu ve özenli deri bakımı, profilaktik, antistafilokokal ve antimikotik ajanlar tedavinin temelini oluşturur. IGRT ve HKHN endikasyonu olan hastalarda seçenek olabilir (71).

Comel- Netherton Sendromu

SPINK5 mutasyonu sonucunda görülen konjenital iktiyozis sendromudur. Yaygın erken başlangıçlı döküntü, ağır iktiyozis, bambu saç (trikoreksis invajinata), aşı yanıtında bozulma, deriden kayba bağlı hipoalbuminemi ve elektrolit dengesizliği görülebilir. T hücre yetmezliğine ikincil immün yetmezlik eşlik edebilir (71).

Sendromik görünümle ilişkili kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.

(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
1-Konjenital trombositopeni ile birlikte immün yetmezlik							
Wiskott-Aldrich sendrom (WAS LOF)	WAS	XL	300392	Sayıda ilerleyici azalma, antiCD3e anormal yanıt	Sayıca normal	Polisakkarit antijenlere yanıtta azalma, IgM düşük, IgA ve IgE genelde yüksek	Küçük plateletlerin olduğu trombositopeni, ekzama, tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar, kanlı ishal, lenfoma, otoimmünite
WIP eksikliği	WIPF1	OR	602357		Normal /düşük	Yüksek IgE dışında normal	Küçük plateletlerin eşlik ettiği veya etmediği trombositopeni, ekzama, tekrarlayan bakteriyel/viral enfeksiyonlar, kanlı ishal, WAS protein yok
Arp2/3-aracılı filaman dallanma defekti	ARPC1 B	OR	604223	Normal	Normal	Yüksek IgA ve IgE dışında normal	Normal boyutta plateletli hafif trombositopeni, tekrarlayan invazif enfeksiyonlar, kolit, vaskülit, otoantikörler (ANA, ANCA), eozinofili

Tablo 2.3. (devamı) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
2-DNA tamir defektleri(Tablo 1 de olmayanlar)							
Ataksi-Telanjektazi	ATM	OR	607585	İlerleyici azalma, mitojenlere proliferasyon yanıtında azalma	Normal	Çeşitli şekilde düşüklikler	Ataksi, özellikle sklerada telanjektazi, pulmoner enfeksiyonlar, lenforetiküler ve diğer kanserler, artmış alfa-fetoprotein, artmış radyosensitivite, artmış kromozomal kararsızlık
Nijmegen breakage sendromu	NBS1	OR	602667	İlerleyici azalma	Düşük	Çeşitli şekilde düşüklikler	Mikrosefali, dismorfik yüz, lenfoma ve solid tümörler, artmış radyosensitivite, kromozomal kararsızlık
Bloom sendromu	BLM	OR	604610	Normal	Normal	Düşük	Kısa boy, dismorfik yüz, güneşe hassas eritem, kemik iliği yetmezliği, lösemi, lenfoma, kromozomal kararsızlık
Sentromerik instabilite, immün yetmezlik ve yüz anomalileri (ICF sendromu tip 1)	DNMT3B	OR	602900	Düşük/normal, PHA yanıtı azalmış olabilir	Azalmış veya normal	Hipogamaglobulinemi veya agamaglobulinemi	Dismorfik yüz, gelişim geriliği, makroglossi, bakteriyel/fırsatçı enfeksiyonlar, malabsorpsiyon, sitopeni, malignensi, kromozom 1,9,16 da multiradyal konfigürasyon
Tip2	ZBTB24	OR	614064	Düşük/normal			
Tip3	CDCA7	OR	609937	Düşük/normal			
Tip4	HELLS	OR	603946	Düşük/normal			

Tablo 2.3. (devamı) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
PMS2 eksikliği	PMS2	OR	600259	Normal	Düşük	IgG ve IgA düşük, IgM yüksek antikor yanıtı azalmış	Tekrarlayan enfeksiyonlar, cafe-au-lait lekeleri, lenfoma, kolorektal karsinom, beyin tümörü
RNF168 eksikliği [RIDDLE] sendromu)	RNF168	OR	612688	Normal	Normal	IgA veya IgG düşük	Kısa boy, hafif motor kontrol defekti- ataksi, normal zeka-zihinsel yetersizlik, hafif disformik yüz-mikrosefali, artmış radyosensitivite
MCM4 eksikliği	MCM4	OR	602638	Normal	Normal	Normal	NK hücre sayı ve fonksiyonda azalma, viral enfeksiyonlar (EBV, HSV, VZV), kısa boy, B hücreli lenfoma, adrenal yetmezlik
POLE1 (Polimeraz ε subünit 1) eksikliği (FILS sendromu)	POLE1	OR	174762	Sayıcı normal, azalmış proliferasyon	Hafıza B hücrede azalma	IgG2 ve IgM düşük, polisakkarit antikor yanıtı azalmış	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, menenjit, dismorfik yüz, kısa boy
POLE2 (Polimeraz ε subünit 2) eksikliği	POLE2	OR	602670	Azalmış, antijene proliferasyon yanıtı yok	Çok düşük	Düşük	Tekrarlayan enfeksiyonlar, dissemine BCG enfeksiyonu, otoimmünite (Tip1 DM) hipotiroidi, dismorfik yüz
Ligaz I eksikliği	LIG1	OR	126391	Azalmış, artmış γδ T hücre, azalmış mitojen yanıtı	Normal	Düşük	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, büyüme geriliği, güneş ve radyasyon hassasiyeti, makrositik eritrositler

Tablo 2.3. (devamı) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
NSMCE3 eksikliği	NSMCE3	OR	608243	Düşük	Normal	PPS antijen yanıtında azalma, normal IgG ve IgA	Ağır akciğer hastalığı (muhtemelen viral), timik hipoplazi, kromozom kırığı, radyasyon duyarlılığı
ERCC6L2 (Hebo eksikliği)	ERCC6L2	OR	615667	Düşük	Düşük	Normal	Dismorfik yüz, mikrosefali, kemik iliği yetmezliği
GINS1 eksikliği	GINS1	OR	610608	Normal/düşük	Normal/düşük	Artmış IgA, düşük IgG ve IgM	Nötropeni, NK düşük, intrauterin büyüme geriliği
3-Timus Defektleri ve Ek Doğuştan Anomaliler							
DiGeorge/velokardiyo-fasiyal sendrom Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu	Kromozom 22 de tipik büyük delesyon (3 Mb) (TBX1)	OD	602054	Azalmış/normal	Normal	Azalmış/normal	Hipoparatiroidi, konotrunkal anomaliler, velopalatal az gelişme, anormal yüz görünümü, zihinsel yetersizlik
DiGeorge velokardiyo-fasiyal sendrom	Bilinmeyen	sporadik		Azalmış/normal			
TBX1 eksikliği	TBX1	OD	602054	Azalmış/normal			
CHARGE sendromu	CHD7	OD	608892	Azalmış/normal, PHA yanıtı azalmış olabilir	Normal	Azalmış/normal	Gözde koloboma, kalp anomalileri, koanal atrezi, zihinsel yetersizlik, genital ve göz anomalileri, SSS malformasyonu, bazıları AKİY benzeri fenotipte
	SEMA3E		608166				
	Bilinmeyen						
FOXN1 eksikliği	FOXN1	OD	601705	Çok düşük	Normal	Azalmış	Ağır enfeksiyonlar, anormal timus epiteli, konjenital alopesi, tırnak distrofisi, nöral tüp defekti
FOXN1 haployetmezlik	FOXN1	OD	600838	Doğumda ağır T lenfopeni, erişkinlikte normale gelir	Düşük/normal	Değerlendirilmemiş	Tekrarlayan viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, deri tutulumu (ekzama, dermatit) tırnak distrofisi

Tablo 2.3. (devamı) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
Kromozom 10p13-p14 delesyon sendromu	Del 10p13-p14	OD	601362	Sayıcı normal, nadiren azalmış, mitojen ve antijene yanıt azalmış timik epitel defekti olabilir	Normal	Normal	Hipoparatiroidi, böbrek hastalığı, sağırılık, büyüme geriliği, dismorfik yüz, kardiyak defekt veya tekrarlayan enfeksiyonlar eşlik edebilir.
Kromozom 11q delesyon sendromu (Jacobsen sendrom)	11q23 del	OD	147791	Düşük, NK hücre azalmış	Düşük	Düşük	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, çok sayıda siğil, dismorfik yüz, büyüme geriliği
4-İmmüno-osseöz displaziler							
Kıkırdak saç hipoplazisi	RMRP	OR	157660	Çok düşükten normale sayıca geniş spektrumda proliferasyonda bozukluk	Normal	Normal veya azalmış	Metafizyel dizostozun eşlik ettiği kısa ekstremiteli cücelik, seyrek saç, kemik iliği yetmezliği, otoimmünite, lenfoma ve diğer kanserlere yatkınlık, spermatogenez bozukluğu, barsakta nöronal displazi
Schimke immüno-osseöz displazi	SMARCA1	OR	606622	Azalmış	Normal	Normal	Kısa boy, spondiloepifizyal displazi, intrauterin büyüme geriliği, nefropati, bakteriyel viral fungal enfeksiyonlar, kemik iliği yetmezliği, AKİY gibi klinik olabilir
MYSM1 eksikliği	MYSM1	OR	612176	Azalmış, NK azalmış	Azalmış	Düşük	Kısa boy, tekrarlayan enfeksiyonlar, doğumsal kemik iliği yetmezliği, myelodisplazi, B hücre ve granülositleri etkileyen immün yetmezlik, iskelet anomalileri, katarakt, Gelişme geriliği

Tablo 2.3. (devamı) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
MOPD1 eksikliği (Roifman sendromu)	RNU4A TAC	OR	601428	NK hücre fonksiyonu azalmış	Azalmış	Düşük	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon, mikrosefali lenfadenopati, kısa boy spondiloepifizyal displazi, aşırı intrauterin büyüme geriliği, retinal distrofi, dismorfik yüz,
İmmüno-iskeletal displazi ve nörogelişimsel anomaliler (EXTL3 eksikliği)	EXTL3	OR	617425	Azalmış	Normal	Azalmış/Normal	Kısa boy, servikal spinal stenoz, nörogelişimsel yetersizlik, eozinofili, infantil dönemde mortalite olabilir
5-Hiper IgE Sendromları (HİES)							
OD-HIES STAT3 eksikliği (Job sendromu)	STAT3	OD LOF	147060	Toplamda normal; Th17, T folliküler helper, MAIT, NKT hücreler azalmış, Tregs artmış olabilir. STAT3 ile aktifleşen sitokin yanıtında azalma	Normal, azalmış memory B hücre, BAFF ekspresyonunda artma, STAT-3 ile aktifleşen sitokin yanıtında azalma	Çok yüksek IgE, spesifik antikor yanıtında azalma	Spesifik yüz görünümü (geniş burun köprüsü), S. Aureus ilişkili bakteriyel enfeksiyonlar (cilt absesi, pulmoner abse, pnömatosel) pulmoner aspergillus, P. jirovecii, ekzama, mukokutanöz kandidiyazis, hiperektansif eklemler, osteoporoz ve kemik kırıkları, skolyoz, geç çıkan birincil dişler, koroner ve serebral anevrizma
IL6 reseptör eksikliği	IL6R	OR	147880	Normal/artmış	Normal, azalmış switched memory B hücre	Normal/azalmış IgM, G, A. Çok yüksek IgE, spesifik antikor yanıtında azalma	Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, soğuk abse, dolaşımda yüksek IL-6 seviyesi

Tablo 2.3. (devamı) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
IL6 sinyal transdüser (IL6ST) eksikliği	IL6ST	OR	618523	Azalmış Th17	Azalmış switched ve non-switched memory B hücre	yüksek IgE, spesifik antikor yanıtında değişiklik	Bakteriyel enfeksiyonlar, cilt absesi, ekzama, pulmoner abse, pnömatosel, kemik kırığı, skolyoz, birincil dişlerin geç çıkması, kranyosinostozis
ZNF341 eksikliği OR-HIES	ZNF341	OR	618282	Azalmış Th17 ve NK	Normal, STAT-3 ile aktifleşen sitokin yanıtında azalma	Yüksek IgE ve IgG, spesifik antikor yanıtında azalma	OD-HİES fenokopisi gibidir.
ERBIN eksikliği	ERBB2IP	OD	606944	Artmış Treg	Normal	Orta derece artmış IgE	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, S. Aureusa yatkınlık, ekzama, skolyoz, hiperekstansif eklemler, bazı hastalarda arteriyal dilatasyon
Loeys-Dietz sendromu (TGFBR eksikliği)	TGFBR1 TGFBR2	OD	609192 610168	Normal	Normal	Artmış IgE	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, ekzama, besin alerjisi, hiperekstansif eklemler, skolyoz, birincil dişlerin geç çıkması, aortik anevrizma
Comel-Netherton sendromu	SPINK5	OR	605010	Normal	Switched ve non-Switched memory B hücrede azalma	Yüksek IgE ve IgA Antikorlar çeşitli şekillerde azalmış olabilir.	Konjenital iktiyoz, bambu saç, atopi yatkınlığı, büyüme geriliği, artmış bakteriyel enfeksiyonlar
PGM3 eksikliği	PGM3	OR	172100	CD4 ve CD8 T hücreler de azalma olabilir	B hücre ve memory b hücrede azalma	Normal veya artmış IgG ve IgA, yüksek IgE, eozinofili	Ağır atopi, otoimmünite, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, iskelet anomalileri/displazileri, kısa boy, brakidaktili, dismorfik yüz görünümü, zihinsel yetersizlik, gecikmiş SSS myelinizasyonu

Tablo 2.3. (devamı) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
CARD11 eksikliği (heterozigot)	CARD11	OD LOF	617638	Sayıca normal, proliferasyon ve aktivasyonda bozukluk	Normal/düşük	Yüksek IgE, spesifik antikor yanıtında azalma, NF-κB ve mTORC1 yollarında azalmış aktivasyon	Çeşitli atopi, ekzama, besin alerjisi, eozinofili, kutanöz viral enfeksiyonlar, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, lenfoma
6- Vitamin B12 ve Folat Metabolizma Defektleri							
Transkobalamin 2 eksikliği	TCN2	OR	613441	Normal	Çeşitli	Azalmış	Megaloblastik anemi, pansitopeni, B12 tedavisi verilmezse zihinsel yetersizlik
SLC46A1/PCFT eksikliği-herediter folat malabsorpsiyonuna yol açan	SLC46A1	OR	229050	Çeşitli	Çeşitli	Azalmış	Megaloblastik anemi, büyüme geriliği, B12 tedavisi verilmezse zihinsel yetersizlik
Metilen-tetrahidrofolat dehidrogenaz 1 eksikliği	MTHFD1	OR	172460	Timik çıkışta azalma, normal in vitro proliferasyon	Azalmış	Azalmış	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon, Pneumocystis jirovecii, Megaloblastik anemi, büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik, nötropeni, nöbet, folat yanıtı
7-Anhidrotik Ektodermal Displaziye Eşlik Eden İmmün Yetmezlik (AED-İY)							
NEMO/IKBKG eksikliği (AED-İY)	IKBKG	XL	300248	TCR aktivasyon bozukluğu, normal/azalmış T hücre	Sayıca normal, memory ve izotip switched b hücre azalmış	Azalmış, spesifik antikor yanıtı azalmış, Polikakarit antijen yanıtı yok	Anhidrotik ektodermal displazi, çeşitli enfeksiyonlar(bakteri, mikobakteri, virüs,mantar) kolit, deri,saç ve dişlerde çeşitli defektler, monosit disfonksiyonu
IKBA GOF mutasyonu (AED-İY)	NFKBIA	OD GOF	164008	TCR aktivasyon bozukluğu, normal T hücre sayısı	Sayıca normal, memory ve izotip switched b hücre azalmış	IgG ve IgA azalmış, IgM artmış, spesifik antikor yanıtı azalmış, polikakarit antijen yanıtı yok	Anhidrotik ektodermal displazi, çeşitli enfeksiyonlar, kolit, deri, saç ve dişlerde çeşitli defektler, monosit ve T hücre disfonksiyonu

Tablo 2.3. (devamı) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
IKBKB GOF mutasyon (AED-İY)	IKBKB	OD GOF	618204	TCR aktivasyon bozukluğu, azalmış T hücre	Sayıcı normal, fonksiyon azalmış	Azalmış	Tekrarlayan bakteriyel, viral, mantar enfeksiyonları, çeşitli ektodermal defektler
8-Kalsiyum Kanal Defektleri							
ORAI-1 eksikliği	ORAI1	OR	610277	Sayıcı normal, TCR aktivasyon bozukluğu	Normal	Normal	Otoimmünite, ilerleyici olmayan myopati
STIM1 eksikliği	STIM1	OR	605921	Sayıcı normal, TCR aktivasyon bozukluğu	Normal	Normal	Otoimmünite, ilerleyici olmayan myopati
9-Diğer Defektler							
Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) eksikliği	PNP	OR	164050	İlerleyici azalma	Normal	Normal/düşük	Otoimmün hemolitik anemi, nörolojik bozukluklar
Çoklu intestinal atreziler ile immün yetmezlik	TTC7A	OR	609332	Değişken, doğumda AKİY fenotipinde olabilir	Normal/düşük	Düşük	Bakteriyel(sepsis), viral, fungal enfeksiyonlar, çoklu intestinal atrezi, polihidroamnios, erken ölüm
Triko-Hepato-Enterik sendrom	TTC37 SKIV2L	OR	222470 614602	Azalmış IFN γ üretimi	Switched memory B hücrede azalma	Düşük	Solunum yolu enfeksiyonları, intrauterin büyüme geriliği, dismorfik yüz, kıvrık saç, eken başlangıçlı zor kontrol edilen diyare,siroz trombosit anomalileri
Hepatik veno-oklüziv hastalık ile immün yetmezlik (VODI)	SP110	OR	604457	Normal/Hafıza T hücre azalma)	Normal/Hafıza B hücre azalma)	Azalmış, germinal merkez yok, doku plazma hücresi yok	Hepatik veno-oklüziv hastalık, Pnömosistis jirovecii pnömonisi, CMV, kandidaya yatkınlık, trombositopeni, hepatosplenomegali, serebrospinal lökodistrofi
BCL11B eksikliği	BCL11 B	OD	617237	Düşük, proliferasyon zayıf	Normal	Normal	Konjenital anomaliler, neonatal diş, korpus kallosum yokluğu, kognitif bozukluklar

Tablo 2.3. (devamı) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili klinikler
EPG5 eksikliği (Vici sendromu)	EPG5	OR	615068	CD4 hücreler de belirgin azalma	Bozuk	Azalmış	Korpus kallosum agenezisi, katarakt, kardiyomyopati, deride hipopigmentasyon, zihinsel yetersizlik, mikrosefali, tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik mukokutanöz kandidiyazis
HOIL1 eksikliği	RBCK1	OR	610924	Sayıcı normal	Normal, memory B hücrede azalma	Polisakkarit antijen yanıtında azalma	Bakteriyel enfeksiyonlar, otoenflamasyon, amilopektinozis
HOIP eksikliği	RNF31	OR	612487	Sayıcı normal	Normal, memory B hücrede azalma	Azalmış	Bakteriyel enfeksiyonlar, otoenflamasyon, amilopektinozis, lenfanjiektazi
Hennekam-lenfanjiektazi-lenfödem sendromu	CCBE1 FAT4	OR OR	612753 612411	Düşük/değişken	Düşük/değişken	Azalmış	Lenfanjiektazi, lenfödem, yüz anomaliler ve dismorfik bulgular
Nükleer faktör, eritroid 2-benzeri aktive edici mutasyon (NFE2L2)	NFE2L2	OD	617744	Bilinmiyor	Switched memory B hücrede azalma	Azalmış	Tekrarlayan solunum yolu ve deri enfeksiyonları, büyüme ve gelişme geriliği, serebral beyaz cevher lezyonları, homosistein artışı
STAT5b eksikliği	STAT5b	OR	245590	Azalmış, Treg sayı ve fonksiyonunda azalma	Normal	Hiperagmaglobulinemi, IgE artışı	Büyüme hormonuna cevapsız cücelik, ekzama, dismorfik görünüm, lenfositik interstisyel pnömoni, otoimmünite
STAT5b eksikliği	STAT5b	OD DN	604260	Normal	Normal	IgE artmış	Büyüme geriliği, ekzama
Kabuki sendromu (tip 1 ve 2)	KMT2D KDM6A	OD XL	602113 300128	Normal	Normal	IgA düşük, IgG düşük olabilir	Tipik yüz anomalileri, yarık veya yüksek damak, iskelet anomalileri, kısa boy, konjenital kalp hastalıkları, %50 hastada tekrarlayan enfeksiyonlar (otit, pnömoni)
KMT2A eksikliği (Wiedemann-Steiner sendromu)	KMT2A	OD	605130	Normal	memory B hücrelerde azalma	Düşük	Solunum yolu enfeksiyonları, kısa boy, hipertelorizm, gelişim geriliği, zihinsel yetersizlik

2.4.3. Antikor Eksikliğinin Ön Planda Olduğu İmmün Yetmezlikler

Agamaglobulinemi

B hücre gelişimi ve fonksiyonunu etkileyen genetik bozukluk sonucunda tüm immünoglobulin sınıflarında belirgin düşüklük ile karakterizedir. X geçişli, OR veya OD kalıtılan genetik defektler tanımlanmıştır.

Anneden plasental yolla geçen immünoglobulinlerin koruyucu etkisi sayesinde klinik genellikle 3 ila 18 ay arasında başlar. S. pnömoni, H. influenza gibi kapsüllü bakterilerle tekrarlayan otit, sinüzit, pnömoni gibi enfeksiyonlar görülür. Sepsis, menenjit, septik artirit, ampiyem gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlar sıktır. Lenfoid dokular boyut olarak küçülmüştür. Ağır ve tedavisi güç, dermatomyozit veya kronik meningoensefalit şeklinde ortaya çıkabilen enterovirüs enfeksiyonları görülür. Giardiyazise yatkınlık mevcuttur. Enflamatuvar semptomlar görülebilir.

Tüm Ig sınıflarında belirgin düşüklük olup IgG tipik olarak <200mg/dl olarak saptanır. Aşılarla, spesifik antijenlere karşı antikor yanıtı oluşturulamaz. CD19+ B hücre <%1 olarak bulunur.

IGRT, tedavinin temelini oluşturur. Kronik sinüzit, kronik akciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı gibi komplikasyonlar görülebilir (73-75).

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

En sık görülen semptomatik PİY'tir. B hücre fonksiyon bozukluğu veya T hücrelerin antikor yapımı için B hücre uyarımında yetersiz kalması sonucu oluşabilir. Klinik, alta yatan genetik bozukluğa bağlı olarak tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, lenfoproliferasyon, granülomatöz hastalık gibi tabloların çeşitli birleşimlerinden oluşabilir. Özellikle kapsüllü hücre dışı bakterilerle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar sıktır. Bu enfeksiyonlara ikincil bronşektazi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Akciğerde granülom oluşumu ve/veya lenfositik infiltrasyonlara bağlı komplikasyonlar gözlenir. Zamanla obstrüktif veya restriktif tipte kronik akciğer hastalığı oluşabilir. Akciğer tutulumu en önemli mortalite nedeni olup hastaların izlemi sırasında solunum fonksiyon testi ve toraks bilgisayarlı tomografisi kullanılır (76).

Otoimmünite hastaların %25-30 kadarında görülür. En sık görülen otoimmün komplikasyon ise (%4-20) otoimmün sitopenilerdir (77-79). ITP %8 (%2-14), OHA

%5 (%1-7,7) sıklığında bildiren çalışmalar mevcuttur (80). Abolhassani ve ark. (81) çalışmalarında YDİY hastalarının %26,9'unda otoimmünite tespit etmiş, otoimmün sitopeni ve JİA en sık saptanan otoimmün hastalıklar olarak raporlamıştır. YDİY ve diğer organ spesifik veya sistemik otoimmün hastalıkların birlikteliği değişen sıklıklarda bildirilmiştir. Romatoid artrit (%1-10) ve Sjögren sendromunun YDİY ile ilişkili olduğu saptanmıştır (82). Çok yaygın olmasa da SLE'nin de YDİY ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (83). Otoimmün hepatit, psöriazis, vitiligo, otoimmün alopesi, otoimmün akciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı benzeri hastalık veya otoimmün enteropatiler de YDİY'e eşlik edebilir (84).

Enteropati önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup malabsorpsiyona yol açar. Barsak biyopsisinde plazma hücre yokluğu dikkat çekicidir. Hastalarda akciğer, dalak ve lenf nodları başta olmak üzere yaygın granülomlar oluşabilir. Lenfoproliferasyon gözlenen hastalardan yapılan lenf nodu biyopsilerinde atipik lenfoid hiperplazi, reaktif lenfoid hiperplazi, granümatöz enflamasyon gözlenebilir. Yine plazma hücre yokluğu dikkat çekicidir (76).

Hastaların %6-9'unda kanser görülür. Birçok çalışmada YDİY'de kanser sıklığının arttığı bildirilmiştir. Genellikle %10 (%1,5-20,7) sıklığında, dördüncü ve altıncı dekatta görülmektedir (85,86). New York ve İtalya'da yapılmış iki büyük çalışmada kanser insidansı %15,2 ve %20,7 olarak raporlanmıştır (87,88). Kanser en sık lenfoid dokuda görülmektedir. En sık NHL, sonra sırayla mide, meme, mesane ve serviksin epitelyal tümörleri gözlenmektedir. Epitelyal tümörler arasında en sık gastrik adenokarsinom saptanmıştır (85).

YDİY ve astım birlikteliği çeşitli çalışmalarda incelenmiş olup astım prevalansı %18 olarak bildirilmiştir (89). Bir çalışmada atopik dermatit %4,25 eşlik ettiği raporlanmıştır (90).

Hastalarda IgG seviyesi yaşa ve mümkünse ırka özgü sınır değerlere göre en az iki standart derivasyonun altındadır. IgA ve/veya IgM düşüklüğü de eşlik eder. Toplam B hücre sayısı düşük veya normal olabilir. Genel olarak "switched memory" B hücre sayı ve yüzdesi düşüktür. Plazma hücre sayısı azalmıştır. Aşılarla karşı antikor yanıtı, antijen spesifik IgG seviyeleri, izohemaglutininin titreleri azalmış veya normal olabilir. Normal olan hastalarda zamanla azalabilir. T hücre sayı ve

fonksiyonlarında kombine immün yetmezlik kadar ağır olmayan bozukluklar olabilir.(76)

Tedavide endike olan hastalarda IGRT, azitomisin veya ko-trimaksazol ile profilaksi kullanılır. Eşlik eden otoimmün hastalıkların uygun tedavisi yapılır. Kanser gelişimi, GIS tutulumu ve akciğer komplikasyonları açısından hastalar yakın izlenmelidir (76).

Hiper IgM Sendromu

Antijene spesifik ve yüksek aviditeli antikor sentezi, B lenfositlerde izotip değişimi ve somatik hipermutasyon süreçleri ile sağlanır. CD4+ Th hücrelerdeki CD40 ligandı (CD40L) ile B lenfositlerde bulunan CD40 etkileşimi sonrası başlayan süreç sonucunda, B lenfositlerde az önce bahsedilen değişimler gerçekleşir. Bu sürecin bozulmasına yol açan genetik defektler serumda IgA ve IgG düşük, IgM normal veya yüksek olması ile karakterize Hiper IgM fenotipine yol açar. Activation Induced Cytidine Deaminase” (AID) B lenfositlerde izotip değişimi ve somatik hipermutasyon sürecinde görevli bir enzimdir. AID eksikliğinde bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık, tekrarlayan GIS ve sinopulmoner enfeksiyonlar görülür. Protein/glikoprotein antijenlere antikor yanıtında bozukluk vardır. Hastaların yaklaşık yarısında dev germinal merkezlerin olduğu lenfoid hiperplazi görülür.

ITP, OHA gibi otoimmün hastalıkların eşlik ettiği vakalar da bildirilmiştir. “Uracil (DNA) Glycosylase” (UNG) eksikliğinde de benzer şekilde bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık, lenfoid hiperplazi görülür. Tedavide IGRT kullanılabilir. CD40L eksikliği olan hastalarda HKHN planlanabilir (91-93).

Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi (SÇGH)

Bebek kendi antikorlarını üretmeye başlarken, anneden plasental yol ile bebeğe geçmiş antikorların serumda azaldığı dönemde görülen fizyolojik hipogamaglobulineminin abartılı olmasıdır. Ig geçişi özellikle 3. trimesterde olduğu için prematür bebeklerde daha siktir. IgA ve/veya IgM düşüklüğü de olabilir. Aşılarla veya spesifik antijenlere antikor yanıtı normaldir. Ig düzeyleri kendiliğinden düzelir. Bu düzelleme genellikle bebeklik döneminden sonra olur, adölesan hatta erişkinliğe kadar sürebilir. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Şimdiye kadar spesifik bir genetik defekt tanımlanmamıştır.

Hipogamaglobulinemi döneminde, hastalar enfeksiyona yatkın olabilirler ancak klinik genelde iyi seyredir, ciddi enfeksiyonlar nadir görülür. Gerekli hastalara geçici olarak antimikrobiyal profilaksi veya IGRT verilebilir. Besin alerjisi, astım, adenoid ve tonsil hipertrofisi eşlik edebilir. Asemptomatik olan hastalar da mevcuttur (94). Kılıç ve ark. (95) SÇGH tanılı 40 hasta içeren çalışmasında hastalarda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, otit media, akut gastroenterit, üriner sistem enfeksiyonu, lenfadenit gibi enfeksiyonlar saptanmıştır. Hiçbir hasta hayatı tehdit eden enfeksiyon geçirmemiştir. 2 hastanın tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile IGRT aldığı, 11 hastada astım, 2 hastada atopik dermatit saptandığı bildirilmiştir (95).

Selektif IgA Eksikliği

En yaygın görülen PİY'tir. Diğer Ig sınıfları normal iken sadece IgA eksikliği mevcuttur. IgA eksikliğini açıklayacak başka bir neden olmamalıdır. Çoğu hasta asemptomatik seyredir. Bazı hastalarda mukozal enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmün ve atopik hastalıklar mevcuttur. Pnömoni, otit gibi enfeksiyonlar görülebilir. Hastalara %25-30 oranında otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. SLE, Tip 1 DM, hipotiroidi, JİA, vitiligo, inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak sık görülen otoimmün hastalıklardır (96,97). Abolhassani ve ark. (98) çalışmasında selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda %29,8 en az bir otoimmün hastalık saptanmıştır. En sık eşlik eden hastalıklar otoimmün tiroidit, vitiligo, OHA, çölyak hastalığı, JİA, dermatomyozit, otoimmün alopesi ve Tip 1 DM olarak bildirilmiştir (98). Erkoçoğlu ve ark. (99) çalışmasında ise selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda %17,3 otoimmünite gözlenmiştir.

Selektif IgA eksikliğinde %25-50 sıklığında alerjik hastalık görülebileceği bildirilmiştir. Alerjik konjuktivit, rinit, ekzama, besin alerjisi ve astım ilişkili bulunmuştur (97). Erkoçoğlu ve ark. (99) yaptıkları çalışmada 81 selektif IgA eksikliği olan hastanın %45,7'sinde en az bir alerjik hastalık saptanmıştır. Hastalarda %34,6 astım, %27,2 alerjik rinit ve %11,1 atopik dermatit bildirilmiştir (99). Selektif IgA eksikliğinde kanser riski belirgin olarak arttığı gösterilemese de bildirilmiş sporadik vakalar mevcuttur. Mide adenokarsinomu ve lenfoma daha sık olmakla birlikte kolon ve over karsinomları da bildirilmiştir (97).

Selektif IgM Eksikliği

Diğer Ig sınıfları normal iken tek başına IgM eksikliği vardır. IgM eksikliğini açıklayacak başka bir neden olmamalıdır. Asemptomatik seyredebilir. Bazı hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, atopik ve otoimmün hastalıklar görülebilir (100). Lucuab-Fegurgur ve ark. (101) çalışmasında 62 selektif IgM eksikliği tanı hastanın yaklaşık %43'ünde otoimmün hastalık saptanmıştır. En sık Hashimoto tiroiditi olmak üzere, SLE, romatoid artrit, Sjögren sendromu, ITP, OHA görülmüştür. Hastaların %35'inde alerjik hastalık bildirilmiştir. %13 alerjik rinit, %8 astım, %14 hastada her iki hastalık birlikte saptanmıştır. Multiple myeloma, NHL, tiroid kanseri, gastrik ve orofarengeal kanser bildirilmiştir (101).

Antikor eksikliği ön planda olan immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Antikor eksikliği ön planda olan immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Ig	İlişkili Klinik
1-Agamaglobulinemi ve B hücre sayısında belirgin azalma veya B hücre olmaması					
BTK eksikliği, X-geçişli agamaglobülinemi (XLA)	BTK	XL	300300	Tüm izotiplerde azalma	Ağır bakteriyel enfeksiyonlar, Pro-B hücreler normal sayıda
μ ağır zincir eksikliği	IGHM	OR	147020	Tüm izotiplerde azalma	Ağır bakteriyel enfeksiyonlar, Pro-B Hücreler normal sayıda
λ5 eksikliği	IGLL1		146770		
Ig α eksikliği	CD79A		112205		
Igβ eksikliği	CD79B		147245		
BLNK eksikliği	BLNK		604515		
p110δ eksikliği	PIK3CD	OR	602839		Ağır bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmün komplikasyonlar
p85 eksikliği	PIK3R1	OR	615214		Ağır bakteriyel enfeksiyonlar, sitopeni, Pro-B hücreler azalmış veya yok
E47 transkripsiyon faktör eksikliği	TCF3	OD	616941		Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar Ağır, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, büyüme geriliği
	TCF3	OR	147141		
SLC39A7 (ZIP7) eksikliği	SLC39A7	OR	601416		Erken başlayan enfeksiyonlar, dermatoz, büyüme geriliği, trombositopeni
Hoffman sendromu/TOP2 B eksikliği	TOP2B	OD	126431		Tekrarlayan enfeksiyonlar, dismorfik yüz, ekstremitte anomalileri

Tablo 2.4. (devamı) Antikor eksikliği ön planda olan immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Ig	İlişkili Klinik
2-YDİY fenotipi					
Spesifik genetik defekt tanımlanmamış YDİY	Bilinmiyor	Çeşitli		IgG, IgA ve/veya IgM düşük	Klinik fenotip çok çeşitli; çoğunda tekrarlayan enfeksiyonlar, bazılarında poliklonal lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeni ve/veya granülomatöz hastalıklar
Aktifleşmiş p110δ sendromu (APDS)	PIK3CD GOF	OD	615513	Normal veya artmış IgM, düşük IgG ve IgA	Ağır bakteriyel enfeksiyonlar, memory B hücreler azalmış, tranzisyonel B hücreler artmış, EBV-CMV viremi, lenfadenopati/splenomegali, otoimmünite, lenfoproliferasyon, lenfoma
	PIK3R1		616005		Ağır bakteriyel enfeksiyonlar, memory B hücreler azalmış, tranzisyonel B hücreler artmış, lenfadenopati/splenomegali, lenfoproliferasyon, lenfoma, gelişim geriliği
PTEN eksikliği (LOF)	PTEN	OD	158350	Normal/Azalmış	Tekrarlayan enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon, gelişme geriliği, otoimmünite
CD19 eksikliği	CD19	OR	107265	IgG, IgA ve/veya IgM düşük	Tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerulonefrit olabilir. (CD81 mutasyonu CD19 ekspresyonunu yok eder, böylece CD19 eksikliğinin fenokopisidir.)
CD81 eksikliği	CD81	OR	186845	IgG düşük, IgA ve IgM düşük/normal	
CD20 eksikliği	CD20	OR	112210	IgG düşük, IgM ve IgA normal veya düşük	Tekrarlayan enfeksiyonlar
CD21 eksikliği	CD21	OR	120650	IgG düşük, antipnökokok yanıtı yetersiz	Tekrarlayan enfeksiyonlar
TACI eksikliği	TNFRSF13 B	OR/OD	604907	IgG, IgA ve/veya IgM düşük	Tek alelik varyantlarda çok çeşitli klinik ekspresyon ve penetrans
BAFF reseptör eksikliği	TNFRSF13 C	OR	606269	IgM ve IgG düşük	Çeşitli klinik fenotipler
TWEAK eksikliği	TNFSF12	OD	602695	IgM ve IgA düşük, antipnökokok yanıtı yetersiz	Pnömoni, bakteriyel enfeksiyonlar, siğil, trombositopeni, nötropen,
TRNT1 eksikliği	TRNT1	OR	612907	B hücre yetmezliği ve hipogamaglobulinemi	Konjenital sideroblastik anemi, sağırılık, gelişim geriliği

Tablo 2.4. (devamı) Antikor eksikliği ön planda olan immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Ig	İlişkili Klinik
NFKB1 eksikliği	NFKB1	OD	164011	IgG, IgA ve IgM normal/düşük, B hücreler düşük veya normal, Memory B hücreler düşük	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, EBV proliferasyonu, otoimmün sitopeni, alopesi ve otoimmün tiroidit
NFKB2 eksikliği	NFKB2	OD	615577	IgG, IgA ve IgM düşük, B hücre sayıca düşük	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, alopesi ve endokrinopati
IKAROS eksikliği	IKZF1	OD haployet mezluk	603023	IgG,IgA ve IgM düşük, B hücre sayıca düşük veya normal; yaşla birlikte B hücre ve Ig düzeyi düşer	Pro B hücrelerde azalma, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, akut lenfoblastik lenfoma riskinde artış, otoimmünite, YDIY fenotipi
IRF2BP2 eksikliği	IRF2BP2	OD	615332	Hipogamaglobuline mi, IgA yok	Tekrarlayan enfeksiyonlar, muhtemel otoimmünite ve enflamasyon
ATP6AP1 eksikliği	ATP6AP1	XL	300972	Çeşitli immünoglobulin düzeyleri	Hepatopati, lökopeni, bakır düşük
ARHGEF1 eksikliği	ARHGEF1	OR	618459	Hipogamaglobuline mi	Tekrarlayan enfeksiyonlar, bronşektazi
SH3KBP1 (CIN85) eksikliği	SH3KBP1	XL	300310	IgM ve IgG düşük, antikor kaybı	Ağır bakteriyel enfeksiyonlar
SEC61A1 eksikliği	SEC61A1	OD	609213	Hipogamaglobuline mi	Ağır tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları
RAC2 eksikliği	RAC2	OR	602049	IgG, IgA ve IgM düşük, B hücre sayıca düşük veya normal, aşılarla antikor yanıtı yetersiz	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, selektif IgA eksikliği, poststreptokokal glomerulonefrit, ürtiker
Mannozil-oligosakkarit glukozidaz eksikliği	MOGS	OR	601336	IgG, IgA ve IgM düşük, B hücre artmış, aşılarla antikor yanıtı yetersiz	Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, ağır nörolojik hastalık, konjenital glikozilasyon defektli tip2b olarak da bilinir.
3-HiperIgM fenotipi					
AID eksikliği	AICDA	OR	6055258	IgG ve IgA düşük, IgM yüksek, memory B hücre normal ama somatik hipermutasyon yok	Bakteriyel enfeksiyonlar, büyümüş lenf nodları ve germinal merkezler, otoimmünite
		OD	605257	IgG ve IgA düşük, IgM yüksek, memory B hücre normal ve somatik hipermutasyon	Bakteriyel enfeksiyonlar, büyümüş lenf nodları ve germinal merkezler.

Tablo 2.4. (devamı) Antikor eksikliği ön planda olan immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Ig	İlişkili Klinik
UNG eksikliği	UNG	OR	191525	IgG ve IgA düşük, IgM yüksek	Büyümüş lenf nodları ve germinal merkezler
INO80 eksikliği	INO80	OR	610169	IgG ve IgA düşük, IgM yüksek	Ağır bakteriyel enfeksiyonlar
MSH6 eksikliği	MSH6	OR	600678	Çeşitli IgG değerleri, bazılarında IgM yüksek, B hücre sayıca normal, Switched memory B hücreler azalmış, izotip değişimi ve somatik hipermutasyon defekti mevcut	Hasta veya ailesinde kanser öyküsü
4-İzotip, hafif zincir veya fonksiyonel yetmezlikler, genellikle normal B hücre sayısı ile					
Ig ağır zincir mutasyonu ve delesyonları	Mutasyon veya kromozom 1 delesyon 14q32'da	OR		IgG veya IgA'nın bir veya daha fazla alt grubunda eksiklik, IgE olmayabilir	Asemptomatik olabilir
Kappa zincir eksikliği	IGKC	OR	147200	Tüm immunoglobulinler lamda hafif zincir içerir.	Asemptomatik
İzole IgG altgrup eksikliği	Bilinmiyor	?		Bir veya daha fazla IgG alt grubunda düşüklük	Genellikle asemptomatik, bir kısım hastada spesifik antijenlere antikor yanıtında azalma ve tekrarlayan viral/bakteriyel enfeksiyonlar olabilir
IgG subklas eksikliği ile birlikte IgA eksikliği	Bilinmiyor	?		Bir veya daha fazla IgG alt grubunda düşüklük ile birlikte IgA da düşüklük	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar
Selektif IgA eksikliği	Bilinmiyor	?		IgA yok ancak diğer izotipler, antikor yanıtı normal	Asemptomatik olabilir. Otoimmünite ve bakteriyel enfeksiyonlarda hafif artış olabilir.
Normal Ig seviyesi ve normal B hücreler ile birlikte spesifik antikor eksikliği	Bilinmiyor	?		Normal	Spesifik antijenlere antikor yapımında azalma
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	Bilinmiyor	?		IgG ve IgA düşük	Aşılarla yeterli antikor yanıtı oluşturulabilir, genellikle ciddi enfeksiyonlar eşlik etmez.
CARD11 GOF	CARD11	OD GOF	616452	NF-κB aktivasyonuna ikincil poliklonal B hücre lenfositozu	Splenomegali, lenfadenopati, aşılarla yetersiz yanıt
Selektif IgM eksikliği	Bilinmiyor	?		IgM yok	Pnömonokokal /bakteriyel

2.4.4. İmmün Disregülasyon İle Seyreden İmmün Yetmezlikler

Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyositoz

NK hücreler, perforin ve granzim enzimleri ile kaspaz kaskadını aktifleştirerek hedef hücreyi apoptoza götürür. Bu sekretuar ekzositoz yolağında fonksiyon bozukluğuna yol açacak gen mutasyonları ailesel HLH'ye yol açar. Bir hiperenflamasyon sendromudur. Hayatın ilk aylarında uzamış ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, nörolojik tutulum, ferritin yüksekliği, trigliserit yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü ile karakterize klinik görülür. Acil tedavi edilmelidir. HKHN önerilen tedavi yöntemidir (102).

Chediak-Higashi Sendromu

OR geçişli, nadir görülen, parsiyel okülokutanöz albinizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, hafif kanama yatkınlığı, nörolojik tutulumla karakterize bir PİY'tir. LYST gen mutasyonu sonucunda gelişir (103). Hastaların yaklaşık %85'inde akselere faz veya hemofagositik lenfohistiyositoz gelişir (104,105). Erken dönemde yapılan HKHN hayat kurtarıcıdır (103).

Gricelli Sendromu Tip 2

RAB27A gen mutasyonu sonucu oluşur. Bu genin kodladığı protein; melanosit yapısında bulunur, NK ve T sitotoksik hücrelerin sitotoksik enzim ekzositozunda görev alır. Hastalar açık ten rengi ile gümüşü-gri renkte saçlara sahiptir. Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar görülebilir. Genellikle hayatın ilk 6-12. ayları arasında HLH gelişir. HLH'ye ikincil nörolojik tutulum görülebilir (106). Ateş, hepatosplenomegali, sitopenilerle başvurabilir (107). Akselere faza girmeden erken dönemde HKHN yapılması gerekir (108).

LRBA Eksikliği

CTLA4, Treg ve aktifleşmiş T hücrelerin yüzeyinde bulunan, Treg tarafından periferik toleransın sağlanmasında ve T lenfosit aktivasyonunun düzenlenmesinde etkili bir proteindir. LRBA, CTLA4'ün hücre içi trafiği ve lizozomal parçalanmasının düzenlenmesinde görevlidir. LRBA eksikliğinde tekrarlayan enfeksiyonlar (özellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları), lenfoproliferasyon,

otoimmünite (çoğunlukla otoimmün sitopeni ve endokrinopatiler) ve enteropati başlıca klinik tabloları oluşturur. T hücre aktivasyonunda bozukluk, B hücrelerde apoptoza yatkınlık, switched memory B hücre ve plazma hücreleri başta olmak üzere toplam B hücre sayısında ve antikor üretiminde azalma görülür (109). NHL ve mide kanseri gibi kanser türleri de eşlik edebilir (110). Gámez-Díaz ve ark. (111) 22 LRBA eksikliği tanılı hastanın dahil edildiği çalışmalarında immün disregülasyonun (%95) en sık görülen klinik olduğunu belirtmiştir. 13 hastada enteropati, 12 hastada OHA, 11 hastada ITP, 8 hastada granümatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı, 1 hastada alopesi saptanmıştır. 2 hastada ekzama ve üveit tespit edilmiştir. 2 hastaya HKHN yapılmıştır (111).

Diğer Treg Defektleri

STAT3 “Gain-of-function”(GOF), OD geçişli STAT3 geninde fonksiyon kazanımı mutasyonuna bağlı oluşur, genellikle 6 ay ile 5 yaş arasında klinik başlar. En sık bulgular, otoimmün sitopeni, lenfoproliferasyon, enteropati, interstisyel akciğer hastalığı, tiroidit ve diyabettir. İmmün yetmezlik her zaman ön planda olmayabilir. Hastalar immünsupresif tedaviden fayda görebilirler. HKHN bazı hastalarda tercih edilebilir (112).

CTLA4 haployetmezliği, OD geçişli CTLA4 gen mutasyonu sonucu oluşur, immün disregülasyon ön plandadır. Otoimmünite en önemli klinik bulgulardan biridir. Otoimmün sitopeniler başta olmak üzere Tip1 DM, otoimmün tiroidit, üveit, vitiligo gibi otoimmün hastalıklar sıklıkla eşlik eder. Lenfadenopati, splenomegali, lenfoid olmayan organların lenfositik infiltrasyonu görülebilir. Hipogamaglobulinemi, tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları saptanabilir. Kanser yatkınlığı, NHL ve gastrik kanser birlikteliği bildirilmiştir (113).

IPEX sendromu; X geçişli Foxp3 gen defekti sonucu oluşur, tipik olarak hayatın ilk yılında başlar. En sık olarak sulu ishal, endokrinopati (en sık insülin bağımlı diyabet), ekzematöz dermatit kliniği ile başvurur. Otoimmün hastalıklar (sitopeniler, otoimmün hepatit, nefropati), lenfadenopati, splenomegali eşlik eder. İmmünsupresif tedavi veya HKHN uygulanmayan, hastalar hayatın ilk 2 yılında kaybedilirler (114).

APECED

Timusta T hücre gelişimi sırasında santral toleransta görev yapan AIRE kodlayan gen mutasyonu sonucu oluşur. Hipoparatiroidi genellikle en sık eşlik eden ve ilk ortaya çıkan endokrin organ tutulumudur. Addison hastalığı, prematüre ovaryan yetmezlik, Tip1 DM ve otoimmün tiroit hastalıkları da eşlik edebilir. Endokrinopatiler, otoantikörlerin doku yıkımına yol açması nedeni ile oluşmaktadır. Ektodermal displazi, diş ve tırnakları etkileyebilir. Kronik mukokutanöz kandidiyazis en sık görülen klinik tablolardan biri olup doğumdan hemen sonra başlayabilir (115-117).

ALPS

Esas olarak FAS-aracılı apoptotik yolağı etkileyen mutasyonlar sonucu lenfosit homeostazının bozulmasına bağlı immün disrölasyonla karakterize hastalıktır. Fas-ligand (FASLG), Kaspaz 10 (CASP10) Kaspaz 8 (CASP8) gibi başka genetik defektler de tanımlanmıştır. Erken çocukluk veya erişkin dönemde başlangıç gösterebilir. Hastalarda lenfadenopati, hepatosplenomegali, otoimmün sitopeniler, “double-negative” T hücre artışı, lenfoma riskinde artış görülebilir. En sık enfeksiyöz veya malign olmayan lenfadenopati, ikinci olarak otoimmünite ile başvururlar. OHA ve ITP yanı sıra organ spesifik otoimmün hastalıklar da gözlenebilir: üveit, glomerulonefrit, hepatit, tiroidit, vaskülit, alopesi, Tip 1 DM gibi. NHL ve Hodgkin hastalığı eşlik edebilir. Özellikle Fas gen mutasyonu olan hastalarda artmış risk söz konusudur. Son zamanlarda mikofenolat mofetil, sirolimus gibi tedavi yöntemleri ile prognozunda ilerleme olmuştur. İmmüsupresif tedaviye cevap vermeyen hastalarda HKHN düşünülebilir (118-120).

EBV ve Lenfoproliferatif Hastalıklara Yatkınlık

EBV herpes virüs ailesine ait, toplumun yaklaşık %90'ını asemptomatik olarak enfekte eden ancak immünkompromize hastalarda onkogenik potansiyel taşıyan bir virüstür. Son yıllarda bu başlık altında virüs ilişkili HLH, lenfoma oluşumuna yol açan PİY'ler, bu PİY'lere yol açan genetik defektler tanımlanmıştır. EBV spesifik T hücre çoğalmasını, fonksiyonunu, sitotoksitesini etkileyen

bozukluklar bu hastalıklara yol açabilir. Genetik defekt ile ilişkili etkilenen yolağa göre farklı klinik tablolar oluşur (121).

CD27 eksikliği, 1 ila 22 yaş arasında ortaya çıkabilir, EBV viremi (~%90), ağır HLH (~%25), EBV ilişkili lenfoproliferasyon (~%50), EBV ilişkili B hücreli lenfoma (Hodgkin/NHL ~%50) ve hipogamaglobulinemi(~%70) görülür (122-124).

“X-linked inhibitor of apoptosis”(XIAP) eksikliği 0,5-40 yaşları arasında klinik bulgu verir. EBV viremi (%50–60), ağır HLH (~%50–90), splenomegali/hepatit (%50–80), inflamatuvar barsak hastalığı (%10–25), sitopeniler; geçici hipogamaglobulinemi (%10) görülür (125-130).

RLTPR eksikliğinde (CARMIL2) dermatit, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, deri absesi, siğiller, mukokutanöz kandidiyazis, antikor yanıtlarında azalma görülebilir (131).

İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.5’te gösterilmiştir.

Tablo 2.5. İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)’dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Fonksiyonel defekt	İlişkili Klinik
1-Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyositoz (AHL)							
Perforin eksikliği (AHL2)	PRF1	OR	170280	Aktifleşmiş T hücreler de artış	Normal	NK ve sitotoksik T lenfosit sitotoksik aktivitesinde azalma veya yokluk	Ateş, hepatosplenomegali (HSM), sitopeni, hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)
UNC13D/Munc13-4 eksikliği (AHL3)	UNC13D	OR	608897	Aktifleşmiş T hücreler de artış	Normal	NK ve sitotoksik T lenfosit sitotoksik aktivitesinde azalma veya yokluk	Ateş, HSM, HLH, sitopeni
Syntaxin 11 eksikliği (AHL4)	STX11	OR	605014				
STXBP2/Munc18-2 eksikliği (AHL5)	STXBP2	OR/OD	601717				
FAAP24 eksikliği	FAAP24	OR	610884	Aktifleşmiş T hücreler de artış	Normal	EBV ile enfekte B hücre öldürülmesi zayıf	EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık

Tablo 2.5. (devamı) İmmün disregülyasyonla seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Fonksiyonel defekt	İlişkili Klinik
SLC7A7 eksikliği	SLC7A7	OR	222700	Normal	Normal	Makrofaj hiperenflamatuar yanıtı, NK hücre fonksiyonu normal	Lizinürik protein intoleransı, kanama yatkınlığı, alveolar proteinozis
2-Hipopigmentasyonla Seyreden AHL Sendromları							
Chediak-Higashi sendromu	LYST	OR	606897	Aktifleşmiş T hücrelerde artış	Normal	NK ve sitotoksik T lenfosit sitotoksik aktivitesinde azalma (sitotoksikite veya degranülasyon)	Parsiyel albinizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, HSM, ateş, HLH, dev lizozomlar, nötrojeni, sitopeniler, kanama diyatezi, ilerleyici nörolojik disfonksiyon
Griscelli sendromu, tip 2	RAB27A	OR	603868	Normal	Normal	NK ve sitotoksik T lenfosit sitotoksik aktivitesinde azalma (sitotoksikite veya degranülasyon)	Parsiyel albinizm, ateş, HSM, HLH, sitopeniler
Hermansky-Pudlak sendromu, tip 2	AP3B1	OR	603401	Normal	Normal	NK ve sitotoksik T lenfosit sitotoksik aktivitesinde azalma (sitotoksikite veya degranülasyon)	Parsiyel albinizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, pulmoner fibrozis, kanama artışı, nötrojeni, HLH
Hermansky-Pudlak sendromu, tip 10	AP3D1	OR	617050	Normal	Normal	NK ve sitotoksik T lenfosit sitotoksik aktivitesinde azalma (sitotoksikite veya degranülasyon)	Okülökutanöz albinizm, ağır nötrojeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, nöbet, işitme kaybı, nörogelişimsel gecikme
3-Regülatör T hücre(Treg) Defektleri							
IPEX sendromu	FOXP3	XL	300292	Normal	Normal	CD4+ CD25+ FOXP3+ Treg sayı ve/veya fonksiyonunda azalma	Otoimmün enteropati, erken başlangıçlı diyabet, Ekzama, IgE artışı

Tablo 2.5. (devamı) İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Fonksiyonel defekt	İlişkili Klinik
CD25 eksikliği	IL2RA	OR	147730	Normal/ Azalmış	Normal	CD4+ CD25+ hücre yokluğu ve Treg fonksiyonda yetersizlik	Lenfoproliferasyon, otoimmünite, in vitro T hücre proliferasyon bozukluğu
CD122 eksikliği	IL2RB	OR	618495	Artmış CD8 memory T hücreler, azalmış Treg	Artmış memory B hücreler	IL2R β ekspresyonunda azalma, IL-2/IL-15'e kontrolsüz yanıt, olgunlaşmayan NK hücre artışı	Lenfoproliferasyon, lenfadenopati, HSM, otoimmün hemolitik anemi, dermatit, enteropati
CTLA4 haployetmezlik	CTLA4	OD	123890	Azalmış	Azalmış	Treg fonksiyonunda yetersizlik	Otoimmün sitopeni, enteropati, interstisyel akciğer hastalığı, ekstralarenoid lenfositik infiltrasyon, tekrarlayan enfeksiyonlar
LRBA eksikliği	LRBA	OR	606453	Normal/ Azalmış CD4 T hücreler	Normal/Azalmış B hücreler	Çoğunda IgA ve IgG azalmış	Tekrarlayan enfeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmünite
DEF6 eksikliği	DEF6	OR	610094	Hafif CD4 ve CD8 azalmış	Normal/Azalmış B hücreler	Treg fonksiyonunda yetersizlik	Enteropati, HSM, kardiyomyopati, tekrarlayan enfeksiyonlar
STAT3 GOF mutasyonu	STAT3	OD GOF	102582	Azalmış	Azalmış	STAT3 sinyal artışı, TH17 farklılaşmasının artmasına, lenfoproliferasyon ve otoimmünitede artışa neden olur. Treg aktivitesi ve sayısı azalmıştır	Lenfoproliferasyon, solid organ otoimmünitesi, tekrarlayan enfeksiyonlar
BACH2 eksikliği	BACH2	OD	605394	İlerleyici T hücre azalması	Memory B hücre gelişiminde yetersizlik	Önemli bir transkripsiyon faktör ailesinin farklılaşmasında yetersizlik	Lenfositik kolit, sinopulmoner enfeksiyonlar

Tablo 2.5. (devamı) İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Fonksiyonel defekt	İlişkili Klinik
FERMT1 eksikliği	FERMT1	OR	173650	Normal	Normal	IgG, IgM, IgA'nın hücre içinde birikimi ve bazal membran altında C3 birikimi	Konjenital dermatoz, deri atrofisi, fotosensitivite, deri frajilitesi ve soyulma
4- Lenfoproliferasyon ile Birlikte olan/olmayan Otoimmünite							
Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis ve ektodermal distrofi (APECED)	AIRE	OR/OD	240300	Normal	Normal	Timusta otoreaktif T hücrelerin negatif seleksiyonu ve Treg gelişiminde AIRE rol oynar	Otoimmün endokrinopatiler dental enamel hipoplazisi, alopesi areata enteropati, pernisyöz anemi; kronik mukokutanöz kandidiyazis
ITCH eksikliği	ITCH	OR	606409	Değerlen diril memiş	Değerlen diril memiş	Treg gelişimi ve otoreaktif efektör T hücrelerinde anerji indüksiyonu üzerinden immün disregülasyon oluşması ile ilgili olabilir	Erken başlangıçlı kronik akciğer hastalığı(interstisyel pnömoni), otoimmünite (tiroidit, Tip1 diyabet, kronik diyare, enteropati, hepatit), büyüme geriliği, gelişme geriliği, dismorfik yüz görünümü
Tripeptidil-peptidaz II eksikliği	TPP2	OR	190470	Azalmış	Azalmış	İmmün sistemin erken yaşlanması ve immün disregülasyon	Çeşitli lenfoproliferasyon, ağır otoimmün sitopeniler, hipergamaglobulinemi, tekrarlayan enfeksiyonlar
JAK1 GOF	JAK1	OD GOF	147795	Değerlen diril memiş	Değerlen diril memiş	Hiperaktif JAK1	HSM, eozinofili, eozinofilik enterit, tiroid hastalığı, büyüme geriliği, viral enfeksiyonlar
Prolidaz eksikliği	PEPD	OR	613230	Normal	Normal	Peptidaz D	Otoantikolar yaygın, kronik deri ülserleri, ekzama, enfeksiyonlar

Tablo 2.5. (devamı) İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	T hücre	B hücre	Fonksiyonel defekt	İlişkili Klinik
5-İmmün Disregülasyon ve Kolit							
IL-10 eksikliği	IL10	OR	124092	Normal	Normal	Fonksiyonel IL-10 sekresyonu yok	İBH, folikülit, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlar, artrit
IL-10R eksikliği	IL10RA	OR	146933	Normal	Normal	IL-10'a yantısız lökositler	İBH, folikülit, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlar, artrit, lenfoma
	IL10RB		123889			IL-10, IL-22, IL-26, IL-28A, IL-28B ve IL-29'ya yantısız lökositler	
NFAT5 haployet mezlilik	NFAT5	OD	604708	Normal	Normal	Memory B hücre ve plazmoblastlarda azalma	İBH, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
TGFB1 eksikliği	TGFB1	OR	618213	Normal	Normal	Anti CD3'e T hücre proliferasyon yanıtında azalma	İBH, immün yetmezlik, tekrarlayan viral enfeksiyonlar, mikrosefali ve ensefalopati
RIPK1	RIPK1	OR	618108	Azalmış	Normal/Azalmış	MAPK, NFkB yolak aktivasyonunda azalma	Tekrarlayan enfeksiyonlar, erken başlangıçlı İBH, ilerleyici poliartrit
6-Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom "Autoimmune lymphoproliferative syndrome"(ALPS)							
ALPS-FAS	TNFRSF6	OD OR	134637	Artmış TCR α/β + CD4-CD8- çift negatif "double negative" (DN) T hücreler	Normal/Memory B hücrelerde azalma	FAS aracılı apoptoz defekti	Splenomegali, adenopati, otoimmün sitopeniler, artmış lenfoma riski, IgG ve IgA artmış/normal, serum FasL, IL-10 ve vitamin B12 artmış
ALPS-FASLG	TNFSF6	OR	134638	Artmış DN T hücreler	Normal	FASL aracılı apoptoz defekti	Splenomegali, adenopati, otoimmün sitopeniler, sistemik lupus eritematozus, çözünmüş FasL artmamış
ALPS-Kaspaz 10	CASP10	OD	601762	Artmış DN T hücrele	Normal	Bozuk lenfosit apoptozu	Splenomegali, adenopati, otoimmünite

Tablo 2.5. (devam) İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kahtım	OMIM	T hücre	B hücre	Fonksiyonel defekt	İlişkili Klinik
ALPS-Kaspaz8	CASP8	OR	601763	Hafifçe artmış DN T hücreler	Normal	Bozuk lenfosit apoptozu ve aktivasyonu	Splenomegali, adenopati, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi
FADD eksikliği	FADD	OR	602457	Artmış DN T hücreler	Normal	Bozuk lenfosit apoptozu	Fonksiyonel hiposplenizm, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, tekrarlayan ensefalopati atakları, karaciğer disfonksiyonu
7-EBV ve Lenfoproliferatif Hastalıklara Yatkınlık							
SAP eksikliği (XLP1)	SH2D1 A	XL	300490	Normal/artmış aktifleşmiş T hücre	Azalmış Memory B hücre	NK ve sitotoksik T hücre sitotoksitesinde azalma	EBV ile tetiklenen klinik ve immünolojik bulgular, HLH, lenfoproliferasyon, aplastik anemi, lenfoma, hipogamaglobulinemi
XIAP eksikliği (XLP2)	XIAP	XL	300079	Normal/artmış aktifleşmiş T hücre; düşük/normale iNK T hücre	Normal/Azalmış Memory B hücre	CD95 ilişkili T hücre apoptozuna yatkınlık, aktivasyon ilişkili hücre ölümünde artış	EBV enfeksiyonu, splenomegali, lenfoproliferasyon, HLH, kolit, İBH, hepatit, iNKT hücreler düşük
CD27 eksikliği	CD27	OR	615122	Normal	Memory B hücre yok	Hipogamaglobulinemi, aşı ve enfeksiyonlara antikor yanıtında azalma	EBV ile tetiklenen klinik bulgular, HLH, aplastik anemi, iNKT hücrelerde düşüklük, B lenfoma
CTPS1 eksikliği	CTPS1	OR	615897	Sayıda normal/düşük, aktivasyon ve proliferasyon azalmış	Azalmış Memory B hücre	Normal/yüksek IgG. Antijenlerle zayıf proliferasyon	Tekrarlayan/kronik bakteriyel/viral enfeksiyonlar (EBV, VZV), EBV lenfoproliferasyon, B hücreli NHL

Tablo 2.5. (devamı) İmmün disregülyasyonla seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kahtım	OMIM	T hücre	B hücre	Fonksiyonel defekt	İlişkili Klinik
CD70 eksikliği	CD70	OR	602840	Sayıcı normal, Treg düşük, aktivasyon ve fonksiyon azalmış	Azalmış Memory B hücre	Hipogamaglobulinemi, aşı ve enfeksiyona antikor yanıtında azalma	EBV yatınlığı, Hodgkin lenfoma, bazı hastalarda otoimmünite
CD137 eksikliği (41BB)	TNFRSF9	OR	602250	Normal	Normal	Düşük IgG ve IgA, T hücre bağımlı veya bağımsız antijen yanıtında azalma, azalmış T hücre proliferasyonu, IFN γ sekresyon ve sitotoksitesi	EBV lenfoproliferasyon, B hücre lenfoma, kronik aktif EBV enfeksiyonu
RASGRP1 eksikliği	RASGRP1	OR	603962	Aktivasyon, proliferasyon ve motilite azalmış. Naive T hücre azalmış	Aktivasyon, proliferasyon ve motilitede zayıflık	IgG ve IgM normal, IgA artmış	Tekrarlayan pnömoni, herpes virüs enfeksiyonu, EBV ilişkili lenfoma, azalmış NK hücre fonksiyonu
RLTPR eksikliği	CARML2	OR	610859	Sayıcı normal, CD4 artmış, naive CD4 ve CD8 artmış, Treg düşük, CD28 ile indüklenen fonksiyonda zayıflık	Sayıcı normal ama azalmış Memory B hücre	T hücre bağımlı antikor yanıtında azalma	Tekrarlayan bakteriyel, fungal ve mikobakteri enfeksiyonları, siğil, molluskum ve EBV ilişkili lenfoproliferasyon ve malignensi, atopi
X-geçişli Magnezyum, EBV ve neoplazi (XMEN)	MAGT1	XL	300853	CD4 düşük, Timik emigrant hücrelerde azalma, CD4/CD8 oranında değişme, CD3'e zayıf proliferasyon	Sayıcı normal ama azalmış Memory B hücre	İlerleyici hipogamaglobulinemi, NK ve sitotoksik T hücre sitotoksitesinde azalma	EBV enfeksiyonu, lenfoma, viral enfeksiyonlar, respiratuar ve GIS enfeksiyonlar glikozilasyon defekti
PRKCD eksikliği	PRKCD	OR	615559	Normal	Azalmış Memory B hücre	B hücrelerde apoptotik defekt IgG düşük	EBV kronik enf, lenfoproliferasyon, otoimmünite

2.4.5. Konjenital Fagositer Sistem Defektleri

Konjenital Nötropeni

Kalıcı veya aralıklı, ağır (<500/mm³) veya hafif (500-1500/mm³) nötropeni ile birlikte pankreas, santral sinir sistemi, kalp gibi diğer organ sistemlerinin de tutulabildiği hastalıklardır. Hayatı tehdit eden piyojenik enfeksiyonlar, akut gingivostomatit, kronik parodontal hastalıklar ve bu enfeksiyonlara ikincil sekeller görülebilir. Enfeksiyon riski dolaşımdaki nötrofil sayısı ile kabaca ters orantılı olup 200/mm³ altında özellikle yüksektir. Nadir ve monogenik hastalıklardır. X geçişli, OR veya OD kalıtılan formları da mevcuttur. Hastaların çoğunda hematopoetik sistem dışı bulguların eşlik etmediği, özgül immün sistemin normal olduğu nötrofil elastaz (ELANE) mutasyonu görülür (132). Ancak Türkiye ve Orta Doğu'da HAX-1 ve G6PC3 genetik defektlerinin ön plana çıktığı bildirilmiştir (133). Konjenital nötropeniye yol açan birçok genetik defekt tanımlanmıştır. Genetik defekte bağlı olarak hastanın kliniği ve organ tutulumları farklı olmaktadır.

Tedavide enfeksiyonların önlenmesi en önemli amaçtır. "Granulocyte-Coloni Stimulating Factor" (G-CSF) dolaşımdaki nötrofil sayısını artırarak enfeksiyon ilişkili mortaliteyi azaltır. Enfeksiyon kontrolüne bağlı hayatta kalımın artması ile AML başta olmak üzere lösemik transformasyon ve myelodisplazi gelişimi ön plana çıkmıştır. 20 yaşına kadar hastalarda AML, myelodisplastik sendrom (MDS) saptanma oranının %10,8 olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (134). Uzun süreli G-CSF kullanımında AML, MDS gelişim riskinin %22 arttığı da rapor edilmiştir (134-136). Aralıklı kemik iliği incelemeleri erken tanı için önemlidir (137). Bazı genetik defektlerde HKHN de tedavi seçeneği olabilir (138).

Lökosit Adezyon Defekti

Patojenlere karşı erken konak cevabında anahtar rol oynayan lökositler, enflamasyon bölgesine göçleri sırasında damar duvarında yuvarlanarak ilerler ve duvardan geçerek hasarlı dokuya ulaşır. LAD-1, LAD-2, LAD-3 (LAD-1 varyant olarak da bilinir) sırasıyla beta2 integrin (ITGB2), GDP-fukoz transport protein (SLC35C1), kindlin-3 (FERMT3) kodlayan genlerdeki mutasyon sonucunda lökositlerin damar duvarına adezyonunun bozulması sonucu oluşur (139,140). Wolach ve ark. (141) 29 hasta arasında 18 hasta ile en sık LAD1, 6 hasta LAD2, 5

hasta LAD3 olarak saptamıştır. Hastalarda alt tipe göre klinik değişebilir. Pürülan olmayan, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, nötrofili, göbek kordonunun geç düşmesi, yara iyileşmesinde gecikme, kanama yatkınlığı görülebilir. LAD2’de mental retardasyon, otizm, büyüme geriliği, kaba yüz eşlik edebilir. LAD1 ve LAD3 için tek küratif tedavi yöntemi HKHN’dir (139,140).

Kronik Granümatöz Hastalık

Fagositlerde respiratuar patlamadan sorumlu olan NADPH oksidaz enzim kompleksinin 5 alt ünitesinden herhangi birindeki defekt sonucu oluşur. Her yaşta ortaya çıkabilse de genellikle 5 yaştan önce tanı alır. Katalaz-pozitif bakteriler ve mantarlarla hayatı tehdit eden enfeksiyonlar görülebilir. Lenf nodları, akciğer, cilt, karaciğer en sık enfeksiyon görülen bölgelerdir. Aspergillus, S. aureus, Burkholderia cepacia, Serratia marcescens, Nocardia ve Salmonella ile enfeksiyonlar görülebilir. Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde tüberküloz da sık görülür. PİY’ler içinde invazif mantar enfeksiyonu riskinin en yüksek olduğu hastalıktır. İnvazif mantar enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (142).

Otoimmüniteye yatkınlık olabilir. Antifosfolipit sendrom, IgA nefropatisi, JİA ve SLE gibi hastalıklar görülebilir (143-146).

Enflamatuar komplikasyonlar sık eşlik eder (147). Özellikle GIS ve akciğerde enflamasyon gözlenir. Erken başlangıçlı inflamatuvar barsak hastalığında KGH ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Karaciğer tutulumu, portal hipertansiyon, hepatosplenomegali de görülebilir. Enflamatuar komplikasyonlar genelde tedaviye yanıtızsızdır ve morbiditeye yol açar. HKHN tek küratif tedavi yöntemidir (142).

Konjenital fagositer sistem defektlerine yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.6’da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Konjenital fagositer sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.

(Bousfiha ve ark. (10)’dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Klinik
1-Konjenital Nötropeniler						
Elastaz eksikliği [Ağır konjenital nötropeni (AKN)1]	ELANE	OD	130130	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	MDS/lösemiye yatkınlık Ağır konjenital nötropeni veya sikliknötropeni

Tablo 2.6. (devamı) Konjenital fagositer sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Klinik
GFI 1 eksikliği (AKN2)	GFI1	OD	600871	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	B/T lenfopeni
HAX1 eksikliği (Kostmann Hastalığı) (AKN3)	HAX1	OR	605998	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	HAX1 izoformlarında defekt olan hastalarda kognitif ve nörolojik defekt, MDS/lösemiye yatkınlık
G6PC3 eksikliği (AKN 4)	G6PC3	OR	611045	Nötrofil	Myeloid farklılaşma, kemotaksi, O2-yapımı	Yapısal kalp anomalileri, ürogenital anomaliler, sağırılık, gövde ve ekstremitelerde venöz ektaziler
VPS45 eksikliği (AKN 5)	VPS45	OR	610035	Nötrofil	Myeloid farklılaşma, göç	Ekstramedüller hematopoez, kemik iliği fibrozisi, nefromegali
Glikojen depo hastalığı tip 1b	G6PT1	OR	602671	Nötrofil+ Makrofaj	Myeloid farklılaşma, kemotaksi, O2-yapımı	Açlık hipoglisemisi, laktik asidoz, hiperlipidemi, hepatomegali
X-geçişli nötropeni/ myelodisplazi	WAS	XL	300299	Nötrofil	Farklılaşma, mitoz, WAS proteinin GTPaz bağlayan domainin GOF muasyonu nedeniyle	Nötropeni, myeloid olgunlaşmada duraklama, monositopeni, çeşitli lenfoidanomaliler
P14/LAMTOR2 eksikliği	LAMTOR2	OR	610389	Nötrofil+ Makrofaj	Endozomal biyogenez	Nötropeni, hipogamaglobulinemi, CD8 sitotoksitesinde azalma, parsiyel albinizm, büyüme geriliği
Barth Sendromu (3-Metilglutakonik asidüri tip II)	TAZ	XL	300394	Nötrofil+ Lenfosit+ Melanosit	Mitokondri fonksiyonu	Kardiyomyopati, myopati, büyüme geriliği, nötropeni
Cohen Sendromu	VPS13 B	OR	607817	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	Dismorfi, mental retardasyon, obezite, sağırılık, nötropeni

Tablo 2.6. (devamı) Konjenital fagositer sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Klinik
Clericuzio Sendromu (Poikiloderma ve nötropeni)	USB1	OR	613276	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	Retinopati, gelişme geriliği, dismorfik yüz, poikiloderma
JAGN1 eksikliği	JAGN1	OR	616012	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	Myeloid olgunlaşmada duraklama, osteopeni
3-Metilglutakonic asidüri	CLPB	OR	616254	Nötrofil	Myeloid farklılaşma	Nörokognitif gelişimsel anomaliler, mikrosefali, hipoglisemi, hipotoni, ataksi, nöbet, katarakt, intrauterin büyüme geriliği
G-CSF reseptör eksikliği	CSF3R	OR	138971	Nötrofil	Stres granülopoezinde bozukluk	
SMARCD2 eksikliği	SMARCD2	OR	601736	Nötrofil	Kromatin remodelingi, myeloid farklılaşma ve nötrofil fonksiyon defekti	Nötropeni, gelişimsel bozukluklar, kemik, hematopoetik kök hücreler, myelodisplazi
Spesifik granül eksikliği	CEBPE	OR	189965	Nötrofil	Terminal maturasyon ve global disfonksiyon	Nötropeni, iki loblu çekirdeği olan nötrofiller
Shwachman-Diamond sendromu	SBDS	OR	607444	Nötrofil	Nötrofil maturasyonu kemotaksi, ribozomal biyogenez	Pansitopeni, ekzokrin pankreatik yetmezlik kondrodizplazi
	DNAJC21	OR	617052	Nötrofil+ Hematopoetik kök hücre		Pansitopeni, ekzokrin pankreatik yetmezlik
	EFL1	OR	617941	Nötrofil+ Hematopoetik kök hücre		Pansitopeni, ekzokrin pankreatik yetmezlik

Tablo 2.6. (devamı) Konjenital fagositer sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Klinik
HYOU1 eksikliği	HYOU1	OR	601746	Nötrofil	Katlanmamış protein cevabı	Hipoglisemi enflamatuvar komplikasyonlar
SRP54 eksikliği	SRP54	OD	604857	Nötrofil	Myeloid farklılaşması ve nötrofil fonksiyon defekti	Nötropeni, ekzokrin pankreas yetmezliği
2-Motilite Bozuklukları						
Lökosit adezyon defekti tip 1(LAD)	ITGB2	OR	600065	Nötrofil+ Monosit+ Lenfosit+ NK hücre	Tutunma, kemotaksis, endositoz, T/NK sitotoksitesi	Göbek düşmesinde gecikme, deri ülserleri, lökositoz, periodontit
Lökosit adezyon defekti tip 2(LAD)	SLC35C 1	OR	605881	Nötrofil+ Monosit	Yuvarlanma, kemotaksi	Hafif LAD1 fenotipi, hh-kan grubu, büyüme geriliği, gelişim geriliği
Lökosit adezyon defekti tip 3(LAD)	FERMT 3	OR	607901	Nötrofil+ Monosit+ Lenfosit+ NK hücre	Tutunma, kemotaksi	LAD1 fenotipi ve kanama yatkınlığı
Rac2 eksikliği	RAC2	OD LOF	608203	Nötrofil	Tutunma, kemotaksi, O2 – üretimi	Zayıf yara iyileşmesi, lökositoz
β actin eksikliği	ACTB	OD	102630	Nötrofil+ Monosit	Motilite	Mental retardasyon, boy kısalığı
Lokalize juvenil periodontit	FPR1	OR	136537	Nötrofil	Formilpeptit ilişkili kemotaksi	Sadece periodontit
Papillon-Lefèvre sendromu	CTSC	OR	602365	Nötrofil+ Monosit	Kemotaksi	Periodontit, bazı hastalarda plamoplantar hiperkeratoz
WDR1 eksikliği	WDR1	OR	604734	Nötrofil	Yayılma, hayatta kalma, kemotaksi	Hafif nötropeni, zayıf yara iyileşmesi, ağır stomatit
Kistik Fibrozis	CFTR	OR	602421	Sadece monosit	Kemotaksi	Solunum yolu enfeksiyonları, pankreatik yetmezlik, terde artmış klor
MKL1 eksikliği	MKL1	OR	606078	Nötrofil+ Monosit+ NK+Lenfosit	Hücre iskeleti genlerinin yetersiz ekspresyonu	Hafif trombositopeni
3-Respiratuar patlama defektleri						
X-geçişli kronik granümatöz hastalık (KGH), gp91phox	CYBB	XL	306400	Nötrofil+ Monosit	Öldürme(O2 – üretiminde bozukluk)	Enfeksiyonlar, otoenflamatuvar fenotip, IBH,

Tablo 2.6. (devamı) Konjenital fagositer sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Etkilenen Fonksiyon	İlişkili Klinik
Otozomal resesif KGH	CYBA	OR	608508	Nötrofil+M onosit		Enfeksiyonlar, otoenflamatuvar fenotip
	CYBC1		618334			
	NCF1		608512			
	NCF2		608515			
	NCF4		613960			
G6PD eksikliği sınıf I	G6PD	XL	305900	Nötrofil	Azalmış O2-yapımı	Enfeksiyonlar
4-Diğer Non-lenfoid bozukluklar						
GATA2 eksikliği	GATA2	OD	137295	Monosit+ periferik dendritik hücre	Çoklu seride sitopeniler	Mikobakteri, HPV, histoplazmozis, alveolar proteinozis, MDS/AML/ KMML, lenfödem
Pulmoner alveolar proteinozis	CSF2RA	XL (psödootozomal gende bialelik mutasyon)	300770	Alveolar makrofajlar	GM-CSF sinyali	Alveolar proteinozis
	CSFR2B	OR	614370			

2.4.6. Doğal İmmün Sistem Bozuklukları

Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelyan Yatkınlık

“Mendelian susceptibility to mycobacterial disease” (MSMD); diğer yönlerden sağlıklı, hematolojik ve immünolojik açıdan ciddi bir anormallik olmayan hastalarda tüberküloz-dışı mikobakteriler veya Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşısı gibi zayıf virülen mikobakterilerle enfeksiyona yatkınlık olmasıdır. Mikobakterilere karşı konak cevabı, makrofaj ve Th1’ler arasında IL-12 ve İnterferon(IFN)-gama başta olmak üzere IFN-gama-reseptör-1 ve 2, JAK1, JAK2 ve STAT1 gibi proteinlerin de rol oynadığı bir işbirliği sayesinde oluşturulur. Bu yolaktaki proteinleri etkileyen genetik mutasyonlar MSMD’ye yol açar (148). BCG aşısı suşu veya tüberküloz-dışı mikobakterilerle sistemik enfeksiyonlar görülebilir. Altta yatan genetik defekte göre hastalığın başlangıç yaşı daha erken veya enfeksiyonlar daha ağır olabilir. MSMD, hastalarda görülen kliniği tam anlamıyla kapsamayan bir başlıktır. Çünkü mikobakteriler dışında da birçok hücre içine yerleşen enfeksiyöz ajana yatkınlık görülür. Örnek olarak, Salmonella, Listeria, Candida, Histoplazmozis, Koksidiyomikozis, CMV, HHV-8 verilebilir. Salmonellozis ve BCG aşısına ikincil enfeksiyon en sık görülen kliniklerdir (149). Literatürde HSP

eşlik eden vakalar bildirilmiştir (150). Kanser saptanan hastalar rapor edilmiştir. B hücreli lenfoma, özefegal karsinom, kutanöz skuamoz hücreli karsinom, Kaposi sarkomu, karaciğer kanseri ve pineal germinom bildirilen hastalıklarındandır. Bu hastalarda tümöral yatkınlığın enfeksiyona ikincil olabileceği yorumu yapılmıştır (151).

Enfeksiyonların agresif tedavisi, endikasyonu olan hastalarda IFN-gama ile sitokin replasman tedavisi yapılmalıdır. OR komplet IFN-gama reseptör eksiklikleri, OR komplet STAT1 eksikliği gibi bazı ağır formlarda HKHN seçenekler arasındadır (151).

Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis

Kronik mukokutanöz kandidiyazis (KMK); tırnak, cilt, oral ve genital mukozanın kalıcı ve tekrarlayan kandida enfeksiyonu ile karakterizedir. Etken genellikle *C. Albicans*tır. KMK, kalıtsal veya kazanılmış T hücre yetmezliklerine eşlik eden enfeksiyöz fenotiplerden biridir. OD-Hiper IgE sendromu, APECED gibi hastalıklara eşlik edebildiği gibi bu başlık altında doğal immün sistem defekti nedeni ile oluşan KMK yatkınlığı incelenecektir. Son çalışmalarda Th17'lerin, "Retinoic Acid-Related Orphan Receptor γ T (ROR γ T) içeren $\gamma\delta$ T gibi hücreler ile birlikte IL-17 salgılayarak mukokutanöz kandida enfeksiyonlarında çok önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Şimdiye kadar birçok genetik defekt saptanmıştır. Bu bozukluklardan biri de OD kalıtım gösteren STAT1 GOF mutasyonudur. Bu mutasyon STAT1'in IFN- γ , IFN- α/β ve IL-27 uyarımına karşılık defosforilasyon bozukluğu nedeni ile hiperfosforile olmasına yol açar. Akım sitometri ile tanı konabilir. KMK, bu hastalardaki esas komplikasyon olmasına rağmen hastalarda başta *S. Aureus* olmak üzere çeşitli bakterilere, en sık Herpes virüsler olmak üzere viral enfeksiyonlara, kandida dışı mantar ve mikobakteri enfeksiyonlarına da yatkınlık görülebilir. Hastaların yaklaşık 1/3'üne otoimmün hastalıklar eşlik eder: hipotiroidizm, Tip 1 DM, sitopeniler gibi (152,153). Toubiana ve ark. (154) çalışmasında 274 hastanın 118'inde (%43) otoimmün hastalık veya otoantikör pozitifliği saptanmıştır. Hastaların %19'unda birden fazla otoimmün hastalık saptanmıştır. En sık hipotiroidizm, Tip 1 DM, vitiligo, alopesi, psöriyazis saptanmıştır. SLE, pernisyöz anemi, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, OHA, ITP de eşlik ettiği bildirilmiştir. Anti-nükleer antikör (ANA), anti-tiroid antikör gibi otoantikör pozitiflikleri

saptanmıştır. 14 hastada (%5,8) kanser görülmüştür.11 hastada skuamoz hücreli karsinom, 1 hastada melanom, 1 hastada akut lösemi bildirilmiştir. Alerjik hastalıklar hastaların %20'sinde görülmüştür (154). KMK tablosu olan hastalarda, tanıda şüphe edilen genetik defekte yönelik olarak genetik inceleme yapılır. Eşlik eden otoimmün hastalıklarla birlikte kandidiyazise yönelik antifungal tedavi verilir (152).

Doğal immün sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Doğal immün sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenmiş hücre	Etkilenmiş fonksiyon	İlişkili Klinik
1- Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelyan Yatkınlık						
IL-12 ve IL-23 reseptör β1 zincir eksikliği	IL12RB1	OR	601604	Lenfosit+NK hücre	IFN-γ salgılanması	Mikobakteri ve Salmonella yatkınlığı
IL-12p40 (IL-12 ve IL-23) eksikliği	IL12B	OR	161561	Monosit		
IL-12Rβ2 eksikliği	IL12RB2	OR	601642	Lenfosit+NK hücre		
IL-23R eksikliği	IL23R	OR	607562	Lenfosit+NK hücre		
IFN-γ reseptör 1 eksikliği	IFNGR1	OR	209950	Lenfosit+ Monosit	IFN-γ bağlanması ve sinyali	
		OD	615978			
IFN-γ reseptör 2 eksikliği	IFNGR2	OR	147569	Lenfosit+ Monosit	IFN-γ sinyali	
STAT1 eksikliği	STAT1	OD LOF	614892	Lenfosit+ Monosit		
Makrofaj gp91 phox eksikliği	CYBB	XL	300645	Sadece makrofaj	Öldürme (O2- üretiminde bozukluk)	İzole mikobakteri yatkınlığı
IRF8 eksikliği	IRF8	OD	614893	Lenfosit+ Monosit	Dendritik hücre ve Th1 gelişiminde bozulma	Mikobakteri ve Salmonella yatkınlığı
		OR	226990	Monosit	IL-10, IL-12, IL-23 ve Tip I IFN 'a azalmış hücresel cevap	Hücre içi bakteri ve virüslere yatkınlık (Salmonella, mikobakteri)

Tablo 2.7. (devamı) Doğal immün sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenmiş hücre	Etkilenmiş fonksiyon	İlişkili Klinik
SPPL2a eksikliği	SPPL2A	OR	608238	Lenfosit+ Monosit	Dendritik hücre ve Th1 gelişiminde bozulma	Mikobakteri ve Salmonella yatkınlığı
Tyk2 eksikliği	TYK2	OR	611521	Lenfosit+ Monosit	IL-10, IL-12, IL-23 ve Tip I IFN 'a azalmış hücresel cevap	Hücre içi bakteri ve virüslere yatkınlık (Salmonella, mikobakteri)
P1104A TYK2 homozigosite	TYK2	OR	176941	Lenfosit	IL-23 'e azalmış hücresel cevap	MSMD veya tüberküloz
ISG15 eksikliği	ISG15	OR	147571		IFN- γ üretim defekti	Mikobakteri yatkınlığı, beyin kalsifikasyonu
ROR γ t eksikliği	RORC	OR	602943	Lenfosit+N K hücre	Fonksiyonel ROR γ T protein eksikliği, IFN γ yapım bozukluğu, IL-17A/F-yapan T hücrelerin tam yokluğu	Mikobakteri ve kandidaya yatkınlık
JAK1 eksikliği	JAK1	OR LOF	147795	Lenfosit+N ötrofil	Sitokinlerle JAK1 aktivasyonunda azalma IFN- γ yapımında azalma	Mikobakteri ve virüslere yatkınlık, ürotelyalkarsinom
2- Epidermodizplazya verrüsiformis (HPV)						
EVER1 eksikliği	TMC6	OR	605828	Keratinosit	EVER1, EVER2 ve CIB1 keratinositlerde kompleks oluşturur.	Human papillomavirus (HPV) enfeksiyonları ve deri kanserleri (tipik epidermodizplazya verrüsiformis)
EVER2 eksikliği	TMC8		605829			
CIB1 eksikliği	CIB1		618267			
“warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis” (WHIM) sendromu	CXCR4	OD GOF	162643	Lökosit	CXCR4 kemokin reseptörünün ligandı olan CXCL12 (SDF-1)'a artmış yanıtı	Siğiller (HPV) enfeksiyonu, nötropeni, düşük B hücre sayısı, hipogamaglobulinemi

Tablo 2.7. (devamı) Doğal immün sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenmiş hücre	Etkilenmiş fonksiyon	İlişkili Klinik
3-Ağır Viral Enfeksiyonlara Yatkınlık						
STAT1 eksikliği	STAT1	OR LOF	600555	Lökosit ve diğer hücreler	STAT1 bağımlı IFN- α/β , γ ve λ cevapları	Ağır viral ve mikobakteriyel enfeksiyonlar
STAT2 eksikliği	STAT2	OR	600556	Lökosit ve diğer hücreler	STAT2 bağımlı IFN- α/β , γ ve λ cevapları	Ağır viral enfeksiyonlar (kızamık aşı suşu ile ağır enfeksiyonlar)
IRF9 eksikliği	IRF9	OR	147574	Lökosit ve diğer hücreler	IRF9- ve ISGF3-bağımlı IFN- α/β ve λ cevapları	Ağır influenza hastalığı
IRF7 eksikliği	IRF7	OR	605047	Lökosit, plazmositoid dendritik hücreler hematopoetik olmayan hücreler	IFN- α , β veya IFN- λ yapımı	
IFNAR1 eksikliği	IFNAR1	OR	107450	Lökosit ve diğer hücreler	IFN- α/β ya da IFNAR1-bağımlı yanıtlar	Kızamık ve sarı humma aşılı ile ağır enfeksiyonlar
IFNAR2 eksikliği	IFNAR2	OR	602376	Yaygın ekspresyon olur	IFN- α/β ya da IFNAR2-bağımlı yanıtlar	Ağır viral enfeksiyonlar (kızamık aşı suşu ile diseminan enfeksiyonlar, HHV6)
CD16 eksikliği	FCGR3A	OR	146740	NK hücreler	Değişken NK hücre fonksiyonları	Ağır herpes virüs enfeksiyonları, özellikle VZV, EBV, HPV ile
MDA5 eksikliği	IFIH1	OR LOF	606951	Yaygın ekspresyon olur	Viral tanıma ve IFN indüksiyonu	Rhinovirüs ve diğer RNA virüsleri
RNA polimeraz III eksikliği	POLR3A	OD	614258	Lökosit ve diğer hücreler	Yetersiz viral tanıma ve VZV veya poly I:C e azalmış IFN indüksiyonu	Ağır VZV enfeksiyonu
	POLR3C		617454			
	POLR3F		617455			
4-Herpes Simpleks Ensefaliti						
TLR3 eksikliği	TLR3	OD OR	613002	Santral sinir sistemi hücreleri ve fibroblastlar	TLR3-bağımlı IFN- α , β veya γ cevabı	Herpes simpleks virüs ensefaliti, ağır pulmoner influenza, VZV
UNC93B1 eksikliği	UNC93B1	OR	608204		UNC-93B-bağımlı IFN- α , β veya γ cevabı	Herpes simpleks virüs 1 ensefaliti
TRAF3 eksikliği	TRAF3	OD	601896		TRAF3-bağımlı IFN- α , β ve γ cevabı	Herpes simpleks virüs ensefaliti, ağır pulmoner influenza, VZV

Tablo 2.7. (devamı) Doğal immün sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenmiş hücre	Etkilenmiş fonksiyon	İlişkili Klinik
4-Herpes Simpleks Ensefaliti						
TRIF eksikliği	TICAM1	OD	607601	Santral sinir sistemi hücreleri ve fibroblastlar	TRIF-bağımlı IFN- α , β ve γ cevabı	
TBK1 eksikliği	TBK1	OR OD	604834		TBK1-bağımlı IFN- α , β ve γ cevabı	
IRF3 eksikliği	IRF3	OD	616532		HSV1'e düşük IFN- α / β yapımı ve azalmış IRF3fosforilasyonu	
DBR1 eksikliği	DBR1	OR	607024		Antiviral IFN yapımında yetersizlik	Beyin sapında HSV ve diğer viral ensefalitler
5-İnvazif Mantar Enfeksiyonlarına Yatkınlık						
CARD9 eksikliği	CARD9	OR	607212	Mononükleer fagositler	CARD9 sinyal yolağı	İnvazif kandida enfeksiyonu, derin dermatofit, diğer invazif mantar enfeksiyonları
6-Mukokutanöz Kandidiyazise Yatkınlık						
IL-17RA eksikliği	IL-17RA	OR	605461	Epitel hücreler, fibroblastlar, mononükleer fagositler	IL-17RA sinyal yolağı	Kronik mukokutanöz kandidiyazis, folikülit
IL-17RC eksikliği	IL-17RC	OR	610925		IL-17RC sinyal yolağı	Kronik mukokutanöz kandidiyazis
IL-17F eksikliği	IL-17F	OD	606496	T hücreler	IL-17F içeren dimerler	Kronik mukokutanöz kandidiyazis, folikülit
STAT1 GOF	STAT1	OD GOF	600555	T hücre, B hücre, monosit	IL-17-yapan T hücrelerin gelişiminde bozukluk	Kronik mukokutanöz kandidiyazis, çeşitli viral (HSV), bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, otoimmünite (tiroidit, diyabet, sitopeni, enteropati)
ACT1 eksikliği	TRAF3IP2	OR	607043	T hücre, fibroblast	Fibroblastlar IL-17A ve IL-17F, T hücreler ise IL-17E ye cevap vermede yetersiz	Kronik mukokutanöz kandidiyazis, blefarit, folikülit ve makroglossi

Tablo 2.7. (devamı) Doğal immün sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kahtım	OMIM	Etkilenmiş hücre	Etkilenmiş fonksiyon	İlişkili Klinik
7-TLR Sinyal Yolak Bozukluğu ve Bakteriyel Enfeksiyonlara Yatkınlık						
IRAK4 eksikliği	IRAK4	OR	606883	Lenfosit+granülosit+monosit	TIR-IRAK4 sinyal yolağı	Piyojenik bakteri enfeksiyonları
MyD88 eksikliği	MYD88	OR	602170	Lenfosit+granülosit+monosit	TIR-MyD88 sinyal yolağı	
IRAK1 eksikliği	IRAK1	XL	300283	Lenfosit+granülosit+monosit	TIR-IRAK1 sinyal yolağı	Bakteriyel enfeksiyonlar, Xq28 de de novo büyük kromozomal delesyona ikincil X geçişli MECP-2 eksikliği ilişkili sendrom MECP2 ve IRAK1 kapsar
TIRAP eksikliği	TIRAP	OR	614382	Lenfosit+granülosit+monosit	Fibroblast ve lökositlerde TIRAP- sinyal yolağı, TLR1/2, TLR2/6 ve TLR4 agonistlerin in yetersizliği	Çocukluk çağı boyunca stafilokoka lenfeksiyonlar
8-Hematopoetik Olmayan Dokularla İlişkili Kahtımsal İmmünite Bozuklukları						
İzole konjenital aspleni	RPSA	OD	271400	Dalak yok	RPSA, ribozomun küçük alt ünitesinin bir bileşeni olan SA proteinini kodlar	Kapsüllü bakterilerle bakteriyemi
	HMOX	OR	141250	Makrofaj	HO-1 demir döngüsünü düzenler ve hem-bağımlı hasar oluşur.	Hemoliz, nefrit, enflamasyon
Tripanosomiyazis	APOL1	OR	603743	Somatik	Por oluşturan serum proteini	Tripanosomiyazis
NBAS eksikliğine bağlı akut karaciğer yetmezliği	NBAS	OR	608025	Somatik ve hematopoetik	ER stres	Ateş, karaciğer yetmezliğini indükler
Akut nekrotizan ensefalopati	RANBP2	OR	601181	Yaygın ekspresyon	Nükleer por	Ateş akut ensefalopatiyi indükler

Tablo 2.7. (devamı) Doğal immün sistem hastalıklarına yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenmiş hücre	Etkilenmiş fonksiyon	İlişkili Klinik
Osteopetrozis	CLCN7	OR	602727	Osteoklastlar Stromal hücreler	Sekretuar lizozom	Hipokalsemi ve nörolojik tutulumla osteopetrozis
	SNX10		614780			Görme bozukluğu ile osteopetrozis
	OSTM1		607649			Hipokalsemi ve nörolojik tutumla osteopetrozis
	PLEKHM1		611466			Osteopetrozis
	TCIRG1		604592			Hipokalsemi ile osteopetrozis
	TNFRSF11A		603499		Osteoklastogenez	Osteopetrozis
	TNFSF11		602642		Osteoklastogenez	Ağır büyüme geriliği ile osteopetrozis
Hidradenit süpürativa	NCSTN	OD	605254	Epidermis	Saç folikülünde keratinizasyonu düzenleyen Notch sinyali/gama-sekretaz	Verneuil hastalığı/Hidradenit süpürativa ve akne
	PSEN		613737			Verneuil hastalığı/Hidradenit süpürativa ve kutanöz hiperpigmentasyon
	PSENE1		613736			Verneuil hastalığı/Hidradenit süpürativa
9-Lökositlerle İlişkili Diğer Kalıtsal İmmünite Bozuklukları						
IRF4 haployetmezlik	IRF4	OD	601900	Lenfosit+monosit	IRF-4 pleyotropik transkripsiyon faktörüdür.	Whipple hastalığı
IL-18BP eksikliği	IL-18BP	OR	604113	Lökosit ve diğer hücreler	IL-18BP, salgılanmış IL-18'i nötralize eder	Fulminan viral hepatit

2.4.7. Otoenflamatuvar Hastalıklar

Tetikleyici bir neden olmaksızın, tekrarlayıcı veya kalıcı, sistemik veya organa spesifik enflamasyon yanıtının olduğu hastalıklardır. Doğal immün sistemin enflamasyonu başlatma fonksiyonunda bozukluğa yol açan tek gen mutasyonlarından kaynaklanır. Patogenezine göre interferonopatiler, inflamazom ilişkili hastalıklar gibi sınıflandırmalar yapılabilir. Tekrarlayan ve sebebi belirlenemeyen ateş, döküntü, serözit, artrit gibi semptomlar görülür. Lenfadenopati, hepatosplenomegali olabilir. Akut faz reaktan yüksekliği mevcuttur (155).

ADA2 Eksikliği

ADA2 geninde her iki alelde meydana gelen hipomorfik mutasyon sonucu oluşur. Myeloid hücrelerde bolca eksprese olan ve makrofaj farklılaşmasında rolü olan bir enzimdir. Patogenezi net olarak bilinmemektedir. Küçük ve orta çaplı damar vaskülit en sık klinik bulgudur. Vaskülit ve enflamasyon birçok organı etkileyerek barsak, böbrek ve karaciğer tutulumlarını açıklar. Livedo retikularis, PAN, erken yaşta tekrarlayan iskemik ve/veya hemorajik inme görülebilir (156). Saf eritroid hücre aplazisi sık eşlik eder. OHA ve ITP gibi otoimmün hastalıklar görülebilir. Ateş, akut faz reaktanı yüksekliği olabilir. Deri ve santral sinir sistemi tutulumu ön plandadır. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, HSV'ye yatkınlık, hipogamaglobulinemi, lenfopeni görülebilir. Etanercept veya HKHN tedavide kullanılmaktadır (156).

Otoenflamatuar hastalıklara yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Otoenflamatuar hastalıklara yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.

(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Klinik
1-Tip 1 İnterferonopatiler						
STING-ilişkili vaskülopati, İnfantil başlangıçlı ("STING-associated vasculopathy, infantile-onset", SAVI)	TMEM173	OR	612374		STING, NF-kappa-B ve IRF3 transkripsiyon yollarını aktifleştirerek IFN ekspresyonunu artırır.	Ciltte vaskülopati, enflamatuar akciğer hastalığı, sistemik otoenflamasyon, ailevi chilblain lupus, intrakranyal kalsifikasyon
ADA2 eksikliği	ADA2	OR	607575		ADA hücre dışı adenosini deaktif eder ve adenosin reseptör sinyalinin sonlandırır	PAN, erken başlangıçlı tekrarlayan iskemik inme ve ateş, bazı hastalarda hipogamaglobulinemi
TREX1 eksikliği, Aicardi-Goutières sendromu 1	TREX1	OR	606609		Hücre içinde anormal çift zincirli DNA birikimi nedeni ile Tip 1 IFN yapımında artış	Klasik Aicardi-Goutières sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, ailevi chilblain lupus

Tablo 2.8. (devamı) Otoenflamatuar hastalıklara yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Klinik
RNASEH2B eksikliği	RNASEH2B	OR	610326		Hücre içinde anormal DNA-RNA hibridbirikimi nedeni ile Tip 1 IFN yapımında artış	Klasik Aicardi-Goutières sendromu, spastik paraparezi
RNASEH2C eksikliği	RNASEH2C	OR	610330			Klasik Aicardi-Goutières sendromu
RNASEH2A eksikliği	RNASEH2A	OR	606034			Klasik Aicardi-Goutières sendromu
SAMHD1 eksikliği	SAMHD1	OR	606754		Sitozolde deoksiniükleotit trifosfat kontrolünün bozukluğu nedeni ile Tip 1 IFN yapımında artış	Klasik Aicardi-Goutières sendromu, ailevi chilblain lupus
ADAR1 eksikliği	ADAR1	OR	146920		Çift zincirli RNA substratlarında adenozinin inozine deaminasyonunda bozukluk sonucu Tip 1 IFN yapımında artış	Klasik Aicardi-Goutières sendromu, bilateral striatal nekroz, spastik paraparezi
Aicardi-Goutières sendromu 7	IFIH1	OD GOF	615846		IFIH1 geni, MAVS reseptörü üzerinden Tip 1 IFN sinyal yolağını aktive eden sitoplazmik viral RNA reseptörü kodlar.	Klasik Aicardi-Goutières sendromu, SLE, spastik paraparezi, Singleton-Merten sendromu
DNAaz II eksikliği	DNASE2	OR	126350		DNAaz 2, DNAY1 parçalar ve temizler. Aktivitesinin azalması Tip 1 IFN yapımını artırır.	Aicardi-Goutières sendromu
DNASE1L3 eksikliği ne bağlı pediatrik sistemik lupus eritematozus	DNASE1L3	OR	614420		DNASE1L3, hücre dışı DNA'yı parçalayan bir endonükleazdır. Eksikliğinde apoptotik hücrelerin temizlenmesi azalır.	Çok erken başlangıçlı SLE, otoantikorlar (dsDNA, ANCA), lupus nefriti, hipokomplemente mik ürtikeryal vaskülit sendromu

Tablo 2.8. (devamı) Otoenflamatuar hastalıklara yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Klinik
Spondiloenkon dro-displazi ve immün disregülasyon (SPENCD)	ACP5	OR	171640		Muhtemel plazmasitoid dendritik hücre ilişkili IFN artışı	Kısa boy, spastik paraparezi, intrakranyal kalsifikasyon, Sistemik Lupus Eritematozus, trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi, olası tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar
X-geçişli retiküler pigmenter bozukluk	POLA1	XL	301220		POLA1, sitozolikRNA, DNAsentezi için gereklidir, eksikliğinde Tip 1 IFN yapımı artar.	Hiperpigmentasyon karakteristik yüz, akciğer ve GIS tutulumu
USP18 eksikliği	USP18	OR	607057		ISG15' in bozuk negatif regülasyonu IFN artırır.	TORCH benzeri sendrom
OAS1 eksikliği	OAS1	OD GOF	164350		RNA tanınmasından ötürü artmış IFN	Pulmoner alveolar proteinozis, deri döküntüsü
2-İnflamazomu Etkileyen Bozukluklar						
Ailevi Akdeniz Ateşi	MEFV	OR LOF	249100	Olgun granülositler, sitokinle aktifleşmiş monositler	IL1 β in artmış inflamazom aracılı indüksiyonu	Kolşisine yanıt veren tekrarlayan ateş, serözit ve enflamasyon. Vaskülit ve inflamatuvar barsak hastalığına yatkınlık
		OD	134610			
Mevalonat kinaz eksikliği (Hiper IgD sendromu)	MVK	OR	260920	Somatik ve hematopoetik	Kolesterol sentezi etkilenir, patogenezi tam bilinmiyor	Periyodik ateş, lökositoz, yüksek IgD seviyeleri
Muckle-Wells sendromu	NLRP3	OD GOF	191900	Polimorfonükleer lökositler, monositler	Lökosit apoptozu, NFkB sinyal yolağı ve IL-1 etkileyen kriyoprin defekti.	Ürtiker, sensörinöral işitme kaybı, amiloidoz
Ailevi soğuk otoenflamatuar sendromu 1		OD GOF	120100	Polimorfonükleer lökositler monositler		Soğuk temasından sonra pruritik olmayan ürtiker, artrit, ateş ve lökositoz

Tablo 2.8. (devamı) Otoenflamatuar hastalıklara yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kahtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Klinik
Neonatal başlangıçlı multisistemik otoenflamatuar hastalık ("Neonatal onset multisystem inflammatory disease", NOMID) veya Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom ("chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome" "CINCA)		OD GOF	607115	Polimorfon ükleer lökositler, kondrositler		Neonatal başlangıçlı döküntü, kronik menenjit, artropati, ateş ve enflamasyon
Ailevi soğuk otoenflamatuar sendrom 2	NLRP12	OD GOF	611762	Polimorfon ükleer lökositler, monositler		Soğuk temasından sonra pruritik olmayan ürtiker, artrit, ateş ve lökositoz
NLR4-MAS (makrofaj aktivasyon sendromu)	NLR4	OD GOF	616050	Polimorfon ükleer lökositler, monositler, makrofaj	NLR4'te fonksiyon kazanımı mutasyonu IL-1 β ve IL-18 sekresyonunda artış yanı sıra makrofaj aktivasyonuna yol açar	Ağır enterokolit ve makrofaj aktivasyon sendromu
Ailevi soğuk otoenflamatuar sendromu 4		OD GOF	616115			
PLC γ 2 ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon ("PLC γ 2 associated antibody deficiency and immune dysregulation" PLAID)	PLCG2	OD GOF	614878	B hücre, NK ve mast hücreleri	IL-1 yolağını aktive eden mutasyonlar	Soğuk ürtiker hipogamaglobulinemi, humoral immünite bozukluğu, otoenflamasyon
Ailevi soğuk otoenflamatuar sendromu3 or APLAID (c2120A > C)			614468			
NLRP1 eksikliği	NLRP1	OR	617388	Lökositler	IL-18 ve kaspaz 1 artışı	Diskeratozis otoimmünite ve artrit
NLRP1 GOF	NLRP1	OD GOF	615225	Keratinositler	IL1 β artmış	Palmoplantar karsinom, korneal skar, tekrarlayan respiratuar papillomatosis

Tablo 2.8. (devamı) Otoenflamatuar hastalıklara yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Klinik
3-İnflamazom İlişkili Olmayan Durumlar						
TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom ("TNF receptor-associated periodic syndrome" "TRAPS)	TNFRSF1A	OD	142680	Polimorfonükleer lökositler, monositler	TNF reseptöründe 55-kD mutasyonlar, hücre içi reseptör retansiyonu veya TNF'e bağlanabilecek çözülmüş sitokin reseptörlerinin azalmasına yol açar.	Tekrarlayan ateş, serözit, döküntü, göz ve eklem enflamasyonu
Pyojenik steril artrit, pyoderma gangrenozum, akne (PAPA) sendromu, çinko ve kalprotektin yüksekliği	PSTPIP1	OD	604416	Hematopoetik dokular, aktifleşmiş T hücrelerin upregülasyonu	Bozulmuş aktin reorganizasyonu enflamatuar cevap sırasında fizyolojik sinyal bozukluğuna yol açar.	Sekel bırakan artrit, enflamatuar deri döküntüsü, myozit
Blau sendromu	NOD2	OD	186580	Monositler	CARD15'in nükleotit bağlayan bölgesindeki mutasyonlar, muhtemelen lipopolisakkaritler ve NF-kB sinyali ile ilişkiyi bozar.	Üveit, granüloamatöz sinovit, kamptodaktili, döküntü ve kranyal nöropatiler, Crohn koliti
ADAM17 eksikliği	ADAM17	OR	614328	Lökosit ve epitelyum hücreleri	Bozuk TNF α yapımı	Erken başlangıçlı diyare ve deri lezyonları
Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit ve konjenital diseritropoetik anemi (Majeed sendromu)	LPIN2	OR	609628	Nötrofil, kemik iliği hücreleri	Tanımlanmamış	Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, transfüzyon bağımlı anemi, kutanöz enflamatuar hastalıklar
IL-1 reseptör antagonist eksikliği ("Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist", DIRA)	IL1RN	OR	612852	Polimorfonükleer lökositler, monositler	IL1 reseptör antagonist mutasyonları IL1 aktivitesinin sınırlanamamasına yol açar	Neonatal başlangıçlı steril multifokal osteomyelit, periostit ve püstülozis

Tablo 2.8. (devamı) Otoenflamatuar hastalıklara yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Klinik
IL-36 reseptör antagonist eksikliği ("Deficiency of IL-36 receptor antagonist", DITRA)	IL36RN	OR	614204	Keratinositler, lökositler	IL-36RN mutasyonları IL-8 yapımını artırır	Püstüler psöriazis
SLC29A3 mutasyonu	SLC29A3	OR	602782	Lökositler, kemik hücreleri	-	Hiperpigmentasyon-Hipertrikozis-Histiyoizis-Lenfadenopatiplusse ndromu
CAMPS (CARD14 aracılı psöriazis)	CARD14	OD	602723	Esas olarak keratinositler	CARD14 mutasyonları NF-kB yolağını aktive eder ve IL-8 yapımını artırır.	Psöriyazis
Cherubizm	SH3BP2	OD	118400	Stroma ve kemik hücreleri	Makrofajhiperaktivasyonu ve NF-kB artışı	Çenede kemik dejenerasyonu
Kronik atipik nötrofilik dermatit ve lipodistrofi ("chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy CANDLE")	PSMB8	OD/OR	256040	Keratinositler, B hücreler ve adipoz doku hücreleri	Patogenezi bilinmiyor	Kontraktür, pannikülit, intrakranyal kalsifikasyon, ateş
	PSMG2	OR	609702	Lenfositler		Pannikülit, lipodistrofi, otoimmün hemolitik anemi
COPA defekti	COPA	OD	6011924	Polimorfonükleer lökositler ve doku ve spesifik hücreler	Coat protein kompleks I (COPI) aracılı defektif hücre içi taşınma	Otoimmün enflamatuar artrit, interstisyel akciğer hastalığı, Th17 disregülasyonu ve otoantikor yapımı
Otulipeni/ORAS	OTULIN	OR	615712	Lökositler	NF-KB aktivasyonunun LUBAC ile artmış induksiyonu yüksek proinflamatuar sitokin seviyelerine yol açar	Ateş, diyare, dermatit
A20 eksikliği	TNFAIP3	OD	616744	Lenfositler	NF-KB sinyalinin bozuk inhibisyonu	Artralji, mukozal ülser, oküler enflamasyon

Tablo 2.8. (devamı) Otoenflamatuar hastalıklara yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	Etkilenen Hücreler	Fonksiyonel Defekt	İlişkili Klinik
AP1S3 eksikliği	AP1S3	OR	615781	Keratinositler	TLR3 translokasyon bozukluğu	Püstüler psöriazis
ALPI eksikliği	ALPI	OR	171740	İntestinal epitelyum hücreler	LPS nin barsakta eksik inhibisyonu	İnflamatuar barsak hastalığı
TRIM22	TRIM22	OR	606559	Makrofaj, intestinal epitel hücreleri	Granülatöz kolit	İnflamatuar barsak hastalığı
T hücreli lenfoma subkutanöz pannikülit-benzeri (TIM3 eksikliği)	HAVCR2	OR	618398	Lökositler	Bozuk kontrol noktası sinyaline ikincil artmış inflamazom aktivitesi	Pannikülit, hemofagositi klenfohistiyositoz , poliklonal T hücre infiltrasyonu veya T hücreli lenfoma

2.4.8. Kompleman Eksiklikleri

Kompleman sistemindeki efektör veya düzenleyici bileşenlerin eksiklikleri birçok hastalığa yol açmaktadır. Eksik bileşene göre farklı klinik tablolar oluşmaktadır. Avrupa'da yapılan çalışmalarda kompleman eksikliklerinin PİY hastalıklarının %5'ini oluşturduğu bildirilmiştir. En sık mannoz bağlayan lektin yolağı bozuklukları ve C2 eksikliği görülmektedir (157). Avrupa'da yapılmış çok uluslu 77 hastanın dahil olduğu bir çalışmada 33 hastada (%43) klasik yol defekti (C1q,C1r,C2,C4), 24 hastada (%31) alternatif yol defekti (C3, Faktör D,H,I,P), 20 hastada (%26) terminal yol bileşenlerinde defekt (C6,C7,C8) saptanmıştır (158).

5 yaşından büyük hastalarda meningokokal menenjit, kapsüllü bakterilerle tekrarlayan sistemik enfeksiyonlar, SLE başta olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklar, ürtikerin eşlik etmediği anjiyoödem kompleman eksiklikleri açısından uyarıcı olmalıdır (159). Özellikle klasik yolun erken bileşenlerinin eksikliğine SLE, dermatomyozit, HSP, JİA, glomerulonefrit gibi otoimmün hastalıklar eşlik eder (160-163). SLE ve SLE benzeri semptomlar C1q eksikliği, C4, C1r/C1s eksikliği olan hastalarda sıktır (163,164).

Kompleman eksikliklerine yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.9'da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Kompleman eksikliklerine yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Laboratuvar	İlişkili Klinik
Bozukluklara bağlı C1q eksikliği	C1QA	OR	120550	CH50 hemolitik aktivitesi yok, klasik yol aktivasyonu bozuk, apoptotik hücrelerin temizlenmesinde defekt	SLE, kapsüllü mikroorganizmalara yatkınlık
	C1QB	OR	120570		
	C1QC	OR	120575		
C1r eksikliği	C1R	OR	613785	CH50 hemolitik aktivitesi yok, klasik yol aktivasyonu bozuk	SLE, kapsüllü mikroorganizmalara yatkınlık Ehler danlos fenotipi
C1r Periyodontal Ehlers-Danlos	C1R	OD GOF	613785	Normal CH50	Hiperpigmentasyon, deri frajilitesi
C1s eksikliği	C1S	OR	613785	CH50 hemolitik aktivitesi yok, klasik yol aktivasyonu bozuk	SLE, kapsüllü mikroorganizmalara yatkınlık Ehler danlos fenotipi
C1s Periyodontal Ehlers-Danlos	C1S	OD GOF	613785	Normal CH50	Hiperpigmentasyon, deri frajilitesi
Komplet C4 eksikliği	C4A +C4B	OR	120810	CH50 hemolitik aktivitesi yok, klasik yol aktivasyonu bozuk, komplet eksiklik için bialelik mutasyon gerekir	SLE, kapsüllü mikroorganizmalara yatkınlık Parsiyel eksiklik, yaygın ve konak savunmasında orta derecede etki yapar
C2 eksikliği	C2	OR	217000	CH50 hemolitik aktivitesi yok, klasik yol aktivasyonu bozuk	SLE, kapsüllü mikroorganizmalara yatkınlık ateroskleroz
C3 eksikliği (LOF)	C3	OR	120700	CH50 ve AH50 hemolitik aktivitesi yok, opsonizasyon ve humoral immün yanıtta bozukluk	Enfeksiyonlar, glomerulonefrit, GOF mutasyonlarla birlikte atipik hemolitik üremik sendrom
C3 GOF	C3	OD GOF	120700	Kompleman aktivasyonunda artış	Atipik hemolitik üremik sendrom
C5 eksikliği	C5	OR	120900	CH50 ve AH50 hemolitik aktivitesi yok, defektif bakterisidal aktivite	Disemine Neisserial enfeksiyonlar
C6 eksikliği	C6	OR	217050	CH50 ve AH50 hemolitik aktivitesi yok, defektif bakterisidal aktivite	
C7 eksikliği	C7	OR	217070	C7 eksikliği	
C8 α eksikliği	C8A	OR	120950		
C8 γ eksikliği	C8G	OR	120930		
C8 β eksikliği	C8B	OR	120960		
C9 eksikliği	C9	OR	120940	CH50 ve AH50 hemolitik aktivitede azalma, defektif bakterisidal aktivite	Disemine Neisserial enfeksiyonlara hafif yatkınlık

Tablo 2.9. (devamı) Kompleman eksikliklerine yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Laboratuvar	İlişkili Klinik
MASP2 eksikliği	MASP2	OR	605102	Lektin yolağında aktivasyon bozukluğu	Piyojenik enfeksiyonlar, enflamatuvar akciğer hastalıkları, otoimmünite
Ficolin 3 eksikliği	FCN3	OR	604973	Ficolin 3 yolak üzerinde kompleman aktivasyonu yok	Solunum yolu enfeksiyonları, abseler
C1 inhibitör eksikliği	SERPİN G1	OD	606860	C4/C2 tüketimi ile kompleman yolağının spontan aktivasyonu ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojenin bradikininine dönüşmesi ile kontakt sistemin spontan aktivasyonu	Hereditör anjiyödem
Faktör B GOF	CFB	OD GOF	612924	GOF mutasyon ile artmış AH50 aktivasyonu	Atipik hemolitik üremik sendrom
Faktör B eksikliği	CFB	OR	615561	Alternatif yolak aktivasyonunda bozukluk	Kapsüllü mikroorganizmalarla enfeksiyonlara yatkınlık
Faktör D eksikliği	CFD	OR	134350	AH50 hemolitik aktivitesi yok	Neisserial enfeksiyonlar
Properdin eksikliği	CFP	XL	300383	AH50 hemolitik aktivitesi yok	Neisserial enfeksiyonlar
Faktör I eksikliği	CFI	OR	217030	C3 tüketimi ile alternatif yolağın spontan aktivasyonu	Disemine Neisserial enfeksiyonlar, atipik hemolitik üremik sendrom, preeklampsi
Faktör H eksikliği	CFH	OR/OD	134370	C3 tüketimi ile alternatif yolağın spontan aktivasyonu	
Faktör H-ilişkili protein eksiklikleri	CFHR1 CFHR2 CFHR3 CFHR4 CFHR5	OR/OD	134371 600889 605336 605337 608593	CH50 ve AH50 normal, otoantikörler otoantikör ilişkili atipik HÜSe yol açabilir	Disemine Neisserial enfeksiyonlar, geç başlangıçlı atipik hemolitik üremik sendrom
Trombomodülin eksikliği	THBD	OD	188040	CH50 ve AH50 normal	Atipik hemolitik üremik sendrom
Membran Kofaktör Protein (CD46) eksikliği	CD46	OD	120920	Alternatif yolak inhibitörü	Atipik hemolitik üremik sendrom, enfeksiyonlar, preeklampsi
Membran Atak Kompleks İnhibitör (CD59)eksikliği	CD59	OR	107271	Kompleman aracılı lizise hassas eritrositler	Hemolitik anemi, polinöropati
CD55 eksikliği (CHAPLE hastalığı)	CD55	OR	125240	Endotel üzerinde kompleman hiperaktivasyonu	Protein kaybettiren enteropati, tromboz

2.4.9. Kemik İliği Yetmezliğine Yol Açan İmmün Yetmezlikler

Kemik iliği yetmezliği sendromları; kemik iliğinde hematopoez azalmasına bağlı oluşan periferik sitopenileri tanımlar. Kalıtsal kemik iliği yetmezliği

sendromları immün yetmezliklere de eşlik edebilir. Kemik iliği yetmezliğine yol açan immün yetmezliklere neden olan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.10'da gösterilmiştir

Tablo 2.10. Kemik iliği yetmezliği ile seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	Diğer Etkilenen Hücreler	İlişkili Klinik
Fankoni Anemi Tip A	FANCA	OR	227650	Normal /düşük	Normal /düşük	Hematopoetik kök hücreler	Düşük/normal NK hücreler, SSS, iskelet deri, kalp, GİS, ürogenital anomaliler, artmış kromozom kırığı
Fankoni Anemi Tip B	FANCB	XLR	300514				
Fankoni Anemi Tip C	FANCC	OR	227645				
Fankoni Anemi Tip D1	BRCA2	OR	605724				
Fankoni Anemi Tip D2	FANCD2	OR	227646				
Fankoni Anemi Tip E	FANCE	OR	600901				
Fankoni Anemi Tip F	FANCF	OR	603467				
Fankoni Anemi Tip G	XRCC9	OR	614082				
Fankoni Anemi Tip I	FANCI	OR	609053				
Fankoni Anemi Tip J	BRIP1	OR	609054				
Fankoni Anemi Tip L	FANCL	OR	614083				
Fankoni Anemi Tip M	FANCM	OR	618096				
Fankoni Anemi Tip N	PALB2	OR	610832				
Fankoni Anemi Tip O	RAD51C	OR	613390				
Fankoni Anemi Tip P	SLX4	OR	613951				
Fankoni Anemi Tip Q	ERCC4	OR	615272				
Fankoni Anemi Tip R	RAD51	OR	617244				
Fankoni Anemi Tip S	BRCA1	OR	617883				
Fankoni Anemi Tip T	UBE2T	OR	616435				
Fankoni Anemi Tip U	XRCC2	OR	617247				
Fankoni Anemi Tip V	MAD2L2	OR	617243				
Fankoni Anemi Tip W	RFWD3	OR	617784				

Tablo 2.10. (devamı) Kemik iliği yetmezliği ile seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	Diğer Etkilenen Hücreler	İlişkili Klinik
Myelodisplazi, enfeksiyon, büyüme kısıtlılığı, adrenal hipoplazi, genital fenotipler, enteropati (myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, enteropathy, "MIRAGE")	SAMD9	OD GOF	617053	raporlanmamış	raporlanmamış	Hematopoetik kök hücreler, myeloid hücreler	İntauterin büyüme geriliği, gonadal anomali, adrenal yetmezlik, kromozom 7 anomalileri ile MDS, enfeksiyonlara yatkınlık, enteropati, dalak yokluğu
Ataksi pansitopeni sendromu	SAMD9L	OD GOF	611170	Normal	Düşük	Hematopoetik kök hücreler, myeloid hücreler	MDS, nörolojik hastalık
DKCX1	DKC1	XL	305000	Normal / Düşük	Normal / Düşük	Hematopoetik kök hücreler	Kemik iliği yetmezliği, pulmoner ve hepatik fibrozis, tırnak distrofisi, lökoplaki, retiküler deri pigmentasyonu, mikrosefalinör gelişimsel gerilik
DKCA1	TERC	OD	127550				
DKCA2	TERT	OD	187270				
DKCA3	TINF2	OD	604319				
DKCA4	RTEL1	OD	616373				
DKCA5	TINF2	OD	268130				
DKCA6	ACD	OD	616553				
DKCB1	NOLA3	OR	224230				
DKCB2	NOLA2	OR	613987				
DKCB3	WRAP53	OR	613988				
DKCB4	TERT	OR	613989	Düşük			Tırnak distrofisi, lökoplaki, kemik iliği yetmezliği, ağır B hücre yetmezliği, intrauterin büyüme geriliği, büyüme geriliği, mikrosefali, serebellarhipoplazi, özefagal disfonksiyon
DKCB5	RTEL1	OR	615190				

Tablo 2.10. (devamı) Kemik iliği yetmezliği ile seyreden immün yetmezliklere yol açan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt	Kalıtım	OMIM	T Hücre	B Hücre	Diğer Etkilenen Hücreler	İlişkili Klinik
DKCB6	PARN	OR	616353		Normal/ Düşük		Gelişme geriliği, mikrosefali, serebellar hipoplazi
DKCB7	ACD	OR	616553		Normal/ Düşük		Tırnak distrofisi, lökoplaki, kemik iliği yetmezliği, pulmoner ve hepatik fibrozis, mikrosefali, nörogelişimsel gerilik
BMFS1 (SRP72-eksikliği)	SRP72	OD	602122	Bilinmiyor	Bilinmiyor		Kemik iliği yetmezliği ve sağırılık
BMFS5	TP53	OD	618165	Bilinmiyor	Düşük		Eritrid hipoplazi, B hücre yetmezliği
Coats plus sendromu	STN1	OR	613129	Normal	Normal		İntrauterin büyüme geriliği, erken yaşlanma, pansitopeni, hiposelüler kemik iliği, vasküler ektaziye ikincil GIS kanaması, intrakranyal kalsifikasyon
	CTC1	OR	617053	Bilinmiyor	Bilinmiyor		

2.4.10. Doğuştan İmmün Yetmezliklerin Fenokopileri (somatik mutasyon ve otoantikörlerle seyreden)

Genetik defekti bilinen PİY'lere benzer fenotipte olan ancak kalıtılmış mutasyon olmayan hastalıklardır. Bir kısmı somatik mutasyonlar bir kısmı ise sitokinlere karşı gelişmiş otoantikörler nedeniyle oluşur.

Doğuştan immün yetmezliklerin fenokopilerine neden olan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 2.11'de verilmiştir.

Tablo 2.11. Doğuştan immün yetmezliklerin fenokopilerine neden olan genetik defektler ile genel klinik ve immünolojik özellikleri. (Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt/ Tahmin Edilen Patogenez	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili Klinik/ Benzer PİY
1-Somatik Mutasyonla İlişkili Durum					
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom	TNFRSF6 da somatik mutasyon	CD4-CD8-doubl e negative $\alpha\beta$ T hücrede artma	Normal	Normal/ artmış	Splenomegali, lenfadenopati, Otoimmün sitopeni

Tablo 2.11. Doğuştan immün yetmezliklerin fenokopilerine neden olan genetik defektler, genel klinik ve immünolojik özellikleri.
(Bousfiha ve ark. (10)'dan alınmıştır.)

Hastalık	Genetik Defekt/ Tahmin Edilen Patogenez	T hücre	B hücre	Ig	İlişkili Klinik/Benzer PİY
RAS-ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık	KRAS (GOF)da somatik mutasyon	Normal	B hücre lenfositozu	Normal/artmış	Splenomegali, lenfadenopati, Otoimmün sitopeni, granülositoz, monositoz
RAS-ilişkili otoimmün lökoproliferatif hastalık	NRAS (GOF) da somatik mutasyon	CD4-CD8-double negative (DN) αβ T hücrede artma	B hücre lenfositozu	Normal/artmış	Splenomegali, lenfadenopati, otoantikörler
Kriyopirinopati, (Muckle-Wells/CINCA/NOMID-benzeri sendrom)	NLRP3 de somatik mutasyon	Normal	Normal	Normal	Ürtiker benzeri döküntü, artropati, nörolojik bulgular
Kriyopirinopati, (Muckle-Wells/CINCA/NOMID-benzeri sendrom)	NLRP3 de somatik mutasyon	Normal	Normal	Normal	Ürtiker benzeri döküntü, artropati, nörolojik bulgular
STAT5b de somatik mutasyonla ilişkili hipereozinofilik sendrom	STAT5b de somatik mutasyon (GOF)	Normal	Normal	Normal	Eozinofili, atopik dermatit, ürtiker, diyare
2-Otoantikörlerle İlişkili					
Kronik mukokutanöz kandidiyazis	IL-17 ve/veya IL-22 ye karşı otoantikör	Normal	Normal	Normal	Endokrinopati/ Kronik mukokutanöz kandidiyazis
Erişkin başlangıçlı mikobakteri yatınlığı ile seyreden immün yetmezlik	IFNγ ya karşı otoantikör	Naive t hücrede azalma	Normal	Normal	Mikobakteri, mantar, Salmonella, Varicella Zoster enfeksiyonları/MSM D
Tekrarlayan deri enfeksiyonları	IL-6 yakarşı otoantikör	Normal	Normal	Normal	Stafilokok enfeksiyonları /STAT3 eksikliği
Pulmoner alveolar proteinozis	GM-CSF ye karşı otoantikör	Normal	Normal	Normal	Pulmoner alveolar proteinozis, Kriptokokal menenjit, disemine nokardiyozis
Kazanılmış anjioödem	C1 inhibitöre karşı otoantikör	Normal	Normal	Normal	Hereditör Anjioödem
Atipik hemolitik üremik sendrom	Kompleman Faktör H'ye karşı otoantikör	Normal	Normal	Normal	Alternatif kompleman yolağının kendiliğinden aktivasyonu
Timoma ve hipogamaglobülinemi (Good sendromu)	Çeşitli sitokinlere karşı otoantikör	Artmış CD8 T hücre	B hücre yok	Azalmış	İnvazif bakteriyel, viral enfeksiyon, otoimmünite, saf kırmızı hücre aplazisi, kronik diyare

2.5. PİY Tedavi Yöntemleri

2.5.1. İmmüoglobulin Replasman Tedavisi

Binlerce bireyden toplanan plazmaların oluşturduğu havuzdan elde edilen bir kan ürünüdür. Çok geniş yelpazede patojene karşı antikor içerir. Protein içeriğinin %90'dan fazlası monomerik IgG olmalıdır. IgM ve IgA eser miktarda bulunur, firmaların saflaştırma metoduna göre değişkenlik gösterebilir. Saflaştırma, viral inaktivasyon metotları ve koruyucu madde farklılıklarından dolayı farklı firmalara ait ürünler arasında etkinlik ve yan etki farklılıkları olabilir. Örneğin yüksek sodyum veya sükröz içeren ürünler kardiyak veya renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendike olabilir. Tekrarlayan ve ağır enfeksiyon geçirme öyküsü ile birlikte antikor yapım defekti olan PİY hastalarında IGRT endikasyonu vardır. IGRT etki mekanizması şu şekildedir (165):

- 1-Bakteriyel toksin, süperantijen ve virüsleri nötralize eder.
- 2-Kompleman yolak aktivasyonunu gerçekleştirir.
- 3-Antikor aracılı sitotoksitede görev yapar.
- 4-Fagositler için opsonizasyonu gerçekleştirir.
- 5-İmmün modülatör ve antiinflamatuvar etkisi vardır.(Fc reseptör blokajı, B hücre, makrofaj ve dendritik hücrelerin düzenlenmesi, Treg aktivasyonu, sitokin ve büyüme faktörlerinin inhibisyonu rol oynadığı düşünülen mekanizmalardır (166,167).

Endikasyonu olan durumlarda IGRT 400-600 mg/kg dozunda 3-4 hafta aralıklarla uygulandığında enfeksiyon sıklığını, hastanede kalış süresini, antibiyotik kullanımını ve akciğer komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (168,169).

Genellikle tolere edilebilir bir tedavi olmasına rağmen sistemik yan etkiler görülebilir. Uygulandığı hastalık ve hasta topluluğuna göre değişmekle birlikte çeşitli çalışmalarda %2 ve 25 arasında raporlanmıştır. Hastanın klinik özellikleri, infüzyon hızı, uygulanan ürün ve miktarına göre yan etkiler değişmektedir. Yüzde kızarma, titreme, ateş, baş ağrısı, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, bulantı, aseptik menenjit, karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, bronkospazm gibi hafif-orta şiddette bulguların yanı sıra; böbrek yetmezliği, nöbet, tromboz/inme, pulmoner ödem, anafilaksi gibi ağır klinik de görülebilir. Kan ürünü olması nedeni ile enfeksiyöz ajan bulaşı olabilir. Verilen ürünü değiştirmek, yavaş infüzyon hızı ile uygulamak,

parasetamol veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile yan etkiler önlenabilir (165).

İntravenöz veya subkütan yolla uygulanmaktadır. Etkinlik her iki yöntemde de benzer olarak bildirilmiştir. Subkütan uygulamanın venöz yola ihtiyaç duymaması, sistemik reaksiyon sıklığının daha az olması gibi avantajları vardır. Ancak kararlı seviyeye daha geç ulaşması, lokal yan etkilerin görülmesi gibi olumsuz yönleri de mevcuttur (165).

2.5.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Alıcının kemik iliğinde kısmi veya tam ablasyon yapıldıktan sonra verici kök hücrelerinin engrafmanını hedefleyen, PİY hastalıkları için küratif bir tedavi seçeneğidir. Daha iyi sonuç elde edebilmek için ağır enfeksiyon ve organ hasarı gelişmeden gerçekleştirilmelidir. Bu nedenle erken tanı çok önemlidir. AKİY dışındaki hastalıklarda konak savunma sistemi engrafmanı bozacağı için hazırlık rejimi gerekir. Tam uyumlu kardeş verici en iyi seçenek olmasına rağmen, verici hazırlanması, hazırlık rejimi ve nakil sonrası komplikasyonların tedavisindeki ilerlemeler sayesinde ideal donörü olmayan hastalar için uyumlu akraba dışı donör veya az uyumlu akraba donörle de HKHN yapılabilmektedir (170). AKİY bebeklerde uyumlu akraba verici varlığında %90, uyumlu akraba dışı verici varlığında %70, AKİY olmayan hastalar için ise %70-80 hayatta kalım oranları bildirilmiştir (171).

PİY hastalıkları için HKHN endikasyonları:

1-AKİY tanılı tüm hastalara hayatta kalım için gereklidir.

2-Atipik AKİY tanılı tüm hastalara ciddi enfeksiyon olmadan hayatta kalım için gereklidir.

3-KİY tanılı hastalarda hasta kliniğinin ağırlığı ve uygun donör varlığına göre hasta özelinde karar verilir. Örneğin CD40L eksikliği, Ca/Mg kanal defektleri, DOCK8 eksikliği, MHC defekti, pürin nükleozid fosforilaz eksikliğinde endikedir.

4-Sendromik özellikleri olan KİY'ler: Öngörülen hayat boyu risk ve klinik duruma göre hasta özelinde endikasyon belirlenir: Örneğin kıkırdak saç hipoplazisi, NEMO eksikliği, Wiskott-Aldrich sendromunda endikasyon mevcuttur.

5-Antikor eksikliği baskın olan PİY'ler: Enfeksiyondan IGRT ile korunabilen hastalar için genellikle endikasyon yoktur. Ancak ağır enfeksiyon ve immün disregülasyon kliniği olan YDİY tanılı hastalar için seçenek olabilir.

6-İmmün disregülasyon hastalıkları: Hastalık hayatı tehdit edici olabileceği için endikasyon vardır. Örnek olarak Ailesel HLH, SH2D1A mutasyonuna ikincil X geçişli lenfoproliferatif hastalık, XIAP/BIRC4 mutasyonlarına bağlı X geçişli lenfoproliferatif hastalık, IPEX sendromu

7-Fagositer hücre bozuklukları: Çoğu hasta için endikedir. KGH, LAD, ağır konjenital nütropeni gibi.

8-Doğal immün sistem defektleri: Tecrübe kısıtlı olmasına rağmen bazı hastalıklar için endikedir. IFNGR1 eksikliği, STAT1 LOF mutasyonu gibi.

9-Otoenflamatuar hastalıklar: Genellikle endike değil ancak bazı hastalıklar için henüz yeterli tecrübe yok.

10-Kompleman eksikliği: Kompleman faktörleri karaciğerde yapıldığından çoğu hastalık için endike değildir. Ancak hematopoetik hücreler C1q üretebildiğinden C1q eksikliği için bir seçenek olabilir (171).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalında izlenen ve/veya dosyalarına ulaşılan hastalardan Avrupa İmmün Yetmezlikler Birliği “European Society for Immunodeficiencies” (ESID) Primer İmmün Yetmezlik Klinik Tanı Kriterleri 2016’ya göre primer immün yetmezlik tanısı alan 2473 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliği “International Union of Immunological Societies” (IUIS) tarafından düzenlenen Primer İmmün Yetmezlik (PIY) sınıflandırmasının Ocak 2020 güncellemesine göre alt gruplara ayrılmıştır.

Hasta bilgilerine bölüm arşivindeki dosyalardan ve hastane veri tabanından ulaşıldı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, eşlik eden otoimmün, alerjik, otoenflamatuvar hastalık veya kanser tanısı mevcudiyeti, lenfoproliferasyon olup olmadığı, etiyojiden sorumlu genetik defektler, ebeveynleri arasındaki akrabalık durumu, immünoglobulin replasman tedavisi alma durumu, merkezimizde hematopoetik kök hücre nakli, prognozu ile ilgili veriler kaydedildi.

Eşlik eden hastalık verileri, ilgili konuda uzman bir hekim tarafından tanı konulmuş olma şartı ile çalışmaya dahil edildi.

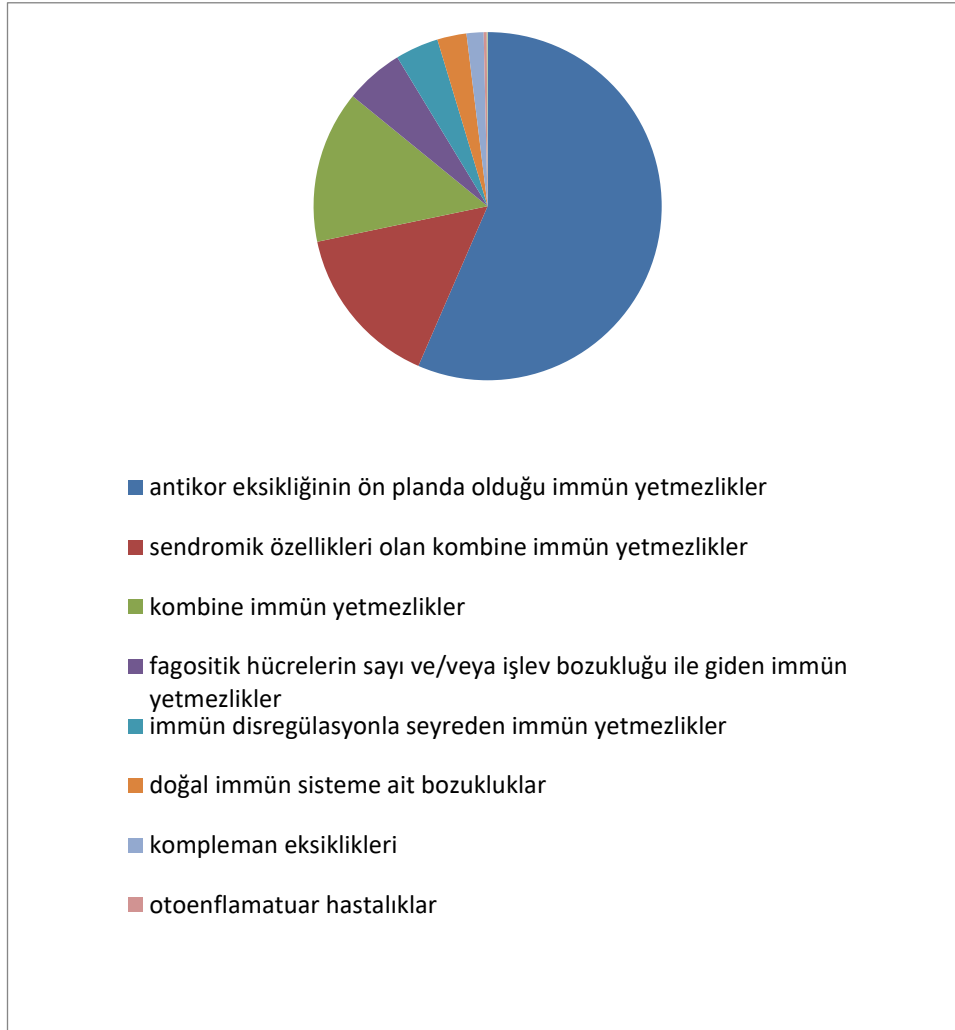
Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 6.10.2020 tarihli 2020/16-45 nolu onayı ile yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 kullanılarak yapıldı. Gruplar genellikle normal dağılım göstermediğinden hasta yaşı ile ilgili sonuçlar en büyük, en küçük değer ve ortanca değer ile belirtildi. Diğer sayısal veriler yüzde olarak ifade edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 2473 hastadan, antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler 1393 hasta (%56,3), sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler 375 hasta (%15,1), kombine immün yetmezlikler 346 hasta (%14), fagositik hücrelerin sayı ve/veya işlev bozukluğu ile giden immün yetmezlikler 137 hasta (%5,5), immün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler 106 hasta (%4,2), doğal immün sisteme ait bozukluklar 68 hasta (%2,7), kompleman eksiklikleri 39 hasta (%1,6), otoenflamatuar hastalıklar 7 hasta (%0,3), kemik iliği yetmezliğine yol açan immün yetmezlikler 2 hasta (%0,08) saptandı. Doğuştan immün yetmezliklerin fenokopileri grubunda hasta saptanmadı. Hastaların IUIS primer immün yetmezlik sınıflamasına göre dağılımı Grafik 4.1’de gösterilmiştir.

Grafik 4.1. Primer immün yetmezliklerin alt gruplara göre dağılımı.



4.1. Antikor Eksikliğinin Ön Planda Olduğu İmmün Yetmezlikler

1393 hastanın dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı.

Hasta Grubu	Hasta Sayısı
Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi	678 (%48,6)
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik	186 (%13,3)
Parsiyel IgA Eksikliği	161 (%11,5)
Selektif IgA Eksikliği	147 (%10,5)
Agamaglobulinemi	74 (%5,3)
Sınıflandırılmayan Hipogamaglobulinemi	61 (%4,3)
Hiper IgM Sendromu	48 (%3,4)
Selektif IgM Eksikliği	21 (%1,5)
IgA ve IgM Düşüklüğü Olan Hastalar	11(%0,8)
Pnömonokok Antikor Yanıt Eksikliği	6 (%0,4)

Agamaglobulinemi tanılı 74 hastanın 66’sı X geçişli agamaglobulinemi, 8’i OR geçişli agamaglobulinemi tanısı ile izlenmektedir. Hastalar 3 ila 38 yaşları arasında ortanca değer 18 yıldır. 4 hasta (%5,4) kadın, 70 hasta (%94,5) erkekti. Otoimmün hastalık 4 hastada (%5,4) saptandı. 1 hastada jüvenil idiyopatik artrit (JİA), 1 hastada Hashimoto tiroiditi, 1 hastada çölyak hastalığı, 1 hastada SLE tanısı mevcuttu. 1 hastada IgA vaskülit, 1 hastada PAN saptandı. Hiçbir hastada kanser veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. 6 hastada (%8,1) alerjik hastalık tespit edildi. 4 hastada astım, 2 hastada eozinofilik kolit mevcuttu. 2 hastada inflamatuvar barsak hastalığı saptandı. 1 hastada amiloidozis bulundu. 26 hastanın (%35,1) ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü vardı. Tüm hastalar immünoglobulin replasman tedavisi (IGRT) almaktadır.

186 YDİY tanılı hasta yaşları 6 ila 71 yıl arasında ortanca değeri 26 yıldır. 8 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 7 hastanın sepsis nedeniyle eksitus olduğu saptandı. Bu hastaların 5’i kanser tedavisi almaktaydı. 1 hastanın “Graft-versus-host-disease”, 1 hastanın “stiff person” sendromu nedeni ile izlemi sırasında nozokomiyal sepsis tanısı aldığı tespit edildi. 1 hastanın anamnez bilgilerinin eksikliği nedeniyle

ölüm sebebi anlaşılamadı. 77 hasta (%41,3) kadın, 109 hasta (%58,6) erkekti. 40 hastada otoimmün hastalık (%21,5) saptandı. 11 hastada ikinci bir otoimmün hastalık tanısı mevcuttu. Bu hastalıklar Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. YDİY tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar.

Hastalık	Hasta sayısı
ITP	13
Otoimmün hemolitik anemi	6
Hashimoto Tiroiditi	6
Çölyak Hastalığı	6
Otoimmün Hepatit	4
Tip 1 DM	3
Sjögren Hastalığı	2
Alopesi Areata	2
Romatoid Artrit	2
Behçet Hastalığı	2
Vitiligo	2
Multiple Skleroz	1
SLE	1
PAN	1

12 hastada (%6,4) kanser saptandı. Bu hastaların 5’inde NHL, 4’ünde HH, 1’inde ALL,1’inde akciğer kanseri, 1’inde servikal intraepitelyal neoplazi mevcuttu. Alerjik hastalık saptanan 26 hastanın (%13,9) tamamında astım tanısı vardı.1 hastada FMF saptandı. Akrabalık öyküsü bilinen 162 hastanın 65’inde (%40,1) ebeveynler arasında akrabalık olduğu tespit edildi.

Selektif IgA eksikliği tanılı 147 hastanın yaşları 4 ila 42 yıl arasında ortanca değer 13 yıldır. 58 hasta (%39,4) kadın, 89 hasta (%60,5) erkekti. Otoimmün hastalık 20 hastada (%13,6) saptandı. Bu hastalıklar Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar.

Hastalık	Hasta Sayısı
Tip 1 DM	6

Tablo 4.3. (devam) Selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar.

Hastalık	Hasta Sayısı
Çölyak Hastalığı	5
JİA	5
Vitiligo	2
Hashimoto Tiroiditi	2
Alopesi Areata	1
SLE	1

1 hastada nöroblastom saptandı. 8 hastada FMF (%5,4) saptandı. 37 (%25,1) hastada alerjik hastalık mevcuttu. Bu hastalıklar Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda saptanan alerjik hastalıklar.

Hastalık	Hasta Sayısı
Astım	34 (%23,1)
Alerjik Rinit	4
Besin alerjisi	1

31 hastanın (%21) anne babası arasında akrabalık öyküsü vardı.

Parsiyel IgA eksikliği tanılı 161 hastanın yaşları 5 ila 51 yıl arasında ortanca değeri 11 yıldır. 86 hasta (%53,4) kadın, 75 hasta (%46,5) erkekti. Otoimmün hastalık 7 hastada (%4,3) saptandı. Bu hastalıklar Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Parsiyel IgA eksikliği tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar.

Hastalık	Hasta Sayısı
Çölyak Hastalığı	3
Tip 1 DM	2
JİA	1
Vitiligo	1
Hashimoto Tiroiditi	1

Hiçbir hastada kanser saptanmadı. 51 hastada (%31,6) alerjik hastalık mevcuttu. Bu hastalıklar Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Parsiyel IgA eksikliği tanılı hastalarda saptanan alerjik hastalıklar.

Hastalık	Hasta sayısı
Astım	46 (%28,5)
Alerjik Rinit	8
Besin Alerjisi	1

3 hastada FMF tanısı vardı. Akrabalık öyküsü bilinen 143 hastanın 44'ünde (%30,7) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu.

Selektif IgM eksikliği tanılı 21 hastanın yaşları 6 ve 33 yıl arasında olup ortalama değeri 9 yıldır. 6 hasta (%28,5) kadın, 15 hasta (%71,4) erkekti. Hiçbir hastada otoimmün hastalık veya kanser saptanmadı. Alerjik hastalık 10 hastada (%47,6) mevcuttu. 6 hastada (%28,5) astım, 4 hastada (%19) alerjik rinit saptandı. 3 hastanın (%14,2) anne babası arasında akrabalık öyküsü vardı.

SÇGH tanılı 678 hasta mevcuttu. IgG değerlerinin normal aralığa ulaşması bazı hastalarda adölesan çağda olabildiğinden hipogamaglobinemi devam eden ancak klinik olarak SÇGH ile uyumlu olan hastalar da bu gruba dahil edildi. 277 hastanın (%40,8) IgG değerlerinin yaşa göre normal aralığa ulaştığı gözlemlendi. IgG değerinin normal aralığa geldiği yaş 1 ila 17 yıl arasında, ortalama değeri 5 yıldır. Hipogamaglobulinemi devam eden 401 hastanın yaşları 1 ve 18 yıl arasında ortalama değeri 5 yıldır. 230 hasta (%33,9) kadın, 448 hasta (%66) erkekti. Otoimmün hastalık 7 hastada (%1) saptandı. 2 hastada ITP, 1 hastada JİA, 3 hastada çölyak hastalığı, 1 hastada Tip 1 DM mevcuttu. Hiçbir hastada kansere rastlanmadı. 277 hastada (%40,8) alerjik hastalık saptandı. Bu hastalıklar Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. SÇGH tanılı hastalarda saptanan alerjik hastalıklar.

Hastalık	Hasta Sayısı
Astım-Hışıltılı Çocuk	218 (%32,1)
Besin Alerjisi	56 (%8,2)
Alerjik Rinit	11 (%1,6)

9 hastada (%1,3) otoenflamatuvar hastalık saptandı. 8 hastada FMF, 1 hastada Hiperimmünoglobulin D sendromu tespit edildi.

124 hastada (%18,2) ebeveynler arasında akraba evliliği mevcuttu. 24 hasta (%3,5) IGRT almıştı.

Sık enfeksiyon geçiren ve hipogamaglobulinemik olan ancak YDİY veya SÇGH tanı kriterlerini karşılamayan, başka bir iyi tanımlanmış PİY ile kliniği açıklanamayan hastalar sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi grubuna dahil edildi. Bu gruptaki 61 hastanın yaşları 1 ila 67 yıl arasında ortanca değeri 16 yıldır. 29 hasta (%47,5) kadın, 32 hasta (%52,4) erkekti. 4 hastada (%6,5) otoimmün hastalık mevcuttu. 1 hastada Hashimoto tiroiditi, 3 hastada çölyak hastalığı vardı. 1 hastada (%1,6) NHL saptandı. 14 hastada (%22,9) alerjik hastalık saptandı. 10 hastada astım, 2 hastada besin alerjisi, 2 hastada alerjik rinit vardı.

Akrabalık öyküsü bilinen 56 hastanın 25'inde (%44,6) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. 15 hasta (%24,5) IGRT almaktadır.

Hiper IgM tanılı 48 hastanın 27'sinde (%56,2) ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü vardı. AID eksikliği 12 hastada (%25) mevcuttu. 16 hastanın (%33) genetik defekti bilinmemektedir. CD40L defekti 17 hastada (%35,4), CD40 defekti 3 hastada (%6,25) saptandı. Hasta yaşları 2 ve 48 yıl arasında ortanca değeri 21 yıldır. 5 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 11 hasta (%23) kadın, 37 hasta (%77) erkekti.

2 hastada (%4,1) romatoid artrit saptandı. 3 hastada (%6,2) kanser tespit edildi. 1 hastada testis kanseri, 1 hastada Ewing sarkomu, 1 hastada hepatoselüler kanser vardı. 2 hastada (%4,1) astım tanısı mevcuttu.

Hiçbir hastada otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. Tüm hastalar IGRT almaktadır. CD40L defekti olan 5 hastaya merkezimizde HKHN yapılmıştır.

4.2. Sendromik Özellikleri Olan Kombine İmmün Yetmezlikler

Bu gruptaki 375 hastanın tanılarına göre dağılımı Tablo 4.8'te gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastalık	Hasta Sayısı
Ataksi-Telanjiektazi	196
DiGeorge Sendromu	76
IgE yüksekliği ile seyreden KİY'ler (DOCK8 dışında)	57
Wiskott-Aldrich Sendromu	24

Tablo 4.8. (devam) Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastalık	Hasta Sayısı
Bloom Sendromu	5
ICF Sendromu	4
Kıkırdak Saç Hipoplazisi	3
Schimke İmmüno-osseöz Displazi	3
Nijmegen Breakage Sendromu	2
Charge Sendromu	1
İmmüno-iskeletal displazi ve nörogelişimsel anomaliler (EXTL3 eksikliği)	1
STIM-1 eksikliği	1
Kabuki Sendromu	1
Vici Sendromu	1

Ataksi-Telanjektazi tanılı 196 hastanın yaşları 3 ila 39 yıl arasında ortanca değer 22 yıl olduğu görüldü. 13 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 93 hasta (%47,4) kadın, 103 hasta (%52,5) erkekti. 3 hastada (%1,5) otoimmün hastalık saptandı. 1 hastada otoimmün hemolitik anemi, 1 hastada romatoid artrit, 1 hastada vitiligo tanısı vardı.

26 hastada (%13,2) kanser mevcuttu. Bu hastaların tanıları Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Ataksi-telanjektazi tanılı hastalarda saptanan kanserler.

Hastalık	Hasta Sayısı
NHL	12 (%6,1)
HH	4
ALL	6
AML	1
Papiller tiroid kanseri	2
Leiomyom	1

8 hastada (%4) alerjik hastalık olup 1 hastada atopik dermatit, 7 hastada ise astım tanısı mevcuttu. Hastalarda otoenflamatuar hastalık saptanmadı. 166 hastanın

(%84,6) ebeveynleri arasında akrabalık vardı. 44 hastanın (%22,4) IGRT aldığı görüldü.

Wiskott-Aldrich sendromu tanılı 24 hastanın yaşları 1 ila 34 yıl arasında ortanca değer 18 yıl olarak saptandı. 1 hasta izlem sırasında eksitus oldu. Tüm hastalar erkekti. 1 hastada (%4,1) vaskülit tespit edildi. Kanseri veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. Alerjik hastalık 6 hastada (%25) mevcut olup 4 hastada atopik dermatit, 2 hastada besin alerjisi saptandı. 8 hastada (%33,3) akrabalık öyküsü vardı. 18 hasta (%75) IGRT almaktadır. HKHN yapılan bazı hastalar IGRT almamaktadır. 8 hastaya (%33,3) merkezimizde HKHN yapıldı.

DNA tamir defekti olan diğer hastalar (Bloom sendromu, Nijmegen breakage sendromu, ICF sendromu) incelendiğinde hasta yaşları 5 ila 39 yıl arasında ortanca değer 12 yıl olduğu görüldü. İzlem sırasında kaybedilen hasta olmadı. 2 hasta (%18,1) kadın, 9 hasta (%81,8) erkekti. Hiçbir hastada otoimmün veya otoenflamatuvar hastalık yoktu. Bloom sendromu tanılı bir hastada Hodgkin hastalığı saptandı. Diğer hastalarda kanser saptanmadı. 1 hastada astım mevcuttu. Akrabalık öyküsü bilinen 10 hastanın 7'sinde (%70) akrabalık mevcuttu. 5 hasta (%45,4) IGRT almaktadır. HKHN yapılan hasta bulunmamaktadır.

DiGeorge sendromu tanısı ile izlenen komplet DiGeorge sendromu tanılı 2 hasta, parsiyel DiGeorge sendromu tanılı 74 hasta mevcuttu.

Parsiyel DiGeorge sendromu olan hasta yaşları 1 ila 28 yıl arasında olup ortanca değer 9 yıldır. 4 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 33 hasta (%44,5) kadın, 41 hasta (%55,4) erkekti. Hastalarda kanser veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. 1 hastada (%1,3) ITP mevcuttu. Alerjik hastalık 2 hastada (%2,6) saptandı. 1 hasta alerjik rinit, 1 hasta astım tanısı ile izlenmekteydi. 15 hastanın (%20,2) ebeveynleri arasında akrabalık vardı.

Komplet DiGeorge sendromu tanılı iki hastanın 1 yaşından önce eksitus olduğu saptandı.

IgE yüksekliği ile izlenen 57 hastanın 5'i STAT3 OD LOF, 1'i IL-6 "signal transducer" eksikliği, 8'i Comel-Netherton sendromu tanısı ile izlenmekteydi. 43 hastada genetik defekt gösterilemedi. Hiper IgE fenotipinde klinik gösteren DOCK8 eksikliği tanılı 15 hasta kombine immün yetmezlikler bölümünde incelenmiştir.

Hasta yaşları 2 ila 51 yıl arasında ortanca değer 13 yıldır. 3 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 27 hasta (%47,3) kadın, 30 hasta (%52,6) erkekti. 1 hastada (%1,7) SLE, 2 hastada FMF (%3,5) mevcuttu. 4 hastada (%7) kanser saptandı. 2 hastada NHL, 1 hastada leiomyom, 1 hastada skuamöz hücreli karsinom saptandı. Alerjik hastalık görülen 32 hastanın (%56,1) 21'inde atopik dermatit (%36,8), 10'unda astım (%17,5), 10'unda besin alerjisi (%17,5) saptandı.

25 hastanın (%43,8) ebeveynleri arasında akrabalık vardı. 33 hasta (%57,8) IGRT almaktadır.

İmmüno-osseöz displazi olarak değerlendirilen 7 hasta (kıkırdak saç hipoplazisi, Schimke immüno-osseöz displazi, EXTL3 eksikliği) incelendiğinde hasta yaşları 7 ila 23 yıl arasında ortanca değer 12 yıl olduğu görüldü. 3 hasta kadın, 4 hasta erkekti. Otoimmün, kanser, alerjik veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. Akrabalık öyküsü bilinen 5 hastanın tamamında akrabalık mevcuttu. 3 hasta (%42,8) IGRT almaktadır. 1 hastaya HKHN yapılmıştır.

4.3. Kombine İmmün Yetmezlikler

Bu gruptaki toplam 346 hastadan ağır kombine immün yetmezlik tanılı 173 hasta (%50), kombine immün yetmezlik tanılı 173 hasta (%50) bulunmaktaydı.

Ağır kombine immün yetmezlik tanısı ile izlenen hastaların 73'ü kadın (%42,2), 100'ü erkekti (%57,8). Hasta yaşları 1 ve 30 yıl arasında ortanca değer 6 yıldır. 57 hasta (%32,9) izlem sırasında eksitus oldu. 85 hastada (%49,1) altta yatan genetik bozukluk saptanmıştır. Hastalarda saptanan genetik defektler Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. AKİY tanılı hastalarda saptanan genetik defektler.

Genetik Defekt	Hasta Sayısı
RAG1 eksikliği	22 (%12,7)
RAG2 eksikliği	13 (%7,5)
ADA eksikliği	15 (%8,6)
γc eksikliği (ortak gama zincir eksikliği)	7 (%4)
DCLRE1C (Artemis) eksikliği	6 (%3,5)
Cernunnos/XLF eksikliği	3 (%1,7)
CD3δ eksikliği	1 (%0,6)

Tablo 4.10.(devam) AKİY tanılı hastalarda saptanan genetik defektler.

Genetik Defekt	Hasta Sayısı
CD3ε eksikliği	2 (%1,1)
CD3γ eksikliği	1 (%0,6)
Coronin-1A eksikliği	3 (%1,7)
DNA PKcs eksikliği	3 (%1,7)
IL7Rα eksikliği	2 (%1,1)
JAK3 eksikliği	4 (%2,3)
PNP eksikliği	2 (%1,1)
DOCK2 eksikliği	1 (%0,6)

4 hasta (%2,3) “leaky” fenotipte AKİY olarak izlenmektedir.

Otoimmün hastalık 6 hastada (%3,5) mevcut olup 3 hasta otoimmün hemolitik anemi, 2 hasta ITP, 1 hasta JİA tanısı ile izlenmektedir. Kanser 2 hastada (%1,1) gözlenmiş olup bu hastalar NHL tanısı almıştır. 6 hastada (%3,5) alerjik hastalık saptanmış olup bu hastalar atopik dermatit tanısı ile izlenmektedir.

139 hastanın (%80,3) ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü vardı. IGRT alıp almama durumu bilinen 172 hastanın 114’ü IGRT almaktadır (%66,2). 112 hastaya (%64,7) merkezimizde HKHN yapılmıştır.

KİY tanısı ile izlenen 173 hastanın 72’sinde (%41,6) hastalıktan sorumlu genetik defekt saptanmıştır. Bu genetik defektler Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. KİY tanılı hastalarda saptanan genetik defektler.

Genetik Defekt	Hasta sayısı
DOCK8 eksikliği	15 (%8,7)
MHC sınıf 2 eksikliği	12 (%6,9)
STK4 eksikliği	11 (%6,3)
PIK3CD defekti	6 (%3,5)
RAG1 eksikliği (hipomorfik)	5 (%2,9)
ZAP-70 eksikliği (ZAP 70 LOF)	4 (%2,3)
DCLRE1C (Artemis) eksikliği (hipomorfik)	3 (%1,7)
IL-21R eksikliği	3 (%1,7)
ITK eksikliği	3 (%1,7)

Tablo 4.11. (devam) KİY tanıli hastalarda saptanan genetik defektler.

Genetik Defekt	Hasta sayısı
MHC sınıf 1 eksikliği (TAP1)	2 (%1,1)
OX40 eksikliği	2 (%1,1)
MALT1 eksikliği	1 (%0,6)
γc eksikliği (hipomorfik)	1 (%0,6)
ADA eksikliği (hipomorfik)	1 (%0,6)
DNA ligaz IV eksikliği (hipomorfik)	1 (%0,6)
CD3γ eksikliği	1 (%0,6)
DOCK2 eksikliği	1 (%0,6)

DOCK8 eksikliği tanıli 15 hasta incelendiğinde, hasta yaşları 2 ila 24 yıl arasında ortanca değer 11 yıldır. Hastaların başvuru anındaki yaşları en küçük 5 gün (DOCK8 eksikliği nedeniyle HKHN yapılan bir hastamızın kardeşi) en büyük 12 yıl olmak üzere ortanca değer 4 yıldır. 14 hastanın (%93,3) ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttur. Hastaların 7'si (%46,6) kadın, 8'i (%53,3) erkektir. 1 hasta izlemde eksitus oldu. Sadece 1 hastada otoimmün hastalık saptandı. Bu hastanın otoimmün hemolitik anemi tanısı vardı. 1 hastada NHL saptandı. Hiçbir hastada otoenflamatuvar hastalık yoktu. 1 hastada Castleman hastalığı saptandı. 11 hastada (%73,3) alerjik hastalık tespit edildi. 3 hastada atopik dermatit (%20), 3 hastada astım (%20), 7 hastada besin alerjisi (%46,6) saptandı. 9 hastaya (%60) HKHN yapılmıştır.

STK4 eksikliği tanısı ile takip edilen 11 hastanın yaşları 5 ila 22 yıl arasında ortanca değer 15 yıldır. 1 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 6 hasta kadın, 5 hasta erkektir. 5 hastada (%45,4) otoimmün hastalık saptandı. Bu hastaların tanıları SLE, ITP, otoimmün hemolitik anemi, IgA vaskülit, PAN olarak belirlendi. 4 hastada (%36,3) NHL mevcuttur. 2 hastada atopik dermatit, 1 hastada astım saptandı. 10 hastanın ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttur. Tüm hastalar IGRT almaktadır. HKHN yapılan hasta ise yoktu.

KİY tanısı ile izlenen diğer 147 hasta incelendiğinde hasta yaşlarının 1 ila 76 yıl arasında ortanca değer 15 yıl olduğu saptandı. 13 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 56 hasta (%38) kadın, 91 hasta (%62) erkektir. Toplam 35 hastada (%23,8) otoimmün hastalık saptandı. Bu hastalıklar Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. KİY tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar.

Otoimmün Hastalık	Hasta sayısı
Otoimmün hemolitik anemi	9
ITP	8
SLE	6
Hashimoto Tiroiditi	2
Çölyak Hastalığı	2
HSP	1
PAN	1
Sjögren Hastalığı	1
Otoimmün Hepatit	1
Romatoid Artirit	1
Alopesi Areata	1
Multiple Skleroz	1
JİA	1
Behçet Hastalığı	1
Takayasu Arteriti	1

25 hastada (%17) kanser saptandı. Bu hastaların tanıları Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. KİY tanılı hastalarda saptanan kanserler.

Kanser	Hasta Sayısı
NHL	14 (%9,5)
HH	6 (%4)
ALL	1
AML	1
Kaposi sarkomu	1
Medüller tiroid kanseri	1
Meme kanseri	1
Leiomyom	1

19 hastada (%12,9) lenfoproliferasyon mevcuttu. Alerjik hastalık 15 hastada (%10,2) saptandı. 3 hasta atopik dermatit, 10 hasta astım, 3 hasta besin alerjisi ile izlenmektedir. Hiçbir hastada otoenflamatuar hastalık saptanmadı.

Akrabalık öyküsü bilinen 139 hastanın 92'sinde (%66,1) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. 146 hastadan 125 hasta (%85,6) IGRT almaktadır. 15 hastaya (%10,2) HKHN yapılmıştır.

4.4. Fagositik Hücrelerin Sayı ve/veya İşlev Bozukluğu ile Giden İmmün Yetmezlikler

Toplam 137 hastanın dağılımı Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Fagositer sistem defekti sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı.

Hastalık	Hasta sayısı
Kronik Granülomatöz hastalık	75 (%54,7)
Konjenital Nötropeni	35
Siklik Nötropeni	2
Glikojen Depo Hastalığı Tip1b	4
Lökosit Adezyon Defekti	19
Papillon Lefevre Sendromu	2

Kronik granülomatöz hastalık nedeniyle takip edilen 75 hastanın yaşları 1 ila 63 yıl arasında ortanca değeri 16 yıldır. 9 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 27 hasta (%36) kadın, 48 hasta (%64) erkekti. CYBA defekti 17 hasta (%22,6), CYBB defekti 13 hasta (%17,3), NCF1 defekti 10 hasta (%13,3), NCF2 defekti 5 hastada (%6,6) saptandı. 30 hastanın ise genetik defekti bilinmemektedir. 1 hastada SLE (%1,3) mevcuttu. Hiçbir hastada kanser veya otoenflamatuar hastalık saptanmadı. 1 hastada (%1,3) eozinofilik özefajit saptandı. 6 hastada (%8) inflamatuvar barsak hastalığı mevcuttu. Akrabalık öyküsü bilinen 68 hastanın 47'sinde (%69) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. 11 hastaya (%14,6) merkezimizde HKHN yapılmıştır.

Konjenital nötropeni tanı 35 hastanın yaşları 1 ila 36 yıl arasında ortanca değer 14 yıldır. 18 hasta (%51,4) kadın, 17 hasta (%48,6) erkekti. Saptanan genetik defektler Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Konjenital nütropeni tanılı hastalarda saptanan genetik defektler.

Hastalık	Hasta sayısı
HAX 1 eksikliği	15 (%42,8)
ELANE eksikliği	6 (%17,1)
Glukoz-6-fosfotaz katalitik alt ünite(G6PC)3 eksikliği	3 (%8,5)
Jagunal homolog 1 (JAGN1) eksikliği	1 (%2,8)

Hiçbir hastada otoimmün veya alerjik hastalık saptanmadı. 1 hastada Hodgkin hastalığı, 1 hastada FMF mevcuttu. Akrabalık öyküsü bilinen 32 hastanın 24'ünde (%75) akrabalık mevcuttu. 5 hastaya (%14,2) merkezimizde HKHN yapılmıştır.

Lökosit adezyon defekti tanılı 19 hastanın 13'ü LAD1, 2'si LAD2, 4'ü LAD3 tanısı ile izlenmektedir. LAD2 tanılı bir hastanın anamnez bilgilerine ulaşılamadı. Diğer hastaların yaşları 1 ila 18 yıl arasında ortanca değer 8 yıldır. İzlem sırasında 3 hasta eksitus oldu. 7 hasta (%38,8) kadın, 11 hasta (%61,2) erkekti. Hiçbir hastada otoimmün, otoenflamatuvar veya alerjik hastalık saptanmadı. 1 hastada (%5,5) Kaposi sarkomu saptandı. 15 hastada (%83,3) ebeveynler arasında akrabalık vardı. 6 hastaya (%33,3) merkezimizde HKHN yapılmıştır.

4.5. İmmün Disregülasyonla Seyreden İmmün Yetmezlikler

Toplam 106 hastanın dağılımı Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı.

Hastalık	Hasta Sayısı
Ailesel HLH	6
Chediak-Higashi sendromu	10
Griscelli sendromu tip 1	3
Griscelli sendromu tip 2	25
Griscelli sendromu tip 3	3
Hermansky-Pudlak sendromu tip 2	2
EBV ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlık	16
LRBA eksikliği	16
IPEX sendromu	2

Tablo 4.16. (devamı) İmmün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı.

Hastalık	Hasta Sayısı
CD25 eksikliği	1
STAT3 GOF	2
CTLA4 haployetmezliği	4
APECED	9
IL-10R eksikliği	1
ALPS	6

Ailesel HLH tanısı ile takip edilen 6 hastanın 3'ü kadın, 3'ü erkekti. 3 hasta izlem sırasında eksitus oldu. Otoimmün, kanser, otoenflamatuar veya alerjik hastalık saptanmadı. 3 hastanın ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu. Tüm hastalar IGRT almaktadır, 3 hastaya merkezimizde HKHN yapılmıştır.

Griscelli Sendromu tip 2 tanısı ile takip edilen 25 hastanın yaşları 1 ila 37 yıl arasında ortanca değer 9 yıldır. Bölümümüzde Griscelli sendromu şüphesi ile değerlendirilen 3 hasta Griscelli sendromu tip 1, 3 hasta ise Griscelli sendromu tip 3 tanısı aldı. 5 hasta (%20) izlem sırasında eksitus oldu. 12 hasta (%48) kadın, 13 hasta (%52) erkekti. Hiçbir hastada otoimmün, kanser veya otoenflamatuar hastalık saptanmadı. 2 hastada alerjik hastalık saptandı. 1 hastada astım, 1 hastada besin alerjisi tanısı mevcuttu. 21 hastada (%84) ebeveynler arasında akrabalık vardı. 10 hasta (%40) IGRT almaktadır. 10 hastaya (%40) merkezimizde HKHN yapılmıştır.

Chediak-Higashi sendromu tanılı 10 hastanın yaşları 3 ila 33 yıl arasında ortanca değeri 16,5 yıldır. 3 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 6 hasta kadın, 4 hasta erkekti. Hiçbir hastada otoimmün, kanser, alerjik veya otoenflamatuar hastalık saptanmadı. Tüm hastalarda ebeveynler arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. 3 hastaya merkezimizde HKHN yapılmıştır.

EBV ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlık tanılı 16 hastada saptanan genetik defektler Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. EBV ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlık tanısı ile izlenen hastalarda saptanan genetik defektler.

Hastalık	Hasta Sayısı
CD27 eksikliği	5
RLTPR eksikliği (CARMIL2)	3
“X linked inhibitor of apoptozis protein” (XIAP) eksikliği	1
RASGRP1 eksikliği	1
Genetiği bilinmeyen	6

EBV ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlık tanısı ile izlenen hasta yaşları 1 ila 41 yıl arasında ortanca değeri 8,5 yıldır. 2 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 6 hasta kadın, 10 hasta erkekti. 1 hastada çölyak hastalığı saptandı. 5 hastada kanser saptandı. 3 hastada Hodgkin Hastalığı, 2 hastada NHL mevcuttu. 3 hastada alerjik hastalık saptandı. 1 hastada atopik dermatit, 1 hastada astım, 1 hastada besin alerjisi mevcuttu. Otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. 11 hastanın (%68,7) ebeveynleri arasında akrabalık vardı. 12 hasta (%75) IGRT almaktadır. 2 hastaya merkezimizde HKHN yapılmıştır.

LRBA eksikliği nedeni ile takip edilen 16 hastanın yaşları 6 ila 45 yıl arasında ortanca değer 18 yıldır. İzlem sırasında eksitus olan hasta olmadı. 5 hasta (%31) kadın, 11 hasta (%69) erkekti. 8 hastada (%50) otoimmün hastalık mevcuttu. Bu hastalıklar Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. LRBA eksikliği tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar.

Hastalık	Hasta Sayısı
Otoimmün Hemolitik Anemi	4 (%25)
ITP	2 (%12,5)
Çölyak hastalığı	1
Alopesi areata	1

8 hastada (%50) kanser saptandı. Bu hastalıklar Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. LRBA eksikliği tanılı hastalarda saptanan kanserler.

Hastalık	Hasta Sayısı
NHL	3
HH	1
Mide kanseri	3
Langerhans hücreli histiyositoz	1

Hiçbir hastada alerjik hastalık saptanmadı.1 hastada FMF tanısı mevcuttu. Akrabalık öyküsü bilinen 15 hastanın 14'ünde (%93,3) anne babaları arasında akrabalık mevcuttu.15 hasta (%93,7) IGRT almaktadır. 6 hastaya (%37,5) merkezimizde HKHN yapılmıştır.

Diğer Treg defekti olan hastalıklar (STAT 3 GOF 2 hasta, CTLA4 haployetmezliği 4 hasta, IPEX sendromu 2 hasta, CD25 eksikliği 1 hasta) incelendiğinde hasta yaşları 5 ila 50 yıl arasında ortanca değeri 14 yıldır. İzlemede eksitus olan hasta olmadı. 3 hasta kadın, 6 hasta erkekti. 8 hastada (%88,8) otoimmün hastalık saptandı. Bu hastalıklar Tablo 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Diğer Treg defektleri grubundaki hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar.

Hastalık	Hasta Sayısı
ITP	2
Hashimoto tiroiditi	2
Otoimmün hemolitik anemi	2
Tip 1 DM	2
Addison hastalığı	1

Hiçbir hastada kanser veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. IPEX sendromu tanılı 1 hastada besin alerjisi ve atopik dermatit mevcuttu. Akrabalık öyküsü bilinen 8 hastanın 6'sında ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. 7 hasta IGRT almaktadır. 1 hastaya merkezimizde HKHN yapılmıştır.

ALPS tanısı ile izlenen 6 hastanın yaşları 4 ila 22 yıl arasında ortanca değeri 15 yıldır. İzlemede eksitus olan hasta olmadı. 1 hasta kadın, 5 hasta erkekti. 1 hastada Kaspaz 10 defekti saptandı. 3 hastada otoimmün hastalık mevcuttu. 2 hasta

otoimmün hemolitik anemi, 1 hasta ITP tanısı ile izlenmektedir. Hastalarda kanser, alerjik veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. 4 hastada lenfoproliferasyon saptandı. 2 hastada ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. IGRT alma durumu bilinen 4 hastanın 1'i IGRT almaktadır.

APECED tanısı ile izlenen 9 hastanın yaşları 10 ila 54 yıl arasında ortanca değeri 18 yıldır. 1 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 4 hasta kadın, 5 hasta erkekti. Tüm hastalarda otoimmün hastalık vardı. Bu hastalıklar Tablo 4.21'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. APECED tanılı hastalarda saptanan otoimmün hastalıklar.

Hastalık	Hasta Sayısı
Addison hastalığı	7
Hashimoto tiroiditi	4
Otoimmün Hipoparatiroidi	2
Tip 1 DM	1

Hiçbir hastada kanser saptanmadı. 1 hastada astım tanısı mevcuttu. 1 hastada FMF saptandı. Akrabalık durumu bilinen 8 hastanın 6'sında ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. 3 hasta IGRT almaktadır.

4.6. Doğal İmmün Sistem Defektleri

Toplam 68 hastanın dağılımı Tablo 4.22'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Doğal immün sistem defektleri sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastalık	Hasta Sayısı
Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelian Yatkınlık	34 (%50)
STAT1 GOF	13 (%19,1)
Kronik Mukokutanöz Kandidiyazise Yatkınlık	13 (%19,1)
Herpes Simpleks Ensefaliti	4 (%5,8)
Epidermodisplazya Verrüsiformis	1 (%1,5)
CARD9 eksikliği	1 (%1,5)
Konjenital Aspleni	2 (%2,9)

MSMD tanılı 34 hastanın 25'inde IL-12 ve IL-23 reseptör β 1 zincir eksikliği saptandı. 9 hastanın ise genetik defekti bilinmemektedir. Hasta yaşları 2 ila 40 yıl

arasında ortanca değeri 14 yıldır. 1 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 15 hasta (%44,1) kadın, 19 hasta (%55,8) erkekti. 3 hastada HSP saptandı. Hiçbir hastada kanser, alerjik veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. 25 hastada (%73,5) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu.

STAT1 GOF tanımlı 13 hastanın yaşları 2 ila 38 yıl arasında ortanca değeri 8 yıldır. 2 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 4 hasta kadın, 9 hasta erkekti. 2 hastada otoimmün hastalık saptandı. 1 hastada otoimmün hepatit, 1 hastada Behçet hastalığı, 1 hastada vitiligo, 1 hastada Tip1 DM tanısı mevcuttu. Hiçbir hastada kanser, otoenflamatuvar veya alerjik hastalık saptanmadı. 5 hastanın (%38,4) ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu.

Kronik mukokutanöz kandidiyazise yatkınlık ile seyreden STAT1 GOF saptanmayan diğer 13 hastanın 1'inde IL17RA defekti tespit edildi, diğer hastalarda genetik defekt saptanmadı. Hasta yaşları 6 ila 49 yıl arasında ortanca değeri 21 yıldır. 1 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 7 hasta kadın, 6 hasta erkekti. 1 hastada ITP ve otoimmün hepatit mevcuttu. Hiçbir hastada kanser, alerjik veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. Akrabalık durumu bilinen 11 hastanın 3'ünde (%27,2) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu.

4.7. Kompleman Eksikliği

39 hastanın dağılımı Tablo 4.23'de gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Kompleman eksikliği sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı.

Hastalık	Hasta Sayısı
Hereditör anjiyödem	17 (%43,5)
C5 eksikliği	3
C1q eksikliği	2
C3 eksikliği	2
C6 eksikliği	1
C8 eksikliği	3
Faktör H eksikliği	2
CD59 eksikliği (Membran Atak Kompleks İnhibitör Eksikliği)	2
CH50:0, hangi komponentin eksik olduğu bilinmiyor	7

Hasta yaşları 2 ve 61 yıl arasında, ortanca değer 25 yıldır. 19 hasta (%48,7) kadın, 20 hasta (%51,2) erkekti. C1q eksikliği tanısı olan 1 hastada SLE mevcuttu. Diğer hastalarda otoimmün hastalık yoktu. Hiçbir hastada kanser veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. 2 hastada alerjik hastalık tespit edildi. 1 hastada besin alerjisi, 1 hastada ise atopik dermatit saptandı. Akrabalık öyküsü bilinen 35 hastanın 10'unda (%28,5) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu.

4.8. Otoenflamatuvar Hastalıklar

7 hastanın dağılımı Tablo 4.24'te gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Otoenflamatuvar hastalıklar sınıfındaki hastaların tanılarına göre dağılımı.

Hastalık	Hasta Sayısı
ADA 2 eksikliği	5
Spondiloenkondro-displazya ve immün disregülasyon (SPENCD)	1
STING-ilişkili vaskülopati, infantil-başlangıçlı (SAVI)	1

Hasta yaşları 5 ila 33 yıl arasında olup ortanca değer 10 yıldır. 4 hasta kadın, 3 hasta erkekti. SPENCD tanısı olan hastada SLE mevcuttu. ADA2 eksikliği olan bir hastada nötropeni saptandı. Diğer hastalarda otoimmün hastalık saptanmadı. Hiçbir hastada kanser ve alerjik hastalık yoktu. Akrabalık durumu bilinen 6 hastanın 4'ünde (%66,6) anne baba arasında akrabalık mevcuttu. 4 hasta (%57,1) IGRT almaktadır.

4.9. Kemik İliği Yetmezliğine Yol Açan İmmün Yetmezlikler

1 hastada diskeratozis konjenita, 1 hastada Hoyeraal-Hreidarsson sendromu saptandı. 2 hastanın da ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu.

5.TARTIŞMA

PİY'ler heterojen bir hastalık grubudur. Moleküler genetik analizlerin yaygınlaşması sayesinde her geçen gün yeni genetik defektler tanımlanmaktadır. IUIS tarafından; klinisyenlerin gelişmelere ayak uydurmasını sağlamak ve klinikte hastanın tanı, tedavi ve izlemine katkıda bulunmak amacıyla PİY hastalıkları sınıflandırılmaktadır. Biz de hastalarımızı güncel IUIS sınıflandırmasına göre gruplandırdık. Buna göre 1393 hasta ile en çok hastaya sahip grubun antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler (%56,3) olduğunu belirledik. Ardından sırayla sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler 375 hasta (%15,1), kombine immün yetmezlikler 346 hasta (%14), fagositik hücrelerin sayı ve/veya işlev bozukluğu ile giden immün yetmezlikler 137 hasta (%5,5), immün disregülasyonla seyreden immün yetmezlikler 106 hasta (%4,2), doğal immün sisteme ait bozukluklar 68 hasta (%2,7), kompleman eksiklikleri 39 hasta (%1,6), otoenflamatuar hastalıklar 7 hasta (%0,3), kemik iliği yetmezliğine yol açan immün yetmezlikler 2 hasta (%0,08) olarak belirlenmiştir. Birçok ülkede ulusal PİY kayıtları toplanarak hastaların alt gruplara göre dağılımını inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Fransa ve İsviçre gibi batı toplumlarında yapılan çalışmalarda antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezliklerin çalışmamızla uyumlu şekilde en büyük paya sahip olduğu (sırasıyla %43 ve %62) belirtilmiştir (46,47). Fas ve İran gibi akraba evliliklerinin sık olduğu Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde batı toplumlarına göre kombine immün yetmezlikler ve fagositer sistem hastalıkları gibi ağır seyirli PİY'ler daha sık görülmektedir (44,45). Bizim hastalarımızda da bu PİY grupları en sık görülen ikinci, üçüncü ve dördüncü grubu oluşturmaktadır. Ülkemizde ulusal PİY kayıt sistemi bulunmamaktadır. PİY'lerin alt gruplara göre dağılımındaki bu farklılıklar coğrafi bölge, etnik köken, akraba evliliği sıklığı, demografik özellikler gibi faktörlerle açıklanabilir.

Antikor eksikliğinin ön planda olduğu immün yetmezlikler grubundaki 1393 hasta içinde SÇGH 678 hasta (%48,6), YDİY 186 hasta (%13,3), parsiyel IgA eksikliği 161 hasta (%11,5), selektif IgA eksikliği 147 hasta (%10,5), agamaglobulinemi 74 hasta (%5,3) ile en büyük paya sahip alt gruplardır. Görüldüğü üzere SÇGH en çok hasta sayısı olan hastalık olarak bulundu. Literatürde selektif IgA eksikliği en sık PİY, YDİY ise en sık semptomatik PİY olarak bildirilmektedir

(76,97). Bu sonuçta birkaç nedenin etkili olduğu düşünöldü. Öncelikle SÇGH tanısı IgG düzeyi yükseldikten sonra geriye dönük olarak kesinleştirilse de bazı hastalarda IgG düzeyleri adölesan hatta erişkin çağa kadar düzelmeyebilir (94). Bu nedenle hastaları seçerken klinik olarak SÇGH ile uyumlu, IgG değerleri yükselme eğiliminde olan ancak henüz yaşa göre normal aralığa ulaşmamış hastaları da dahil ettik. İkincisi hastanemiz 3. basamak referans merkezidir. Bu nedenle takip edilen prematüre bebek sayısı fazladır. SÇGH, maternal antikor geçişi son trimesterde en fazla olduğu için prematür bebeklerde daha sık görölmektedir (94). Üçüncü olarak SÇGH'de sık enfeksiyon, besin alerjisi eşlik ettiği bilinmektedir (94). Bu hastalıklar çocukluk döneminde sık görölen hastaneye başvuru sebepleri olup hekimlerde son yıllarda farkındalık artışı olması sayesinde SÇGH tanısı konma sıklığı artmış olabilir. Hasta grubumuzda semptomatik hastalar bulunduğu için elde edilen veriler toplumdaki selektif IgA eksikliği oranını temsil etmemektedir.

SÇGH ardından önceki çalışmalarla uyumlu şekilde YDİY, selektif ve parsiyel IgA eksikliği en çok hastaya sahip PİY'lerdir.

Agamaglobulinemi tanılı 74 hastanın 66'sı X geçişli agamaglobulinemi, 8'i OR geçişli agamaglobulinemi tanısı ile izlenmektedir. Beklendiği üzere X geçişli agamaglobulinemi grubundaki tüm hastalar erkekti. Hasta yaşları 3 ila 38 yıl arasında ortanca değeri 18 yıldır.

Otoimmün hastalık 4 hastada (%5,4) saptandı. Bu bulgular agamaglobulinemik hastalarda otoantikor üretimi beklenmediği için çelişkili gibi görünse de bazı çalışmalarda bu hastalarda B hücre toleransında bozukluk olabileceği ve az miktarda otoantikor teorik olarak sentezlenebileceği bildirilmiştir. X geçişli agamaglobulinemiye özellikle artrit gibi otoimmün hastalıkların eşlik ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (74).

Hastalarımızın 4'ünde astım (%5,4), 2'sinde eozinofilik kolit saptandı. 2 hastada inflamatuvar barsak hastalığı saptandı. 1 hastada amiloidozis bulundu. Agamaglobulinemik hastalarda enflamatuvar komplikasyonlar göröldüğü bilinmektedir. Ayrıca giardiyazis gibi GIS enfeksiyonlarına da sık rastlanır (74). Literatürde X geçişli agamaglobulinemide eozinofilik kolit eşlik ettiğini bildiren bir çalışma bulunamadı. Eozinofilik kolit X geçişli agamaglobulinemiye eşlik eden

enflamatuar komplikasyonlardan biri olabilir. İki hastada da eozinofiliye yol açabilecek enfeksiyöz bir ajan saptanamadı.

OR geçişli agamaglobulinemi tanılı 7 hastada (%87,5), X geçişli agamaglobulinemi tanılı 19 hastada (%28,7) ebeveynler arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. OR geçişli agamaglobulinemide beklendiği üzere akrabalık sıklığı daha yüksek bulundu.

Tüm hastalarımız IGRT almaktaydı.

Yaygın değişken immün yetmezlik tanılı hasta yaşları 6 ila 71 yıl arasında ortanca değeri 26 yıldır. YDİY, en sık görülen semptomatik PİY olarak tanımlanmaktadır (78). Literatürde 10 yaşından önce erkek hastaların baskın olduğu, 30 yaşından sonra ise hakimiyetin kadınlara geçtiği bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda yaş grubundan bağımsız olarak değerlendirdiğimizde 109 hasta (%58,6) ile erkek hastalar daha fazla saptandı. 8 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 7 hastanın sepsis nedeniyle eksitus olduğu saptandı. Bu hastaların 5'i kanser tedavisi almaktaydı. 1 hastanın "Graft-versus-host-disease", 1 hastanın "stiff person" sendromu tanısı ile izlemi sırasında nozokomiyal sepsis tanısı aldığı tespit edildi. 1 hastanın anamnez bilgilerinin eksikliği nedeniyle ölüm sebebi anlaşılamadı.

YDİY'de otoimmün hastalıklar, hastaların %25-30'unda saptanmaktadır. En sık görülen otoimmün komplikasyon ise (%4-20) otoimmün sitopenilerdir (77-79). ITP %8 (%2-14), OHA %5 (%1-7,7) sıklığında bildiren çalışmalar mevcuttur (80). Sjögren sendromu, vaskülit, tiroidit, alopesi, vitiligo, hepatit ve SLE YDİY ile ilişkili bulunan diğer otoimmün hastalıklardır. İnsülin bağımlı diyabet, çölyak hastalığı, romatoid artrit gibi hastalıkların YDİY ile direkt ilişkili görünmediği bildirilmiştir (76). Çalışmamızda 40 hastada otoimmün hastalık (%21,5) saptandı. ITP 13 hasta (%6,9) ve OHA 6 hasta (%3,2) literatürde belirtildiği gibi en sık görülen otoimmün hastalıklardı. Hashimoto tiroiditi 6 hasta (%3,2) ve otoimmün hepatit 4 hasta ile sık görülen diğer otoimmün hastalıklar olarak bulundu. Sjögren sendromu 2 hastada, Behçet hastalığı 2 hastada, SLE 1 hastada, vitiligo 2 hastada, alopesi 2 hastada saptandı. YDİY ile direkt ilişkili olarak bildirilmeyen çölyak hastalığı 6 hastada, romatoid artrit 2 hastada, MS 1 hastada Tip 1 DM 3 hastada saptandı.

Kanser sıklığının YDİY tanılı hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Genellikle %10 (%1,5-20,7) sıklığında, dördüncü ve altıncı

dekatta görülmektedir (85,86). En sık lenfoid tümörler, sonra sırayla mide, meme, mesane ve serviksin epitelyal tümörleri gözlenmektedir. Epitelyal tümörler arasında en sık gastrik adenokarsinom saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızda 12 hastada (%6,4) kanser saptandı. Literatür ile uyumlu olarak en sık görülenler NHL (5 hasta) ve HH (4 hasta) olarak bulundu. 1 hastada ALL, 1 hastada akciğer kanseri, 1 hastada servikal intraepitelyal neoplazi mevcuttu. Daha önce literatürde YDİY ile birlikte bildirilen ALL ve akciğer kanseri olgusu mevcut değildir.

YDİY ve astım birlikteliği çeşitli çalışmalarda incelenmiş olup astım prevalansı %18 olarak bildirilmiştir (89). Bizim çalışmamızda astım 26 hastada (%13,9) olarak daha düşük oranda saptandı.

YDİY’de OR, OD veya X geçişli genetik defektler bildirilmiştir. Ebeveynler arasında akrabalık öyküsünün OR genetik defektleri artırabileceği bilinmektedir (76). ESID kayıtlarında bulunan YDİY tanılı hastaların incelendiği bir çalışmada hasta ebeveynleri arasındaki akrabalık sıklığı %55,1 olarak saptanmıştır (36). Bizim hasta grubumuzda 65 hastada (%40,1) akraba evliliği olduğu görüldü. 24 hastanın akrabalık öyküsü bilinmemektedir. Bu nedenle sıklık daha az saptanmış olabilir.

Selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda %17-30 oranında otoimmün hastalık olabilir. SLE, Tip 1 DM, hipotiroidi, JİA, vitiligo, inflamatuvar barsak hastalıkları ve çölyak hastalığı selektif IgA eksikliği ile ilişkili olduğu bildirilen hastalıklardır (96,97). Erkoçoğlu ve ark. (99) çalışmasında selektif IgA eksikliği tanılı hastalarda %17,3 otoimmün hastalık bildirmiştir. Bizim hastalarımızın ise 20’sinde (%13,6) otoimmün hastalık saptandı. Hasta tanıları önceki çalışmalarla uyumlu şekilde Tip 1 DM, çölyak hastalığı, JİA, vitiligo, Hashimoto tiroiditi, SLE, alopesi areata olarak saptandı. En sık görülen hastalıklar Tip 1 DM 6 hasta, çölyak hastalığı 5 hasta, JİA 5 hasta olarak bulundu.

Selektif IgA eksikliğinde kanser riskinin belirgin olarak arttığı gösterilemese de bildirilmiş sporadik vakalar mevcuttur (97). 1 hastamızda nöroblastom saptandı. Literatürde daha önce nöroblastom eşlik eden bir selektif IgA olgusu saptamadık.

Hastalarımızın 8’inde FMF (%5,4) saptandı. Ülkemiz coğrafya itibariyle FMF’in sık görüldüğü ülkelerden biridir. Bu hastaların öykülerini incelediğimizde genellikle kronik karın ağrısı ayırıcı tanısı yapılırken çölyak otoantikör testleri ile birlikte çölyakın IgA eksikliği ile yakın ilişkisi olduğu bilindiğinden IgA düzeyi de

alındığı gözlemlendi. Bu tetkikler sonucunda selektif IgA eksikliği tanısı konduğu görüldü. Bu nedenle hastalarımızda FMF sıklığının artmış olabileceği düşünüldü.

Selektif IgA eksikliğinde %25-50 sıklığında alerjik hastalık görülebileceği bildirilmiştir. Alerjik konjunktivit, rinit, ekzama, besin alerjisi ve astım eşlik edebilmektedir (97). Erkoçoğlu ve ark. (99) tarafından selektif IgA eksikliği tanılı hastaların %45,7'sinde en az bir alerjik hastalık olduğu, hastalarda %34,6 astım, %27,2 alerjik rinit ve %11,1 atopik dermatit saptandığı raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda 37 hastada (%25,1) alerjik hastalık saptandı. En sık astım 34 hastada (%23,1) eşlik ettiği gözlemlendi. Alerjik rinit 4 hasta, besin alerjisi 1 hastada saptandı. Çalışmamıza alerjik rinit, astım veya besin alerjisi tanıları olan hastalar dahil edildi. Atopik dermatit dahil edilmedi. Çalışmaya dahil etme kriterlerindeki farklılık nedeniyle bu sonuç ortaya çıkmış olabilir.

31 hastanın (%21) anne babası arasında akrabalık mevcuttur. Akrabalık öyküsü olan ailelerde selektif IgA eksikliği tanılı birey sayısının daha fazla olduğu bildirilmiştir (97). Ancak selektif IgA eksikliği olan bireylerde akrabalık sıklığını rapor eden bir çalışma bulunamadı. Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması bu bulguyu açıklayabilir.

Parsiyel IgA eksikliği tanılı hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri ile ilgili literatürde çok az veri bulunmaktadır. Genel olarak bu hastaların selektif IgA eksikliği olan hastalarla benzer klinik ve immünolojik özellikler gösterebilecekleri, bu nedenle benzer şekilde takip edilmeleri önerilmektedir (172). 7 hastada (%4,3) otoimmün hastalık saptandı. Bu hastalıklar IgA eksikliği ile ilgili olduğu bildirilen çölyak hastalığı, Hashimoto tiroiditi, JİA, vitiligo, Tip 1 DM olarak saptandı. 51 hastada (%31,6) alerjik hastalık mevcuttu. Astım 46 hasta (%28,5), alerjik rinit 8 hasta (%4,9), besin alerjisi 1 hastada saptandı. Otoimmün ve alerjik hastalık sıklığının selektif IgA eksikliğine benzer şekilde toplum geneline göre artmış olduğu tespit edildi. Selektif IgA eksikliğine sık eşlik eden hastalıklar saptandı.

3 hastada (%1,9) FMF tanısı vardı. Selektif IgA eksikliğine göre daha az olmasına rağmen hasta öykülerinde benzer şekilde karın ağrısı etiyolojisi araştırılırken tanı alan hastalar olduğu gözlemlendi.

44 hastada (%30,7) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. Parsiyel IgA eksikliği olan bireylerde akrabalık sıklığını rapor eden bir çalışma bulunamadı.

Selektif IgM eksikliği asemptomatik seyredebilir, bazı hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, atopik ve otoimmün hastalıklar görülebilir (100). Hastalarımızda otoimmün hastalık veya kanser saptanmadı. 10 hastada (%47,6) alerjik hastalık mevcuttu. 6 hastada (%28,5) astım, 4 hastada (%19) alerjik rinit saptandı.

3 hastada (%14,2) ebeveynler arasında akrabalık öyküsü vardı. Selektif IgM eksikliği olan bireylerde akrabalık sıklığını rapor eden bir çalışma literatürde bulunamadı.

SÇGH tanılı 678 hasta mevcuttu. 277 hastanın (%40,8) IgG değerlerinin yaşa göre normal aralığa ulaştığı gözlemlendi. IgG değerinin normal aralığa geldiği yaş 1 ila 17 yıl arasında, ortanca değeri 5 yıldır. Hipogamaglobulinemisi devam eden 401 hastanın yaşları 1 ve 18 yıl arasında ortanca değeri 5 yıldır. 230 hasta (%33,9) kadın, 448 hasta (%66) erkekti. SÇGH'de enfeksiyona yatkınlık, besin alerjisi, astım gibi alerjik hastalıklar görülebilir (94). Çalışmamızda 277 hastada (%40,8) alerjik hastalık saptandı. Astım-hışıltılı çocuk 218 hasta (%32,1), alerjik rinit 11 hasta (%1,6), besin alerjisi 56 hastada (%8,2) saptandı. Kılıç ve ark. (95) SÇGH tanılı 40 hasta içeren grupta, 11 hastada (%27,5) astım saptandığını bildirmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde başta astım ve besin alerjisi olmak üzere SÇGH tanılı hastalarda alerjik hastalık sıklığının arttığı bulundu.

7 hastada (%1) otoimmün hastalık saptandı. 2 hastada ITP, 1 hastada JİA, 3 hastada çölyak hastalığı, 1 hastada Tip 1 DM mevcuttu. Otoimmün hastalık sıklığında genel popülasyona göre belirgin bir artış gözlenmedi. Hiçbir hastada kanser tespit edilmedi. Literatürde SÇGH tanılı hastalarda otoimmün hastalık veya kanser sıklığının arttığını bildiren bir veri bulunamadı.

9 hastada (%1,3) otoenflamatuar hastalık saptandı. 8 hastada FMF, 1 hastada HiperIgD sendromu saptandı. Literatürde SÇGH'de FMF sıklığının arttığı bildirilen veya HiperIgD sendromunun eşlik ettiği bildirilen bir çalışmaya rastlanmadı.

124 hastada (%18,2) ebeveynler arasında akraba evliliği mevcuttu.

SÇGH tanılı hastalara sık enfeksiyon geçirmeleri durumunda geçici bir süre için IGRT verilebilir (94). Kılıç ve ark. (95) tarafından SÇGH tanılı 40 hasta içeren grupta 2 hastanın (%5) IGRT aldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde 24 hastanın (%3,5) IGRT aldığı saptandı. Çok az hastada başvurulan tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmıştır.

Sık enfeksiyon geçiren ve hipogamaglobulinemik olan ancak YDİY veya SÇGH tanı kriterlerini karşılamayan, başka bir iyi tanımlanmış PİY ile kliniği açıklanamayan hastalar “sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi” grubuna dahil edildi. Bu grupta 61 hasta yer almaktadır. Janssen ve ark. (173) çalışmasında sınıflandırılmayan antikor eksikliği tanılı hastalarda %44 oranında bronşektazi saptandığı ve yaşam kalite anketine göre günlük yaşamı etkileyen sıkıntılar çektikleri belirtilmiştir.

4 hastada (%6,5) otoimmün hastalık mevcuttu. YDİY kadar sık olmamakla birlikte otoimmün hastalık sıklığı genel popülasyona göre yüksek bulundu. 1 hastada Hashimoto tiroiditi, 3 hastada çölyak hastalığı saptandı. 1 hastada (%1,6) NHL bulundu.

Astım 10 hastada (%16,3) saptandı. YDİY’de ve SÇGH’de olduğu gibi genel popülasyona göre daha sık bulundu. 2 hastada besin alerjisi, 2 hastada alerjik rinit saptandı.

Keleş ve ark. (174) SÇGH ve sınıflandırılmayan antikor eksikliği tanılı hastaları karşılaştırdığında üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu ve astım sıklığında iki grup arasında belirgin farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada sınıflandırılmayan antikor eksikliği grubundaki hastalar SÇGH nedeni ile izlenmekte iken çalışmanın yapıldığı tarihte 4 yaşını geçmesine rağmen hipogamaglobulinemisi düzelmeyen hastalardan seçilmiştir. Bizim çalışmamıza göre farklı tanımlanmış olup SÇGH tanılı hastalarda IgG değerlerinin daha ileri yaşlarda da düzeldiği bilindiğinden bu şekilde sonuçlanmış olabileceği düşünüldü (174).

25 hastada (%44,6) ebeveynler arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Şimdiye kadar sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemiye yol açan spesifik bir genetik defekt tanımlanmamıştır. Ancak akrabalık sıklığının fazla olması altta yatan OR geçişli genetik defekt olabileceğini düşündürmektedir.

15 hasta (%24,5) IGRT almaktadır. Bunun SÇGH’den fazla, YDİY’e göre daha az bir sıklıkta olduğu görüldü.

Hiper IgM fenotipinde olan 48 hastada AID eksikliği tanılı 12 hasta (%25) mevcuttu. 16 hastanın (%33) genetik defekti bilinmemektedir. CD40L defekti 17 hasta (%35,4), CD40 defekti 3 hastada (%6,25) saptandı. CD40L defekti literatürde

Hiper IgM fenotipine en sık yol açan genetik defekt olarak bildirilmiştir. AID eksikliği Hiper IgM fenotipi olup antikör eksikliğinin klinikte baskın olduğu hastalarda en sık saptanan genetik defektir (91-93). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde en sık CD40L, ardından AID eksikliği saptanmıştır.

27 hastanın (%56,2) ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü vardı. CD40L defekti X geçişli iken, CD40 defekti ve AID eksikliği OR geçişlidir (93). Akrabalık sıklığının fazla olması OR geçişli genetik defektlerin patogeneizde rol oynaması ile açıklanabilir.

Hasta yaşları 2 ve 48 yıl arasında ortanca değeri 21 yıldır. 11 hasta (%23) kadın, 37 hasta (%77) erkektir. CD40L defekti X geçişli olması nedeniyle tüm hastalar erkektir.

Hiper IgM sendromunda ITP, OHA gibi otoimmün hastalıkların eşlik ettiği vakalar bildirilmiştir (93). Çalışmamızda otoimmün sitopeni saptanmamakla birlikte 2 hastada (%4,1) romatoid artrit bulundu. Hiper IgM sendromu ve romatoid artrit birlikteliğini bildiren bir çalışmaya rastlanmadı. 3 hastada (%6,2) kanser saptanmıştır. 1 hastada testis kanseri, 1 hastada ise Ewing sarkomu, 1 hastada hepatoselüler kanser tespit edildi. Hiper IgM sendromunda Ewing sarkomu, testis kanseri veya hepatoselüler kanser eşlik ettiğini bildiren bir çalışmaya rastlanmadı. Astım 2 hastada (%4,1) saptandı. Genel popülasyona göre astım sıklığında artış gözlenmedi.

Hiper IgM sendromunun tedavisinde antikör yapım defekti ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle IGRT kullanılabilir. CD40L defekti olan hastalarda HKHN planlanabilir (91,93). Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamı IGRT almaktadır. CD40L defekti olan 5 hastaya merkezimizde HKHN yapılmıştır.

Sendromik özellikleri olan kombine immün yetmezlikler içinde Ataksi-telanjiyektazi 196 hasta, DiGeorge sendromu 76 hasta, Hiper IgE sendromları 57 hasta, Wiskott-Aldrich sendromu 24 hasta ile en çok hastaya sahip olan PİY'lerdir.

Ataksi-telanjiyektazi tanılı 196 hastanın yaşları 3 ila 39 yıl arasında ortanca değer 22 yıldır. 13 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 93 hasta (%47,4) kadın, 103 hasta (%52,5) erkektir.

Ataksi-telanjiyektazi'de hastaların %10-25'inde çeşitli kanserler görülür. En sık lösemi ve lenfomalar olup özellikle 20 yaş altında rastlanır. Erişkinlerde meme,

mide kanseri gibi solid tümörlere de yatkınlık mevcuttur (60,61). Aktürk ve ark. çalışmasında (62) 91 AT tanılı hastanın 5'inde izlemde kanser gelişmiş, tanıları NHL, HH, ALL ve kolon kanseri şeklinde bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak kanser 26 hastada (%13,2) saptandı. En sık NHL 12 hastada (%6,1) olmak üzere, HH 4 hasta, ALL 6 hasta, papiller tiroid kanseri 2 hasta, AML 1 hasta, leiomyom 1 hastada tespit edildi.

AT'de otoimmün ve kronik enflamatuvar hastalık riski de artmaktadır. ITP, artrit ve vitiligo eşlik eden vakalar bildirilmiştir (64). Çalışmamızda 3 hastada (%1,5) otoimmün hastalık saptanmış olup sıklığı genel popülasyona göre artmamıştır. Daha önce AT'ye eşlik ettiği bildirilen vakalara benzer şekilde 1 hastada otoimmün hemolitik anemi, 1 hastada romatoid artrit, 1 hastada vitiligo tespit edildi. Hastanemizin 3. basamak referans merkezi olması nedeniyle bazı hastaların tanı aldıktan sonra takibe başka merkezlerde devam etmesi ve bazı hastaların anamnez kayıtlarında eksiklikler olduğundan otoimmün hastalık sıklığı beklenenden az saptanmış olabilir.

Astım 7 hastada (%3,5), atopik dermatit 1 hastada gözlenmiş olup AT'de genel popülasyona göre sıklığının artmadığı gözlemlendi.

AT, OR geçişli bir hastalıktır. İran'da Alyasin ve ark. (63) tarafından bildirilen 18 AT tanılı hasta içeren vaka serisinde 13 hastanın (%72,2) ebeveynleri arasında akrabalık olduğu bildirilmiştir. Hastalarımızın 166'sının (%84,6) ebeveynleri arasında akrabalık olduğu saptandı. Öngörüldüğü şekilde akrabalık oranı yüksek bulundu.

IGRT, AT'de hipogamaglobulinemik ve sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Hastalarımızdan 44'ü (%22,4) çalışmanın yapıldığı dönemde IGRT almaktaydı.

Wiskott-Aldrich sendromu tanılı hasta yaşları 1 ila 34 yıl arasında ortalama değer 18 yıldır. Klasik formu X geçişli kalıtıma sahiptir. Bu gruptaki tüm hastalar erkektir.

WAS'a otoimmün hastalıkların %70'e varan oranda eşlik edebileceği bildirilmiştir. En sık otoimmün sitopeni olmak üzere artrit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalıkları, HSP gibi hastalıklar da gözlenebilir (59). Çalışmamızda 1 hastada (%4,1) IgA vaskülitisi mevcuttur. Ekzematöz döküntü WAS tanılı hastaların %80'inde

hayatın bir döneminde görülmektedir. Alerjik rinit, besin alerjisi, astım sıklığı da artmaktadır (59). Çalışmamızda 4 hastada atopik dermatit (%16,6), 2 hastada besin alerjisi saptandı. Kanser sıklığı %13-22 arasında bildirilmiş olup en sık lenfoma, NHL şeklinde ve EBV ilişkili olarak görülmektedir (59). Hastalarımızın hiçbirinde kanser saptanmadı. Otoimmün hastalık, kanser ve ekzama sıklığı önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında daha az bulunmuştur. Hastanemizin 3. basamak referans merkezi olması nedeniyle bazı hastaların tanı aldıktan sonra takibe başka merkezlerde devam etmesi ve bazı hastaların anamnez kayıtlarındaki eksikliklerin buna sebep olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda 8 hastada (%33,3) ebeveynler arasında akrabalık vardı.

18 hasta (%75) IGRT almaktadır. HKHN yapılan bazı hastalar IGRT almamaktadır. WAS için en iyi tedavi seçeneği uyumlu akraba vericiden yapılan HKHN'dir (59). 8 hastaya (%33,3) merkezimizde HKHN yapılmıştır.

Komplet DiGeorge sendromu 2 hasta, parsiyel DiGeorge sendromu olan 74 hasta mevcuttu. Parsiyel DiGeorge sendromu tanılı hasta yaşları 1 ila 28 yıl arasında olup ortanca değer 9 yıldır. 33 hasta (%44,5) kadın, 41 hasta (%55,4) erkekti.

DiGeorge sendromunda otoimmün hastalık sıklığını %33 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (69). JİA, ITP, OHA ve tiroid hastalıklarının eşlik ettiği bildirilmiştir (70). Çalışmamızda 1 hastada (%1,3) ITP saptandı. Otoimmün hastalık sıklığının önceki çalışmalara kıyasla belirgin düşük olduğu görüldü. Hastanemizin 3. basamak referans merkezi olması nedeniyle hastaların tanı aldıktan sonra başka merkezlerde takibe devam etmeleri, bazı hastaların izlemde kontrole gelmeyi bırakmaları, bazı hasta bilgilerinin eksik kaydedilmiş olması nedeniyle böyle sonuçlandırıldığı düşünüldü. Önceki çalışmalarda DiGeorge sendromunda hepatoblastom, Wilms tümörü, nöroblastom ve melanom tanısı alan hastalar olduğu bildirilmiştir (70). Atopik döküntüler ve hışıltı eşlik edebilir (68). Hiçbir hastamızda kanser saptanmadı. Astım 1 hastada, alerjik rinit 1 hastada tespit edildi. Az önce otoimmüniteyle ilgili belirtilen nedenlerin bu hastalıkların da sıklığının az saptanması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

15 hastanın (%20,2) ebeveynleri arasında akrabalık vardı.

Komplet DiGeorge sendromu, AKİY gibi erken yaşta bulgu veren ve ağır seyirli bir hastalıktır (70). Komplet DiGeorge sendromu tanılı iki hastanın 1 yaşından önce eksitus olduğu saptandı.

IgE yüksekliği ile seyreden hastalıklar; OD-HİES, IL6 reseptör eksikliği (ILST), IL6 sinyal transdüser eksikliği, ZNF341 eksikliği, ERBIN eksikliği, Loeys-Dietz sendromu (TGFB3 eksikliği), Comel-Netherton sendromu, PGM3 eksikliği ve CARD11 eksikliğinden oluşan hastalık grubudur. Hiper IgE fenotipinde klinik gösteren DOCK8 eksikliği tanılı 15 hasta kombine immün yetmezlikler bölümünde incelenmiştir. Bu hastalıklar fenotip olarak benzer olmaları nedeni ile aynı grupta değerlendirilseler de klinik tabloda birtakım farklılıklar olması ve bu farklılıkların tedavi yaklaşımını etkilemesi nedeniyle genetik defekti tanımlamak önemlidir (71). Çalışmamızdaki hastaların 5'i STAT 3 OD LOF (OD-HİES), 1'i ILST, 8'i Comel-Netherton sendromu ile izlenmekteydi. 43 hastada ise genetik defekt gösterilemedi.

Hasta yaşları 2 ila 51 yıl arasında ortanca değer 13 yıldır. 27 hasta (%47,3) kadın, 30 hasta (%52,6) erkekti.

Çalışmamızda alt gruplardaki hasta sayısının az olması nedeni ile IgE yüksekliği olan tüm hastalar birlikte değerlendirilmiştir. Hiper IgE fenotipinde olan DOCK8 eksikliği ise kombine immün yetmezlikler grubunda ayrıca incelenmiştir. Bu şekilde farklı genetik defektlere sahip Hiper IgE fenotipindeki hastalarda otoimmün hastalık, kanser, alerji veya otoenflamatuar hastalık sıklığını inceleyen bir çalışma bulunamamıştır. Literatürde OD-HİES veya DOCK8 eksikliğinin klinik özelliklerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde ulusal kayıtların incelenmesi ile belirlenen 85 OD-Hiper IgE sendromu tanılı hastada ekzama (%57,7), kanser (%7) olarak bildirilmiştir. Alerjik hastalıklar %65 olarak raporlanmıştır. Bunların içinde besin alerjisi (%37), çevresel alerjenlere duyarlılık (%18), ilaç alerjileri (%40) olarak saptanmıştır. Hastaların %30,6'sının IGRT aldığı bildirilmiştir (72). Çalışmamızda otoimmün hastalık olarak SLE 1 hastada (%1,7) saptandı. Otoimmün hastalık sıklığının genel popülasyondan daha az olduğu gözlemlendi. Kanser 4 hastada (%7) saptandı. 2 hastada NHL, 1 hastada leiomyom, 1 hastada skuamöz hücreli karsinom saptandı. Alerjik hastalık görülen 32 hastada (%56,1); 21 hasta atopik dermatit (%36,8), 10 hasta astım (%17,5), 10 hasta besin alerjisi (%17,5) bulundu. Çalışmamızda OD-HİES tanılı hastalar 5 hasta (%8,7)

sayıca çoğunlukta olmasa da kanser ve alerjik hastalık sıklıklarının benzer şekilde olduğu görülmüştür.

Hiper IgE fenotipine yol açan OR, OD ve X geçişli genetik defektler bildirilmiştir (71). Çalışmamızdaki 25 hastanın (%43,8) ebeveynleri arasında akrabalık vardı. Akrabalık oranının yüksek olması genetik defekti saptanamayan hastalarda OR geçişli defektler olabileceğini düşündürmektedir. 33 hasta (%57,8) IGRT almaktadır. Sadece OD-HİES olan hastaların dahil edildiği az önce bahsedilen çalışmaya kıyasla hastalarımızın IGRT alma sıklığı daha yüksektir.

Diğer DNA tamir defektleri grubunda Bloom sendromu tanı 5 hasta, Nijmegen breakage sendromu tanı 2 hasta, ICF sendromu tanı 4 hasta, hasta sayılarının az olması nedeniyle bu başlık altında birlikte incelenmiştir. Hasta yaşları 5 ila 39 yıl arasında ortanca değerin 12 yıl olduğu görüldü. 2 hasta (%18,1) kadın, 9 hasta (%81,8) erkekti.

Bloom ve Nijmegen breakage sendromunda kanser riskinin arttığı bilinmektedir (65,66). Hastalarımızdan Bloom sendromu tanı bir hastada Hodgkin hastalığı saptandı. Diğer hastalarda kanser yoktu.

Akrabalık öyküsü bilinen 10 hastanın 7'sinde (%70) akrabalık mevcuttu. Üç hastalık da OR geçiş göstermektedir (65-67). Bu durum akrabalık sıklığının yüksek olmasını açıklamaktadır. ICF sendromunda derin hipogamaglobulinemiye ikincil tekrarlayan enfeksiyonlar eşlik edebilir (67). Bloom ve Nijmegen breakage sendromunda çeşitli derecelerde immün yetmezlik eşlik eder (65,66). 4 hasta ICF sendromu tanı olmak üzere toplam 5 hasta (%45,4) IGRT almaktadır. HKHN yapılan hasta yoktur.

Kıkırdak-saç hipoplazisi tanı 3 hasta, Schimke immüno-osseöz displazi tanı 3 hasta, EXTL3 eksikliği tanı 1 hasta, hasta sayılarının az olması nedeniyle immüno-osseöz displaziler başlığı altında incelenmiştir. Hasta yaşları 7 ila 23 yıl arasında ortanca değeri 12 yıldır. 3 hasta kadın, 4 hasta erkekti. Otoimmün hastalık, kanser, alerjik veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. Bu hastalıklar OR kalıtılan nadir hastalıklardır. Akrabalık öyküsü bilinen 5 hastanın tamamında akrabalık saptandı. 3 hasta (%42,8) IGRT almaktadır, kıkırdak-saç hipoplazisi tanı 1 hastaya HKHN yapılmıştır.

Kombine immün yetmezlikler grubundaki 346 hastanın 173'ü (%50) ağır kombine immün yetmezlik, 173'ü (%50) kombine immün yetmezlik tanısı ile izlenmektedir.

Ağır kombine immün yetmezlik tanılı hastaların inceleme sırasındaki yaşları 1 ve 30 yıl arasında ortanca yaş 6 yıldır. Hastaların 73'ü (%42,2) kadın, 100'ü (%57,8) erkektir.

Bilgileri elde edilen 85 hastada (%49,1) altta yatan genetik bozukluk tespit edilmiştir. En sık RAG1 eksikliği 22 hasta (%12,7), RAG2 eksikliği 13 hasta (%7,5) ve ADA eksikliği 15 hasta (%8,6) saptandı. İran'da 242 AKİY tanılı hastanın dahil edildiği vaka serisinde, 50 hastada (%80,6) altta yatan genetik defekt tespit edilmiş, en sık 16 hasta ile RAG1 ve RAG2 defekti (%32) bildirilmiştir (51). X geçişli olan γ c eksikliği (ortak gama zincir eksikliği) Batı toplumlarında en sık AKİY'e yol açan nedendir (48). OR geçişli olan RAG defektleri ve ADA eksikliğinin sık görülmesi İran'da olduğu gibi ülkemizde de akraba evliliği oranının yüksek olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda 4. sırada γ c eksikliği 7 hasta (%4) gelmektedir. Sırasıyla DCLRE1C (Artemis) eksikliği 6 hasta (%3,5), JAK3 eksikliği 4 hasta (%2,3), Cernunnos/XLF eksikliği 3 hasta (%1,7), Coronin-1A eksikliği 3 hasta (%1,7), DNA PKcs eksikliği 3 hasta (%1,7), IL7R α eksikliği 2 hasta (%1,1), PNP eksikliği 2 hasta (%1,1), CD3 ϵ eksikliği 2 hasta (%1,1), CD3 δ eksikliği 1 hasta (%0,6), CD3 γ eksikliği 1 hasta (%0,6), DOCK2 eksikliği 1 hasta (%0,6) olarak saptanmıştır.

4 hasta (%2,3) leaky fenotipte AKİY olarak izlenmektedir.

AKİY'de özellikle Omenn sendromunda santral ve periferik toleransta bozulma nedeniyle otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (49). Çalışmamızda otoimmün hastalık 6 hastada (%3,5) mevcut olup 3 hasta otoimmün hemolitik anemi, 2 hasta ITP, 1 hasta JİA tanısı ile izlenmektedir.

AKİY tanılı hastalarda NHL başta olmak üzere lenfoma, hepatoblastom saptanan vakalar bildirilmiştir (176,177). Çalışmamızda NHL 2 hastada (%1,1) saptandı.

Atopik dermatit 6 hastada (%3,5) saptanmıştır. Genel popülasyona göre sıklığında artış saptanmadı.

139 hastanın (%80,3) ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü vardı. Hasta popülasyonumuzda akrabalık oranının yüksek olması AKİY'e yol açan genetik defektlerden OR geçişli olanların çoğunlukta olmasını açıklamaktadır.

AKİY, ilk bir yıl içinde tanı konup küratif tedavi yapılamazsa ölümcül seyretmekte ve pediatrik acil durum olarak kabul edilmektedir. İran ve Hindistan'dan bildirilen vaka serilerinde mortalite oranı sırasıyla %92 ve %78,9 olarak bildirilmiştir (50,51). Çalışmamızda 57 hasta (%32,9) izlem sırasında eksitus oldu. 112 hastaya (%64,7) merkezimizde HKHN yapıldı. Mortalite oranı İran ve Hindistan ile karşılaştırıldığında daha düşük saptandı. HKHN oranının bu çalışmalara göre daha yüksek olması ile bu durum açıklanabilir. Hindistan serisinde HKHN hastaların sadece %7'sinde yapılmıştır. İran serisinde HKHN yapılan hasta oranı belirtilmemekle birlikte mortalitenin yüksek olmasının HKHN yeterli yapılamamasına bağlı olabileceği yorumu yapılmıştır (50,51). İkinciogulları ve ark. (175) çalışmasında 1994 ve 2014 yılları arasında HKHN yapılan 234 AKİY hastanın yirmi yıllık zaman dilimi içinde hayatta kalım oranı %65,7 olarak bulunmuştur. Bu oranın 1994-2004 arasında %54 iken son 10 yılda %69'a yükseldiği bildirilmiştir (175).

Hastalara HKHN öncesi ve gerekirse sonrasında IGRT verilebilir. IGRT alıp almama durumu bilinen 172 hastanın 114'ü (%66,2) IGRT almaktadır.

Kombine immün yetmezliklere bakıldığında 173 hastanın 72'sinde (%41,6) altta yatan genetik defekt saptandı. Bu hastalardan en sık DOCK8 eksikliği 15 hasta (%8,7), MHC sınıf 2 eksikliği 12 hasta (%6,9), STK4 eksikliği 11 hasta (%6,3) olduğu bulundu. Ardından sırasıyla PIK3CD defekti 6 hasta (%3,5), RAG1 eksikliği (hipomorfik) 5 hasta (%2,9), ZAP-70 eksikliği (ZAP 70 LOF) 4 hasta, DCLRE1C (Artemis) eksikliği (hipomorfik) 3 hasta, ITK eksikliği 3 hasta, IL-21R eksikliği 3 hasta, OX40 eksikliği 2 hasta, MHC sınıf 1 eksikliği (TAP1) 2 hasta, CD3 γ eksikliği 1 hasta, MALT1 eksikliği 1 hasta, ADA eksikliği (hipomorfik) 1 hasta, γ c eksikliği (hipomorfik) 1 hasta, DNA ligaz IV eksikliği (hipomorfik) 1 hasta, DOCK2 eksikliği 1 hasta olarak saptandı. PİY'lere neden olan genetik defektlerin sıklığı toplumlar arasında farklı olabilmektedir. Amerika ve Kuveyt ulusal PİY kayıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada Amerika'da izlenen hastalarda ADA eksikliği ve γ c eksikliği daha sık iken, Kuveyt'teki hastalarda RAG1 ve 2, MHC sınıf 2 ve DOCK8

eksikliğinin daha sık olduğu raporlanmıştır (52). X geçişli genetik hastalıklardan olan c ve CD40L defekti sıklığı Amerika’da %28 iken Kuveyt’te hiç saptanmamıştır (52). Bizim grubumuzda da Kuveyt’ten bildirilen sonuçlara benzer şekilde DOCK8 eksikliği, MHC sınıf 2 eksikliği ve RAG defekti en sık görülen hastalıklar olarak saptandı. Ayrıca yine OR geçişli STK4 eksikliği de yüksek oranda saptandı. Bu sonuçlar ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması sonucu OR geçişli hastalık sıklığının artmasıyla açıklanabilir.

DOCK8 eksikliği olan 15 hastanın yaşları 2 ila 24 yıl arasında ortanca değer 11yıldı. Hastaların başvuru anındaki yaşları en kk 5 gün (DOCK8 eksikliği nedeniyle HKHN yapılan bir hastamızın kardeşi) en büyük 12 yıl olmak üzere ortanca değer 4 yıldı. Hastaların 7’si (%46,6) kadın, 8’i (%53,3) erkekti.

DOCK8 eksikliğinde hastalarda yaklaşık %8 oranında kanser geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Viral enfeksiyonlara ikincil kanserler veya EBV ilişkili lenfoma görülebilir (53). Çalışmamızda 1 hastada NHL saptandı.

DOCK8 eksikliğinde ekzama, astım ve besin alerjisi gibi alerjik hastalıklar sık görülmektedir. Keleş ve ark. (53) 64 hasta içeren çalışmasında hastalarda %97 ekzama, %27 astım, %56 besin alerjisi, %28 çevresel ve inhaler alerjenlere duyarlılık, %4 lateks alerjisi, %6 ilaç alerjisi saptanmıştır. Aydın ve ark. (54) 136 hasta içeren çalışmasında hastaların %99’unda ekzama, %71’inde en az bir alerjik hastalık saptanmıştır. Alerjik hastalıklar içinde besin alerjisi %35, astım %54 olarak bildirilmiştir. Bizim alışmamızda alerjik hastalık 11 hastada (%73,3) tespit edildi. 3 hastada atopik dermatit (%20), 3 hastada astım (%20), 7 hastada besin alerjisi (%46,6) saptandı.

DOCK8 eksikliğinde vaskülit, otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (26). Aydın ve ark. (54) alışmasında otoimmün hastalık %13, kanser %17 oranında raporlanmıştır. Bizim alışmamızda ise sadece 1 hastada (%6,6) otoimmün hemolitik anemi gözlendi.

DOCK8 eksikliği özellikle akraba evliliği sıklığı yüksek popülasyonlarda sık görülmektedir (55). Çalışmamızda beklendiği gibi 14 hastanın (%93,3) ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu.

DOCK8 eksikliğinde morbidite ve mortalite riski yüksektir (55). Sadece 1 hastamız izlemde eksitus oldu. Aydın ve ark. (54) alışmasında hastaların %26,4’ne

HKHN yapıldığı raporlanmıştır. Bizim hastalarımızın 9'una (%60) HKHN yapıldığı belirlendi. DOCK8 eksikliğinde tek küratif tedavi yöntemi HKHN'dir (26). Hastalarımızdaki otoimmün hastalık ve kanser sıklığı ile mortalite oranının önceki çalışmalara göre az olma nedeninin HKHN yapılan hasta sayımızın fazla oluşu ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

STK4 eksikliği tanısı ile takip edilen 11 hastanın yaşları çalışma yapılırken 5 ila 22 yıl arasında ortanca değer 15 yıldır.

Elfeky (56) STK4 tanılı Türk ve Arap kökenli 12 hastayı incelediğinde otoimmün hastalık (OHA, ITP, nötropeni) %33,3 raporlanmıştır. Dolaşımında çeşitli antijenlere karşı otoantikörler olabileceği bildirilmiştir. EBV ilişkili lenfoma %8,3 saptanmıştır. Atopik veya seboreik dermatit sıklığı %50 olarak raporlanmıştır (56).

Çalışmamızda ise 5 hastada (%45,4) otoimmün hastalık saptandı. Bu hastaların tanıları OHA, ITP, SLE, PAN, HSP şeklindeydi. Literatürde STK4 eksikliğine eşlik eden HSP, PAN veya SLE tanılı olgu içeren bir çalışma bulunamadı. 4 hastada (%36,3) NHL tanısı mevcuttu. 2 hastada atopik dermatit, 1 hastada astım olduğu görüldü.

Ebeveynler arasında akrabalık öyküsü 10 hastada (%90,1) mevcuttu. STK4 eksikliği OR geçişli nadir bir hastalık olduğu için akrabalık sıklığının yüksek olması beklenen bir bulgudur.

Tüm hastalar IGRT almaktadır. HKHN yapılan hasta ise yoktu.

KİY tanısı ile takipli diğer 147 hastanın yaşları 1 ila 76 yıl arasında ortanca değer 15 yıldır. 13 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 56 hasta (%38) kadın, 91 hasta (%62) erkekti.

Hasta popülasyonunun çalışmamıza benzer şekilde seçildiği kombine immün yetmezlik hastalarını içeren geniş çaplı bir vaka serisi literatürde bulunamadı.

Toplam 35 hastada (%23,8) otoimmün hastalık saptandı.

Hipomorfik RAG1 mutasyonu olan 1 hastada PAN saptandı. 68 hipomorfik RAG1 mutasyonu olan hastanın incelendiği seride bu hasta grubunda en sık otoimmün sitopeni görüldüğü bildirilmiştir. 6 hastada vaskülit saptandığı raporlanmıştır (178). Ancak hipomorfik RAG1 mutasyonuna bağlı KİY tanılı hastada PAN bildiren bir çalışmaya rastlanmadı. Hiçbir hastamızda otoimmün sitopeni saptanmadı.

OX40 defekti olan 1 hastada HSP olduğu belirlendi. OX40 ve OX40Ligandı T hücre kostimulatör molekülleri olup otoimmün hastalıklarda ekspresyonu artabilmektedir. Qin ve ark. (179) çalışmasında HSP tanısı ile izlenen hastalarda CD4+ T hücrelerde OX40 ekspresyonunun arttığı ve çözülmüş OX40L seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur.

γ c eksikliği (hipomorfik) olan hastamızda Takayasu arteriti saptandı. Regnier ve ark. (180) çalışmasında Takayasu arteriti patogenezinde efektör (Th1 ve Th17) ve regülatör T hücreler arasındaki dengesizlikte JAK/STAT sinyal yolağının merkezi bir rol oynadığı bildirilmiştir. γ c; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 ve IL-15 reseptörlerinin esansiyel bileşenlerinden biri olup hücre içinde kullandığı en önemli sinyal yolaklarından biri JAK/STAT yolağıdır (180,181).

PIK3CD mutasyonu saptanan 1 hastada OHA saptandı. PIK3CD GOF olan hastalarda otoimmün hastalık sıklığını %42 bildiren çalışmalar mevcuttur (182). PIK3CD LOF olgularında da otoimmün hastalıklar görülebilmekte ancak sıklığının incelendiği bir vaka serisine rastlanmadı. Hastamıza henüz ekspresivite çalışması yapılmamıştır.

ZAP70 defekti olan 1 hastada SLE saptandı. Sharifinejad ve ark. (183) çalışmasında 49 ZAP70 tanılı hastada otoimmün hastalık (%19,7) olarak bildirilmiştir. Hastalarda otoimmün sitopeni, otoimmün nefrit, otoimmün enteropati, büllöz pemfigoid ve adrenal yetmezlik saptanmıştır (183). Ancak ZAP70 defektine SLE eşlik ettiğine dair bir olgu sunumuna rastlanmadı.

Yukarda bahsedilen hastalar dışında OHA 8 hastada, ITP 8 hasta, SLE 5 hasta, Hashimoto tiroiditi 2 hasta, çölyak hastalığı 2 hasta, Sjögren hastalığı 1 hasta, otoimmün hepatit 1 hasta, romatoid artrit 1 hasta, alopesi areata 1 hasta, MS 1 hasta, JİA 1 hastada, Behçet hastalığı 1 hastada saptandı.

25 hastada (%17) kanser saptandı. En sık görülen tanı NHL 14 hasta (%9,5) ve HH 6 hastada (%4) saptandı. ALL 1 hasta, AML 1 hasta, Kaposi sarkomu 1 hasta, medüller tiroid kanseri 1 hasta, meme kanseri 1 hasta, leiomyom 1 hastada saptandı. Çalışmamızla uyumlu şekilde NHL ve HH'nın PİY'lerde en sık görülen kanser türleri olduğunu bildirilmiştir (32).

19 hastada (%12,9) lenfoproliferasyon mevcuttu.

15 hastada (%10,2) alerjik hastalık saptandı. 3 hasta atopik dermatit, 10 hasta astım, 3 hasta besin alerjisi tanıları ile izlenmektedir.

Akrabalık öyküsü bilinen 139 hastanın 92'sinde (%66,1) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttur. 146 hastanın 125'i (%85,6) IGRT almaktadır.

15 hastaya (%10,2) HKHN yapıldı.

Fagositer sistem defektleri içinde en sık görülen hastalık 75 hasta (%54,7) ile KGH olarak belirlendi. Ardından konjenital nötropeni 35 hasta, lökosit adezyon defekti 19 hasta ile en çok hasta sayısına sahip diğer iki hastalığı oluşturmaktaydı. Önceki çalışmalarda da KGH'nın fagositer sistem defektleri içinde en büyük paya sahip olduğu bildirilmiştir (45).

KGH tanılı hastaların yaşları günümüzde 1 ila 63 yıl arası ortanca değeri 16 yıldır. 9 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 27 hasta (%36) kadın, 48 hasta (%64) erkekti.

Hastaların genetik defektleri incelendiğinde CYBA 17 hasta (%22,6), CYBB 13 hasta (%17,3), NCF1 10 hasta (%13,3), NCF2 5 hastada (%6,6) saptandı. 30 hastanın ise genetik defekti bilinmemektedir. KGH'nın en çok X geçişli kalıtıldığı (CYBB) bildirilmektedir. Ancak Türkiye'de OR defektlerin daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Köker ve ark. (184) çalışmasında KGH tanılı hastaların çoğunda (%55) OR geçişli genotip, %38'inde X geçişli genetik defekt olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde hastalarımızda da OR geçişli genetik defektler daha çok saptanmıştır.

1 hastada SLE (%1,3) saptandı. Literatürde KGH'nın antifosfolipit sendrom, IgA nefropatisi, JIA ve SLE gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (143-146). KGH'a enflamatuar komplikasyonlar sık eşlik eder (147). Hastalarımızın 6'sında (%8) inflamatuvar barsak hastalığı mevcuttu.

1 hastada (%1,3) eozinofilik özefajit saptandı. Bölümümüz dışında literatürde KGH ile eozinofilik özefajit birlikteliğini bildiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Akrabalık öyküsü bilinen 68 hastanın 47'sinde (%69) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. Köker ve ark. (184) çalışmasında KGH tanılı hastaların çoğunda (%55) OR genotip, %38'inde X geçişli genotip olduğu bildirilmiştir. Akrabalık sık olmasının OR genotipin sık görülmesi ile ilişkili olduğu düşünüldü.

HKHN tek küratif tedavi seçeneği olup özellikle ağır enfeksiyon geçiren ve uyumlu donörü olan hastalarda tercih edilir (142). Merkezimizde 11 hastaya (%14,6) HKHN yapılmıştır.

Konjenital nötropeni tanılı 35 hastanın yaşları bu inceleme yapılırken 1 ila 36 yıl arasında ortanca değeri 14 yıldır. 18 hasta (%51,4) kadın, 17 hasta (%48,6) erkekti. HAX1 eksikliği 15 hasta (%42,8) ile en sık saptanan genetik defekt oldu. Ardından sırasıyla ELANE eksikliği 6 hasta (%17,1), G6PC3 eksikliği 3 hasta (%8,5), JAGN1 eksikliği 1 hasta (%2,8) olarak saptandı. Literatürde ELANE gen defektinin en sık görülen mutasyon olduğu belirtilse de ağır konjenital nötropeni genetik alt gruplarının incelendiği bir çalışmada etnik yapının hastalık genetiğini etkilediği bildirilmiştir. Buna göre HAX1 ve G6PC3 mutasyonları Türk ve Ortadoğu kökenli hastalarda ELANE'e göre daha sık bildirilmiştir (132,133).

Konjenital nötropenili hastalarda 20 yaşına kadar AML/MDS saptanma oranının %10,8 olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Myelodisplazi ve lösemik transformasyon riski genetik defektten bağımsız olarak genel popülasyona göre artmaktadır (134). Bizim çalışmamızdaki hiçbir hastada lösemi saptanmadı. Sadece HAX1 gen defekti olan 1 hastada Hodgkin hastalığı (HH) tespit edildi. Literatürde HH ile konjenital nötropeni ilişkisini bildiren bir çalışma bulunamadı.

Akrabalık öyküsü bilinen 32 hastanın 24'ünde (%75) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. Konjenital nötropeniye genellikle OR geçişli genetik defektler yol açtığından akrabalık oranının yüksek olması beklenen bir bulgudur.

5 hastaya (%14,2) merkezimizde HKHN yapıldı. Bu hastaların 4'ünde HAX1 defekti saptandı, 1'inin altta yatan genetik defekti bilinmemektedir. Ağır konjenital nötropeni için HKHN'nin küratif tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir (138).

Lökosit adezyon defekti tanılı 19 hastanın 13'ü (%68,4) LAD1, 2'si LAD2, 4'ü LAD3 tanısı ile izlenmekteydi. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak daha önceki çalışmalarda LAD1 en sık görülen alt grup olarak bildirilmiştir (139). LAD2 tanılı bir hastanın anamnez bilgilerine erişilememiştir. Diğer hastaların yaşları 1 ila 18 yıl arasında ortanca değeri 8 yıldır. İzlem sırasında 3 hasta eksitus oldu. 7 hasta (%38,8) kadın, 11 hasta (%61,2) erkekti.

1 hastada (%5,5) Kaposi sarkomu saptandı. Literatürde lökosit adezyon defekti ile birlikte bildirilen Kaposi sarkomu olgusu bulunamamıştır.

15 hastada (%83,3) ebeveynler arasında akrabalık vardı. LAD, OR geçişli nadir bir hastalık olduğu için akrabalık oranının yüksek olması beklenen bir bulgudur.

LAD1 ve LAD3 için tek küratif tedavi yönteminin HKHN olduğu bilinmektedir (142). 6 hastaya (%33,3) merkezimizde HKHN yapıldı. Bu hastaların 5'i LAD1, 1'i LAD3 tanısı ile izlenmekteydi.

İmmün disregülasyon hastalıkları grubunda Griscelli sendromu tip 2 25 hasta ile en sık saptanan hastalıktır. LRBA eksikliği 16, EBV ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlık 16, Chediak-Higashi sendromu 10 hasta ile diğer en çok hasta sayısına sahip hastalıklardır. Ardından sırasıyla APECED 9 hasta, ALPS 6 hasta, Ailesel HLH 6 hasta, CTLA4 haployetmezliği 4 hasta, Hermansky-Pudlak sendromu tip 2 2 hasta, IPEX sendromu 2 hasta, STAT3 GOF 2 hasta, CD25 eksikliği 1 hasta, IL-10R eksikliği 1 hastada saptandı. Griscelli sendromu tip 2 sık olması ülkemizde akraba evliliğinin sıklığı, etnik köken gibi faktörlerle ilişkili olabilir.

Ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz tanılı 6 hastanın 3'ü kadın, 3'ü erkekti. Ailesel HLH hayatın ilk aylarında bulgu veren, erken dönemde HKHN yapılmazsa mortalitesi yüksek olan bir immün disregülasyon sendromudur (102). 3 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 3 hastaya merkezimizde HKHN yapıldı. 3 hastanın ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu. Ailesel HLH, OR nadir bir hastalık olduğu için ebeveynler arasında akrabalık olması beklenen bir durumdur.

Griscelli sendromu tip 2 olarak değerlendirilen 25 hastanın yaşları 1 ila 37 yıl arasında ortanca değeri 9 yıldır. 12 hasta (%48) kadın, 13 hasta (%52) erkekti. 5 hasta (%20) izlem sırasında eksitus oldu. Griscelli sendromunda genellikle hayatın ilk 6-12. ayları arasında HLH gelişir (107). Akselere faza girmeden erken dönemde HKHN yapılmazsa mortal seyredebilir (108). 10 hastaya (%40) merkezimizde HKHN yapıldı.

2 hastada alerjik hastalık saptandı. 1 hasta astım, 1 hastada besin alerjisi tanısı mevcuttu. Genel popülasyona göre alerjik hastalık sıklığı artmış görünmemektedir.

21 hastada (%84) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. Griscelli sendromunun OR geçişli nadir bir hastalık olması nedeni ile akrabalık oranının yüksek olması beklenen bir bulgudur.

Chediak-Higashi sendromu tanılı 10 hastanın yaşları 3 ila 33 yıl arasında ortanca değer 16,5 yıldır. 6 hasta kadın, 4 hasta erkektir. Hastaların yaklaşık %85'inde akselere faz veya HLH gelişir (104,105). Erken dönemde yapılan HKHN hayat kurtarıcı olduğu bilinmektedir (103). 3 hasta (%30) izlem sırasında eksitus oldu. 3 hastaya (%30) merkezimizde HKHN yapıldı.

Tüm hastalarda ebeveynler arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. OR geçişli nadir bir hastalık olması nedeni ile akrabalık oranının yüksek olması beklenen bir bulgudur.

EBV ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlık grubunda RLTPR eksikliği (CARMIL2) 3 hasta, CD27 eksikliği 5 hasta, XIAP eksikliği 1 hasta, RASGRP1 eksikliği 1 hasta, genetik defekti bilinmeyen 6 hasta mevcuttu.

Hasta yaşları 1 ila 41 yıl arasında ortanca değer 8,5 yıldır. 6 hasta kadın, 10 hasta erkektir.

RLTPR eksikliği tanılı hastalarda atopik dermatit 1 hastada, astım 1 hastada saptandı. RLTPR eksikliğinde dermatit sık bildirilen bir bulgudur (131). Çölyak hastalığı 1 hastada saptandı. Daha önce literatürde çölyak hastalığı bildirilen RLTPR eksikliği saptanmadı.

Genetik defekti bilinmeyen hastalardan HH 2 hastada, NHL 1 hastada saptandı. CD27 eksikliği tanılı 1 hastada HH gözlemlendi. EBV ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlıkta EBV ilişkili lenfomalar sık görülebilmektedir. CD27 eksikliğinde %50 B hücreli lenfoma eşlik ettiği bildirilmiştir (124). CD27 eksikliği olan diğer hastalarımızdan 1 tanesi 18 aylıkken eksitus olmuş, diğer 3 hasta ise 20 yaşından küçüktür. Bu nedenle henüz kanser gelişmemiş olabilir. İzlemede bu açıdan takip edilecektir.

11 hastada (%68,7) akrabalık saptandı. OR geçişli nadir hastalıklar olduğu için beklenen bir bulgudur.

CD27 eksikliği, RLTPR eksikliği, XIAP eksikliğinde hipogamaglobulinemi eşlik edebildiği bilinmektedir (124,125,131). CD27 eksikliği 3 hasta, RLTPR eksikliği 3 hasta, XIAP eksikliği 1 hasta, RASGRP1 eksikliği 1 hasta, genetik defekti bilinmeyen 5 hasta olmak üzere toplam 13 hasta (%81) IGRT almaktadır.

CD27 eksikliği ve RASGRP1 eksikliği ile takipli 2 hastamıza HKHN yapıldı.

LRBA eksikliği tanılı 16 hastanın yaşları 6 ila 45 yıl arasında ortanca değer 18 yıldır. 5 hasta (%31) kadın, 11 hasta (%69) erkektir.

LRBA eksikliğinde otoimmün hastalıklar (çoğunlukla otoimmün sitopeni ve endokrinopatiler) başlıca klinik tablolardan biridir (109). NHL ve mide kanseri gibi kanser türleri de eşlik edebilir (110). Gámez-Díaz ve ark. (111) tarafından 22 LRBA eksikliği tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada immün disregülasyonun (%95) en sık görülen klinik olduğu belirtilmiştir. 13 hastada enteropati, 12 hastada OHA, 11 hastada ITP, 8 hastada granüloematöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı, 1 hastada alopesi saptanmıştır. 2 hastada ekzama ve üveit tespit edilmiştir. 2 hastaya HKHN yapılmıştır (111). Hastalarımızda önceki çalışmalarla uyumlu şekilde otoimmün hastalık 8 hastada (%50) saptandı. OHA 4 hasta (%25), ITP 2 hasta (%12,5), çölyak 1 hasta, alopesi areata 1 hastada gözlemlendi. Yine literatür ile uyumlu şekilde kanser 8 hastada (%50) saptandı. NHL 3 hasta, HH 1 hasta, gastrik kanser 3 hasta, Langerhans hücreli histiyositoz 1 hastada saptandı. Daha önce LRBA eksikliğine eşlik eden langerhans hücreli histiyositoz bildiren bir çalışmaya rastlanmadı.

Akrabalık öyküsü bilinen 15 hastanın 14'ünde (%93,3) akrabalık mevcuttu. OR nadir bir hastalık olması nedeni ile akrabalık öyküsünün fazla olması beklenen bir durumdur.

LRBA eksikliğinde tekrarlayan enfeksiyonlar ve hipogamaglobulinemi görülebilir (109). Hastalarımızın 15'i (%93,7) IGRT almaktadır. 6 hastaya (%37,5) HKHN yapıldı.

Diğer Treg defektlerinde STAT 3 GOF 2 hasta, CTLA4 haployetmezliği 4 hasta, IPEX sendromu 2 hasta, CD25 eksikliği 1 hasta saptandı. 8 hastada (%88,8) otoimmün hastalık saptandı. IPEX tanılı 2 hastada Tip1 DM mevcuttu. Tip 1 DM, IPEX ile en çok ilişkili endokrinopati olarak belirtilmektedir (114). CTLA4 haployetmezliğinde Hashimoto tiroiditi 1 hastada, otoimmün hemolitik anemi 2 hastada, ITP 1 hastada bulundu. OHA, ITP ve otoimmün tiroidit CTLA4 haployetmezliğinde sıklıkla eşlik ettiği rapor edilen otoimmün hastalıklardır (113). STAT3 GOF 'da Hashimoto tiroiditi 1 hastada, Addison hastalığı 1 hastada, ITP 1 hastada saptandı. Otoimmün tiroidit ve sitopeniler STAT3 GOF'a sıklıkla eşlik ettiği bilinen hastalıklardır (112). IPEX tanılı 1 hastada besin alerjisi ve atopik dermatit mevcuttu. IPEX'te ekzama başta olmak üzere alerjik hastalıklar sıklıkla

görülmektedir (114). CTLA4 haployetmezliğinde kanser yatkınlığı, NHL ve gastrik kanser birlikteliği bildirilmiştir (113). Bu gruptaki hiçbir hastamızda kanser saptanmadı.

CTLA4 haployetmezliği ve STAT3 GOF OD, IPEX X geçişli ancak 6 hastada ebeveynler arasında akrabalık öyküsü mevcuttu.

7 hasta IGRT almaktadır. IPEX'te immünespresif tedavi veya HKHN yapılmadığında hayatın ilk 2 yılında mortalite olabileceği bildirilmektedir (114). IPEX tanılı 1 hastaya merkezimizde HKHN yapılmıştır.

6 hasta ALPS tanısı almış olup günümüzdeki yaşları 4 ila 22 yıl arasında ortanca değer 15 yıldır. 1 hasta kadın, 5 hasta erkektir. 1 hastada Kaspaz 10 defekti saptandı.

ALPS'de en sık görülen klinik bulgu lenfoproliferasyon, ikincisi ise otoimmün hastalıklar olarak bilinmektedir. Özellikle otoimmün sitopeniler sıklıkla eşlik etmektedir (118). Bizim çalışmamızda da 6 hastanın 4'ünde lenfoproliferasyon mevcuttu. Otoimmün hastalık 3 hastada saptandı. Literatür ile uyumlu olarak OHA 2 hastada, ITP 1 hastada tespit edildi.

Hiçbir hastada kanser saptanmadı. ALPS'de HH ve NHL gibi kanserlerin eşlik ettiği bilinmektedir. Literatürde özellikle Fas geni mutasyonlarında lenfoma riskinin arttığı, Fas aracılı apoptoz yolağının lenfomadan koruyucu olabileceği bildirilmiştir (118-120). Kaspaz10 defekti 1 hastamızda tanımlanmış olup diğer hastaların genetik defekti bilinmemektedir. Hastalarımızda Fas mutasyonu dışındaki genetik defektlere bağlı ALPS tablosu gelişmiş olabilir. Kanser gözlenmemesinin nedeninin bu olabileceği düşünüldü.

2 hastanın ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu. IGRT alma durumu bilinen 4 hastanın 1'i IGRT almaktadır.

APECED tanılı hasta yaşları 10 ila 54 yıl arasında ortanca değer 18 yıldır. 4 hasta kadın, 5 hasta erkektir. Tüm hastalarda otoimmün hastalık saptandı. Addison hastalığı 7 hasta (%78) ile en sık saptanan otoimmün hastalık oldu. Ardından Hashimoto tiroiditi 4 hasta, otoimmün hipoparatiroidi 2 hasta, Tip 1 DM 1 hastada bulundu. 5 hastada iki otoimmün hastalık birden tespit edildi. APECED'de, hipoparatiroidi genellikle en sık eşlik eden ve ilk ortaya çıkan endokrin organ tutulumudur. Addison hastalığı, prematüre ovaryan yetmezlik, Tip 1 DM ve

otoimmün tiroit hastalıkları da eşlik edebilir (115-117). Hastalarımızda da önceki çalışmalarla uyumlu şekilde bu hastalıklar saptandı. Ancak otoimmün hipoparatiroidi yerine Addison hastalığı en sık görülen otoimmün hastalık olarak bulundu.

AIRE, OR veya OD kalıtım gösterebilmektedir. Akrabalık durumu bilinen 8 hastanın 6'sında ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. IGRT alan 3 hasta saptandı.

Doğal immün sistem defektleri içinde en büyük paya MSMD 34 hasta (%50) ile sahiptir. Ardından STAT1 GOF 13 hasta (%19,1), kronik mukokutanöz kandidiyazise yatkınlık 13 hasta (%19,1) ile gelmektedir. Herpes simpleks ensefaliti 4 hasta (%5,8), konjenital aspleni 2 hasta (%2,9), epidermodisplazyaya verrüsiformis 1 hasta (%1,5), CARD9 eksikliği 1 hasta (%1,5) bulundu.

Mikobakteriyel etkenlere Mendelian yatkınlık tanısı ile takip edilen 34 hastanın 25'inde IL-12 ve IL-23 reseptör β 1 zincir eksikliği saptanmış olup; 9 hastanın ise genetik defekti bilinmemektedir. IL-12 ve IL-23 reseptör β 1 zincir eksikliği literatürde de MSMD'ye en sık yol açan genetik defekt olarak bildirilmektedir (148).

Hasta yaşları 2 ila 40 yıl arasında ortanca değer 14 yıldır. 15 hasta (%44,1) kadın, 19 hasta (%55,8) erkektir.

MSMD'ye HSP eşlik eden vakalar bildirilmiştir (150). Çalışmamızda 3 hastada HSP saptandı. Literatürde kanser saptanan hastalar rapor edilmiştir. B hücreli lenfoma, özefagal karsinom, kutanöz skuamoz hücreli karsinom, Kaposi sarkomu, karaciğer kanseri ve pineal germinom bildirilen hastalıklardandır. Bu hastalarda tümöral yatkınlığın enfeksiyona ikincil olabileceği yorumu yapılmıştır (151). Hiçbir hastamız kanser tanısı almamıştır.

25 hastada (%73,5) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. OR geçişli IL12RB1 defekti en sık olduğu için akrabalık oranının yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

STAT1 GOF tanılı 13 hastanın yaşları 2 ila 38 yıl arasında ortanca değer 8 yıldır. 2 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 4 hasta kadın, 9 hasta erkektir.

STAT1 GOF Toubiana ve ark. (154) çalışmasında 274 hastanın 118'inde (%43) otoimmün hastalık veya otoantikör pozitifliği saptanmıştır. Hastaların %19'unda birden fazla otoimmün hastalık bildirilmiştir. En sık hipotiroidizm, Tip 1

DM, vitiligo, alopesi, psöriyazis bulunmuştur. SLE, pernisyöz anemi, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, OHA, ITP de eşlik ettiği bildirilmiştir. 14 hastada (%5,8) kanser saptanmıştır. 11 hastada skuamoz hücreli karsinom, 1 hastada melanom, 1 hastada akut lösemi bildirilmiştir. Alerjik hastalıklar hastaların %20'sinde tespit edilmiştir (154). Biz, 2 hastada (%15) otoimmün hastalık saptadık. 2 hastamızda da aynı anda iki farklı otoimmün hastalık bulunmaktaydı. 1 hastada otoimmün hepatit, 1 hastada Behçet hastalığı, 1 hastada vitiligo, 1 hastada Tip1 DM tanısı mevcuttu. Az önce bahsedilen çalışmada hasta yaşları 1-71 yıl arasında ortanca yaş ise 22 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yaşları 2 ila 38 yıl arasında ortanca değeri 8 yıldır. Hasta yaşlarının küçük olması nedeniyle otoimmün hastalık sıklığı az saptanmış olabilir. Literatürde STAT1 GOF'a Behçet hastalığının eşlik ettiği bildirilen bir vaka saptanmadı. Hiçbir hastada kanser veya alerjik hastalık saptanmadı. Bu bulgunun da yine hasta yaşları ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

5 hastanın (%38,4) ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu. OD geçişli olması nedeniyle ebeveynler arasında akrabalık oranının yüksek olması genel popülasyonla ilgili olabilir.

Kronik mukokutanöz kandidiyazise yatkınlık olan diğer 13 hastadan 1'inde IL17RA defekti mevcuttu, diğer hastalarda genetik defekt saptanmadı.

Bu hastalıklarda KMK klinik tablonun esas bileşeni olmakla birlikte altta yatan genetik defekte göre farklılıklar olabilmektedir (152). Hastalarımızın çoğunun genetik defekti bilinmediğinden klinik özelliklerini önceki çalışmalarla karşılaştırmak güç olmaktadır.

Hasta yaşları 6 ila 49 yıl arasında ortanca değer 21 yıldır. 1 hasta izlem sırasında eksitus oldu. 7 hasta kadın, 6 hasta erkekti.

KMK'da hastaların yaklaşık 1/3'üne otoimmün hastalıklar eşlik eder: hipotiroidizm, Tip 1 DM, sitopeniler gibi (152). Çalışmamızda ise 1 hastada ITP ve otoimmün hepatit tanısı mevcuttu. Hiçbir hastada kanser, alerjik veya otoenflamatuvar hastalık saptanmadı. Akrabalık durumu bilinen 11 hastanın 3'ünde (%27,2) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu.

Kompleman eksiklikleri içinde en büyük payı herediter anjiyödem 17 hasta (%43,5) ile oluşturduğu görüldü. Ardından sırayla; CH50:0, hangi komponentin eksik olduğu bilinmeyen 7 hasta, C5 eksikliği 3 hasta, C8 eksikliği 3 hasta, C1q

eksikliği 2 hasta, C3 eksikliği 2 hasta, Faktör H eksikliği 2 hasta, CD59 eksikliği (Membran Atak Kompleks İnhibitör Eksikliği) 2 hasta ve C6 eksikliği 1 hastada saptandı. Avrupa’da yapılmış çok uluslu 77 hastanın dahil olduğu bir çalışmada 33 hastada (%43) klasik yol defekti (C1q,C1r,C2,C4), 24 hastada (%31) alternatif yol defekti (C3, Faktör D,H,I,P), 20 hastada (%26) terminal yol bileşenlerinde defekt (C6,C7,C8) saptanmıştır. Herediter anjiyödem hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir (158). Bizim çalışmamızda herediter anjiyödemden sonra terminal yolak defektleri sık gözlenmiştir.

Hasta yaşları 2 ve 61 yıl arasında, ortanca değer 25 yıldır. 19 hasta (%48,7) kadın, 20 hasta (%51,2) erkekti.

Kompleman eksikliklerinde özellikle klasik yolun erken bileşenlerinin eksikliğine SLE, dermatomyozit, HSP, JİA, glomerulonefrit gibi otoimmün hastalıklar eşlik eder (160-162). SLE ve SLE benzeri semptomlar C1q eksikliği, C4, C1r/C1s eksikliği olan hastalarda sıktır (163,164). Sadece C1q eksikliği tanımlı bir hastada SLE saptandı. Otoimmün hastalık sıklığının az gözlenmesi, hasta popülasyonumuzun çoğunluğunu herediter anjiyödem ve terminal yolak eksikliklerinin oluşturmasıyla açıklanabilir.

Akrabalık öyküsü bilinen 35 hastanın 10’unda (%28,5) anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Herediter anjiyödem haricinde genel olarak OR kalıtılan hastalıklar olduğu için beklenen bir sonuçtur.

Otoenflamatuar hastalıklar içinde en büyük paya ADA2 eksikliği 5 hasta ile sahiptir. Spondiloenkondro-displazi ve immün disregülasyon (SPENCD) 1 hasta, STING-ilişkili vaskülopati, infantil-başlangıçlı (SAVI) 1 hasta bulunmaktadır. Hasta yaşları 5 ila 33 yıl arasında olup ortanca değer 10 yıldır. 4 hasta kadın, 3 hasta erkekti.

SPENCD tanımlı hastada SLE mevcuttu. ADA2 eksikliği olan bir hastamızda nötropeni saptandı. Diğer hastalarda otoimmün hastalık saptanmadı. Literatürde ADA2 eksikliğinde OHA ve ITP gibi otoimmün hastalıklar görülebileceği belirtilmektedir (156). Hasta sayımızın az olması nedeni ile otoimmün hastalık az saptanmış olabilir.

Akrabalık durumu bilinen 6 hastanın 4’ünde (%66,6) ebeveynler arasında akrabalık mevcuttu. OR geçişli nadir hastalıklar olması nedeni ile akrabalık sıklığının yüksek olması beklenen bir bulgudur.

ADA2 eksikliği olan 4 hasta IGRT almaktaydı.

Kemik iliği yetmezliğine yol açan immün yetmezlikler grubunda 1 hasta diskeratozis konjenita, 1 hasta Hoyeraal-Hreidarsson sendromu tanısı ile izlenmektedir. 2 hastada ebeveynler arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Bu gruptaki hasta sayımızın az olması nedeni ile elde edilen verilerden genele uyarlanabilecek çıkarım yapılamamaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1.** Antikor eksikliğinin baskın olduğu primer immün yetmezlikler, hasta popülasyonu içinde en sık görülen PİY grubu olarak saptandı. Bu grup içinde de Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi en sık görülen hastalık olarak bulundu. Bu nedenle SÇGH tanı ve tedavisi konusunda hekim bilgi ve farkındalığının artması için bu konuda tıp ve pediatri uzmanlık eğitimi sırasında özellikle durulmalıdır.
- 2.** Akraba evliliği hasta popülasyonunda sık saptanmıştır. Akraba evliliğinin otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığını artırdığı bilindiğinden ve çoğu primer immün yetmezlik otozomal resesif kalıtıldığından toplumumuzun bu konuda eğitimi ve bilinçlendirilmesi önemlidir.
- 3.** Çoğu PİY hastalığının etkin tedavisi için erken tanı önem kazanmaktadır. Bu nedenle yenidoğan tarama programlarının yaygınlaştırılması, tıp ve uzmanlık eğitimleri sırasında önemi vurgulanarak PİY hakkında tıp ortamında farkındalığın artırılması gerekmektedir.
- 4.** Ulusal kayıt sistemi oluşturulması, PİY hastalık prevalansının anlaşılması ve hastalıkların kümелendiği grupların saptanması, eğitim ve sağlık politikalarının belirlenmesi açısından önemlidir.
- 5.** PİY hastalıklarının tedavisinde sıklıkla immünoglobulin replasmanı kullanılmaktadır. Bu preparatların ulusal kaynaklardan sağlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

7.KAYNAKLAR

- 1-Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York: Garland Science; 2002
- 2-Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
- 3-Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system Lancet 2001 Jun 2;357(9270):1777-89.
- 4-Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? Front Physiol. 2018 Feb 20;9:113.
- 5-Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part I – molecular mechanisms of activation and regulation Front Immunol. 2015; 6: 262.
- 6-Germain RN. T-cell development and the CD4–CD8 lineage decision. Nat Rev Immunol . 2002 May;2(5):309-22.
- 7-Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see and don't see Nat Rev Immunol. 2014 Jun; 14(6): 377–391.
- 8-LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function Blood 2008 Sep 1;112(5):1570-80.
- 9-Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T Cell Activation AnnuRevImmunol. 2009; 27: 591–619.
- 10-Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification J Clin Immunol 2020 Jan;40(1):66-81.
- 11-Ochs HD, Hitzig WH. History of Primary Immunodeficiency Diseases Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;12(6):577-87.
- 12-Boyle JM, Buckley RH. Journal of Clinical Immunology Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007 Sep;27(5):497-502.
- 13-Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgıç B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. Turk J Pediatr. 2011 Jul-Aug;53(4):364-8.
- 14-Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, et al. Primary immunodeficiency diseases–genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jan; 139(1): 232–245.
- 15-10 Warning Signs New York: Jeffrey Modell Foundation. [Internet] 2009 (erişim tarihi:10 Haziran 2020). www.jmfworld.org

- 16-MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Nov;22(7):671-5
- 17-Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; Apr;34(2):129-40.
- 18-Butte MJ, Stiehm ER, Notarangelo LD, Kaplan SL. Approach to the child with recurrent infections. [Internet] www.uptodate.com [erişim tarihi:10 Haziran 2020]
- 19-Seidel MG, Wener MH, Marsh R. Autoimmunity in patients with inborn errors of immunity/primary immunodeficiency [Internet] www.uptodate.com [erişim tarihi:10 Haziran 2020]
- 20-Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, et al. Autoimmune and Inflammatory Manifestations Occur Frequently in Patients With Primary Immunodeficiencies *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Nov;140(5):1388-1393.e8.
- 21-Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2015 Apr 24;6:185
- 22-Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015 Nov;35(4):731-52.
- 23-Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Dec 19;14(1):7-18
- 24-Allenspach, E, Torgerson TR. Autoimmunity and Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of Clinical Immunology*, 2016 May;36 Suppl 1:57-67.
- 25-Sokol K, Milner JD. The overlap between allergy and immunodeficiency *Curr Opin Pediatr*. 2018 Dec;30(6):848-854.
- 26-Su HC, Jing H, Angelus P, Freeman AF. Insights into immunity from clinical and basic science studies of DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Immunol Rev*. 2019 Jan;287(1):9-19.
- 27-Ponsford MJ, Klocperk A, Pulvirenti F, Dalm VASH, Milota T, Cinetto F, et al. Hyper-IgE in the allergy clinic-when is it primary immunodeficiency? *Allergy*. 2018 Nov;73(11):2122-2136
- 28-Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 2009 Oct;133(1):78-85.
- 29-Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarström L, et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. *J Clin Immunol* 2013 May;33(4):742-7.
- 30-Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, Khosravi A, Garssen J, Velayati A, et al. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives. *Front Immunol* 2016; 7:365.
- 31-Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States

Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2018 Mar;141(3):1028-1035.

32-Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol* 2011 Jan;86(1):48-55.

33-Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 May;30(3):277-288.

34-Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS) Orphanet J Rare Dis. 2012 Feb 28;7:13.

35-Cunniff C, Djavid AR, Carrubba S, Cohen B, Ellis NA, Levy CF, et al. Health supervision for people with Bloom syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Sep;176(9):1872-1881.

36-Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data Orphanet J Rare Dis. Nov 2018, 13(1):201

37-Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management *J Clin Pathol*. 2017 Jan;70(1):1-8.

38-Cush J. Autoinflammatory Syndromes *Dermatol Clin*. 2013 Jul; 31(3): 471–480.

39-Barbouche MR, Mekki N, Ben-Ali M, Ben-Mustapha I. Lessons From Genetic Studies of Primary Immunodeficiencies in a Highly Consanguineous Population *Front Immunol*. 2017 Jun 27;8:737.

40-Al-Mousa H, Al-Saud B. Primary Immunodeficiency Diseases in Highly Consanguineous Populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, Diagnosis, and Care *Front Immunol*. 2017 Jun 26;8:678.

41-Barbouche MR, Galal N, Ben-Mustapha I, Jeddane L, Mellouli F, Ailal F, et al. Primary Immunodeficiencies in Highly Consanguineous North African Populations *Ann N Y Acad Sci* 2011 Nov;1238:42-52.

42-Rezaei N, Pourpak Z, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Consanguinity in Primary Immunodeficiency Disorders; the Report from Iranian Primary Immunodeficiency Registry *Am J Reprod Immunol* 2006 Aug;56(2):145-51.

43-Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143.

44-Bousfiha AA, Jeddane L, El Hafidi N, Benajiba N, Rada N, El Bakkouri J, et al. First Report on the Moroccan Registry of Primary Immunodeficiencies: 15 Years of Experience (1998-2012) *J Clin Immunol*. 2014 May;34(4):459-68

45-Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Frequency and Clinical Manifestations of Patients With Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update From the Iranian Primary Immunodeficiency Registry *J Clin Immunol*. 2006 Nov;26(6):519-32.

- 46-Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, Jandus P, Duppenhaler A, Wuillemin WA, et al. (Swiss PID Registry Working Group) The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: Report on the First 6 Years' Activity From 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol*. 2015 Oct;182(1):45-50
- 47-Beauté J, Mahlaoui N, Dudoit Y, Micol R, Mignot LL, Hilpert S, et al. CEREDIH: The French PID study group. The French National Registry of Primary Immunodeficiency Diseases *Clin Immunol*. 2010 May;135(2):264-72.
- 48-Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe Combined Immunodeficiencies and Related Disorders *Nat Rev Dis Primers* 2015 Oct 29;1:15061.
- 49-Milner JD, Fasth A, Etzioni A. Autoimmunity in Severe Combined Immunodeficiency (SCID): Lessons From Patients and Experimental Models *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S29-33.
- 50-Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig SD, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Findings in 57 Patients With Severe Combined Immunodeficiency (SCID) From India *Front Immunol*. 2019; 10: 23.
- 51-Shahbazi Z, Yazdani R, Shahkarami S, Shahbazi S, Hamid M, Sadeghi-Shabestari M, et al. Genetic Mutations and Immunological Features of Severe Combined Immunodeficiency Patients in Iran *Immunol Lett*. 2019 Dec;216:70-78.
- 52-Al-Herz W, Notarangelo LD, Sadek A, Buckley R, et al. Combined Immunodeficiency in the United States and Kuwait: Comparison of Patients' Characteristics and Molecular Diagnosis. *Clin Immunol*. 2015 Dec;161(2):170-173.
- 53-Engelhardt KR, Gertz EM, Keleş S, Schäffer AA, Sigmund EC, Glocker C, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with DOCK8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):402-412.
- 54-Aydin SE, Kilic SS, Aytakin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L, et al. DOCK8 Deficiency: Clinical and Immunological Phenotype and Treatment Options-A Review of 136 Patients. *J Clin Immunol*. 2015 Feb;35(2):189-98.
- 55-Biggs CM, Keleş S, Chatila TA. DOCK8 Deficiency: Insights into Pathophysiology, Clinical Features and Management. *Clin Immunol*. 2017 Aug; 181: 75-82.
- 56-Elfeky R. STK4 (MST1) loss of function mutation: a cocktail of combined immune deficiency diseases *MOJ Immunol*. 2018;6(6):323-324
- 57-Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D, Diestelhorst J, Beier R, Schäffer AA, et al. The Phenotype of Human STK4 Deficiency *Blood*. 2012 Apr 12;119(15):3450-7.
- 58-Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2013 May;1285:26-43
- 59-Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):13-27.
- 60-Reiman A, Srinivasan V, Barone G, Last JJ, Wootton LL, Davies EG, et al. Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective

effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. *Br J Cancer*. 2011 Aug 9;105(4):586-91.

61-Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois d'Enghien C, Brousse N, et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):202-8.

62-Akturk H, Sutcu M, Somer A, Piskin S, Acar M, Ozmen M, Altinoğlu U, et al. Ataxia telangiectasia in Turkey: multisystem involvement of 91 patients. *World J Pediatr*. 2017 Oct;13(5):465-471

63-Alyasin S, Esmaeilzadeh H, Ebrahimi N, Nabavizadeh SH, Nemati H. Clinical Presentation of Ataxia-Telangiectasia. *Arch Iran Med*. 2019 Dec 1;22(12):682-686.

64-Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia Telangiectasia: A Review *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Nov 25;11(1):159.

65-Cunniff C, Djavaid AR, Carrubba S, Cohen B, Ellis NA, Levy CF. Health supervision for people with Bloom syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Sep;176(9):1872-1881.

66-Pastorczyk A, Szczepanski T, Mlynarski W. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *Eur J Med Genet*. 2016 Mar;59(3):126-32.

67-Sterlin D, Velasco G, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Fischer A, et al. Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: a French National Survey *J Clin Immunol*. 2016 Feb;36(2):149-59.

68-Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge Syndrome *Immunological Reviews*. 2019 Jan;287(1):186-201.

69-Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody Deficiency and Autoimmunity in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Arch Dis Child*. 2002 Jun;86(6):422-5.

70-McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 19;1:15071.

71-Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE Syndromes, Clinical and Molecular Characteristics *Immunol Cell Biol* 2019 Apr;97(4):368-379.

72-Gernez Y, Freeman AF, Holland SM, Garabedian E, Patel NC, Puck JM, et al. Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry *J Allergy Clin Immunol Pract*. May-Jun 2018;6(3):996-1001.

73-Smith E, Berglöf A. X-Linked Agammaglobulinemia, *Gene Reviews* 2016 Seattle; 1993-2020 2001 Apr 5 [updated 2016 Aug 4]

74-Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, Ochs HD, Bonilla FA, Paris K, et al. Autoimmunity and Inflammation in X-linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2014 Aug; 34(6): 627–632.

- 75-Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked Agammaglobulinemia: Report on a United States Registry of 201 Patients *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jul;85(4):193-202.
- 76-Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders *J Allergy Clin Immunol Pract* Jan-Feb 2016;4(1):38-59.
- 77-Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2006 Aug;5(7):465-70.
- 78-Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmunity reviews*. 2006 Feb;5(2):156-9.
- 79-Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity--an inconvenient truth. *Autoimmunity reviews*. 2014 Aug;13(8):858-64.
- 80-Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Feb;13(2):101-115.
- 81-Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A Review on Guidelines for Management and Treatment of Common Variable Immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jun;9(6):561-74; quiz 575.
- 82-Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, Szmyrka-Kaczmarek M, Polanska B, Jankowski A, et al. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. *Clin Rheumatol*. 2006 Feb;25(1):92-4.
- 83-Fernandez-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, Munoz P, Tutor-Ureta P, Silva L, et al. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007 Feb;36(4):238-45.
- 84-Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999 Jul;92(1):34-48.
- 85-Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, Kirkpatrick P, Grulich AE, Riminton S. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1228-34.
- 86-Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, 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 Dec;130(3):495-500.
- 87-Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012 Feb 16;119(7):1650-7.

- 88-Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, Pecoraro A, et al. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood*. 2012 Aug 30;120(9):1953-4.
- 89-Milota T, Bloomfield M, Parackova Z, Sediva A, Bartunkova J, Horvath R. Bronchial asthma and bronchial hyperresponsiveness and their characteristics in patients with common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(2):192-200.
- 90-Gualdi G, Lougaris V, Baronio M, Vitali M, Tampella G, Moratto D, et al. Burden of Skin Disease in Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):369-71.
- 91-Etzioni A, Ochs HD. The Hyper IgM Syndrome--An Evolving Story *Pediatr Res*. 2004 Oct;56(4):519-25.
- 92-Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Moazzami K, Kashef S, Abolhassani H, et al. Clinical and Laboratory Findings in hyper-IgM Syndrome With Novel CD40L and AICDA Mutations. *J Clin Immunol*. 2009 Nov;29(6):769-76.
- 93-de la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Nov-Dec 2016;4(6):1023-1036.
- 94-Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. *Clin Exp Immunol*. 2019 Nov;198(2):224-232
- 95-Kiliç SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy: Clinical and Immunologic Features of 40 New Cases. *Pediatr Int*. 2000 Dec;42(6):647-50.
- 96-Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Feb;58(1):107-133.
- 97-Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12.
- 98-Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B, et al. Autoimmunity in Patients With Selective IgA Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(2):112-9.
- 99-Erkoçoğlu M, Metin A, Kaya A, Özcan C, Akan A, Civelek E, et al. Allergic and Autoimmune Disorders in Families With Selective IgA Deficiency. *Turk J Med Sci*. 2017 Apr 18;47(2):592-598.
- 100-Janssen LMA, Macken T, Creemers MCW, Pruijt JFM, Eijk JJJ, de Vries E. Truly Selective Primary IgM Deficiency Is Probably Very Rare. *Clin Exp Immunol*. 2018 Feb;191(2):203-211.
- 101-Lucuab-Fegurgur DL, Gupta S. Comprehensive Clinical and Immunological Features of 62 Adult Patients With Selective Primary IgM Deficiency. *Am J Clin Exp Immunol*. 2019 Dec 25;8(6):55-67.

- 102-Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, Coniglio ML, da Ros M, Ciambotti B, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. *Front. Immunol* 2014 April 16;5:167
- 103-Kaplan J, De Domenico I, McVey Ward D. Chediak-Higashi Syndrome *Curr Opin Hematol*. 2008 Jan;15(1):22-9.
- 104-Toro C, Nicoli ER, Malicdan MC, Adams DR, Introne WJ. Chediak-Higashi Syndrome In: *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. 2009 Mar 3.
- 105-Roy A, Kar R, Basu D, Srivani S, Badhe BA. Clinico-hematological Profile of Chediak-Higashi Syndrome: Experience From a Tertiary Care Center in South India *Indian J Pathol Microbiol*. Jul-Sep 2011;54(3):547-51.
- 106-Dotta L, Parolini S, Prandini A, Tabellini G, Antolini M, Kingsmore SF, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 168
- 107-Durmaz A, Ozkinay F, Onay H, Tombuloglu M, Atay A, Gursel O, et al. Molecular Analysis and Clinical Findings of Griscelli Syndrome Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Oct;34(7):541-4.
- 108-Al-Mofareh M, Ayas M, Al-Seraihy A, Siddiqui K, Al-Jefri A, Ghemlas I, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children With Griscelli Syndrome Type 2: A Single-Center Report on 35 Patients. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Oct;55(10):2026-2034. Epub 2020 Apr 14.
- 109-Habibi S, Zaki-Dizaji M, Rafiemanesh H, Lo B, Jamee M, Gámez-Díaz L, et al. Clinical, Immunologic, and Molecular Spectrum of Patients With LPS-Responsive Beige-Like Anchor Protein Deficiency: A Systematic Review *J Allergy Clin Immunol Pract*. Sep-Oct 2019;7(7):2379-2386.e5.
- 110-Bratanič N, Kovač J, Pohar K, Podkrajšek KT, Ihan A, Battelino T, Stefanija MA. Multifocal gastric adenocarcinoma in a patient with LRBA deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jul 18;12(1):131.
- 111-Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Noriko M, et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):223-230.
- 112-Fabre A, Marchal S, Barlogis V, Mari B, Barbry P, Rohrlisch PS, et al. Clinical Aspects of STAT3 Gain-of-Function Germline Mutations: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2019;7(6):1958-1969.e9.
- 113-Verma N, Burns SO, Walker LSK, Sansom DM. Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA4 (CD152) mutations. *Clin Exp Immunol*. 2017 Oct; 190(1): 1–7.
- 114-Tan Q, Louie RJ, Sleasman JW. IPEX Syndrome In: *GeneReviews®* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. 2004 Oct 19 [updated 2018 Jul 19].
- 115-Peterson P, Pitkanen J, Sillanpaa N, Krohn K. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity. *Clin Exp Immunol*. 2004 Mar; 135(3): 348–357.

- 116-Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, Erichsen MM, Bratland E, Lima K, et al. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug; 101(8): 2975–2983.
- 117-Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff ASB, Husebye ES, et al. Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1: An Extensive Longitudinal Study in Sardinian Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1114-24.
- 118-Li P, Huang P, Yang Y, Hao M, Peng H, Li F. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Feb;50(1):55-63.
- 119-Rieux-Laucat F, Magérus-Chatinet A, Neven B. The Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome With Defective FAS or FAS-Ligand Functions. *J Clin Immunol.* 2018 Jul;38(5):558-568.
- 120-Poppema S, Maggio E, van den Berg A. Development of lymphoma in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) and its relationship to Fas gene mutations. *Leuk Lymphoma.* 2004 Mar;45(3):423-31.
- 121-Latour S, Winter S. Inherited Immunodeficiencies With High Predisposition to Epstein-Barr Virus-Driven Lymphoproliferative Diseases. *Front Immunol.* 2018 Jun 4;9:1103.
- 122-van Montfrans JM, Hoepelman AIM, Otto S, van Gijn M, van de Corput L, de Weger RA, et al. CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Mar;129(3):787-793.e6.
- 123-Salzer E, Daschkey S, Choo S, Gombert M, Santos-Valente E, Ginzel S, et al. Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica.* Mar;98(3):473-8.
- 124-Alkhairy OK, Perez-Becker R, Driessen GJ, Abolhassani H, van Montfrans J, Borte S, et al. Novel mutations in TNFRSF7/CD27: Clinical, immunologic, and genetic characterization of human CD27 deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015 Sep;136(3):703-712.e10.
- 125-Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature.* 2006 Nov 2;444(7115):110-4.
- 126-Filipovich AH, Zhang K, Snow AL, Marsh RA. X-linked lymphoproliferative syndromes: brothers or distant cousins? *Blood.* 2010 116:3398–3408. 10.1182/blood-2010-03-275909
- 127-Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood.* 2010 116:1079–1082. 10.1182/blood-2010-01-256099)
- 128-Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked

lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1522-9.

129-Speckmann C, Lehmborg K, Albert MH, Damgaard RB, Fritsch M, Gyrd-Hansen M, et al. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: the spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin. Immunol*. 2013 Oct;149(1):133-41.

130-Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J. Clin. Immunol*. 35:331–338. 10.1007/s10875-015-0141-9

131-Alazami AM, Al-Helale M, Alhissi S, Al-Saud B, Alajlan H, Monies D, et al. Novel CARMIL2 Mutations in Patients with Variable Clinical Dermatitis, Infections, and Combined Immunodeficiency *Front Immunol*. 2018 Feb 9;9:203.

132-Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 May 19;6:26.

133-Boztug K, Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Feb;23(1):21-6.

134-Donadieu J, Leblanc T, Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*. 2005;90(1):45–53.

135-Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol*. 2010 Jul;150(2):196-9.

136-Link DC. Mechanisms of Leukemic Transformation in Congenital Neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2019 Jan;26(1):34-40.

137-Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe Congenital Neutropenias *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 8;3:17032.

138-Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br. J Haematol*. 2017 Nov;179(4):557-574.

139-van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte Adhesion Deficiencies *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Feb;27(1):101-16, viii.

140-Hanna S, Etzioni A. Leukocyte Adhesion Deficiencies. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Feb;1250:50-5.

141-Wolach B, Gavrieli R, Wolach O, Stauber T, Abuzaitoun O, Kuperman A, et al. Leucocyte Adhesion deficiency-A Multicentre National Experience. *Eur J Clin Invest*. 2019 Feb;49(2):e13047

142-Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther* 2017 Dec;34(12):2543-2557.

143-De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Dec;122(6):1097-103.

- 144-Yu JE, Azar AE, Chong HJ, Jongco 3rd AM, Prince BT. Considerations in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 May 9;7(suppl_1):S6-S11.
- 145-Manzi S, Urbach AH, McCune AB, Altman HA, Kaplan SS, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R. Systemic lupus erythematosus in a boy with chronic granulomatous disease: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1991 Jan;34(1):101-5.
- 146-Xie C, Cole T, McLean C, Su JC. Association Between Discoid Lupus Erythematosus and Chronic Granulomatous Disease--Report of Two Cases and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol.* 2016 Mar-Apr;33(2):e114-20.
- 147-Dunogu e B, Pilmis B, Mahlaoui N, Elie C, Coignard-Biehler H, Amazzough K, et al. Chronic Granulomatous Disease in Patients Reaching Adulthood: A Nationwide Study in France. *Clin Infect Dis.* 2017 Mar 15;64(6):767-775.
- 148-Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec;122(6):1043-51; quiz 1052-3.
- 149-de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting Human IL-12R 1 Deficiency A Survey of 141 Patients From 30 Countries. *Medicine (Baltimore).* 2010 Nov; 89(6): 381–402.
- 150-Sarrafzadeh SA, Nourizadeh M, Mahloojirad M, Fazlollahi MR, Shoormasti RS, Badalzadeh M, et al. Molecular, Immunological, and Clinical Features of 16 Iranian Patients With Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease. *J Clin Immunol.* 2019 Apr;39(3):287-297.
- 151-Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-  immunity. *Semin Immunol.* 2014 Dec; 26(6): 454–470.
- 152-Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clinical&Translational Immunology* 2016 Dec; 5(12): e114.
- 153-Depner M, Fuchs S, Raabe J, Frede N, Glocker C, Doffinger R, et al. The Extended Clinical Phenotype of 26 Patients With Chronic Mucocutaneous Candidiasis Due to Gain-of-Function Mutations in STAT1. *J Clin Immunol.* 2016 Jan;36(1):73-84.
- 154-Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Gomez ML, Becerra JCA, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood.* 2016 Jun 23; 127(25): 3154–3164.
- 155-Beck DB, Aksentijevich I. Biochemistry of Autoinflammatory Diseases: Catalyzing Monogenic Disease. *Front Immunol.* 2019 Jan 31;10:101
- 156-Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2):Updates on thePhenotype, Genetics, Pathogenesis and Treatment *Journal of Clinical Immunology* 2018 Jul;38(5):569-578.

- 157-Schröder-Braunstein J, Kirschfink M. Complement Deficiencies and Dysregulation: Pathophysiological Consequences, Modern Analysis and Clinical Management. *Mol Immunol*. 2019 Oct;114:299-311.
- 158-Turley AJ, Gathmann B, Bangs C, Bradbury M, Seneviratne S, Gonzalez-Granado LI, et al. Spectrum and Management of Complement Immunodeficiencies (Excluding Hereditary Angioedema) Across Europe. *J Clin Immunol*. 2015 Feb;35(2):199-205.
- 159-Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):110-7.
- 160-Ballanti E, Perricone C, Greco E, Ballanti M, Di Muzio G, Chimenti MS, et al. Complement and autoimmunity. *Immunol Res*. 2013 Jul;56(2-3):477-91.
- 161-Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, Perricone C, Perricone R, Chimenti MS. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Sep;31(5):532-541.
- 162-Vignesh P, Rawat A, Sharma M, Singh S. Complement in Autoimmune Diseases. *Clin Chim Acta*. 2017 Feb;465:123-130.
- 163-Macedo ACL, Isaac L. Systemic Lupus Erythematosus and Deficiencies of Early Components of the Complement Classical Pathway. *Front Immunol*. 2016 Feb 24;7:55.
- 164-Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical Presentation of Human C1q Deficiency: How Much of a Lupus? *Mol Immunol*. 2015 Sep;67(1):3-11.
- 165-Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Nov; 28(4):833–849.
- 166-Mitrevski M, Marrapodi R, Camponeschi A, Lazzeri C, Todi L, Quinti I, et al. Intravenous immunoglobulin replacement therapy in common variable immunodeficiency induces B cell depletion through differentiation into apoptosis-prone CD21(low) B cells. *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2-3):330-8.
- 167-Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of Action of Intravenous Immunoglobulin. *Transfus Apher Sci*. 2017 Feb;56(1):45-49.
- 168-Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet*. 1987 May 9;1(8541):1075-7.
- 169-Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, et al. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child*. 1992;146:335
- 170-Dvorak CC, Cowan MJ. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(2):119-26.
- 171-Slatte MA, Cant AJ. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency Diseases *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Nov;1238:122-31.

- 172- Moschese V, Chini L, Graziani S, Sgrulletti M, Gallo V, Di Matteo G, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children *Eur J Pediatr* 2019 Jan;178(1):51-60.
- 173-Janssen LMA, Bassett P, Macken T, van Esch J, Pruijt H, Knoops A, et al. Mild Hypogammaglobulinemia Can Be a Serious Condition. *Front Immunol*. 2018 Oct 15;9:2384.
- 174-Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Aug;21(5):843-51.
- 175-Ikinciogullari A, Cagdas D, Dogu F, Tugrul T, Karasu G, Haskologlu S, et al. Clinical Features and HSCT Outcome for SCID in Turkey *J Clin Immunol*. 2019 Apr;39(3):316-323.
- 176-Migliavacca M, Assanelli A, Ponzoni M, Pajno R, Barzaghi F, Giglio F, et al. First Occurrence of Plasmablastic Lymphoma in Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immunodeficiency Disease Patient and Review of the Literature. *Front Immunol*. 2018 Feb 2;9:113.
- 177-Diaz-Parra S, Lozano-Sanchez G, Escobosa-Sanchez O, Moreno-Perez D, Morales-Martinez A, Armengol-Niell C, et al. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency and Hepatoblastoma: A Case Report and Review of Literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Aug;40(6):e348-e349.
- 178-Delmonte OM, Schuetz C, Notarangelo LD. RAG Deficiency: Two Genes, Many Diseases *J Clin Immunol*. 2018 Aug; 38(6): 646–655.
- 179-Qin W, Hongya W, Yongjing C, Fang X, Yue M, Xuekun Z, et al. Increased OX40 and soluble OX40 ligands in children with Henoch-Schonlein purpura: association with renal involvement *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Feb;22(1 Pt 1):54-9
- 180-Régnier P, Le Joncour A, Maciejewski-Duval A, Desbois AC, Comarmond C, Rosenzweig M, et al. Targeting JAK/STAT pathway in Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):951-959.
- 181-Habib T, Senadheera S, Weinberg K, Kaushansky K. The common gamma chain (gamma c) is a required signaling component of the IL-21 receptor and supports IL-21-induced cell proliferation via JAK3 *Biochemistry*. 2002 Jul 9;41(27):8725-31
- 182-Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Sreaton N, et al. Clinical spectrum and features of activated PI3-kinase delta syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb; 139(2):597-606.e4
- 183-Sharifinejad N, Jamee M, Zaki-Dizaji M, Lo B, Shaghghi M, Mohammadi H, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in 49 Patients With ZAP-70 Deficiency: A Systematic Review *Front Immunol*. 2020 May 5;11:831.
- 184-Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, Kılıç SŞ, Barlan I, Yılmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1