

Primer İmmün Yetmezlik Sendromları ve Kutanöz Bulguları

Dr. Didem Dinçer,¹ Prof. Dr. Cengizhan Erdem²

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Dr. Didem Dinçer, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

E-posta: diner_didem@hotmail.com

Özet

Primer İmmün Yetmezlik Sendromları ve Kutanöz Bulguları

Primer immün yetmezlik nadir görülen konjenital bir tablodur. Etkilenen hastalar klinik olarak sıklıkla rekürren ve şiddetli infeksiyonlarla başvururlar ve kutanöz bulgular erken tanı konulmasını sağlayabilir. Erken tanı hayat kurtarıcı tedavilerin başlanması, komplikasyonların önlenmesi ve hayat kalitesinde anlamlı bir düzelme sağlanması açısından önemlidir. Bu derlemede, primer immün yetmezlik sendromlarına yaklaşım ve tanı konulmasına yardımcı olabilecek kutanöz bulgular özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Primer immün yetmezlik sendromları, kutanöz bulgular

Abstract

Primary Immunodeficiency Syndromes and Cutaneous Manifestations

Primary immunodeficiency is a rare congenital disorder. Patients usually present with recurrent and severe infections, and cutaneous manifestations can lead to early diagnosis. Early diagnosis is important for lifesaving treatments, prevention of complications and significant improvement in the quality of life. In this review, approach to primary immunodeficiency syndromes and cutaneous manifestations that may help to diagnosis are summarized.

Keywords: Primary immunodeficiency syndromes, cutaneous manifestations

Giriş

Primer immün yetmezlik sendromları (PİYS) çok nadir görülen, immün sistemin bir ya da daha fazla komponentinde kusur sonucu oluşan, klinik olarak yineleyici ve/veya şiddetli infeksiyonlarla karakterize, otoimmünitenin eşlik edebildiği konjenital tablolardır (1). Bu tablolarda erken tanı koymak, yaşam kurtarıcı tedavilerin hemen başlanmasında, oluşacak komplikasyonların önlenmesinde ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde büyük önem taşımaktadır (2). Ne yazık ki çoğu zaman tanı koymak kolay değildir (3). PİYS'da gözlenen kutanöz bulguların ise erken tanı konmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir. 128 çocuk hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada hastaların % 48'inde kutanöz bulguların bulunduğu ve % 39'unda da bu bulguların erken bulgu özelliği gösterdiği saptanmıştır (4).

Bu derlemede; klinik olarak en sık karşılaştığımız immün yetmezlik tabloları ve bu tablolarda gözlenen kutanöz bulgular özetlenerek, erken tanıya ulaşmamızı sağlayabilecek bilgilerin anımsatılması amaçlanmıştır.

Primer İmmün Yetmezlik Sendromlarında Sık Karşılaşılan Kutanöz Bulgular

Eritroderma, dermatit, bakteriyel viral ve fungal deri infeksiyonları (impetigo, folikülit, abse, selülit, furonküloz, verruka, molluskum, mukokutanöz kandidiyazis, perleş), makülopapüler döküntüler, granülom oluşumu, deri saç ve tırnak displazileri, otoimmün tablolar (alopesi areata, vitiligo), ürtiker ve anjiyoödem, yüzeysel vaskülitler, telenjektaziler, PİYS'nda karşılaşılabilecek kutanöz bulgulardır (2, 4, 5, 6). Bu bulgular arasında da en sık deri infeksiyonları ve ekzemalar gözlenir (6).

Yapılan bir çalışmada; deri infeksiyonlarının en çok hücrel ve kombine immün yetmezliği olanlarda, ikinci olarak da fagositik bozukluğu olanlarda gözlemlendiği saptanmıştır. Aynı çalışmada bakteriyel infeksiyonların fagositik bozukluğu olanlarda, viral ve mikotik infeksiyonların hücrel ve kombine immün yetmezliği olanlarda, dermatitlerin ise humoral bozukluğu olanlarda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (2). Tablo 1'de PİYS'nda yaygın olarak görülen patojenler özetlenmektedir (1).

Tablo 1. İmmün Sistemde Oluşan Kusurlar ve Gözlenen Patojenlerin İlişkisi

Etkilenen immünite kolu	Tipik infeksiyon alanı	Yaygın patojenler
B hücreleri	Sinopulmoner, GIS, Eklemler, SSS	Piyojenik bakteriler: Strep, Staf, Hİ, Enterovirüsler: ECHO, Polio Mikoplazma türleri
T hücreleri	Sepsis, AC, GIS, cilt	Virüsler: CMV, Adenovirüs, Molluscum, Mantarlar: Candida, Aspergillus, Pnömosistis Piyojenik bakteriler, Protozoanlar: Criptosporidium
Fagositoz	Cilt, lenfadenit, KC, AC, kemik, GIS, gingivitis	Bakteri: Staf, Serratia Marcescens, Klebsiella türleri, E.coli, Salmonella, Proteus türleri, Mantarlar: Candida, Aspergillus, Nokardia
Kompleman	Sistemik infeksiyonlar, menenjit	Piyojenik bakteriler: Strep, Hİ, Neisseria

GIS: Gastrointestinal sistem, SSS: Santral sinir sistemi, AC: Akciğer, KC: karaciğer, Strep: Streptokok, Staf: Stafilokok
ECHO: Ekovirüs, CMV: Sitomegavirüs, Hİ: *Hemofilus influenza*

Primer İmmün Yetmezlik Sendromu Kuşkusuz Olan Hastalarda İstenilebilecek İlk Tarama Testleri

Kutanöz bulgular dışında ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri bizi tanıya ulaştıracak önemli unsurlardır ve doğru yaklaşım immüno-log, pediatrist ve dermatologların hastayı birlikte değerlendirmeleri ile yapılabilir. Aşağıda PİYS düşündüğümüz hastalarda istenebilecek ilk tarama testleri kısaca özetlenmiştir.

* Tam kan sayımı (nötrofil sayısı ve morfolojisi, trombosit sayısı-büyüklüğü, anemi-hemoliz varlığı, lenfosit sayımı)

* Kantitatif immünooglobulin (IgG, IgM, IgA) ölçümü – Düşük düzeyleri gastrointestinal veya renal kayıba sekonder olarak da oluşabilir. Birlikte albumin düzeyleri de ölçülmelidir.

* İzohemaglutininlerin ölçümü – IgM alt sınıfındanlardır ve AB kan grubu dışındaki hastalarda bulunurlar.

* Kandida, kabakulak ve tetanoz deri testleri – Pozitif deri testi T hücre disfonksiyonu olasılığını ortadan kaldırır. Test sonuçları şiddetli hastalık durumundan ve steroid kullanımından etkilenir.

* Total hemolitik kompleman ölçümü – Antikorla kaplanmış koyun alyuvarlarındaki lizis yeteneği ölçülür. Düşüklüğü ya da yokluğu kompleman zincirinin herhangi bir noktasındaki kusuru gösterir.

* Nitro blue tetrazolium testi – Fagositik fonksiyonu ölçer.

* Göğüs radyografisi – Timusun varlığını ve kronik akciğer değişikliklerini gösterir.

* HIV testi (7)

Primer İmmün Yetmezlik Sendromu ve Sınıflandırma

Primer immün yetmezlik sendromu immün sistemin bileşenlerine göre Tablo 2'de sınıflandırılmıştır. Adaptif immün sistemde oluşacak kusurlar antikor eksikliğine bağlı sendromların ve kombine immün yetmezliklerin oluşmasına yol açarlar. Fagositoz, Toll-like reseptör aracılıklı sinyalizasyon ve kompleman sistemindeki bozukluklar ise immün yetmezliklerin doğuştan itibaren görülmesi ile sonuçlanır (8, 9, 10).

Kombine T ve B Hücre İmmün Yetmezlikleri

Kombine immün yetmezlikler, kusurların özelliğine göre yalnızca T lenfositler (T-B+NK+), T lenfosit ve NK hücreleri (T-B+NK-), T ve B lenfositleri (T-B-NK+) veya T ve B lenfosit yanı sıra NK hücrelerini de (T-B-NK-) etkileyebilmektedir. Hem hücre hem de humoral immünitinin yetersizlikleri şiddetli immün yetmezlik (ŞİY) olarak tanımlanmıştır.

* *T(-) B(+)* Şiddetli İmmün Yetmezlik: Periferde T hücrelerinin bulunmadığı, B hücrelerinin normal olduğu ŞİY'dir.

* *T(-) B(-)* Şiddetli İmmün Yetmezlik: Periferde T hücrelerinin yanı sıra B hücrelerinin de bulunmadığı ŞİY'dir.

Tablo 2. İmmün Sistemde Oluşan Kusurlar ve Gözlenen Patojenlerin İlişkisi

T ve B hücre İY	Antikor eksiklikleri	İyi tanımlanmış diğer İYS	İmmün bozukluklar	Fagositoz Bozuklukları	İmmünite Başlangıç Kusuru	Otoinflamatuvar bozukluklar	Kompleman eksiklikleri
T(-)B(+) Şiddetli İY	X bağlı agamaglobulinemi	Wiskott-Aldrich sendromu	Cheidak-Higashi sendromu	Papillion-Lefevre sendromu	Anhidrotik ektodermal displazi	Ailesel Akdeniz Ateşi	C1 r,s eksikliği
T(-)B(-) Şiddetli İY	Yaygın değişken İY	Ataksia telenjektazia (DNA onarım kusuru)	Griscelli sendromu	Kronik granülomatöz hastalık	Epidermodisplazia verrüsiformis	PAPA sendromu	C2 eksikliği
Omenn sendromu	Selektif Ig eksikliği	Bloom sendromu (DNA onarım kusuru)	Hermansky_Pudlak sendromu				C3 eksikliği
		Di George sendromu (Timus kusuru)					C4 eksikliği
		Job sendromu (Hiper Ig E sendromu)					C5 eksikliği
							ve C 6,7,8,9 eksikliği
							C1 inhibitör eksikliği

* *Omenn sendromu*: Dolaşımda T lenfositler vardır ve kısıtlı heterojeniteye sahiptirler. NK hücreleri normaldir. B lenfositler normal veya azalmıştır. Serum IgE düzeyleri artmışken diğer serum Ig'leri düşüktür. Çoğu olguda otozomal resesif geçiş gösterir. RAG1/2, Artemis, IL-7R α , RNA component of mitochondrial RNA processing endonuclease (RMRP), ADA, DNA ligaz IV (LIG4) ve γ c'de hipomorfik mutasyonlar moleküler kusurlar olarak saptanmıştır (11).

Yapılan çalışmalar T(-) B(+) ŞİY'li hastaların % 70'inde, T(-) B(-) ŞİY'li hastaların ise % 40'ında kutanöz bulguların beraberlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Kombine immün yetmezliklerde en sık görülen kutanöz bulgular; egzematöz deri lezyonları, deri infeksiyonları, eritroderma ve diffüz alopesi birlikteliğidir. Bakteriyel infeksiyonlar, viral infeksiyonlara oranla daha sık gözlenmektedir (6). Omenn sendromu'nda deskuamasyon, eozinofili, adenopati ve hepatosplenomegali tabloya eşlik edebilir (4, 11).

Antikor Eksiklikleri

* *X'e Bağlı Agamaglobulinemi (Bruton Hastalığı)*: X'e bağlı agamaglobulinemi, Bruton tirozin kinaz (BTK)'ı haritalayan gendeki mutasyona bağlı olarak B lenfosit gelişiminin durması sonucunda B lenfositlerinin eksikliği ile karakterize bir immün yetmezliktir (12). X'e bağlı anormal gen X kromozonunun uzun kolunda Xq22 lokusunda yer almaktadır.

Genellikle doğumdan 5-6 ay sonra başlayan, erkek çocuklarda görülen, piyojenik infeksiyonlarla seyreden bir tablodur (12). Sıklıkla da bu infeksiyonlar üst ve alt solunum yollarında görülür (otit, sinüzit, pnömoni). Deri ve diğer organlarda apse oluşumu gözlenebilir. Meningioensefalit ve şiddetli dermatomyozit oluşturabilecek enteroviral infeksiyonlara yatkınlık vardır. Giardia türlerine bağlı diare gözlenebilir (8). Erkek hasta, CD19+B hücrelerinin %2'nin altında olması, ilk 5 yaşta yineleyici bakteriyel infeksiyonların varlığı, serum IgG, IgM ve IgA'nın yaş için normal değerlerinin 2 SD'nin altında olması, izohemaglütininlerin yokluğu, aşılarla bozuk antikor yanıtı ve hipogamaglobunemi yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi bizi tanıya götürür. Tedavide IM veya IV immünooglobulinler aylık intervallerle verilir. Gerekirse geniş spektrumlu antibiyotikler, sistemik steroidler, bronkodilatörler tedaviye eklenebilir (12).

* *Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik*: Düşük IgG ve IgA, ve bazen de IgM ile karakterli bir PİYS'dur. Oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Genel olarak intrinsik B hücrelerinde (immünglobulin genleri, sentez ve sekresyon) kusur yoktur, ancak T ve B hücrelerinin etkileşiminde bozukluk vardır. T hücrelerinin B hücrelerini uyaramaması sonucunda B hücre sayısı ve antikor üretiminde azalma oluşur. CD4+ hücreler azalmıştır. Sık yineleyen yaygın bakteriyel deri infeksiyonları (fronkülozis), papulonodüler, ülseratif kutanöz

granülomlar, kutanöz viral infeksiyonlar, reküren kutanöz enteroviral infeksiyonlar (el ayak ağız hastalığı), reküren herpes simpleks ve herpes zoster infeksiyonları bildirilen kutanöz bulgulardır. Alopesi areata ile birlikteliği de bildirilmiştir. Bakteriye infeksiyonlar çoğunlukla 2'inci ve 3'üncü on yıllarda gözlenir. Sık yineleyen sinopulmoner infeksiyonlar, gastrointestinal sorunlar diğer karşılaşılabilecek bulgulardır. Tedavisinde 3-4 haftada bir IVIG uygulaması yer alır (13).

* *Selektif Ig A Eksikliği*: IgA, insan bedeninde en yüksek miktarda bulunan immünooglobulindir. Dokularda, nazal mukozada, pulmoner, gastrointestinal ve respiratuvar yolun sekresyonlarında bol miktarda bulunurken serumdaki düzeyi düşüktür (14). Serum IgA düzeyinin 7mg/dl altına inmesi selektif IgA eksikliği olarak tanımlanır. Olguların % 80'in de semptomlar ileri yaşlarda meydana gelip kliniği çok sessiz olabilir. Sıklıkla da üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları öyküsü vardır. Çölyak hastalığı, besin alerjisi ve süte karşı intolerans normal bireylere göre daha yüksek saptanmıştır (15). Kontrol gurubuyla karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada selektif Ig A eksikliği olan bireylerin % 84,4'ünde kutanöz bulgular gözlenmiştir. Deride ve tırnakta fungal infeksiyonların ve verrülerin görülme sıklığı da yüksek olarak rapor edilmiştir (16). Subkutanöz ağrılı lezyonlar, deride granülomlar oluşabilir. Sakoidoz, skleroderma, vitiligo, idiyopatik trombositopenik purpura selektif IgA eksikliği ile ilişkisi gösterilen diğer hastalıklardır. Astım, atopik dermatit ve ilaç alerjileri normal bireylere göre daha yüksek oranda gözlenir. Lupus eritematozus, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ile de beraberlik gösterdiği bildirilmiştir (15).

İyi Tanımlanmış Diğer İmmün Yetmezlik Sendromları

* *Wiskott-Aldrich Sendromu*: Ekzema, trombositopeni ve yineleyici infeksiyonlarla karakterli, erkek bebeklerde görülen X'e bağlı resesif bir sendromdur. İlk belirtiler kanama (özellikle kanlı diare) ve daha sonra ortaya çıkan yineleyici solunum yolu infeksiyonlarıdır. 10 yaşın üzerinde hayatta kalan hastaların % 10'unda maligniteler, özellikle de lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi geliştiği bildirilmektedir. Hasta-

lardaki immünolojik kusurlar; polisakkarid antijenlerine karşı zayıf antikor yanıtı, kutanöz anerji, parsiyel T hücre immün yetmezliği, yüksek IgE ve IgA, düşük IgM, ve normal IgG düzeyleri olarak özetlenebilir. Hem B hücre hem de T hücre fonksiyonlarını içeren kombine immün yetmezlik söz konusu olduğu için, piyojenik bakteriler, virüsler, mantarlar ve P. carinii ile infeksiyonlar oluşur. Hastalarda küçük trombositler ve trombositlerin dalaktaki destrüksiyonunda artış vardır. Bu nedenle splenektomi trombositopeninin hafiflemesini sağlar. Hastalıktaki gen kusuru Xp11'de lokalizedir. Transplantasyon uygulanmayan hastaların büyük bölümü 15 yaşından önce kaybedilir, ancak inkomplet formlarda hastalar erişkin yaşlara ulaşabilmektedirler. Tedavide splenektomi, sürekli antibiyotik kullanılması, İV immünooglobulin (hemoraji riski nedeniyle İM verilmez) ve kemik iliği transplantasyonu yer almaktadır (17).

* *Ataksia Telenjiyektazia*: Ataksia telenjiyektazia sıklıkla erken çocukluk döneminde başlayan ilerleyici ataksi, sklera ve deride telenjiyektaziler, kutanöz bulgular (hipertrikoz, vitiligo, seboreik dermatit, akantozis nigrikans), ve immün yetmezlik ile seyreden otozomal resesif geçişli nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın ilk bulgusu genellikle çocuk yürümeyi öğrendiği dönemde ortaya çıkan yürüme güçlüğüdür (ataksi). Bunun dışında tremor, okulomotor apraksi, nistagmus gibi semptomlar da görülebilir. Ciddi sinopulmoner infeksiyonlar ve malignitelerin görülme sıklığı artmıştır. Hastalarda gözlenen immün yetmezlik, IgA ve IgG'nin düşük olması veya yokluğu nedeniyledir. Ayrıca hastalarda tipik olarak CD4, CD45RA T-hücreleri azalmıştır. Etkin bir tedavisi yoktur. Nörolojik defisitlerin tedavisi semptomatik olarak yapılmalıdır. Sinopulmoner infeksiyonlar açısından hastalar yakın izleme alınmalı gerekirse antibiyotik tedavisi verilmelidir (18).

* *Bloom Sendromu*: Bloom sendromu, telenjiyektaziler, fotosensitivite, büyüme geriliği, malinitelere ve diabete artmış yatkınlıkla karakterli otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir immün yetmezlik sendromudur. Hastalarda burun ve kulakların belirgin olduğu karakteristik dar bir yüz yapısı vardır. Yaşamın ilk yıllarında özellikle yüzde güneş ile alevlenen telen-

jiyehtazik eritem bulunur. Hipogonadizm ve infer-tilite bu hastalarda sıktır. Ağır kulak, solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyon öyküleri vardır. Tipik olarak IgG, IgA ve IgM düzeyleri düşüktür. Malig-niteye yatkınlık nedeniyle tanının erken konması ve hastaların yakından takip edilmeleri önem taşır (19).

* *Di George Sendromu (DGS)*: Timus ve paratiroid bezlerinin yokluğu, fasiyal dismorfi (düşük kulak, küçük ağız, basık burun kökü, yarık damak) ve kar-diyak kusurlarla karakterli bir sendromdur. Olgula-rın % 90'ında 22q11 delesyon kusurunun olduğu ve bu kusura sahip olanların % 80'inde de immün yet-mezlik olduğu gösterilmiştir. Olguların çoğunda timik hipoplaziye bağlı T hücre sayıları düşüktür. T hücrelerinin hem sayısı düşük hem de fonksiyonları bozuk ise komplet DGS; sayısı düşük fakat fonksi-yonları normal ise parsiyel DGS olarak adlandırılır. B hücre sayısı normal veya artmıştır. IgA eksikliği, hipo/hipergamaglobulinemi bildirilmiştir. T hücre yetmezliğine bağlı viral enfeksiyonlarda ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarda artış vardır. Bu hastalar yakından izlenmeli, oportunistik enfeksiyonlara karşı profilaksi uygulanmalı, canlı aşılardan yapılmalıdır. Olguların çoğunda zamanla T hücre sayısının nor-male döndüğü gözlenmektedir (20).

* *Hiper IgE Sendromu (HIES)*: HIES artmış serum IgE düzeyleri, egzematöz deri lezyonları, tekrarlayan deri enfeksiyonları ve kas-iskelet sistemi bozukluk-ları ile seyreden bir tablodur. Sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde tekrarlayan stafilokok ve kandida in-feksiyonları, pnömoniler, egzematöz deri değişiklik-leri, eozinofili, püstüler folikülit benzeri lezyonlar ile kendini gösterir. Yeni doğanlarda atopik derma-tite benzer döküntüler hemen her zaman gözlen-mektedir. Çoğunlukla hastaların IgE düzeyleri normalin 10 katından yüksektir; (>2000, IU/mL), bazı hastalarda bu değer 10.000'lere ulaşabilir. Peri-ferik eozinofili sık görülen bir bulgudur. Tedavide antistafilokokal antibiyotiklerin yeri vardır. Geliş-mekte olan ülkelerde uzun süreli oral penisilin te-davisi güvenli bir şekilde kullanılmış ve hastalarda dramatik düzelme sağlanmıştır. Trimetoprim-sulfa-metoksazol da etkili ve güvenilir bir penisilin alter-natifidir (21).

İmmün Bozukluklar

* *Chediak-Higashi Sendromu*: Chediak- Higashi sen-dromu, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir sendrom olup şiddetli immün yetmezlik, kanama eğilimi, sık bakteriyel enfeksiyonlar, değişken albi-nizm ve ilerleyici nörolojik disfonksiyon ile karak-terlidir. Chediak- Higashi sendromu lenfoproliferatif hastalıklar ile de ilişkilendirilmiştir. Parsiyel albi-nizmi olan hastada rekürren enfeksiyonların gözlen-mesi tanıyı akla getirir (22). Dolaşımdaki T ve B hücre sayısı, serum Ig'leri normaldir. Lizozom iliş-kili organellerin fonksiyon ve morfolojisinde bozuk-luk olduğu kabul edilmektedir (9, 22). Tedavide profilaktik antibiyotikler, allogenik hematopoetik hücre transplantasyonunun yeri vardır (22).

* *Griselli Sendromu (GS)*: GS MYO5A (GS1, Ele-jalde), RAB27A (GS2) veya MLPH (GS3) genle-rinde mutasyon sonucunda oluşan otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir sendromdur. Her üç ti-pinde de saç ve deride pigment azlığı ile gümüş-gri renkte saçlar gözlenir. GS3 tipi pigment bozukluğu ile sınırlı iken GS1 tipinde nörolojik bozukluk, GS2 tipinde ise şiddetli immün yetmezlik ön plandadır. Parsiyel albinizm ile immün yetmezlik beraber göz-lendiği için Chediak Higashi sendrom'u ile ayırıcı tanıya girer. Her iki hastalığın ayırımı saçın ışık mik-roskobunda incelenmesi ile yapılır. CHS'da saç şaf-tında küçük, düzenli melanin agregatları gözlenirken, GS'da büyük, düzensiz pigment küme-leri gözlenir (23). Dolaşımdaki T ve B hücre sayısı, serum Ig'leri normaldir (9). Prognoz ve tedavi GS'un tipine bağlıdır. GS1'de kür gözlenmezken hastanın yaşamı nörolojik bozuklukların şiddetine bağlı olarak değişir. GS3'de genellikle tedavi gerek-mez. GS2'de ise kemik iliği nakli yapılabilir (23).

* *Hermansky-Pudlak Sendromu*: Otozomal resesif ge-çişli bir sendrom olup uzamış kanama zamanı, oku-lokutanöz albinizm, pulmoner fibrozis ve trombosit disfonksiyonu ile karakterlidir. Bazı olgularda gra-nulomatöz kolit de bildirilmiştir. Hastalar da maku-lopapüler eritematöz lezyonlar gözlenebilir. Kardiyomiyopati ve renal yetmezliğin eşlik ettiği ol-gular da bildirilmiştir (24).

Fagositoz Bozuklukları

* *Papillion-Lefevre Sendromu*: Otozomal resesif geçiş gösteren palmoplantar keratodermi ile birlikte şiddetli diş anomalilerinin görüldüğü bir sendromdur. Bu sendroma daha az sıklıkta eşlik eden diğer kutanöz bulgular; diz ve dirseklerde psoriaziform plaklar, tırnak değişiklikleri (transvers oluklanma, fissürleşme), saçlarda seyrekleşme ve tekrarlayan piyojenik deri infeksiyonlarıdır. Hastalığın etyolojisinde Katepsin C gen mutasyondan söz edilmektedir. Katepsin C miyeloid ve lenfoid hücrelerin immün ve inflamatuvar yanıtlarında çok önemli bir rol oynayan, çeşitli granül serin proteazların işlenmesi ve aktivasyonunda görev alan bir enzimdir. Katepsin C genindeki fonksiyon kayıpları infeksiyonlara karşı immün yanıtta değişikliklere neden olmaktadır. Hastalığın tedavisinde asitretin, etretinat ve izotretinoin gibi oral retinoidler kullanılmaktadır. Retinoidlerin hem kutanöz hem de diş problemlerinde yararlı olduğu bildirilmiştir, ancak diş kayıpları üzerinde etkisi daha azdır. Periodontit için klorheksidin içeren gargaralar, amoksisilin ve metronidazol gibi sistemik antibiyoterapiler ile kurtarılamayacak dişlerin çekilmesi gibi yaklaşımlar da söz konusudur (25).

* *Kronik Granüloematöz Hastalık*: Kronik granüloematöz hastalık, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemindeki kusurlara bağlı olarak gelişen kalıtsal bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Hastalarda en sık görülen klinik bulgular; infant ve çocukluk döneminden itibaren yineleyen ciddi bakteriyel ve fungal infeksiyonlar, granülom oluşumu ile karakterli hastalıklar ve kilo alamamadır. Granülomlar gastrointestinal sistemde, karın ağrısı, ishal, kolit, proktit, fistül ve obstrüksiyona yol açabilmektedir. Atopik dermatite benzeyen deri bulguları, sistemik ya da derin yerleşimli deri infeksiyonları, fasyal granülom, diskoid lupus, seboreik dermatit benzeri lezyonlar kutanöz bulgular arasında yer alırlar. Hastalarda genel nüfusa oranla artmış sıklıkta sarkoidoz, immün trombositopenik purpura (İTP) gibi otoimmün hastalıklar da görülmektedir. Özellikle inatçı ve tekrarlayan infeksiyonlu olgularda geçici gen tedavisi ile düzeltilmiş hücreler klinik yarar sağlayabilirler (26).

İmmünite Başlangıç Kusuru

* *Anhidrotik Ektodermal Displazi*: Anhidrotik ektodermal displazi (AED), X'e bağlı resesif geçiş gösteren, nadir görülen, ter bezlerinde ve diğer deri eklerinde kısmi veya tam yokluk, çeşitli infeksiyonlar (mikobakteriyel ve piyojenik), diş anomalileri, tipik yüz görünümü (çukuk alın, maksiler hipoplazi, göz çevresinde pigmentasyon, kalın dışa dönük dudaklar, semer burun ve geniş kulaklar) gibi kusurlarla karakterli bir sendromdur (27). Polisakaridlere yanıt veren spesifik antikörlerde eksiklik vardır (9, 10). Tırnak değişiklikleri, palmar hiperkeratoz, yarık dudak-damak, bazı bölgelerde sebace bez hipertrofisi, meme bezlerinde hipoplazi, atopik dermatit, kuru ağız, gözyaşı azalması, koku-tat duyusu bozuklukları, sık tekrarlayan bronşit ve otitler görülebilir. Mental retardasyon, işitme kaybı, fotofobi ve korneal opasiteler ise nadir de olsa bildirilen diğer bulgular arasında yer alır. Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Hastalar beden ısısını yükseltecek egzersizlerden kaçınmalıdırlar. Diş anomalileri için protezler, yüz anomalileri için plastik cerrahi operasyonları düşünülebilir (27).

* *Epidermodisplazi Verrüsiformis*: Otozomal resesif (nadiren X'e bağlı) geçiş gösteren bir genodermatozudur. Klinik olarak yaygın, düz siğiller, güneş gören alanlarda pigmentli skuamöz deri makülleri ile karakterlidir. Bu lezyonlarda skuamöz hücreli karsinoma görülme riski artmıştır (28). Etkilenen hücreler; keratonisitler ve lökositlerdir. Patogenezinde; EVER1 ve EVER2 geninde mutasyon olduğu düşünülmektedir (9, 10). Yaygın formları primer immün yetmezliklerle beraberlik gösterir (28).

Otoinflamatuvar Bozukluklar

Ailesel Akdeniz Ateşi ve PAPA sendromu gibi bazı otoinflamatuvar hastalıkların primer immün yetmezliklerle beraber görüldüğü bilinmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde matüre granülositler ve sitokin ile aktive edilmiş monositler etkilenmiş olup reküren ateş, serozit, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalıkları ile karakterli bir tablo vardır. PAPA sendromunda ise hematopoetik doku ve aktive T hücreleri etkilenmiştir. Sendrom, piyojenik steril artrit, pyoderma

gangrenozum ve akne ile karakterlidir. Hastalarda inflamatuvar deri döküntüleri gözlenir (9, 10).

Kompleman Eksiklikleri

C1q, C1r, C4 eksikliğinde SLE benzeri bir tablo, romatoid hastalıklar ve infeksiyonlar gözlenir. C2 eksikliğinde SLE benzeri tabloya ek olarak vaskülitler, polimiyozit ve piyojenik infeksiyonlar vardır. C3 eksikliğinde rekürren piyojenik infeksiyonlar izlenirken, C5, C6, C7, C8, C9 eksikliklerinde Niesseria infeksiyonları ve SLE tablosu ortaya çıkmaktadır. C1 inhibitör eksikliğinde ise herediter anjiyoödem tablosu oluşmaktadır (9, 10).

Sonuç olarak; immün yetmezlik sendromları infeksiyonların, belirli malignitelerin ve otoimmün hastalıkların insidansında artışla seyreden tablolardır. Gözlenen kutanöz bulgular erken tanı konmasında uyarıcıdır. Dermatologlar tarafından bu bulguların akılda tutulması yaşam kurtarıcı tedavilerin erken başlanmasında, oluşacak komplikasyonların önlenmesinde ve hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S297-305.
2. Moin A, Farhoudi A, Moin M, Pourpak Z, Bazargan N. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5: 121-126.
3. de Vries E; European Society for immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 108-119.
4. Sillevs Smitt JH, Kuijpers TW. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 492-497.
5. Lehman H. Skin manifestations of primary immune deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014. 46: 112-119. PMID: 23760761.
6. Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunodeficient children. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 494-501.
7. Dizon JG, Goldberg BJ, Kaplan MS. How to evaluate suspected immunodeficiency. *Pediatr Ann* 1998; 27: 743-750.
8. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S182-194.
9. Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, Geha R; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency diseases classification committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 677-687.
10. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammartröm L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck J, Roifman C, Seger R, Wedgwood J. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1161-1178.
11. Akbulut H. Kombine T ve B hücre immün yetersizlikleri. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2010; 3: 1-6.
12. Yağcı I. Antikor Eksikliğine Bağlı İmmün Yetersizlikler X'e Bağlı Agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı). *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005; 1: 7-9.
13. Sidwell RU, Ibrahim MA, Bunker CB. A case of common variable immunodeficiency presenting with furunculosis. *Br J Dermatol* 2009; 147: 364-367.
14. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013; 13: 163-177. doi:pii: S1568-9972(13)00180-8.
15. Parabela S, Sacristán F, Almagro M, Prieto VG, Kantrow SM, Fonseca E. Necrotizing vasculitis with a polyarteritis nodosa-like pattern and selective immunoglobulin A deficiency: case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 871-875.
16. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, Sigurdardottir ST, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarström L, Ludviksson BR. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. *J Clin Immunol* 2013; 33: 742-747.
17. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, et al: A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 876.
18. Yaman M, Oruç S, Acar M, Demirkıran MK. Ataksi telenjektazi: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2005; 6: 63-65.
19. Kaçar N, Erdoğan MK, Erdoğan BŞ, Atmaca M, Düzcan F. Bloom Sendromlu Bir Olgu Sunumu. *TURKDERM* 2008; 42: 94-96.
20. Doğu F, İkinçioğulları A. Diğer İyi Tanımlanmış İmmün Yetersizlik Sendromları. *Türkiye Klinikleri J pediatr Sci* 2005; 1: 32-44.
21. DeWitt CA, Bishop AB, Buescher LS, Stone SP. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 855-865.
22. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 22-29.
23. Meschede IP, Santos TO, Izidoro-Toledo TC, Gurgel-Gianetti J, Espreado EM. Griscelli syndrome-type 2 in twin siblings: case report and update on RAB27A human mutations and gene structure. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 839-848.
24. Ray A, Ray S, Matthew JJ. Case Report : Hermansky Pudlak Syndrome (Presenting as late onset heavy Menstrual Bleeding). *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2023-2024.

-
25. Akdeniz N, Karadağ AS, Çalka Ö, Çeçen İ, Ertuğrul AS. Bir Papillon Lefevre sendromu olgu. *Dermatoz* 2010 ; 1 : 135-137.
 26. Filiz S, Uygun DFK, Yeğın O. Kronik granüloamatöz hastalık. *Turk J Immunol* 2013; 1: 22-31.
 27. Yıldırım M, Baysal V, Çandır Ö. Anhidrotik ektodermal displazi (Olgu Raporu). *T Klin Tıp Bilimleri* 2000, 20: 366-368.
 28. Daly ML, Hay RJ. Epidermodysplasia verruciformis and human immunodeficiency virus infection: a distinct entity? *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 123-125.