

PRİMER ANTİKOR EKSİKLİKLERİ

- **AGAMAGLOBULİNEMİ**
- **YAYGIN DEĞİŞKENLİ İMMUN YETMEZLİK (CVID)**
- **HİPER IGM SENDROMU**
- **SELEKTİF IGA EKSİKLİĞİ**
- **SELEKTİF IGM EKSİKLİĞİ**
- **IG SUBGRUP EKSİKLİKLERİ**
- **NORMAL IG DÜZEYİ İLE SEYREDEN SPESİFİK ANTİKOR EKSİKLİĞİ**
- En sık başvuru tekrarlayan otit ve sinopulmoner enfeksiyonlar (özellikle kapsüllü mo)
- Enfeksiyonların yanısıra otoimmün hastalıklar, malignite, lenfoproliferatif hastalıklar, atopi

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY (CVID)

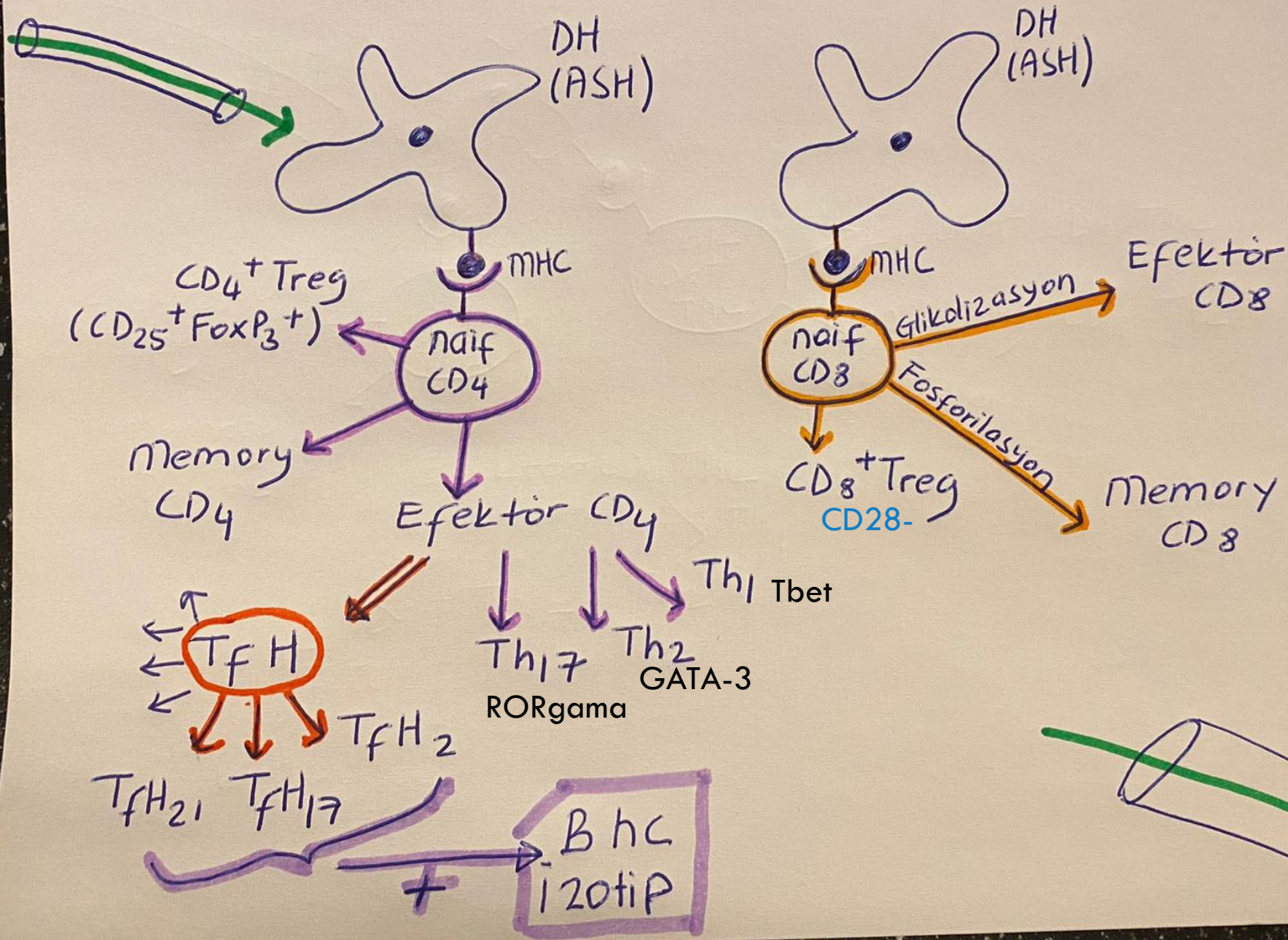
- CVID yetişkinlerde en sık görülen “**semptomatik**” immün yetmezliktir.

Tüm hastalar semptomatik olacak DEMEK DEĞİLDİR 😊

- Tanı yaşı sıklıkla 2. – 3. dekattır.
- Çoğu sporadik gelişir; %10-20 sinde OD/OR türünde mendeliyan geçiş görülür.
- Başlıca B HÜCRE FONKSİYON BOZUKLUĞU ve/veya T HÜCRELERİN ANTİKOR YAPIMI İÇİN B HÜCRE UYARIMINDA YETERSİZ KALMASI sonucu oluşabilir.
- Değişken derecelerde **HİPOGAMAGLOBULİNEMİ şart**

IgG KESİN DÜŞÜK + IgA/IgM en az BİRİ DAHA düşük

***ÖNCE HER ŞEY
BİR TOZ BULUTUYDU...***



• Tabii hücre alt grupları bunlarla sınırlı değil, en basitinden Treg hücrelerin birçok alt grup isimlendirmesi var:

• nTreg (naive)

• iTreg (uyarılmış)

• Tr1

• Tr3

• iTr35

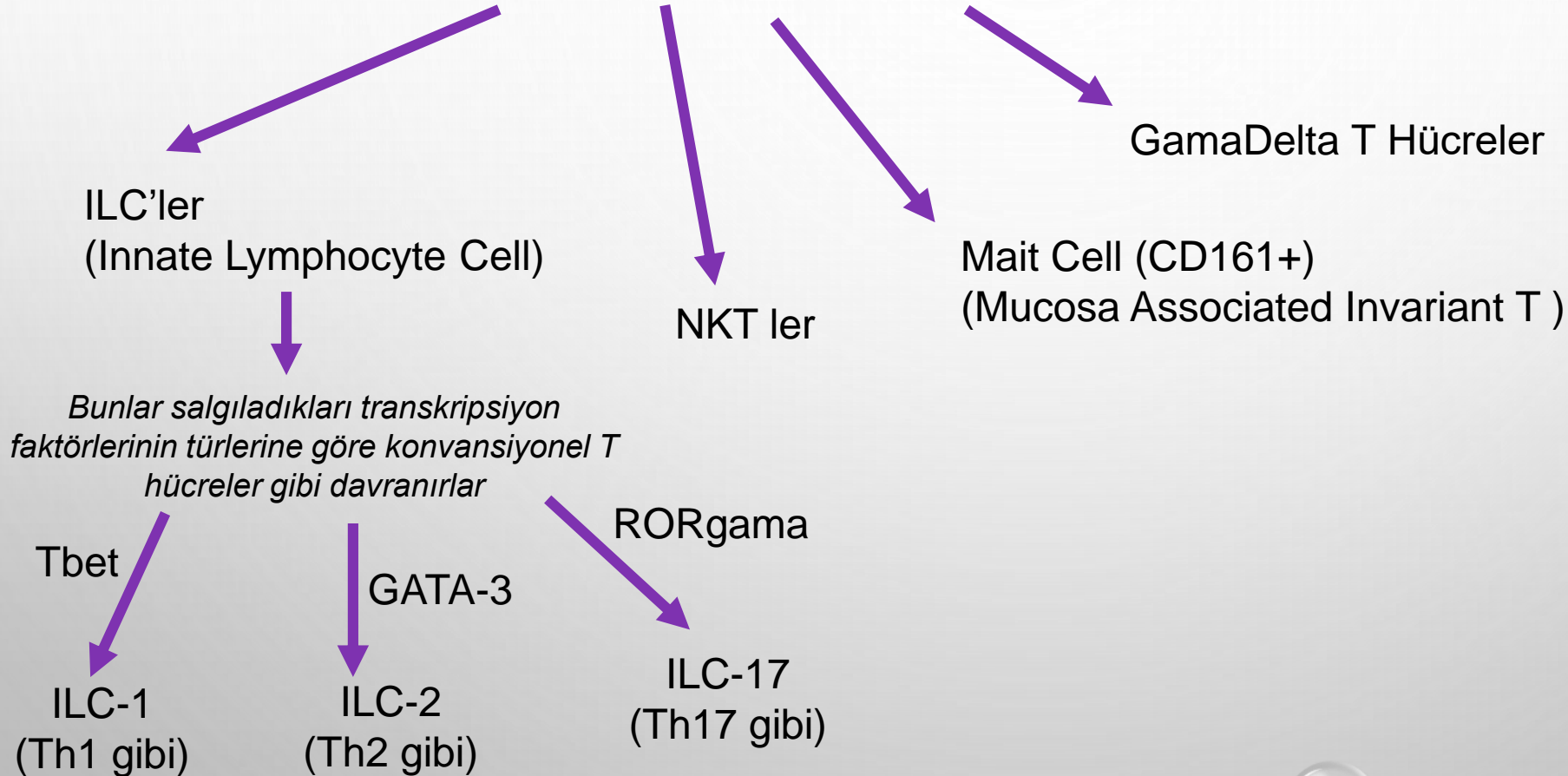
• CD8 Treg

▪

▪

Bunlar konvansiyonel T hücreleridir (=Yani olması gerektiği gibi **TCRalfabeta reseptörü** taşırlar)

Bir de **UNKONVASİYONEL T hücreleri** var 😊



- **Folikuler T hücreler (TfH)** **NORMAL** şartlarda **Germinal Merkezde bulunması GEREKEN** bir hücre grubudur. 3 alt grubu tanımlanmıştır:
- **TfH2, TfH17, TfH21 >>>> IL-4, IL-17 ve IL-21** salgılayarak B hücre diferansiyasyonuna ve izotip dönüşümüne önayak olurlar
- **Foliküler Reg T hücreler** de yine Germinal Merkezde bulunur ve diferansiyasyon sürecinde **FREN** görevi yapar

GM'de Normalde Bulunması Gereken Bu T hücrelerin yerini **CD8+ FoTreg** hücreler alıyor ☹️
IL-4, IL-17, IL-21 e ihtiyaç varken, bunlar yerine **IFNgama** salgılanıyor
B hücre diferansiyasyonu bozuluyor

- **IMMUNOLOJİK ÖZELLİKLER:**

- IgG düşüklüğü ile birlikte IgA ve IgM den en az birinin düşüklüğü olmalı

- Flow Sitometri ile İmmunofenotip değerlendirmede;

- C19, CD20, C22 **NORMAL/DÜŞÜK** (B HC YÜZEY RESEPTÖRLERİ)

- TRANSİSYONEL B HC (NAİVE) **YÜKSEK** (CD27-IGD(M)+CD38+)

- SWİTCH MEMORY B HC **DÜŞÜK** (CD27+IGD-)

- NAİVE CD4/CD8 ORANI **DÜŞÜK**

- MEMORY T HC **YÜKSEK** (CD45RA- CD45RO+)

- NK **DÜŞÜK** (CD16/56)

- Tetanoz ve Pnömonokok bazal antikor titreleri düşük olmalı / aşı sonrası artış göstermemeleri

OLA-BİLİR

CVID KOMPLİKE Mİ? NON-KOMPLİKE Mİ?

- MULTİPL **OTOİMMUN** VE **OTOİNFLAMATUVAR** HASTALIKLAR (%20-30 sıklık)
 - En sık **OTOİMMUN SİTOPENİ**
 - HAŞHİMATO, SJÖGREN, SLE, RA, TİP 1 DM, Oİ HEPATİT, VİTİLİGO, Oİ ALOPESİ, İBH...)
- **LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR**
- **MALİGNİTE**
- **İMMÜN SİSTEMİ**
 - **SIKİTAKSİ, GLİLD, İNTERSTİSYEL HASTALIKLAR, SİROZ**
- **GASTROİNTESTİNEL SİSTEM**
 - **ÇÖLYAK, NON-ÇÖLYAK ENTEROPATİ ☹️ , NODULER REJENERATİF HASTALIK (NRH), NON-SİROTİK PORTAL HİPERTANSİYON)**

Dueodonal Bx de
Plazma Hc Yokluğu

ALP yüksekliği

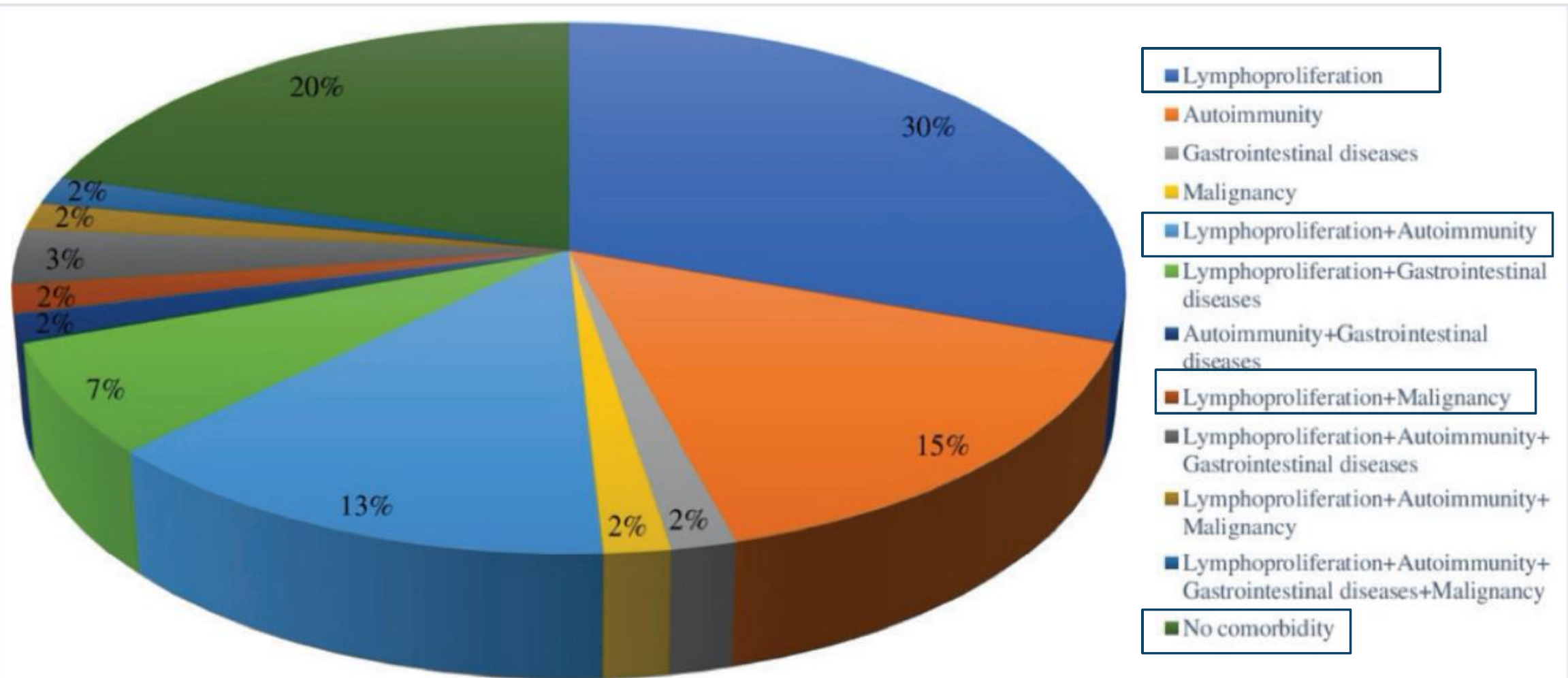


FIGURE 2. Frequency and overlap of clinical phenotypes in patients with CVID (n=60). CVID, common variable immunodeficiency.

*Evaluation was done in all CVID patients.

- **BU KOMPLİKASYONLARDAN YOLA ÇIKILARAK İKİ KLİNİK FENOTİP TANIMLANMIŞ:**
- Ağırıklı olarak **tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar** ile giden grup
- Enfeksiyonların yanısıra **otoimmün / inflamatuvar kliniği de** baskın olan grup

>> Bu grupta özellikle **NFKB1, NFKB2, APDS1** (PIK3CD GOF MUT) ve **APDS2** (PIK3R1 MUT) sayılabilir.

- **TANI**, sekonder hipogamaglobulinemi ve kombine immun yetmezlikler dahil olmak üzere iyi tanımlanmış diğer PİY lerin dışlanmasıyla konulur.

- **APDS1 (PIK3CD GOF MUT) ve APDS2 (PIK3R1 LOF MUT)**

- **(=Aktive PI3K Delta Sendromu)**

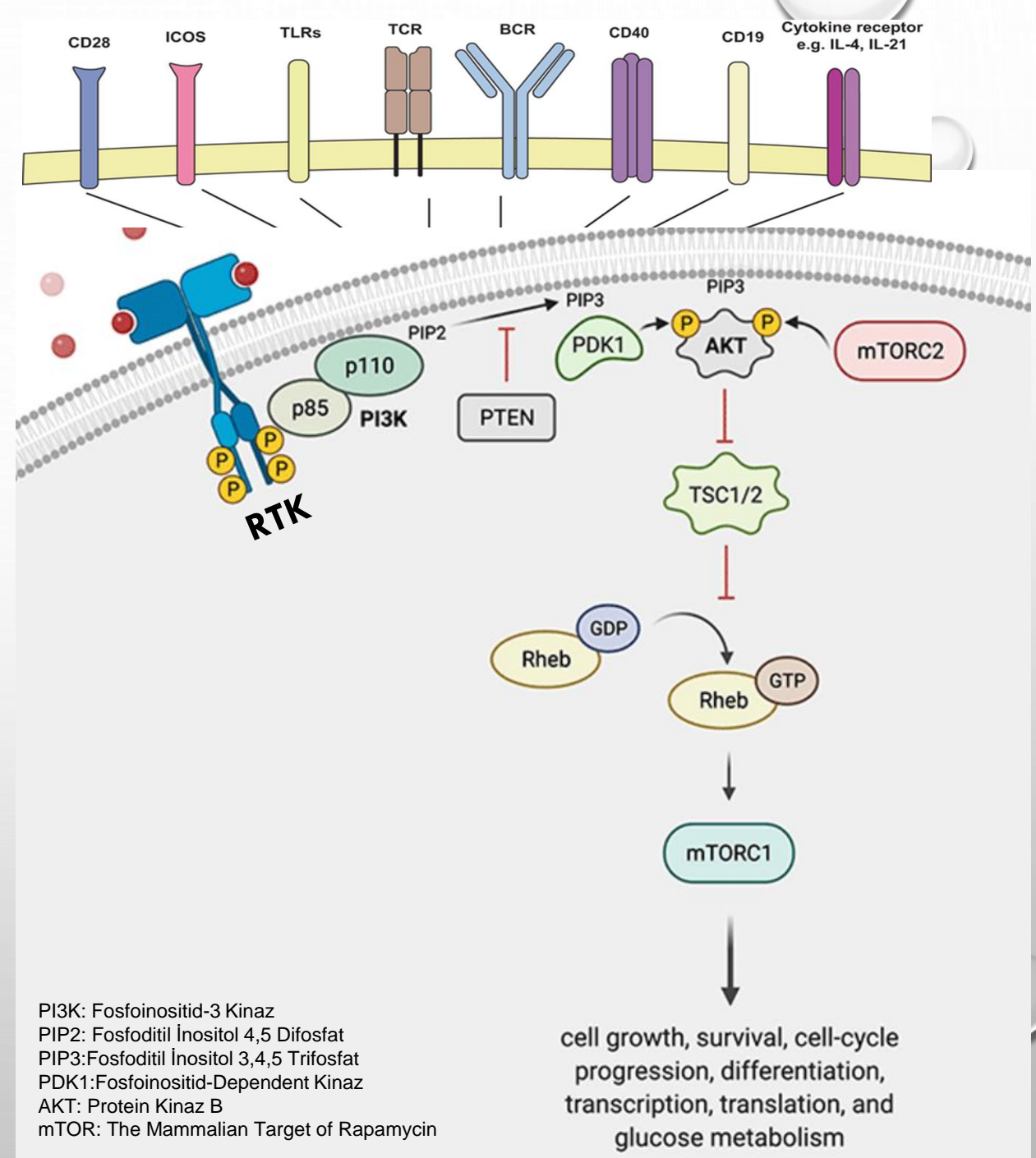
- **PIK3CD (p110delta subunit)** >> Katalitik bir molekül >> GOF mutasyon = Artmış katalitik aktivite, azalmış frenleme sistemi
- **PIK3R1 (p85alfa subunit)** >> Regulatoruvar bir molekül >> LOF mutasyon = Artmış katalitik aktivite, azalmış frenleme sistemi

- Azalmış IgG ve IgA Normal yada artmış IgM
- Memory B cell düşük Transisyonel B cell yüksek

- Şiddetli bakteriyel **enfeksiyonlar**
- EBV, CMV viremileri
- Lenfoproliferasyon-HSM,LAP >> **Lenfoma riski artmış**
- Otoimmunitite

AKT/MTOR/PI3K YOLAĞI

- Sinyal molekülleri ilgili tirozin kinaz reseptörüne (RTK) bağlanır.
- **p85 ve p110** subünitlerinden oluşan **PI3K**, RTK dan bir adet P koparır yani defosforile eder.
- Ve bu P ile gidip PIP2 yi fosforile ederek PIP3 oluşturur.
- PIP3 **PDK1** i aktive eder
- **AKT/mTOR** yolağı aktive olur
- Nükleer transkripsiyon başlatılır



- **NFKB1 ve NFKB2**

(=Nükleer Factor Kappa B1 ve B2)

- Değişken derecelerde Hipogamaglobulinemi
- Düşük ya da normal B cell sayısı
- Memory B cell düşük
- **Rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar**, COPD, **EBV** viremisi
- **Atipik mikobakterilere** artmış yatkınlık
- **Otoimmün** Sitopeniler, Otoimmün Alopesi, Otoimmün Tiroidit ve diğer endokrinopatiler

NFKB1 YOLAĞI

Kanonikal (Klasik) Yol

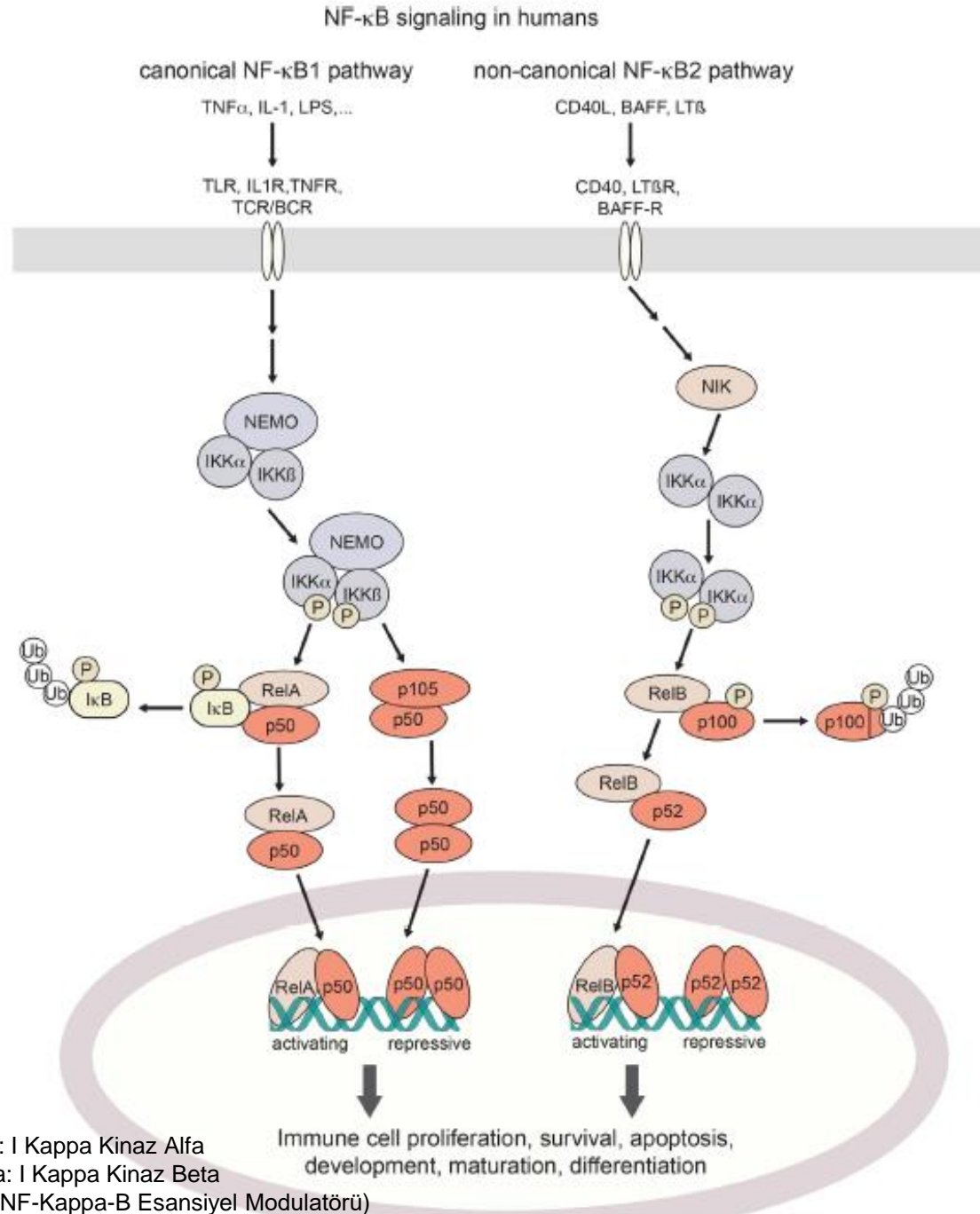
TLR, IL-1R, TNFR, TCR/BCR gibi hem T hücre hem de B hücresi için olmazsa olmaz birçok molekül hücrelerdeki yüzey moleküllerine bağlanır.

IKKalfa ve IKKbeta NEMO nun da yardımıyla aktive olur.

Bunlar **RelA+p50** ve **p105+p50** transkripsiyon faktör komplekslerini aktive eder.

Daha sonra p105 p50ye indirgenir.

Ve oluşan bu kompleks (NFKB1 kompleksi) nükleer transkripsiyonu uyarır.



Non-Kanonikal Yol

CD40, BAFF, RANK, LTBR gibi birçok hayati molekül hücrelerdeki yüzey reseptörlerine bağlanır.

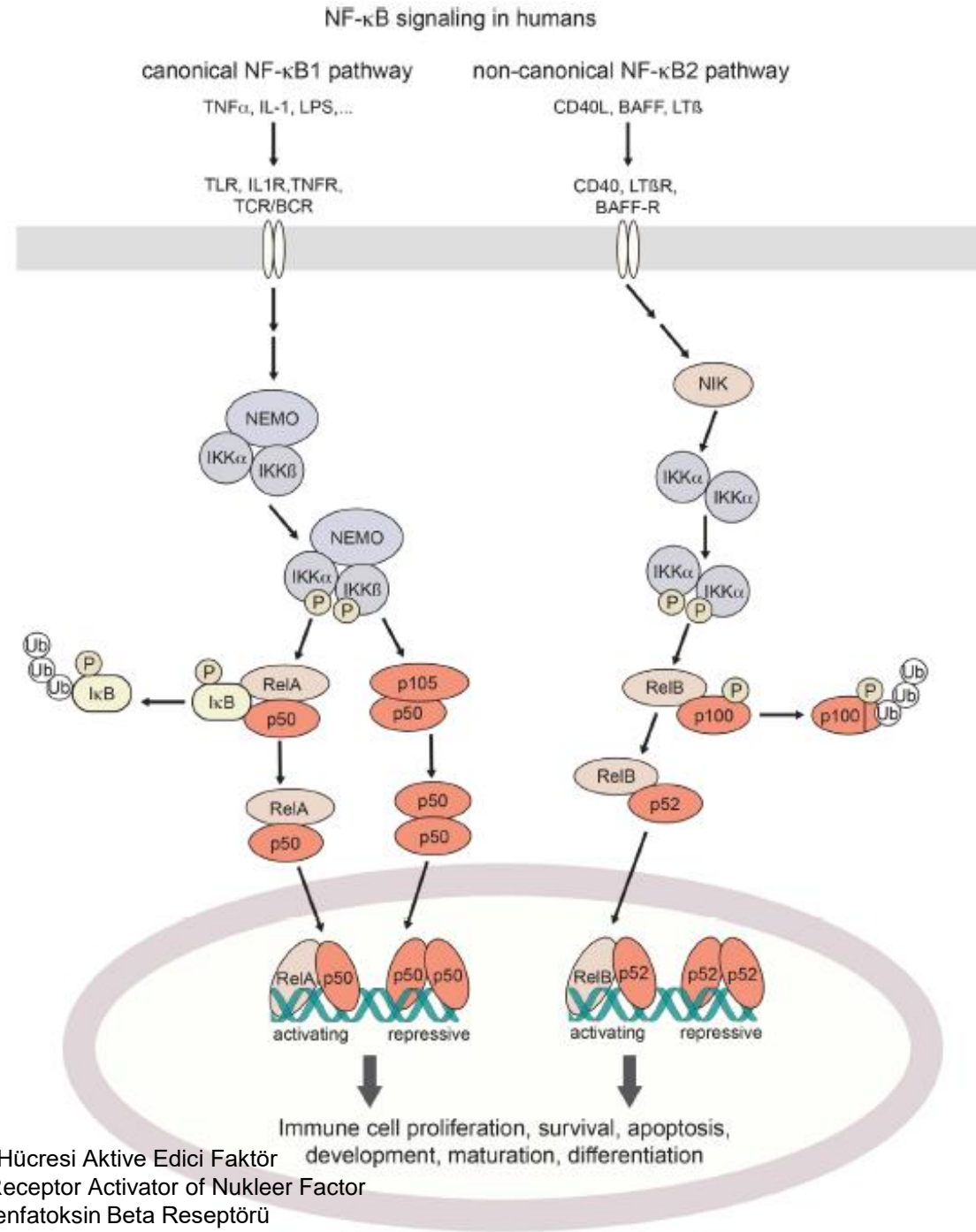
NIK aktive olur.

IKKalfa'yı aktive eder.

IKKalfa **RelB+p100** transkripsiyon faktör kompleksini aktive eder.

p100 p52 ye indirgenir.

Ve oluşan bu kompleks (NFKB2 kompleksi) nükleer transkripsiyonu uyarır.



KLİNİK



HMG,
IG DÜZEYLERİ

AKIM
SİTOMETRİ

GENETİK
ANALİZ

FONKSİYONEL
ANALİZ

APDS,
NFKB,
TACI...

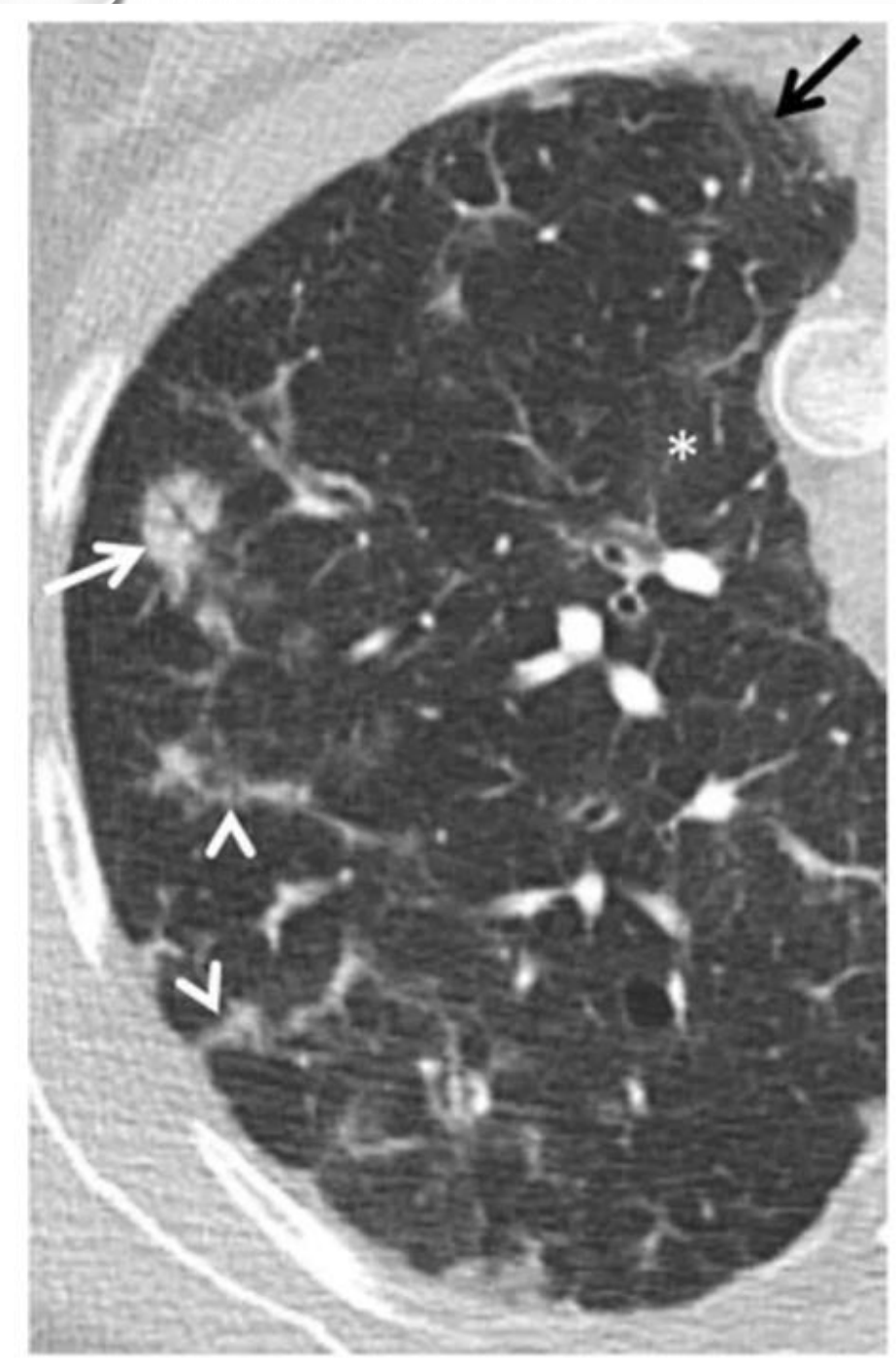
GLILD

(GRANULOMATOSİS LYMPHATIC INTERSTİSYEL LUNG DISEASE)

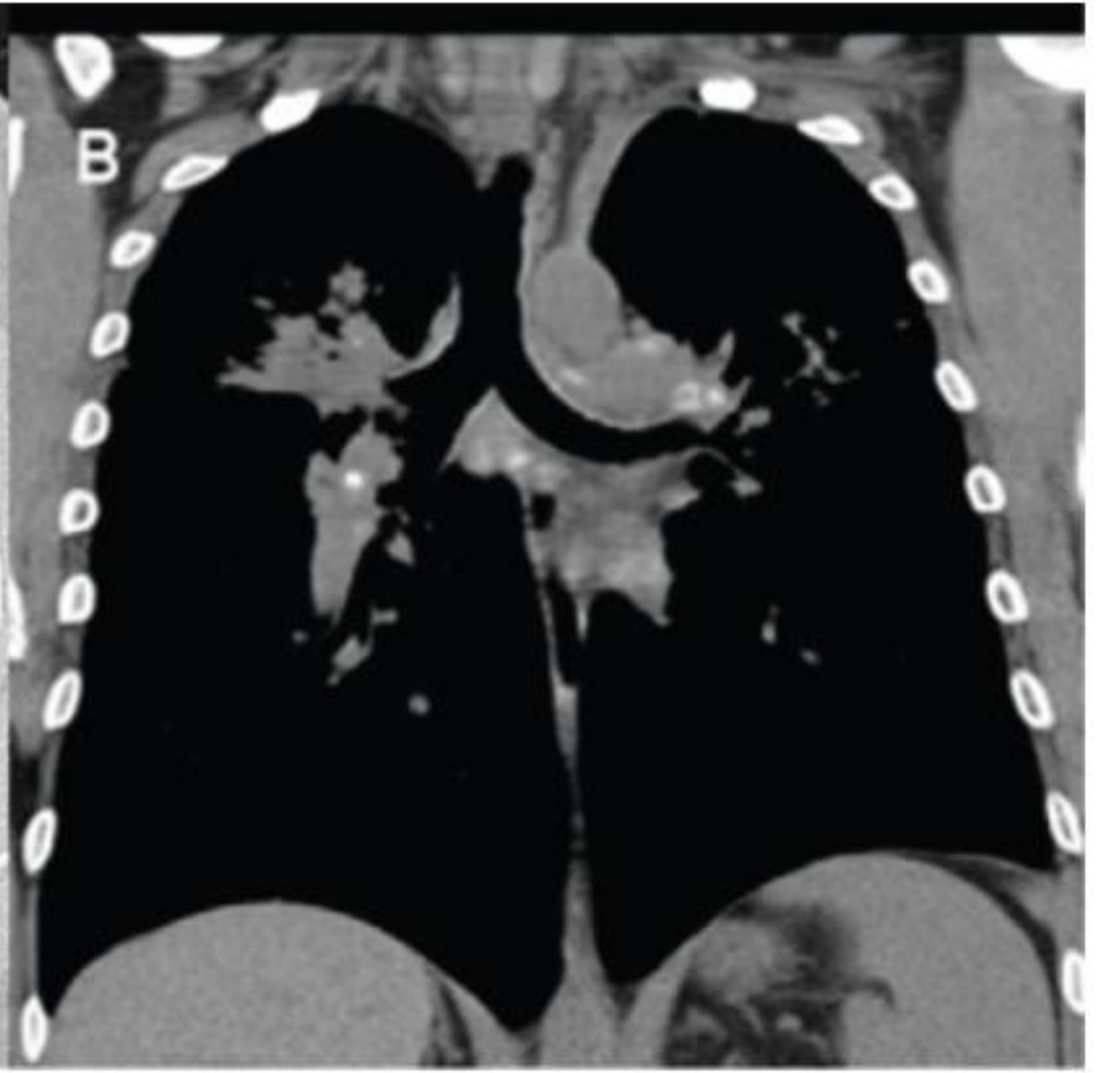
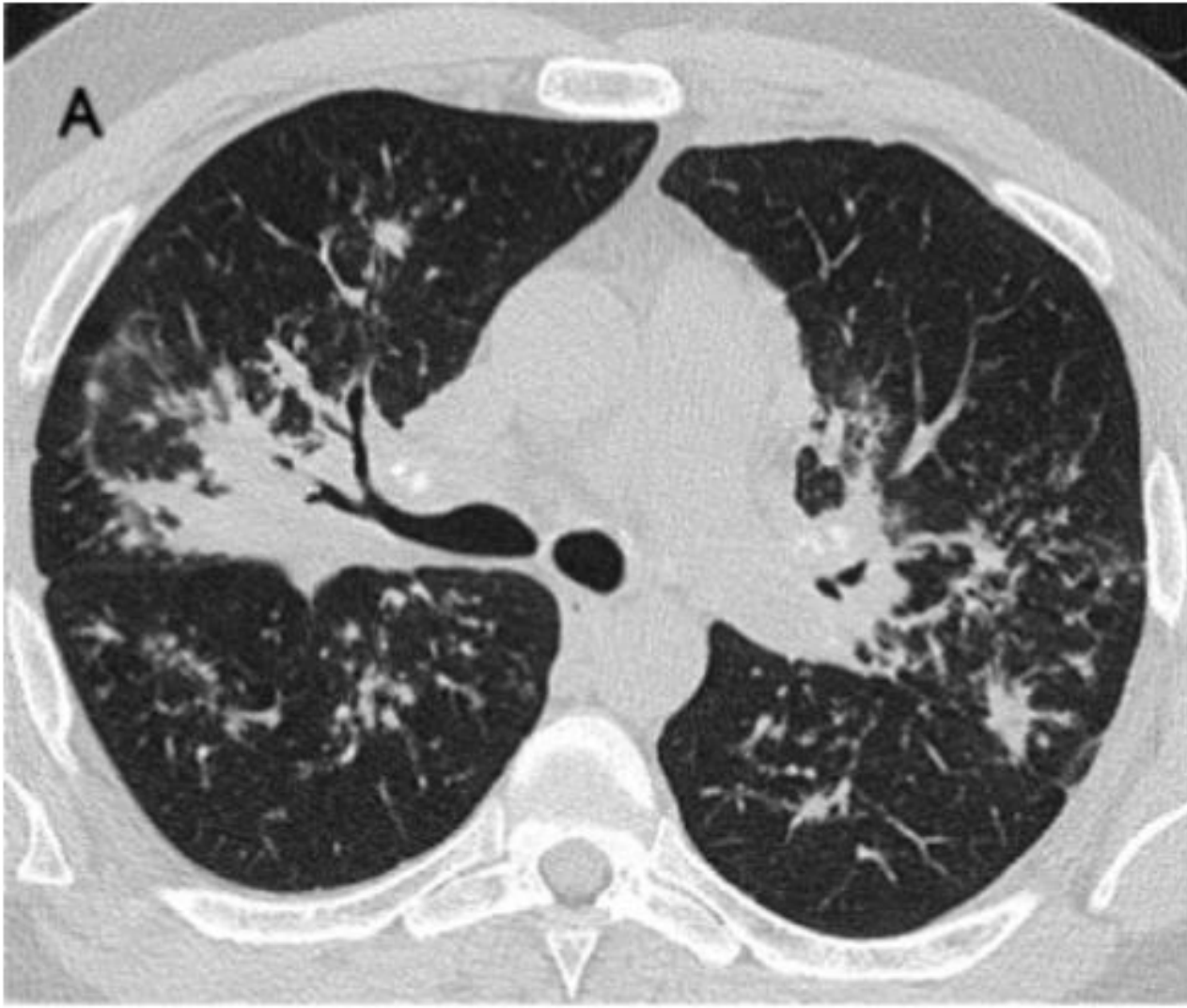
- GLILD, **CVID** li hastalarda görülen, akciğerde **lenfositik infiltrat ve/veya granülom oluşumu** ile karakterize, kliniko-radyo-patolojik ILD olarak tanımlanabilir.
- Sıklıkla 20-50 yaş arasında
- CVID li vakaların **yaklaşık %8-20'sinde**
- Vakalar **asemptomatik olabilir**, HRCT taramaları sırasında ortaya çıkabilir.
- Klinik dalgalı seyir gösterebilir.
- GLILD öyküsü olan CVID liler **daha kötü prognoz**, Otoimmünite ve Malignite sıklığı daha fazla
- Karaciğer NRH riski, Non-Sirotik PHT sıklığı **daha fazla**

• **PATOGNOMONİK BİR GÖRÜNTÜLEME BULGUSU YOK ☹**

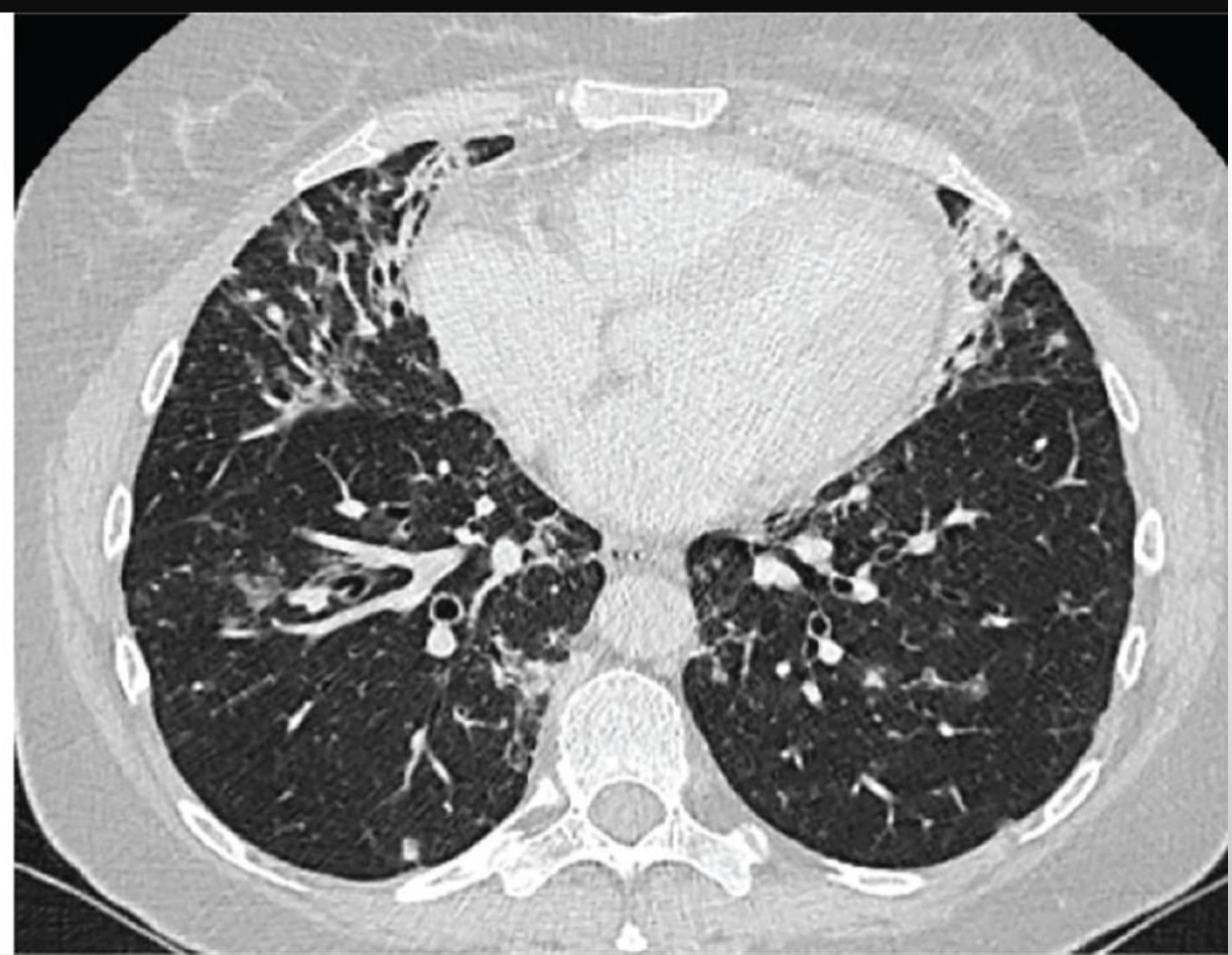
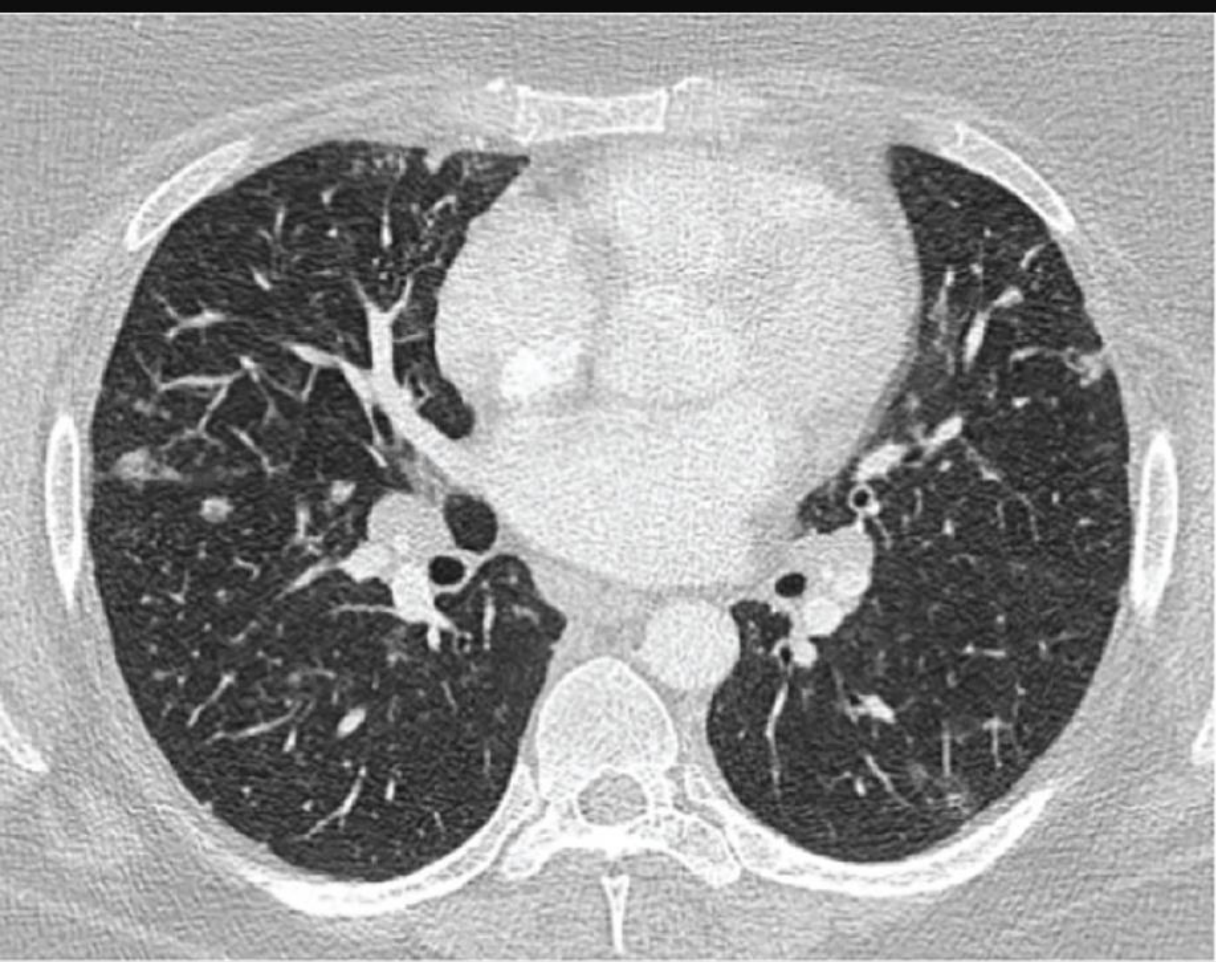
- NODÜLER DANSİTE ARTIŞLARI (ÖZELLİKLE ALT LOB)
- BUZLU CAM DANSİTELERİ
- BRONŞİEKTAZİ
- KALINLAŞMA
- RETİKÜLASYON
- HİLER VE/VEYA MEDIASTİNAL LAP



- Beyaz ok: Düzensiz peribronkovaskuler interstisyel kalınlaşma
- Beyaz ok uçları: İnterlobular septal kalınlaşma
- Yıldız: İnce buzlu cam dansiteleri
- Siyah ok: Traksiyon bronşiektazisi



- Üst loblarda baskın, santral hava yollarında kısmi daralmaya yol açan peribronşial mikronoduler konsolidasyon alanları ve fibrozis
- Perilenfatik dağılımı takip eden sivri uçlu nodüller
- Bilateral hiler ve mediastinal kalsifik/non-kalsifik lenf nodulleri



İki GLILD hastasının kesitleri.

Sol: yaygın nodüller ve lenfadenopati.

Sağ: yaygın nodüller, retikülasyon ve buzlu cam opasitelerinin kombinasyonu.

- **KESİN TANI:** VATS ile biyopsi (**şart değil** - multidispliner klinikoradyolojik şüphe çok önemli)
- **AYIRICI TANIDA,** Fırsatçı Enfeksiyonlar, Sarkoidoz(Non-Kazeifiye Granulomlar, ancak Hipergamaglobulinemi), Lenfoma, Sjögren-RA akciğer tutulumu, Hipersensivite Pnömonisi
- Hastalık progresyonunun ve tedavi yanıtının takibinde **IgM düzeyleri önemli.**
- Hastalık progrese oldukça IgM düzeyleri artar.

IgM NERDEN ÇIKTI?



CD21 low B cell adı verilen **OTOREAKTİF B HC LERİ** oluşuyor ve bunlar **Unfonksiyonel IgM sentezi** yapıyor.

B Bunlar hücrelerinin kan düzeyinin artması CVID açısından kötü prognoz

Bu istenmeyen CD21 low B cell lere **BAL'da da** bakılabiliyor

Hatta BAL'da düzey artışı GLILD i Sarkoidoz'dan ayırmada yardımcı

- **TEDAVİ**
- **Steroid**
- **Rituksimab** (bazı merkezler + AZA/MMF) (*375mg/m²/haftalık 4 hafta*)
- **Abetacept** (CTLA-4 / LRBA mut olanlarda)
- **Belimumab** – BAFF inhibitörü (BAFF: immatür transisyonel B hücrelerini apoptozisten korur)

- Tedavi sonrası regreseyse, tedaviye ara verip SFT, DLCO, HRCT ile takip
- Tedavi takibinde ve hastalık progresyonunu öngörmeye IgM kullanılabilir
- Nüks ihtimali her zaman var, özellikle ilk 1 yıl
- Nükslerde tekrar steroid/Rtx kürleri kullanılabilir

**Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
(FHL) sendromları başlığı altında**

Başlıca,
Melanin pigment azlığı
Nistagmus
Trombosit işlev bozukluğu ve kanama diatezi
Cilt kanseri riskinde artış
Bağıışıklık kusurları

- **VAKA ÖRNEĞİ**
- İ.K. 34 y erkek hasta
- **Hermansky Pudlak Sendromu tanısıyla** Ege Üniv PİY polikliniğinde takip ediliyor
- **Özgeçmiş:** 2018 - Splenik B hücreli Lenfoma(Masif Splenomegali nedeniyle tanısal amaçlı opere), 2024 - yüzde BCC, Non-Sirotik Portal HT
- IVIG alıyor

- **OCAK 2009 TORAKS BT:** Bilateral yer yer opasite, buzlu cam alanları saptanması üzerine Fırsatçı enfeksiyon? Granulomatöz hastalık? ILD? düşünölmüş, BAL ve bronkoskopik biyopsi, költür sonuçları normal gelmiş.
- Maligniteyi dışlamak ve GLILD? Açısından VATS ve bx önerilmiş ancak hasta kabul etmemiş.
Eski değerleri Panhipogamaglobulinemik olan hastanın o dönem **IgM:106**
- **GLILD** ön tanısıyla hastaya **steroid kürü** başlanmış, 1 ay sonra PAAG de regresyon izlenmiş.
- Steroid kürü 3 ay planlanmış ancak o dönemde fungal enfeksiyon: Bronkoskopide **Bronşlarda Candida** plakları (+) gelişmesi üzerine **Rituximab 375mg/m2/haftalık** (640 mg/haftalık), **4 hafta uygulanmış.**
- Kontrol **IgM<20**
- Kontrol HRCT: Buzlu cam alanlarında belirgin **regresyon** ancak sol alt zonda **yeni bir konsolidasyon (+)**
- **BAL'da CMV DNA (+)**

- CMV DNA tedavisi sonrası aralıklı SFT, DLCO ve HRCT ile takiplerine devam edilen hastada bu süreçte solunum yolu enfeksiyonu ve mikrobiyal üremeleri dönem dönem devam etti
- Splenektomi öyküsü de olan hastada tekrarlayan H.influenza üremeleri oldu
- Antibiyotik profilaksisi başlandı
- Otoimmün Trombositopeni gelişti, 50gr/3hafta IVIG alan hastanın IVIG dozu 50gr/2hafta şeklinde revize edildi.
- TAKİPSİZ BİR DÖNEMİ OLDU

- **EYLÜL 2023 HRCT:**

- Primer hastalık tutulumu lehine değerlendirilen parankim sahalarında izlenen rezidü konsolide sahalar takipte kabaca benzerdir.
- Parankimal yer yer buzlu cam dansitesinde center asiner nodüller izlenmektedir.
- Eşlik eden enfektif süreçler açısından klinik laboratuvar korelasyon önerilir.
- Mediastende stabil LAP lar.

- BAL yapılarak enfektif süreçler ekarte edilen, kontrol CMV DNA sı negatif olan hastaya **tekrar Rituksimab kürü** başlandı. Ancak 640mg/haftalık dozu CMV enfeksiyonunu predispoze ettiği için **100mg/m2/haftalık** (172 mg/hafta) doz uygulaması başlandı.
- Son Rtx dozundan 3 ay sonra kontrol HRCT ile değerlendirildi.

Kirbas, Isa
2003086549

z ↻ ↺ ↻
C: -700.0, W: 1500.0



Image no: 165
Toplam 564 görüntüden 165.
29.09.2023, 15:35:23

P

Kirbas, Isa
2003086549

z ↻ ↺ ↻
C: -500.0, W: 1500.0



Image no: 86
Toplam 319 görüntüden 86.
5.08.2024, 10:32:50

P



Image no: 172
Toplam 564 görüntüden 172.
29.09.2023, 15:35:23

P

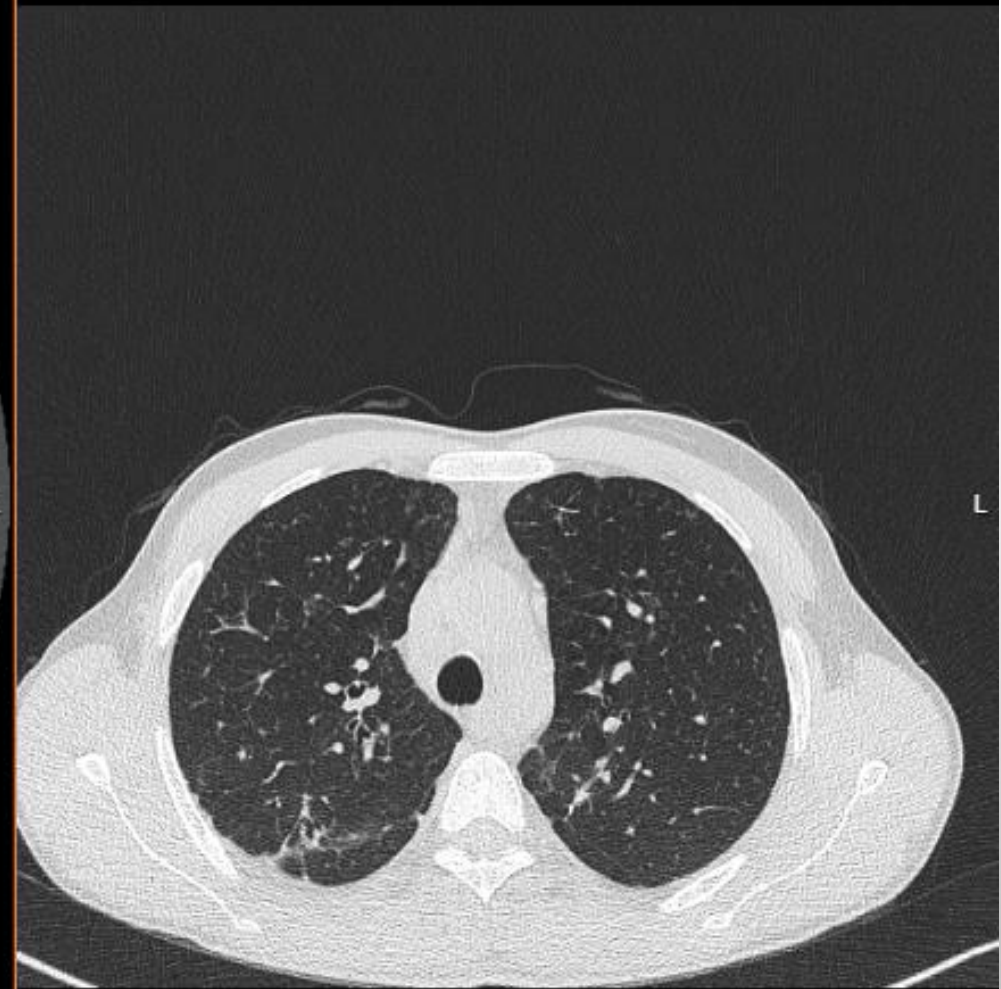


Image no: 92
Toplam 319 görüntüden 92.
5.08.2024, 10:32:50

P



Image no: 207

Toplam 564 görüntüden 207.

29.09.2023, 15:35:23

P

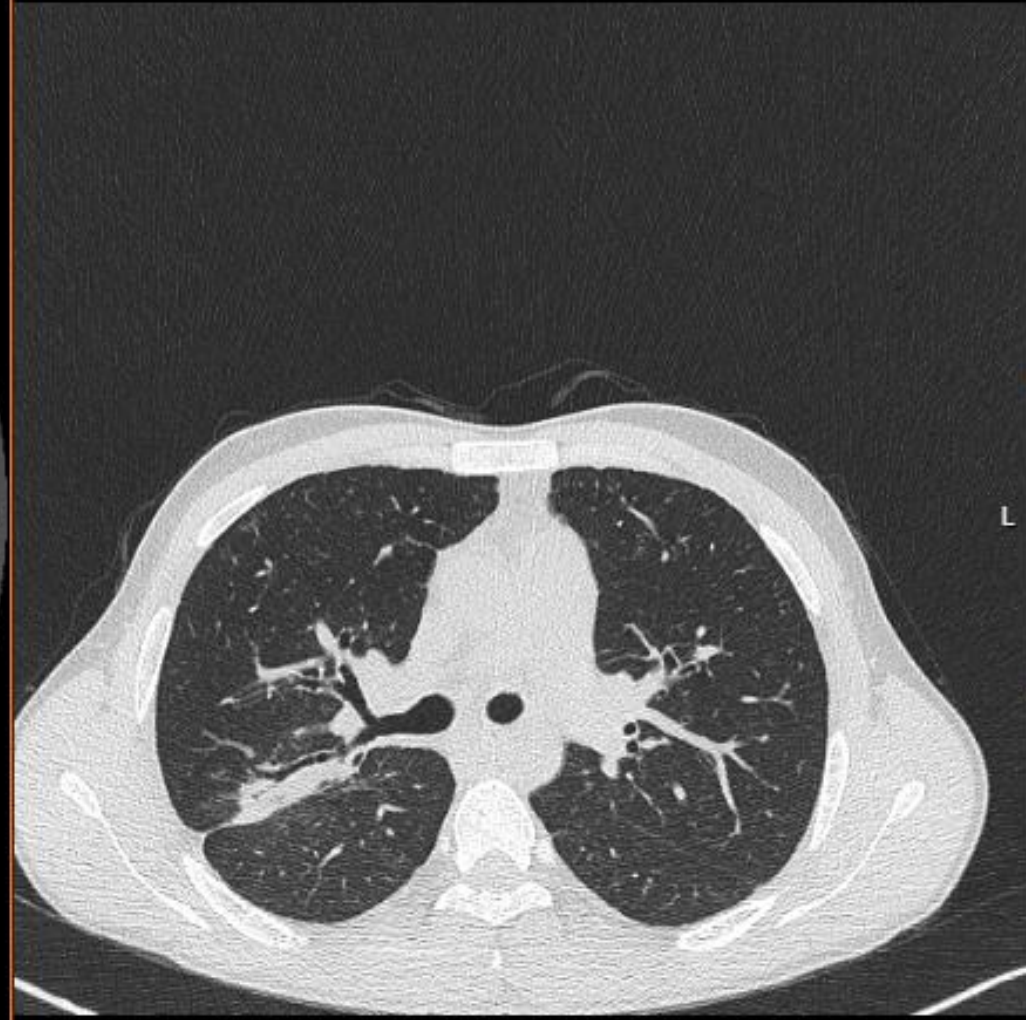


Image no: 112

Toplam 319 görüntüden 112.

5.08.2024, 10:32:50

P



Image no: 188

Toplam 564 görüntüden 188.

29.09.2023, 15:35:23

P

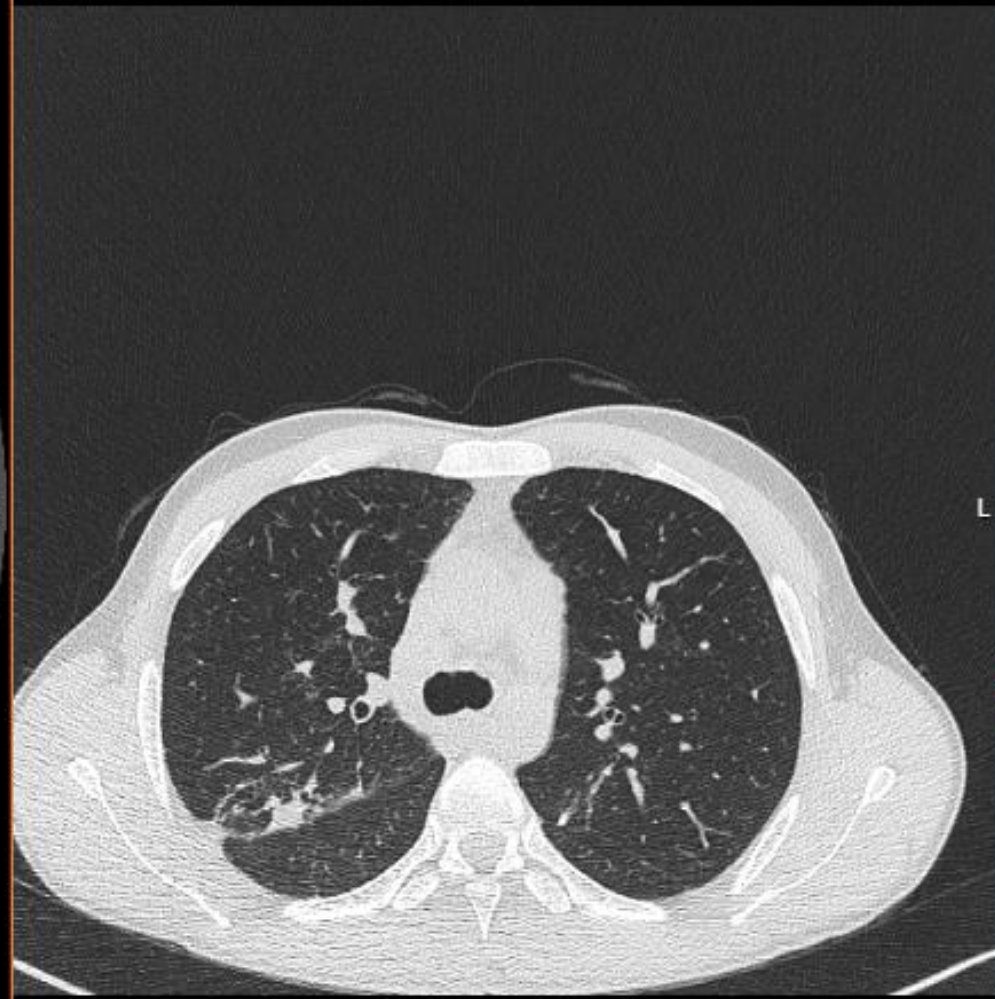


Image no: 101

Toplam 319 görüntüden 101.

5.08.2024, 10:32:50

P



Image no: 259

Toplam 564 görüntüden 259.

29.09.2023, 15:35:23

P

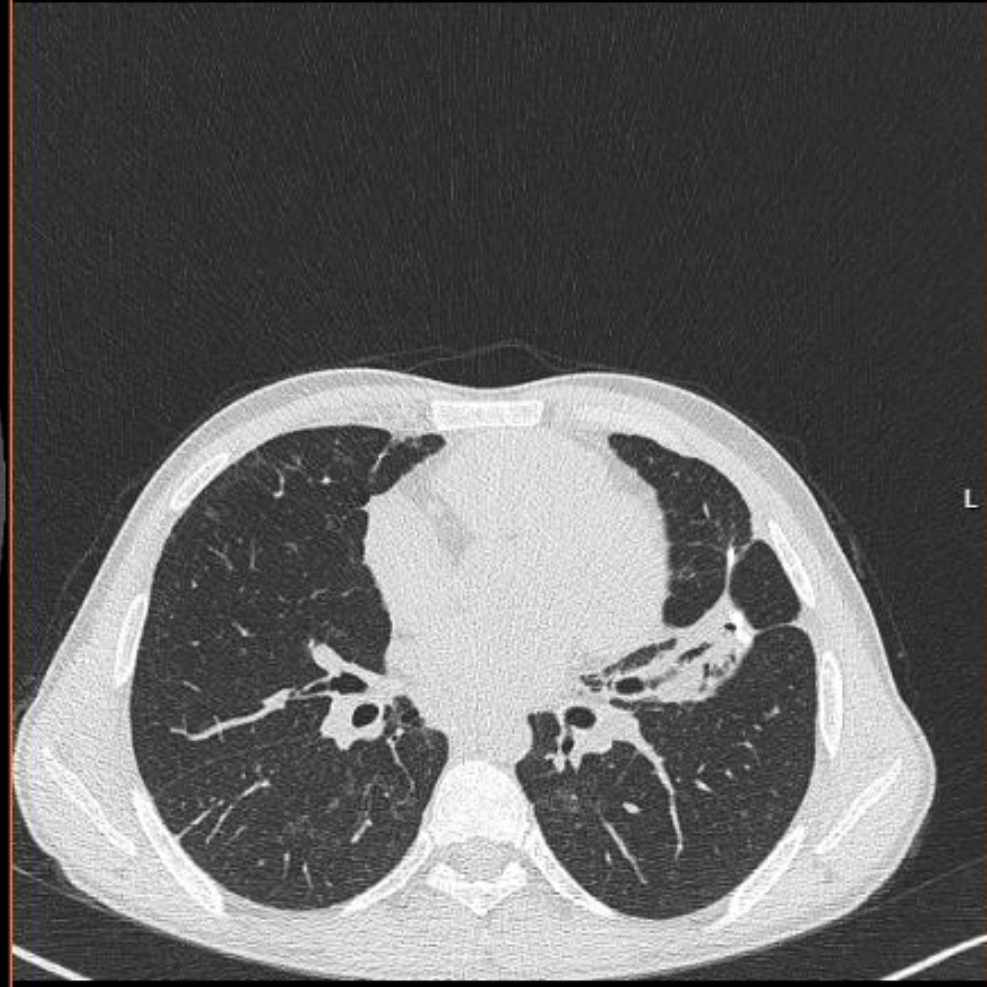


Image no: 145

Toplam 319 görüntüden 145.

5.08.2024, 10:32:51

P

- Hasta konseyde değerlendirildi, REGRESYON kabul edildi.
- Ek semptom gelişmedikçe 3 ayda/1 SFT-DLCO 6 ay/1 HRCT ile takibe alınmasına karar verildi.
- GLILD ile ilgili en büyük sıkıntılardan biri, 1 yıl içerisinde nüks oranlarının yüksek olması ☹
- *Avrupada regrese hastalarda idame Rtx uygulaması yapan merkezler mevcut (6 ayda/1 4 haftalık kürler şeklinde)*

İmmun yetmezliği olan hastalarımızın remisyona girmeyen solunumsal problemleri ve akciğer görüntülemelerini değerlendirirken bu tanıyı da aklımızın bir köşesinde tutalım 😊



**Take home message*

Remisyona girmeyen solunumsal problemleri olan, akciğer görüntülemelerinde dirençli bulgular gördüğümüz hastalarda da İmmun Yetmezlik tanısı aklımızın bir köşesinde dursun 😊

- **HAVVA ULAŞ**

SELEKTİF İGA EKSİKLİĞİ

- En sık görülen PİY, 1/600-1/800
- Çoğunlukla sporadik oluşur.
- Diğer İg ler normalken **İgA < 70mg/dL : Selektif İgA Eksikliği**
- Bir kısım hastada İgA normalin 2SD altında ancak 70mg/dL nin üzerindedir: **Parsiyel İgA Eksikliği**

- ESID in yeni tanı kriterlerine göre Selektif IgA Eksikliği tanısını destekleyici bulgular:
- **IgA < 70 mg/dL (IgG ve IgM normalken) (en az 2 ölçüm)**
- Özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına artmış duyarlılık
- Tanı anında yaşın >4 olması (daha alt yaş gruplarında ölçülen IgA düzeyleri çok sensitif değil)
- Eşlik eden kendisinde veya ailede otoimmün hastalıklar
- Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması
- T-hücre defektlerinin dışlanması
- Aşıya normal antikor yanıtları

- Akım sitometride tipik bir bulgu yok;
 - Bazı hastalarda Class Switch Memory B hücreleri (CD27+IgM/D-) ve Plazmablast (CD38+) seviyeleri düşük olabilir.

- IgA eksikliği olan hastaların çoğunda **Sekretuvar IgA eksikliği** de mevcuttur >> Solunum ve GIS yüzeylerinde koruyucu bariyer eksiktir >> Bu olgularda aeroalerjenlerin veya besin alerjenlerinin geçişi kolaylaşır >> **Alerjiye yatkınlık** (%25-50)
- Hastaların çoğu **asemptomatik**
- Semptomatik hastalarda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, GIS enfeksiyonları, **atopi**, **otoimmünite** (**Çölyak**, SLE, T1DM, JRA, Hipotiroidi, Vitiligo, IBH) görülebilir.

- Spesifik tedavi yok, tedavi semptomlara yönelik
- **Profilaktik veya Periyodik antibiyotik kullanımı** ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabilir.

****Özellikle IgG subgrup eksikliğinin de eşlik ettiği vakaların COVID 'e gidiş açısından takibi, bozulmuş aşı antikor yanıtı veya sebat eden enfeksiyon öyküleri varlığında da IgRT açısından değerlendirilebilir (nadir vakalar)

SELEKTİF IGM EKSİKLİĞİ

- Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği (**ESID**) tanı kriterlerine göre Selektif IgM Eksikliği;
- 1) IgA ve IgG ve IgG subgrupları normal iken tekrarlayan ölçümlerde IgM seviyesinin düşük saptanması (*aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerin ölçümüne göre 2SD'dan az veya >%10 olması VEYA pediatrik yaş grubunda <20mg/dL*) (*cut off u <40mg/dL alan erişkin çalışmalar var?*)
- 2) Normal aşı antikor yanıtları,
- 3) T hücre Defektinin (sayı ve fonksiyon) veya Sekonder Hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması
- Uuslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (**IUIS**) uzman komitesine göre Selektif IgM Eksikliği;
- Tek ana kriteri serum IgM'sinde yokluk/azalma

- Immunology Clinics e göre prevalans 0.07–2.1%
- Bu hastalara nasıl yaklaşalım? Belirsiz....
- Açıklanabilir bir genetik veya moleküler mekanizması henüz yok....
- Klinikte, asemptomatik olabilirler, rekürren respiratuvar enfeksiyonlarla gelebilirler
- **Alerjik /otoimmün hastalıklara** ve özellikle erişkin yaştaki hastalarda **maligniteye** yakınlık olduğu düşünölmekte

(başlangıçta otoimmün markerları ve temel malignite taramalarını yapmak mantıklı gibi duruyor?)

- Akım sitometride,
- CD3, CD4, CD8 T hücre yüzde ve dağılımları (özellikle CD4 düzeyi? İzotip dönüşümünde önemli)
- Class switch (CD27+IgM/D-) veya non-switched (CD27+IgM/D+) memory B hücre düzeyleri fikir verebilir, ancak genel geçer bir bilgi yok

- Pnömonokok ve meningokok aşıları da dahil olmak üzere aşılar, sağlıklı popülasyonlar için planlandığı şekilde yapılmalıdır.
- Bununla birlikte, antikor yanıtı azalabilir ve konjugat aşıların koruma sağlaması için (varsa) tekrarlanan dozlar gerekebilir.
- **Yılda/1 veya şiddetli enfeksiyon öyküsü oluşması durumunda** (hastane yatışı/iv tedavi gibi) tekrar değerlendirilmeliler

Demek ki aşı antikor yanıtı
bakalım

- IgRT çoğu hastada gerekli olmuyor ANCAK, **aşı antikor yanıtı bozulmuş (özellikle pnömokok)** veya rekürren / şiddetli enfeksiyon geçirmesi durumunda DÜŞÜNÜLEBİLİR.

(Bir yayında Goldstein ve ark.'ları bronşektazili hastalarda IgGRT'nin akciğer enfeksiyonu riskini azaltabileceğini ve dolayısıyla daha iyi enfeksiyon kontrolü ve bronşektaziprogresyonunu önleyici bir rol oynayabileceğini bildirmiştir) ???

- Profilaktik antibiyoterapi hastanın kliniğine göre DEĞERLENDİRİLEBİLİR.

IGG SUBGRUP EKSİKLİĞİ

- Total IgG veya diğer Ig izotiplerinde düşüklük olmadan bir veya daha fazla Ig alt grup seviyesinde düşüklük saptanmasıdır.
- Sağlıklı bireylerin %2-20'sinde Ig subgrup eksikliği bulunabilir ve bu bireylerin asemptomatik olması nedeniyle aslında bu durum **bir hastalık değil, klinik laboratuvar bulgusudur.**
- Klinik olarak önemli olan IgG subgrup eksikliği;
 - tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu
 - antikor yanıtı oluşturmada yetersizlik ile birlikte.

- **IgG2 polisakkaritlere karşı cevaptan sorumludur** ve tekrarlayan enfeksiyonlara **en sık** neden olan subgrup eksikliğidir.
- **IgA eksikliği eşlik edebilir**, bu durumda klinik daha şiddetli olabilir ve daha sık profilaktik abt / IgRT ihtiyacı olabilir.
- **Alerjik / Otoimmün** hastalıklara yatkınlık gözlenebilir.
- İzole IgG4 eksikliğinin immun yetmezlik açısından anlamlı yok
- Zaman içerisinde kendi kendine yükselme de veya ilerleyip CVID'e dönüşme de görülebilir...

- Sık enfeksiyon öyküsü olan hastalarda antibiyotik profilaksisi DÜŞÜNÜLEBİLİR
- Sık enfeksiyon öyküsü devam eden, IgA eksikliğinin de eşlik ettiği, aşı antikor yanıtları bozuk hastalara IgRT DÜŞÜNÜLEBİLİR.

• **VAKA ÖRNEĞİ**

- M.A. 68 y kadın hasta
- A.Rinit ve Astım – Omalizumab tedavisiyle tarafımızca takipli
- 2013 yılında sık sinüzit öyküleri nedeniyle bakılan Ig değerleri:
- IgG:941 **IgA:74 (PARSİYEL)** IgM:139 IgG1:733 **IgG2:161** **IgG3:17** IgG4:11
- Bazal AntiHbs: 527
- Bazal Tetanoz Ig: 0 ... aşı sonrası ... 1.14 (zayıf pozitif)
- Aşı sonrası Pnömonokok antikor düzeyi: 266 (normal)

Marker	FS INT	Sonuclar	Aciklamalar
CD3	:	% 78.5	%65-85
CD4	:	% 59.2	%29-59
CD8	:	% 17.4	%19-48
CD4/CD8	:	3.4	
HLA-DR	:	% 23.6	
CD19	:	% 8.2	%7-23
HLA-DR+CD19+	:	% 7.9	
CD3+CD16+CD56+	:	% 1.7	
CD3-CD16+CD56+	:	% 11.7	
CD27	:	% 62	
IgM	:	% 6.7	
IgD	:	% 6.2	
CD19+IgM-IgD-CD27+	:	% 1.3	
CD19+IGM+IgD+CD27-	:	% 4.3	

- Lenfosit sayısı:2743
- Absolut CD4 T hc: 1623
- Absolut Memory B hc: 36
- CD19 > %1

- Hastaya Bactrim Fort antibiyoterapisi profilaksi amaçlı başlanmış.

- 3 ay sonra bakılan;

• **IgG:718 IgA:26 IgM:31 IgG1:616 IgG2:59 IgG3:22 IgG4:18**

- 1 ay sonra tekrar bakılan;

• **IgG:690 IgA:14 IgM:34 IgG1:585 IgG2:68 IgG3:15 IgG4:10**

- Bu süreçte sinopulmoner enfeksiyonlar sebebiyle oral ve uzun süreli antibiyoterapi ihtiyaçlarının devam etmesi üzerine Nisan 2014 te hastaya IVIG replasmanı başlanmış (35 gr/3haftada 1); Bactrim profilaksisine devam edilmiş.

- İzleminde IgG ukur değerleri: 900-1200 bandında seyretmiş
- 2020 yılında 35 gr SCIg ye geçilmiş.
- Ancak subkutan tedaviye geçtikten sonra hastanın burun tıkanıklığı, geniz akıntısı, öksürük şikayetlerinde artış olması üzerine tekrar IVIG e 40gr/3 haftada 1 şeklinde dönölmüş.

Yöntem

Hastanın kanından izole edilen DNA'dan Clinical Exome Solution panelindeki 4493 genin tüm ekzonları " Clinical Exome Solutions (sophia) " kiti kullanılarak çoğaltılıp, Miseq (NGS;Illumina) cihazında tüm gen dizi analizi yapılmıştır.

Hipogamaglobulinemi paneli oluşturularak; *DCLRE1C, ELF4*, bu genler analiz edilmiştir.

İmmunoplus paneli oluşturularak; *DOCK8, ELANE, FERMT2, FOXP3, FPR1, G6PC3, GATA2, GFII1, HAX1, ICOS, IFNGR1, IFNGR2, IGLL1, IKBKB, IL17F, IL17RA, IL1RN, IL21R, IL2RA, IL2RG, IL36RN, IL7R, IRAK4, IREB1*, bu genler analiz edilmiştir.

Sonuç

Patojenik

NOTLAR

1.Hastanın
alması ve

2.Çalışılan genler

Gen Dizileme yaparken;

- 1) Dizileme Derinliği:** Dizileme işlemi sırasında DNA daki bir nükleotidin okunma sayısını ifade eder. Derinlik ne kadar fazla olursa güvenilirlik o kadar yüksek olur
- 2) Dizileme Kapsamı:** Belli bir derinlikte dizilenmiş genomun genişliğini ifade eder.

Gönül ister ki yaptığımız dizilemeler hem çok derin hem çok kapsamlı olsun ☹ ancak bu yüksek maliyet ve zaman demektir. O yüzden bunlar belli bir dengede tutturulmaya çalışılır.

Sanger Dizilime: En derin AMA en az kapsamlı
WGS: En kapsamlı AMA en az derin

4. Sanger dizileme önerilir.

gununun genetik danışma

ANALİZ

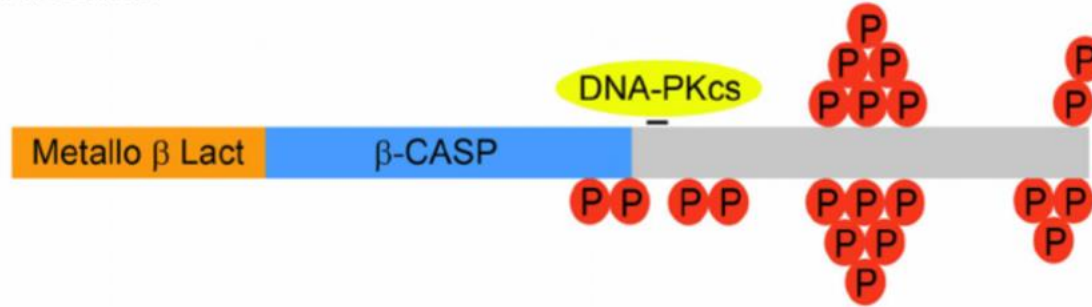
ekzonu ve PIK3CD

DCLRE1C den bahsediyorduk PIK3CD nereden çıktı ????

Yapılmıştır. DCLRE1C geni 14. kromozomda bulunmuştur.

SONUÇ

Artemis =DCLRE1C



YORU

sapta
sapta
hastay

Yon taşımadığı olarak taşıdığı (16). Bu sonuç

VARYA

ilmemiştir.

DNA-PKcs (DNA-bağımlı protein kinaz katalitik alt birim) >> PI3K (fosfoinozid 3-kinaz) ile ilişkili kinaz (PIKK) ailesinin bir üyesi zaten 😊

NOT

geni PCR-DNA

DCLRE1C (NM_001033855) tanımlanamamıştır.

NOT

:Bu ç dolayı farklılıklar oluşabilir. transkript bölgesi çalışılması önerilir.

Transkript farklarından dolayı yeni bir numune ile istenilen

NOT

:Bu çalışma NM_005026 no'lu transkript referans alınarak yapılmıştır. Transkript farklarından dolayı farklılıklar oluşabilir. Klinikle uyumlu olmadığı düşünülen vakalarda hastaya ait yeni bir numune ile istenilen transkript bölgesi çalışılması önerilir.

- Sonuçta 2019 Genetik Analiz: **NEGATİF**, tekrarı yok
- Abdomen USG: Hepatosteatoz (+) , Splenomegali:yok
- Yüzeyel doku USG: yok
- 2018 yılı HRCT: sol üst lob milimetrik stabil nodul; LAP yok
- Endokolon: yok
- DEXA: Osteopeni

İMMÜN DİSREGULASYON BOZUKLUKLARI

- Primer immün yetmezliklerde (PID), immün yanıtların düzenlenmesinde ve immünolojik toleransta kritik rol oynayan genlerdeki mutasyona bağlı olarak, immün sistemin regülasyon mekanizmalarında eksiklik/işlev bozukluğu görüldüğü ve “immün disregülasyon hastalıkları” adı verilen **spesifik bir PIY alt grubu** tanımlanmıştır.
- Bu grupta, genetik mutasyonların bir sonucu olarak **ÖZELLİKLE otoimmün ve lenfoproliferatif bozukluklara, maligniteye** yatkınlık oluşmaktadır.
- **İmmün disregülasyon bulguları olan PIY hastalarında kesin moleküler defektlerin bilinmesi, etkili tedavilerin belirlenmesine ve klinik seyrin kontrol edilmesine yardımcı olabilir.**

IV. Diseases of immune dysregulation.

(a) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and EBV susceptibility

Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (FHL)		Diseases associated with EBV susceptibility	
<p>FHL With Hypopigmentation:</p> <p>Partial albinism . Bc and Tc: NI ↓↓ NK and CTL activities : cytotoxicity and/or degranulation</p>	<p>FHL Syndromes without Hypopigmentation :</p> <p>Fever, HSM, cytopenias, NI Bc. Increased activated Tc. ↓↓ NK and CTL activities : cytotoxicity and/or degranulation</p>	<p>RLTPR (CARMIL2) deficiency. <i>RLTPR</i> AR. Recurrent bacterial, fungal and mycobacterial infections, viral warts, molluscum and EBV lymphoproliferative and other malignancy, atopy. Ig NI to ↓, poor T dependent antibody response. NI Bc. Reduced memory Bc Tc: ↓ Treg, high CD4, poor function.</p>	<p>EBV associated HLH</p>
<p>Griscelli Sd type 2. <i>RAB27A</i> AR. Fever, HSM, cytopenias</p>	<p>Perforin deficiency (FHL2). <i>PRF1</i> AR. UNC13D / Munc13-4 deficiency (FHL3). <i>UNC13D</i> AR. Syntaxin 11 deficiency (FHL4). <i>STX11</i> AR. STXBP2 / Munc18-2 deficiency (FHL5). <i>STXBP2</i> AR or AD. Enteropathy</p>	<p>CTPS1 deficiency. <i>CTPS1</i> AR. Recurrent/chronic bacterial and viral infections (EBV, VZV), EBV lympho-proliferation, B cell non-Hodgkin lymphoma. Tc: NI to ↓ proliferation to Ag.</p>	<p>SAP deficiency (XLP1). <i>SH2DIA</i>. XL, Clinical and immunologic features triggered by EBV infection: lymphoproliferation, Aplastic anemia, Lymphoma. Hypogamma, absent iNKT cells. Impaired NK cell and CTL cytotoxic activity . ↓ Memory Bc.</p>
<p>Chediak Higashi Sd. <i>LYST</i> AR. Recurrent infections, fever, HSM, bleeding tendency, progressive neurological dysfunction. Giant lysosomes (WBC), neutropenia, cytopenias. Increased activated Tc.</p>	<p>SLC7A7 deficiency. <i>SLC7A7</i> AR. Lysinuric protein intolerance, bleeding tendency, alveolar proteinosis Hyper-inflammatory response of macrophages. NI Tc and NK cell function</p>	<p>XL magnesium EBV and neoplasia (XMEN). <i>MAGT1</i> XL. EBV infection, lymphoma, viral infections, respiratory and GI infections. Glycosylation disorder. Some patients can present with neurological manifestations. Progressive hypogamma. ↓CD4, ↓recent thymic emigrant cells, poor proliferation to CD3. NI but ↓memory Bc.</p>	
<p>Hermansky-Pudlak sd type 2. <i>AP3B1</i> AR. Recurrent infections, pulmonary fibrosis, increased bleeding, neutropenia.</p>	<p>CDC42 def (NOCARH Syndrome). <i>CDC42</i> AD. Neonatal onset: pancytopenia, fever, rash, hepatosplenomegaly, multisystemic inflammation, myelofibrosis/proliferation, enterocolitis, neurodevelopmental delay, failure to thrive, ↑serum levels of IL1, IL18, IFNg, ferritin, sCD25, CRP etc. ↓ NK function (cytox). NI or ↓ Tc. NI or ↓ Bc.</p>	<p>PRKCD deficiency. <i>PRKCD</i> AR. Recurrent infections, EBV chronic infection, lymphoproliferation, SLE-like autoimmunity (nephrotic and antiphospholipid Sd). Low IgG. Low memory Bc high CD5 Bc</p>	
<p>Hermansky-Pudlak syndrome, type 10**. <i>AP3D1</i> AR. Oculocutaneous albinism, severe neutropenia, recurrent infections, seizures, hearing loss and neurodevelopmental delay .</p>	<p>FAAP24 deficiency**. <i>FAAP24</i> AR. EBV-driven lymphoproliferative disease. ↑ activated Tc. Failure to kill autologous EBV transformed Bc. NI NK cell function.</p>	<p>ITK deficiency. <i>ITK</i> AR. EBV associated Bc lympho-proliferation, lymphoma, immune dysregulation. NI or low IgG. Progressive CD4 T cell lymphopenia; reduced Tc activation</p>	
	<p>RHOG deficiency**. <i>RHOG</i> AR. ↓hemoglobin, hypertriglyceridemia, ↑ferritin NI T cells, mild ↓Bc; ↑ IgM, IgG</p>	<p>RASGRP1 deficiency*. <i>RASGRP1</i> AR. Recurrent pneumonia, herpes virus infections, EBV associated lymphoma. Decreased NK cell function; high IgA. Bc and Tc: Poor activation, proliferation, motility</p>	
		<p>CD70 deficiency*. <i>CD70 (TNFSF7)</i> AR. Hodgkin lymphoma, autoimmunity in some patients. Hypogamma; poor Ab responses to some vaccines/infections. ↓ memory Bc . Tc: low Treg, poor activation and function.</p>	
		<p>CD137 deficiency*. <i>TNFRSF9</i> AR. EBV lymphoproliferation, B cell lymphoma, chronic active EBV infection. ↓IgA and IgG, poor response to antigens, ↓Tc proliferation</p>	
		<p>TET2 deficiency**. <i>TET2</i>. AR LOF. ALPS-like (↑ sCD25, sFasL, IL10), recurrent viral infections, lymphadenopathy, HSM, autoimmunity, B-cell lymphoma, failure to thrive, developmental delay, EBV viremia, DNA hypermethylation, defective FAS-mediated apoptosis. Variable (hyper-/ hypogamma). ↑DNT. ↓Memory Bc.</p>	<p>XIAP deficiency (XLP2). <i>XIAP</i> XL. Splenomegaly, lymphoproliferation, Colitis, IBD, hepatitis. Hypogamma, ↓iNKT cells. Increased T cells susceptibility to apoptosis to CD95 and enhanced activation-induced cell death (AICD). Normal or reduced memory Bc.</p>
			<p>CD27 deficiency . <i>CD27</i> AR (<i>TNFRSF7</i>). Features triggered by EBV infection, aplastic anemia, ↓iNKTc, B-lymphoma. ↓lg</p>

IV. Diseases of immune dysregulation. (b) Syndromes with Autoimmunity and Others

Syndromes with Autoimmunity

Regulatory T Cell Defects ?

No

Yes

ALPS: Autoimmune Lymphoproliferative Sd Chronic adenopathy Splenomegaly, defective lymphocyte apoptosis.

ALPS-FAS.
TNFRSF6. AD or AR. Autoimmune cytopenias, increased lymphoma risk, NI/increased IgA/IgA, elevated serum FasL, IL-10, vitamin B12.

ALPS-FASLG.
TNFSF6. AR. Autoimmune cytopenias, SLE, soluble FasL is not elevated

ALPS-Caspase10*.
CASP10. AD.

Caspase 8 def*. **CASP8.** AR. Bacterial/viral infections, Hypogamma, defective lymphocyte activation. Slightly increased DNT cells.

PDCD1 deficiency.** **PDCD1.** AR. Tuberculosis, autoimmunity (T1D, hypothyroidism and JIA), fatal pulmonary autoimmunity, HSM, ↑IgG/IgA, anti-insulin autoAb. Mildly lymphopenia. ↑DNT. NI Bc.

APECED : Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (**APS-1**) . **AIRE.** AR/AD. Hypoparathyroidism hypothyroidism, adrenal insufficiency, diabetes, gonadal dysfunction and other endocrine abnormalities, chronic mucocutaneous candidiasis, dental enamel hypoplasia, alopecia, enteropathy, pernicious anemia.

FADD deficiency.* **FADD.** AR. Functional hyposplenism, bacterial and viral infections, recurrent episodes of encephalopathy and liver dysfunction.

JAK1 GOF.** **JAK1.** AD GOF. HSM, eosinophilic enteritis, thyroid disease, viral infections. Eosinophilia,

ITCH deficiency. **ITCH.** AR. Early-onset chronic lung disease (interstitial pneumonitis), thyroiditis, type I diabetes, chronic diarrhea, enteropathy, and hepatitis, developmental delay, dysmorphic facial features.

Prolidase deficiency. **PEPD.** AR. Chronic skin ulcers, eczema, infections. Auto-abs common.

SOCS1 deficiency.
SOCS1. AD (haploinsufficiency) Recurrent bacterial infections, severe multisystemic autoimmunity, ITP, AIHA, SLE, GN, HSM, psoriasis, arthritis, thyroiditis, hepatitis, risk of COVID19/MIS-C, neutropenia, lymphopenia, incomplete penetrance. ↓CD4/CD8 Tc. ↑naïve Bc; ↓sw memory.

Tripeptidyl-Peptidase II Deficiency.** **TPP2.** AR. Variable lymphoproliferation, severe autoimmune cytopenias, hypergamma, recurrent infections. Decreased Tc and Bc.

IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked. **FOXP3** XL. Autoimmune enteropathy, early onset diabetes, thyroiditis hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema, ↑IgE/IgA. Lack and/or impaired function of CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Tregs.

LRBA deficiency. **LRBA.** AR. Recurrent infections, inflammatory bowel disease, autoimmunity. ↓IgG/IgA in most. ↓ or NI Bc. ↓ or NI CD4 numbers, Tc dysregulation.

STAT3 GOF mutation. **STAT3.** AD. Lymphoproliferation, solid organ autoimmunity, recurrent infections. Enhanced STAT3 signaling, leading to increased Th17 cell differentiation, lymphoproliferation and autoimmunity. ↓ Tregs and impaired function. ↓ Tc and Bc.

FERMT1 deficiency. **FERMT1** AR. Dermatitis (congenital blistering, skin atrophy, photosensitivity, skin fragility, and scaling). Intracellular accumulation of IgG, IgM, IgA, and C3 in colloid bodies under the basement membrane

IKAROS GOF*. **IKZF1.** AD GOF. Multiple autoimmune features (diabetes, colitis, thyroiditis), allergy, lymphoproliferation, Evans Syndrome, recurrent infections. Normal/mildly decreased Bc.

CTLA4 deficiency (ALPSV).
CTLA4 AD. Autoimmune cytopenias, enteropathy, interstitial lung disease, extra-lymphoid lymphocytic infiltration recurrent infections. Impaired function of Tregs. ↓ Tc and Bc.

BACH2 deficiency. **BACH2** AD. Lymphocytic colitis, sinopulmonary infections. Impaired memory Bc development. Progressive Tc lymphopenia.

CD25 deficiency*. **IL2RA** AR. Lymphoproliferation, autoimmunity, impaired Tc proliferation. No CD4⁺CD25⁺ cells with impaired function of Tregs cells.

CD122 deficiency. **IL2RB** AR. Lymphoproliferation, lymphadenopathy, HSM, AIHA, dermatitis, enteropathy. Hypergamma, viral (EBV, CMV) infections

DEF6 deficiency*. **DEF6** AR. HSM, enteropathy, cardiomyopathy, recurrent infections. ↓Tc, ↓ or NI Bc.

Immune Dysregulation with Colitis

IL-10R def. AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma.

IL10RA Leukocytes unresponsive to IL-10.
IL10RB. Leukocytes unresponsive to IL10, IL22, IL26, IL28A, IL28B, IL29

RIPK1 def. **RIPK1.** AR. Recurrent infections, progressive polyarthritis. Low Tc, low or nl Bc.

IL-10 def*. **IL10.** AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis. No functional IL-10 secretion.

TGFB1 def*. **TGFB1.** AR. Recurrent viral infections, microcephaly, and encephalopathy. Decreased T cell proliferation in response to anti-CD3

ELF4 def*. **ELF4.** XL. Early onset mucosal autoinflammation/ IBD, fevers and ulcers, hyper inflammatory macrophages. NI IgM, G, A. ↓ responses to live viral vaccines. NI Tc and Bc.

NFAT5 haploinsufficiency.**
NFAT5. AD. Recurrent Sinopulmonary infections. Decreased memory Bc and plasmablasts.

IL21 def.** **IL21** AR. Severe early onset colitis. Tc : NL / low function. Hypogamma-globulinemia, poor specific antibody responses; ↑ IgE

HER BİRİNİN ÇOK FARKLI MEKANİZMALARI VAR.....

• **CTLA-4 (OD) HAPLOINSUFICIENCY/ LRBA (OR) MUTASYONLARI:**

• T reg hücre fonksiyonunda azalma = **T REGÜLOPATİ**

• **Otoimmün sitopeni, diğer Otoimmün eşlikçiler**

• **Extra-lenfoid lenfositik infiltrasyon**

• Enteropati, IBH

• ILD

• Rekküren enfeksiyonlar

• Sıklıkla IgA ve IgG düşüklüğü

• Normal ya da azalmış CD4 hücre sayısı

• Disregüle normal ya da azalmış B hücresi

CTLA-4/LRBA YOLAĞI

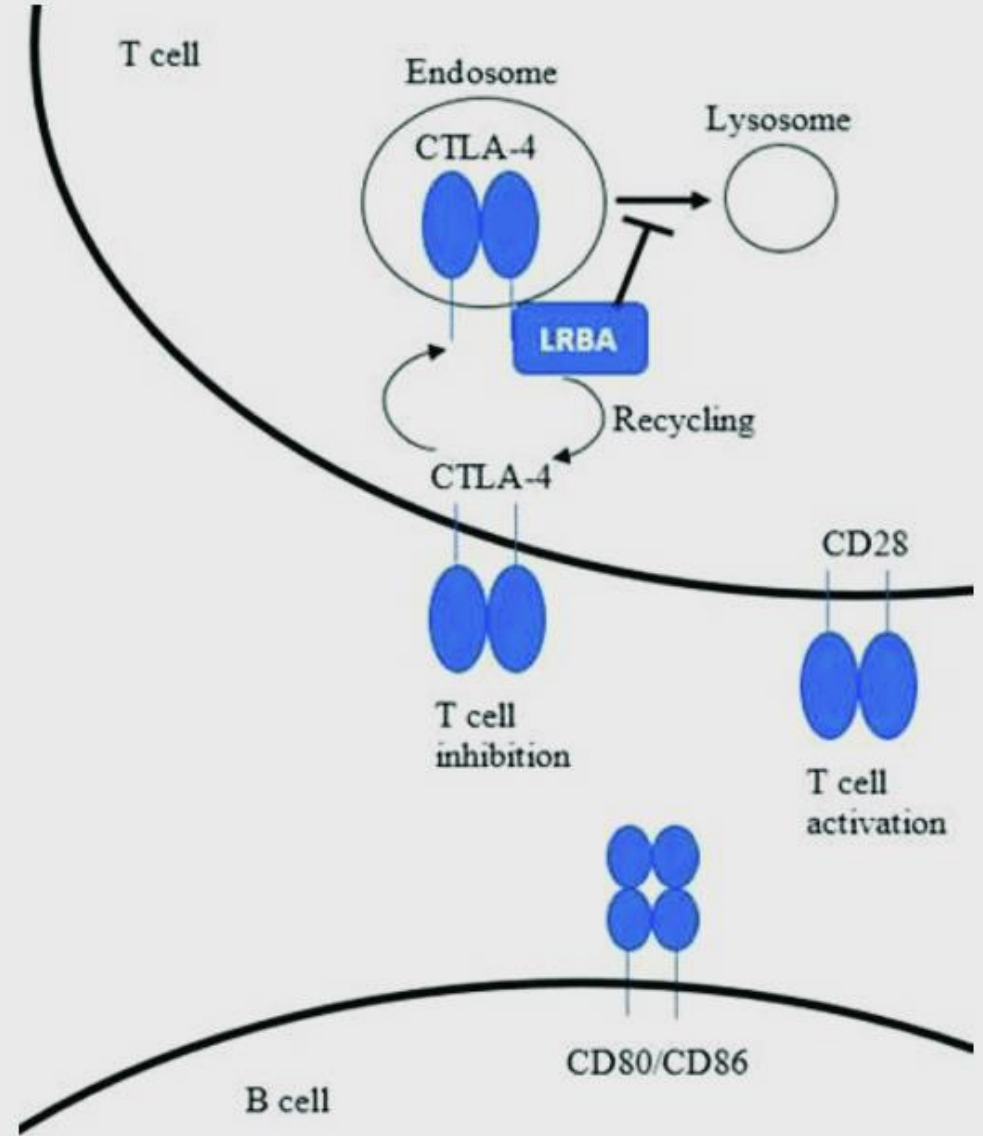
CTLA-4 aktive olmuş T hücrelerden ve FoxP3 (+) **Treg** hücrelerden eksprese edilen bir **inhibitör** proteindir.

LRBA da CTLA-4 ün hücre içerisindeki yıkımını engelleyen bir yandaşçıdır.

T hücresi aktivasyonu için iki sinyal gereklidir:

- 1) TCR-MHC sinyalizasyonu
- 2) CD28-CD80/86 ko-stimülasyonu

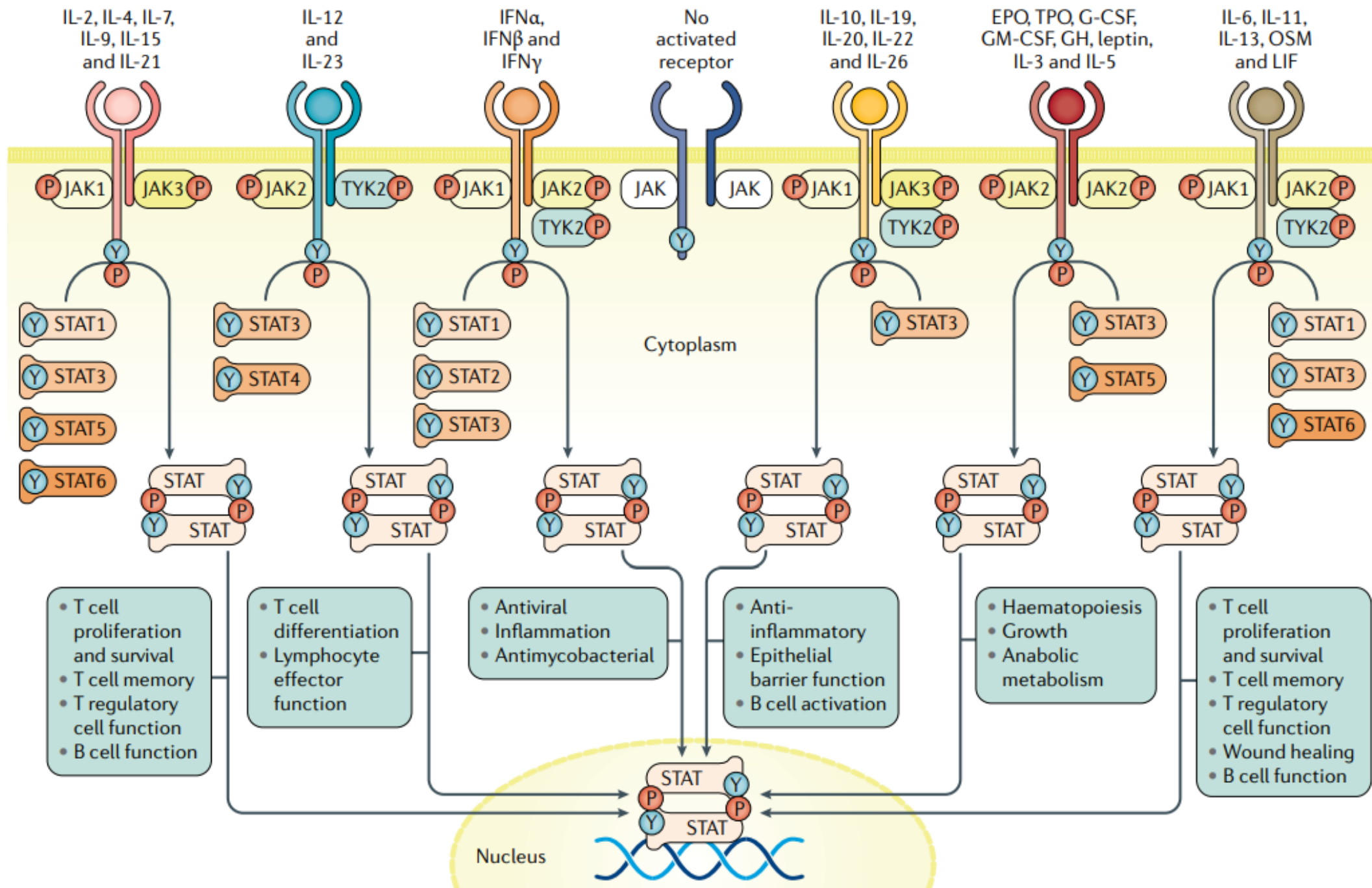
Aktivasyon sonrası normalde endositik veziküllerde bulunan CTLA-4 ekspresyonu artar ve yüzeye taşınır, burada **CD28 ile yarışarak CD80/86 ya bağlanır** ve aktivasyonu sonlandırır. **YANI FREN GÖREVİ GÖRÜR**



• **STAT 3 GOF MUTASYONU**

JAK -STAT SİNYAL YOLU

- Hücredeki proteinler arasındaki etkileşimler zinciridir.
- 4 çeşit JAK proteini (JAK 1-2-3 ve TYK2), 7 çeşit STAT proteini vardır (STAT 1-2-3-4-5a-5b-6).
- IFN ve IL'lerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanması ile reseptörler dimerleşir ve bu durum JAK proteinlerini birbirine yaklaştırır.
- JAK 'lar tirozin kalıntılarını fosforile eder ve STAT proteinlerinin aktivasyonu başlar.
- STAT proteininin uyarılması sonucunda, hücre yüzeyinden nükleusa mesaj iletilir ve genlerde transkripsiyon uyarılır.

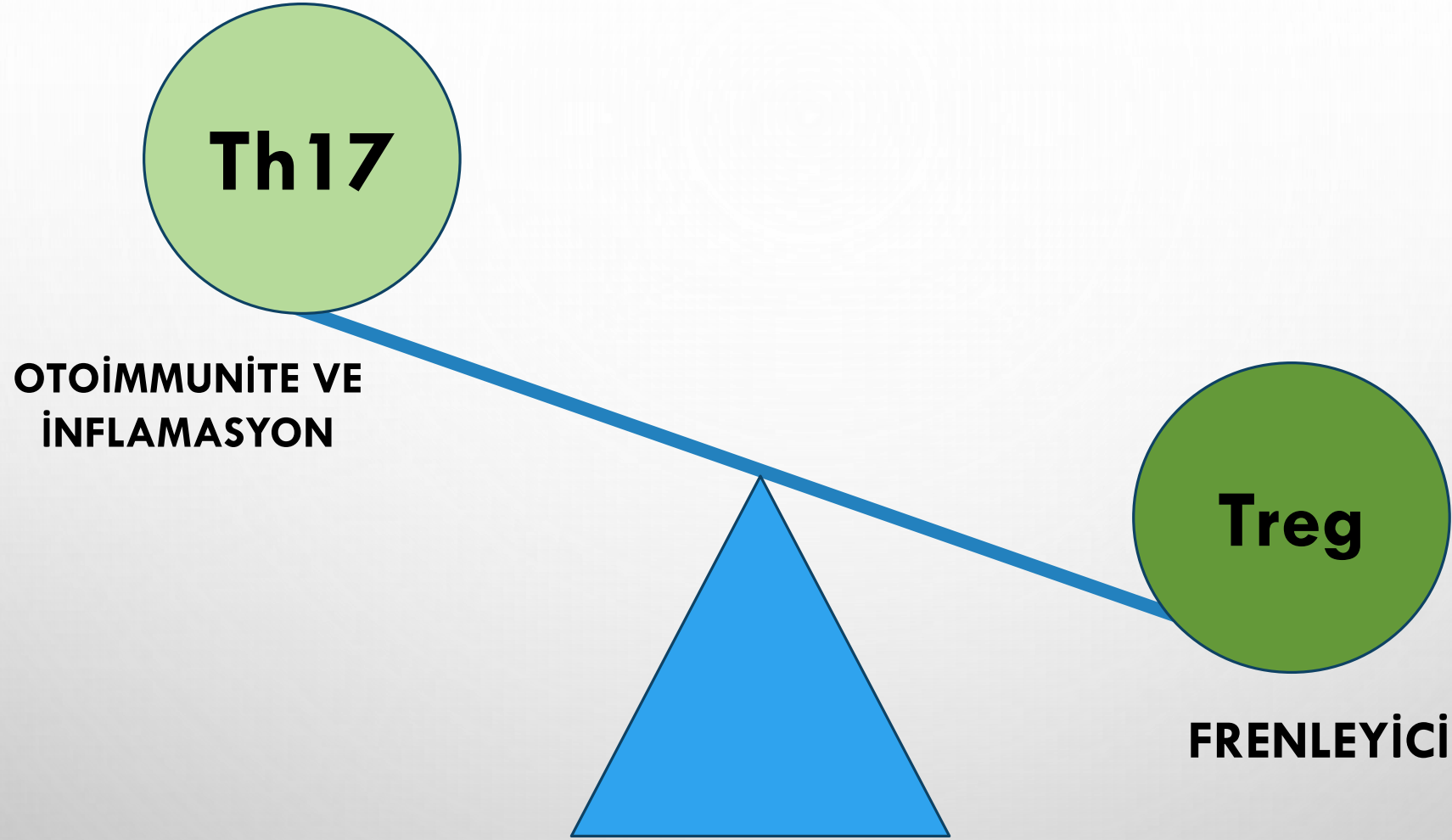


- **JAK1 GOF**: ATOPIK HASTALIKLAR, MİKOBAKTERİYEL, VİRAL ENFEKSİYONLAR
- **JAK3 EKSİKLİĞİ**: SCID
- **STAT1-GOF**: KRONİK MUKOKUTANÖZ KANDİDİYAZIS
- **STAT1-STAT2 LOF**: MİKOBAKTERİYEL, VİRAL ENFEKSİYONLAR
- **STAT2-GOF**: TİP 1 INTERFERONOPATİ İLİŞKİLİ OTOİNFLAMASYON
- **STAT3-GOF**: İMMÜNİYETMEZLİK VE OTOİMMÜNİTE
- **STAT3 LOF**: HİPER IGE SENDROM

- **STAT4-LOF**: MANTAR ENFEKSİYONLARINA YATKINLIK
- **STAT4-GOF**: OTOİNFLAMATUAR SENDROM (2024'DE TANIMLANDI)
- **STAT5B-LOF**: GELİŞME GERİLİĞİ, OTOİMMÜNİTE
- **STAT5B-GOF**: ATOPIK DERMATİT, ŞİDDETLİ ALERJİK HASTALIKLAR
- **STAT6-GOF**: ŞİDDETLİ ALERJİK HASTALIKLAR

• **STAT3 MOLEKÜLÜ**

- Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3 (STAT3)
- IL-6 ve IL-10 ailesi üyeleri, IL-21, IL-27, G-CSF ve IFN tarafından aktive edilen STAT3
- = Böylelikle immün yanıtı, hücre büyüme ve farklılaşmasını, apoptozu ve tümör oluşumunu düzenler.
- STAT3, özellikle Th17 hücre farklılaşması ve işlevinde önemli
 - = *Th17 hücreler*: mukokutanöz mantar enfeksiyonları ve H.dışı bakteriyel enfeksiyonlarda önemli



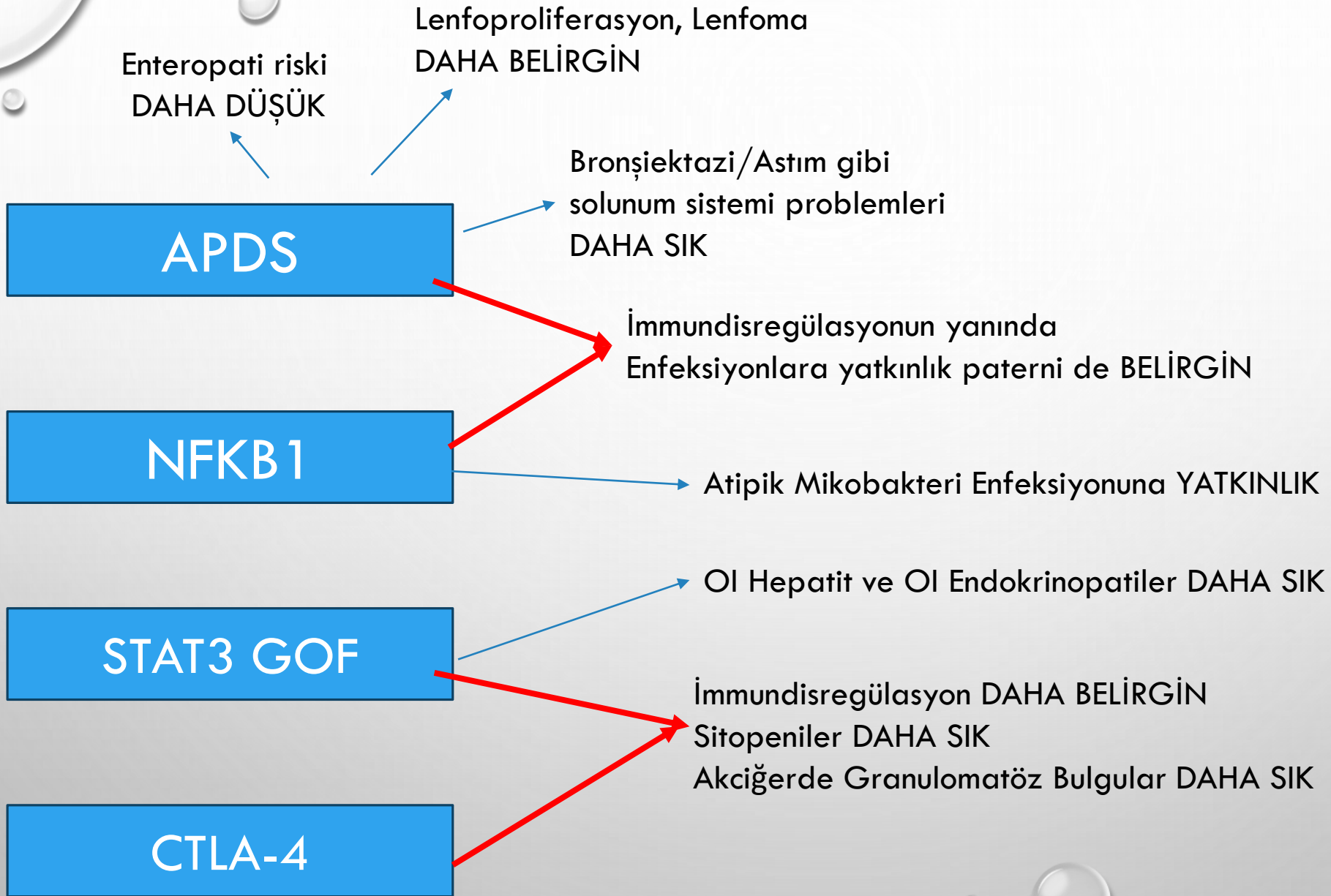
- İkisi de Naif CD4 T hc lerinden gelişir
- Zıt işlevler yerine getirirler
- Th17/Treg dengesi otoimmün hastalıklar açısından önemli

• **STAT3 GOF** vakalarında,

***Treg üretimi azalır = FREN PATLAR = Otoimmünite**

***Nonspesifik hipogamaglobulinemi, değişken T,B,NK hücre lenfopenisi = Enfeksiyon**
(vakaların %20-50'sinde); tekrarlayan solunum yolu, viral, mantar

• İnflamatuvar komplikasyonları yönetmek için JAK inhibitörleri ve IL-6 inhibitörleri kullanılır.



- Grubun iyi karakterize edilen hastalıklarından biri de **IPEX Sendromu**
 - = İmmun disregülasyon, **P**oliendokrinopati, **E**nteropati, **X**'e bağlı geçiş
 - = FoxP3 geninde patojenik varyant
 - = **FoxP3** : Treg hücre gelişimi ve toleransın sürdürülmesindeki temel transkripsiyon faktörüdür

= IPEX sendromu bir **T regülopatidir**

= T reg hücreler ortadan kalkınca hem
OTOİMMUNİTE hem Alerjik HASTALIKLAR hem
de NEOPLASTİK HASTALIKLAR

= Trafik lambalarını ortadan kaldırdığımızda
Bursa şehiriçi trafiğinde ne yaşanırsa,
vücudumuzda da o yaşanıyor :))))))



- **İMMUNOLOJİK DEĞERLENDİRME:**

- Lenfosit alt gruplarının akım sitometri ile incelenmesinde bazı **İPUÇLARI:**

- CD4+CD25+FoxP3 Regulator T Lenfositler **DÜŞÜK**

=OTOİMMÜNİTE

- CD4- CD8- T Lenfositler (DNT) **ARTMIŞ**

- CD27+IgD- Class Switch Memory B Hücreleri **DÜŞÜK**

- CD21 Low B Hücreleri **ARTMIŞ**

- NK hücreleri **DÜŞÜK OLABİLİR**

• **TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

• **IgRT**

• **Hedefe Yönelik Tedaviler (CTLA4 Eks-Abatacept; APDS-Leniolisib)**

• **Sitokin Tedaviler (DOCK8-IFN α)**

• **Allojenik Kök Hücre Nakli**

PRİMER ATOPIK BOZUKLUKLAR (PADS)

- Diğer immün komorbiditeler eşlik etsin veya etmesin önemli atopik hastalıkların eşlik ettiği IEI'ler PADs olarak isimlendirilmektedir.
- **Yeni bir terminoloji**

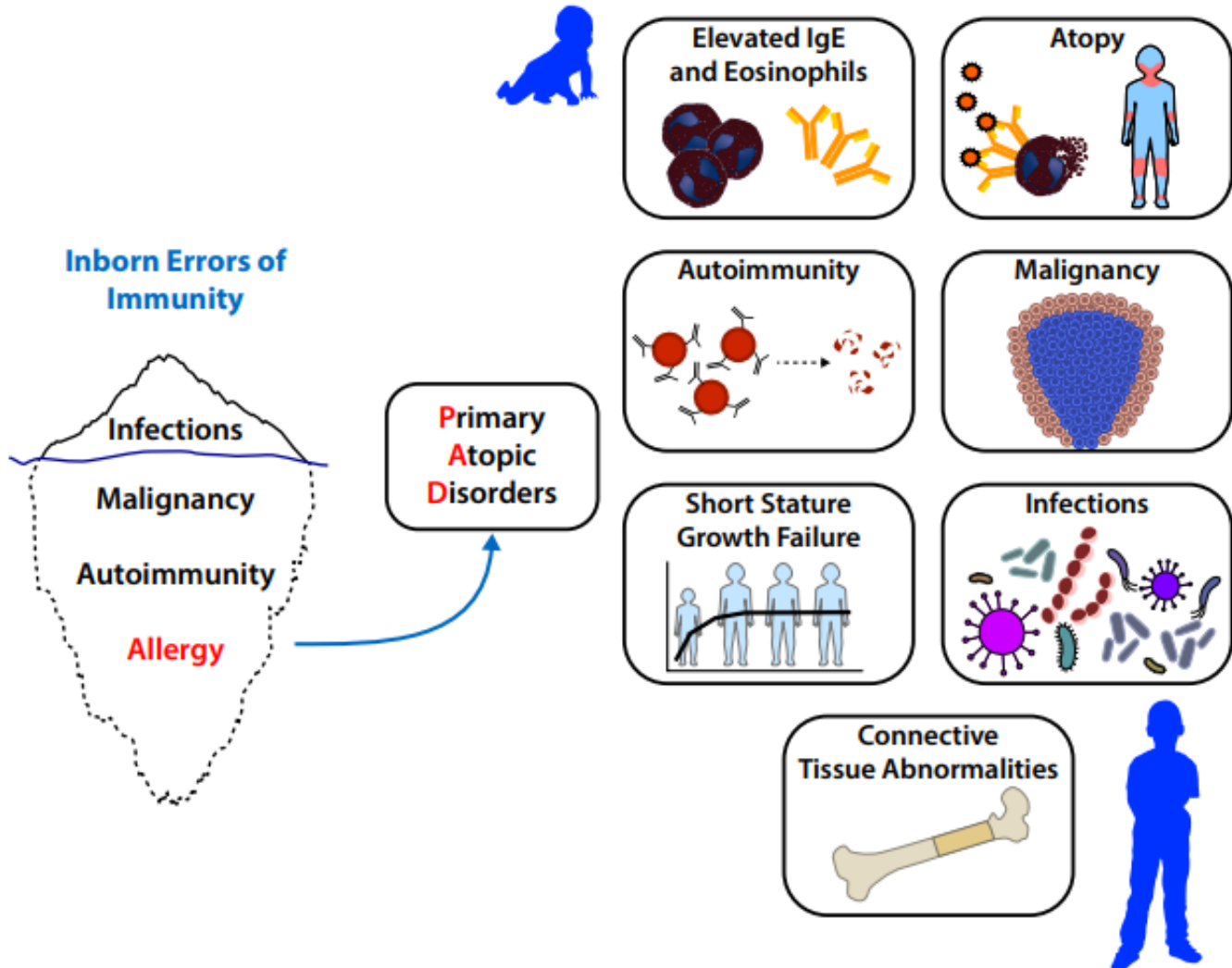


ŞİDDETLİ, ERKEN
BAŞLANGIÇLI, ATOPIK
KLİNİK SEYİR
GÖSTEREN **ALERJİK
HASTALIKLAR**
Otoimmün veya enfeksiyöz
komorbiditeler,
İmmün olmayan sendromik
komorbiditeler

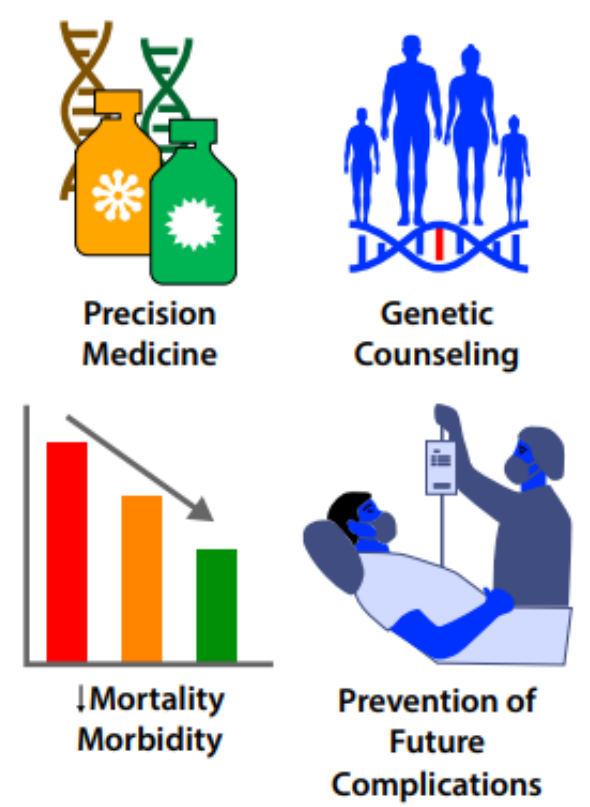
- Tam olarak anlaşılamamış olsa da, bu bireylerde görülen abartılı Th2 hücre yanıtları ve atopik özellikler anormal T reg hücre fonksiyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır.
- Farklı sinyal yollarında, farklı seviyelerde gerçekleşen **işlevsellik kaybı** (lose of function-LOF) veya **kazanımı** (gain of function-GOF) sonucu bağışıklık sistem hücrelerindeki işleyiş mekaniği bozulur.
- Bu nedenle, şiddetli alerjik inflamasyona ek olarak otoimmünite, PAD için şüphe uyandırmalı ve daha ileri araştırmalar yapılmalıdır.

- En ciddi vakalar genellikle monogenik nedenlerle ilişkili olsa da, PADs'li birçok hasta daha iyi huylu fenotipler de göstermektedir.
- Sonuçta aynı varyantın taşıyıcıları arasında bile, bazı insanlar hastalıkla ilişkili herhangi **bir semptom göstermeyebilir**; bir grup hasta geleneksel tedavilerle yönetilebilen **ılımlı semptomlar** gösterebilir ve yine bir grup hasta da ciddi, tedavisi **zor semptomlara** sahip olabilir.
- Alerjik hastalıkların yönetimi genel hatlarıyla ortak olsa da **Monoklonal Antikorlar veya Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri** gibi ileri tedavi seçenekleri dirençli vakalarda yardımcı olabilir.

- PAD 'lı bireylerin atopik özellikleri yaşamları boyunca **değişkenlik** gösterebilir, yaş ilerledikçe yeni atopik özellikler ortaya çıkabilir.
- Bazı PAD'larda enfeksiyon öyküsü-immundisregölasyon çok geride, alerjik hastalıklar çok **ön planda** olabilir. Bu hasta gruplarında farkındalık daha düşük olabilmektedir (örneğin CARD11 eksikliği).
- Yine bazı PAD'larda başlangıçta atopik hastalığı ön planda olup, **zaman içerisinde** immundisregölasyon ve enfeksiyon bulguları gelişebilmektedir (örneğin IPEX sendromu hastalarında yapılan bir incelemede başlangıçta diğer belirtilerden önce atopik hastalık, özellikle dermatit ve gıda alerjisi ile başvurdukları belirtilmiş).



Benefits of a timely Molecular diagnosis



Clinical Red Flags
for monogenic allergic diseases

Gene	Key clinical features	Mechanism	Molecular mechanism and inheritance	the PAD phenotype of the gene was reported
<i>TBX21</i>	Mycobacterial disease, persistent airway inflammation, eosinophilia	Altered cytokine signaling	AR, LOF	2021
<i>CARD14</i>	Asthma, allergy, atopic dermatitis, ↑ IgE level	Skin barrier dysfunction	AD, LOF	2019
<i>IL6R</i>	Eczema, eosinophilia, ↑ IgE level, recurrent infections	Altered cytokine signaling	AR, LOF	2019
<i>ZNF341</i>	Severe allergy and ↑ IgE level, chronic mucocutaneous candidiasis	Altered cytokine signaling	AR, LOF	2018
<i>ARPC1B</i>	Severe atopy, eosinophilia, poor growth, infections	Impaired T-cell receptor signaling and cytoskeletal remodeling	AR, LOF	2017
<i>CARD11</i>	Severe atopic dermatitis, eosinophilia, infections	Impaired T-cell receptor signaling	AD, DN	2017
<i>IL6ST</i>	Recurrent infections, eczema, bronchiectasis, ↑ IgE level, eosinophilia, connective tissue abnormalities	Altered cytokine signaling	AR, LOF	2017
<i>ERBIN</i>	Atopic dermatitis, ↑ IgE level, eosinophilic esophagitis, connective tissue abnormalities	Altered cytokine signaling	AD, LOF	2017
<i>JAK1</i>	Severe atopy, eosinophilia, poor growth	Altered cytokine signaling	AD, GOF	2017
<i>STAT5B (GOF)</i>	Severe atopy, eosinophilia, urticaria, diarrhea	Altered cytokine signaling	Somatic, GOF	2017
<i>CARMIL2</i>	Combined immunodeficiency associated with severe atopic dermatitis, ↑ IgE level, allergic asthma, food allergy, and cold urticaria	Impaired T-cell receptor signaling and cytoskeletal remodeling	AR, LOF	2016
<i>STAT3 (GOF)</i>	Lymphadenopathy, multiorgan autoimmunity, infections, short stature, eczema	Altered cytokine signaling	AD, GOF	2014
<i>PGM3</i>	Bronchiectasis, skin abscesses, developmental delay, ↑ IgE level	Metabolic disturbance	AR, LOF	2014
<i>MALT1</i>	Severe dermatitis, ↑ IgE level, poor growth, infections	Impaired T-cell receptor signaling	AR, LOF	2013
<i>DSG1</i>	Severe dermatitis and food allergies, ↑ IgE level, metabolic wasting	Skin barrier dysfunction	AR, LOF	2013
<i>TGFBR1</i>	Vascular and connective tissue abnormalities, atopy	Altered cytokine signaling	AD	2013
<i>TGFBR2</i>	Vascular and connective tissue abnormalities, atopy	Altered cytokine signaling	AD	2013

<i>STAT1</i>	Chronic mucocutaneous candidiasis, autoimmunity, enteropathy, eczema, short stature, vascular abnormalities	Altered cytokine signaling	AD, GOF	2013
<i>WIPF1</i>	Eczema, infections, thrombocytopenia, ↑ IgE level	Impaired T-cell receptor signaling and cytoskeletal remodeling	AR, LOF	2012
<i>PLCG2</i>	Cold urticaria, bacterial infection, autoimmunity, skin granulomas	Mast cell deregulation	AD, GOF	2012
<i>CDSN</i>	Peeling skin, diffuse ichthyosis, erythroderma, pruritus, food allergies, ↑ IgE level	Skin barrier dysfunction	AR, LOF	2010
<i>DOCK8</i>	Severe atopy, eosinophilia, infections, ↑ IgE level	Impaired T-cell receptor signaling and cytoskeletal remodeling	AR, LOF	2009
<i>ZAP70</i>	Erythroderma, eosinophilia, enteropathy, infections, ↑ IgE level*	T-cell repertoire restriction	AR, LOF	2009
<i>LIG4</i>	Erythroderma, eosinophilia, enteropathy, infections, ↑ IgE level*	T-cell repertoire restriction	AR, LOF	2008
<i>CHD7</i>	Erythroderma, eosinophilia, enteropathy, infections, ↑ IgE level*	T-cell repertoire restriction	AR, likely LOF	2008
<i>IL2RG</i>	Erythroderma, eosinophilia, enteropathy, infections, ↑ IgE level*	T-cell repertoire restriction	XL	2008
<i>STAT3 (LOF)</i>	Eczema, eosinophilia, ↑ IgE level, chronic mucocutaneous candidiasis, connective tissue abnormalities	Altered cytokine signaling	AD, DN LOF	2007
<i>IL2RA</i>	Severe autoimmune enteritis, viral infections, lymphoproliferation, eczema	Tolerance failure	AR, LOF	2007
<i>STAT5B (LOF)</i>	Growth failure, autoimmunity, eczema, ↑ IgE level	Altered cytokine signaling	AD or AR, LOF	2006, 2018
<i>IL7R</i>	Erythroderma, eosinophilia, enteropathy, infections, ↑ IgE level*	T-cell repertoire restriction	AR, LOF	2006

Gene	Key clinical features	Mechanism	Molecular mechanism and inheritance	Year in which the PAD phenotype of the gene was reported
<i>KIT</i>	Systemic mastocytosis	Mast cell deregulation	AD, GOF	2005
<i>DCLRE1C</i>	Erythroderma, eosinophilia, enteropathy, infections, ↑ IgE level*	T-cell repertoire restriction	AR, LOF	2005
<i>TBX1</i>	Erythroderma, eosinophilia, enteropathy, infections, ↑ IgE level*	T-cell repertoire restriction	Haploinsufficiency	2004
<i>FOXP3</i>	Severe atopy, autoimmunity, enteropathy, eosinophilia, ↑ IgE level	Tolerance failure	XL, LOF	2001
<i>SPINK5</i>	Trichorrhexis invaginatam, ichthyosis, ↑ IgE level, and atopy	Skin barrier dysfunction	AR, LOF	2000
<i>RAG1</i>	Erythroderma, eosinophilia, enteropathy, infections, ↑ IgE level*	T-cell repertoire restriction	AR, LOF	1998
<i>RAG2</i>	Erythroderma, eosinophilia, enteropathy, infections, ↑ IgE level*	T-cell repertoire restriction	AR, LOF	1998
<i>WAS</i>	Eczema, infections, thrombocytopenia, ↑ IgE level	Impaired T-cell receptor signaling and cytoskeletal remodeling	XL, LOF	1994
<i>ADA</i>	Diarrhea, dermatitis, infections, ↑ IgE level, multiorgan abnormalities	T-cell repertoire restriction	AR, LOF	1972

ÖNCEKİ BÖLÜMLERDE, İMMUN DİSREGÜLASYON BOZUKLUĞU OLUP PADS BAŞLIĞI ALTINDA DA İNCELENEN JAK-STAT SİNYAL YOLAĞI MEKANİZMALARI, STAT3 GOF MUTASYONU VE IPEX SENDROMUNDAN BAHSETTİK

- **STAT3 LOF MUTASYONU**

- =OD Hiper Ige sendromu (HIES) (Job Sendromu)

- STAT3, özellikle Th17 hücre farklılaşması ve işlevinde önemli

- STAT3 LOF (HIES) = **Th17 fonksiyon bozukluğu**

=Tekrarlayan bakteriyel ve fungal solunum ve cilt enfeksiyonları

Egzama

Eozinofili

Yüksek IgE seviyesi

- Th17, Tfh, MAIT hc, NKT ler azalmış ; Treg ler artmıştır
- Normal / düşük Memory B hücreleri
- BAFF ekspresyonu artar (STAT3 bağımlı sitokinlerin aktivasyon kusurunu dengelemek için)
- Eozinofili (+)
- IgE seviyeleri çok yüksek
- Spesifik antikor yanıtları azalmış olabilir

- **Wiskott-aldrich sendromu (WAS)**
- WAS proteini (WASP), was pinteracting protein (WIP) ve aktinle ilişkili protein 2/3 kompleks alt birimi 1B (ARPC1B) gibi hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde merkezi rol oynayan proteinlerdeki defektler (Aktinopati olarak isimlendirilirler) atopik dermatit ve gıda alerjileri gibi önemli atopik özelliklerle ilişkilidir.
- WAS = Egzema, Trombositopeni, IgE yüksekliği, Enfeksiyonlara yatkınlık

- **Netherton sendromu**

- Desmozomlarda bir proteaz inhibitörünü kodlayan **SPINK5**'in patojenik varyantlarının neden olduğu bir PAD'dir.
- =Desmozom destabilizasyonu
- =Epitel bariyer bozukluğu
- =Klinik olarak şiddetli dermatit bulguları ve IgE yükseklığı; ayrıca eşlik edebilen astım, gıda alerjisi



- **DOCK8 EKSİKLİĞİ**

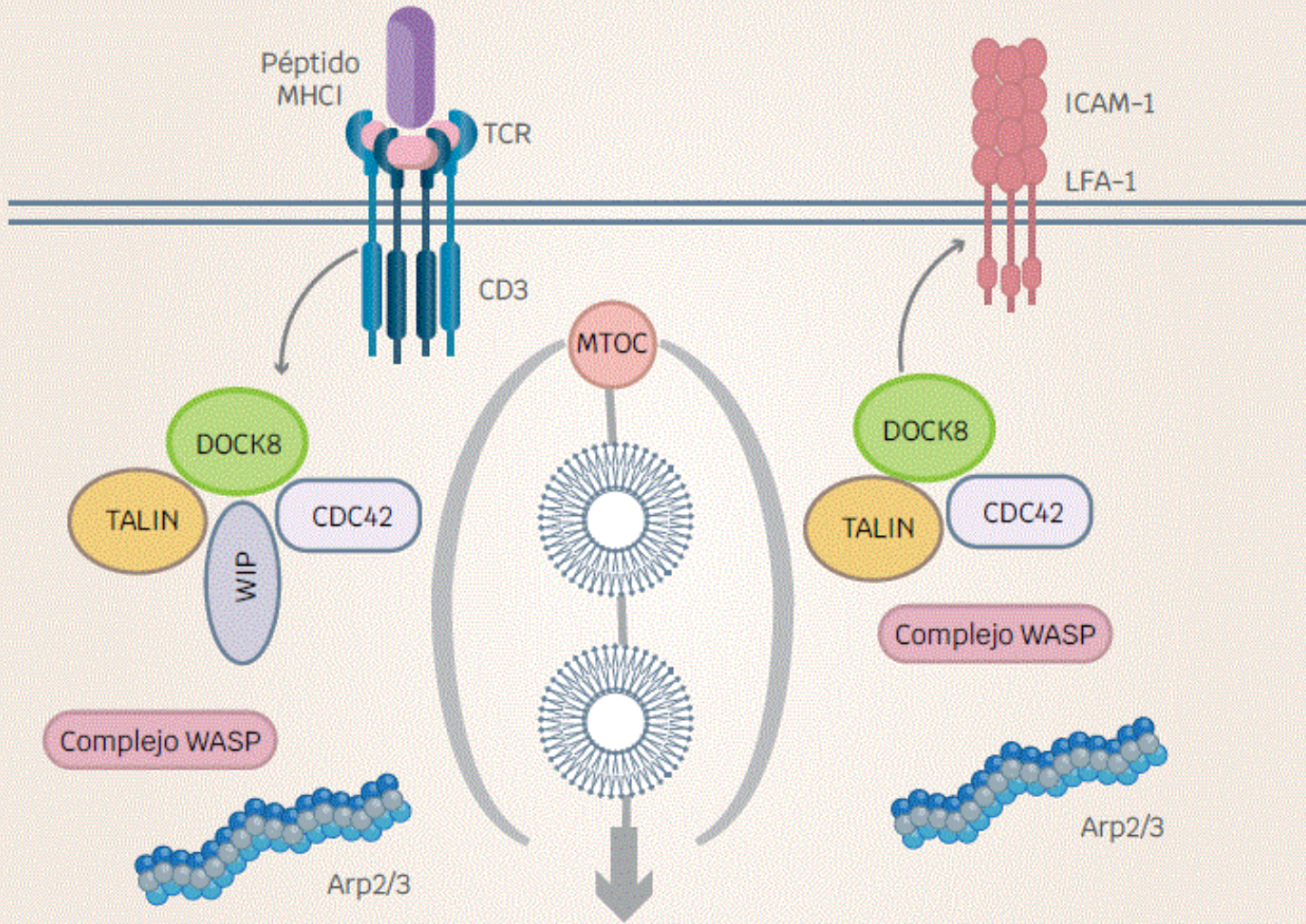
- Otoimmünite genellikle PAD'lı hastalarda alerjik belirtilerle birlikte görülür. Özellikle T-hücre reseptör sinyalizasyon kusurlarında ve aktinopatilerde belirgindir.

- Bu grubun en tipik örneği **DOCK8 (sitokinez 8) eksikliğidir.**

DOCK8 Eksikliği = Otoimmün hastalıklar + KİY + Şiddetli alerjik hastalıklar

= HiperIgE + Eozinofili

=**DOCK8** : aktin hücre iskeletinin düzenlenmesinde ve STAT3'e bağlı genlerin nükleer translokasyonu ve transkripsiyonunda rol oynar.

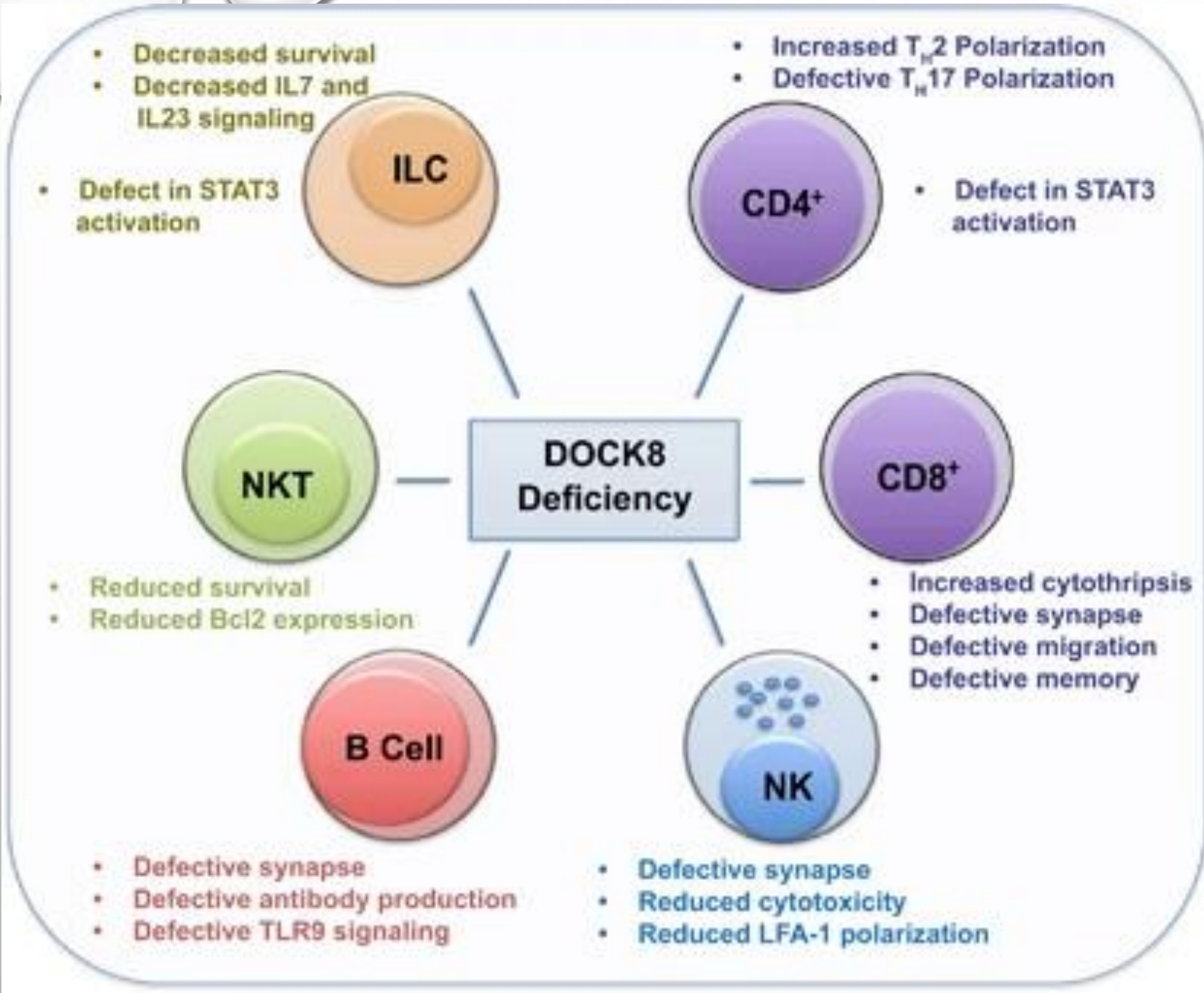


Reorganización de citoesqueleto de actina

Alteración en la endocitosis y exocitosis, formación de la sinapsis inmunológica, función citolítica de linfocitos T y NK, funciones en la migración, adhesión, crecimiento y morfología celular

- TCR sinyalizasyonu oluştuğunda,
- Önce DOCK8 aktive olur, CD42 yi de aktive eder
- DOCK8 ayrıca WIP ve Talin ile de etkileşir ve üçü birlikte CD42 nin WASP kompleksine bağlanması için iskelet görevi görür.
- WASP böylece ARP 2/3 bağımlı aktin polimerizasyonunu yönlendirir.
- Benzer mekanizma LFA-1'in ICAM-1'e bağlanması sonucunda da gerçekleşir.

= Kombine İmmun Yetmezlik Tablosu



- **Malignite**, başta DOCK8 eksikliği, CADINS, WAS olmak üzere bir dizi PAD'te görülmektedir.
- Diğer IEI formlarına da benzer olarak kanserler en yaygın olarak kronik viral enfeksiyonlar ve/veya inflamasyon ortamı baskın olan PAD'lilerde ortaya çıkmaktadır.

- PAD'lar zamanında teşhis ve tedavi ile genellikle yönetilebilir hastalıklardır.
- Bebeklik veya erken çocukluk çağına özgü hastalıklar **DEĞİLDİR**. yetişkinlik döneminde de tanı alabilirler.
- NGS teknolojilerindeki ilerlemeler IEI'lere yönelik araştırmaları ve hastalıkların tanınmasını kolaylaştırmaktadır.
- Erken teşhis ile tanı konulan bir grup PAD'lerde baze tedavi şansları gündeme gelmektedir:
- **Hematopoetik Kök Hücre Nakli**
- **Gen Tedavisi (WAS)**
- Moleküler yolakları hedef alan **JAK1-JAK2 inhibitörleri** (JAK-STAT yolunu etkileyen GOF varyantlarda)

- **VAKA ÖRNEĞİ:**

- Ü.K., 55 yaş kadın hasta, Ege PİY Polk başvuru
- KM: hipotiroidi, tip 2 diabetes mellitüs
- Şikayet: tüm vücudunda kaşıntı ve squamaoz döküntü
- Nisan 2023 cilt biyopsisi sonucu:spongiotik dermatit—kontakt dermatit
- HiperlgE saptanması üzerine Dermatoloji bölümü hastadan Genetik Analiz istemiş. Analiz sonucuyla tarafımıza yönlendirilmiş.



- Ocak 2024 Total IgE :13.000 ku/L, eosinofil: 850 μ l
- Kemik iliđi biyopsi: normoselölar (%55)
- Çocukluđunda sık üst-alt solunum yolu enfeksiyon öyküsü yok
- Çocukluk aşıları sonrası reaksiyon yok
- Gastrointestinal şikayetleri yok
- Ebeveynler arasında akrabalık yok

- Hemogram:total lökosit :11.460, eosinofil:780,platelet:505.000
- Biyokimya ve serolojik testler normal
- Otoimmün marker:normal
- Gaita parazit testler:normal
- IgG:10.97 g/L, ıgA:4.01 g/L, ıgM<0.25 g/l,ıgE:18.440 g/l,ıgG subtipleri normal

- B rh (+) hasta, Anti-A titre:1/16
- Tetanus antikor: bazal 3.96 IU/ml
- Pnomokok antikor: bazal 1033 nu/ml

- Flow sitometri:CD16+56+ (NK) absolute sayısı: 88 (düşük)

- Yüzeysel doku USG:her iki taraf aksiller, sağ inguinal ve bilateral servikal bölgede patolojik görünümde lenf nodu gözlenmedi. Büyüğü sağ inguinal alanda 28x7mm boyutunda reaktif özellikte lenf bezleri izlendi
- Abdominal USG:normal, HSM yok
- HRCT: her iki akciğerde dağınık yerleşimli 3-4mm boyutlara ulaşan bir kaç adet nodül izlenmektedir
- DEXA: normal
- Deri prick testi: negatif
- Solunum fonksiyon testi: normal

• WES GEN ANALİZİ

STAT6 genini içeren chr12-57100681-57100716 bölgesinde **36 bp'lik delesyon**

OMIM veritabanında OD kalıtılan Hyper-Ige Syndrome 6 (**VUS**)

Henüz daha 2024 yılında OMIM'de STAT6 GOF mutasyonu HIES tip 6 ile tanımlanmış.

STAT6, IL-4/IL-13 yolağının aktivasyonunda önemli, GOF mutasyonda IL4 ve IL13 düzeyleri artar

Atopik dermatit veya egzema
Şiddetli anafilaksi, Çoklu gıda alerjisi
Alerjik rinit, Astım
Alerjik eosinofilik gastroenterit

?

- Ancak hastada 36 baz puanlık delesyon mevcuttu.
- STAT6 yı kodlayan genlerde oluşan bu delesyon alanı, gerçekten STAT6 molekülünde bir GOF mutasyona yani 'aktivasyon artışına' yol açabilir mi???????
- Hastaya Fonksiyonel Analiz/WGS yapılması için Ankara ile temasa geçildi.
- Bu arada hastaya Anti-IL4Ra tedavi olarak Dermatoloji tarafından Dupilumab başlandı.

The background features a light gray gradient with several realistic water droplets of various sizes scattered in the corners. The droplets have highlights and shadows, giving them a three-dimensional appearance.

SEKONDER HIPOGAMAGLOBULİNEMİLER

- **TANIM:**

- **Düşük IgG üretimine VEYA artmış IgG kaybına sekonder HG**

= Tek başına bir laboratuvar tanımıdır.

- **Klinik olarak önem taşıyan SHG:**

- **Şiddetli enfeksiyon;**

- Acil servis ziyareti/hastaneye yatış/ IV antibiyotik/profilaksiye rağmen

- Antibiyotik/antiviral/antifungal tedavi gerektiren

- **Tekrarlayan enfeksiyon;**

- >4 otit, > 2 ciddi sinus enfeksiyonu, > 2 pnomoni ve septisemi dahil >2 derin yerleşimli enfeksiyon)

- Tanıda kullanılan IgG seviyesi eşiği ??????

- **Genel kabul gören fikir; <300-400 mg/dl = tedavi gerektiriyor**

B cell lymphoproliferative disease and other hematological disease

- Chronic lymphocytic leukemia
- Lymphoma*
- Myeloma
 - Multiple myeloma
 - Smouldering myeloma
 - Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
- Other hematological disease
 - Leukemia
 - Acute myeloid leukemia
 - Chronic myeloid leukemia
 - Myelodysplastic syndrome
 - Waldenstrom macroglobulinemia
 - Amyloid solid tumours and their treatment

Drug-related

- Therapies targeting B cells**
 - Anti-CD20
 - Rituximab
 - Veltuzumab
 - Ocrelizumab
 - Ofatumumab
 - Obinutuzumab
 - Ublituximab
 - Anti-CD22
 - Epratuzumab
 - Anti-CD19
 - Blinatumumab
 - CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells (CAR-T)
 - Kymriah
 - Yescarta
 - Anti-CD52
 - Alemtuzumab
 - Anti-CD38
 - Daratumumab
 - Isatuximab
 - Anti-BAFF
 - Belimumab
- Corticosteroids
- Bortezomib (proteasome inhibitor)
- Anti-FcRn therapies
 - Rozanolixizumab
- Mycophenolate
- Alkylating agents
 - Cyclophosphamide
 - Chlorambucil
 - Melphalan
- Sulphasalazine
- Gold
- D-penicillamine
- Chlorpromazine
- Methotrexate
- Clozapine
- Tyrosine kinase inhibitors
 - Imatinib
 - Dasatinib
 - Ibrutinib
- Atacicept
- Purine analogues
 - Fludarabine
 - Azathioprine
- Anti-epileptic medication
 - Phenytoin
 - Carbamazepine
 - Sodium valproate
 - Lamotrigine

Transplantation

- Heart transplant
- Kidney transplant
- Lung transplant
- Hematopoietic stem cell transplant
- Liver transplant
- Intestinal transplant

Protein loss



- Renal loss
 - Nephrotic syndrome
- Gastrointestinal loss
 - Crohn's disease
 - Ulcerative colitis
 - Intestinal lymphangiectasia
 - Turner's syndrome
 - Noonan's syndrome
 - Klippel-Trenaunay syndrome
 - Hennekam syndrome
 - Coeliac disease
 - Enteric infection
 - Menetrier's disease
 - Constrictive pericarditis
 - Fontan operation
- Cutaneous loss
 - Severe burns
 - Severe dermatitis

Lymphatic circulation

- Intestinal lymphangiectasia
- Proteus syndrome
- Yellow nail syndrome
- Noonan's syndrome
- Chylothorax

Other

- Plasma exchange
- Increased catabolism
 - Myotonic dystrophy
- Malnutrition
- HIV infection
- Peritoneal dialysis

 Deficient antibody production
 Antibody loss

İmmün Sistemini Baskılayan İlaçlar ve Etkileri

İLAÇ	ETKİ MEKANİZMASI	İMMÜN SİSTEME ETKİSİ
Anti-CD20 (BCTT)	Antikor bağımlı hücrel sitotoksosite, kompleman bağımlı sitotoksosite ve B hücreleri üzerindeki doğrudan etkiler	B hücresi tükenmesi HG Rituximab: geç başlangıçlı nötropeni
Anti-CD22	BCR sinyalinin down regülasyonu, B hücresi aktivasyonunun azalmasına yol açar	Hem NHL hem de otoimmün hastalık çalışmalarında bildirilen serum IgG, IgA veya IgM seviyelerinde değişiklik yok Sitokin salınım sendromu nörotoksosite
Anti-CD38	Doğrudan Fc aracılı çapraz bağlama yoluyla apoptozu ve kompleman bağımlı sitotoksosite, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksosite ve antikor bağımlı hücrel fagositoz yoluyla immün aracılı tümör hücresi lizisini indükler	Azalan plazma hücreleri Lenfopeni HG
CD19 CAR-T hücre tedavisi	T-hücresi sinyal bölgelerine bağlı mAb'nin tek zincirli değişken fragmanı kullanılarak CD19+ B hücrelerinin hedeflenen eliminasyonu	Sitokin salınım sendromu, nörotoksosite, B hücresi aplazisi,HG
BTK inhibitörleri (ibrutinib)	BTK'nın aktif bölgesine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak BCR sinyalinin inhibisyonu	↓ IgG seviyeleri 12 ayda başlar , ancak IgA'da başlangıca göre ≥ 50 artışla birlikte önemli ölçüde daha az enfeksiyonla ilişkili olarak artar
Bortezomib	Plazma hücrelerinin apoptozuna yol açan proteazom inhibisyonu	Lupus nefritli %42'de (12'de 5) HG (IgG < 500 mg/dL); fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmedi
Kortikosteroidler	NF-kB gibi enflamatuar sitokinlerin inhibisyonu dahil olmak üzere gen transkripsiyonu üzerinde geniş etkiler	Uzun süreli veya yüksek doz kortikosteroidlerde %12-%56 HG IgG, IgA veya IgM'den daha fazla etkilenir Tipik olarak korunan spesifik antikor yanıtları CD4 lenfopeni

İmmün Sistemini Baskılayan İlaçlar ve Etkileri

İLAÇ	ETKİ MEKANİZMASI	İMMÜN SİSTEME ETKİSİ
FcRn antagonistleri (neonatal FcR)	Endojen IgG'den daha yüksek afinite ile FcRn'ye bağlanır, IgG'nin FcRn aracılı geri dönüşümüne müdahale eder ve serum IgG seviyelerinde azalmaya yol açar	↓ IgG, geçici ve ilaç kesildikten sonra geri dönüşlü IgA, IgM, B hücreleri etkilenmez
Metotreksat	Dihidrofolat redüktazın inhibisyonu nedeniyle folat metabolizmasına müdahale	HG↓ IgG, IgA, IgM↓ cansız aşılara (grip, pnömokok) karşı antikor yanıtları
Mikofenolat	Pürin sentezi için gerekli olan inosin monofosfat dehidrojenazın inhibisyonu nedeniyle azalmış lenfosit proliferasyonu	RTX kaynaklı SHG riskini artırabilir Kc Tx, BB Tx ve SLE'de hafif/orta HG ile ilişkili
Sülfasalazin	Azalan lenfosit proliferasyonu ve antikor üretimi; DNA sentezinin inhibisyonu, hücre döngüsü ilerlemesi ve in vitro IL-2 üretimi	Nadir HG
Siklofosamid	DNA, RNA ve proteinlerin çapraz bağlanmasına neden olarak hücre ölümüne yol açan alkilleyici ajan	MS ve SLE'de HG↑ GPA (granulomatosis with polyangiitis)'da RTX sonrası SHG
Pürin analogları (azatiyoprin, kladribin, fludarabin)	Lenfosit apoptoza yol açan pürin sentezinin inhibisyonu	Azatiyoprin ile IgG, IgA, IgM'de %10-25 azalma Azatiyoprin ile azalmış IgG ve IgM üretimi
Klozapin	D1-5 dopamin reseptörlerinin (özellikle D4) ve 5-HT2A serotonin reseptörünün, muskarinik reseptörlerin ve histamin reseptörlerinin blokajı; 5-HT1A kısmi agonisti	1 kohortta en sık olarak immünsupresyon ve IgG-RT ihtiyacı ile ilişkili antipsikotik ↓ IgG, IgA ve IgM↓ Class-switching -memory B hücreleri ve plazmablastlar↓ ↑ pnömoni↑ antibiyotik kullanımı
Klorpromazin	D2 dopamin reseptörlerinin blokajı	HG
Antiepileptik ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, valproat)	Sodyum kanal blokerleri (fenitoin, karbamazepin, valproat, lamotrigin); kalsiyum kanal blokerleri (valproat, lamotrigin); GABA metabolizmasının ve geri alımının inhibisyonu (valproat)	Fenitoin: HG, B hücresi ve T hücresi lenfopeni Karbamazepin: HG, B hücreli lenfopeni, geçici monoklonal gamopati, tekrarlayan HSV ensefaliti, interstisyel pnömoni Valproat: HG Lamotrijin: IgA eksikliği

YETİŞKİNLERDE B HUCRE HEDEFLEYEN TEDAVİLER (BCTT:B-CELL TARGETİNG THERAPIES)

- **RTX (ANTI-CD20 MAB)**
- **OCRELIZUMAB (ANTI-CD20 MAB)**
- CD20+ B hücrelerini hedefler.
- **Kalıcı olabilen;** ciddi enfeksiyonlara yol açabilen SHG yapar !!!

RTX sonrası SHG gelişimi risk faktörleri

- **Malign hastalıklar>> otoimmün hastalıklar**
 - Lenfoma için (%14-%50)
 - RA'da %3,5
 - ANCA ile ilişkili vaskülitte %4,2
- **Tedavi öncesi düşük IgG seviyeleri**
- **Artan RTX maruziyeti (6 aydan uzun süre)**
- **MMF/Cyp maruziyeti**
- Düşük başlangıç **CD4 lenfosit** sayıları
- **Komorbiditeler** (kronik AC hastalığı, KKY, RA'da eklem dışı tutulum, DM, G-CSF gerektiren nötropeni)
- İleri yaş

• **BCTT YONETİM**

- Anti-CD20 tedavisi başlanmadan önce tüm olgulardan başlangıç Ig düzeyleri ve Akım Sitometri görülmeli.

- Ab profilaksi ve/veya IgRT:

- • IgG <300-400 mg/dl + tekrarlayan enfeksiyonlar

VEYA

- • RTX ile remisyon idame tedavisi alacak olan EGPA/mPAN

VEYA

- • Enfeksiyonlar olmadan; aşı yanıtları bozulmuş

- “Anti-CD20 tedavisi başlanmadan önce tüm olgulardan başlangıç Ig düzeyleri ve Akım Sitometri görülmeli “

NİYE?

Başlangıç düzeyleri bilinmediği zaman şu sorunsal yaşanıyor:

Örneğin hematolojik malignite nedeniyle Rtx alan hastada HG saptandı. Hastada Rtx ‘a bağlı SHG mi söz konusu yoksa hasta en başından beri lenfoproliferasyon ile komplike olan bir PİY miydi ???

Peki Hastanın başlangıç IgG<800 bize Rtx alabilir mi diye konsülte edildi ????

Rtx alması mutlak gerekliyse, alternatifi yoksa alsın, eş zamanlı IgRT (hatta SCIG) başlamak bu hasta grubunda mantıklı olabilir

- Anti-CD20 tedavi kesildikten sonra B hücre rekonstitusyonu beklenir, takip edilir.
- **9-12. aylarda** İmmun değerlendirme yapılmalı (Ig ölçümleri, Akım sitometride B hücre düzeyleri)
- KT+Rtx alan hastalarda iyileşme süreci 24 aya uzayabilir.....
- İmmunolojik tetkiklerinde iyileşme görülemiyorsa Kalıcı HG geliştiği öngörülebilir

KORTİKOSTEROİDLER

- Kronik/yüksek doz KS >> **SHG %10-50**
- **Kronik Kortikosteroid alımıyla ilişkili olduğu düşünülen mekanizmalar;**
- **En sık CD4 T Lenfopenisi YAPAR,** ayrıca;
- Ig katabolizmasının artması
- B hücre alt gruplarının ve plazma hücrelerinin artmış apoptozisi
- Ig üretiminde göre yapan genlerde down-regülasyon

- IgA ve IgM düzeyleri çok nadir etkilenir

• KS SHG; enfeksiyoz komplikasyonların sıklığında/ciddiyetinde artış **YOK!!**

• Aşı antikor yanıtları **NORMAL**

• **IgG düzeylerinin rutin taranması veya izlenmesi önerilmiyor !!!**

• Yüksek doz KS kullanımının fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmada sebep **SHG DEĞİL**

CD4 LENFOPENİ

• **KS-SHG için IgRT önerilmiyor !!!**

ROMATOLOJİK DURUMLARDA SHG

- **AZA/MMF/CYP alan SLE >> %10-20 SHG**
- **IgRT Kararı:**
- **IgG<300 mg/dl+ tekrarlayan/ciddi enfeksiyon**
VEYA
- **Tekrarlayan enfeksiyonlar olmadan bozulmuş aşı yanıtları**
VEYA
- **RTX ile remisyon idame tedavisi; EGPA/mPAN**

PROTEİN KAYBETTİREN DURUMLAR

• NEFROTİK SENDROM - SHG

- Uriner protein kaybı
- Bozulmuş IgG sentezi; Rtx ya da İS kullanımı
- IgRT nin %50 den fazlası 30 h içinde idrarla kayıp ☹
- SCIG kullanımının idrar kayıplarını iyileştiremez ☹

PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİ – SHG

Protein sentezleme yeteneğini aşan net enteral protein kaybı

TANI: Dışkıda bozulmadan atılan alfa-1 antitripsin klirensinin artması

FM ödem + >>> SHG

IgRT; Profilaktik abt yetersiz ise başlanabilir

SCIG; daha stabil IgG seviyeleri sağlayabilir

- 27 Y, E, 2016 da c1q nefropati tanısı
- **KS , CyP (2016/ 2ay), Cs (2016/1ay, 2022/2ay)**
- **RTX (2017-2019/24 doz)**
- 1 yıldır sol-sağ el bilek, sağ omuz artrit; MTX ve kolşisin; yanıtızsız
- **Prednol 8mg/g**
- **Adalimumab (2022 eylülünden itibaren.....)**
- **HAZİRAN 2023/PANHİPOGAMMAGLOBULİNEMİ**
- Bazal tetanoz ab yanıtı: 0.43 (ZAYIF)
- FM: Sağ omuz elbileğinde ısı artışı sol el bileğinde şişlik

TARİH	13.10.2016	12.11.2018	(26.09.2019)	17.06.2020)	(25.10.2021)	06/03/23	EÜTF)
IgG	761	651	562	482	255	<300	650-1600
IgA	146	115	98	<80	<27	<0.10 sens	40-350
IgM	55	<18	<19	<17	<19	<25	50-300

değer	06.03.2023	06.03.2023 lenfosit :2560	%	normal
CD3+	83	2124	55-83	700-2100
CD19+	0	0	6-19	100-500
CD4+	53	1356	28-57	300-1400
CD8+	24	614,4	10-39	200-900
CD16+56+	16	409	7-31	90-600

SOL EL BİLEKTEN alınan abseden üreoplasma urealirticum

ÖNERİ: IgRT (600- 800 mg/kg/3 hft)

SHG ile ilişkili durum/televi öyküsü olan hastada düşük IgG düzeyi saptandı

- Tekrarlayan, ciddi veya sıra dışı enfeksiyonlar için geçmişı gözden geçirin • Düşük IgG seviyesinin geçici olmadığından emin olmak için IgG'yi yeniden kontrol edin
- IgA ve IgM'yi kontrol edin
- Tetanoz ve Streptokok pnömonisine özgü antikor titreleri • Gerektiğinde aşı yapın ve aşılamağan 4-6 hafta sonra titreler elde edin
- Lenfosit alt kümeleri ve B hücresi fenotiplemesi
- Protein kaybından şüpheleniliyorsa idrar tahlili, albümin ve alfa-1-antitripsin klirensi

Tekrarlayan, şiddetli veya olağandışı enfeksiyon öyküsü

Tekrarlayan, şiddetli veya olağandışı enfeksiyon öyküsü yok

• IgG <700 mg/dL ile ilişkili non-IgG HG ve aşılamağa suboptimal yanıtlar
• İzole IgG <400 mg/dL (SOT ve hematolojik malignitede 400 mg/dL'lik bir sınır değeri önerilmiştir)

• İzole IgG <150 mg/dL

• IgG <700 mg/dL, ilişkili IgG olmayan HG ve aşılamağa suboptimal yanıtlar • İzole IgG <400 mg/dL (SOT ve hematolojik malignitede 400 mg/dL'lik bir sınır değeri önerilmiştir)

HAYIR

Evet

Evet

HAYIR

Profilaktik antibiyotik denemesi

Etkisiz

IgG-RT denemesi

IgG-RT denemesi hakkında ortak karar alma

Klinik olarak izleyin ve laboratuvarları her 6 ayda bir tekrarlayın

- Tipik başlangıç dozu 400-600 mg/kg/mo
- IVIG veya SCIG yokluğunda SHG'ye özqü veriler

SHG'de IgG Replasman Tedavisine İlişkin Kılavuzların Özeti

SHG	EMA	2018	Şiddetli/tekrarlayan enfeksiyonlar ve etkisiz antimikrobiyal tedavi (IgG < 400 mg/dL / aşuya karşı antikor titrelerinde <2 kat artış olarak tanımlanan spesifik antikor yetmezliği)
SOT, BCTT veya hematolojik malignite ve HSCT dışındaki diğer nedenler	ANBA	2020	Replasman tedavisi olarak IVIG/SCIG • IgG < 400 mg/dL, enfeksiyon sıklığı/şiddeti ne olursa olsun • IgG > 400 mg/dL, son 12 ayda en az 1 yaşamı tehdit eden enfeksiyon/ son 6 ayda standart antibiyotik tedavisinden fazlasını gerektiren en az 2 ciddi enfeksiyon
ANCA vaskülit	ACR	2021	IgG <300 mg/dL olan ve tekrarlayan ciddi enfeksiyonları olan Tekrarlayan enfeksiyonları olmayan ancak aşı yanıtları bozulmuş RTX ile remisyon idame tedavisi alan polianjit/mikroskobik polianjiitli granülomatozis hastaları