

İmmün yetmezliklerde döküntü

Dr. Bahar Göktürk

Primer immün yetmezlikler (PİY) patogeneğinde bilinen 300'den fazla gen defekti rol oynamaktadır. Bu rakamın 10 yıl içerisinde 2000 üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle, birçok sistemde bulgu verebilen olası PİY'de bulgular sistematik bir şekilde değerlendirilmeli, dermatolojik bulguların tanıda önemli olduğu unutulmamalıdır. En sık cilt bulgusu, sağlıklı bireylerde nadir rastlanan mikroorganizmalarla veya tedaviye dirençli enfeksiyonlar şeklinde olmakla birlikte, enfeksiyöz olmayan cilt bulguları da sıklıkla görülmektedir. Primer immün yetmezliklerde enfeksiyonlara bağlı olmayan cilt bulguları arasında egzema, eritrodermi, granuloma, cilt, saç, tırnak ve diş displazileri, pigment değişiklikleri, ürtikersiz anjioödem, ürtiker, vaskülit, fotosensitivite, peteşi, ekimoz ve telenjektazi sayılabilir. Primer immün yetmezliklerde erken tanı morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından çok önemli olduğu için, tüm bu bulgular iyi değerlendirilmelidir.

Standard tedavilerle düzelme saptanmayan atopik dermatitli olgularda tüm sistemler tekrar gözden geçirilmeli, özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri ayrıntılı alınmalı, altta yatan PİY açısından hasta değerlendirilmelidir. Erken başlangıçlı, tedaviye dirençli, tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda, özellikle PİY uyarıcı bulguları da varsa, ayırıcı tanıda PİY mutlaka düşünülmelidir. Primer immün yetmezlik egzemasında sağlıklı kontrollere göre ve atopik dermatitli hastalara göre cilt geçirgenliği daha fazla, kolonize olan mikroorganizmalar daha farklıdır (Clostridium, Serratia marcescens, Candida, Aspergillus). Hemen her kombine immün yetmezlik durumunda görülebilmekle beraber, atopik dermatit en sık Omenn sendromu, IPEX sendromu, Wiscott-Aldrich sendromu, Netherton sendromu, otozomal dominant hiper IgE sendromu (OD-HIES) [signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) deficiency], otozomal resesif hiper IgE sendromu (OR-HIES) [dedicator of cytokinesis 8 (DOCK 8)], tyrosine kinase 2 (TYK2), phosphoglucomutase 3 (PGM3)] gibi immün yetmezliklerle ilişkilidir. Hastalıklarla ilişkili özellikler tablo 1'de özetlenmiştir.

Primer immün yetmezlik sınıflamasında yeralan otoinflamatuvar hastalıklarda da ürtiker benzeri döküntüler görülebilmektedir. Kriyopirin adındaki proteini kodlayan NLRP3 geninin farklı mutasyonlarına bağlı oluşan, IL-1'in fazla salgılanması sonrasında ateş, eklem ağrısı ve halsizlik şikayetlerinin görüldüğü, genellikle soğuğa maruziyet sonrası oluşan kaşıntısız, antihistaminiklere yanıtı, anjioödem eşlik etmediği makülopapüler döküntü ve ürtiker plaklarının eşlik ettiği kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPSs) üç hastalığı içerir; 1) Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS), 2) Muckle-Wells sendromu (MWS), ve 3) Kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler (CINCA) sendromu/Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID) bulunur. NOMID / CINCA sendromunda, IL-1 blokajı ile erken tedavi ciddi nörolojik komplikasyonların gelişmesini engelleyebildiğinden erken tanı önemlidir. Ürtiker, eritematöz, papüler deri döküntüsünün, diğer monogenik periyodik ateşlerde de (TRAPS, MKD ve FMF) görülebileceği unutulmamalıdır. IL-1 reseptör antagonist eksikliğinde (DIRA), iktiyoz benzeri olabilen şiddetli jeneralize bir püstüler dermat görülebilir. IL 36 reseptör antagonist eksikliğinde (DITRA) ve CARD14 gen defektinde hastalar psörizazis ile başvurabilir. PLCγ2 (Phospholipase Cγ2) ile ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyonda (PLAID) aşırı mast hücre degranülasyonu ve soğuk ürtikeri yanında B hücre yanıtlarında bozukluğuna bağlı sık enfeksiyonlar oluşur. HOİL eksikliğinde erken

başlangıçlı tekrarlayan ateş, hepatosplenomegali, artmış akut faz reaktanları, kronik kanlı ishal, ekzema, diffüz eritrodermi, şiddetli tekrarlayan piyogenik, fungal ve viral enfeksiyonlar, kardiyomiyopati oluşur.

Tedaviye dirençli döküntü ile gelen bir hastada açıklanamayan her bulgunun immün yetmezliğe bağlı olabileceği her zaman akılda tutulmalı, doğru algoritma izlemi ile tanıya ulaşılmaya çalışarak hastada oluşabilecek morbidite ve mortalite engellenmelidir.

Referanslar:

- 1) Bousfia A, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018;38:129-143.
- 2) Al-Herz W, et al. Skin manifestations in primary immunodeficient children. Pediatr Dermatol. 2011;28(5):494–501.
- 3) Ch u EY, et al. Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. Arch Dermatol. 2012;148(1):79–84.
- 4) Loyola Presa JG, et al. Cutaneous manifestations in patients with Wiskott-Aldrich syndrome submitted to hematopoietic stem cell transplantation. Arch Dis Child. 2013;98(4):304–7.
- 5) Barzaghi F, et al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. Front Immunol. 2012;31(3):211.
- 6) Villa A, et al. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1082–86.
- 7) Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. Cell Tissue Res. 2013;351(2):289– 300.
- 8) Oh J, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. Genome Res. 2013;23(12):2103–14.
- 9) Georgin-Lavialle S, et al. Autoinflammatory diseases: State of the art. Presse Med. 2019;48;25-48.

Tablo 1: Atopik dermatit ile ilişkili primer immün yetersizlikler

Hastalık	AD dermatit dışı bulgular	Gen	Gen fonksiyonu	Laboratuvar	Tedavi
Omenn sendromu	HSM, LAP, diare, gelişme geriliği	AKİY genleri	V(D)J rekombinasyonu, T ve B hücre gelişimi ve fonksiyonu	Lenfopeni, hipogammaglobulinemi, eozinofili, yüksek IgE	HKHT
IPEX sendromu	Kronik diare, çoklu endokrinopatiler, alopesi universalis	FOXP3	Treg hücrelerin fonksiyonel farklılaşması	IgE ve IgA yüksekliği, eozinofili, CD4+ CD25+ Treg hücrelerin yokluğu, otoantikor pozitifliği	Destek tedavisi, immunomodülatör tedavi, HKHT
Wiscott Aldrich sendromu	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, kanama hastalıkları, otoimmünite, artmış malignansiler	WAS	Aktin hücre iskeleti yeniden yapılanması	Mikrotrombositopeni (MPV<5 fl), yüksek IgE ve IgA	Destek tedavisi, HKHT, gen tedavisi?
Netherton sendromu	Bambu saç, gıda allerjisi, astım, anjiödem, tekrarlayan solunum ve GİS enfeksiyonları	SPINK5	Serin proteaz inhibitörü aracılığıyla epitel bariyer bütünlüğü	Yüksek IgE, gıda alerjenlerine spesifik IgE pozitifliği	IVIG
OD-HIES STAT3	Cilt ve iç organlarda S. aureus ile soğuk apseler, pnömatosel ile komplike olan tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, kaba yüz görünümü, hiper mobil eklemler, süt dişlerinin dökülmemesi, vasküler malformasyonlar	STAT3	Birçok sitokinin intraselüler sinyal iletimi yolağı	Çok yüksek IgE (>2000IU/ml)	IVIG, antimikrobia l profilaksi, HKHT
DOCK8 eksikliği	Ciltte viral enfeksiyonlar, gıda allerjisi, astım, artmış malignansi riski	DOCK8	Hücre adezyonu, migrasyonu, hücre yapısı, hücreiskeletinin yeniden düzenlenmesi	Lenfopeni, düşük IgM, yüksek IgE	HKHT
TYK2 eksikliği	Erken başlangıçlı etopik dermatit benzeri cilt lezyonları, cilt apseleri, oral kandidiazis, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, ciltte viral enfeksiyonlar, BCG ve S. Typhi dışı Salmonella ile artmış enfeksiyon riski	TYK2	Tip 1 IFN, sitokin reseptörleri ve STAT transkripsiyon faktörleri arasında sinyal iletimi	Normal veya hafifçe artmış IgE seviyeleri	Destek tedavisi, HKHT?
PGM3 eksikliği	Psikomotor gerilik, miyoklonus, tekrarlayan EBV ve bronşektazi ile komplike olan sinopulmoner enfeksiyonlar	PGM3	N-glikan biyosentezi	Lenfopeni, nötropeni, yüksek IgE	Destek tedavisi, HKHT?

AD: Atopik dermatit, HSM: Hepatosplenomegali, LAP: Lenfadenopati, AKİY: Ağır kombine immün yetmezlik, HKHT: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, Treg: T regülatuar, GİS: Gastrointestinal, EBV: Epstein Barr virüs, FOXP3: Forkhead box P3, WAS: Wiscott Aldrich sendromu, SPINK5: Serine peptidase inhibitor, Kazal type 5, IVIG: İntravenöz immünglobulin G, STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3, DOCK8: Dedicator of cytokinesis 8, TYK2: Tyrosine kinase 2, IFN: İnterferon, PMG3: Phosphoglucomutase 3