

OTOİNFLAMASYON VE PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER

Prof. Dr. Deniz ÇAĞDAŞ AYVAZ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı

“Otoinflamasyon” kavramı ilk olarak 1999 yılında tamamıyla yeni bir grup hastalığı adlandırmak için kullanılmıştır. Otoinflamasyonun biyolojik düzenekleri konusunda bilginin artması, özelleşmiş klinik durumların belirlenmesi ile otoinflamasyonun eşlik ettiği hastalık grubu “otoinflamasyonla giden hastalıklar” adı altında sınıflandırılmıştır.

Karmaşık klinik tablolara neden olan tek genle kalıtılan (monogenik) otoinflamasyonla giden hastalıkların farklı nedenlerle tetiklenen kontrol edilemeyen inflamasyon artışına ek olarak otoimmünite ve enfeksiyonlara yatkınlık ile seyrettiğinin görülmesi daha kapsamlı bir yaklaşım gerekliliğini ortaya koymuştur. 2010 yılında Daniel Kastner tarafından otoinflamasyonl ile giden hastalıklar doğal immün sistemin hücre ve moleküllerinin aracılık ettiği inflamasyon artışı ile giden klinik durumlar olarak tanımlanmıştır. Doğal immünitedeki problemler nedeniyle primer immün yetmezliklerin bir sınıfı olarak değerlendirilen otoinflamasyonla giden hastalıklarda gelişen artmış inflamasyon tablosunun standart bir tanımı mevcut değildir. En iyi tanımlanan “Ailevi Akdeniz Ateşi” tablosunda bile ateş, karın ağrısı, döküntü, eklem ağrısı gibi klinik bulguları içeren inflamasyon ataklarının birbirinden farklı zaman aralıklarında ve birbirinden farklı bulgularla ortaya çıktığı, atak aralık ve süresinin farklılık gösterebildiği görülebilmekte, bunun nedeni bilinmemektedir.

Otoinflamasyonla giden hastalıklar çok farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bu hastalıklar tekrarlayan inflamasyon ile birlikte olanlar (Ailevi Akdeniz Ateşi, HIDS gibi), ürtikeryal döküntü ile birlikte sistemik inflamasyon olanlar (Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom, Muckle Wells sendromu gibi), steril inflamasyon (cilt, kemik, eklemler) olanlar (Cherubism, DIRA, PSTPIP gibi), tip I interferonopatiler (Aicardi Goutieres sendromu, STING ilişkili vaskülopati, ADA2 eksikliği gibi) ve diğer otoinflamasyonla giden hastalıklar olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak bu hastalıklar doğal immün sistemin hücre ve moleküllerini birbirinden çok farklı düzeneklerle etkilemekte olan hastalıklardır ve patogeneze yönelik olarak sınıflandırılmaları ile daha kesin ayrım sağlanabilir. Patogenezi iyi karakterize edilebilen otoinflamasyonla giden hastalıklar farklı tetikleyici nedenlerle (nükleotid transport bozuklukları, kolesterol biyosentez bozuklukları, proteazomal bozukluklar, vs.) genellikle örgü (patern) tanıma algaçları (reseptörleri) aracılığıyla, başta doğal immün sistem elemanlarının etkilenmesi ve inflamatuvar sitokin sekresyonunun uyarılması sonucunda gerçekleşmektedir. Şu ana

kadar bu hastalıkların en iyi sınıflandırması 2019 yılı sonunda yapılan biyokimyasal olarak yapılan sınıflama gibi gözükmemektedir. Buna göre:

1. Protein translasyon ve homeostazındaki bozukluğa bağlı olan hastalıklar:
TRNT1 eksikliği
2. İkincil Aracı molekül ilişkili hastalıklar:
LPIN2 eksikliği
PLCG2-iliskili hastalıklar
3. Metabolik algaç (sensör) ilişkili hastalıklar
LACC1 eksikliği
Mevalonat kinaz ilişkili hastalıklar
4. Translasyon sonrası düzenleyici enzimler ve otoinflamatuvar hastalıklar
TNFAIP3/A20 yarı-yetersizliği (haploinsufficiency)
Otulipeni
Reseptörle etkileşen protein kinaz 1 ilişkili immün yetmezlik ve otoinflamasyon
5. Nükleik asit düzenlenmesi ile ilişkili hastalıklar
Adenozin deaminaz 2 eksikliği
İnterferonopatiler

Aynı anda farklı birçok klinik bulgunun varlığı ile şüphe edilen otoinflamasyonla giden hastalık grubunda kesin tanı için moleküler genetik tetkikler gereklidir. Düşünülen hastalığa özgü genin Sanger dizi analizi ile tanı konabileceği gibi, daha geniş kapsamlı gen analizlerine imkan sağlayan yeni nesil dizi analiz tetkikleri ile de tanı konulabilmektedir.

Otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde kişiselleştirilmiş tedavi ön plandadır. İmmünyetmezlik bileşeni olması durumunda eşlik eden duruma özgü tedavi (profilaktik antimikrobiyal tedavi, plazma, immünglobulin tedavisi gibi) verilirken inflamasyon artışı için farklı immün düzenleyici tedaviler (TNF inhibitörleri, anti-IL-1, anti IL-6, JAK inhibitörleri gibi) kullanılabilmektedir.

Kaynaklar:

1. Broderick, L., *Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment*. Immunol Allergy Clin North Am, 2019. **39**(1): p. 13-29.
2. Beck, D.B. and I. Aksentijevich, *Biochemistry of Autoinflammatory Diseases: Catalyzing Monogenic Disease*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 101.
3. Wekell, P., et al., *Toward an Inclusive, Congruent, and Precise Definition of Autoinflammatory Diseases*. Front Immunol, 2017. **8**: p. 497.
4. Jamilloux, Y., et al., *Geoepidemiology and Immunologic Features of Autoinflammatory Diseases: a Comprehensive Review*. Clin Rev Allergy Immunol, 2018. **54**(3): p. 454-479.
5. Manthiram, K., et al., *The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation*. Nat Immunol, 2017. **18**(8): p. 832-842.
6. de Jesus, A.A., et al., *Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling*. Annu Rev Immunol, 2015. **33**: p. 823-74.