

B Hücre İmmün Yetmezlikli Hasta Kliniği

Aydan İkincioğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, Prof. Dr.

Primer immün yetmezlikler, kalıtsal gen defektlerine bağlı olarak, immün sistemin işleyişinde ortaya çıkan bozukluklar ile karakterize hastalıklardır. Tüm primer immün yetmezlikler göz önüne alındığında bu hastalıkların insidansı 2.000/1-10.000/1 canlı doğum olarak bildirilmektedir. Genel popülasyondaki prevalansları ise 1/10.000-8-9/10.000 arasında değişmektedir. ABD'de her yeni doğan 500 bebekten 1'inin immün sisteminin bir komponentinde bozukluk ile dünyaya geldiği üzerinde durulmaktadır.

İmmün yanıtın ortaya çıkmasında etkin olan her basamak bir primer immün yetmezlik hastalığı için potansiyel yaratmaktadır. Nitekim, ilk primer immün yetmezlik hastalığı olan X'e bağlı hipogammaglobulinemi (Bruton hastalığı)'nin tariflendiği 1952'den bu yana geçen yaklaşık 50 yıllık zaman içinde 130 kadar primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmıştır. Özellikle son 8 yıl içerisinde, bu hastalıkların moleküler temelini anlaşılması yolunda kat edilen gelişmeler sayesinde, 25 yeni gen defektinin immün yetmezliğe yol açtığı belirlenmiştir.

Antikorların üretiminde ve fonksiyonundaki bozukluklar, B hücrelerini ilgilendiren primer immün yetmezliklerin temel özelliğidir. Antikor eksiklikleri primer immün yetmezlikler içinde en büyük grubu oluştururlar. Bu hastalık grubunda B hücre gelişiminde rolü olan moleküller defektidir.

Primer B hücre immün yetmezliklerinde anneden, geçen antikorlar nedeniyle semptomlar 6. aydan sonra baş gösterir. Pyojenik enfeksiyonlar sıktır. Solunum sistemi ve gastrointestinal sistem başlıca enfeksiyon bölgeleridir.

Bu hastaların Streptococcus Pneumoniae, Haemophilus Influenzae ve Staphylococcus Aureus gibi kapsüllü mikroorganizma ve Pseudomonas türleri gibi gram-negatif bakterilerle tekrarlayan enfeksiyonlara yatkınlıkları vardır.

Antikor eksikliği olan kişilerde hücrel immünite sağlam olduğu için viral enfeksiyonların seyri sağlıklı kişilerden farklı değildir ancak koruyucu immünite oluşmaz. Bu nedenle bu kişiler kabakulak, suçiçeği gibi enfeksiyonları tekrar geçirebilir. Viral enfeksiyonların kontrolünde normal fonksiyonlara sahip T hücreler gerekli iken, antikorlar ilk yayılımın sınırlanması ve re-enfeksiyonun önlenmesinde önemlidir. Enteroviruslar bu kuralın dışındadır. Antikor eksikliği olan kişilerde enteroviruslarla ilerleyici ölümcül enfeksiyon görülebilir.

Gairde lambia enfeksiyonlarına da antikor eksikliği olanlarda sık rastlanır.

Primer antikor eksikliği ile giden hastalıkların bir kısmında birden fazla hücre serisinde bozukluk olabilir. Klasik B hücre eksikliği XLA'da (Bruton hastalığı) erken B hücre gelişiminde gerekli BTK'nın (Bruton tirozin kinaz) eksikliği söz konusudur. BTK nötrofillerde de ekspresye edilir ve bazı XLA'lı hastalarda nötropeni görülebilir. Nötropeni Hiperimmünglobulin M sendromunda da görülebilir. Bu hastalarda T hücre fonksiyonları da bozuk olduğundan Pneumocystis carinii enfeksiyonları görülebilir.

IgA eksikliği ve CVID olan hastalarda otoimmün sendromlar ve enteropati görülme sıklığı artmıştır

Tanının geciktiği, enfeksiyonların erken ve yoğun tedavi edilmediği antikor eksikliği olan olgularda kalıcı organ hasarı gelişebilir.

B hücre bozukluğu; üç ana immünoglobulin izotipi olan IgG, IgA ve IgM'den en az birinin belirgin düzeyde düşüklüğü ile tanımlanır. Bu defektler sıklıkla spesifik antikor üretiminde ya da antikor düzeyinde eksikliğe yol açarlar.

B hücre immün yetmezliklerini oluşturan hastalıkların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Notarangelo L, Casanova J.L, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, Geha R. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(3); 677-87.
2. Cunningham C, Ponda R, Ponda P. Molecular Defects in T-and B-Cell Primary Immunodeficiency Diseases. Nature Reviews/Immunology 2005; 5: 880-92.
3. Babacan E, Doğu F. Antikor Eksiklikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Editör: Şükrü Cin, Antip A.Ş. Yayınları, Ankara 2004; 843-45.

Tablo 1: B hücre immün yetmezlikleri.

| Hastalık | Klinik fenotip | Dolaşan B | Serum Ig | Kalıtım | Genetik defekt |
|------------------------------------|--|------------|-----------------------------------|---------|---|
| X'e bağlı Agammaglobunemi | Pyojenik enfeksiyonlar | Belirgin ↓ | Tüm izotipler ↓ | XL | BTK |
| Otozomal resesif Agammaglobulinemi | Pyojenik enfeksiyonlar | Belirgin ↓ | Tüm izotipler ↓ | OR | BLNK, LRRC8, IGLL1 (λ 5), Igα, IGAM (μ) |
| HGIM 2 | Pyojenik enfeksiyonlar, lenfoid hiperplazi | Normal | IgM normal / ↑ IgG, IgA, IgE ↓ | OR | AID UNG |
| HIGM 4 | Pyojenik enfeksiyonlar, lenfoid hiperplazi | Normal | IgM normal / ↑ IgG, IgA, IgE ↓ | OR | CSR-Spesifik kofaktör? |
| XL-EDA-ID | Bakteriel ve mikobakteriel enfeksiyonlar | | | XL | IKK ≥ (NEMO) |
| CVID | Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar | Normal / ↓ | IgG ↓ IgA ± IgM ↓ | OR, OD | CD 19 BAFFR TACI ICOS |
| Selektif IgA eksikliği (IgAD) | Asemptomatik/ pyojenik enfeksiyonlar | N | IgA ↓ | | TACI IGAD1 |