



Birincil immün yetersizlikli hastalarda otoimmünite çeşitliliği, klinik özellikleri ve tedavi seçenekleri

The plethora, clinical manifestations and treatment options of autoimmunity in patients with primary immunodeficiency

Hatice Ezgi Barış¹, Ayça Kıyıkım², Ercan Nain², Ahmet Oğuzhan Özen², Elif Karakoç-Aydiner², Safa Barış²

¹Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Birincil immün yetersizliklerle otoimmünite ilişkisi bilinmekle birlikte, son yıllarda yeni tanımlanan immün yetersizlikler nedeniyle tekrar dikkat çekici bir konu olmuştur. Buna bağlı olarak, birincil immün yetersizlikte otoimmünite gelişim mekanizmalarının ve hedefe yönelik yeni tedavi seçeneklerinin araştırılması gündeme gelmiştir. Bu çalışmada genetik tanısı olan birincil immün yetersizlikli hastalarımızda otoimmünite bulguları, çeşitliliği ve tedaviye yanıtlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde izlenen otoimmün bulgusu olan genetik tanısı belirlenmiş birincil immün yetersizlikli hastaların dosyaları tarandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ve tedavi uygulamaları değerlendirildi.

Bulgular: Genetik mutasyonu tanımlanmış olan toplam 30 hastada otoimmünite bulgusu saptandı. Hastalarda ilk bulgunun ortaya çıkış yaşı ortalama 8,96±14,64 ay iken, genetik tanı alma yaşı ortalama 82,55±84,71 ay idi. Otoimmünite bulgularının en sık görüldüğü hastalıklar X'e bağlı immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati sendromu (n=5, %16,7), otoimmün lenfoproliferatif sendrom (n=3, %10), lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein eksikliği (n=3, %10) ve DiGeorge sendromu (n=3, %10) olarak belirlendi. On iki (%40) hastada, hastalık bulguları ilk ortaya çıktığında otoimmün bulguların olduğu görüldü. En sık saptananlar ise enflamatuar bağırsak hastalığı, enflamatuar bağırsak hastalığı benzeri bulgular (n=14, %46,7), immün trombositopenik purpura (n=11, %36,7) ve otoimmün hemolitik anemi idi (n=9, %30). On beş (%50) hastada immün baskılayıcı ajanlara yanıt gözlemlendi. On hastaya kemik iliği nakli uygulandı. Toplam altı hasta çeşitli nedenlerle yaşamını yitirdi.

Çıkarımlar: Birincil immün yetersizlikli hastalarda otoimmün hastalıklar sık olarak görülmektedir. Erken başlangıçlı otoimmünite bulgusu gözlenen hastalarda, birincil immün yetersizlik olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve bu hastalar immün yetersizlik gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Birincil immün yetersizliğin erken tanınması sağ kalım üzerine olumlu etki sağlayacaktır. (Turk Pediatri Ars 2016; 51: 186-92)

Anahtar Kelimeler: Birincil immün yetersizlik, enflamatuar bağırsak hastalığı, otoimmünite, otoimmün hemolitik anemi

Abstract

Aim: Although the association between primary immunodeficiency and autoimmunity is already well-known, it has once again become a topic of debate with the discovery of newly-defined immunodeficiencies. Thus, investigation of the mechanisms of development of autoimmunity in primary immunodeficiency and new target-specific therapeutic options has come to the fore. In this study, we aimed to examine the clinical findings of autoimmunity, autoimmunity varieties, and treatment responses in patients who were genetically diagnosed as having primary immunodeficiency.

Material and Methods: The files of patients with primary immunodeficiency who had clinical findings of autoimmunity, who were diagnosed genetically, and followed up in our clinic were investigated. The demographic and clinical features of the patients and their medical treatments were evaluated.

Results: Findings of autoimmunity were found in 30 patients whose genetic mutations were identified. The mean age at the time of the first symptoms was 8.96±14.64 months, and the mean age of receiving a genetic diagnosis was 82.55±84.71 months. The most common diseases showing findings of autoimmunity included immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked syndrome (16.7%); autoimmune lymphoproliferative syndrome (10%); lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein deficiency (10%); and DiGeorge syndrome (10%). Twelve (40%) patients showed findings of autoimmunity at the time of first presentation. The most common findings of autoimmunity included inflammatory bowel disease, inflammatory bowel disease-like findings (n=14, 46.7%), immune thrombocytopenic purpura (n=11, 36.7%), and autoimmune hemolytic anemia (n=9, 30.0%). A response to immunosuppressive agents was observed in 15 (50%) patients. Ten patients underwent hematopoietic stem cell transplantation. Six patients were lost to follow-up due to a variety of complications.

Conclusion: Autoimmunity is frequently observed in patients with primary immunodeficiency. The possibility of primary immunodeficiency should be considered in patients with early-onset manifestations of autoimmunity, and these patients should be carefully monitored in terms of immunodeficiency development. Early diagnosis of primary immunodeficiency may provide favorable outcomes in terms of survival. (Turk Pediatri Ars 2016; 51: 186-92)

Keywords: Autoimmunity, autoimmune hemolytic anemia, inflammatory bowel disease, primary immunodeficiency

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Safa Barış E-posta / E-mail: safabaris@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 30.01.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 24.06.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.3928

Giriş

Birincil immün yetersizlikler (BİY), tekrarlayan enfeksiyonlarla belirgin genetik bir hastalık grubudur. Şimdiye kadar en az 300 farklı tek gen mutasyonunun BİY'le sonuçlanan hastalığa yol açtığı saptanmıştır (1). Ender hastalıklar olarak bilinse de son araştırmalar sanıldığından daha sık rastlandığını göstermiştir (2). Türkiye'deki sıklık Marmara ve Ege bölgesinde yapılan iki merkezli bir çalışmada 30,5/100 000 olarak bulunmuştur (3). Tekrarlayan enfeksiyonların yanı sıra BİY'de otoimmünite de sıklıkla gözlenmektedir (1). T ya/ya da B hücrelerinde oluşan merkezi ve çevresel denetleyici mekanizmalarda bozukluk, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı artmış antijen yükü ve ölü hücrelerin temizlenememesi otoimmünite gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (4-6). Kısacası immün sistemin gelişim basamaklarındaki aksamalar kendinden olanı tanıma ve tolerans gösterme mekanizmasını bozarak otoimmünitenin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Bazı immün yetersizliklerde ise hastalığın ilk bulgusu otoimmünite olabilmektedir. Özellikle süt çocukluğu döneminde otoimmünite bulguları henüz enfeksiyon gözlenmemiş olsa da birincil immün yetersizlik şüphesini uyandırmalıdır (7). Başlangıçta yalnız otoimmünitenin gözlenmesi hastaların tanı alma süresini uzatabilir ya da uygun olmayan tedavi yöntemlerinin kullanılmasına yol açabilir. Bu bağlamda çocuk hekimlerinin özellikle erken başlangıçlı otoimmünitenin BİY ile ilişkisinin farkında olması, BİY'lerin erken tanı şansını artıracaktır. Bunun yanında, BİY'de hastalıklara özgün otoimmünite gelişme mekanizmalarının bilinmesi özgün tedavinin belirlenmesini sağlayacaktır. Bu çalışmada genetik tanısı ve otoimmün bulgusu olan BİY hastalarının otoimmünite çeşitliliği, tedavi seçenekleri ve sağ kalımları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada kliniğimizde izlenen genetik tanısı belirlenmiş ve otoimmünite bulguları olan BİY'li hastaların demografik özellikleri ve otoimmünite bulguları geriye yönelik incelendi. Genetik tanısı bulunmayan ancak otoimmünite bulguları olan yaygın değişken immün yetersizlik, selektif IgA eksikliği, kombine immün yetersizlik gibi tanılarla izlenen hastalar bu çalışmanın dışında tutuldu. Verilerin kaydedilmesi için hastalardan sözlü, anne ve babalarından yazılı onam alındı. Etik kurul onayı üniversitemiz kurulundan 04.09.2015 tarih ve 09.2015.249 numarası ile alındı.

Demografik ve klinik özellikler

Hastaların güncel yaşları, tanı yaşları, ilk bulgunun gözlendiği yaş, cinsiyet, akraba evliliği, genetik tanıları, klinik ve laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi yöntemleri, tedaviye yanıtları ve sağ kalımları incelendi.

Otoimmünite bulguları

Hastaların incelenen başlıca otoimmünite bulguları otoimmün hemolitik anemi (OHA), immün trombositopenik purpura (İTP), otoimmün tiroidit, egzema, artrit, lupus benzeri döküntü, enflamatuar bağırsak hastalığı (EBH)/EBH benzeri bulgular, adrenal yetersizlik, diabetes mellitus (DM), gastrit, hepatit, nefrotik sendrom, psöriazis, vitiligo, perikardit, hipoparatiroidi, alopesi, cilt granülomu ve vaskülit. Bunun yanında otoantikör pozitifliği de araştırıldı.

İstatiksel çözümleme

Veriler Statistical Package for the Social Sciences 22.0 paket programı (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) kullanılarak çözümlendi. Tanımlayıcı istatistiklerden sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Sıklık ifade eden yaygınlık çözümlenmeleri ise n sayısı ve yüzde (%) olarak belirtildi.

Bulgular

Bölümümüzde immün yetersizlik nedeniyle izlenen, genetik tanısı belirlenmiş ve otoimmün bulguları olan toplam 30 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Genetik tanılar

Hastalarda 18 farklı genetik tanı gözlemlendi. Bunlar; X'e bağlı immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati sendromu (IPEX) (n=5, %16,7), Otoimmün lenfoproliferatif

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve klinik özellikler		
Cinsiyet, n, (%)	Kız	5 (%16,7)
	Erkek	25 (%83,3)
Güncel yaş (Ort±SS) (yıl)		10,56±8,02
İlk belirti yaşı (Ort±SS) (ay)	IPEX (n=5)	4,40±4,72
	ALPS (n=3)	4,33±3,21
	Di George (n=3)	2,33±2,30
	LRBA (n=3)	6,00±0,00
	DOCK8 (n=2)	6,00±0,00
	RAG1 (n=2)	34,00±36,76
	Genetik tanı alma yaşı (Ort±SS) (ay)	
Akraba evliliği, n, (%)		16 (%53,3)
Otoimmün bulguların tedaviye yanıtı, n, (%)		15 (%50,0)
Kemik iliği nakli, n, (%)		10 (%33,3)
Ölüm, n, (%)		6 (%20,0)

ALPS: otoimmün lenfoproliferatif sendrom; DOCK8: dedicator of cytokinesis 8; IPEX: immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı; LRBA: lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein; RAG: recombination-activating gene

sendrom (ALPS) (n=3, %10,0), Lipopolysaccharide-responsive ve beige-like anchor protein eksikliği (LRBA) (n=3, %10,0), DiGeorge sendromu (DGS) (n=3, %10,0), tipik olmayan RAG1 eksikliği (n=2, %6,7), DOCK8 eksikliği (n=2, %6,7), CD19 eksikliği (n=1, %3,3), *PI3KR1* gen mutasyonuna bağlı işlev kaybı (n=1, %3,3), *PIK3CD* geni mutasyonuna bağlı işlev kazanımı (n=1, %3,3), interlökin (IL)-10 almaç eksikliği (n=1, %3,3), otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofi (APECED) (n=1, %3,3), *STAT1* gen mutasyonuna bağlı aşırı işlev kazanımı (n=1, %3,3), Protein Kinase C, Delta (PRKCD) eksikliği (n=1, %3,3), IL-21 almaç eksikliği (n=1, %3,3), Kronik granülomatöz hastalık (KGH) (n=1, %3,3), Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) (n=1, %3,3), ataksi telenjektazi (n=1, %3,3) ve RAG2 eksikliğidir (n=1, %3,3). Otuz hastanın 12'sinde (%40) ilk başvuruda otoimmün bulguların olduğu görüldü. Bu hastaların tanıları IPEX, ALPS, LRBA eksikliği, RAG1 eksikliği, DGS, PRKCD eksikliği, IL-10 almaç eksikliği ve RAG2 eksikliği idi.

Otoimmünite bulguları, tedavi ve sağkalım

Hastaların tanılarına göre gözlenen otoimmün özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir. En sık rastlanan otoimmünite bulguları EBH/EBH benzeri bulgular (n=14, %46,7), İTP (n=11, %36,7) ve OHA'dir (n=9, %30,0) (Şekil 1). Hastalarda görülen cilt bulguları Resim 1'de gösterilmiştir. Laboratuvar bulgularında; dokuz (%30,0) hastada direkt Coombs testi, beş (%16,7) hastada Anti nükleer antikor (ANA), dört (%13,3) hastada tiroid otoantikörleri pozitif saptandı. Trombositopenisi olan on bir hastadan birinde antitrombosit antikor bakılabildi ve pozitif saptandı. On hastada (%33,3) otoantikör pozitifliğine rastlanmadı. Otoimmünite bulgularını tedavi etmek için kullanılan ajanlar her hastada farklı olup; intravenöz immunoglobulin, kortikosteroidler, sirolimus, rituksimab, siklofosamid, hidroksiklorokin, azatiopurin, mikofonolat mofetil, siklosporin, metotreksat, etanersept ve tiroid hormonu idi. Tedaviye dirençli kronik trombositopenisi olan bir hastada splenektomi uygulandı. Kemik iliği nakli uygulanan 10 hastada sağ kalım oranı (n=7) %70 idi. Kaybedilen altı hastanın ölüm nedenleri; graft versus host hastalığı (GVHH), sepsis, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), kafa içi kanama ve kafa içi mikotik anevrizma idi. Hastaların aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları ve klinik seyirleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tartışma

Birincil immün yetersizliklerin tipik özelliği tekrarlayan enfeksiyonlar olsa da, bazı immün yetersizliklerde otoimmünite öne çıkan bir bulgu olarak gözlenmektedir (8). Bu hastalıklardan, APECED, ALPS, IPEX, IPEX benzeri sendromlar (CD25 ve STAT5b eksikliği, LRBA eksikliği, CTLA4 eksikliği, *STAT1* geninde işlev kazanımı), IL-10/IL-10 almaç eksikliği ve yeni tanımlanan Fosfolipaz C- gamma-2

ilişkili otoantikör eksikliği ve immün disregülasyon (PLA-ID) otoimmünite ile belirgindir. Bunların dışında yaygın değişken immün yetersizlikler, (YDİY), hiperIgM sendromu, X'e bağlı agammaglobulinemi, selektif IgA eksikliği, KGH, ciddi kombine immün yetersizlikler, WAS ve kompleman eksikliklerinde de hastalığın seyri sırasında otoimmünite bulgularıyla karşılaşmaktadır. Organizmanın hücrelerine reaksiyon gösteren T hücrelerinin merkezi ve çevresel baskılayıcı basamaklardan kaçması, programlı hücre ölümünü etkileyen yollarda bozukluk, düzenleyici T hücrelerin anormal işlev göstermesi ve anormal B hücrelerin kemik iliği ya da çevre dokularında yok edilememesi; birincil immün yetersizliklerde otoimmüniteden sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır (4, 5, 9).

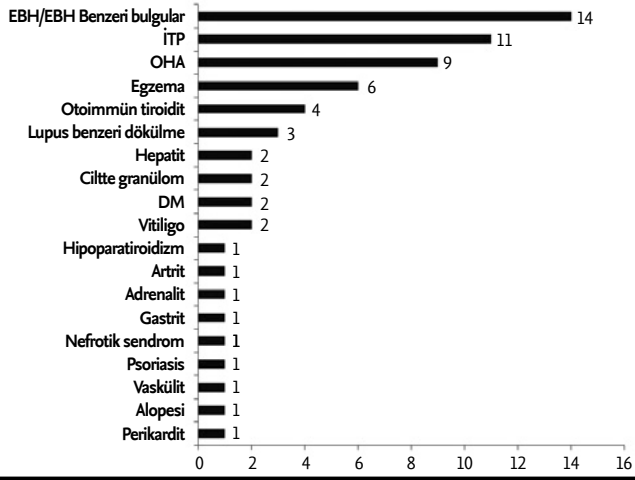
Bizim hastalarımız arasında otoimmünitenin en sık gözlemlendiği hastalık IPEX'tir. Bu hastalıkta, düzenleyici T hücrelerinde bozukluk sonucunda bir yaşından önce birçok organda otoimmünite gözlenebilmektedir (10). Tip 1 diabetes mellitus, tirodit, otoimmün sitopeniler, egzema, otoimmün enteropati, hepatit, nefrotik sendrom, interstiyel nefrit ve artrit IPEX'te görülebilecek otoimmünite bulgularıdır (11). Bizim hastalarımızda da egzema ve hemolitik anemi, hipotiroidi, ishal, Tip 1 DM, gastrit, hepatit ve nefrotik sendrom gözlenmiştir. Beş hastanın dördünde ilk bulgu olarak otoimmünite yaşamın erken aylarında gözlenmiştir. Literatürde tanımlanan IPEX olgularının %45'inde bulgular yenidoğan döneminde, hatta 11 olguda doğar doğmaz ortaya çıkmıştır (11). Bu nedenle erken dönemde özellikle birden fazla organın otoimmün tutulumu henüz enfeksiyon gelişmemiş de olsa birincil immün yetersizliklerden IPEX'in sorgulanmasını gerektirir. Bu hastalığın benzeri olarak tanımlanan *STAT5b* eksikliği, IL-2 almaç mutasyonu, *STAT1* ve *STAT3* mutasyonuna bağlı protein fonksiyon kazanımı, CTLA4 eksikliği ve LRBA eksikliğinde de düzenleyici T hücre işlevlerinden sorumlu sinyal yollarında bozukluklar tanımlanmıştır (12-16). Hastalarımız arasında yer alan LRBA eksikliği ve *STAT1* gen mutasyonuna bağlı protein işlev kazanımı olanlarda hemolitik anemi, EBH/EBH benzeri bulgular, alopesi, trombositopeni ve hipotiroidi saptanmıştır.

Otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofi otoimmün düzenleyici (*AIRE*) genindeki mutasyon sonucunda organizmaya karşı reaksiyon gösteren T hücrelerinin timusta gelişimleri esnasında yok edilememesi nedeniyle birçok organ otoimmün olarak tutulur (17, 18). Hipoparatiroidi, hipotiroidi, adrenal yetersizlik, kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, otoimmün hepatit ve vitiligo birçok endokrin organa karşı otoimmün reaksiyonun gözlemlendiği bu hastalıkta görülen bazı bulgularıdır (19). Bizim hastamızda hipoparatiroidi, hipotiroidi, adrenal yetersizlik ve vitiligo gözlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların tanılarna göre gözlenen otoimmünite bulguları, uygulanan tedavi şekilleri ve prognozları

Tanı	Otoimmünite özellikleri	Otoimmün testler	Tedavi	Prognoz
CD 19 eksikliği	Psöriazis	ANA	İVİG, PUVA	Sağ
<i>PI3KR1</i> mutasyonu	İTP, artrit, EBH/EBH benzeri bulgular		İVİG, steroid, metotreksat, etanersept, splenektomi, sirolimus	Sağ
<i>PIK3CD</i> mutasyonu	EBH/EBH benzeri bulgular		İVİG, steroid, sirolimus	Sağ
IL-10 almaç eksikliği	EBH/EBH benzeri bulgular		Azatiopurin, steroid, siklosporin	KİT/sağ
APECED	Hipotiroidi, adrenalit, vitiligo	Anti TPO	Steroid, Levotiroksin	Sağ
<i>STAT1</i> mutasyonu	İTP, Hipotiroidi	Anti TPO	Levotiroksin, İVİG	Exitus/intrakranial mikotik anevrizma
PRKCD eksikliği	Egzema, İTP, SLE benzeri döküntü, EBH/EBH benzeri bulgular	ANA, anti SSA, antiribozomal p protein	İVİG, hidroksiklorokin	Sağ
LRBA eksikliği	OHA, İTP	ANA, direkt Coombs	Steroid, siklosporin, mikofenolat mofetil, İVİG	KİT/Sağ
LRBA eksikliği	İTP, EBH/EBH benzeri bulgular		Steroid, İVİG	Sağ
LRBA eksikliği	EBH/EBH benzeri bulgular, alopesi		Steroid, İVİG	Sağ
IL-21 almaç eksikliği	SLE benzeri döküntü	Lupus antikoagulan	İVİG, hidroksiklorokin	Exitus/sepsis
DOCK8 eksikliği	Egzema, OHA	Direkt Coombs	İVİG, steroid, rituksimab	KİT/Sağ
DOCK8 eksikliği	Egzema, Vaskülit		Steroid, siklofosfomid	KİT/Sağ
DGS	OHA, İTP	Direkt Coombs	İVİG	Sağ
DGS	İTP	ANA	İVİG	Sağ
DGS	İTP		İVİG	Sağ
KGH	Perikardit, hepatit		Steroid	KİT/Exitus/GVHH
RAG1 eksikliği	OHA, SLE benzeri döküntü, EBH/EBH benzeri bulgular	Direkt Coombs	Ritüksimab, hidroksiklorokin, İVİG, kolşisin	Sağ
RAG1 eksikliği	Hipotiroidi, DM, vitiligo	ATG, antiadacak hücre antikor	Levotiroksin, İVİG	KİT/sağ
İPEX	Egzema, OHA, EBH/EBH benzeri bulgular	Direkt Coombs, anti-enterosit hücre antikor	Steroid, siklosporin	KİT/sağ
İPEX	EBH/EBH benzeri bulgular, hepatit, nefrotik sendrom	ANA	Azatiopurin, steroid	Exitus/ARDS
İPEX	Egzema, OHA, hipotiroidi, DM	Anti-TPO, direkt Coombs	Steroid, sirolimus	KİT/intrakranial kanama/exitus
İPEX	EBH/EBH benzeri bulgular	Anti-enterosit hücre antikor	Steroid, sirolimus	KİT/ARDS/exitus
İPEX	EBH/EBH benzeri bulgular, gastrit	Antiparietal hücre antikor	Sirolimus	Sağ
WAS	Egzema, İTP, EBH/EBH benzeri bulgular	Anti-trombosit antikor	İVİG, rituksimab, eltrombopag	Sağ
ALPS	OHA, İTP	ANA, direkt Coombs	Steroid, İVİG, sirolimus	Sağ
ALPS	OHA, İTP	Direkt Coombs	Steroid, siklosporin	Sağ
ALPS	OHA, EBH/EBH benzeri bulgular	Direkt Coombs	İVİG, G-CSF	Sağ
RAG2 eksikliği	EBH/EBH benzeri bulgular,		Subkutan İVİG, steroid	KİT/sağ
Ataksi telenjektazi	Ciltte granülom		İVİG, hidroksiklorokin	Sağ

ALPS: otoimmün lenfoproliferatif sendrom; ANA: anti nükleer antikor; APECED: otoimmün polienodokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofi; ATG: anti tiroglobulin antikor; DGS: DiGeorge sendromu; DM: diabetes mellitus; DOCK8: dedicator of cytokinesis 8; EBH: enflamatuar bağırsak hastalığı; GVHH: graft versus host hastalığı; IL: interlekin; İPEX: immün disregulasyon, polienodokrinopati, enteropati, X'e bağlı; İVİG: intravenöz immünglobulin; KGH: kronik granüloamatöz hastalık; KİT: kemik iliği transferi; LRBA: lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein; PIK3CD: phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, delta; PI3KR1: phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit 1; PRKCD: protein Kinase C, Delta eksikliği; PUVA: psoralen Ultra-Violet A; RAG: recombination-activating gene; SLE: sistemik lupus eritematozis; STAT1: signal transducer and activator of transcription 1; TPO: tiroid peroksidaz; WAS: Wiskott-Aldrich sendromu



Şekil 1. Hastalarda görülen otoimmünite bulguları
DM: diabetes mellitus; EBH: enflamatuvar bağırsak hastalığı; İTP: immün trombositopenik purpura; OHA: otoimmün hemolitik anemi



Resim 1. Hastaların cilt bulgularından örnekler
A: PRKCD eksikliği olan hastanın yüzde ve gözdede lupus benzeri döküntüsü; B: ataksi telenjektazi hastasının cilt granülomları; C ve D: RAG1 mutasyonu olan hastanın yüzünde, saçında ve bacağına vitiligo bulguları

DiGeorge sendromunda görülen otoimmüniteye anormal timüs gelişimi nedeniyle hem *AIRE* gen ekspresyonundaki bozukluğun hem de düzenleyici T hücre çeşitliliği ve sayısındaki azalmanın yol açtığı düşünülmektedir (20). DiGeorge sendromunda %8,5 oranında otoimmün hastalık

görülebilmektedir. En sık görülen otoimmün bulgu hücre azlıkları (İTP, OHA, nötropeni) ve sırasıyla hipotiroidizm ve artritir (21). Bizim hastalarımızda da otoimmünite bulgusu olarak hematolojik bozuklukların ön planda olduğu görülmüştür.

İmmün sistemin dengesi ve tolerans gelişimi açısından programlı hücre ölümü çok önemlidir. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) hücre ölümünde bozuklukla belirgin bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %70'inde otoimmüniteye rastlanır (22). En sık gözlenen bulgu otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopenidir. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom tanılı üç hastamızın üçünde direkt Coombs testi pozitif hemolitik anemi, ikisinde trombositopeni saptanmıştır. Direkt Coombs pozitifliği ile saptanan anti-eritrosit antikorlar ile birlikte anti-trombosit ve anti-nötrofil antikorlar ALPS'de en sık saptanan otoantikorlardır (23, 24).

Kronik granülomatöz hastalıkta görülen otoimmünitenin de, oksidatif işlevi bozuk fagositlerin hücre artıklarını ve antijenlerini ortadan kaldıramamasına bağlı uzamış enflamatuvar yanıt sonucu tetiklendiği düşünülmektedir (25, 26). Bu hastalarda en sık saptanan otoimmün bulgu EBH'dir. Bunun dışında diskoid lupus, artrit ve İTP gözlenebilmektedir (4). Bizim hastamızda ise tekrarlayan perikardit ve hepatit gözlenmiştir (27).

Erken başlangıçlı EBH'nin immün yetersizliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında KGH, IL-10/IL-10 almaç eksikliği, WAS, IPEX ve IPEX benzeri hastalıklar ve ağır kombine immün yetersizlikler sayılabilir (28). Özellikle çok erken başlangıçlı EBH'de (altı ay altı), akraba evliliğinde ya da ailede etkilenen birden fazla birey varlığında, tedaviye yanıtız olgularda ve eşlik eden otoimmünite saptandığında alta yatan bir immün yetersizlik olabileceği göz ardı edilmemelidir. Çünkü immün yetersizlik saptandığında alışılagelmiş EBH tedavisinin dışında kök hücre nakli tedavi seçenekleri arasında olacaktır (11, 29). Bunun yanında enfeksiyonların önlenmesine yönelik tedavi girişimleri de sağ kalımı etkileyebilir. interlökin-10 almaç eksikliği tanısıyla izlediğimiz hastamızın ilk bulgusu ishal olup, bir aylıkken yakınmaları başlamış ve uygulanan EBH tedavilerine (Azatiopurin, steroid, siklosporin) yanıt gözlenmeyen hastaya kök hücre nakli uygulanmıştır.

Birincil immün yetersizliklerde cilt bulgularına sıklıkla rastlanır. En sık rastlanan cilt bulgusu cilt enfeksiyonlarıdır. Bunun yanında egzema, eritrodermi, pigment değişiklikleri, granülom, vaskülitik oluşumlar ve ürtiker de gözlenebilir (30). Bizim hastalarımızda gözlenen başlıca cilt bulguları egzema, lupus benzeri cilt döküntüsü, vitiligo, granülom,

kellik ve psöriazistir. Egzema çocukluk çağında sık rastlanan bir bulgu olsa da erken bebeklikte ciddi egzema DOCK8 mutasyonu, IPEX ve ciddi kombine immün yetersizliklerin belirtisi olabilir. Cilt granülomları ise enfeksiyöz etmenler ile oluşabileceği gibi, BİY'de steril granülom olarak karşımıza çıkmaktadır (30-33). Ataksi telenjiektazi ve RAG2 mutasyonu olan iki hastamızda granülom izlenmiştir.

Birincil immün yetersizliklerin son birkaç yılda hızlı bir şekilde genetik tanı alması, yeni ve var olan gen bozukluğuna özgün tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Örneğin, LRBA eksikliği olan olgularda CTLA4 proteini de azaldığı için CTLA4 proteini (abatacept) kullanımı bağırsak bulgularının ve diğer otoimmün hastalıkların kontrol altına alınmasında büyük yarar sağlamıştır (34). Sirolimus tedavisi diğer bir özgün ilaç olup; IPEX, PI3KR1, PIK3CD, LRBA ve ALPS hastalarının tedavisinde sağ kalım oranlarını ciddi bir şekilde arttırmıştır (35, 36). Kendi hastalarımızda sirolimus tedavisi ile hem otoimmün bulgular hem de organ büyümeleri (karaciğer, lenf bezi ve dalak) kontrol altına alınabilmiştir. Deri tutulumu ile giden PRKCD eksikliği olgumuzda hidroksiklorokin kullanımı ile deri bulgularında tama yakın gerileme görülmüştür (37). Hemolitik anemisi olan DOCK8 olgumuzda anti-CD20 (rituksimab) tedavisinin kortikosteroidden daha başarılı olduğu saptanmıştır. Son olarak STAT1 işlev kazanımı ile giden olgularda ruxolitinib (Janus kinase inhibitörü) kullanımı ile otoimmün bulguların kontrolünün sağlandığına dair bir yayın bulunmaktadır (38). Otoimmünitenin gelişim mekanizmaları anlaşıldıkça bu örneklerde olduğu gibi hedefe yönelik tedavi seçenekleri günden güne artacaktır.

Sonuç olarak, otoimmünite, mekanizma ne olursa olsun çeşitli immün yetersizliklerde farklı bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Erken başlangıçlı otoimmün bulguların ve birden fazla otoimmünitenin henüz enfeksiyon gelişimi izlenmeyen hastalarda bile birincil immün yetersizlik bulgusu olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yaklaşım hastalarda hızlı ve doğru tedavi şansını ve sağ kalımını arttıracaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 04.09.2015 tarih ve 09.2015.249 numarası alınmıştır.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.O.Ö, E.K.A., S.B.; Tasarım - S.B.; Denetleme - A.O.Ö, E.K.A., S.B.; Kaynaklar- A.O.Ö, E.K.A., S.B.; Malzemeler - H.E.B., E.N., A.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.E.B., E.N., A.K., A.O.Ö, E.K.A., S.B.; Analiz ve/veya Yorum - H.E.B., S.B.; Literatür Taraması - H.E.B., S.B.; Yazıyı Yazan - H.E.B., S.B.; Eleştirel İnceleme - H.E.B., E.N., A.K., A.O.Ö, E.K.A., S.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını belirtmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Marmara University School Medicine (04.09.2015- 09.2015.249).

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from patients and parents of patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.O.Ö, E.K.A., S.B.; Design - S.B.; Supervision - A.O.Ö, E.K.A., S.B.; Funding - A.O.Ö, E.K.A., S.B.; Materials - H.E.B., E.N., A.K.; Data Collection and/or Processing - H.E.B., E.N., A.K., A.O.Ö, E.K.A., S.B.; Analysis and/or Interpretation - H.E.B., S.B.; Literature Review - H.E.B., S.B.; Writing - H.E.B., S.B.; Critical Review - H.E.B., E.N., A.K., A.O.Ö, E.K.A., S.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015; 35: 727-38. [CrossRef]
2. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* 2013; 33: 1-7. [CrossRef]
3. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study. *Clin Immunol* 2013; 33: 74-83. [CrossRef]
4. Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 570-8. [CrossRef]
5. Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 731-52. [CrossRef]
6. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol* 2010; 71: 317-28. [CrossRef]
7. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2015; 6: 185. [CrossRef]
8. Lehman HK. Autoimmunity and immune dysregulation in primary immune deficiency disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 53. [CrossRef]
9. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 6-11. [CrossRef]
10. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked

- syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 20-1. [\[CrossRef\]](#)
11. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol* 2012; 3: 211. [\[CrossRef\]](#)
 12. Caudy AA, Reddy ST, Chatila T, Atkinson JP, Verbsky JW. CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome, and defective IL-10 expression from CD4 lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 482-7. [\[CrossRef\]](#)
 13. Cohen AC, Nadeau KC, Tu W, et al. Cutting edge: decreased accumulation and regulatory function of CD41CD25(high) T cells in human STAT5b deficiency. *J Immunol* 2006; 177: 2770-4. [\[CrossRef\]](#)
 14. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science* 2014; 345: 1623-7. [\[CrossRef\]](#)
 15. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 708-14. [\[CrossRef\]](#)
 16. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 2015; 125: 591-9. [\[CrossRef\]](#)
 17. Gardner JM, Fletcher AL, Anderson MS, Turley SJ. AIRE in the thymus and beyond. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 582-9. [\[CrossRef\]](#)
 18. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997; 17: 399-403. [\[CrossRef\]](#)
 19. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. *J Clin Immunol* 2015; 35: 463-78. [\[CrossRef\]](#)
 20. Ferrando-Martínez S, Lorente R, Gurbindo D, et al. Low thymic output, peripheral homeostasis deregulation, and hastened regulatory T cells differentiation in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2014; 164: 882-9. [\[CrossRef\]](#)
 21. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1115-7. [\[CrossRef\]](#)
 22. Oliveira JB. The expanding spectrum of the autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 722-9. [\[CrossRef\]](#)
 23. Kwon SW, Procter J, Dale JK, Straus SE, Stroncek DF. Neutrophil and platelet antibodies in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Vox Sang* 2003; 85: 307-12. [\[CrossRef\]](#)
 24. Stroncek DF, Carter LB, Procter JL, Dale JK, Straus SE. RBC autoantibodies in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Transfusion* 2001; 41: 18-23. [\[CrossRef\]](#)
 25. Sanford AN, Suriano AR, Herche D, Dietzmann K, Sullivan KE. Abnormal apoptosis in chronic granulomatous disease and autoantibody production characteristic of lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 178-81. [\[CrossRef\]](#)
 26. Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, Zarembek KA, Holland SM, Malech HL. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1319-26. [\[CrossRef\]](#)
 27. Barış S, Özen AO, Kıyıkım A ve ark. Kronik granülomatöz hastalıklı olgularımızın değerlendirilmesi. *Asthma Allergy Immunol* 2014; 12: 20-5.
 28. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 990-1007. [\[CrossRef\]](#)
 29. Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, et al. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 825-30. [\[CrossRef\]](#)
 30. Relan M, Lehman HK. Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 480. [\[CrossRef\]](#)
 31. Chiam LY, Verhagen MM, Haraldsson A, et al. Cutaneous granulomas in ataxia telangiectasia and other primary immunodeficiencies: reflection of inappropriate immune regulation? *Dermatology* 2011; 223: 13-9. [\[CrossRef\]](#)
 32. Schuetz C, Niehues T, Friedrich W, Schwarz K. Autoimmunity, autoinflammation and lymphoma in combined immunodeficiency (CID). *Autoimmun Rev* 2010; 9: 477-82. [\[CrossRef\]](#)
 33. Nanda A, Al-Herz W, Al-Sabah H, Al-Ajmi H. Noninfectious cutaneous granulomas in primary immunodeficiency disorders: report from a national registry. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 832-7. [\[CrossRef\]](#)
 34. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. Autoimmune Disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015; 349: 436-40. [\[CrossRef\]](#)
 35. Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med* 2014; 211: 2537-47. [\[CrossRef\]](#)
 36. Baris S, Schulze I, Ozen A, et al. Clinical heterogeneity of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: pulmonary involvement as a non-classical disease manifestation. *J Clin Immunol* 2014; 34: 601-6. [\[CrossRef\]](#)
 37. Kıyıkım A, Ogulur I, Baris S, et al. Potentially Beneficial Effect of Hydroxychloroquine in a Patient with a Novel Mutation in Protein Kinase Cδ Deficiency. *J Clin Immunol* 2015; 35: 523-6. [\[CrossRef\]](#)
 38. Higgins E, Al Shehri T, McAleer MA, et al. Use of ruxolitinib to successfully treat chronic mucocutaneous candidiasis caused by gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 551-3. [\[CrossRef\]](#)