

Primer İmmün Yetersizlikli Çocukta Allerji

Yıldız Camcıoğlu

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Primer İmmün Yetersizliklerin %50'sini B hücre yetersizliği, %30'unu T hücre ve kombine immün yetersizlik, %18'ini fagosit fonksiyon bozukluğu ve %2'sini kompleman eksikliği oluşturmaktadır(1, 2, 3). T ve B hücre arasındaki sitokinler aracılığıyla sağlanan iletişimin herhangi bir noktada bozulması immünregülasyonda bozulmaya yol açmaktadır. Primer immün yetersizliklerde görülen bu bozuklukların sonuçlarına sırasıyla göz atalım.

B hücre yetersizlikleri yani humoral immün yetersizliklerin tipik klinik nitelikleri temel olarak dört başlıkta özetlenebilir;

1-Yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar

2-Ciddi komplikasyonlar; Bronşektazi

3- Ağır Enterovirüs, poliovirüs enfeksiyonları,diğer viral enfeksiyonları normal geçirirler

4-İmmünregülasyonda bozukluk(Otoimmünite, Allerji, Lenfoid hipertrofi)

B hücre yetersizliği başlığı altındaki IgA Eksikliği, allerjik hastalıklara duyarlılığı arttıran ve en sık görülen hastalık grubudur (4). Birçok araştırmacı, atopinin (allerjik rinit, astım) IgA eksikliğinde yüksek sıklığına dikkati çekerek, hastaların 1/3 ila 1/2'sinde atopik hastalığın bulunduğunu belirtmişlerdir (5,6). Buna ek olarak, allerjisi olan hastalarda daha sık olarak düşük IgA seviyeli kişilere rastlanmakta ve IgA eksikliği tesadüfen belirlenmiş kan bankası donörlerindeki allerji sıklığı normal kişilere göre artmış bulunmuştur (%20'e karşılık %10) (6). IgA eksikliğinde artmış allerji sıklığı patofizyolojik olarak şu şekilde açıklanmaktadır: yetersiz IgA, genel çevresel antijenlerin (ve allerjenlerin) sistemik immün sisteme ulaşmalarını sınırlandırmada başarısız kalmakta ve böylece kişi allerjiye sebep olacak IgE yanıtı vermektedir. IgA eksikliği ve allerji ilişkisini açıklayacak bir diğer olası açıklama ise IgA antikorlarının normalde medyatör salınımını baskıladığı ve böylece IgA eksikliğinde medyatör salınımının arttığı belirtilebilir. Yukarıdaki kavramların bazılarının bir uzantısı olarak, Soothill ve arkadaşları, erken çocuklukta (1 yaşından küçük) geçici IgA eksikliğinin bazı allerjiye yatkın çocuklarda allerjenlere karşı sensitizasyona neden olabileceği teorisini ortaya koymuşlardır (7). Kliniğimizde İzole IgA eksikliği olan 70 olgunun %33'ünde allerji yakınmaları mevcut olup büyük çoğunluğunu (%65) astım bronşiale oluşturuyordu.

İzole IgA eksikliğinde allerjik yanıtlar beklenmedik ciddi yanıtlara yol açabilmektedir. Bu hastalar IgG , IgE ve anti-IgA antikorları yapabilir. Kanında Anti-IgA; > 1/1000 ise, kan ve kan ürünü (Kan, plazma, IVIG, IMIG) transfüzyonları sırasında ciddi yan etkiler, kan ürünlerinde bulunan IgA'a karşı ağır anafaksi gelişebilir. Kanında Anti-IgA; < 1/256 ise(çok doğurmuş veya sık kan transfüzyonu olan kişilerde) nadiren anafaksi olur fakat saman nezlesi veya deri döküntüleri gelişebilir ve bu sırada hastalarda serum kompleman düzeyleri düşüktür. IgA eksikliği olan tüm hastalar, kan transfüzyonu sırasında gelişebilecek ciddi yan etkilere karşı uyarı bileziği taşımalıdır. Eğer transfüzyon yapılması şart ise, ideal donör IgA eksikliği olan bir kişi olmalıdır, ayrıca yıkanmış eritrosit suspansiyonu tam kan transfüzyonundan daha güvenlidir. IVIG tedavisine karar verildi ise içeriğinde en düşük Ig A olan seçilmeli ve infüzyon dikkatle izlenmelidir (8,9,10).

Ağır kombine immün yetersizliği bulunan (Tablo1) olgularda da T hücre kökenli interferon-g'nin yetersiz, IL-4 ve IL-5 gibi sitokinlerin aşırı yapım ve salınımları antijenik uyarılara karşı allerjik yanıtların gelişmesine yol açmaktadır (3). Omenn's sendromu tipik bir örneği oluşturur. Omenn's sendromunda hiper IgE ve eozinofiliye eritrodermi ve seboreik dermatit gibi ciddi cilt belirtileri eşlik eder.

T+B+ ağır kombine immün yetersizliklerde hafif T lenfopeni , T lenfosit işlevlerinde bozukluk, hiper IgE sıklıkla eşlik eder. Bu hastalarda da allerjik hastalıklar(%48 ekzema, astım, ürtiker) sık görülür(11).

Tablo1; Ağır kombine immün yetersizliğin(SCID) sınıflaması

T-B-NK-	T-B-NK+	T-B+NK-	T-B+NK+	T+B+
ADA eksikliği	RAG 1 /2 Eksikliği	X-e bağlı ağır kombine immün yetersizlik	IL-7 Ra Eksikliği	ZAP -70 eksikliği
Retiküler diskogenezi	Omenn sendromu	JAK3 eksikliği	CD3γ eksikliği	Tip2 BLS(Çıplak lenfosit Sendromu)
	Navajo ağır kombine immün yetersizlik	PNP eksikliği		IL-2 eksikliği

Wiskott-Aldrich Sendromu(WAS)'unda trombositopeni, anormal trombosit , ağır, yaygın ve sık alevlenmeler ile seyreden ekzema bulunur. Bu hastalarda T hücre sayısı yavaş yavaş azalır, özellikle CD+T hücreleri spontan hücre apoptozuna koşut olarak azalır.

Fagosit işlev bozukluğu ile seyreden hastalıklardan Hiper immünglobulin E sendromu ise, karakteristik kaba yüz görünümü, cilt ve alt solunum yolunda yineleyen enfeksiyonlar, kronik ekzema ve kemik(kırık ve skolyoz) ve diş anormalileri bulunur.

Hastalarda çok yüksek IgE >2000 IU/ml, eozinofili, bozuk kemotaksi ve protein ve polisakarit antijenlerine yetersiz yanıt saptanır. Atopik hastalık, hiperimmünglobulinemi E sendromunun önemli bir unsurudur ancak Tip I aşırı duyarlılık sonucu değil tip IV aşırı duyarlılık yanıtı sonucu gelişmektedir(12).

Kompleman sistemindeki C1 esteraz inhibitör eksikliğine(CI-INH eksikliği) bağlı Hereditör anjioödem(HAE), derialtı ve/veya submukozal ödeme bağlı belirtiler ile hayati önem taşıyan bir hastalıktır(Tablo 2)(13).

CI-esteraz inhibitör eksikliği Tip I hastaların %85'i oluşturan ve en sık rastlanan tipdir. Serumda CI-INH proteini düşük olmasına karşın %5-30'unda normaldir. CI-INH aktivitesi düşük bulunur. CI- esteraz inhibitör eksikliği Tip II hastalarında, serumda işlevini yapamayan normal veya artmış düzeyde CI-INH , CI-INH aktivitesi düşük ve alevlenmeler arasında ve sırasında C1s'in denetlenemeyen etkinliği nedeniyle serumda C4 ve C2 düzeyleri düşüktür.

Tablo 2; HAE Klinik Nitelikleri

- Olguların yarısında adolesan çağından önce başlar
 - Kapiller ve venüllerde dilatasyon ile endotelial hücreler arasında su tutulumu sonucu nonenflamatuvar ödem
 - Deri, solunum sistemi ve GİS en sık tutulur
 - ÜSYE, diş çekimi, tonsillektomi, stres solunum yolunu ekstremitelerde travma deri belirtilerini tetikler
 - Boğulma hissi ile birlikte dil, yanak ve orofarenksde hızla ödem gelişir
 - Olguların 2/3'ünde farengeal ödem vardır
 - Hırıltılı solunum ve stridor bulguları ile larinksde ödem gelişebilir, obstrüksiyona yol açıp hayatı tehlikeye sokabilir
- HAE'de tedavi seçenekleri aşağıda sıralanmıştır;
- 1-Alevlenmeleri önlemek için uzun süreli profilaksi
Antifibrinolitik; Epsilon Amino Kaproik Asit(EACA)
EACA Siklik analogu traneksamik asid
Androjen; Erişkin hastalarda Danazol, stanozol
 - 2- Kısa süreli profilaksi; Ameliyat öncesi
1 hafta önce Danazol başla
1 gün önce EACA başla
12 saat önce Taze donmuş plazma
 - 3-Akut alevlenmede tedavi;
Epinefrin, Antihistaminik, Kortikosteroid ???
Kısmen saflaştırılmış CI-INH infüzyonu birkaç saat içinde ödem ve belirtileri azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Conley ME, Stiehm ER: Immunodeficiency disorders:General consideration. In Stiehm ER(ed). Immunologic Disorders in infant and children.4th edition. WB Saunders Company, Pennsylvania. 1996,201-52.
2. Ochs HD, Winkelstein J: Disorders of the B-cell system. In Stiehm ER(ed) Immunologic Disorders in infant and children.4th edition. WB Saunders Company, Pennsylvania, 1996, 296-338.
3. Wilson CB, Penix L, Melvin A, Lewis DB; Lymphokine Regulation and the Role of Abnormal Regulation in Immunodeficiency. Clin Immunol and Immunopathol. 1993,67;3;25-32.
4. Cunningham-Rundles C. Selective IgA Deficiency. In Ochs HD, Stiehm ER,WinkelsteinJ(eds) Immunologic Disorders in infant and children. 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania, 2004, 427-46.
5. Plebani A, Monafó V, Ugazio AG, et. Al. Comparison of the frequency of atopic diseases in children with severe and partial IgA deficiency. Ant Arch Allergy Appl Immunol 1987;82:485-91.
6. Kaufman HS, Hobbs JR. Immoglobulin deficiencies in an atopic population. Lancet 1970;1061-8.
7. Matthew DJ, Taylor B, Norman AP, Turner MW, Soothill JF. Prevention of eczema. Lancet 1977;321-7.
8. Vyas Gn, Perkins HA, Fudenberg HH. Anaphloctoid transfusion reactions associated with anti-IgA. Lancet 1968;2:312-7.
9. Björkander J, Hammarström L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. J Clin Immunol 1987;7:8-13.
10. Ferreire A, Garcia-Rodrigues MC, Lopez-Trascasa M, Pascual Salcedo D, Fontan G. IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gammaglobulin. Clin Immunol Immunopathol 1988, 47:199-205.
11. Fischer A ve Notarangelo LD. Combined Immunodeficiencies. In Ochs HD, Stiehm ER,Winkelstein J(eds) Immunologic Disorders in infant and children. 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania, 2004,447-79.
12. Chehimi J, Elder M, Jeffrey Greene J, Noroski L, Stiehm ER, Winkelstein JA, Sullivan KE.Cytokine and Chemokine Dysregulation in Hyper-IgE Syndrome. Clin Immunol 2001,100;1;49-56.
13. Sullivan KE ve Winkelstein J. Deficiencies of the Complement System. In Ochs HD, Stiehm ER,Winkelstein J(eds) Immunologic Disorders in infant and children. 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania, 2004,652-84.