

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN HEMATOLOJİ PRATIĞİNDE PRİMER İMMÜN
YETMEZLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Nur Furkan Cander

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2025

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN HEMATOLOJİ PRATIĞİNDE PRİMER İMMÜN
YETMEZLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nur Furkan Cander

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Yahya Büyükaşık

ANKARA

2025

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının başından itibaren vermiş olduğu ufku, yol göstericiliği ve çalışma esnasındaki sabrı ve kolaylaştırıcılığı için tez danışmanım sayın Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a,

Tez alışması boyunca yardımları nedeniyle tüm Hematoloji Bilim Dalı alışanlarına,

Kendileriyle birlikte çalışma şansı yakaladığım ve birlikte 4 güzel yıl geçirdiğimiz Hacettepe İç Hastalıkları araştırma görevlilerine,

Tüm bu çalışmaların ve tıp mesleğinin esas anlamını oluşturan ve bu çalışmanın da kaynağını oluşturan hastalarımıza,

Bugünlere gelmeme vesile olan anne, baba ve kardeşlerime,

Bu süreçte ve her zaman desteğini hissettiğim, göz aydınlığım olan eşime

En kalb teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Cander, NF. Erişkin Hematoloji Pratiğinde Primer İmmün Yetmezliklerin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara - Türkiye 2025.

Amaç: Çalışmanın amacı, erişkin hematoloji pratiğinde doğumsal immünite hatalarının yerini ve önemini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 2014-2023 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bölümü'nde muayene edilen ve doğumsal immünite hataları mevcut olan toplam 112 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik özellikleri, hematolojik komplikasyonları, tedavileri ve sağkalımları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hematolojik komplikasyonlarla birlikte doğumsal immünite hataları bulunan hastaların %37,4'ü antikor eksiklikleri grubunda, %20'si kombine immün yetmezlikler grubunda ve %18,8'i immün disregülasyon hastalıkları grubunda yer almaktaydı. En sık görülen hematolojik komplikasyonlar lenfoma (%29,5), ITP (%23,2) ve atipik lenfoproliferasyonlar (%17,9) idi. Elli üç (%47) hastada genetik defekt saptanabilmişti. Bunlar arasında LRBA ve TACI mutasyonları en yaygın tespit edilen genetik defektlerdi. Hematopoetik kök hücre nakli 16 hastaya uygulanmıştı ve erişkin yaşta doğumsal immünite hataları nedeniyle yapılan allojeneik kök hücre naklinin 5 yıllık sağkalım oranı %82,5 olarak bulundu.

Sonuç: Eskiden çocukluk çağı hastalıkları olarak primer immün yetmezlikler, artan farkındalık ve gelişen teknik olanaklarla nadir olmayarak erişkin yaşta da tanı almakta veya takip edilmektedirler. Primer immün yetmezliklerin erişkin hastalarda da göz ardı edilmemesi önemlidir. Doğru tanı, hematolojik ve immünolojik tedavileri yönlendirebilir ve allojeneik kök hücre nakli gibi küratif tedavi seçenekleri sunabilir. Bu çalışma, doğumsal immünite hatalarının hematolojik komplikasyonlarının sıklık ve özelliklerini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doğumsal immünite hataları, primer immün yetmezlikler, hematoloji

ABSTRACT

Cander, NF. The Evaluation of Inborn Errors of Immunities in Adult Hematology Practice. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine Specialty, Ankara - Türkiye 2025.

Objective: To determine the importance and place of inborn errors of immunities in adult hematology practice.

Materials and Methods: A total of 112 patients who were diagnosed with inborn errors of immunities and had a complication which led to adult hematology examination in Hacettepe University Hematology Department in between 2014-2023 were included. The patients' characteristics, hematological complications, treatments and survivals were retrospectively evaluated.

Results: Among the inborn errors of immunities with hematological complications, %37,4 of the were in predominantly antibody deficiencies group, %20 of them were in combined immunodeficiencies and %18,8 of them were in immune dysregulation diseases group. Most of the hematological complications were lymphoma (%29,5), ITP (%23,2) and atypical lymphoproliferations (%17,9). Genetic defects were detected in 53 (%47) patients with LRBA and TACI mutations were the most common ones. Hematopoietic stem cell transplantation were administered to 16 patients, and 5 years survival of allogeneic stem cell transplantation for IEIs in adulthood was %82,5.

Conclusion: Previously considered childhood disorders, these conditions are now increasingly diagnosed in adulthood due to advancements in genetic analysis, improved awareness, and expanded treatment options. Recognizing these patients is crucial since accurate diagnosis can guide correct treatment strategies and enable curative approaches such as allogeneic stem cell transplantation,

Keywords: Inborn errors of immunities, primary immunodeficiencies, hematology

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	viii
GRAFİKLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erişkin Hematoloji	3
2.1.1. Lösemiler	5
2.1.2. Lenfomalar	7
2.1.3. Plazma Hücre Diskrazileri	9
2.1.4. Miyeloproliferatif Neoplaziler ve Miyelodisplastik Sendrom	10
2.1.5. Benign Hematoloji	12
2.2. Primer İmmün Yetmezlikler	14
2.2.1. Kombine İmmün Yetmezlikler	15
2.2.2. Sendrom İlişkili Kombine İmmün Yetmezlikler	16
2.2.3. Antikor Eksiklikleri	17
2.2.4. İmmün Disregülasyon Hastalıkları	20
2.2.5. Fagosit Fonksiyon ve Nicelik Bozuklukları	21
2.2.6. Doğal Bağışıklıktaki Defektler	22
2.2.7. Otoinflamatuvar Hastalıkları	24
2.2.8. Kompleman Eksiklikleri	25

2.2.9. Kemik İliği Yetmezlikleri	26
2.2.10. Primer İmmün Yetmezlik Fenokopyaları	27
3. BİREYLER VE YÖNTEM	28
3.1. Bireyler	28
3.2. Çalışma Protokolü	28
3.2.1. Çalışmanın Türü	28
3.2.2. Çalışmanın Yeri ve Zamanı	28
3.2.3. Çalışma Yöntemi	28
3.3. İstatistiksel Analiz	29
3.4. Etik Hususlar	30
4. BULGULAR	30
4.1. Hastaların Tanımlanması ve Demografik Veriler	30
4.2 Hastaların İmmunolojik Tanıları ve Tanı Süreçleri	34
4.2.1. Hastaların Tanıları	34
4.2.2. Hastaların Tanı Süreçleri	37
4.3. Hastaların Takibi, Uygulanan Tedaviler ve Gelişen Komplikasyonlar	38
4.3.1. Takip ve Bulgular	38
4.3.2. Hastaların İmmünolojik Tedavileri	39
4.3.3. Takipteki Hematolojik Komplikasyonlar	40
4.3.4. Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalar	45
4.3.5 Sağlık Analizleri	48
4.4. Hematoloji Pratiğinde Popülasyon Sıklığı Belirleme	51
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABL	Abelson
ADA	Adenozin Deaminaz
AKİY	Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
ALPS	Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ARA-C	Sitozin Arabinozid
BAFF	B cell Activating factor
BCR	Breakpoint Cluster Region
Bkz	Bakınız
BTK	Bruton Tyrosine Kinase
CALR	Calreticulin
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Center for Disease Control
CVID	Common Variable Immunodeficiency
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNMT3B	DNA methyltransferase 3 beta
DOCK8	Dedicator of Cytokinesis 8
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstein Barr Virus
ESID	European Society of Immunodeficiencies
ET	Esansiyel Trombositoz

FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLH	Hemofagositik Lenfohistiyositoz
ICD	International Classification of Diseases
IGHM	Immunoglobulin heavy constant mu
IG	Immunoglobulin
IPI	International Prognostic Index
IQR	Interquartile Range
IUIS	International Union of Immunological Societies
İTP	İmmün Trombositopenik Purpura
İViG	İntravenöz İmmünoglobulin
JAK2	Janus Kinase 2
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LRBA	Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance
MHC	Major Histocompatibility Complex
MPL	Myeloproliferative Leukemia
N	Sayı
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
NK	Natural Killer
PAN	Poliarteritis Nodosa
PAPA	Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne
PMF	Primer Miyelofibroz
PV	Polisitemia Vera

RAG	Recombination Activation Gene
RNA	Ribonükleik Asit
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
SRP-72	Signal Recognition Protein-72
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
STK4	Serine Threonine Kinase 4
TACI	Transmembrane Activator and CAML Interactor
TNFRSF	TNF Receptor Super Family
UBA1	Ubiquitin-like modifier Activating enzyme 1

ŞEKİL VE GRAFİKLER

Grafik 2.1. Hematolojik neoplazilerde 5 yıllık sağ kalım oranı

Grafik 4.1. Atipik lenfoproliferasyonları olan hastalarda lenfomasız sağkalım analizi

Grafik 4.2. Agresif tip lenfoma hastalarında sağkalım analizi

Grafik 4.3. İndolan lenfomalarda sağkalım analizi

Grafik 4.4. Lenfoma için kök hücre nakli yapılan hastalarda sağkalım analizi

Grafik 4.5. Doğumsal immünite hataları için allojeneik kök hücre nakli sonrası sağkalım

TABLULAR

- Tablo 2.1.** Plazma Hücre Diskrazileri
- Tablo 2.2.** Antikor Eksiklikleri Sınıflaması
- Tablo 2.3.** İmmün Disregülasyon Hastalıkları
- Tablo 2.4.** Fagosit Bozuklukları
- Tablo 2.5.** Doğal bağışıklıktaki defektler
- Tablo 4.1.** Hasta Özellikleri ve Komorbiditeleri
- Tablo 4.2.** Solid tümörü olan hastaların tanı dağılımı
- Tablo 4.3.** Otoimmünitesi olan hastalarda tanı sıklıkları
- Tablo 4.4.** Hastaların IUIS 2022 sınıflamasına göre tanılarının dağılımı
- Tablo 4.5.** Hastaların İmmünolojik tanıları ve eşlik eden genetik defektler
- Tablo 4.6.** Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) hastalarında genetik test sonuçları
- Tablo 4.7.** Hastaların İmmünolojiye yönlendirilme sebepleri ve yaşları
- Tablo 4.8.** Hastaların Hematolojik bazı bulgularının dağılımları
- Tablo 4.9.** Antimikrobiyal profilaksi alan hastalarda sıklık
- Tablo 4.10.** İmmünmodulatör alan hastalarda sıklık

- Tablo 4.11.** Hastaların Hematoloji bölümünce değerlendirilme nedenleri
- Tablo 4.12.** Lenfoid neoplazi gelişen hastalarda tanı dağılımları
- Tablo 4.13.** Lenfoma gelişmiş hastalarda immün yetmezlik sınıflarına göre dağılım
- Tablo 4.14.** Lenfoma gelişen hastalarda bulunan genetik defektler
- Tablo 4.15.** Atipik lenfoproliferasyondan lenfomaya ilerleyen hastaların tanıları
- Tablo 4.16.** Takipte veya prezentasyonda hemofagositik lenfohistiyositoz gelişen hastalar
- Tablo 4.17.** Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalar ve özellikleri
- Tablo 4.18.** YB tarafından hastaların İmmünolojiye yönlendirilme sebepleri (n=20)
- Tablo 4.19.** 2014-2023 arasında YB tarafından muayene edilen primer immün yetmezlik hastalarının tanıları ve genetik defektleri (n=37)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Erişkin Hematoloji, kan ile ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisi ile ilgilenen bilim dalı olup başlıca ilgi alanları kan hücreleri ile ilişkili nitelik ve nicelik bozuklukları, transfüzyon ilişkili durumlar, kanama bozuklukları, kan kökenli neoplaziler ve kök hücre transplantasyonları olarak sınıflanabilir.

Primer immün yetmezlikler veya güncel ismiyle doğumsal immünite hataları, bağışıklık sisteminde görev alan çeşitli genlerden birinin mutasyonu sonucu immün sistem disfonksiyonu kaynaklı heterojen hastalık grubudur. Defekt gelişen gene bağlı olarak hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün olaylar, alerji ve neoplaziler gelişebilir [1]. Bu hasta grubunda gelişebilen Hematolojik neoplaziler, sitopeniler ve Hematolojik komplikasyonlardan bağımsız olarak tedavi amacıyla gerçekleştirilen hematopoetik kök hücre nakli, Hematoloji biliminin de ilgi alanına girmektedir. Ayrıca primer immün yetmezliği olan hastalarda en çok görülen kanser türü Hematolojik neoplazilerdir [2-4]. Yine bu hastalarda en sık karşılaşılan otoimmün bozukluklarından biri de immün trombositopenik purpura'dır [5, 6]. Bu nedenle Hematoloji pratiğinde primer immün yetmezlik hastaları da nadir olmayarak görülmektedir.

İmmünitesi yetersiz veya baskılanmış olan kişilerde kanser insidansının artması, 50 yılı aşkın bir süredir gözlenen bir durumdur [7-10]. O dönemlerde yapılan çalışmalar daha çok küçük örneklem grupları ve kısa takip süreleri ile yapılmıştı [11]. Zamanla intravenöz immüno globulinlerin erişilebilir hale gelmesi ve enfeksiyöz komplikasyonların azalmasına bağlı olarak primer immün yetmezliği olan hastalarda neoplastik ve otoimmün olaylar gibi non-enfeksiyöz durumlar daha çok görülmeye başlanmış [12] ve böylece neoplastik süreçler bu hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmuştur [13-15]. Enfeksiyöz komplikasyonlar ve muhtemelen mortalitenin azalması ile, bu hastalardaki kanserler hakkında daha çok veri elde edilmiştir.

Bu verilere bakıldığında, iki önemli eksiklik göze çarpmaktadır. İlki, kaynakçada da bazıları belirtilen bu yayınların büyük çoğunluğu pediatrik yazarlar tarafından ve çoğunlukla pediatri yaş grubundan hastaların verileri ile yazılmış yayınlardır. Erişkin yaş grubuna yönelik verilerin eksikliği göze çarpmaktadır. Her ne kadar transplant alıcıları veya otoimmün/neoplastik hastalıklar için kullanılan ilaçlar kaynaklı immünsüpresyon ile HIV ilişkili immün yetmezlikler nedeniyle, erişkin çağda immün yetmezlikler ve neoplastik durumlar ile ilgili literatürde çok sayıda veri mevcut olsa da bu çalışmalar da primer immün yetmezliklere odaklanmamaktadırlar [16-19]. Yine bu yayınların önemli çoğunluğu, İmmünoloji perspektifinden yazılmıştır. Primer immün yetmezliklerin Hematolojinin ne kadar içinde yer aldığından ziyade primer immün yetmezliklerdeki Hematolojik neoplazilerin niteliği ve niceliği ele alınmıştır.

1.2. Amaç

Çalışmanın amacı, erişkin Hematoloji pratiğinde altta yatan immün yetmezlikleri Hematoloji perspektifinden, epidemiyolojik ve prognostik olarak değerlendirmektir.

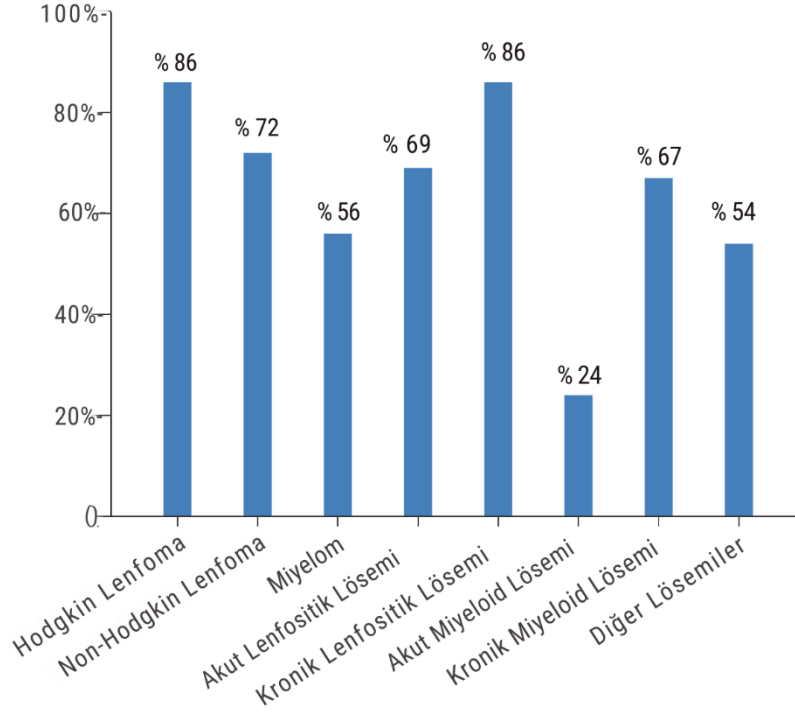
Erişkin Hematoloji pratiğindeki primer immün yetmezlik hastalarının oranı, hastaların tanıları, eşlik eden komorbiditeleri, klinik ve laboratuvar bulguları, otoimmünite ve hemofagositik lenfositosis gibi komplikasyonların sıklıkları, mortaliteleri ve tedavi başarıları hastaların Hematolojik tanı ve özelliklerine göre sınıflanarak tanımlayıcı bir çalışma oluşturulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erişkin Hematoloji

Erişkin Hematoloji, kan ve kemik iliği ile ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisi ile ilgilenen bilim dalıdır. Başlıca kapsadığı alanlar kanama bozuklukları, kan ve kemik iliği hücrelerinin nitelik ve nicelik bozuklukları, transfüzyon ilişkili durumlar, kan ve kemik iliği kaynaklı neoplaziler ve kök hücre transplantasyonlarını içerir. Hematolojinin çalışma alanı temelde 2 gruba ayrılır: Malign Hematoloji ve benign Hematoloji.

Malign Hematoloji, kemik iliği kaynaklı neoplazilerin tanı ve tedavisini kapsamaktadır. Artan kanser insidansları ve kanserin dünya ölümlerinin önde gelen nedenlerinden olması; bu alandaki araştırmaların artarak malign Hematolojinin revaçta bir çalışma alanı olması ve benign Hematolojinin geri planda kalmasına yol açmıştır [20-22]. Bu alandaki gelişmelerle birlikte tedavi başarıları da artış göstermiştir. Son 30 yıllık global istatistiklere göre, Hematolojik malinite insidansı artmakta iken yaşla-standardize edilmiş ölüm oranında düşüş gözlenmiştir [23]. 2020 verilerine göre ABD’de yaklaşık 1,7 milyon kan kanseri hastası bulunmakta, 2024 yılında 187 bin yeni tanı Hematolojik kanser hastası olması beklenmektedir ki bu oran tüm kanser hastaların %9,4’üne tekabül etmektedir [24]. Bu hastaların medyan tanı yaşları 60-70 olmakla birlikte Hodgkin lenfomalarında bu değer 39 olarak kaydedilmiştir [24]. 2022 yılı ABD verilerinde 5 yıllık sağkalım oranları Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemi için %86, non-Hodgkin lenfoma için %72, akut lenfositik lösemi için %69, kronik myeloid lösemi için %57, miyelomlar için %56 ve akut myeloid lösemi için %24 olarak kaydedilmiştir (Şekil 2.1.) [25]. Türkiye’de bu kadar detaylı veri bulunmamakla birlikte, Sağlık Bakanlığının yayınladığı istatistiklere göre 2018’de Türkiye’de 14621 yeni Hematolojik kanser vakası kaydedilmiş; bunların 5661’i non-Hodgkin lenfoma, 1518’i Hodgkin lenfoma, 2380’i miyelom, 4925’i de lösemiler olarak dağılmıştır [26].



Grafik 2.1. Hematolojik neoplazilerde 5 yıllık sağ kalım oranı (Centers for Disease Control and Prevention, 2022)

Benign veya kullanımdaki diğer ismiyle klasik Hematoloji ise neoplaziler dışı kan hastalıklarıyla ilgilenmektedir. Bunlar; malign süreçler dışındaki tüm sitopeniler, hemoglobinopatiler ve hemolitik diğer süreçler, kanama diyatezleri, trombotik durumlar, transfüzyon ilişkili durumlar ve kan bankası yönetimi ile diğer nadir Hematolojik hastalıkları içerir. Benign Hematoloji, araştırma sayısı ve talep açısından malign Hematolojinin gerisinde kalmış olup ABD’de benign Hematoloji üzerinde özelleşmiş hekim sayısında ihtiyaç öngörülmektedir [27]. Hem bu nedenle hem de ölüm istatistiklerine daha az etkisi olması nedeniyle benign Hematoloji pratiğinde hangi hasta grubunun daha çok bulunduğu ve bunların dağılımına dair kapsamlı veri yoktur. Hastalık özelinde prevalans, insidans ve mortalite verileri üzerinden bu konuda yorum yapılabilir. Örneğin immün trombositopenik purpura için ABD’de yaşa göre prevalans 100.000 kişide 9,5 olarak görülmüştür [28]. Fransa’daki bir çalışmada ise insidans 100.000 kişide 2,9 olarak saptanmıştır [29]. Genetik hastalıklardan hemofili verilerine bakılırsa, 2020 global raporunda tüm hemofili A tanıları için insidans

100.000'de 24,6; ciddi hemofili A için 100.000'de 9,5 olarak saptanmıştır [30]. Prevalans için ABD'de 2012-2018 arasında yapılan CDC çalışmasında 33.000 hemofili hastası olduğu tahmin edilmektedir [31]. Sık görülen olaylar arasında sayılabilecek transfüzyon reaksiyonları sıklığı ise her 100.000 transfüzyonda 282 advers olay şeklinde kaydedilmiştir [32]. Tüm bu veriler, benign Hematolojinin de geniş bir hasta grubu ve çalışma alanı bulunduğunu hatırlatmaktadır.

2.1.1. Lösemiler

Lösemiler, erken hematopoetik prekürsör hücrelerin aşırı çoğalmasına bağlı oluşan kanserlerdir. Bu erken hematopoetik prekürsör "blast" hücrelerin tipine göre myeloid ve lenfoid olarak sınıflanırlar. Bu aşırı çoğalma, kemik iliği hücrelerinin normal oluşumunu ve fonksiyonlarını bozar, buna bağlı olarak anemi, trombositopeni gibi sitopeniler ve kanda aşırı beyaz hücre sayısı (lökemi / lösemi) gelişir. Bu durum kliniğe; halsizlik, yorgunluk, sık enfeksiyonlar, kanama, peteşiler, hiperviskozitenin getirdiği nörolojik bozukluklar şeklinde yansır. Zamanla bu blastlar, diğer lenfoid organlara veya kemik gibi lenfoid olmayan organlara sıçrayabilir. Tedavi edilmediği durumlarda pek çok lösemi ölümcüldür.

Uluslararası kanser araştırma ajansı verilerine göre, lösemiler en sık 13. kanser türü olup kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında da 10. sıradadır [33].

Akut myeloid lösemi (AML), en sık ikinci lösemi, en sık akut lösemi tipidir. Tüm Hematolojik neoplaziler arasında en agresif grup olup ayrıca tüm kanserler arasında da prognozu kötü olanlar arasında sayılır. Erişkin yaş grubunda ABD'de insidansı yaklaşık 100.000'de 4 civarındadır [34]. Erişkin hastalarda çoğu vaka edinilmiş mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır ve istatistiksel anlamlı derecede ailevi birikim görülmemiştir [35]. Lösemiler genel olarak primer immün yetmezliklerde lenfomalar kadar sık görülmemekle birlikte bazı alt tiplerde lösemilerin de sıklıkları artmıştır, örneğin konjenital nütropeniler, GATA2 eksikliği, Fanconi anemisi gibi sendromik immün yetmezliklerde AML sıklığında artış mevcuttur [36-38].

Akut lenfoblastik lösemi, daha çok çocuklarda saptanan akut lösemi tipidir. Erişkin yaştaki hastaların çoğunluğu da erken yetişkinlik döneminde olup yaşla birlikte insidans azalır. Yaşla birlikte insidans azalmasına rağmen, prognoz kötüleşir. 15-40

yaşlar arası 5 yıllık sağkalım %61 iken 40 yaşın üzerinde %20-40, 65 yaşın üzerinde %20 civarındadır [39]. Lösemilerde genel artışa neden olan ağır kombine immün yetmezlik, Wiscott-Aldridge sendromu, Fanconi anemileri, Ataksi-telanjektazi gibi immünyetmezlik durumları akut lenfoblastik kösemi (ALL) sıklığında artışa neden olur: Ataksi telanjektazi T-ALL ile ilişkili iken X-bağımlı agammaglobulinemi prekürsör B-ALL ile ilişkilidir [36, 37, 40, 41].

Kronik myeloid lösemi (KML), 22. Kromozomdaki BCR ve 9. kromozomdaki ABL translokasyonu sonucu oluşan gen füzyonunun yol açtığı lösemidir. Miyeloproliferatif hastalıklar arasında da sınıflanır ve diğer miyeloproliferatif neoplaziler gibi JAK2 mutasyonu pozitif olabilir. Erişkin çağıdaki lösemilerin takribi %15-20'sini oluşturur [42]. Yıllık insidansı 100.000'de 1-2 arasındadır [43]. Hastalık 3 fazdan oluşur: Kronik faz, akselere faz, blastik faz. Yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, aşırı terleme ve kanama gibi şikayetlerle prezente olsa da %20-50 hasta asemptomatiktir [44]. Tanı anında hastaların yaklaşık %85'i kronik fazdadır ve tedavisiz hastalık 3-5 yıl içerisinde blastik faza ilerler [45]. Eskiden 10 yıllık sağkalım %10-20 düzeyinde iken Imatinib ve tirozin kinazların kullanımıyla %80-90 seviyelerine yükselmiştir [46, 47]. Diğer lösemilere benzer şekilde, KML'de de ailevi birikim nadirdir ve genellikle edinilmiş mutasyonlardan kaynaklanır [48]. Bu nedenle lenfomalara kıyasla sendromik immünyetmezliklerle ilişkisi daha az olmakla birlikte Shwachman-Diamond sendromu gibi durumlarda artmış insidans gösterilmiştir [36].

Kronik lenfositik lösemi (KLL) veya küçük lenfositik lenfoma (SLL), olgun B lenfositlerin monoklonal çoğalması nedeniyle oluşan lösemi tipidir. Non-Hodgkin lenfoma tiplerinden küçük lenfositik lenfoma ile aynı hastalığın farklı klinik yansımaları olarak kabul edilir. Bu tanımlardan KLL daha çok kanda B hücre çoğalması ile prezente olurken SLL ise lenf nodlarında B hücre çoğalması ile karakterizedir. Avrupa ve ABD verilerine göre insidansı 100.000'de 10 civarındadır [43, 49]. Bu insidans yaşla artmaktadır, her ne kadar KLL/SLL daha yaşlı popülasyonun hastalığı olarak düşünülse de orta yaş erişkinlerde tanı konması nadir bir durum değildir [50]. Prognozu iyi olan Hematolojik neoplaziler arasında yer almakla birlikte prognoz tahmini için CLL1-PM, CLL-IPI ve IPS-E gibi çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş ve buna benzer şekilde tedavi kriterleri

geliştirilmiştir. Tedavi gerekliliği olan hastalarda Ibrutinib önemli bir hedefe yönelik tedavidir, alternatifler arasında acalabrutinib ve zanubrutinib mevcuttur. Bu yeni nesil tedaviler sonrası mortalitenin önemli bir nedeni olarak Richter transformasyonu öne çıkmıştır. Richter transformasyonu, KLL zemininden agresif lenfoma gelişmesidir ki yüksek oranda ölümlü sonuçlanır. KLL, uzun zamandan beri immüdisregülasyon ile bilinir. KLL hastalarında hipogamaglobulinemi %85'e kadar görülebilir ve bazen geri dönüşüzdür [51, 52]. Yine T hücre fonksiyon bozukluğu vardır. Tüm bunların neticesinde infeksiyonlar ve sekonder neoplaziler de artmıştır [53]. Her ne kadar KLL'nin İmmünolojik sorunlara yol açtığı bilinse de doğumsal immünite hatalarının KLL ile ilişkisi hakkında bilgi azdır. Bunun bir nedeni olarak KLL'nin yaşlı popülasyonda daha yaygın olması gösterilebilir.

2.1.2. Lenfomalar

Lenfomalar geleneksel olarak Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar olarak ikiye ayrılır. ICD-10 tanımları da yine bu ayrıma göre yapılmış olsa da Dünya Sağlık Örgütü, Hematolojik neoplazileri kökenlerine göre daha farklı olarak sınıflamaktadır. Bu sınıflamada lösemiler ve lenfomalar gibi ayırmadan ziyade köken aldıkları hücelere göre gruplama söz konusudur. Bu sınıflamaya göre Hematolojik neoplaziler lenfoid ve miyeloid köken olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yine de pek çok epidemiyolojik çalışma, geleneksel sınıflamalara göre yapılmaktadır. Primer immün yetmezliklerle en çok ilişkilendirilen kanserler non-Hodgkin ve Hodgkin lenfomalardır [54].

DSÖ sınıflamasında lenfoid matür B hücreli neoplaziler sınıfında yer alan Hodgkin lenfoma, kendi içinde 2 ana sınıfa ayrılır: Reed-Stenberg hücrelerini barındıran klasik Hodgkin lenfoma ile nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma. 2020 yılında İnsidansı 100.000'de 0,94; mortalitesi 0,26 olarak saptanmıştır [55]. Prognozu önemli ölçüde iyidir, 2014-2020 ABD verilerine göre 5 yıllık sağkalım %88,9 olarak görülmüştür [56]. Bimodal yaş dağılımı mevcuttur, biri adölesan ve erken erişkinlik diğeri ise geç erişkinlik dönemi olmak üzere iki dönemde insidansı pik yapar. Patogenezde Epstein-Barr virüsünün (EBV) önemli ölçüde yeri olmakla birlikte, Hodgkin lenfoması olan tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre 100 kat fazla oranda hastalık gelişimi, genetik faktörlerin yadsınamaz etkisini göstermektedir.

Hastalık kliniğinde ateş, gece terlemesi ve kilo kaybının bulunduğu B semptomları, ele gelen lenf nodları ve yorgunluk olması lenfomalar için genel prezentasyon olmakla birlikte, ciltte kaşıntı olması, öncelikle komşu lenf nodlarına yayılması, genellikle diyaframın üstünde başlaması ve daha erken tanı alması ile non-Hodgkin lenfomalardan ayrılır. Doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazinin bulunduğu standart tedavi rejimi olan ABVD ile prognoz genellikle iyidir. Tedavi ilişkili toksisiteler, bazı hastalarda sekonder morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Hodgkin lenfomalar, non-hodgkin lenfomalar gibi primer immün yetmezlikler ve sekonder immün yetmezliklerle ilişkisi bilinen bir hastalıktır [57]. Pek çok doğumsal immünite hatasında Hodgkin lenfomaya yatkınlık görülür. Yaygın değişken immün yetmezlikler, kombine immün yetmezlikler veya ataksi-telanjiektazi gibi sendromik immün yetmezlikler örnek verilebilir. Yine HIV veya immünsüpresif ajan kaynaklı edinilmiş immün yetmezliklerde de Hodgkin lenfoma sıklığı artmıştır [58, 59].

Non-hodgkin lenfomalar, geleneksel sınıflamada Hodgkin lenfomalar dışındaki lenfomaları tanımlar ve lenfomaların çoğunluğunu oluşturur. %90'ı B hücre kökenli, %10'u ise T hücre kökenli neoplazilerdir [60]. Çok fazla alt tipi mevcuttur, bir kısmı indolan diğer bir kısmı ise agresif lenfomalar kapsamına girer. Agresif non-Hodgkin lenfomalara Burkitt lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma veya ektranodal NK/T hücreli lenfoma; indolan lenfomalara ise folliküler lenfoma veya T hücreli geniş granüler lenfoma örnek verilebilir. En sık Hematolojik malinitelerden olup GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünyada en sık 10. kanser türüdür [33]. Yine aynı veri setinde Türkiye'de de 6801 yeni vaka ile 10. sıradadır [33]. Kliniği Hodgkin lenfoma ile benzer olmakla birlikte Hodgkin lenfomalardan farklı olarak lenf nodu dışından da pek çok dokudan başlayabilir, komşulukla yayılım Hodgkin lenfomaya göre daha az rastlanır ve kural değildir. Prognozda histopatoloji ve genetik önemlidir; yaş, evre, performans gibi klinik durumlar daha az etkiler. Çeşitli prognostik indeksler geliştirilmiştir, tüm non-Hodgkin lenfomaları dahil eden IPI skorlaması kullanılmakla birlikte alt tiplere sınıflamalar da geliştirilmiştir; Folliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi buna örnek olarak verilebilir. Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), doğumsal immünite hatalarında en sık görülen kanserlerdir [54, 61, 62]. NHL alt tiplerinden diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), primer immün yetmezliklerde

en sık görülen lenfoma tipidir [62, 63]. Yaygın değişken immün yetmezlik, Wiscott-Aldridge sendromu ve ataksi-telanjiektazi gibi sendromik immün yetmezlikler, kombine immün yetmezlikler NHL yatkınlığı daha fazla olan immün yetmezliklere örnek olarak verilebilir [64, 65].

2.1.3. Plazma Hücre Diskrazileri

Plazma hücre diskrazileri, malign veya premalign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ve bu hücrelerin oluşturduğu anormal yapıdaki monoklonal antikorlar kaynaklı oluşan heterojen hastalık grubudur. En bilinen ve en yaygın hastalığı multipl miyelom olmakla birlikte, önem belirsiz monoklonal gamopati gibi premalign durumlardan multipl veya plazma hücreli lösemi gibi malign durumlara ve ayrıca monoklonal proteinlerin kliniğe yol açtığı kriyoglobulinemi veya ağır zincir hastalığı gibi geniş yelpazede bir hastalık grubunu kapsar (Tablo 2.1).

I. Premalign Monoklonal Gamopatiler
A. Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati - Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (MGUS)
1. IgM MGUS
2. IgM dışı MGUS
3. Hafif zincir MGUS
B. Önemi belirsiz biklonal ve trikonal gammopatiler
C. Smoldering multipl miyelom
II. Malign Monoklonal Gamopatiler
A. Multipl myelom (IgG, IgA, IgD, IgE, ve sadece hafif zincir)
B. Plazma hücreli lösemi
C. POEMS sendromu
D. Soliter plazmasitom
E. Minimal ilik tutulumu ile birlikte soliter plazmasitom
F. Waldenström Makroglobulinemisi (IgM)
III. Ağır Zincir Hastalığı
A. γ -Ağır zincir hastalığı
B. α -Ağır zincir hastalığı
C. μ -Ağır zincir hastalığı
IV. Kriyoglobulinemiler (tip I, II, ve III)
V. İmmunoglobulin hafif zincir amiloidozu

Tablo 2.1. Plazma hücre diskrazileri (*Goldman-Cecil Medicine, 26'ncı Baskı, Bölüm 178, Table 178.1*)

Plazma hücre diskrazilerinin prototipi multipl miyelomdur. Hematolojik neoplazilerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır [23]. Tüm monoklonal gamopatilerde olduğu gibi multipl miyelomda da yaş majör bir risk faktörüdür. %90 hasta 50 yaşından, %98 hasta 40 yaşından büyük olup median yaş 66 civarındadır [66]. Prognozu nisbeten iyi olup median sağ kalım 6 yıldan uzundur [67].

Plazma hücre diskrazilerin başlangıç hali denebilecek olan MGUS ise daha sık karşılaşılan bir durumdur, 50 yaşının üstünde prevalansı %3,2; 70 yaşının üzerinde %5,3'tür [68]. Çoğu hastada bu durum malign hastalığa dönüşmez. Monoklonal proteinin miktarına göre bu risk yıllık %0,6 ile %3,4 arasında değişir [69].

Plazma hücre diskrazileri ile primer immün yetmezlik ilişkisi zayıftır. Primer immün yetmezliklerdeki Hematolojik neoplazi çalışmalarının çok büyük çoğunluğunda hiç multipl miyelom hastası bulunmamaktadır. Bu durumun en önemli nedeni olarak plazma hücre diskrazilerinin ileri yaşta ortaya çıkması ve primer immün yetmezlik hastalarının büyük çoğunluğunun bu yaşa gelememesi söylenebilir.

2.1.4. Miyeloproliferatif Neoplaziler ve Miyelodisplastik Sendrom

Miyeloproliferatif neoplaziler, diferansiye miyeloid kök hücrelerin aşırı çoğalmasıyla gelişen ve çeşitli derecelerde akut miyeloid lösemi gelişme riski barındıran hastalık grubudur. DSÖ 2022 sınıflamasında, miyeloproliferatif hastalıklar 8 sınıfta tanımlanır [70]. Bunlar kronik miyeloid lösemi (KML), polistemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), primer miyelofibroz (PMF), kronik nötrofilik lösemi, kronik eozinofilik lösemi, juvenil miyelomonositik lösemi ve spesifiye edilmemiş miyeloproliferatif neoplazilerdir. KML, lösemiler başlığında da sınıflanır. Bu hastaların büyük çoğunluğunu KML, PV, ET ve PMF oluşturur. Bu hastalık grubunun önemli bir özelliği, akut miyeloid lösemiye dönüşme riskidir. Bu riski en çok taşıyan tanı KML olup tedavisiz hastalar %90'a yakın AML'ye dönüşürlerken en düşük risk esansiyel trombositozdadır. Miyeloproliferatif hastalıklarda ayrıca lenfoproliferatif neoplazi riskinde de artış gözlenmiştir [71]. Bu hastalıklarda yaş önemli bir risk faktörüdür ve median tanı yaşları benzer olup 65 civarındadır [72]. Primer immün yetmezliklerle miyeloproliferatif hastalıkların ilişkisi sınırlıdır. Bu hastalarda da

klonalitenin ileri yaşta gelişmesi, plazma hücreli diskraziler gibi, primer immün yetmezlik hastalarında ilişkinin zayıf olmasının bir nedeni olabilir.

Miyelodisplastik sendrom (MDS), miyeloproliferatif hastalıklarla birlikte kronik miyeloid bozukluklar içinde sınıflandırılır. İlikte displazi ve klonal hematopoezin oluşturduğu sitopeniler ve buna bağlı oluşan klinik ile tanımlanır. Değişken derecede akut miyeloid lösemiye transformasyon veya derin ilik yetmezliği gelişir. Çoğunlukla sitopeniler kaynaklı hastalık kliniği göze çarpsa da otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar MDS'de artmıştır [73]. ABD verilerine göre insidansı 100 binde 4 olup bu verilerin aslında gerçek insidanstan daha düşük olduğu düşünülmektedir [74, 75]. Hastalık prognozu için sitogenetik anomaliler, blast oranı, sitopeni derinliği gibi parametrelerin kullanıldığı risk modelleri geliştirilmiş olup tedavi de risk gruplarına göre sınıflanmıştır. MDS ve immün yetmezlikle hakkında veriler sınırlı olup vaka raporu düzeyindedir [76, 77].

Bu ayrımın dışında hem miyeloproliferatif hem miyelodisplastik neoplazi özelliklerini bir arada taşıyan MDS/MPN grubu tanımlanmıştır. Bu hastalıklar kronik miyelomonositik lösemi, juvenil miyelomonositik lösemi ve atipik KML (BCR-ABL negatif)'dir. Bu grubun primer immün yetmezliklerle olan ilişkisi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Polistemia vera, eritositlerin kemik iliğinde anormal çoğalması ile gelişen neoplazi olup yakın zamanlı bir Avrupa Birliği çalışmasında 100 binde 0,7-2,6 arasında görülmüştür [78]. Hastaların çok büyük çoğunluğuna JAK2 ekzon 14 veya 12 mutasyonları mevcut olup patogeneze sorumludur. Bir kısım hasta insidental olarak serum hemoglobin yüksekliği ile tanı alırken bazı hastalar ise hipertansiyon, kaşıntı, eritromelalji veya tromboz kliniği ile tanı alır. Çoğu hasta sadece flebotomi ile izlenirken yüksek riskli hastalarda hidroksiüre gibi miyeloid seriyi süprese eden ajanlar kullanılabilir.

Esansiyel trombositoz, trombosit sayısı yüksekliği ön planda seyreden klonal miyeloid neoplazidir. Trombosit artışının getirdiği trombotik durumlar, morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir. PV ve PMF'ye göre daha az agresif olup 15 yıllık kümülatif AML transformasyon riski %2'dir [79, 80]. Trombotik komplikasyonlar

nedeniyle tedavide asetil salisilatın yeri vardır. ET insidansı 100 binde 0,4 ile 1,7 arasında olduğu tahmin edilmektedir [78].

Primer miyelofibroz, kemik iliğinde değişken matürasyondaki miyeloid hücrelerin klonal proliferasyonu ile başlar. Bu hücreler çeşitli derecede büyüme faktörleri sentezler ve bu durum nonklonal bir fibroblast artışına neden olur. Tüm bunların sonucunda ilikte bir fibroz meydana gelir. Bu fibroz, başta derin anemi olmak üzere sitopenilere neden olur. Ekstramedüller hematopoezin getirdiği masif splenomegali, bu hastalıkta sık görülen önemli bir bulgudur. PMF, PV ve ET'ye göre daha agresif olmakla birlikte daha az görülür. İnsidansı 100 binde 0,1-1 arasındadır [78]. Takribi %60 hasta JAK2, %20-25 hasta CALR, %5-10 hasta MPL mutasyonları taşıırken %10 hastada üçü de negatiftir [81]. Sekonder miyelofibroz ise ET ve PV'den transforme olabileceği gibi diğer Hematolojik neoplaziler, solid tümör metastazları, infeksiyonlar veya metabolik nedenler kaynaklı ilik fibrozuna denir. Altta yatan hastalık tedavisi bu hastalarda önem teşkil eder.

2.1.5. Benign Hematoloji

Benign Hematoloji, diğer ismiyle klasik Hematoloji, neoplastik olmayan kan ve kemik iliği hastalıkları ile ilgilenen bilim dalıdır. Çalışma alanında immün trombositopenik purpura veya otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıklar, talasemi veya herediter elliptositoz gibi hemoglobinopatiler, von willebrand hastalığı veya heparin ilişkili trombositopeni gibi trombotik hastalıklar, kan transfüzyonu ve ilişkili bozukluklar bulunmaktadır. Bu hastalıkların önemli bir kısmı genetikdir. Primer immün yetmezliklerde otoimmün hastalıklar artmış olduğu için bu başlıkta immün trombositopenik purpura ve immün hemolitik anemi hastalıklarına değinilecektir.

İmmün trombositopenik purpura veya diğer adıyla idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), trombosit antijenlerine karşı otoantikör oluşmasını takiben trombosit yıkımı ve düşüklüğü ile seyreden hastalıktır. Primer (idyopatik) olabileceği gibi sistemik lupus eritematozus (SLE), KLL gibi hastalıklara veya infeksiyonlara sekonder olarak olarak da gelişebilir. Diğer otoimmün hastalıklarla da birlikteliği siktir. İTP bir ekartasyon tanısıdır. Bu nedenle tanı için hasta kliniği özelinde olası diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Çünkü pek çok hastada trombosit

antijenlerine karşı antikolar gösterilemez. Sensivitesi düşük olduğu için rutin olarak antikor ölçümü önerilmez. Erişkin İTP insidansı 100 bin 3'tür, ancak özellikle bir grup hastanın kronik İTP olduğu düşünüldüğünde, ki erişkin hastalarda akut İTP tanısı alan hastaların %67'si kronik İTP geliştirmektedir [29], prevalansın insidansa göre belirgin yüksektir, ABD'de bir çalışmaya göre İTP prevalansı 100 binde 12'lere kadar çıkmaktadır [82, 83]. Tedavide steroidler, intravenöz immunoglobulin (İVİG), splenektomi, anti-CD 20 monoklonal antikorunu rituksimab, trombopoetin reseptör agonisti eltrombopag kullanılır.

Primer immün yetmezliklerde trombositopeni, sık gözlenen bir durumdur. Her ne kadar İTP bu hastalarda trombositopeninin en sık sebebi olsa da EBV gibi infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, Hematolojik neoplaziler, ilaç ilişkili durumlar ve ayrıca genetik defektlerin oluşturduğu megarkaryopoez bozuklukları bu hastalarda trombositopeni nedeni olabilir [6, 84]. En sık immün yetmezliklerden olan yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında %30'a varan otoimmünite görülebilmekte olup %10-15 hastada otoimmün sitopeniler mevcuttur [85, 86]. Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarındaki otoimmün sitopenilerin incelendiği büyük bir çalışmada, İTP oranı %7,8 olarak saptanmıştır [87]. Düzenli İVİG tedavisi alan yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında, bunun İTP gelişmesini veya İTP tanısı olan hastalarda alevlenmeyi önlemeye de destek tedavi için faydalı olduğu görülmüştür [88].

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), eritrositlere karşı antikor oluşumu nedeniyle eritrosit ömrünün kısalmasıyla oluşan anemidir. Aktive olan antikorun hangi sıcaklıkta aktive olduğuna göre (soğuk-sıcak) ve altta yatan neden olup olmamasına göre (primer-sekonder) hemolitik anemi olarak sınıflanır. Sıcak tip antikorların oluşturduğu tip vakaların %80'inini oluşturmaktadır [89, 90]. Vakaların yaklaşık yarısında, altta yatan neden bulunamaz [91]. Bulunabilenlerde ise en sık KLL, SLE, non-Hodgkin lenfomalar ve yaygın değişken immün yetmezlikler ile ilaçlar sayılabilir [92-94]. Otoimmün hemolitik insidansı, çeşitli çalışmalarda farklılıklar göstermekle birlikte 100 binde 0,5-2,1 arasında olarak tahmin edilmektedir [91, 95]. Hastalık patogenezinde glikoforin veya Rh kompleksi gibi membran antijenlerine karşı oluşan antikolar rol oynarken tanıda bu antikoların direkt antikor testi (Coombs testi) ile

gösterilmesi esastır. Tedavide, akut durumda transfüzyonlar, steroidler, rituksimab, İVİG kullanılabilir. Sekonder otoimmün hemolitik anemi hastalarında altta yatan hastalığın tedavisi önemlidir. Otoimmün hemolitik aneminin tıpkı İTP gibi primer immün yetmezliklerle bilinen bir ilişkisi mevcuttur. Otoimmün hemolitik anemi, yaygın değişken immün yetmezlikte en sık görülen otoimmün durumların başlarında gelir [87]. Kombine immünyetmezlik ve ALPS gibi hastalıklarda da sık otoimmün hemolitik anemi rapor edilmiştir [96].

2.2. Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler veya yeni ismiyle doğumsal immünite hataları, genetik mutasyonlar kaynaklı oluşan bağışıklık sistemi hasarları ve binaenaleyh gelişen hastalıklardır. En belirgin kliniği tekrarlayan enfeksiyonlar olsa da kronik, atipik veya fırsatçı enfeksiyonlar, alerjik ve otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar, neoplaziler de prezentasyonda veya hastalık seyrinde gelişebilir [97]. Spektrumu geniş olup erken yaşta mortalite ile sonuçlanan hastalıkları olduğu gibi erişkin yaşta ve hatta bazı hafif tipleri ileri yaşlarda bile tanı alabilir. Yine bazı tiplerinde yalnızca birtakım spesifik mikroorganizmalara karşı enfeksiyon yatkınlık oluşurken bazılarında ise genel bir enfeksiyon yatkınlığı söz konusudur.

Doğumsal immünite hatalarının prevalansı, binde 1 ile beş binde 1 olarak tahmin edilmektedir [1]. Bu prevalansın yükselmesinde; doğumsal immünite hataları ile ilgili farkındalığın zamanla artması nedeniyle daha çok hastaya erişkin yaşta tanı konması, hastaların sağkalımlarının uzaması etkilidir. Yine önemli bir kısım hastanın tanısının atlanması, gerçek prevalansın daha da yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Bu hastalıklar genetik kökenli olduklarından genellikle çocukluk çağında kliniğin başlaması ve erişkin yaştan önce tanı konması beklenir. Fakat gerek bazı mutasyonların kliniğinin hafif olması, gerekse de inkomplet penetrans nedeniyle bu hastalarda klinik oluşması erişkin yaşları bulabilmektedir. Zamanla bu hastaların sağkalımlarının uzamasıyla daha çok hastanın ileri yaşlara erişmesi de erişkin hastalarda primer immün yetmezlik hastalarıyla daha sık karşılaşılmasında bir etken olarak söylenebilir.

Doğumsal immünite hatalarının büyük çoğunluğu, genetik defektin gösterilmesi ile tanı alır. Hastalık klinikleri birbirine oldukça benzer olduğundan genetik defektin tanımlanması hastalık yönetiminde rol oynar. Örneğin benzer klinikte iki hastadan genetik defekti saptanabilen hastalara mikofenalat mofetil, sirolimus gibi immünmodulatör ajanlar verilebilir veya genetik defektin saptanması allojeneik kök hücre nakli kararı ve donör seçiminde rol oynayabilir.

2022 yılı itibariyle 500'e yakın primer immün yetmezlik çeşidi tanımlanmıştır. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) güncel sınıflamasına göre 10 farklı gruba ayrılmaktadır [98]. Bu ayırım, temelde immün sistemin hangi komponentinin etkilendiği esas alınarak yapılmıştır.

2.2.1. Kombine İmmün yetmezlikler

Kombine immün yetmezlikler hem humoral hem de hücreli immün sistemin çeşitli derecelerde etkilenmesine yol açan doğumsal immünite hatalarıdır. Kombine immün yetmezliklere klinik ve laboratuvar bulgularla tanı konabilse de monogenik hastalıklara tanı konması hedefe yönelik tedaviler için imkan sağlamaktadır.

ABD'de yapılan bir tarama çalışmasında ağır kombine immün yetmezlik (AKİY-SCID) sıklığı 58.000 doğumda 1 olarak raporlanmış olsa da [99] Türkiye gibi akraba evliliklerinin sık olduğu coğrafyalarda bu oran çok daha fazladır [100-102]. Yine ayrıca dünyada en sık AKİY tipleri X kromozomu ile kalıtılanlar olurken akraba evliliklerinin yaygın olduğu bölgelerde otozomal resesif kalıtım ön plandadır [103, 104].

Kombine immün yetmezlikler temelde 2 gruba ayrılır: Ağır kombine immün yetmezlik ve daha hafif kombine immün yetmezlikler. Erken yaşta (genellikle ilk yıl) mortalite ile sonuçlanan tipleri için 'ağır' terimi ortaya konmuş ve sınıflama bunun üzerine bina edilmiştir. Ağır kombine immün yetmezliklerde, T hücre gelişim ve fonksiyonu bozuk olduğundan bu hastalar aslında B (CD19 pozitifliği) ve Natural Killer (NK) hücrelerin sayısına göre 4 ana grupta sınıflanır: T- B+ NK+; T- B+ NK-; T- B- NK+; T- B- NK- [98].

AKİY, yenidoğan taramasında tanı alabilir. Bu hastalar genellikle ilk muayenede normal olarak saptanır. Yenidoğan taraması bulunmadığı durumlarda ise birkaç ay sonra başlayan ciddi ve sık enfeksiyonlar, kronik diyare, büyüme geriliği ile kendini gösterir. Tedavisiz hastalar genellikle ilk 2 yıl içerisinde kaybedilir. AKİY tanılarında örnek olarak ADA eksikliği, RAG1/RAG2 eksikliği, ARTEMIS defekti, Coronin-1A eksikliği verilebilir. AKİY tanısı için CD3 + T hücre sayısının <50 hücre / mL olmasının yanı sıra AKİY ilişkili genetik defekt, T hücre reseptör eksizyon halkası düşüklüğü veya yokluğu, naiv T hücre oranının %20'den düşük olması durumlarından birisinin bulunması gereklidir [105]. AKİY yönetiminde enfeksiyonların önlenmesi (hijyen, antimikrobiyal profilaksiler, canlı aşılardan kaçınma vb.) önem arz ederken esas tedavi ise allojeneik kök hücre nakli veya gen tedavisidir.

Daha hafif kombine immünyetmezlikler ise klinik daha değişkendir, bazı tipleri erişkin yaşta bile tanı alabilir. Hastalık kliniği benzer olsa da daha hafiftir, mortal enfeksiyonlar daha nadir ve daha seyrek görülür. AKİY olmayan kombine immün yetmezliklere MHC-II eksikliği, CD8 eksikliği, DOCK8 eksikliği, STK4 defekti, IKAROS eksikliği, Omenn sendromu örnek verilebilir. Tanı için bir klinik kriter (ciddi enfeksiyon, otoimmünite/granülom/lenfoproliferasyon, ciddi egzema gibi immüendisregülasyon, malinite, benzer aile öyküsü) ve iki laboratuvar kriter (yaşa göre düşük CD3, CD4, CD8 oranları, yaşa göre düşük naiv T hücre, gama-delta T hücrelerde artış, mitojen veya CD3 yanıt testinde azalmış proliferasyon) gereklidir [106]. Tedavide enfeksiyonları önleme stratejileri olarak İVİG, artmış enfeksiyonu olanlarda antimikrobiyal profilaksiler, ciddi T hücre bozukluğu olanlarda canlı aşılar ve ışınlanmamış kan ürünlerinden kaçınılması sayılabilir. Definitif tedaviler allojeneik kök hücre nakli ve gen tedavisidir.

2.2.2. Sendromik Kombine İmmün Yetmezlikler

Sendromik immün yetmezlikler, genetik bozukluk kaynaklı diğer komorbiditelere eşlik eden immün yetmezlik hasta grubudur. Bu hastalarda diğer immün yetmezlik gruplarından farklı olarak immün yetmezlik dışı durumlar da hastalık kliniğini belirler. Bu durum bu hastaların yönetimini değiştirir. Eşlik eden durumlar nörolojik, fenotipik, Hematolojik, renal veya diğer organ ve sistemler ile ilgili olabilir. Bu gruptaki en

önemli tanılar arasında Wiscott-Aldridge hastalığı, Ataksi-telanjektazi, Nijmegen kırılma sendromu, Bloom sendromu, ICF sendromu, kıkırdak-saç hipoplazisi, Charge sendromu ve diGeorge sendromu sayılabilir.

2.2.3. Antikor Eksiklikleri

Antikor eksiklikleri, B hücrelerinin sayısının azalması veya antikor üretiminde azalma ile gelişen immün yetmezlik durumudur. Bu gruptaki hastalıklar çoğunlukla B hücre disfonksiyonu ile sınırlıdır. Humoral immünite mukozal yüzeylerde büyük önem teşkil ettiğinden bu hastalarda rekürren otit, sinüzit, pnömoni, gastroenterit sıktır. Ayrıca bakteriyemi, menenjit gibi invaziv enfeksiyonlar da görülür. Anneden geçen antikorlar çocuğu koruduğu için, hasta bireylerde ilk 6-8 ay klinik oluşmaz. Hafif olan tipleri erişkin yaş hatta yaşlılığa yakın yaşlarda bile tanı alabilirler.

Humoral immün yetmezlikler birkaç gruba ayrılır. Bunlar: Agamaglobulinemi, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), hiperimmunoglobulin M sendromları, izotip ve hafif zincir bozukluklarıdır (Tablo 2.2).

Grup	Hastalık	Genetik defekt
Agamaglobulinemiler	X'e bağlı agamaglobulinemi μ ağır zincir eksikliği Igα ve Igβ eksiklikleri Hoffman Sendromu	BTK IGHM CD79A, CD79B TOP2B
CVID fenotipleri	Genetik defekt saptanamayan CVID CD19, CD20, CD21 eksiklikleri NFKB1 ve NFKB2 eksiklikleri BAFF reseptör eksikliği TACI eksikliği IKAROS haployetmezliği	CD19, CD20, CD21 NFKB1, NFKB2 TNFRSF13C TNFRSF13B IKZF1
HiperIgM sendromları	AID eksikliği UNG eksikliği MSH6 eksikliği INO80 eksikliği	AICDA UNG MSH6 INO80
İzotip, hafif zincir eksikliği veya fonksiyon bozuklukları	Selektif IgA eksikliği IgG alt grup eksiklikleri Selektif IgM eksikliği Kappa zincir eksikliği	- - - IGKC

Tablo 2.2. Antikor eksiklikleri sınıflaması

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), pek çok genetik defektin yol açabildiği B hücre üretimi ve diferansiyonunda bozulmalar ve eşlik eden hipogamaglobulinemi ile seyreden doğumsal immünite hataları grubu hastalıktır. Majör primer immün yetmezlikler arasında en sık görülen primer immün yetmezliktir, tahmini prevalansı 25 binde 1'dir [107]. Genellikle çocukluk çağlarında tanı konsa da erişkin yaşta da nadir olmayarak tanı konur. Erişkin çağda tanı genellikle 20-40 yaş arasında konur[14, 108]. İlk 10 yaşa kadar 2:1 erkek hakimiyeti görülürken 30 yaş sonrası 1,3:1 oranında kadınlarda daha sık görülür. %90 hastada aile öyküsü bulunmamaktadır [109]. Her CVID hastasında genetik defekt saptanamaz. Amerika, İsveç ve İran'dan toplam 571 hastaya tam ekzon sekanslama yöntemi ile yapılan genetik çalışmada sırasıyla %31, %36 ve %54 hastada mutasyon saptanabilmiştir [110]. İran'daki hastalarda akraba evliliğinin daha sık olması daha yüksek prevalansı etkilemiştir. Yine aynı çalışmada en sık mutasyonlar TACI, NFKB1, DNMT3B olmuştur.

Hastalık kliniğinde rekürren enfeksiyonlar, otoimmüniteler ve alerjiler, lenfoma başta olmak üzere artmış neoplaziler yer alır. Bu hastalarda fırsatçı viral veya fungal enfeksiyonlar daha nadirdir. T hücre fonksiyonuna göre bu patojenlere yatkınlık değişir.

Otoimmün hastalıklar, CVID hastalarında %25-30 hastada görülür ve ilk prezantasyon nedeni olabilir [111, 112]. Otoimmünitesi olan hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar sıklığı daha az görülür [14]. Bu otoimmünite, immüendisregülasyon kaynaklıdır ve CVID hastalarındaki mekanizması bilinmemektedir. En sık görülen otoimmüniteler arasında immün trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, romatoid artrit sayılabilir. Ayrıca bu hastalarda granülomatoz hastalıklar, interstisyel akciğer hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve malabsorbsiyon sendromları da artmıştır. CVID'da splenomegali de artmıştır, tam olarak mekanizması bilinmemektedir. 224 hastanın bulunduğu bir CVID çalışmasında %26 oranında splenomegali saptanmıştır [113]. Avrupa İmmünyetmezlik Veritabanı Topluluğu (ESID) verilerine göre splenomegali en sık çeşitli organlardaki granülomatoz hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [108].

Büyük bir çalışmada, CVID hastalarında kanser için rölatif risk 1,8 görülmüştür[11]. En sık olarak non-Hodgkin lenfomalar, bunlar arasında da iyi diferransiye B hücreli lenfomalar görülür[114, 115]. Bu hastalarda ayrıca poliklonal lenfoid proliferasyon artmış olup bu da artmış lenfoma riski ile ilişkilidir [116]. CVID hastalarında ayriyeten gastrik kanserlerin de artmış olduğu rapor edilmiştir [113, 117, 118].

4 yaşın üzerindeki hastalar için CVID tanısı şu 4 özelliğin birlikteliği ile konur:

- Düşük serum immunoglobulin G
- Düşük IgA veya IgM
- Antijene karşı yetersiz yanıt (örneğin: aşılama)
- Diğer hipogamaglobulinemi sebeplerinin dışlanması (immün disregülasyon bulguları olan hastalarda genetik testler düşünülmeli)

CVID tedavisinin temel taşı İVİG kullanımınıdır. CVID hastalık seyrinde önemli iyileşmelere yol açmıştır. İVİG ile rekürren enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı ve hospitalizasyonlar azalır. Otoimmün olaylar için de koruyucu etki gösterebilir, granulomatoz ve neoplastik hastalıklar için ise etkisi bilinmemektedir. Tedavinin diğer yönlerini ise antimikrobiyal profilaksiler, otoimmün hastalıkların tedavisi, neoplastik süreçler için erken taramalar oluşturur.

Hiperimmunoglobulin M sendromları, B hücrelerde izotip değişikliğinde defekt sonucu immunoglobulin M seviyelerinin normal veya yüksek kalırken immunoglobulin G, A ve E’de düşüklükler oluşan doğumsal immünite hatasıdır. Çoğunlukla genetikdir ancak konjenital rubella veya T hücreli lösemi, lenfomalarda da ortaya çıkabilir. Nadirdir, en sık görülen formu olan CD40 ligand eksikliğinin tahmini prevalansı milyonda 2 vakadır [119]. CD40 ligand eksikliğinde solid tümör sıklığı artmıştır [120-122]. Klinik ve yönetimi benzer olup spesifik tedavisi bulunmamaktadır. Allojeneik kök hücre nakli küratif olabilir.

İzole, alt grup veya hafif zincir bozukluklarında ise en sık IgA eksikliği, IgG2 eksikliği görülür. IgM eksikliği ve kappa zincir eksiklikleri daha nadirdir. Selektif IgA eksikliği, en sık görülen doğumsal immünite hatasıdır [123]. Prevalansı %1 ile %0,1 arasındadır[124-127]. Çoğu hasta asemptomatik olmakla birlikte rekürren sinüzit,

gastroenterit, otoimmün ve alerjik reaksiyonlar görülebilir. Diğer doğumsal immünite hatalarının aksine bu hastalarda neoplastik süreçler için artmış risk gösterilmemiştir [128]. Selektif IgA eksikliğinde sık diyarelerin etyolojisi olarak *Giardia Lamblia* enfeksiyonlarında ve çölyak hastalığında artış sayılabilir. IgA eksikliği diğer ataksi-telanjiektazi veya diGeorge hastalığı gibi bazı sendromik immün yetmezliklere, IgG2 alt grup eksikliğine eşlik edebilir, bazı vakalar yaygın değişken immün yetmezliğe (CVID) ilerleyebilir[129].

2.2.4. İmmüdisregülasyon Bozuklukları

İmmün disregülasyon hastalıkları, immün yanıtları düzenleyen genlerde mutasyonlar sonucu oluşan doğumsal immünite hatalarıdır. Aslında immün disregülasyon, kronik granulomatoz hastalık, Wiscott-Aldridge hastalığı veya bazı humoral yetmezlikler gibi pek çok primer immün yetmezlik durumunda görülebilir ki böylece lenfoproliferasyon, otoimmünite gibi durumlar oluşur. Bu grupta sınıflanan hastalıklar, immün yanıtın kontrolünde görev alan genlerin mutasyonu kaynaklı oluşması nedeniyle bu sınıflamaya dahil edilmişlerdir. Yine bu hastalıklarda, hiperinflamatuvar durumlar, otoimmünite daha ön plandadır. Lenfoproliferasyon da bu hastalarda sık görülür. Bu hastalarda da sık enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir. Bunu nedeni eşlik eden humoral veya hücrel immün yetmezlikler olabileceği gibi, bu immün disregülasyonu kontrol etmek için gereken immünsüpresif ajanlar kaynaklı da olabilir [130]. Bu gruptaki hastalar immünsüpresyondan fayda görebildikleri için immünsüpresif veya hedefe yönelik tedavi seçenekleri daha fazladır. Ailevi hemofagositik lenfohistiyositozlar (HLH), otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), IPEX sendromu bu gruptaki hastalıklara örnek olarak verilebilir. Aşağıdaki tabloda bu gruptaki hastalıklar, genetik defektleri ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri özetlenmiştir (Tablo 2.3).

Hastalık grubu	Hastalık	Genetik Defekt	Tedavi
Ailevi Hemofagositik Lenfohistiyositoz	Ailevi HLH (tip 2,3,4,5) Griscelli snd. Tip 2 Chediak Higashi snd. Hermanski-Pudlak snd. Tip 2 SLC7AC eksikliği	PRF1, UNC13D, STX11 RAB27A LYST AP3B1 SLC7A7	Anakinra, Ruksolitinib
EBV yatınlık ilişkili	CARMIL2 eksikliği CTPS1 eksikliği CD70 eksikliği X bağılı lenfoproliferatif hastalık* CD27 eksikliği*	RLTPR CTPS1 CD70 SH2DIA CD27	Rituksimab
Otoimmünite ile giden sendromlar	Otoimmün lenfoproliferatif sendrom APECED hastalığı IPEX sendromu LRBA eksikliği CTLA4 eksikliği STAT3 fonksiyon kazanımı BACH 2 eksikliği	TNFRSF6, TNFSF6, CASP10 AIRE FOXP3 LRBA CTLA4 STAT3 BACH2	Sirolimus Rituksimab Mikofenolat Abatacept Belatacept Tocilizumab
Kolit ile giden İmmün disregülasyonlar	İnterlökin 10 reseptör eksikliği İnterlökin 10 eksikliği TGFB1 eksikliği NFAT5 hapoyetmezliği	IL10RA, IL10RB IL10 TGFB1 NFAT5	Anakinra

Tablo 2.3. İmmün disregülasyon hastalıkları

2.2.5. Fagosit Fonksiyon ve Nicelik Bozuklukları

Fagosit fonksiyonundaki farklı seviyelerdeki bozukluklar, tekrarlayan dermatolojik enfeksiyonlardan ölümcül sistemik enfeksiyonlara uzanan geniş bir spektrumda hastalık kliniği oluşturur. Ciddi disfonksiyonlar ilk yaşlarda klinik verdiğinden çocuklukta tanı konarken hafif bozuklukların tanısı erişkin çağılara kadar gecikebilir. Chediak-Higashi hastalığı, WHIM sendromu gibi bazı hastalıklarda diğer immünite hatalarına fagosit disfonksiyonu da eşlik edebilir. Bu sınıflamaya ise fagosit kusurunun birincil immünite hatası olan genetik defektler alınmıştır.

Bu hastaların kliniğinde karakteristik olarak rekürren bakteriyel ve ciddi fungal enfeksiyonlar mevcuttur. Viral patojenlere karşı yanıt sıklıkla korunmuştur. Tüberküloz dışı mikobakterilere karşı yanıt da bozulmuş olabilir. Solunum sisteminin yanı sıra deri ve lenf nodları bu hastalarda sık tutulur. Abseler önemli ipuçlarıdır. Yara iyileşmesinde bozulmalar, dermatit eşlik edebilir. Bakteriyel enfeksiyonlarda *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aureginosa*, *Salmonella* ve *Nocardia* türleri, fungal enfeksiyonlarda *Aspergillus* ve *Candida* türleri önemli etkenlerdir [131, 132]. Bunlar dışındaki bulgular genetik defekte göre değişir. Örneğin kronik granülomatöz hastalıkta granülom formasyonları mevcutken Cohen sendromunda mikrosefali, HAX-1 mutasyonu ilişkili konjenital nötropenide nöbetler görülebilir. Fagosit bozuklukları 4 sınıfta incelenir (Tablo 2.4).

Grup	Hastalık	Genetik Defekt
Konjenital Nötropeniler	Elastaz eksikliği HAX1 eksikliği (Kostmann hastalığı) G-CSF res. Eksikliği Schwachman-Diamond sendromu Glikojen Depo tip 1b hastalığı	ELANE HAX1 GCSFR SBDS, DNAJC1, EFL1 SLC37A4
Motilite Bozuklukları	Lökosit Adezyon Defekti tip 1, 2 ve 3 Kistik Fibroz Papillon-Lefevre hastalığı Lokalize juvenil periodontit	ITBG2, SLC35C1, FERMT3 CTFR CTSC FPR1
Oksidatif Patlama Kusurları	Kronik Granülomatöz Hastalık G6PD eksikliği tip 1	CYBB, CYBA, CYBC1 G6PD
Diğer non-lenfoid defektler	GATA2 eksikliği Pulmoner alveolar proteinoz	GATA2 CSF2RA, CSF2RB

Tablo 2.4. Fagosit bozuklukları

2.2.6. Doğal Bağışıklıktaki Defektler

Doğal bağışıklık; vücuttaki doğal bariyerler (deri ve mukozalar gibi), nötrofil, makrofaj, dentritik hücreler gibi fagositik hücreler ile adaptif immünite ile köprü görevi gören Natural Killer hücreler gibi ara hücreler ve sitokinlerden oluşur. Patern

tanıyıcı reseptörler (örn. Toll benzeri reseptörler) veya kompleman proteinleri bu savunma mekanizmasında tanıyıcı olarak görev alırlar. Bu savunma mekanizması, başta kapsüllü bakteriler olmak üzere fungal ve viral pek çok mikroorganizmaya karşı birincil yanıtı oluşturur. Bu entegre sistemde oluşan herhangi bir defekt, bu mikroorganizmalarla enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir ve bazen bu sadece spesifik bazı ajanlara karşı olabilir. İleri nesil sekanslama gibi yöntemlerle bu gibi defektleri tanımak ve erken önlem almak hastaların sağkalımlarına katkıda bulunabilir [133].

Doğal bağışıklık defektleri, hangi mikroorganizma ile enfeksiyona yatkınlık oluşması durumuna göre 7 sınıfa ayrılır (Tablo 2.5)

Grup	Hastalık	Genetik Defekt
HPV enfeksiyonu yatkınlığı	Epidermodisplazia Verrüsiformis WHIM	TMC6, TMC8, CIB1
HSV ensefaliti yatkınlığı	HSV ensefaliti yatkınlığı Mollaret Menenjitisi	UNC93B1, SNORA31, TLR3 ATG4A
Ağır viral enfeksiyonlara yatkınlık	STAT1 ve STAT 2 eksikliği IFNAR1 ve IFNAR 2 eksikliği CD 16 eksikliği CD28 eksikliği	STAT1, STAT2 IFNAR1, IFNAR2 FCGR3A CD28
İnvaziv bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık	IRAK4 eksikliği IRAK1 eksikliği MyD88 eksikliği İzole konjenital aspleni	IRAK4 IRAK1 MYD88 RPSA, HMOX
Mikobakteriyel hastalığa Mendelyen yatkınlık	IFNGR1 ve IFNGR2 eksikliği IFNG eksikliği IL-12 ve IL23 reseptör b1 ve b2 eks. IL-12 p40 eksikliği IL-23 reseptör eksikliği	IFNGR1, IFNGR2 IFNG IL12RB1, IL12RB2 IL12B IL23R
Kronik mukokutanöz kandidiyaz ve paraziter enfeksiyonlara yatkınlık	STAT1 fonksiyon kazanımı IL-17RA ve IL17RC eksiklikleri CARD9 eksikliği Tripanosomyaz	STAT1 IL17RA, IL17RC CARD9 APOL1
Diğerleri	Hidradenitis Suppurativa Akut nekrotizan ensefalopati	PSENEN, NCSTN, PSEN RANBP2

Tablo 2.5. Doğal bağışıklıktaki defektler

2.2.7. Otoinflamatuvar Bozukluklar

Otoinflamatuvar bozukluklar, doğal bağışıklığın uygunsuz aktivasyonu ile sentezlenen proinflamatuvar sitokinlerin yol açtığı doku hasarı ile gelişen hastalık grubudur. Hastalarda infeksiyon veya neoplaziler gibi sebeplerle açıklanamayan, rekürren veya persistan inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyon ateş, döküntüler, seröz, kıkırdak, uvea ve diğer dokuların inflamasyonu ile kendini gösterir. Bu inflamasyon kaynaklı amiloidoz ikincil bir sorun olarak ortaya çıkar. Bu gruptaki hastalıkların prototipi ailevi Akdeniz ateşidir (FMF). FMF’te de olduğu gibi klinik sıklıkla infeksiyonlarla karışır. Bu nedenle tanıda klinisyenin farkındalığı önemlidir [134].

İmmün disregülasyon hastalıkları grubuna benzese de bu gruptaki hastalıklar, uygunsuz yanıt oluşturanın doğal bağışıklık olmasıyla adaptif bağışıklığın uygunsuz immün yanıt oluşturduğu immün disregülasyon durumlarından ayrılırlar. Otoantikorlar da bunu sonucu olarak negatiftir. Ayrıca immün disregülasyon grubuna göre infeksiyonlar daha da geri plandadır. Primer immün yetmezlikler isminin “Doğumsal İmmünite Hataları” olarak değiştirilmesi, bu grubu kapsamı adına önemlidir. Bu grup hastalıklarda immüntenin yetersiz değil, olması gerekenden fazla çalışmaktadır.

40 yaşın altında başlayan, infektif kanıtı bulunmayan ve dokümente inflamatuvar beliteç yüksekliği bulunan rekürren ateş hastalarında otoinflamatuvar hastalıklardan şüphelenmek gerekir [106]. Aile öyküsü önemlidir.

Otoinflamatuvar hastalıklar 3 ana grupta sınıflanabilir: Tip 1 interferonopatiler, inflamazom defektleri kaynaklı inflamatuvar durumlar, inflamazom ilişkisiz inflamatuvar durumlar [135].

İlk tanımlanan tip 1 interferonopati, Aicardi-Goutieres sendromudur[136]. Bu hastalıkta vücudun DNA ve RNA degradasyonunda problem mevcuttur ve biriken nükleik asitler interferon sentezini uyarır. Santral sinir sistemi inflamasyonu sıktır. 10 civarında genetik neden tanımlanmıştır. Tedavisi yoktur ve prognoz kötüdür. Diğer önemli bir interferonopati ise adozin deaminaz 2 eksikliğidir. Kronik veya rekürren

sistemik inflamasyona eşlik eden vaskülit, santral sinir sistemi tutulumu ve hafif derece immün yetmezlik ile karakterizedir.

İnflamazomlar, tetiklendiklerinde interlökin-1 beta ve interlökin 18 gibi yüksek derecede proinflamatuvar olan sitokinler de dahil olmak üzere inflamasyonu aktive eden sitoplazmik komplekslerdir. Bu inflamazomları oluşturan veya regüle eden genlerdeki bir defekt sonucu başta FMF olmak üzere rekürren ateş ve sistemik inflamasyon hastalıkları gelişir [137, 138]. En önemli inflamazomlardan biri pyrin inflamazomudur. Pyrin, MEFV geninin ekspresyonu ile oluşur ve fonksiyon kazanımı mutasyonunda FMF hastalığı gelişir. Mevalonat kinaz eksikliği, diğer ismiyle hiperimmunoglobulin D sendromu, pyrin inflamazomu ile ilgili bir başka hastalıktır. Bu hastalıkta azalan mevalonat kinaz aktivitesi, pyrin inflamazomunun fosforilasyonunu bozar ve pyrin aktivitesi devam eder. FMF gibi periyodik ateş kliniğine neden olur, servikal lenfadenopatiler, artrit, karın ağrısı ve diyare eşlik edebilir. Karakteristik olarak immunglobulin D seviyeleri yüksektir. PAPA sendromu da bir başka pyrin inflamazomu ilişkili otoinflamatuvar hastalık olarak kabul edilir ancak buradaki genetik defekt ile pyrin inflamazomu ilişkisi tam olarak net değildir. Pyrin inflamazomu gibi cryopyrin inflamazonunun defektleri de sistemik inflamasyona yol açar. Bu hastalıklara Muckle-Wells sendromu ve Majeed sendromu örnek olarak verilebilir. İnflamazomopatilerin tedavisinde kolşisin ve aracı interlökin blokajı sağlayan anakinra gibi ajanlar verilir.

Mezkur iki gruba girmeyen otoinflamatuvar hastalıklar ise infalamazom ilişkili olmayan sistemik inflamasyon olarak isimlendirilir. Bu grupta spesifik pek çok hastalık mevcuttur. PSTPIP1, TNFRSP1A gibi bazı defektlerde eklem ve kemik inflamasyonları ön planda iken NOD2, CARD14, ADAM17 gibi defektlerde ise derinin inflamatuvar durumları ön plandaki kliniği oluşturur [135].

2.2.8. Kompleman Eksiklikleri

Kompleman sistemi hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta rol oynayan önemli bir immün mekanizmadır. İnflamasyon, immün kompleks klerensi, opsonizasyon, lizis, humoral immün yanıtın indüklenmesi, apoptotik hücrelerin temizlenmesi gibi önemli fonksiyonlarda majör rol oynar [139, 140]. Kompleman sistemi, 3 ana yolak ile aktive

olur: Klasik yolak, alternatif yolak ve lektin yolağı. Bu yolaklar içinde yer alan ve harici olarak düzenleyen çeşitli proteinler mevcuttur. Bu proteinlerin eksikliği ile değişken klinikte hastalıklar zuhur eder. Klasik yolak aktivasyonunu değerlendirmek için %50 hemolitik kompleman aktivite testi (CH50), alternatif yolak için ise %50 alternatif yolak hemolitik aktivite testi (AH50) kullanılır.

Klasik yolak elemanlarının (C1q, C1s, C1r, C2, C4) eksikliği, bakteriyel enfeksiyonlara ve otoimmün hastalıklara, en sık da sistemik lupus eritematozusa (SLE) neden olur [141, 142]. En sık C1 eksikliği tipi olan C1q eksikliği hastalarının %90'ı SLE geliştirir. Yine C4 eksikliklerinde SLE, skleroderma, IgA vaskülit gelişebilir [143]. C2, C3 eksikliklerinde de kapsüllü bakteriler ile gelişen rekürren piyojenik enfeksiyonlar ve SLE gibi otoimmün süreçler izlenir. Terminal elemanlar olan C5-C9 arası proteinlerin eksikliğinde ağır *Neisseria* enfeksiyonları, özellikle de meningokok türleri ile enfeksiyonlar görülür. Alternatif yolak ve lektin yolağın eksiklikleri daha nadir olup klasik yolak eksikliklerine benzer klinik olduğu gibi obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıkları, dismorfik görünümler eşlik edebilir.

Regülatuar proteinlerin eksikliğinde ise kompleman sistem durdurulamaz ve aşırı aktive olur. Bu hasta grubunda da kompleman elemanları azalabilir ancak bunun nedeni tüketimdir. Bu regülatörlerin kısmi eksiklikleri (haployetmezlik), genellikle olayın başlaması için bir tetikleyiciye ihtiyaç duyar. Örnek olarak C1 inhibitör eksikliği, herediter anjiyoödeme neden olurken faktör H eksikliği atipik hemolitik üremik sendroma neden olur [144]. Yine kompleman aracılı trombotik mikroanjyopatiler de bu regülatuar proteinlerin eksikliğinde gelişir [145].

2.2.9. Kemik İliği Yetmezlikleri

IUIS 2022 sınıflamasında, kemik iliği yetmezlikleri 9. grubu oluşturur ve dört sınıfta incelenir: Fankoni anemisi, diskeratozis konjenita, kemik iliği yetmezlik sendromları ve diğerleri.

Fankoni anemisi, iskelet bulguları ve eşlik eden diğer konjenital anomalileri nedeniyle tanıyı genellikle erken yaşta alır. Kemik iliği yetmezliği gelişme zamanı değişkendir ancak 40 yaşına kadar %90 hastada gelişmiş olur [146]. Bu hastalarda MDS ve AML riski artmıştır [147]. Yine bu hastalarda Burkitt lenfoma ve ALL ve

diğer solid tümör riski de artmış olmasına rağmen rölatif risk miyeloid neoplazilere göre düşüktür [147]. Tek küratif tedavi allojeneik kök hücre naklidir.

Diskeratozis konjenita; telomerlerin devamlılığını sağlamasına engel olan mutasyonların neden olduğu kemik iliği yetmezliği, kanser yatkınlığı ve diğer somatik sorunlar ile karakterize kalıtsal hastalıklar grubu olan telomeropatilerin prototipidir [148, 149]. Klasik triadı anormal deri pigmentasyonu, tırnak distrofisi ve oral lökoplakiden oluşur. Baş boyun kanserleri başta olmak üzere pek çok kansere yatkınlık mevcuttur, miyeloid olanlar daha fazla olmak üzere Hematolojik neoplaziler de bunlar arasındadır [150, 151].

Kemik iliği yetmezlik sendromlarında ise sinyal iletim partikül-72 (SRP72) eksikliği ve BMFS5 eksikliği yer alır. SRP72 eksikliğinde konjenital sağrlık bulunur.

Diğerleri grubunda MIRAGE sendromu, ataksi pansitopeni sendromu, Coats plus sendromu, osteopetrozis ve MECOM eksikliği yer alır. Bu grupta da MDS başta olmak üzere miyeloid neoplaziler sıklığı artmıştır.

2.2.10. Primer İmmün Yetmezliklerin Fenokopyaları

Fenokopi, bir genetik hastalık fenotipinin, çevresel etmenler kaynaklı başka bir hastalık nedeniyle oluşması durumudur. Bu durum somatik mutasyonlar veya otoantikörler neticesinde oluşabilir. Genellikle genetik fenotiplerine kıyasla daha geç klinik oluştururlar. Ancak aynı fenotipte olduklarından ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gerekir.

Somatik mutasyon kaynaklı fenopyalar örnek olarak şunlar sayılabilir: TNFRSF6 somatik mutasyonu ilişkili ALPS, VEXAS sendromu (UBA1 somatik mutasyonu), STAT5b somatik mutasyonu ilişkili hipereozinofili...

Otoantikör ilişkili fenokopyalara örnek olarak şunlar sayılabilir: İnterlökin 17 veya interlökin 22'ye karşı gelişmiş antikör kaynaklı kronik mukokutanöz kandidiyaz, granülosit makrofaj koloni stimulan faktöre (GM-CSF) karşı gelişmiş antikörler kaynaklı pulmoner alveolar proteinoz, faktör H'ye karşı gelişen antikörler kaynaklı atipik hemolitik üremik sendrom, hipogamaglobulinemiye eşlik eden timoma (Goods sendromu) ...

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.01.2013 ile 31.12.2023 arasında Çocuk İmmünoloji ve Hematoloji tarafından en az birer kere muayene edilmiş olan 18 yaşından büyük hastalar, hastanenin elektronik kayıt sisteminden alınmış ve toplamda 510 hasta geriye doğru taranmıştır. Bu hastalar arasından Hematoloji veya İmmünoloji tarafından hastalık düşünülmeyen ve bu bölümlerin spesifik ilgi alanlarına girmeyen nedenler ile muayene edilen hastalar (Hematoloji için demir ve vitamin B12 eksikliği anemileri, İmmünoloji için sekonder hipogamaglobulinemi), ayrıca kök hücre nakli donörü araştırılması için değerlendirilen hastalar dışlanarak hasta örnekleme oluşturulmuş ve toplamda 112 hasta içeren bir kohort oluşturulmuştur. Bu hastaların geriye dönük anamnezleri, epikrizleri, laboratuvar ve patoloji sonuçları, görüntülemeleri çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

3.2. Çalışma Protokolü

3.2.1. Çalışmanın Türü

Bu çalışma, retrospektif olarak oluşturulmuş bir kohort üzerinde yapılan tanımlayıcı bir araştırmadır.

3.2.2. Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, 01.09.2024 ile 01.02.2025 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2.3. Çalışma Yöntemi

510 hasta içeren araştırma evreni mevcuttu. Dışlama kriterleri sonrası 112 hasta içeren bir örneklem oluşturuldu. Bu 112 hastanın bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, tanı ve tanı süreçleri, takipleri boyunca gelişen komplikasyonlar, hastalara verilen tedaviler ayrı ayrı kaydedilerek tanımlayıcı veriler oluşturuldu. Hastalar, bilinen İmmünolojik tanısı veya takibi olan ve Hematoloji tarafından İmmünolojiye yönlendirilen hastalar olarak iki

kohorta ayrıldı. Bu iki kohort arasında tanı ve tanı süreçlerinde farklılık olup olmadığı incelendi.

Hematoloji pratiğinde primer immün yetmezlik sıklığının belirlenebilmesi hasta kayıtlarındaki eksiklikler ve hekim deneyimi ile ilişkili faktörler nedeniyle zordur. Bu amaçla, en optimal yöntem olarak deneyimli ve hasta kayıtları yeterli olan tek bir hekimin (YB) kaydettiği hastalar ayrıca değerlendirildi

Hastaların hepatomegali ve splenomegali varlığı, ultrasonografik veya kesitsel radyolojik görüntülemelerle saptanmış olmasına göre değerlendirildi.

Hastaların takip süresince laboratuvar bulguları değerlendirilirken nötropeni sınırı 1500 / mcL, lenfopeni sınırı 1200/mcL, trombositopeni sınırı 150.000/mcL olarak belirlendi. Sitopeni varlığı için hastalarda en az 2 kere aynı seride düşüklük olması ve bu düşüklüklerin sitotoksik ajanlar gibi kemik iliği baskılayan ilaçlarla ilişkisiz olması şartı kabul edildi.

İmmünoglobulin düşüklüğü değerlendirilirken hastanenin laboratuvar referans aralıkları esas alındı.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz testleri için, “Statistical Packages for the Social Sciences v27” (SPSS, IBM Inc. Chicago, IL) yazılımı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılan değişkenler için “ortalama (mean)” ve “standart sapma (standard deviation, SD)” veya normal dağılıma uymayan değişkenler için tercih sebebi olarak “ortanca (median)” ve “minimum-maksimum” ile “çeyrekler açıklığı (Interquartile Range, IQR)”, nominal ve ordinal değişkenler için ise “frekans tabloları” kullanılarak verilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testleri kullanılmıştır. Parametrik olmayan numerik verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım ve olaysız geçen zaman analizleri için Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır.

$p < 0,05$ değeri istatistik olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

3.4. Etik Hususlar

Tüm hastalardan hastaneye yatışları öncesinde kurum politikası gereği, tıbbi kayıtlarının klinik araştırmalarda kullanılabileceği yönünde aydınlatılmış onam alınmaktadır.

Araştırmanın etik açıdan uygunluğu için ise Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulundan onay alındı. Araştırmaya ait etik kurul onayı 2024/12-51 karar sayısı ve SBA 24/599 araştırma numarası ile 23.07.2024 tarihinde verildi. (Bkz. Ek-1).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Tanımlanması ve Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın İç Hastalıkları Hematoloji bölümüne başvuru yaşları incelendiğinde, medyan yaş 29 yıl (IQR: 17) olarak bulunmuştur. İmmünolojiye medyan başvuru yaşı ise 28'dir (IQR: 23). Hastaların 55'i kadın (%49), 57'si ise erkektir (%51). Hastaların medyan takip süresi 7 yıldır. Bilinen immünolojik tanısı olanların medyan takip süresi 9 yıl iken Hematoloji'den yönlendirilenlerde 5 yıl olarak saptanmıştır. Aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur. Hastaların erişkin yaştaki medyan takip süresi ise 5,6 yıldır. Bilinen İmmünolojik tanısı olanlarda medyan takip süresi 5,6 yıl iken Hematoloji'den yönlendirilenlerde ise 5 yıldır. Aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastaların bazıları tanı öncesinde Hematolojik komplikasyon yaşayıp Hematoloji'den yönlendirilerek tanı almış, bazıları ise İmmünolojik hastalık takibi seyrinde Hematolojik komplikasyonlar yaşamışlardır. Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın 49'u (%43,8) Hematolojik komplikasyonlar sonrası İmmünoloji'ye yönlendirilmiş, 63'ü (%56,2) ise İmmünolojik hastalık takibinde Hematolojik komplikasyon geliştirmiştir.

Hastaların eşlik eden komorbiditeleri; solid tümör, otoimmünite ve diğer komorbiditeler olarak üç farklı grupta incelenmiştir.

Bu hastaların cinsiyetleri, yaşları ve ek komorbiditeleri; hastaların bilinen İmmünolojik tanısının olması ile ilk başvurusunun Hematoloji bölümüne olmasına göre gruplandırılmıştır. Hasta özellikleri detaylarıyla Tablo 4.1’de verilmiştir.

Hasta özellikleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, beklenen şekilde bilinen İmmünolojik tanısı olanlar, Hematoloji bölümünden yönlendirilenlere göre anlamlı olarak daha küçük yaşlarda başvurmuşlardır. Bunun nedeni olarak daha ağır kliniği olan hastaların daha erken tanı alması söylenebilir.

	Toplam (%)	Bilinen İmmünolojik Tanısı Olanlar (%)	Hematoloji’den Yönlendirilenler (%)	İstatistik anlamlılık
Cinsiyet (Erkek)	57 (51)	34 (54)	23 (47)	p = 0,46
Medyan başvuru yaşı				
Erişkin Hematoloji	29 (17-66)	24 (17-59)	32 (18-66)	p < 0,001
İmmünoloji	28 (1-68)	17 (1-59)	37 (21-68)	p < 0,001
Medyan Takip Süresi (yıl)	7 (1-25)	9 (1-25)	5 (1-25)	p = 0,004
Erişkin Medyan Takip süresi (yıl)	5,6 (1-22)	6,5 (1-22)	5 (1-19)	p= 0,55
Komorbiditeler (%)				
Solid Tümör	7 (6,3)	3 (4,8)	4 (8,2)	p = 0,70
Otoimmünite	60 (53)	33 (52,4)	27 (55,1)	p = 0,77
Çoklu Otoimmünite	27 (24)	15 (23,8)	12 (24,4)	p = 0,93
Hematolojik otoimmünite	32 (29)	16 (25,3)	16 (32,6)	p = 0,40
Kronik alerjik hastalık	8 (7,1)	2 (3,2)	6 (12,2)	p = 0,14
Kardiyak	6 (5,4)	2 (3,2)	4 (8,1)	p = 0,40
Hipertansiyon	3 (2,7)	2 (3,2)	1 (2)	p ≈ 1,00
Koroner Arter Hastalığı / Kalp Yetmezliği	3 (2,7)	0 (0)	3 (6,1)	p = 0,081
Pulmoner	8 (7,1)	7 (11,1)	1 (2)	p = 0,77
KOAH	1 (0,9)	0 (0)	1 (2)	p = 0,44
Bronşektazi	7 (6,3)	7 (11,1)	0 (0)	p = 0,018
Kronik Karaciğer hastalığı	6 (5,4)	4 (6,3)	2 (4,1)	p = 0,69
Nörolojik	2 (1,8)	2 (3,2)	0 (0)	p = 0,50
Endokrin (otoimmünite dışı)	11 (10)	7 (11,1)	4 (8,2)	p = 0,75
Diyabet	6 (5,4)	3 (4,8)	3 (6,1)	p ≈ 1,00
Osteoporoz	4 (3,6)	3 (4,8)	1 (2)	p = 0,63
Prematür Over Yetmezliği	2 (1,8)	1 (1,6)	1 (2)	p ≈ 1,00
Hipotiroidi	1 (0,9)	1 (1,6)	0 (0)	p ≈ 1,00
Hipoparatiroidi	1 (0,9)	1 (1,6)	0 (0)	p ≈ 1,00

Kronik Böbrek Hastalığı	2 (1,8)	2 (3,2)	0 (0)	p = 0,50
Toplam	112 (100)	63 (100)	49 (100)	

Tablo 4.1. Hasta özellikleri ve komorbiditeleri

İlk grup komorbiditeler olan solid tümörler, kohortta 7 (%6,3) hastada mevcuttu. Bunların 2'si (%1,8) mide adenokarsinom, 1 (%0,9) mide nöroendokrin tümörü, 1 (%0,9) timoma, 1 (%0,9) ince barsak karsinoid tümörü, 1 (%0,9) medüller tiroid kanseri ve 1 (%0,9) Kaposi sarkomu olarak dağılmıştı (Tablo 4.2.)

Solid Tümör Tipi	Toplam	Bilinen İmmünojenik Tanısı olanlar	Hematolojiden Yönlendirilenler
Karsinoid tümör	1 (0,9)	0	1
Medüller tiroid kanseri	1 (0,9)	0	1
Mide Adenokarsinomu	2 (1,8)	2	0
Mide nöroendokrin tümörü	1 (0,9)	0	1
Timoma	1 (0,9)	0	1
Kaposi Sarkomu	1 (0,9)	1	0

Tablo 4.2. Solid tümörü olan hastaların tanı dağılımı

İkinci komorbidite grubu olarak otoimmüniteler belirlendi. Çalışmaya dahil edilen 112 hastadan 60 (%53) hastanın en az bir otoimmünitesi öyküsü vardı. Çoklu otoimmünite görülen 27 (%24) hastadan 20 (%18) tanesinde 2 otoimmünite, 7 (%6) tanesinde 3 otoimmünite ve 1 (%0,9) tanesinde 4 otoimmün hastalık mevcuttu. Bu nedenle toplam otoimmün olay sayısı, otoimmünite mevcut olan hasta sayısından fazlaydı.

En sık otoimmün olaylar Hematolojik otoimmünitelerdi. İTP olan hasta sayısı 26 (%23,2) ve otoimmün hemolitik anemi saptanan hasta sayısı 15 (%13,4) idi. Otoimmün tiroid hastalıkları, sistemik lupus eritematozus ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları da sık saptanan otoimmüniteler arasındaydı. Otoimmün komorbiditeler de

diğerleri gibi bilinen İmmünolojik tanısı olması veya Hematoloji'den yönlendirilmesine göre sınıflandı. Otoimmünite tanılarının dağılımının bu sınıflar arasında sadece sistemik lupus eritematozda anlamlı fark gösterdiği saptandı. Hastaların otoimmünite tanı dağılımları Tablo 4.3.'te verilmiştir.

En sık gözlenen otoimmünite olan İTP hastaların 16'sı erişkin yaşta, 10'u çocukluk çağında tanı almıştı. Tüm İTP hastalarının medyan tanı yaşı 25'ti. Erişkin çağda başvurmuş olan hastaların tanı yaşı ise 32 idi. Erkek kadın oranları ise eşitti.

Otoimmün hemolitik anemi hastalarının ise medyan tanı yaşı 20 idi. Hastaların 10'u (%67) kadın 5'i (%33) ise erkekti.

Tanı	Toplam	Bilinen İmmünolojik Tanısı Olanlar	Hematolojiden yönlendirilenler	İstatistik anlamlılık
İTP	26 (23,2)	12 (19)	14 (28,6)	p = 0,24
OİHA	15 (13,4)	7 (11,1)	8 (16,3)	p = 0,42
Tiroid-paratiroid hastalıkları	13 (11,6)	8 (12,7)	5 (10,2)	p = 0,68
Sistemik Lupus Eritematoz	7 (6,3)	1 (1,6)	6 (12,2)	p = 0,042
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	7 (6,3)	6 (9,5)	1 (2)	p = 0,13
Otoimmün karaciğer hastalıkları	7 (6,3)	5 (7,9)	2 (4,1)	p = 0,46
Otoimmün cilt hastalıkları	6 (5,4)	2 (3,2)	4 (8,2)	p = 0,40
Multipl Skleroz, Optik Nörit	3 (2,7)	1 (1,6)	2 (4,1)	p = 0,58
Çölyak Hastalığı	2 (1,8)	1 (1,6)	1 (2)	p ≈ 1,00
Behçet Hastalığı/ Fmf /PAN /Still	2 (1,8)	3 (4,8)	0 (0)	p = 0,26
GLID	2 (1,8)	1 (1,6)	1 (2)	p ≈ 1,00
Diğer Otoimmüniteler	2 (1,8)	1 (1,6)	2 (4,1)	p = 0,58
Romatooid Artrit	1 (0,9)	1 (1,6)	0 (0)	p ≈ 1,00
Ankilozan Spondilit	1 (0,9)	0 (0)	1 (2)	p = 0,43
Tip 1 Diyabet Mellitus	1 (0,9)	1 (1,6)	0 (0)	p ≈ 1,00

Tablo 4.3. Otoimmünitesi olan hastalarda tanı sıklıkları

Solid tümör ve otoimmüniteler dışındaki komorbiditelerde ise en çok endokrinolojik, pulmoner ve kronik alerjik komorbiditeler mevcuttu. Buna göre 11 (%9,8) hastanın endokrinolojik komorbiditesi varken bunların 6'sı (%5,,4) diyabet, 4'ü (%3,6) osteoporoz, 2'si (%1,8) over yetmezliği, 1 (%0,9) hipotiroidi ve 1 (%0,9)

hiperparatiroidi görüldü. Bazı hastalarda birden fazla endokrinolojik komorbidite mevcuttu, bu nedenle toplam komorbidite sayısı hasta sayısından fazlaydı. 7 (%8,4) hastada bronşektazi ve 1 (%0,9) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) vardı. 8 (%7,2) hastada astım gibi kronik alerjik hastalıklar, 6 (%5,4) hastada kronik karaciğer hastalığı mevcuttu. Bu komorbiditeler arasında anlamlı farklılık görülmezken sadece bronşektazi olan hastalar, bilinen İmmünolojik tanısı olan hastalarda anlamlı olarak daha siktir. Yine hastalık şiddetinin getirdiği sık ve ağır pnömonilerin buna neden olması beklenebilir. Hastaların komorbiditeleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

4.2. Hastaların İmmünolojik Tanıları ve Tanı Süreçleri

4.2.1. Hastaların Tanıları

Çalışmaya dahil edilen hastalar, IUIS 2022 doğumsal immünite hataları sınıflamasına göre 10 farklı grupta sınıflandı. Ayrıca literatürde doğumsal immün hatalar ile ilişkilendirilmiş genetik defekti saptanan fakat henüz bu sınıflandırma içinde yer almayan hastalar “Henüz sınıflanmamış” grubunda, İmmünoloji tarafından değerlendirilip genetik tanı sürecine giren ve henüz tanı almamış hastalar da “Tanı yok” grubu içinde sınıflandırıldı. Buna göre doğumsal immünite hatası tespit edilen Hematoloji hastalarının 42 tanesi (%37,5), yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) tanısının da yer almış olduğu “Antikor eksiklikleri” grubunda, 22 tanesi (%20) “Kombine immün yetmezlikler” grubunda, 21 (%18,8) tanesi “İmmün disregülasyon hastalıkları” grubundaydı. Yine bu tanı grupları, Hematoloji başvurusu esnasında bilinen İmmünolojik tanısı olup olmamasına göre ayrı ayrı incelendi. Gruplar arasında istatistiki fark bulunmadı. Hastaların immün yetmezlik tanı sınıfları Tablo 4.4’te gösterilmiştir.

Tanı sınıfı	Toplam	Bilinen İmmünolojik Tanısı Olanlar	Hematolojiden yönlendirilenler	İstatistik Anlam
Kombine immün yetmezlikler	22 (20)	11 (17,5)	11 (22,4)	p = 0,63
Sendrom ilişkili kombine immün yetmezlikler	9 (8)	6 (9,5)	3 (6,1)	p = 0,72
Antikor eksiklikleri	42 (37,5)	22 (34,9)	20 (40,8)	p = 0,52
İmmün disregülasyon hastalıkları	21 (18,8)	13 (20,6)	8 (16,3)	p = 0,56
Fagosit sayı veya fonksiyon bozuklukları	5 (4,5)	5 (7,9)	0 (0)	p = 0,067
Doğal bağışıklıktaki defektler	1 (0,9)	1 (1,6)	0 (0)	p ≈ 1,00
Otoinflamatuvar bozukluklar	4 (3,6)	3 (4,8)	1 (2,0)	p = 0,63
Primer immünyetmezlik fenokopyaları	1 (0,9)	0 (0)	1 (2,0)	p = 0,43
Henüz sınıflanmamış	4 (3,6)	2 (3,2)	2 (4,1)	p ≈ 1,00
Tanı yok	3 (2,7)	0 (0)	3 (6,1)	p = 0,081

Tablo 4.4. Hastaların IUIS 2022 sınıflamasına göre tanılarının dağılımı

Çalışmaya dahil edilen toplam 112 hastanın 77'sine (%69) spesifik genetik mutasyonlar için polimeraz zincir reaksiyonu testleri, ileri jenerasyon sekanslama, tüm ekzon sekansı gibi genetik analizler yapılmıştır. Bu analizler sonucu 53 (%47) hastada genetik mutasyon saptanabilmiştir. Buna göre hastaların tanı ve tanı grupları netleştirilmiştir. Bu tanımlar incelendiğinde 37 hastada (%33) yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) olduğu görülmüş, bu 37 hastanın 19'una (%51) genetik analiz yapılmış ve 9'unda (%24) genetik defekt saptanabilmiştir. Hematolojik komplikasyonu olan CVID hastalarında en çok saptanabilen mutasyon TACI mutasyonu olmuştur. Hastaların tanı ve genetik analiz dağılımı Tablo 4.5. ve Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

IUIS 2022 Sınıflaması	Sayı	Yüzde	Genetik defekt
Kombine immün yetmezlikler	22	20	
Ağır Kombine İmmün Yetmezlikler (SCID)	2	1,8	ARTEMIS
Genetik defekt saptanamayanlar	15	13,4	
ADA eksikliği	1	0,9	ADA
DOCK8 eksikliği	1	0,9	DOCK8
IKAROS eksikliği	1	0,9	IKZF1
STK4 eksikliği	2	1,8	STK4
Sendrom ilişkili kombine immün yetmezlikler	9	8	
Ataksi-telanjektazi	1	0,9	ATM
DiGeorge sendromu	1	0,9	del22q11.2
DIAPH1 eksikliği	1	0,9	DIAPH1
ICF sendromu	2	1,8	DNMT3B
Kabuki sendromu	2	1,8	KMT2C
STIM-1 defekti	1	0,9	STIM-1
Wiscott-Aldridge Hastalığı	1	0,9	WAS
Antikor eksiklikleri	42	37,5	
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)	37	33	Bkz. Tablo 4.6.
EK7 transkripsiyon faktör eksikliği	1	0,9	TCF3
Hiperimmunglobulin M sendromları	2	1,8	AID
Selektif IgA eksikliği	1	0,9	
Selektif IgM eksikliği	1	0,9	
İmmün disregülasyon hastalıkları	21	18,8	
Genetik defekt saptanamayanlar	3	2,7	
LRBA defekti	7	6,3	LRBA
NFAT5 haployetmezlik	1	0,9	NFAT5
SOC1 eksikliği	1	0,9	SOC1
STAT3 fonksiyon kazanımı (GOF)	1	0,9	STAT3
UNC13D eksikliği	1	0,9	UNC13D
Fagosit sayı veya fonksiyon bozuklukları	5	4,5	
Glikojen depo hastalığı tip 1b	1	0,9	G6PT1
Konjenital nötropeni	1	0,9	
Kostmann hastalığı	1	0,9	HAX1
Kronik granüloematöz hastalık	2	1,8	CYBA
Doğal bağışıklıktaki defektler	1	0,9	
Mikobakteriyel enfeksiyonlara Mendelyen yatkınlık	1	0,9	IL12RB1
Otoinflamatuvar bozukluklar	4	3,6	
ADA2 eksikliği	2	1,8	ADA2
H sendromu	1	0,9	SLC29A3
SPENCD sendromu	1	0,9	APC5
Kompleman eksiklikleri	0	0	
Kemik iliği yetmezlik sendromları	0	0	
Primer immünyetmezlik fenokopyaları	1	0,9	
Good Sendromu	1	0,9	
Sınıflanmamış İmmün defektler	4		GIMAP5, GIMAP6, ITPR3
Tanı almayanlar	3		

Tablo 4.5. Hastaların İmmünolojik tanıları ve eşlik eden genetik defektler

CVID hastalarındaki genetik analiz sonuçları		
Genetik çalışma yapılmamış	18	%47
Patojen varyant saptanmamış	10	%26
TACI	4	%11
NFKB2	2	%5,2
NFKB1	1	%2,6
TNFRSF13C	1	%2,6
BBS4	1	%2,6

Tablo 4.6. Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) hastalarında genetik test sonuçları

4.2.2. Hastaların Tanı Süreçleri

Bu retrospektif çalışmada, hastaların tüm tanı ve tanı süreçleri geriye yönelik kayıtlardan incelenmiştir. Hastaların İmmünolojik tanıları almasına neden olan yakınma ve bulguları, bilinen İmmünolojik tanıları olan hastalar için çoğunlukla elde edilememiştir. Bu nedenle çalışmada sadece Hematoloji'den İmmünoloji'ye yönlendirilen hastaların yönlendirilme nedenleri mevcuttur. Bu hastalarda primer immün yetmezlik şüphesini immün disregülasyon bulgularının birlikteliği oluşturduğundan hastaların yönlendirilme sebepleri hasta sayısından fazladır. Yönlendirilme sebepleri arasında en sık saptananlar hipogamaglobulinemiler, otoimmüniteler ve atipik lenfoproliferasyonlardır.

Hematolojiden İmmünolojiye yönlendirilen hastaların yönlendirilme sebepleri ve bu hastaların İmmünoloji başvuru yaşları Tablo 4.7'de belirtilmiştir

	Hasta sayısı ve yüzdesi (%)	Medyan yaş
Hipogamaglobulinemi	19 (38,8)	37
Otoimmüniteler	19 (38,8)	35
Atipik lenfoproliferasyonlar	17 (34,7)	37
İmmün yetmezlik ilişkili lenfoid neoplaziler	10 (20,4)	35
Sık enfeksiyonlar	8 (16,3)	35
Hemofagositik lenfohistiyositoz	3 (6,1)	35
Sitopeniler	2 (4,1)	25
Toplam	49	37

Tablo 4.7. Hastaların İmmünoloji'ye yönlendirilme sebepleri ve yaşları

4.3. Hastaların Takibi, Uygulanan Tedaviler ve Gelişen Komplikasyonlar

4.3.1. Takip ve Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın verileri incelendi. Hastaların Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan tetkiki çalışılan ilk ve son yıl baz alındığında medyan takip süresi 7 yıl olarak görüldü (IQR: 12).

Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın 55'ünde (%49,1) takip süresi boyunca hepatomegali gelişmişti. 69 hastada (%61,6) ise splenomegali mevcuttu. Hem hepatomegali hem splenomegali olanların sayısı ise 41 (%37) olarak kaydedildi. 10 hastaya ise (%9) splenektomi yapılmıştı.

45 hastada (%40,2) takipten en az iki kere nötropeni görülürken 70 (%62,5) hastada en az iki kere lenfopeni, 64 (%57,1) hastada ise en az iki kere trombositopeni izlenmişti.

46 (%41) hastada her üç immünoglobulin (IgG, IgA, IgM) seviyesinde düşüklük mevcutken 82 (%73) hastada en az bir immünoglobulin düzeyinde düşüklük vardı.

Bu bulgular, hastaların bilinen İmmünolojik tanısı olup olmadığına göre ayrı ayrı incelendiğinde, splenektomi dışında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Splenektomi ise anlamlı olarak Hematoloji'den yönlendirilen hastalarda daha fazlaydı.

Bulgu	Toplam	Bilinen İmmünolojik Tanısı Olanlar	Hematolojiden Yönlendirilenler	İstatistik Anlam
Hepatomegali	55 (49,1)	32 (50,8)	23 (46,9)	p = 0,68
Splenomegali	69 (61,6)	40 (63,5)	29 (59,1)	p = 0,88
Splenektomi	10 (8,9)	2 (3,2)	8 (16,3)	p = 0,02
Nötropeni	45 (40,2)	25 (39,7)	20 (40,8)	p = 0,90
Lenfopeni	70 (62,5)	38 (60,3)	32 (65,3)	p = 0,29
Trombositopeni	64 (57,1)	32 (50,8)	32 (65,3)	p = 0,12
Hipogamaglobulinemi, en az biri (IgG, IgA, IgM)	82 (73,2)	45 (71,4)	37 (75,5)	p = 0,63

Tablo 4.8. Hastaların Hematolojik bazı bulgularının dağılımları

4.3.2. Hastaların İmmünolojik Tedavileri

Primer immün yetmezlik tanısı alan hastalara uygulanan tedaviler kabaca 3 başlık altında toplanabilir: İVİG tedavisi, antimikrobiyal profilaksi, immünmodulator tedaviler. Küratif tedavi seçeneği olan allojeneik kök hücre transplantasyonu ise ayrı bir başlıkta ele alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen 112 hastadan 97'sinin (%87) İVİG tedavisi aldığı, 46 (%41) hastaya en az bir antimikrobiyal profilaksi başlandığı, 27 (%24) hastaya ise immünmodulator tedavi verildiği saptandı.

Elde edilen verilere göre, Hematolojik komplikasyonları olan immün yetmezlik hastalarında en çok kullanılan profilaksi, trimetoprim-sulfametoksazol ve asiklovir profilaksisi oldu. Hastalara verilen antimikrobiyal profilaksi dağılımı Tablo 4.9'daki gibidir.

Antimikrobiyal Ajan	Sayı	Sıklık
Trimetoprim-Sulfametoksazol	35	%31
Asiklovir	17	%15
Triazol grubu antifungaller	13	%12
Penisilin grubu	7	%6
Azitromisin	6	%5
Florokinolon grubu	2	%2

Tablo 4.9. Antimikrobiyal profilaksi alan hastalarda sıklık

Toplamda 27 hastaya immünmodulator tedavi verildiği gözlemlendi. En çok verilen immünmodulator ajan mikofenolat mofetildi. Hastalara verilen immünmodulator tedavilerin dağılımı Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

İmmünmodulator Ajan	Sayı	Sıklık
Mikofenolat Mofetil	11	%9,8
Kalsinörin inhibitörleri	5	%4,4
mTOR inhibitörleri	5	%4,4
Abatacept	5	%4,4
Diğerleri	8	%7,1

Tablo 4.10. İmmünmodulator alan hastalarda sıklık

4.3.3. Takipteki Hematolojik Komplikasyonlar

Hastaların Hematolojik komplikasyonları başlıca İTP, OİHA ve Hematolojik neoplazilerdi. 26 hastada İTP, 15 hastada OİHA ve bu hastaların 9’unda OİHA ile İTP birlikteliği (Evans sendromu) mevcuttu. Atipik lenfoproliferasyonlar hariç edildiğinde, 33 (%29,4) hastada lenfoid neoplazi geliştiği görüldü. 3 (%2,6) hastada ise miyeloid neoplaziler vardı. 5 hastada ise iki farklı lenfoma tanısı mevcuttu.

Hastaların Hematolojik komplikasyonları ve Hematoloji bölümünce değerlendirilme nedenleri Tablo 4.11.’de belirtilmiştir.

Değerlendirilme Nedeni	Toplam (%)	Bilinen İmmünolojik Tanısı Olanlar (%)	Hematolojiden Yönlendirilenler (%)	İstatistik Anlam
Lenfoid neoplaziler	33 (29,5)	14 (22,2)	19 (38,8)	p = 0,057
İmmün Trombositopenik Purpura	26 (23,2)	12 (19)	14 (28,6)	p = 0,24
Non-immün sitopeniler	22 (19,6)	13 (20,6)	9 (18,4)	p = 0,76
Atipik lenfoproliferasyonlar	20 (17,9)	8 (12,7)	12 (24,5)	p = 0,24
Otoimmün Hemolitik Anemi	15 (13,4)	7 (11,1)	8 (16,3)	p = 0,42
KİT için değerlendirilme	8 (7,1)	8 (12,7)	0 (0)	p < 0,001
Hemofagositik lenfohistiyositoz	5 (4,5)	2 (3,2)	3 (6,1)	p = 0,65
Miyeloid Neoplaziler	4 (3,5)	2 (3,2)	2 (4,1)	p ≈ 1,00
Diğer nedenler	5 (%4,5)	2 (3,2)	3 (6,1)	p = 0,65

Tablo 4.11. Hastaların Hematoloji bölümünce değerlendirilme nedenleri

4.3.3.1. Lenfoid neoplaziler

Çalışmaya dahil edilen 112 hasta içerisinde, 33 hastada lenfoid neoplaziler olduğu görüldü. DSÖ 2022 sınıflamasına göre tanılar kaydedildi. Bu hastaların medyan Hematolojik ve İmmünolojik tanı yaşı 32 olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların 19’u (%57,6) erkek, 14’ü (%42,4)’ü ise kadındı.

Hematolojik komplikasyonu olan 33 lenfoid neoplazi hastasında en sık görülen lenfoid neoplazi tipi Hodgkin lenfomaydı. 8 hastada Hodgkin lenfoma öyküsü vardı ve bu hastaların 6’sı erişkin yaşta, 2’si ise çocukluk çağında Hodgkin lenfoma tanısı

almışlardı. Hodgkin lenfomalardan sonra en sık görülen lenfoid neoplazi tipleri immün yetmezlik ilişkili lenfoma (6 hasta, %18,1) ve diffüz büyük B hücreli lenfomaydı (4 hasta, %12,1).

Çalışmaya alınan 33 lenfoma hastasının 15'inde tanının EBV ile ilişkisi yokken 16'sında histopatolojik olarak EBV ilişkisi, 2 hastada ise kronik EBV DNA pozitifliği mevcuttu.

Lenfoid neoplazi gelişen hastaların tanı dağılımları EBV ilişkileriyle birlikte Tablo 4.12.'de verilmiştir.

Lenfoma tipi	Sayısı	EBV ilişkisi olan hasta sayısı
Hodgkin Lenfoma	8* (24,2)	7
İmmün yetmezlik ilişkili polimorfik lenfoma	6 (18,1)	3
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	4 (12,1)	3
Yüksek dereceli büyük B hücreli lenfoma	4 (12,1)	2
Periferik T hücreli lenfoma	3 (9,1)	0
Burkitt Lenfoma	2 (6,1)	1
Foliküler Lenfoma	2^ (6,1)	1
Marjinal Zon Lenfoma	2 (6,1)	1
Düşük Grade B Lenfoma	2 (6,1)	1
T hücre ve histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma	1 (3,1)	1
Castleman Hastalığı	1 (3,1)	0
Large Granüler Lösemi/Lenfoma	1 (3,1)	0
Maltoma	1 (3,1)	0
SSS lenfoması	1 (3,1)	0
Lenfomatoid Granulomatoz	1 (3,1)	1

*2 hasta çocukken Hodgkin lenfoma tanısı almış.

^1 hasta çocukken foliküler lenfoma tanısı almış.

Tablo 4.12. Lenfoid neoplazi gelişen hastalarda tanı dağılımları

Lenfoma gelişmiş hastaların 2022 IUIS sınıflamasına göre hangi immün yetmezlik sınıfında yer aldığı incelendiğinde, en sık antikor eksiklikleri, kombine

immün yetmezlikler ve immün disregülasyon hastalıkları olduğu görülmüştür. Bu hastaların dağılımları hastaların çoğunluğunun bulunduğu ilk 3 grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,34, Ki-Kare testi). Detayları Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tanı Grubu	Sıklık	Lenfoid Neoplazi Medyan Yaşları
Kombine immün yetmezlikler (n=22)	10 (45,5)	26
Antikor eksiklikleri (n=42)	11 (26,2)	33
İmmün disregülasyon hastalıkları (n=21)	9 (42,9)	29
Primer immünyetmezlik fenokopyaları (n=1)	1 (100)	50
Henüz sınıflanmamış (n=4)	1 (25)	36
Henüz tanı yok (n=3)	1 (33,3)	38
Toplam	33	32

Tablo 4.13. Lenfoma gelişmiş hastalarda immün yetmezlik sınıflarına göre dağılım

Lenfoma gelişmiş olan 33 immün yetmezlik hastasının 11'inde genetik analiz yapılmamış, 4 hastada genetik tetkik sonuçlarının henüz çıkmamış, 3 hastada patojen varyant saptanmamış olduğu görüldü. 15 hastada ise genetik defekt saptanabilmişti. Bu genetik defektler arasında en çok saptanabilen defekt LRBA defekti olmuştur. Lenfoma mevcut olan hastalarda genetik defektin saptanabilme olasılığı (%83), lenfoma olmayanlara göre (%60) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların genetik analiz sonuçları Tablo 4.14.'te verilmiştir.

Genetik Analiz	Sayı
Genetik test yapılmamış	11 (33,3)
Sonucu çıkmamış	4 (12,1)
Patojen varyant bulunamamış	3 (9,1)
LRBA	3 (9,1)
STK4	2 (6,1)
CD27	2 (6,1)
CTLA4	1 (3,1)
CTPS1	1 (3,1)
DOCK8	1 (3,1)
GIMAP6	1 (3,1)
BBS4	1 (3,1)
CASP10	1 (3,1)
TACI	1 (3,1)
UNC13D	1 (3,1)
Toplam	11 (100)

Tablo 4.14. Lenfoma gelişen hastalarda bulunan genetik defektler

4.3.3.2. Atipik lenfoid proliferasyonlar

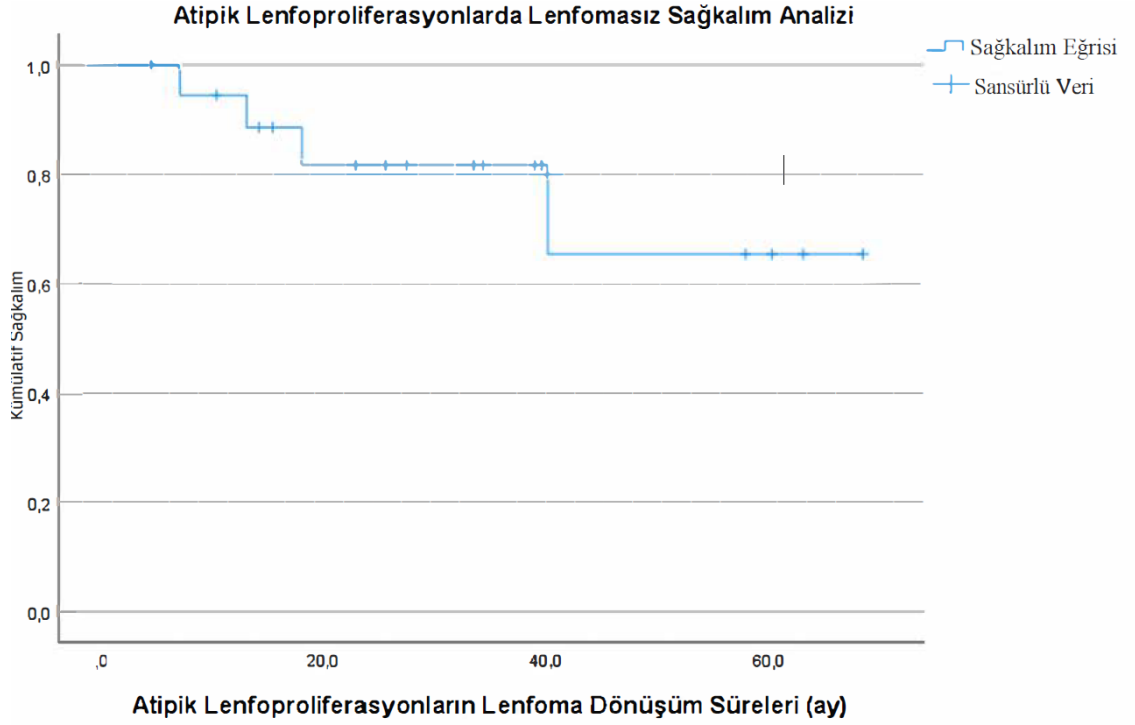
Çalışmaya dahil edilen 112 hasta içerisinde toplamda 20 (%21,4) hastada atipik lenfoid hücre proliferasyonu mevcuttu. Bu 20 hastanın 6'sı (%30) EBV ilişkili, 14'ü (%70) ise EBV ilişkisizdi. Atipik lenfoproliferasyon gelişen 20 hastanın 5'ünde (%25) atipik lenfoproliferasyon, lenfomaya ilerlemişti. Lenfomaya ilerleyen hastaların tanıları ve lenfomaya dönüşüm süreleri Tablo 4.15'te' verilmiştir.

Hematolojik Tanı	İmmünolojik Tanı
Matür T hücreli lenfoma	CD27 eksikliği
Burkitt lenfoma	Henüz tanısı yok*
İmmün yetmezlik ilişkili polimorfik lenfoma	LRBA defekti
İmmün yetmezlik ilişkili polimorfik lenfoma	GIMAP6 defekti
Marjinal zon lenfoma	LRBA defekti

*İmmün yetmezlik tanısı konya da alt grubu henüz belirlenmemiştir

Tablo 4.15. Atipik lenfoproliferasyondan lenfomaya ilerleyen hastaların tanıları

Hastaların atipik lenfoproliferasyon geliştikten sonraki lenfomasız sağkalımı ortalama 53,3 ay olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı, 42,2-64,5). Sağkalım analizi Grafik 4.1’de gösterilmiştir.



Grafik 4.1. Atipik lenfoproliferasyonları olan hastalarda lenfomasız sağkalım analizi

4.3.3.3 Hemofagositik Lenfohistiyositozlar

Hematolojik komplikasyonları olan 112 primer immün yetmezlik hastasının 5’inde (%4,5) hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) gelişmişti. Bu hastaların ikisinde lenfoma tanısı, bir hastada atipik lenfoproliferasyon vardı. En genç olan iki hastada Hematolojik neoplazi veya HLH dışı atipik lenfoproliferasyon tanısı yoktu. Hastaların HLH tanısı aldıklarındaki yaşları 59, 48, 44, 25 ve 22 idi. HLH gelişen hastaların detayları Tablo 4.16.’da verilmiştir.

	Hematolojik Tanı	İmmunolojik Tanı	HLH indüklenme nedeni
H1, K, 49	Matür T hücreli lenfoma	CD 27 eksikliği	T hücreli lenfoma
H2, E, 42	Hodgkin lenfoma	CVID	EBV
H3, E, 22	-	IL12RB1 eksikliği	Pnömoni
H4, K, 53	EBV ilişkili lenfoproliferasyon	CVID	Still hastalığı alevlenme
H5, E, 25	-	Henüz tanısı yok	İdyopatik

Tablo 4.16. Takipte veya prezentasyonda hemofagositik lenfositik lenfositik gelişen hastalar

4.3.4. Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalar

Hematolojik komplikasyonu olan 112 primer immün yetmezlik hastasından 16'sına (%14,2) kök hücre nakli yapılmıştı. Otolog ve allojeneik nakil oranı eşit olup sayıları 8 idi. Otolog kök hücre nakli yapılan hastaların hepsi lenfoma hastası iken allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda ise 1 lenfoma, 1 atipik lenfoproliferasyon mevcuttu, diğer 6 hastada ise Hematolojik neoplazi mevcut değildi. Otolog ve allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalar ve özellikleri Tablo 4.16. ve Tablo 4.17'de detaylı olarak belirtilmiştir.

	Hematolojik Tanı	İmmünolojik Tanı	KİT Rejimi	Sağkalım
H1, E, 39	Burkitt lenfoma	Tanı yok	BEAM^	Sağ
H2, E, 27	DBBHL	CVID	-*	22 ay sonra exitus
H3, E, 39	DBBHL	ALPS	BEAM^	Erken nüks ve exitus
H4, K, 29	İmmün Yetmezlik ilişkili Lenfoma	Kombine İY	BEAM^	Sağ
H5, K, 25	Periferik T hücreli Lenfoma	CVID	Mitoksantaron, Melfalan	19 ay sonra exitus
H6, K, 23	SSS lenfoması	Kombine İY	Tiotepa, Busulfan, Siklofosfamid	Sağ
H7, K, 36	Yüksek dereceli B lenfoma	CVID	-*	Sağ
H8, E, 28	T hücre ve histiyositten zengin B lenfoma	UNC13D eksikliği	-*	Sağ

*Hastaların KİT rejimlerine ulaşamamıştır.

^ Karmustin, Etoposid, ARA-c, Melfalan

Tablo 4.16. Ototolog kök hücre nakli yapılan hastalar ve özellikler

Cinsiyet / KİT Yaşı	Hematolojik Tanı	İmmünolojik Tanı	KİT rejimi	KİT ilişkili sorunlar	Donör uyumu	Sağkalım
H1, E, 21	-	ADA eksikliği	-*	Kimerizm kaybı	10/10, Akraba dışı	Sağ
H2, E, 24	T hücreli lenfoma	STK4 eksikliği	Melfalan, Fludarabin, Bendamustin, Siklofosfamid, Metotreksat	-	10/10, Akraba dışı	Sağ
H3, E, 27	Düşük dereceli B lenfoma	LRBA defekti	Busulfan, Fludarabin, Metotreksat	GVHD	10/10, abla	Sağ
H4, E, 14	-	Wiscott Aldridge Sendromu	-*	GVHD	10/10, abla	144 ay sonra exitus
H5, E, 27	-	LRBA defekti	Busulfan, Fludarabin, Metotreksat	-	10/10, abi	Sağ
H6, E, 22	-	LRBA defekti	Busulfan, Fludarabin, Atg	Eritroid hipoplazi	10/10, kardeş	21 ay sonra exitus
H7, E, 19	-	Kronik Granüloamatöz Hastalık	Busulfan, Fludarabin, Metotreksat	-	10/10, kardeş	Sağ
H8, K, 17	-	Kronik Granüloamatöz Hastalık	Treosulfan, Fludarabin, Metotreksat	Kimerizm kaybı	10/10, abi	Sağ

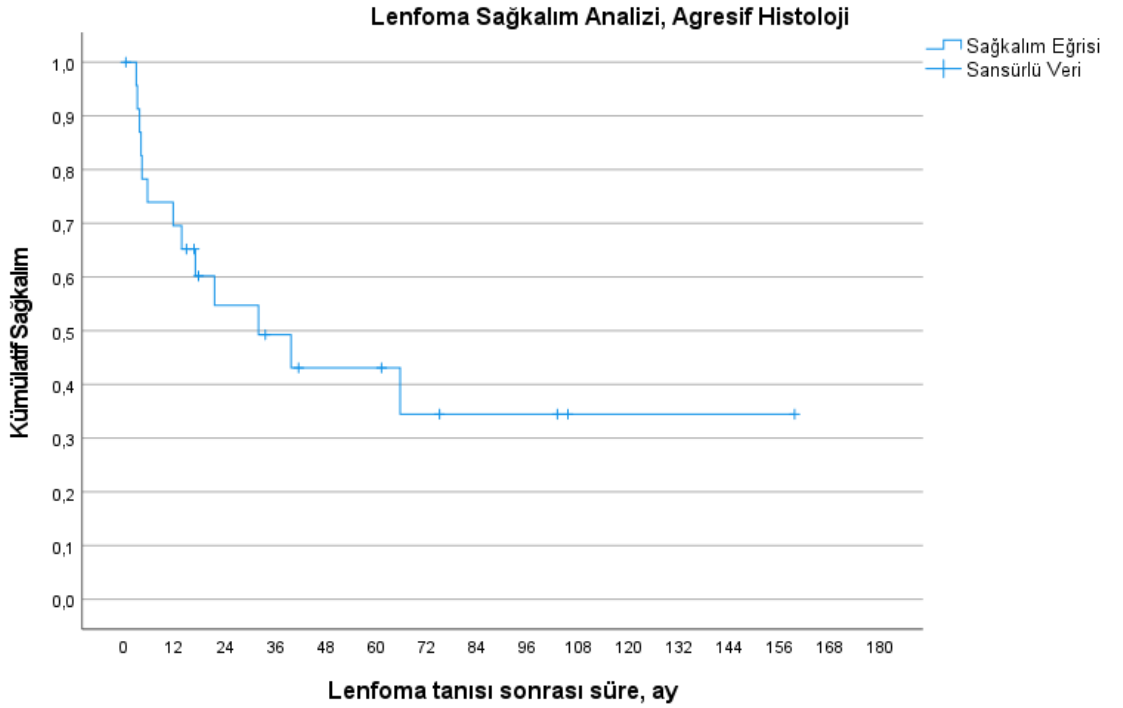
*Hastaların KİT rejimlerine ulaşamamıştır

Tablo 4.17. Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalar ve özellikleri

4.3.5. Sağkalım Analizleri

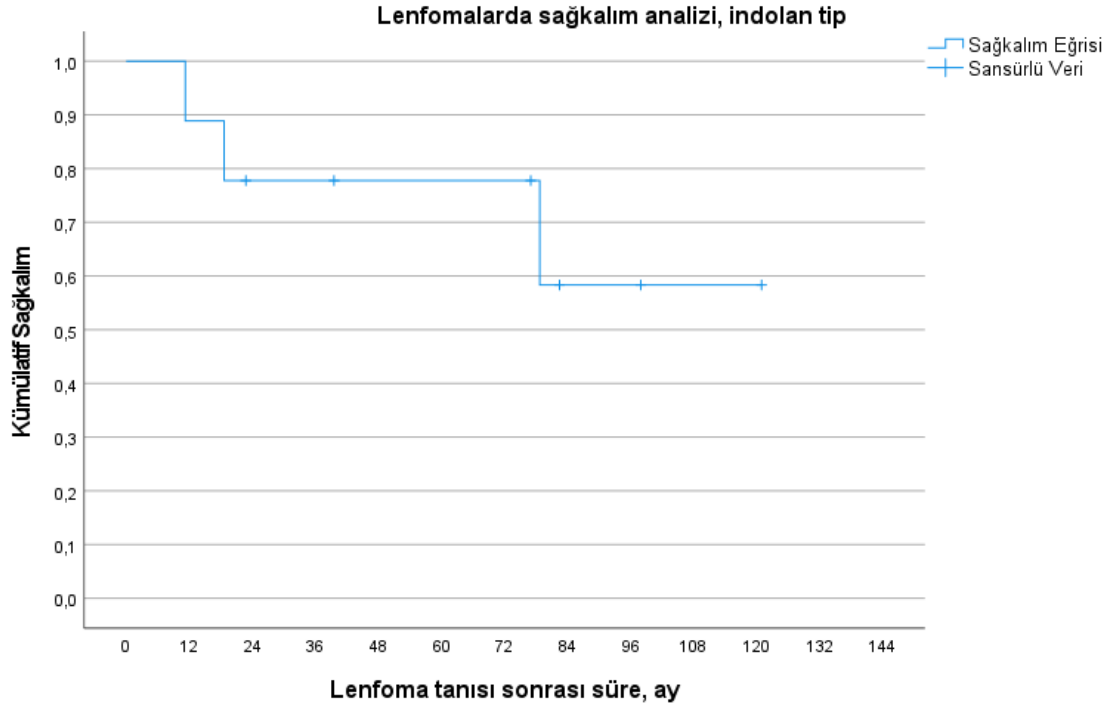
Çalışmaya dahil edilen 33 lenfoma hastası, agresif histolojik tip ve indolan hastalar olarak ayrıldı. Bu hastalardan 24'ü agresif histolojiyi, 9'u ise indolan histolojik tip lenfomayı haizdi. Sağkalım analizleri iki grup için ayrı ayrı olarak yapıldı.

Buna göre, agresif lenfoması olan hastalarda medyan sağkalım 31,9 ay olarak görüldü. Hastaların 12 aylık sağkalımı %70, 24 aylık sağ kalımı ise %55, 60 aylık sağkalımı %43,1 olarak hesaplandı. Agresif lenfoma hastalarının sağkalım analiz Grafik 4.2.'de gösterilmiştir:



Grafik 4.2. Agresif tip lenfoma hastalarında sağkalım analizi

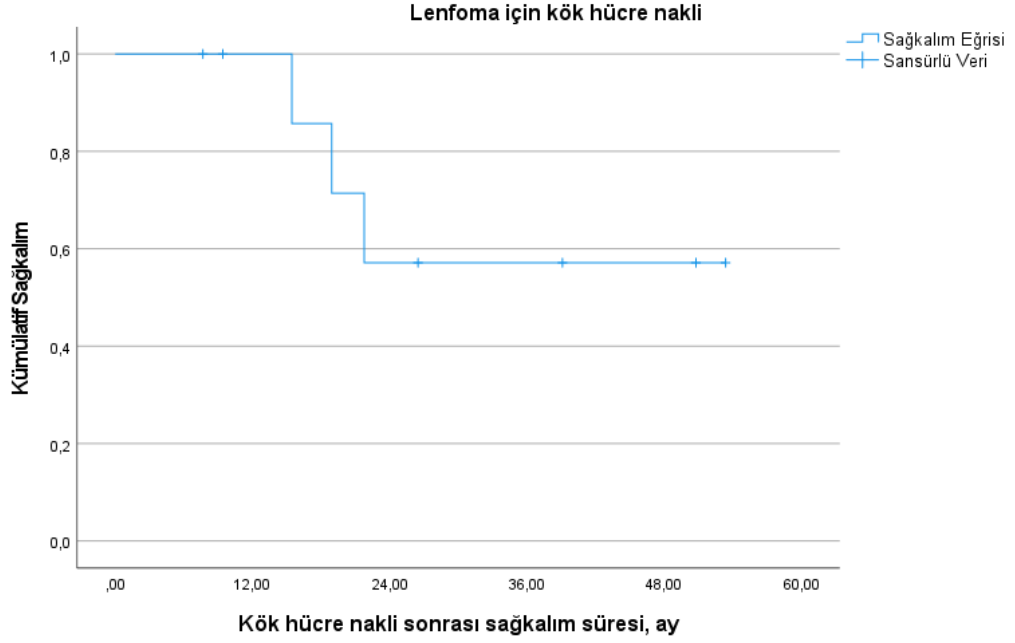
İndolan tip lenfomalar için yapılan sağkalım analizine 9 hasta dahil edildi. Buna göre ortalama sağkalım süresi 89,2 ay olarak bulundu. Hastaların 60 aylık sağkalımı %79'du. Bu hastaların sağkalım analizleri Grafik 4.3.'te gösterilmiştir:



Grafik 4.3. İndolan lenfomalarda sağkalım analizi

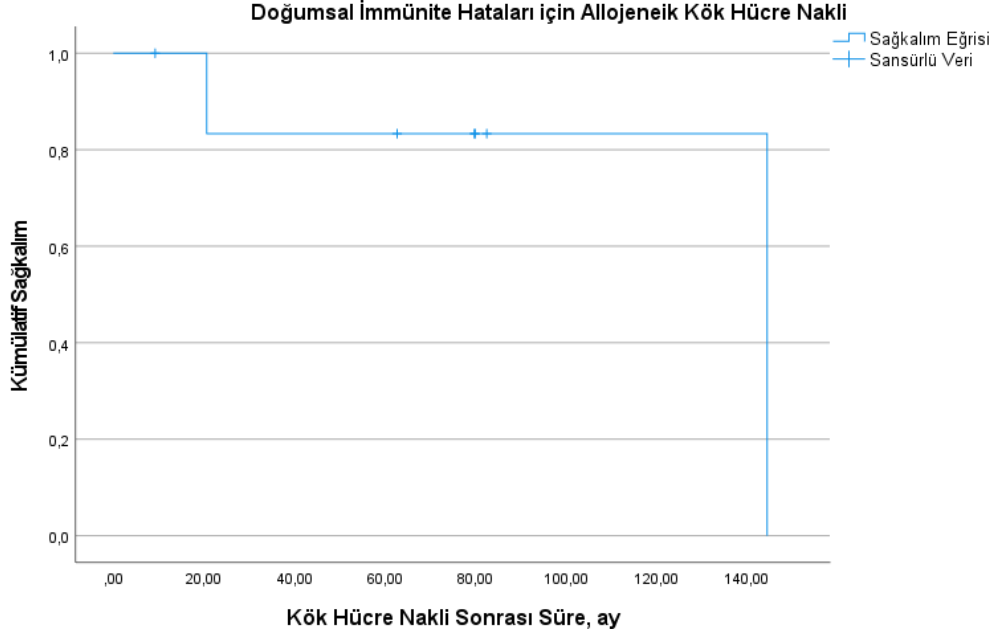
Bir diğer sağkalım analizi, hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar için gerçekleştirilmiştir. Toplamda 16 hastaya erişkin yaşta hematopoetik kök hücre nakli yapılmış, bunlardan 8'i otolog kök hücre nakli, 8'i ise allojeneik kök hücre nakli olarak gerçekleşmiştir. Otolog kök hücre nakli olan hastaların hepsinin nakil nedeni lenfoma iken allojeneik kök hücre nakli yapılan 8 hastadan 1'i lenfoma için, 7'si ise alta yatan doğumsal immünite hatası için yapılmıştır.

Buna göre, lenfoma için kök hücre nakli yapılan 9 hastadan 3'ünün vefat etmiş olduğu görüldü. Hastalarda ortalama sağkalım 38,5 ay olarak bulundu. Hastaların 24 aylık sağkalımı %57 olarak saptanmıştır. Lenfoma için nakil yapılan immün yetmezlik hastalarının sağkalım analizi Grafik 4.4.'te gösterilmiştir:



Grafik 4.4. Lenfoma için kök hücre nakli yapılan hastalarda sağkalım analizi

Doğumsal immünite hataları için, 7 hastaya kök hücre nakli yapılmıştı. Bunların hepsi HLA tam uyumlu allojeneik kök hücre nakliydi. Altısında donör akraba iken birinde ise akraba dışı nakil yapılmış olduğu görüldü. Buna göre, bu 7 hastanın 2'sinin vefat ettiği görüldü. Hastaların ortalama sağkalımı 123,7; medyan sağkalımı ise 144,4 ay olarak bulundu. Hastaların 60 aylık sağkalımı %82,5 olarak saptandı. Hastaların sağkalım analizi Grafik 4.5.'te gösterilmiştir.



Grafik 4.5. Doğumsal immünite hataları için allojeneik kök hücre nakli sonrası sağkalım

4.4. Hematoloji Pratiğinde Popülasyon Sıklığı Belirleme

Hematoloji popülasyonunda primer immün yetmezlik bulunan hasta sıklığını belirlemek amacıyla, sadece YB tarafından muayene edilen hastalar ayrıca incelendi. Toplamda 55 hastanın immün yetmezlik şüphesi veya tanısı olduğu saptandı. Bunlardan 18inin halihazırda immün yetmezlik tanısı vardı, 37 hasta ise Hematoloji bölümünden İmmünoloji bölümüne yönlendirilmişti. Bu 37 hastadan 9'u İmmünoloji bölümlerine başvurmamış, 4 tanesi sekonder hipogamaglobulinemi olarak değerlendirilmiş, 4 tanesi de İmmünolojik tanı almamıştı. 20 hasta ise erişkin Hematoloji'den İmmünoloji bölümüne yönlendirilmesi sonucu primer immün yetmezlik tanısı aldığı görüldü. Bu hastaların İmmünoloji'ye yönlendirilme sebepleri Tablo 4.18.'de verilmiştir.

Yönlendirilme sebebi	Sıklık
Atipik Lenfoproliferasyonlar	9
Otoimmünite	9
Hipogamaglobulinemi	8
Sık Enfeksiyonlar	3
İmmün yetmezlik ilişkili lenfoid neoplazi	3
Hemofagositik lenfohistiyositoz	1

Tablo 4.18. YB tarafından hastaların İmmünolojiye yönlendirilme sebepleri (n=20)

2014-2023 tarihleri arasında YB tarafından poliklinikte 2913 hasta muayene edilmiş, bunlardan 56'sında primer immün yetmezlik tanısı veya şüphesi olmuş ve toplamda 38 hastada primer immün yetmezlik saptanmıştır. Bu sayı toplam poliklinik sayısı ile oranlandığında %1,3 hastada kanıtlanabilmiş primer immün yetmezlik mevcuttur. Bu hastaların tanıları Tablo 4.19.'da verilmiştir.

Tanı Grupları ve Tanılar*	Sıklık	Genetik Defekt
Antikor Eksiklikleri	17 (44,7)	
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)	17 (44,7)	TACI (3 hastada) NFKB1 NFKB2 TNFRSF13C
Kombine İmmün Yetmezlikler	11 (28,9)	
Genetik defekt saptanmamış	6 (15,8)	
STK4 eksikliği	1 (2,6)	STK4
ICF sendromu	1 (2,6)	DNMT3B
Kabuki sendromu	1 (2,6)	KMT2C
İmmün Disregülasyon Hastalıkları	7 (18,4)	
Genetik defekt saptanmamış	3 (7,9)	
LRBA defekti	1 (2,6)	LRBA
CD27 eksikliği	1 (2,6)	CD27
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)	1 (2,6)	CASP10
BACH2 eksikliği	1 (2,6)	BACH2
Fagosit Sayı ve Fonksiyon Bozuklukları	1 (2,6)	
Glikojen Depo Hastalığı Tip 1b	1 (2,6)	G6PT1
Otoinflamatuvar hastalıklar	1 (2,6)	
ADA2 eksikliği	1 (2,6)	ADA2
Henüz Sınıflanmamış	1 (2,6)	ITPR3

*Kombine immün yetmezlikler ile sendromik kombine immün yetmezlikler aynı grupta sınıflanmışlardır.

Tablo 4.19. 2014-2023 arasında YB tarafından muayene edilen primer immün yetmezlik hastalarının tanıları ve genetik defektleri (n=38)

5. TARTIŞMA

Erişkin Hematoloji pratiğinde doğumsal immünite hataları, görece az klinik tecrübenin yer aldığı bir alandır. Bu hastalar genetik kökenli olduklarından erken yaşta başvurmaları beklenir. Ancak gerek bu hastalıklar hakkında farkındalığın az olması gerekse de silik veya geç başlangıçlı hastalık kliniği nedeniyle tanı erişkin yaşta konabilir. Ayrıca gelişen tedavi imkanları ile hastaların daha fazla erişkin yaşlara ulaşması, primer immün yetmezlikler ile erişkin yaşlarda daha sık karşılaşılmasına neden olmuştur. Bu hastalarda infeksiyonlarla birlikte otoimmünite ve neoplastik hastalıkların da artmış olduğu bilinmektedir. En sık otoimmüniteler Hematolojik olanlar olduğu gibi en sık neoplaziler de yine Hematolojik neoplazilerdir [2, 152]. Ayrıca bu hastalarda karaciğer, dalak, lenf nodu ve diğer organlarda (lenfositöz dahil) artmış oranda lenfoproliferasyon mevcuttur [153, 154]. Tüm bu durumlar primer immün yetmezlik hastalarının Hematoloji bölümüne başvurusunu sıklaştırmaktadır. Bu nedenle bu hastaları tanımak, primer immün yetmezlikten şüphe edip hastaları doğru merkezlere yönlendirmek önemlidir. Bu çalışmada da Hematolojik komplikasyonları gelişen ve erişkin Hematoloji tarafından değerlendirilen hastaların özellikleri irdelenmiştir.

Çalışmaya 2014-2023 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Erişkin Hematoloji ve Çocuk İmmünoloji bölümlerinde muayene olmuş tüm hastalar geriye yönelik kayıtları da incelenerek değerlendirilmiştir. Bu hasta grubu dışlama kriterlerine göre daraltılarak 112 hastalık bir kohort oluşturulmuş ve bu hastanın özellikleri tanımlayıcı olarak belirtilmiştir. Ayrıca hastaların Hematoloji bölümünden yönlendirilmelerine göre de kıyaslanmıştır.

Çalışmada hastaların Hematoloji'ye medyan başvuru yaşı 29 olarak görülmüştür. Literatür, doğumsal immünite hastalarında Hematolojik neoplaziler veya otoimmüniteleri ayrı ayrı çalışmalarda ele aldıklarından doğumsal immünite hatalarında gelişen tüm Hematolojik komplikasyonların bulunduğu bir hasta kohortu bulunmamaktadır. Çalışmalarda en sık Hematolojik komplikasyon olan lenfoid neoplaziler ve otoimmün sitopeniler ayrı ayrı ele alınmıştır. Ayrıca bu çalışmalar çoğunlukla çocuk hastalarda yapılmıştır. Erişkin hastalarda immün yetmezlik ilişkili

İTP, otoimmün hemolitik anemi ve lenfoma hastalarının özelliklerini inceleyen çalışma sayısı azdır ve özellikle otoimmün hastalıklarla ilgili çoğu çalışma CVID hastaları özelinde yapılmıştır [155, 156]. Örneğin tüm primer immün yetmezlik hastalarında İTP hastalarının özelliklerini tanımlayan bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) mevcut olan ve olmayan 20'şer İTP hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada CVID tanısı olan İTP hastalarının İTP tanısı için medyan yaşı 24,5; CVID tanısı için medyan yaşı ise 35 olarak bulunmuştur [157]. Bizim çalışmamızdaki 27 hasta ise İTP tanılarını medyan 24 yaşında, İmmünolojik tanılarını ise medyan 33 yaşlarında almışlardı. Bu veriler literatürler uyumlu olmakla birlikte bizim çalışmamızda CVID dışındaki primer immün yetmezlikler de dahil edilmişti. Her iki çalışmada da hastaların İTP tanısını İmmünolojik tanılarında önce almış olması dikkat çekicidir. Yine bu iki çalışma kıyaslandığında bizim çalışmamızda kadın-erkek oranı eşitken mezkur çalışmada kadın oranı daha yüksekti.

Çalışmamıza dahil edilen 15 otoimmün hemolitik anemi hastasında ise medyan tanı yaşı 20 olarak bulunmuş olup bu hastaların İmmünoloji başvurusu medyan yaşı ise 26'dır. Kadın erkek oranı 2/1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hasta yaş ve cinsiyeti, literatür ile kabaca uyumludur. CVID ilişkili otoimmün hemolitik anemi hastalarının özelliklerini inceleyen az sayıda çalışma mevcut olup bu bulgular literatürde 2 çalışmada otoimmün hemolitik anemi medyan tanı yaşı 26 ve 31; sırasıyla CVID tanı yaşları ise 27,5 ve 50 olarak görülmüştü [155, 158]. Kadın erkek oranı ise 1/1 ve 2/1'di. Bu çalışmalar sırasıyla 14 ve 9 hastada yapıldıklarından düşük hasta sayısı bu farklı tespit edilen özellikleri açıklayabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan lenfoma gelişenlerin medyan yaşı 32 olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların İmmünolojik tanıları için de yine medyan tanı yaşı 32'dir. Erkek kadın oranı ise 1,35:1'dir. Bu sayılar literatürde yakın zamanda yayınlanan ve kanser gelişen 1928 primer immün yetmezlik hastasının dahil edildiği bir meta-analizdeki ortalama kanser tanı yaşı olan 22 ve ortalama primer immün yetmezlik tanı yaşı olan 21'e göre yüksektir [159]. Bunun nedeni, bizim çalışmamızda erişkin yaşa ulaşamayan veya kür olduktan sonra erişkin Hematolojiye başvurusu olmayan hastalar dahil edilmemiştir. Erkek-kadın oranı ise 1,21:1'dir. Her ne kadar bu meta-analiz primer immün yetmezliklerdeki tüm kanser hastalarını içerse de bu

kanserlerin %70,5'i Hematolojik kanserler olduğundan bu verilerin Hematolojik kanserleri yansıttığı düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın 60'ında (%53) en az bir otoimmün hastalık vardı. Birden fazla otoimmünite görülen hasta sayısı ise 27 (%24) idi. Bu oranlar, doğumsal immün hatalarında literatürdeki 3 büyük çalışmada görülen %20 oranına göre anlamlı derecede yüksekti [152, 160, 161]. En sık otoimmüniteler literatürle uyumlu olarak Hematolojik otoimmünitelerdi. Çalışmamızda Hematolojik komplikasyon gelişmiş primer immün yetmezlik hastalarının dahil etmiş olmamız ve bunların da önemli bir kısmının İTP ve OİHA olması bu oranı yükseltmektedir, bu nedenle bu durum beklenen bir sonuçtur. Çalışmada Hematolojik otoimmünitelerden sonra en sık otoimmün tiroid hastalıkları, daha sonra otoimmün enteropatiler, SLE ve otoimmün karaciğer hastalıkları gelmektedir. Literatürde primer immün yetmezlik hastalarında en sık otoimmüniteler sitopenilerdir ancak sitopenilerden sonra en sık hangi otoimmünitenin görüldüğü bilgisi net değildir. Örneğin Fischer ve ark. ile Massaad ve ark. çalışmalarında sitopenilerden sonra en sık otoimmün enteropati ve cilt hastalıkları saptamışken Azizi ve ark. ile Mormile ve ark. (Mormile ve ark. sadece CVID hastaları çalışmasında) sitopeniler sonrası en sık otoimmün olayı artrit olarak kaydetmişlerdir [152, 156, 160, 161]. Bizim çalışmamızın hasta grubunun sadece Hematolojik komplikasyon gelişen hasta grubu olması, bu farklılığın nedeni olabileceği düşünülse bile bu önerme için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışma kohortu, bilinen İmmünolojik tanısı olanlar ve Hematoloji'den yönlendirilenler olarak ik gruba ayrıldığında bu otoimmünitelerin dağılımı açısından sadece SLE için anlamlı farklılık gözlenmiştir. SLE hastaları, Hematoloji'den yönlendirilenler grubunda daha sık olarak gözlenmiştir. Bu durum, SLE hastalarında görülen OİHA ve İTP gibi çoklu otoimmüniteye ek olarak bir lenfoproliferasyonun hastalarda immün yetmezlik şüphesi doğurması kaynaklı olabilir. Ancak bu önermeyi sunabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın 7'sinde (%6,3) solid tümör öyküsü vardı. Bunların 2'si mide adenokanseri, 1'i ise mide nöroendokrin tümörüyüdü. Diğer tümörler ise 1 Kaposi sarkomu, 1 medüller tiroid tümörü, 1 karsinoid tümördü. Çalışma kohortunda Hematolojik neoplazilerden sonra en sık mide tümörleri görülmüştür. Bu bulgu, literatür ile uyumludur. Doğumsal immünite hatalarında

kanser trendlerini inceleyen yakın zamanlı meta-analizde de Hematolojik neoplazilerden sonra en sık gastrointestinal kanserler görüldüğü saptanmıştır [159]. Ayrıca bizim kohortumuzda nöroendokrin kanserler de dikkat çekmektedir. Her ne kadar doğumsal immünite hatalarında nöroendokrin kanserlerin arttığı da bilirse de bu sıklığı açıklamak için daha fazla veri gerekmektedir.

Çalışmada hastalar IUIS 2022 sınıflamasına 10 farklı grupta sınıflanmıştır. Bu 10 sınıftaki hastalar da bilinen İmmünolojik tanı veya takibi olanlar ile Hematoloji'den yönlendirilenler olarak 2 gruba ayrılmış ve bu iki grup birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada hastaların Hematolojik komplikasyonla başvurup sonradan İmmünolojik tanı alması ile bilinen primer immün yetmezlik hastası olması arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde böyle bir kıyas bulunmamaktadır. Hastaların IUIS 2022 sınıflamasına göre dağılımlarına göre, Hematolojik komplikasyonları olan doğumsal immünite hataları içerisinde en sık görülen Antikor Eksiklikleri (%37,5) grubu, sonra Kombine İmmün Yetmezlikler (%20) ve İmmün Disregülasyon Hastalıkları (%18,8) olarak bulunmuştur. Literatürde Hematolojik komplikasyonlar özelinde böyle bir veri olmasa da tüm primer immün yetmezliklerin epidemiyolojik verileri Türkiye dahil olmak üzere çeşitli coğrafyalarda çalışılmış, uluslararası hasta kayıt sistemleri oluşturulmuştur. 80 ülkeden çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde en sık immün yetmezlik grubu Antikor Eksiklikleri (%51,9), sonra Kombine İmmün Yetmezlikler (%10,8) ve Fagosit Defektleri (%8,3) olarak bulunmuştur [100]. Bu veriler kabaca bizim verilerimizle uyumlu görünmekle birlikte bu meta-analiz tüm yaş gruplarını dahil etmiş ve diğer hastalık grubu oranlarını belirtmemiştir. Bizim kohortumuz Hematolojik komplikasyon gelişen erişkin hasta grubundan oluşmaktadır. Söz konusu meta-analizde Antikor Eksiklikleri oranının bizim sonuçlarımıza göre daha fazla olması, tüm dünyada genetik analizlere erişimin her yerde aynı olmaması kaynaklı olabilir. Çünkü Antikor Eksiklikleri olarak takip edilen bazı hastalar genetik defektin tanımlanması sonrası diğer immün yetmezlik sınıflarında takip edilebilmektedir. Bizim kohortumuzda %69 hastaya genetik test yapıp %47 hastada genetik tanıya ulaşılmışken bu meta-analize dahil edilen çalışmaların önemli bir kısmında %25'in altında genetik teşhis mevcuttur ve çok kısıtlı çalışmalar %50'nin üzerinde genetik teşhise ulaşmıştır.

Çalışmamızda genetik defekti saptanabilen 53 hastadan en sık saptanan mutasyon LRBA (7 hasta) ve TACI (4 hasta) mutasyonları olmuştur. TACI mutasyonu CVID tanısı alan 37 hastanın 4'ünde (%11) saptanmıştır. Bu veri literatür ile uyumlu görünmektedir. ABD, İsveç ve İran'dan 3 kohortun dahil edildiği ve CVID hastalarının genetik tanılarının araştırıldığı çalışmada, defekt saptanabilen 233 hastada en sık mutasyonlar TACI (36 hasta- %15,5) ve LRBA (22 hasta- %9,4) defektleridir, ayrıca bu çalışmada İran kohortunda LRBA defekti TACI mutasyonuna göre belirgin daha siktir [110]. İran kohortu hem coğrafya hem de akraba evliliği bakımından Türkiye popülasyonuna daha çok benzediğinden bizim çalışmamızda da LRBA defektinin en sık olarak görülmesi beklenebilir. Bu durum Hematolojik komplikasyonları olan doğumsal immünite hatalarında spesifik bir mutasyonun öne çıkmadığını düşündürmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 33'ünde lenfoma mevcuttu. Bu hastaların medyan tanı yaşı 32'ydi ve 19'u (%57,6) erkekti. Sadece erişkin hastaların dahil edildiği ve tüm primer immün yetmezliklerin ele alındığı bir çalışma bulunmamaktadır. Erişkin yaşta daha çok görülen CVID hastalarının çoğunu oluşturduğu bazı kohortlarda ise medyan yaş benzerdir [114, 162, 163]. Herber ve ark. 2019 tarihli primer immün yetmezlik hastaları ve lenfoma ilişkisinin ele alındığı derleme çalışmasında lenfoma için 7,5 ve 32 yaşlarında iki pik görülmüştür [164]. Bizim kohortumuzda en sık Hodgkin lenfoma (%24,2- 8 hasta), daha sonra immün yetmezlik ilişkili polimorfik B lenfoma (6 hasta- %18,1), diffüz büyük B hücreli lenfoma (4 hasta- %12,1) ve yüksek dereceli büyük B hücreli lenfoma (4 hasta- %12,1) bulunmuştur. Hodgkin lenfomanın en sık olması, literatür verileri ile uyumlu gözükmemektedir. Ancak çalışmalara bakıldığında, non-Hodgkin lenfomaların bazı çalışmalarda ayrılamadığı, bazı çalışmalarda ise matür B hücreli lenfomaların tek sınıfta kaydedildiği görülmüştür. Herber ve ark. derlemesinde en sık lenfoma DBBHL (%29,1) iken ikinci sırada da Hodgkin lenfomaydı (%18,5) [164]. Çekiç ve ark. Türkiye'de pediatrik hastalarda yapmış olduğu çalışmada ise non-Hodgkin lenfomalar alt gruplara ayrılmamış, Hodgkin lenfomalar ise %23,8 olarak saptanmıştır [165]. Diğer bazı çalışmalarda ise non-Hodgkin lenfomalar en sık olarak belirtilmişken Yakoboski ve ark. çalışmasında Hodgkin lenfoma oranı %11,1'dir [162]. Bizim

çalışmamızda immün yetmezlik ilişkili polimorfik B lenfomalar da sık görülmüştür (%18,1). Diğer çalışmalarda ise bu lenfoma tipinden bahsedilmemektedir. Bunun bir nedeni DSÖ 2016 sınıflamasında post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar ve primer immün yetmezlikler olarak ayrı sınıflama yapılmış olması ve bu tabloların histopatolojik olarak birbirine benzemesi olabilir. Yine bu histopatolojik tanı grubuna DSÖ 2022 sınıflaması sonrası klinisyen ve patoloğların daha çok dikkat etmesi ve bazı tanıların tanımlanmamış B hücreli lenfoma grubuna dahil edilmesi diğer nedenler olabilir. Yine de çalışmamız, doğumsal immünite hatalarında polimorfik B hücreli lenfomanın sık görüldüğünü ve histopatolojik olarak da dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda atipik lenfoproliferasyon gelişen hastaların lenfoma transformasyonu olmaksızın ortalama sağkalım 53,3 ay olarak bulunmuştu. Literatürde doğumsal immünite hatalarında atipik lenfoid proliferasyonların lenfomaya dönüşümü ile ilgili net veri bulunmamaktadır.

Lenfoid neoplazi gelişen 33 hastanın 22'sine genetik tetkik yapılmış, bu hastaların 4'ünün çalışma dahilinde henüz sonucu çıkmamış, 3 hastada da patolojik varyant bulunmamış ve toplam 15 hastada (%45,4) genetik defekt saptanabilmişti. Bu genetik mutasyonlar arasında en sık LRBA (3 hasta- %9,1) defekti görülmüştür. 2021'de Ye ve ark. tarafından yayınlanan ve doğumsal immünite hatalarında gelişen lenfomaların genomik karakterizasyonunun yapıldığı çalışmaya 23 hasta dahil edilmiş ve bunlardan yine 15 hastada genetik defekt saptanabilmiştir [163]. Bunlardan 4'ü PIK3CD mutasyonu, 2'si ise TACI mutasyonudur. Her ne kadar bu hastaların da çoğunluğu erişkin yaşta olsalar da genomik altyapının bu kadar farklı olması, hastaların akraba evliliğinin düşük olduğu farklı bir popülasyondan olmaları ve az sayıda hastada defektin saptanabilmiş olması kaynaklı olabilir.

Lenfoma hastaları sağkalım analizleri için agresif ve indolan histoloji olarak iki grupta değerlendirildi. Agresif histolojisi olan 24 hastada medyan sağkalım 31,9 ay, 12 aylık sağkalım %70 ve 60 aylık sağkalım %43,1 olarak saptanmıştı. Doğumsal immünite hataları mevcut olan erişkin lenfoma hastalarında sağkalım analizi çalışılan yakın zamanlı çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çocuk yaş grubunda ise

Türkiye’den yapılan 2 çalışmada 60 aylık sağkalım oranları %60 ve %62 olarak sonuçlanmıştı [166, 167]. Bu iki çalışmada da agresif lenfoma histolojisi ele alınmıştı. İndolan tipler için ise literatürde çalışma bulunmamaktadır.

Hemofagositik lenfositosis, doğumsal immünite hataları ile ilişkisi bilinen bir antitedir. IUIS sınıflamasına göre ailevi HLH’ler ayrı bir başlıkta sınıflanır ve bu grubun ön plandaki kliniğini HLH oluşturur. Ancak ailevi HLH dışındaki doğumsal immünite hatalarında da HLH sık görülür. Ailevi HLH dışı doğumsal immünite hatası mevcut olup HLH geliştiren 178 hastanın dahil edildiği bir analizde, en sık HLH bulunan immün yetmezlik grubu kombine immün yetmezlikler ve immün disregülasyon hastalıkları olarak bulunmuştur [168]. Ayrıca bu hastaların bazılarının ilk başvurusu HLH kliniğidir. Bizim çalışmamızdaki 5 hastanın 2’si immün disregülasyon, 2’si ise antikor eksiklikleri grubuydu.

Çalışmamızda 16 hastaya kök hücre nakli yapılmıştı. 8 hastaya allojeneik, 8 hastaya ise otolog kök hücre nakli yapılmıştı. Otolog kök hücre nakli yapılan hastalara lenfoma nedeniyle kök hücre nakli yapılmıştı. Literatürde doğumsal immünite hatalarında otolog kök hücre nakli ile ilgili veri çok azdır. Gen tedavilerinde otolog hücreler kullanılmakla birlikte, bu tedavi konvansiyonel otolog kök hücre naklinden farklıdır. Froehlich ve ark. 2020 yılında otoimmün ensefaliti olan bir COVID hastasında otolog kök hücre nakli ile başarılı tedavi bildirmiştir [169]. Bizim çalışmamızda ise 8 hastaya otolog kök hücre nakli yapılmış, bunların 3’ü exitus ile sonuçlanmıştır. Bu 8 hastanın 3’ünün genetik defekti tespit edilebilmiştir. Bu 3 hastanın biri kök hücre nakli sonrası erken nüks ile yaşamını yitirmiş, diğerleri ise hayattadır.

8 hastaya ise allojeneik kök hücre nakli yapılmıştı. Bu 8 hastanın birine 13 yaşında ve birine 17 yaşında nakil yapılmış, diğerlerine ise erişkin yaşlarda nakil yapılmıştı. Bu yaş grubuna yapılan kök hücre naklinin başarısı hakkındaki en geniş kapsamlı çalışma 2022 yılında Albert ve ark. tarafından yayınlanmıştır [170]. Bu çalışmada 15 yaşından sonra kök hücre nakli yapılmış olan 329 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Medyan nakil yaşı 18,4’tür. Medyan İmmünolojik tanı yaşı ise 13’tür. Hastaların %49’u kombine immün yetmezlik, %38’i fagosit defektleri ve %11’i antikor eksiklikleridir. Hastalarda en çok göze çarpan komorbidite ise

bronşiektazi ve aktif neoplazilerdir. Bu açılardan bizim hasta grubumuza benzemekle birlikte bizim hasta grubumuzda 7 hastanın 3'ü LRBA defekti (immün disregülyasyon hastalıkları), 2'si kombine immün yetmezlikler ve 2'si kronik granüloamatöz hastalığı. Albert ve ark. çalışmalarında kök hücre nakli sonrası medyan sağkalımı 44 ay, 60 aylık sağkalımı ise %71 olarak bulmuşlardı. Bizim çalışmamızda ise ortalama sağkalım 123 ay, 60 aylık sağkalım ise %82,5 olarak saptanmıştı. Bunun bir sebebi olarak bizim çalışmamızda sadece akraba ve tam uyumlu donörlerle nakil gerçekleştirilmiş olması ve ayrıca hasta sayısının düşük olması olabilir.

Çalışmamız sonucunda erişkin Hematoloji pratiğindeki primer immün yetmezlik sıklığı %1,3 olarak saptandı. Literatürde bu sıklık ile ilgili veri bulunmamaktadır. Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması bir kısıtlılıktır. Ancak merkezimiz, Türkiye'de hem malign Hematoloji hem benign Hematoloji alanlarında en geniş spektrumda hasta kabul eden merkezlerden biridir. Ayrıca hem Hematolojik neoplazilere hem de doğumsal immünite hatalarına kök hücre nakli konusunda tecrübeli bir merkezdir. Bu nedenlerle bu sıklığın tüm Türkiye'yi yansıttığı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Doğumsal immünite hataları, immün sistemin genetik kaynaklı disfonksiyonu ile gelişen hastalık grubudur. Eskiden daha çok çocukluk çağında ortaya çıkan ve genellikle erişkin yaşa kadar mortalite ile sonuçlanan bir hastalık grubu olarak düşünülmekteydi. Bu nedenle de çocuk hastalıkları hekimleri dışında klinisyen tecrübesinin az olduğu bir alandı. Zamanla genetik analiz yöntemlerinin gelişmesi ve bu hastalıklarla ilgili bilgi birikiminin ve farkındalığın artması, bununla birlikte tedavi olanaklarına erişim ve tedavi seçeneklerinin çoğalmasıyla bu hastalar erişkin yaşlara ulaşmaya hatta erişkin yaşta tanı almaya başladılar. Bu çalışmada erişkin Hematoloji pratiğinde doğumsal immünite hataları değerlendirildi. Erişkin yaşa ulaşan ve Hematolojik komplikasyonları nedeniyle erişkin yaşta Hematoloji tarafından değerlendirilen hastaların özellikler incelendi. Hastaların İmmünoloji'ye yönlendirilme nedenleri hipogamaglobulinemiler, otoimmüniteler ve atipik

lenfoproliferasyonlardı. En sık görülen Hematolojik komplikasyonlar lenfoid neoplaziler ve otoimmün sitopenilerdi.

Günümüzde doğumsal immünite hataları erişkin yaşlarda da önemli ölçüde görülmekte ve takip edilmektedir. Önemli bir kısım hastaya ise erişkin yaşta tanı konmaktadır. Bu nedenlerle klinisyenlerin doğumsal immünite hataları hakkındaki farkındalığı önemlidir. Atipik lenfoproliferasyonu olan, otoimmün sitopenileri olan hastalarda altta yatan bir primer immün yetmezlik varlığı akılda tutulmalıdır. Hastalar muayene edilirken ve anamnez sırasında primer immün yetmezlik ipuçları sorgulanmalıdır. Rekürren enfeksiyonlar, aile öyküsü detayları not edilmelidir. Uygun hastalarda serum antikor düzeyleri istenmeli ve düşüklük durumunda İmmünoloji görüşü için yönlendirilmelidir. Hastaların bazen yaşlılık döneminde bile tanı alabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu hastalarda saptanacak olan bir immün yetmezliğin hastanın Hematolojik tedavisini de yönlendirebileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda kök hücre nakli kür şansı sağlamaktadır. Erişkin yaşlarda olsa da hastalara yapılacak olan allojeneik kök hücre nakli, hastaya uzun dönem sağkalım katkısı sunabilmektedir. Altta yatan doğumsal immünite hatalarının göz ardı edilmesi, hastaya yanlış veya eksik tedavi vermek ile sonuçlanabilir.

Bu çalışma, kısıtlılıkları olmakla birlikte literatürde bulunan bazı boşluklara cevap vermektedir. İç Hastalıkları ve Hematoloji hekimlerinin doğumsal immünite hataları farkındalığı ve Hematoloji pratiğindeki rolünü tanımlaması açısından ayrıca önemlidir. Bu hastaların sayısı zamanla daha da artacağından çok merkezli ve daha geniş hasta kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Tangye, S.G., et al., *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. J Clin Immunol, 2020. **40**(1): p. 24-64.
2. Salavoura, K., et al., *Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies*. Anticancer Res, 2008. **28**(2B): p. 1263-9.
3. Leechawengwongs, E. and W.T. Shearer, *Lymphoma complicating primary immunodeficiency syndromes*. Curr Opin Hematol, 2012. **19**(4): p. 305-12.
4. Verhoeven, D., et al., *Increased risk of hematologic malignancies in primary immunodeficiency disorders: opportunities for immunotherapy*. Clin Immunol, 2018. **190**: p. 22-31.
5. Walter, J.E., et al., *Mechanism-Based Strategies for the Management of Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2016. **4**(6): p. 1089-1100.
6. Mohtashami, M., et al., *Primary Immunodeficiency and Thrombocytopenia*. Int Rev Immunol, 2022. **41**(2): p. 135-159.
7. Hoover, R. and J.F. Fraumeni, Jr., *Risk of cancer in renal-transplant recipients*. Lancet, 1973. **2**(7820): p. 55-7.
8. Kersey, J.H., B.D. Spector, and R.A. Good, *Cancer in children with primary immunodeficiency diseases*. J Pediatr, 1974. **84**(2): p. 263-4.
9. Penn, I., et al., *Malignant lymphomas in transplantation patients*. Transplant Proc, 1969. **1**(1): p. 106-12.
10. Page, A.R., A.E. Hansen, and R.A. Good, *Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia*. Blood, 1963. **21**: p. 197-206.
11. Mayor, P.C., et al., *Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(3): p. 1028-1035.
12. Haeney, M., *Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency*. Clin Exp Immunol, 1994. **97 Suppl 1**(Suppl 1): p. 11-5.
13. Quinti, I., et al., *Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency*. Blood, 2012. **120**(9): p. 1953-4.
14. Resnick, E.S., et al., *Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades*. Blood, 2012. **119**(7): p. 1650-7.
15. Mueller, B.U. and P.A. Pizzo, *Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies*. J Pediatr, 1995. **126**(1): p. 1-10.
16. Baker, K.S., et al., *New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors*. J Clin Oncol, 2003. **21**(7): p. 1352-8.
17. Danylesko, I. and A. Shimoni, *Second Malignancies after Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Curr Treat Options Oncol, 2018. **19**(2): p. 9.

18. Yarchoan, R. and T.S. Uldrick, *HIV-Associated Cancers and Related Diseases*. N Engl J Med, 2018. **378**(22): p. 2145.
19. Silverberg, M.J., et al., *Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study*. Ann Intern Med, 2015. **163**(7): p. 507-18.
20. Dünya Sağlık Örgütü, *The global burden of disease: 2004 update*. 2004: Cenevre.
21. Kirkwood, M.K., et al., *Tracking the workforce: the American Society of Clinical Oncology workforce information system*. J Oncol Pract, 2013. **9**(1): p. 3-8.
22. Hoots, W.K., et al., *Planning for the future workforce in hematology research*. Blood, 2015. **125**(18): p. 2745-52.
23. Zhang, N., et al., *Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years*. Blood Cancer J, 2023. **13**(1): p. 82.
24. The Leukemia & Lymphoma Society, *Facts 2023-2024: Updated Data on Blood Cancers*. 2024: New York, USA.
25. Centers for Disease Control and Prevention, *Hematologic Cancer Incidence, Survival, and Prevalence*. 2022, Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services.
26. T.C. Sağlık Bakanlığı, H.S.G.M., *TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018 2022*: Ankara.
27. Jennifer R. Green, M. *Adult Nonmalignant Hematology Is an Endangered Field That Merits Protection*. 2021; Available from: <https://www.onclive.com/view/adult-nonmalignant-hematology-is-an-endangered-field-that-merits-protection>.
28. Segal, J.B. and N.R. Powe, *Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(11): p. 2377-83.
29. Moulis, G., et al., *Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France*. Blood, 2014. **124**(22): p. 3308-15.
30. Dünya Hemofili Federasyonu, *Report on the Annual Global Survey 2020*. 2021: Kanada.
31. Soucie, J.M., et al., *Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres*. Haemophilia, 2020. **26**(3): p. 487-493.
32. Savinkina, A.A., et al., *Transfusion-associated adverse events and implementation of blood safety measures - findings from the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey*. Transfusion, 2020. **60 Suppl 2**(Suppl 2): p. S10-S16.
33. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, *GLOBOCAN 2022: Global Cancer Statistics*. 2022, International Agency for Research on Cancer (IARC),.
34. National Cancer Institute. *Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML) 2024* [18.11.2024].
35. Goldin, L.R., et al., *Familial aggregation of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2012. **30**(2): p. 179-83.

36. Haas, O.A., *Primary Immunodeficiency and Cancer Predisposition Revisited: Embedding Two Closely Related Concepts Into an Integrative Conceptual Framework*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 3136.
37. Shapiro, R.S., *Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists*. Am J Hematol, 2011. **86**(1): p. 48-55.
38. Duan, L. and E. Grunebaum, *Hematological Malignancies Associated With Primary Immunodeficiency Disorders*. Clin Immunol, 2018. **194**: p. 46-59.
39. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 3.2023*. 2023 9 Ekim 2023 19.11.2024]; Available from: <https://www.nccn.org/>.
40. ES, V.K.J.O.M.E.-J.K.J., *Lymphoproliferative Diseases Associated With Primary Immune Disorders*. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed. S.S.C.E.H.N.J.E.P.S.S.H.T.J.V. JW. 2008, Lyon: IARC.
41. Hoshino, A., et al., *X-linked agammaglobulinemia associated with B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Immunol., 2015(1573-2592 (Electronic)).
42. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer Statistics, 2017*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(1): p. 7-30.
43. Sant, M., et al., *Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project*. Blood, 2010. **116**(19): p. 3724-34.
44. Savage, D.G., R.M. Szydlo, and J.M. Goldman, *Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period*. Br J Haematol, 1997. **96**(1): p. 111-6.
45. Faderl, S., et al., *The biology of chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 1999. **341**(3): p. 164-72.
46. Hochhaus, A., et al., *Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia*. N Engl J Med, 2017. **376**(10): p. 917-927.
47. Huang, X., J. Cortes, and H. Kantarjian, *Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy*. Cancer, 2012. **118**(12): p. 3123-7.
48. Bjorkholm, M., et al., *No familial aggregation in chronic myeloid leukemia*. Blood, 2013. **122**(3): p. 460-1.
49. Yamamoto, J.F. and M.T. Goodman, *Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002*. Cancer Causes Control, 2008. **19**(4): p. 379-90.
50. Hernandez, J.A., K.J. Land, and R.W. McKenna, *Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms*. Cancer, 1995. **75**(1 Suppl): p. 381-94.
51. Gupta, S. and R.A. Good, *Immunodeficiencies Associated with Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphomas*, in *The Immunopathology of Lymphoreticular Neoplasms*, J.J. Twomey and R.A. Good, Editors. 1978, Springer US: Boston, MA. p. 565-583.
52. Hamblin, A.D. and T.J. Hamblin, *The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia*. British Medical Bulletin, 2008. **87**(1): p. 49-62.

53. Arruga, F., et al., *Immune Response Dysfunction in Chronic Lymphocytic Leukemia: Dissecting Molecular Mechanisms and Microenvironmental Conditions*. LID - 10.3390/ijms21051825 [doi] LID - 1825. International Journal of Molecular Sciences., 2020(1422-0067 (Electronic)).
54. Kebudi, R., A. Kiykim, and M.K. Sahin, *Primary Immunodeficiency and Cancer in Children; A Review of the Literature*. Curr Pediatr Rev, 2019. **15**(4): p. 245-250.
55. Huang, J., et al., *Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis*. J Hematol Oncol, 2022. **15**(1): p. 57.
56. National Cancer Institute, S.P. *Hodgkin Lymphoma — Cancer Stat Facts*. 2024; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>.
57. Said, J.W., *Immunodeficiency-related Hodgkin lymphoma and its mimics*. Adv Anat Pathol, 2007. **14**(3): p. 189-94.
58. Hasserjian, R.P., et al., *Immunomodulator agent-related lymphoproliferative disorders*. Mod Pathol, 2009. **22**(12): p. 1532-40.
59. Navarro, J.T., et al., *Hodgkin Lymphoma in People Living with HIV*. Cancers (Basel), 2021. **13**(17).
60. Swerdlow, S.H.C., Elias; Harris, Nancy Lee;, *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th edition ed. WHO Classification of Tumours. Vol. Volume 2. 2017, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC),.
61. Pizzo, P.A. and D.G. Poplack, *Principles and practice of pediatric oncology*. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.
62. Maffeis, M., et al., *Primary Immunodeficiencies and Oncological Risk: The Experience of the Children's Hospital of Brescia*. Front Pediatr, 2019. **7**: p. 232.
63. Herber, M., et al., *Primary immunodeficiencies and lymphoma: a systematic review of literature*. Leukemia & Lymphoma, 2020. **61**(2): p. 274-284.
64. Tiri, A., et al., *Inborn Errors of Immunity and Cancer*. Biology (Basel), 2021. **10**(4).
65. Riaz, I.B., et al., *A Systematic Review on Predisposition to Lymphoid (B and T cell) Neoplasias in Patients With Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Disorders (Inborn Errors of Immunity)*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 777.
66. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2003. **78**(1): p. 21-33.
67. Nandakumar, B., et al., *Continued improvement in survival in multiple myeloma (MM) including high-risk patients*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(15_suppl): p. 8039-8039.
68. Kyle, R.A., et al., *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med, 2006. **354**(13): p. 1362-9.
69. Kyle, R.A., et al., *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 564-9.
70. Khoury, J.D., et al., *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms*. Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1703-1719.

71. Vannucchi, A.M., et al., *Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(7): p. 2068-73.
72. Leiva, O., et al., *Trends in All-Cause and Cardiovascular Mortality Among Patients with Myeloproliferative Neoplasms: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis*. *Blood*, 2022. **140**(Supplement 1): p. 6808-6809.
73. Grignano, E., et al., *Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes*. *Ann Hematol*, 2018. **97**(11): p. 2015-2023.
74. Cogle, C.R., *Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes*. *Curr Hematol Malig Rep*, 2015. **10**(3): p. 272-81.
75. Institute, N.C., *Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program*. Cancer Statistics, SEER Data & Software, Registry Operations, 2018.
76. Toh, J., et al., *Myelodysplastic Syndrome and Acute Lymphocytic Leukemia in Common Variable Immunodeficiency (CVID)*. *Journal of Clinical Immunology*, 2016. **36**(4): p. 366-369.
77. Mateti, N.R., et al., *Myelodysplastic Syndrome in a Patient With Common Variable Immunodeficiency: A Rare Occurrence*. *Cureus*, 2022. **14**(9): p. e28690.
78. Moulard, O., et al., *Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union*. *Eur J Haematol*, 2014. **92**(4): p. 289-97.
79. Passamonti, F., et al., *Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia*. *Am J Med*, 2004. **117**(10): p. 755-61.
80. Barbui, T., et al., *Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(23): p. 3179-84.
81. Vannucchi, A.M., et al., *Mutations and prognosis in primary myelofibrosis*. *Leukemia*, 2013. **27**(9): p. 1861-9.
82. Terrell, D.R., et al., *Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma*. *Am J Hematol*, 2012. **87**(9): p. 848-52.
83. Terrell, D.R., et al., *The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports*. *Am J Hematol*, 2010. **85**(3): p. 174-80.
84. Amaya-Uribe, L., et al., *Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review*. *J Autoimmun*, 2019. **99**: p. 52-72.
85. Patuzzo, G., et al., *Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID)*. *Autoimmun Rev*, 2016. **15**(9): p. 877-82.
86. Baldovino, S., et al., *Common variable immunodeficiency: crossroads between infections, inflammation and autoimmunity*. *Autoimmun Rev*, 2013. **12**(8): p. 796-801.
87. Feuille, E.J., et al., *Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the USIDNET Registry*. *J Clin Immunol*, 2018. **38**(1): p. 28-34.

88. Pituch-Noworolska, A., et al., *Thrombocytopenia in common variable immunodeficiency patients - clinical course, management, and effect of immunoglobulins*. Cent Eur J Immunol, 2015. **40**(1): p. 83-90.
89. Barcellini, W., *Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations*. Semin Hematol, 2015. **52**(4): p. 304-12.
90. Brodsky, R.A., *Warm Autoimmune Hemolytic Anemia*. N Engl J Med, 2019. **381**(7): p. 647-654.
91. Berentsen, S. and W. Barcellini, *Autoimmune Hemolytic Anemias*. N Engl J Med, 2021. **385**(15): p. 1407-1419.
92. Azizi, G., et al., *Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies*. Expert Rev Clin Immunol, 2017. **13**(11): p. 1099-1106.
93. Fattizzo, B. and W. Barcellini, *Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 1435.
94. Hill, Q.A., et al., *Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia*. Br J Haematol, 2017. **177**(2): p. 208-220.
95. Maquet, J., et al., *Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: A nationwide population-based study in France*. Am J Hematol, 2021. **96**(8): p. E291-E293.
96. Notarangelo, L.D., *Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: p. 139-43.
97. Bucciol, G., et al., *Inborn errors of immunity: A field without frontiers*. Immunol Rev, 2024. **322**(1): p. 15-27.
98. Bousfiha, A., et al., *The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity*. J Clin Immunol, 2022. **42**(7): p. 1508-1520.
99. Kwan, A., et al., *Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States*. JAMA, 2014. **312**(7): p. 729-38.
100. Abolhassani, H., et al., *Global systematic review of primary immunodeficiency registries*. Expert Rev Clin Immunol, 2020. **16**(7): p. 717-732.
101. Notarangelo, L.D., *Primary immunodeficiencies*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S182-94.
102. Al-Herz, W. and H. Al-Mousa, *Combined immunodeficiency: the Middle East experience*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(3): p. 658-60.
103. Shahbazi, Z., et al., *Genetic mutations and immunological features of severe combined immunodeficiency patients in Iran*. Immunol Lett, 2019. **216**: p. 70-78.
104. Aykut, A., et al., *Severe combined immunodeficiencies: Expanding the mutation spectrum in Turkey and identification of 12 novel variants*. Scand J Immunol, 2022. **95**(6): p. e13163.
105. Shearer, W.T., et al., *Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(4): p. 1092-8.

106. Seidel, M.G., et al., *The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019. **7**(6): p. 1763-1770.
107. Odnoletkova, I., 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, 2018. **13**(1): p. 201.
108. Gathmann, B., et al., *Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(1): p. 116-26.
109. Vorechovsky, I., et al., *Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families*. J Immunol, 2000. **164**(8): p. 4408-16.
110. Abolhassani, H., L. Hammarstrom, and C. Cunningham-Rundles, *Current genetic landscape in common variable immune deficiency*. Blood, 2020. **135**(9): p. 656-667.
111. Agarwal, S. and C. Cunningham-Rundles, *Autoimmunity in common variable immunodeficiency*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019. **123**(5): p. 454-460.
112. Boileau, J., et al., *Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study*. J Autoimmun, 2011. **36**(1): p. 25-32.
113. Quinti, I., et al., *Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency*. J Clin Immunol, 2007. **27**(3): p. 308-16.
114. Smith, T. and C. Cunningham-Rundles, *Lymphoid malignancy in common variable immunodeficiency in a single-center cohort*. Eur J Haematol, 2021. **107**(5): p. 503-516.
115. Cunningham-Rundles, C., et al., *Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency*. J Clin Immunol, 1987. **7**(4): p. 294-9.
116. Chapel, H., et al., *Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes*. Blood, 2008. **112**(2): p. 277-86.
117. Hermaszewski, R.A. and A.D. Webster, *Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications*. Q J Med, 1993. **86**(1): p. 31-42.
118. Zullo, A., et al., *Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency*. Gut, 1999. **45**(1): p. 77-81.
119. Winkelstein, J.A., et al., *The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients*. Medicine (Baltimore), 2003. **82**(6): p. 373-84.
120. Erdos, M., et al., *Neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyper-immunoglobulin M syndrome: report of four cases and review of the literature*. Clin Immunol, 2008. **129**(3): p. 455-61.
121. Hayward, A.R., et al., *Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM*. J Immunol, 1997. **158**(2): p. 977-83.

122. Levy, J., et al., *Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome*. J Pediatr, 1997. **131**(1 Pt 1): p. 47-54.
123. Bonilla, F.A., et al., *Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **136**(5): p. 1186-205 e1-78.
124. Palmer, D.S., et al., *Screening of Canadian Blood Services donors for severe immunoglobulin A deficiency*. Transfusion, 2010. **50**(7): p. 1524-31.
125. Litzman, J., et al., *IgA deficiency in Czech healthy individuals and selected patient groups*. Int Arch Allergy Immunol, 2000. **123**(2): p. 177-80.
126. Pereira, L.F., et al., *Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought*. Blood, 1997. **90**(2): p. 893.
127. al-Attas, R.A. and A.H. Rahi, *Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia*. J Clin Immunol, 1998. **18**(5): p. 368-71.
128. Mellekjaer, L., 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. **130**(3): p. 495-500.
129. Aghamohammadi, A., et al., *Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency*. Int Arch Allergy Immunol, 2008. **147**(2): p. 87-92.
130. Tsilifis, C., M.A. Slatter, and A.R. Gennery, *Too much of a good thing: a review of primary immune regulatory disorders*. Front Immunol, 2023. **14**: p. 1279201.
131. Bouma, G., et al., *Recent advances in the understanding of genetic defects of neutrophil number and function*. Br J Haematol, 2010. **151**(4): p. 312-26.
132. Dinauer, M.C., *Disorders of neutrophil function: an overview*. Methods Mol Biol, 2014. **1124**: p. 501-15.
133. Mahdavian, A., et al., *Chapter 7 - Defects in intrinsic and innate immunity*, in *Inborn Errors of Immunity*, A. Aghamohammadi, et al., Editors. 2021, Academic Press. p. 219-243.
134. Rigante, D., et al., *The hereditary autoinflammatory disorders uncovered*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(9): p. 892-900.
135. Azizi, G., et al., *Chapter 8 - Autoinflammatory disorders*, in *Inborn Errors of Immunity*, A. Aghamohammadi, et al., Editors. 2021, Academic Press. p. 245-290.
136. Crow, Y.J., et al., *Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutieres syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism*. J Med Genet, 2003. **40**(3): p. 183-7.
137. Mathur, A., J.A. Hayward, and S.M. Man, *Molecular mechanisms of inflammasome signaling*. J Leukoc Biol, 2018. **103**(2): p. 233-257.
138. Martinon, F., K. Burns, and J. Tschopp, *The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta*. Mol Cell, 2002. **10**(2): p. 417-26.
139. Shariat, M., et al., *Chapter 9 - Complement deficiencies*, in *Inborn Errors of Immunity*, A. Aghamohammadi, et al., Editors. 2021, Academic Press. p. 291-315.

140. Haynes, B.F., K.A. Soderberg, and A.S. Fauci, *Introduction to the Immune System*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e, J. Loscalzo, et al., Editors. 2022, McGraw-Hill Education: New York, NY.
141. Truedsson, L., A.A. Bengtsson, and G. Sturfelt, *Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus*. *Autoimmunity*, 2007. **40**(8): p. 560-6.
142. Lintner, K.E., et al., *Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases*. *Frontiers in Immunology*, 2016. **7**.
143. Yang, Y., et al., *Complete complement components C4A and C4B deficiencies in human kidney diseases and systemic lupus erythematosus*. *J Immunol*, 2004. **173**(4): p. 2803-14.
144. Legendre, C.M., et al., *Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(23): p. 2169-81.
145. Jodele, S., et al., *Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy*. *Blood*, 2013. **122**(12): p. 2003-7.
146. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. *Blood*, 2003. **101**(4): p. 1249-56.
147. Alter, B.P., *Fanconi anemia and the development of leukemia*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2014. **27**(3-4): p. 214-21.
148. Alter, B.P., et al., *Telomere length is associated with disease severity and declines with age in dyskeratosis congenita*. *Haematologica*, 2012. **97**(3): p. 353-9.
149. Nelson, N.D. and A.A. Bertuch, *Dyskeratosis congenita as a disorder of telomere maintenance*. *Mutat Res*, 2012. **730**(1-2): p. 43-51.
150. Alter, B.P., et al., *Cancer in dyskeratosis congenita*. *Blood*, 2009. **113**(26): p. 6549-57.
151. Niewisch, M.R., et al., *Genotype and Associated Cancer Risk in Individuals With Telomere Biology Disorders*. *JAMA Netw Open*, 2024. **7**(12): p. e2450111.
152. Fischer, A., et al., *Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies*. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. **140**(5): p. 1388-1393 e8.
153. Sharma, S., et al., *Lymphoproliferation in Inborn Errors of Immunity: The Eye Does Not See What the Mind Does Not Know*. *Front Immunol*, 2022. **13**: p. 856601.
154. Cheng, J., et al., *Pediatric lymphoproliferative disorders associated with inborn errors of immunity*. *Clin Immunol*, 2024. **266**: p. 110332.
155. Wang, J. and C. Cunningham-Rundles, *Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID)*. *J Autoimmun*, 2005. **25**(1): p. 57-62.
156. Mormile, I., et al., *Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study of 95 Adult Patients in a Single Tertiary Care Center*. *Front Immunol*, 2021. **12**: p. 652487.
157. Somasundaram, N., et al., *Clinical and immunological characterisation of patients with common variable immunodeficiency related immune thrombocytopenia*. *Clin Exp Med*, 2023. **23**(8): p. 5423-5432.

158. Seve, P., et al., *Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2008. **87**(3): p. 177-184.
159. Fekrvand, S., et al., *Cancer Trends in Inborn Errors of Immunity: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Clin Immunol*, 2024. **45**(1): p. 34.
160. Massaad, M.J., M. Zainal, and W. Al-Herz, *Frequency and Manifestations of Autoimmunity Among Children Registered in the Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry*. *Frontiers in Immunology*, 2020. **11**.
161. Azizi, G., et al., *Autoimmune manifestations among 461 patients with monogenic inborn errors of immunity*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021. **32**(6): p. 1335-1348.
162. Yakaboski, E., et al., *Lymphoproliferative Disease in CVID: a Report of Types and Frequencies from a US Patient Registry*. *J Clin Immunol*, 2020. **40**(3): p. 524-530.
163. Ye, X., et al., *Genomic characterization of lymphomas in patients with inborn errors of immunity*. *Blood Adv*, 2022. **6**(18): p. 5403-5414.
164. Herber, M., et al., *Primary immunodeficiencies and lymphoma: a systematic review of literature*. *Leuk Lymphoma*, 2020. **61**(2): p. 274-284.
165. Cekic, S., et al., *The evaluation of malignancies in Turkish primary immunodeficiency patients; a multicenter study*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020. **31**(5): p. 528-536.
166. Tanyildiz, H.G., et al., *Lymphoma Secondary to Congenital and Acquired Immunodeficiency Syndromes at a Turkish Pediatric Oncology Center*. *Journal of Clinical Immunology*, 2016. **36**(7): p. 667-676.
167. Kiykim, A., et al., *Malignancy and lymphoid proliferation in primary immune deficiencies; hard to define, hard to treat*. *Pediatric Blood & Cancer*, 2020. **67**(2).
168. Ricci, S., et al., *HLH as an additional warning sign of inborn errors of immunity beyond familial-HLH in children: a systematic review (vol 15, 1282804, 2024)*. *Frontiers in Immunology*, 2024. **15**.
169. Froehlich, M., et al., *Autologous Stem Cell Transplantation in Common Variable Immunodeficiency: A Case of Successful Treatment of Severe Refractory Autoimmune Encephalitis*. *Front Immunol*, 2020. **11**: p. 1317.
170. Albert, M.H., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation for adolescents and adults with inborn errors of immunity: an EBMT IEWP study*. *Blood*, 2022. **140**(14): p. 1635-1649.