BÖLÜM 6 FAGOSİTİN SAYISAL VE İŞLEVSEL BOZUKLUKLARI

Şükrü Çekiç, Sara Şebnem Kılıç

GİRİŞ

Fagositoz, immün sistemin mikrobial ajanlara karşı mücadelesinde ve atık ürünlerin temizlenmesinde önemli rol oynayan bir fonksiyonudur. Fagositik hücrelerin işlev bozukluğunda hafif enfeksiyonlardan hayatı tehdit eden enfeksiyonlara ve kontrolsüz enflamasyona kadar değişen ciddi tablolar oluşabilir. Fagositoz defekti olan hastalarda özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara artmış yatkınlık sözkonusudur.

Fagositoz bozuklukları primer ve sekonder nedenlerle ortaya çıkabilir. Primer bozukluklar (birincil nötropeniler), granülositlerin gelişiminde, dolaşıma çıkışında, granülosit öldürme yeteneğinde veya kemotaksideki kusurlarından kaynaklanır. Fagositik hücrelerin öldürme yeteneğinden bozuklukları arasında; kronik granülomatöz hastalık (KGH), glikojen depo hastalığı tip Ib, Chediak-Higashi sendromu (CHS) ve nötrofil spesifik granül eksikliği (SGD) bulunur. Kemotaksi defektlerinin görüldüğü hastalıklara örnek olarak; sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktive eden protein 3 (STAT3)'ün patojenik varyantlarının yol açtığı hiperimmünoglobulin E sendromunu, lökosit adezyon defektleri (LAD), Shwachman-Diamond sendromu (SDS) ve periodontitis ile ilişkili sendromlar verilebilir.

Sekonder nedenler, antikor ve kompleman faktörlerinin eksikliklerine bağlı opsonik anormallikleri içerir. Çeşitli dış faktörler granülosit üretimini baskılayarak veya nötrofil antijenlerine karşı gelişen antikorlar nedeniyle dolaşımdaki nötrofil sayısında azalmaya neden olabilir. Bebeklerde alloimmün (izoimmün olarak da adlandırılır) nötropeni, maternal antinötrofil antikorlarının transplasental geçişinden kaynaklanır. Diabetes mellitus, metabolik depo hastalığı, yetersiz beslenme ve yanıklara bağlı olarak fagositik hücrelerin hareket kusurları ortaya çıkabilir.

Konjenital fagositoz defektleri primer immün yetmezliklerin geniş bir alt grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların çoğuna çocukluk çağında teşhis konmasına rağmen nadiren tanı erişkin çağa kadar gecikebilir. Hastalarda tipik olarak tekrarlayan bakteriyel (*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Nocardia asteroides, Salmonella typhi* gibi) ve ağır mantar (Candida ve Aspergillus türleri) enfeksiyonları görülür. Ayrıca kronik granülomatöz hastalığı olan hastalarda tüberküloz dışı mikobakterilere karşı anormal immün yanıt saptanabilir. Fagositoz defektlerinde enfeksiyonların en sık oluştuğu bölgeler solunum sistemi, lenf düğümleri ve deridir. Bununla birlikte iç organlarda ve deride apseler, anormal yara iyileşmesi, dermatit/egzama ve stomatit diğer sık görülen belirtiler olarak sıralanabilir. Büyüme geriliği nadir değildir. Enfeksiyonlarla birlikte hastalarda bazı sendromik özellikler de tabloya eşlik edebilir. KGH'da granülom oluşumu ve inflamatuar bağırsak hastalığı; Barth sendromu, folikülin etkileşimli protein 1 eksikliği (FNIP1) eksikliği ve glukoz-6-fosfataz katalitik alt birim 3 (G6PC3) eksikliği olan bazı hastalarda kardiyak problemler ve Cohen sendromunda psikomotor gerilik ve mikrosefali bunlara örnek olarak verilebilir.

Uluslararası İmmunolojik Topluluklar Birliği'nin (IUIS) yayınladığı güncel sınıflamasında fagositoz defektleri başlıca; konjenital nötropeniler, motilite kusurları, solunum patlaması kusurları ve diğer lenfoid olmayan kusurlar olarak sıralanmıştır. Konjenital fagositoz defektlerinin ayrıntılı sınıflandırması Tablo 1'de verilmiştir. Aşağıda primer fagositoz defektleri ana başlıkları altında daha detaylı olarak incelenmiştir.

FAGOSİTİK HÜCRELERİN KONJENİTAL DEFEKTLERİ

Oksidatif Patlama Kusurları

Kronik granülomatöz hastalık - X'e bağlı veya otozomal resesif geçiş gösteren, genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Eskiden çocukluk çağının ölümcül granülomatöz hastalığı olarak adlandırılmasına karşın günümüzde erken teşhis ve güncel tedavi yöntemleri ile hastalar daha iyi prognoza sahiptir. İnsidansı, ülke ve ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte genel popülasyonda 1:200.000 canlı doğuma yakındır. Türkiye'de KGH prevalansı ise %0,33 olarak bildirilmiştir. Kronik granülomatöz hastalık, tekrarlayan bakteri ve mantar enfeksiyonları ve granülom oluşumu ile karakterizedir. Fagositteki süperoksit ve diğer reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzim kompleksindeki kusurlardan kaynaklanır. Bu genetik kusurlar solunum patlamasını bozar ve sonuç olarak fagositlerin (nötrofiller, monositler ve makrofajlar) fagozom içindeki mikrobiyal organizmaları yok edememesine neden olur. Enfeksiyonlara yatkınlık yanında enflamatuar belirtiler ve özellikle kolit yaygın olarak saptanmaktadır.

Tablo 1 Uluslararası İmmunolojik Topluluklar Birliği (IUIS) sınıflamasına göre fagosit sayı ve fonksiyon bozuklukları

1. Konjenital nötropeniler	Genetik defekt	Kalıtım	Etkilenen fonksiyonlar	İlişkili durumlar
Elastaz eksikliği (Ağır konjenital nötropeni [AKN] 1)	ELANE	OD	Myeloid diferansiasyon	MDS/lösemiye yatkınlık, ciddi konjenital nötropeni veya siklik nötropeni
GFI 1 eksikliği (AKN 2)	GFI1	OD	Myeloid diferansiasyon	B/T lenfopeni
HAX1 eksikliği (Kostmann Hatsalığı) (AKN 3)	HAX1	OR	Myeloid diferansiasyon	HAX1'in her ikisinde de kusuru olan hastalarda bilişsel ve nörolojik kusurlar, izoformlar, MDS/ lösemiye yatkınlık
G6PC3 eksikliği (AKN 4)	G6PC3	OR	Myeloid diferansiasyon, kemotaksis $O2^-$ üretimi	Yapısal kalp defektleri, ürogenital anormallikler, iç kulak işitme kaybı ve gövde ile ekstremitelerin venöz anjiektazisi
VPS45 eksikliği (AKN 5)	VPS45	OR	Myeloid diferansiasyon, migrasyon	Ekstramedüller hematopoez, kemik iliği fibrozisi, nefromegali
Glikojen depo hastalıkları	G6PT1	OR	Myeloid diferansiasyon, kemotaksis $O2^-$ üretimi	Açlık hipoglisemisi, laktik asidoz, hiperlipidemi, hepatomegali
X-ilişkili nötropeni/ myelodisplazi	WAS	XL GOF	Diferansiasyon, mitoz. WASp GTPaz bağlayıcı domaininde fonksiyon kazandırıcı mutasyonların sonucu olarak	Nötropeni, myeloid maturasyon durması, monositopeni, çeşitli lenfoid anomaliler
P14/LAMTOR2 eksikliği	LAMTOR2	OR	Endozomal biyogenez	Nötropeni, hipogamaglobulinemi,⇓CD8, sitotoksite, parsiyel albinizm, büyüme bozukluğu
Barth Sendromu (3-Metilglutakonik asidüri tip II)	TAZ	XL	Mitokondrial fonksiyonlar	Kardiyomyopati, miyopati, büyüme geriliği, nötropeni
Cohen Sendromu	VPS13B	OR	Myeloid diferansiasyon	Dismorfizm, mental retardasyon, obezite, sağırlık, nötropeni
Clericuzio Sendromu (Nötropenili poikiloderma)	USB1	OR	Myeloid diferansiasyon	Retinopati, gelişimsel gerilik, fasial dismorfizm, poikiloderma
JAGN1 eksikliği	JAGN1	OR	Myeloid diferansiasyon	Myeloid maturasyon durması , osteopeni
3-Metilglutakonik asidüri	CLPB	OR	Myeloid diferansiasyon Mitokondrial protein	Nörokognitif gelişimsel hipoglisemi , hipotoni, ataksi, nöbetler, katarakt, IUGR
G-CSF reseptör eksikliği	CSF3R	OR	Bozulmuş granülopoez	aberasyonlar, mikrosefali
SMARCD2 eksikliği	SMARCD2	OR	Kromatin remodelingi, Myeloid diferansiasyon ve nötrofil fonksiyon defekti	Nötropeni, gelişimsel aberasyonlar, kemikler, hematopoetik kök hücreler, myelodisplazi
Spesifik granül eksikliği	CEBPE	OR	Terminal maturasyon ve global disfonksiyon	Nötropeni, İki loblu çekirdekli nötrofiller
Shwachman-Diamond Sendromu	SBDS	OR	Nötrofil maturasyonu, kemotaksis, ribozomal biyogenez	Pansitopeni, eksokrin pankreatik yetersizlik, kondrodisplazi
	DNAJC21	OR		Pansitopeni, eksokrin pankreatik yetersizlik,
	EFL1	OR		
HYOU1 eksikliği	HYOU1	OR	Katlanmamış protein yanıtı	Hipoglisemi, inflamatuar komplikasyonlar
SRP54 eksikliği	SRP54	OD	ER'den protein translokasyonu, myeloid diferansiasyon ve nötrofil fonksiyon defekti	Nötropeni, eksokrin pankreatik yetersizlik,
2. Motilite defektleri				
Lökosit adhezyon eksikliği tip 1 (LAD1)	ITGB2	OR	Adherans, kemotaksis, endositoz, T/NK sitotoksitesi	Gecikmiş kordon ayrılması, cilt ülserleri, periodontit, lökositoz

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A,Chatila T, Cunningham Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol (2020).

Tablo 1 *devam ediyor*

Lökosit adhezyon eksikliği tip 2 (LAD2)	SLC35C1	OR	Yuvarlanma, kemotaksis	h-kan grubu ile ilgili ve Ilımlı LAD tip1 özellikleri, büyüme geriliği, gelişme geriliği
Lökosit adhezyon eksikliği tip 3 (LAD3)	FERMT3	OR	Adherans, kemotaksis	LAD tip 1 ek kanama yatkınlığı
Rac2 eksikliği	RAC2	OD LOF	Adherans, kemotaksis, $O2^-$ üretimi	Zayıf yara iyileşmesi, lökositoz
β aktin eksikliği	ACTB	OD	Motilite	Mental retardasyon, boy kısalığı
Lokalize juvenil periodontit	FPR1	OR	Formilpeptid indüklenmiş kemotaksis	Sadece periodontit
Papillon-Lefèvre sendromu	CTSC	OR	Kemotaksis	Periodontit, bazı hastalarda palmoplantar hiperkeratoz
WDR1 eksikliği	WDR1	OR	Yayılma, survival, kemotaksis	Ilımlı nötropeni, zayıf yara iyileşmesi, ciddi stomatit, nötrofil nukleus herniasyonu
Kistik fibroz	CFTR	OR	Kemotaksis	Respiratuar enfeksiyonlar, pankreatik yetersizlik, artış ter klorürü
MKL1 eksikliğine bağlı kombine immün yetmezliği olan nötropeni	MKL1	XL	hücre iskeleti genlerinin bozulmuş ekspresyonu Öldürme (hatalı $O2^-$ üretimi)	Ilımlı trombositopeni
3. Respiratuar patlama defektleri				
X-ilişkili kronik granülomatöz hastalık (KG), gp91phox	CYBB	XL	Öldürme (hatalı $O2^-$ üretimi)	Enfeksiyonlar, oto-inflamatuar fenotip, IBD, bitişik Kell lokusuna uzanan delesyonları olan hastalarda McLeod fenotipi.
Otozomal resesif CGD	CYBA, CYBC1, NCF1, NCF2, NCF4	OR		Enfeksiyonlar, oto-inflamatuar fenotip
G6PD eksikliği sınıf I	G6PD	XL	Azalmış $O2^-$ üretimi	Enfeksiyonlar
4. Diğer non-lenfoid defektler				
GATA2 eksikliği	GATA2	OD	Multi lineage stopeniler	Mikobakteriye yatkınlık, HPV, histoplasmoz, alveolar proteinoz, MDS/AML/CMML, lenfödem
Pulmoner alveoler proteinoz	CSF2RA	XL	GM-CSF sinyalizasyonu	Alveolar proteinoz
	CSFR2B	OR		

Etiyoloji

NADPH oksidaz enzimi altı proteinli bir komplekstir. Bazal durumda, granüllerin duvarlarına gömülü zara bağlı bir kompleks ve sitozoldeki proteinler olmak üzere iki bileşenden oluşur. Granül membranı 91 kd glikosile edilmiş β zinciri (gp91phox) ve 22 kd glikosile edilmemiş α zincirinden (p22phox) ve flavin bağlayıcı sitokrom b558'i içerir. Sitozolik bileşenler ise p47phox, p67phox, p40phox ve RAC2'den oluşur. Fagositoz başladıktan sonra sitozolik bileşenler p47phox ve p67phox fosforile edilir ve birbirine sıkıca bağlanır. Bu proteinler p40phox ve RAC2 ile birlikte, membran kompleksi (gp91phox ve p22phox) ile birleşerek NADPH oksidazı oluşturur. Birleşmenin ardından, NADPH'den bir elektron alınır ve moleküler oksijene verilerek süperoksit (O2-) oluşumu sağlanır. Süperoksit dismutaz, miyeloperoksidaz ve klor varlığında hipohalöz aside (OHCl) veya hidrojen peroksite (H2O2) dönüştürülür . Hızlı oksijen tüketimi ve süperoksit ve metabolitlerinin üretimi, solunum patlaması olarak adlandırılır. NADPH oksidaz kompleksinin beş üyesindeki (gp91phox, p47 phox, p22 phox, p67 phox ve p40 phox) mutasyonlar, bilinen tüm CGD vakalarından sorumludur. Bu genlerde tanımlanan mutasyonların çoğu, NADPH oksidaz aktivitesinin tamamen veya büyük oranda yokluğu ile sonuçlanır. gp91phox, CYBB geni, batı ülkelerinde veya düşük akrabalık oranlarına sahip yerlerde vakaların yaklaşık %65-70'inden sorumludur. Sıklık sırasına göre diğer mutasyonlar; p47phox (NCF1 geni), p22phox (CYBA geni), p67phox (NCF2 geni) ve p40phox (NCF4 geni) proteinlerini kodlayan genlerdedir . X'e bağlı mutasyonların yaklaşık üçte biri de novo mutasyonlardır. Ülkemizde 89 hastanın bildirildiği bir makalede otozomal resesif kaltım hastaların %55'inde saptanmış olup bunların içinde p22 eksikliği en sık rastlanan genetik bozukluktu. Genel olarak, X'e bağlı KGH, p47phox eksikliğinden daha erken başlar ve daha şiddetli olma eğilimindedir. RAC2'deki tek bir baskın negatif mutasyonda RAC'ın NADPH oksidazın hücre içi öldürme ve yüzey adezyon moleküllerini hücre iskeletine bağlamadaki fonksiyonel bozuklukları nedeniyle bozulmuş oksidatif patlama ve kemotaksi/ adezyon görülmektedir.

Klinik Belirtiler

Enfeksiyöz belirtiler erken yaşlarda ortaya çıksa da hastalar bazen geç yetişkinliğe kadar asemptomatik seyredebilmektedir. Enfeksiyonların en çok kaynaklandığı yerler; akciğer, deri, lenf düğümleri ve karaciğerdir. Bununla birlikte osteomiyelit, perianal apseler ve diş eti iltihabı da yaygın olarak görülmektedir. Kronik granülomatöz hastalıktaki enfeksiyonlarında Staphylococcus aureus, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia kompleksi, Klebsiella pnuemoniae, Salmonella türleri, Serratia marcescens, Nocardia türleri ve Aspergillus türleri ön planda görülür. İmmün yetmezliği olmayan hastalarda karaciğer apsesi çoğunlukla enterik organizmalara bağlı oluşurken, KGH tanılı hastalarda karaciğer apsesinin yaygın nedeni Staphylococcus aureus'tur. Nocardia enfeksiyonları kaviter pnömonilere neden olabilir. Kronik granülomatöz hastalıkta genellikle belirgin semptomatik seyreden bakteriyel ve Nocardia enfeksiyonlarından farklı olarak, mantar enfeksiyonları lökositoz veya ateş açısından sessiz seyredebilir ve sıklıkla asemptomatik aşamalarda tespit edilir. Mantar enfeksiyonları KGH'de önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Bununla birlikte, itrakonazol profilaksisi, vorikonazol ve posakonazol gibi yeni ilaçların ortaya çıkışı ile birlikte KGH'de mantar enfeksiyonlarının sıklığı ve ölüm oranı önemli ölçüde azalmıştır. Mantar enfeksiyonları akciğerden doğrudan yayılımla kemik dokuyu enfekte edebilirler. Aspergillus nidulans, özellikle KGH için önemli bir patojendir. Diğer mantarlardan daha yüksek oranda osteomiyelite neden olur ve Aspergillus fumigatusa kıyasla çok daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Granulibacter bethesdensis, Penicillium piceum, KGH'da enfeksiyon etkeni olabilen nadir patojenlerdir. Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastalarda BCG aşısına bağlı çeşitli komplikasyonlar görülebilir, bunlar; asemptomatikten, kendi kendini sınırlayan lokalize BCGitis'e ve ölümcül yaygın BCGozis'e kadar değişir. Ayrıca KGH tanılı hastalarda tüberküloz ve diğer mikobakteri enfeksiyonlarına artmış yatkınlık söz konusudur.

Enflamatuar Belirtiler

Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastalar aşırı granülasyon dokusu ve granülom oluşturmaya meyillidir. Bunlar herhangi bir içi boş iç organlarda tıkanıklığa yol açabilir ve organ fonksiyonlarını bozabilir (örneğin, gastrointestinal (GI) ve genitoüriner kanallarda). Bir çalışmada X'e bağlı KGH tanılı hastaların %43'ünde ve OR-KGH hastalarının %11'inde inflamatuar bağırsak hastalığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada mesane granülomu, üreteral obstrüksiyon ve idrar yolu enfeksiyonu gibi ürolojik bulguların sıklığı %38 olarak bildirilmiştir. X'e bağlı KGH hastalarının önemli bir kısmında çoğunlukla asemptomatik retinal skarlar ve koriyoretinal lezyonlar görülebilir. Kronik granülomatöz hastalık tanılı hastaların yaklaşık dörtte üçünde karaciğer enzimlerinin hayatları boyunca en az bir kez yükseldiği, dörtte birinde kalıcı alkalin fosfataz yükselmeleri olduğu ve bu hastaların bir kısmında ilaca bağlı hepatit bildirilmiştir. Portal venopati ile ilişkili splenomegali, granüloma ve lobüler hepatit, yaygın patolojilerdir. Diskoid lupus, sistemik lupus eritematozus, idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) ve jüvenil idiyopatik artrit (JIA) da KGH'de genel popülasyona göre daha sıktır. Kell kan hücresi antijen sistemini kodlayan gen, gp91phox geni olan CYBB'nin hemen bitişiğindeki Xp21'e eşlenir. X kromozomunda delesyon olan hastalar, her iki genin ilgili kısımlarını silebilir (bitişik gen bozukluğu) ve dolayısıyla KGH ve McLeod sendromu ile kendini gösterebilir. Kell(-) X'e bağlı KGH hastalarına transfüzyon yapılırken Kell(+) transfüzyonundan kaçınmak için özel dikkat gösterilmelidir.

Tanı

Hastalığın patognomonik klinik bulgusu yoktur. Klinik olarak tekrarlayan ve/veya alışılmadık derecede şiddetli enfeksiyonlar, özellikle apseler veya KGH ile ilişkili patojenlerin neden olduğu enfeksiyon durumlarında hastalar, KGH açısından değerlendirilmelidir. Kronik granülomatöz hastalığın tanısı, nötrofil fonksiyon testleri ve mutasyon analizi ile konur. Tanı için en çok kullanılan laboratuvar testleri nitroblue tetrazolyum (NBT) ve dihidrorodamin 123 (DHR) testleridir. Günümüzde, KGH'nin X'e bağlı ve otozomal formlarını ayırt etme ve gp91phox taşıyıcılarını saptama başarısı nedeniyle DHR123 testi yaygın olarak tercih edilmektedir. Kronik granülomatöz granülomatöz hastalıkta önemli enfeksiyöz tutulum görülmesine rağmen minimal klinik belirti ve semptomlar olabilir. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) veya C-reaktif protein (CRP) artışı enfeksiyonun hassas göstergeleridir. Ancak lökosit sayıları enfeksiyon sırasında yükselmeyebilir. Hipergamaglobulinemi KGH'li hastalarda sık görülür.

Kesin moleküler kusuru belirlemek için ise genetik analiz kullanılır. X'e bağlı mutasyonlar genellikle ya missense veya nonsense mutasyonlardır ve nonsence mutasyonlar genellikle daha şiddetli tabloya yol açar.

Tedavi

Kronik granülomatöz hastalık yönetiminin temel noktaları; enfeksiyonların erken teşhisi, antimikrobiyal ve immünomodülatör profilaksi ve enfeksiyöz komplikasyonların yönetimidir. Profilaktik trimetoprim- sulfametaksazol genellikle 5 mg/kg/gün günde iki kez bölünerek önerilir. Sülfonamidlere duyarlılığı olan hastalar için alternatif olarak sadece trimetoprim, dikloksasilin ve florokinolonlar verilebilir. İmmünomodulatör olarak kullanılan IFNγ subkütan 50 mcg/m^2 dozunda haftada üç kez kullanılır. Uzun süre enfeksiyon geçirmemiş olmaları KGH tanılı hastaların herhangi bir zamanda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar geçirmeyeceğini garanti etmez. Özellikle mantar enfeksiyonları başlangıçta asemptomatik veya minimal semptomatik olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı veya CRP'deki önemli artış görüldüğünde hastalar enfeksiyonlar açısından araştırılmalıdır. Bu amaçla düz

grafiler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme son derece önemlidir. Enfeksiyon ajanlarına spesifik tedavilerin uygulanabilmesi için ampirik tedaviye başlamadan hemen önce kültür için örnek alınmalıdır. Granülosit transfüzyonları KGH'da, özellikle dirençli mantar enfeksiyonlarının varlığında kullanılmış olmakla birlikte alloimmünizasyona neden olarak kemik iliği transplantasyonu başarısını azaltabileceği için sadece seçilmiş ve tedaviye dirençli olgularda gündeme gelmelidir. Kronik granülomatöz hastalıkta kesin tedavi hematopoietik kök hücre naklidir (HSCT). Az sekeli olan genç hastalarda sonuçlar genellikle daha iyidir. Hematopoietik kök hücre naklinin profilaksiye rağmen tekrarlayan ciddi enfeksiyonları ve/veya şiddetli, tedavisi zor, inflamatuar hastalığı olan hastalarda da başarılı olduğu bildirilmektedir. Steroidler granülomların tedavisinde oldukça etkilidir; hem gastrointestinal hem de genitoüriner kanalların obstrüktif lezyonlarının gerilemesini sağlar. Genel olarak steroidler 1 mg/kg'dan başlanarak kısa süre sonra alternatif günlerde düşük doza inilerek kullanılır. Bazı hastalarda uzun süreli düşük doz idame gerekli olabilir. İnflamatuar bağırsak hastalığı eşlik eden vakalarnda infliksimabın başarılı kullanımına ilişkin veriler olmakla birlikte ciddi enfeksiyonlar açısından risk oluşturabileceği akılda tutulmalıdır.

MOTİLİTE KUSURLARI

Lökositler, enfeksiyon kaynağından salınan çeşitli kemokinlerin uyarısı ile inflamasyon alanına göç eder. İnflamasyon sırasında lökositler ve endotelyal hücreler üzerinde bulunan selektinler ve bunların ligandları arasındaki etkileşimler nedeniyle hücreler yavaşlar. Lökositlerdeki integrinlerin endotel üzerindeki ligandlara yapışması, lökositlerin durmasına neden olur, ardından hücreler diapedez yolu ile etkilenen dokuya göç eder. Motilite kusurları, lökosit adezyon defekti sendromlarını ve rekombinasyon aktive edici gen (RAG) 2 eksikliğini ve beta-aktin eksikliği dâhil olmak üzere diğer nadir hastalıkları içerir. Lökosit motilite kusurlarının diğer formları arasında WDR- 1 eksikliği, nötrofil-spesifik granül eksikliği, Shwachman-Diamond ssendromu, Wiskott-Aldrich sendromu ve lokalize jüvenil periodontit bulunur.

LÖKOSİT ADEZYON DEFEKTLERİ

Lökosit adezyon defektleri (LAD-I, -II ve -III), lökositlerin (özellikle nötrofillerin) kan damarı duvarına yapışmasındaki kusurların neden olduğu primer immün yetmezliklerdir. Hastalar tipik olarak ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve göbek kordonunun geç düşmesinden muzdariptir .

LAD Tip I

LAD-I'de, 21q22.3'te β2 integrinlerinin β alt birimini kodlayan gen olan ITGB2'de mutasyonlar sonucu CD18'in (integrin β2) azalmış ekspresyonu veya bozuk işleyişinin neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Ortak β2 alt biriminin azalmış ifadesi, lökosit yüzeyindeki dört α alt biriminin tümünün ifadesinde benzer bir azalmaya yol açar (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18 ve CD11d/CD18). Hastalık enfeksiyona yanıt olarak nötrofillerin dolaşımın dışına çıkamamasından kaynaklanır. Hastalar sıklıkla göbek kordonunun geç düşmesi, tekrarlayan sinopulmoner, cilt enfeksiyonları ve zayıf yara iyileşmesi gibi yakınmalarla başvurur. Dolaşımdaki nötrofiller enfeksiyonlar sırasında 100.000/mm^3 gibi yüksek seviyelere ulaşabilir.

Klinik Bulgular

LAD-I'de öncelikle cilt ve mukozal yüzeylerde lokalize olan, tekrarlayan, yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir. Şiddetli LAD-I'li hastalar daha erken, daha sık ve daha ciddi enfeksiyonlarla kendini gösterir. Hastalık bebeklik döneminde ölüme yol açabilir; ancak orta ila hafif fenotipli hastalar daha hafif enfeksiyonlar ile seyreder ve yetişkinliğe kadar hayatta kalır. Bazı hastalarda klinik tablo şiddetli septisemi ile birlikte doğumdan itibaren belirgindir. Göbek kordonunun geç ayrılması ile birlikte omfalit hastalığın yaygın belirtilerindendir. İnfantil dönemde şiddetli diş eti iltihabı ve kronik peridontit başlıca özelliklerdir. Hastaların deri ve mukzolarında erken yaşta yüksek ölüm riski ile ilişkili non-pürülan, nekrotizan enfeksiyonlar gelişebilir. Enfeksiyon bölgelerinde püy oluşmaması hastalık ayırımında önemli bir noktadır ve bu enfeksiyonlar kronikleşebilir veya ikincil bakteriyemilere neden olabilir. Bazı vakalarda mantar enfeksiyonları ortaya çıkabilir.

Tanı

LAD-I hastalarında akut enfeksiyon sırasında nötrofil sayıları 100.000/μL'nin üzerine çıkabilmektedir. Akım sitometride CD18 düzeyinin ciddi düşüklüğü söz konusudur. CD18'in %2 nin altında olması şiddetli, %2-%30 arasında olması orta şiddette hastalıkla ilişkilidir. Düşük fonksiyonlu proteinlerin varlığı yanlış negatif sonuca yol açabileceği için CD18'in tek başına ölçümü yerine CD18'in CD11a düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. LAD-I'deki klinik tablonun ağırlığı normal CR3 hücre yüzeyi ekspresyonu gösteren lökositlerin düzeyi ve/veya CD18 molekül eksikliğinin derecesi ile ilişkilidir. LAD-I'nin kesin tanısı, ITGB2'deki mutasyonların gösterilmesine dayanır.

LAD-II

LAD-II, 11p11.2'de SLC35C1 (Çözünür taşıyıcı ailesi 35 üye C1) veya FUCT1 (GDP-fukoz taşıyıcı 1) tarafından kodlanan bir Golgi GDP-fukoz taşıma proteinindeki (GFTP) eksiklik sonucu ortaya çıkar. Lökosit yapışma molekülü sialil-Lewis-X (sLeX veya CD15'ler) gibi selektin ligandlarının uygun şekilde glikozile edilememesinden kaynaklanır. Golgi sisteminin bir GDP-fukoz taşıyıcısını kodlayan gen olan SLC35C1'deki mutasyonları sonucu selektin ligandlarının fukosilasyonu bozulur. Böylece lökositler üzerindeki L-selektinler ve endotel hücreleri üzerindeki E- veya

P-selektinler arasındaki temasın aracılık ettiği, iltihaplanma alanlarında endotelyal damar duvarı üzerinde lökositlerin ilk "yuvarlanması" gerçekleşemez. Yuvarlanma olmadan, lökositler yavaşlaması ve stabil bir şekilde yapışması mümkün olmaz ve bu durum, enfeksiyon bölgesinde lökosit ekstravazasyonunun ve alımının azalmasına yol açar. Fukozilasyon, çeşitli hücre tiplerinde de anormalliklere yol açtığı için LAD-II tanılı hastalarda kısa boy, anormal yüzler ve ciddi bilişsel bozukluk ve Bombay (Hh) kan grubu gibi bulgular görülebilir. Tip 1 hastalıkta gözlenenden daha az şiddetli olmakla birlikte tekrarlayan bakteriyel sinopulmoner ve cilt enfeksiyonları yaygın olarak görülür. Bazı hastalar, yüksek doz fukoz takviyesi ile tedaviye yanıt verebilir.

Klinik Bulgular

Enfeksiyöz komplikasyonlar LAD-I'den daha hafiftir. LAD-II hastalarında yuvarlanma kusurlu olsa da, β2 integrin yoluyla yapışma ve göç sayesinde inflamasyon alanına bir miktar hücre sevkiyatı sağlanabilmektedir.Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar yaygın olsa da bunlar çok şiddetli değildir ve yara iyileşme kusurları veya nekrotik lezyonlar görülmez. Enfeksiyonların çoğu erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır, ilerleyen yaşlarda periodontitis saptanabilir. Enfeksiyöz komplikasyonlar dışında LAD-II hastaları, intrauterin büyüme geriliği, boy kısalığı, zekâ geriliği, mikrosefali ve dismorfik yüz gibi diğer anormal bulgularla kendini gösterir. Hastaların önemli bir kısmında konvülsiyonlar, serebral atrofi ve otistik özellikler bildirilmiştir.

Tanı

Nötrofil sayıları enfeksiyon yokluğunda 5000 ila >50.000/μL arasında değişirken enfeksiyöz epizodlar sırasında 150.000/μL'ye kadar çıkabilir. İntravital mikroskopi ile LAD-II nötrofillerinin zayıf bir şekilde yuvarlandığı gösterilebilmektedir. LAD-II'nin kesin tanısı ise sorumlu mutasyonların gösterilmesi ile konur. Nötrofil sayıları çocuklukta yüksek iken artan yaşla birlikte azalır; bu durum; yaşla birlikte adaptif bağışıklığın gelişmesi, enfeksiyonlara karşı daha iyi yanıt ve nötrofili için uyaranların azalması ile açıklanmaktadır.

LAD Tip III

LAD tip III 11q13.1'de beta-integrinlerin aktivasyonunun bozulmasına yol açan, kindlin-3'ü kodlayan Fermitin ailesi (drosophila) homolog 3 (FERMT3) geninin patojenik varyantları nedeniyle oluşur . Hastalık şiddetli enfeksiyonlar ve trombasteni benzeri kanama bozukluğu ile karakterizedir.

Klinik Bulgular

LAD-III tanılı hastalarda tekrarlayan şiddetli non-pürülan enfeksiyonlar ve Glanzmann trombastenisi benzeri şiddetli bir kanama eğilimi görülür. Şiddetli enfeksiyonlar ve kanamaya yatkınlığa ek olarak osteopetroz benzeri bir kemik defekti ile de başvurabilirler.

Tanı

LAD-III tanısı FERMT3'teki mutasyonların gösterilmesi ile doğrulanmalıdır. Nötrofiller üzerinde integrinlerin ifadesi ve trombositler (yani αIIbβ3, α2β1) normal veya hafifçe artmıştır. Kalıcı lökositoz nedeniyle jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ile karışabilmektedir . GM-CSF'ye artmış duyarlılığın olmaması LAD-III'ü JMML'den ayırmaya yardımcıdır. Opsonize edilmemiş zimosan ile NADPH oksidaz tarama testi LAD-I ve LAD-III nötrofilleri arasında ayrım yapmak için kullanılmaktadır. Glanzmann trombastenisinde trombositler LAD-III hastalarından farklı olarak kolajen stimülasyonu ile küçük kümeler oluşturma yeteneğine sahiptir.

Tedavi

Akut veya tekrarlayan enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için antibiyotikler, yaygın olarak kullanılır. Granülosit transfüzyonları akut enfeksiyöz ataklarını kontrol etmedeki rolü yan etkileri nedeniyle tartışmalıdır. Orta dereceli LAD-I'de akut enfeksiyöz epizodlar esnasında profilaktik antibiyotiklerin varlığı ile enfeksiyon sıklıkla kontrol edilebilir, ancak antibiyotiklerin sık kullanımı bakteriyel direnç gelişimine neden olabilir. LAD-III hastalarının profilaktik antibiyotiklere ve ayrıca tekrarlanan kan transfüzyonlarına ihtiyacı vardır. LAD-I ve LAD-III için tek kür sağlayıcı tedavi HSCT'dir. LAD-II durumunda, oral fukoz takviyesi bağışıklık kusurunu hafifletebilir, ancak bu tedavinin mental durum üzerine hemen hiç olumlu etkisi yoktur.

DİĞER MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Periodontitis Sendromları: Lokalize jüvenil periodontit, akut nekrotizan ülseratif diş eti iltihabı, hızlı ilerleyen periodontit ve Papillon-Lefèvre sendromu da dâhil olmak üzere beta 2-integrin eksikliğine bağlı kemotaktik kusurlu ciddi periodontitis sendromları tanımlanmıştır. Oral antibiyotikler ve diş hijyeni bazı hastalara yardımcı olabilir, ancak çoğu hasta erken yaşta tüm dişlerini kaybeder.

Nötrofil-Spesifik Granül Eksikliği (Nötrofil-SGD): Özellikle deri, akciğerler, kulaklar ve lenf düğümlerinde piyojenik enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıkla karakterize, nadir görülen bir konjenital bozukluktur. Hastalıkla ilişkili C/EBP-epsilon ve (SMARCD2) genlerinde kusur bulunmuştur. Tanı, spesifik granüllerin azlığı veya yokluğunun yanında periferik kan yaymasındaiki loblu çekirdeklerin (psödo Pelger-Huet anomalisi) gösterilmesiyle konur.

Shwachman-Diamond Sendromu: Şiddetli konjenital nötropeni ile seyreden nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Çoğu hastada Shwachman-Bodian-Diamond sendromu (SBDS) geninde patojenik bir varyant bulunur. Hastalarda hem azalmış nötrofil kemotaksisi hem de nötropeni nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık, pankreas yetmezliği, malabsorbsiyon, diskondroplazi ve egzama vardır.

Kistik Fibroziz: Kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) genindeki patojenik bir varyant, monositlerde adezyon eksikliğine yol açabilir. CFTR ilişkili lökosit adezyon defekti, LAD tip IV olarak sınıflandırılır. İntegrinler normal olarak ifade edilseler de aktive edilmezler.

Ras ile ilişkili C3 botulinum toksin substrat 2 (Rac2) eksikliği lökosit yapışma kusuru görülen oldukça nadir bir diğer primer immün yetmezliktir.

Konjenital Nötropeniler

Nötropeni (dolaşımdaki nötrofiller <1500 hücre/microL) çeşitli konjenital bozukluklara bağlı oluşabilir. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısına bağlı olarak; şiddetli nötropeni (mikrolitre başına <500 nötrofil), orta derecede nötropeni (mikrolitre başına 500 ila 1000 nötrofil) ve hafif nötropeni (mikrolitrede >1000 ancak <1500 nötrofil) olarak 3 gruba ayrılır. Konjenital nötropeniler arasında infantil agranülositoz (Kostmann sendromu ve şiddetli kronik nötropeninin çeşitli diğer formları), siklik nötropeni ve glikojen depo hastalığı tip Ib bulunur. Nötropeni ayrıca X'e bağlı hiperimmünoglobulin M sendromu da dâhil olmak üzere, lenfoid hücreleri de etkileyen çeşitli birincil immün yetmezliklerde, X'e bağlı agamaglobulinemi; retiküler disgenezi ve WHIM sendromu gibi diğer primer immün yetmezliklerin bir komponenti olarak da ortaya çıkabilir.

Ağır Konjenital Nötropeni

Ağır konjenital nötropeni (AKN) nadir görülen bir primer immün yetmezliktir. Hastalık ilk kez Rolf Kostmann tarafından 1956'da İsveç'li bir ailede, miyeloid hücrelerin olgunlaşmasının promiyelosit-miyelosit aşamasında durmasıyla karakterize, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve şiddetli nötropeninin görüldüğü bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Ağır konjenital nötropeni erken yaşta başlayan ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve kalıcı şiddetli nötropeni ile karakterizedir.

Etyoloji

Konjenital nötropeni; otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı ve sporadik formlar dâhil olmak üzere çeşitli kalıtım biçimleriyle ortaya çıkabilmektedir. Ağır konjenital nötropeniden sorumlu birçok mutasyon tanımlansa da hala genetik patolojileri belli olmayan hastalar vardır.

Otozomal dominant ve sporadik formlarının yarısından fazlasında altta yatan genetik kusur promiyelositlerin sentezlenmesinde rolü olan nötrofil elastazı kodlayan gendeki (ELANE) heterozigot mutasyonlardır. ELANE'i hedefleyen proto-onkogen büyüme faktöründen bağımsız 1 (GFI1) genindeki heterozigot mutasyonlar da otozomal dominant AKN formuna neden olur.

Apoptozu kontrol etmede önemli rolü olan HCLS1 ile ilişkili protein X1'i (HAX1) kodlayan gendeki bialelik mutasyonlar, Kostmann sendromu olarak da bilinen otozomal resesif AKN'ye neden olur. Mutant HAX1 ve ayrıca ELANE, hastaların miyeloid progenitör hücrelerinde apoptozu hızlandırabilir.

G6PC3 eksikliği sendromik özelliklerle karakterize bir konjenital nötropeni olup G6PC3'genindeki homozigot mutasyonlar sonucunda gelişir. VPS45'teki OR kalıtımlı bir mutasyon nötropeni, nötrofil disfonksiyonu ve G-CSF'ye yanıt eksikliği ile karakterize konjenital nötropeniye neden olur.

X'e bağlı konjenital nötropeni aynı zamanda Wiskott-Aldrich sendromundan da sorumlu olan WASP genindeki bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. Otozomol resesif bir diğer konjenital nötropeni nedeni bir adaptör molekül (LAMTOR2) olan P14'teki mutasyonlardır.

Nötrofillerde neredeyse tamamen granül yokluğu ile anormal ve genişlemiş endoplazmik retikulumların varlığı ile karakterize JAGN1 eksikliği, JAGN1 genindeki homozigot mutasyon sonucu oluşan başka bir otozomal resesif nötropenidir.

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) reseptörünü kodlayan CSF3R genindeki kalıtsal işlev kaybı mutasyonları da bir nötropeni sebebi olarak düşünmek gerekir.

Klinik Bulgular

Başlıca erken başlangıçlı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere en yaygın başvuru nedenleri; yüzeyel apseler, oral ülserler, kutanöz enfeksiyonlar, omfalit, pnömoni, orta kulak iltihabı ve diyaredir. Sık görülen aftöz stomatit ve dişeti hiperplazisi çocuklukta kalıcı diş kaybına yol açabilir. HAX1 mutasyonlu bazı AKN hastalarında gelişme geriliği, epilepsi dâhil nörolojik bozukluklar ve gonadal yetersizlik bildirilmiştir.Tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak artmış serum immünoglobulinleri görülebilir. Splenomegali hastaların önemli bir kısmında tedavi öncesi veya kronik dönemde gelişebilmektedir.

G6PC3 eksikliği; atriyal septal defekt, kor triatriatum, mitral yetmezlik gibi kardiyak anormallikler, yüzeysel venöz patern ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık ile karakterize sendromik özellikler gösteren bir nötropenidir.

VPS45 eksikliği, nötropeni ile birlikte kemik iliği fibrozu, nefromegali, gövdede belirgin venöz patern, renal ekstramedüller hematopoez ve nörolojik problemlerin görülebildiği bir diğer sendromik hastalıktır. p14 eksikliği olan hastalarda nötropeniye ek olarak okülokutanöz hipopigmentasyon ve boy kısalığı tipiktir.

Ağır konjenital nötropeni bir prelösemik sendrom olarak kabul edildiği için bazı genetik defektlere bağlı olarak AKNmiyelodisplastik sendrom ve zaman içinde akut miyeloid lösemi gelişebileceğinden dikkatli takip edilmelidir.

Tanı

Erken tanı ve tedavi mortalitenin azaltılması için önemlidir. Erken başlangıçlı şiddetli ve tekrarlayan enfeksiyonlar, yüzeyel apseler ve oral ülserlerle birlikte şiddetli nötropeninin varlığı AKN şüphesini artırmalıdır. Ağır konjenital nötropeni tanısı öncelikle hastalığın klinik özelliklerine

ve periferik kan çalışmalarına dayanır. Ağır konjenital nötropenide mutlak nötrofil sayısı kalıcı olarak 500/mm3'ün altındadır. Kronikliği ve ciddiyeti anlamak için seri tam kan sayımı yapılmalı ve nötropeniye neden olabilecek diğer nedenler irdelenmelidir. Konjenital nötropenide kemik iliği incelemelerinde erken evrede promyelosit-miyelosit nötrofil öncülerinde matürasyon duraksaması söz konusudur. Klinik öykünün gözden geçirilmesi, ilaca maruz kalma ve otoimmün hastalıklar gibi altta yatan hastalıkları dışlamak da önemlidir. İnfantil dönemdeki immün nötropeni, anti-nötrofil antikorların varlığına bakılarak dışlanmalıdır. Yenidoğan döneminde anti-nötrofil antikor pozitifliği sıklıkla anne kaynaklıdır. Maternal aracılı immün nötropeninin, birkaç ay içinde (maternal antikorlar temizlendiğinde) düzelmesi beklenir.Genetik çalışmalar, AKN'de kesin tanıyı doğrulamaya, tedaviye yanıtı ve sonucu tahmin etmeye yardımcıdır.

Tedavi

Ağır konjenital nötropeni tanılı hastalar tedavi edilmediğinde şiddetli enfeksiyonlara maruz kalabilirler. G-CSF tedavisinin kullanılmaya başlanması HSCT'ye duyulan ihtiyacı önemli ölçüde azaltmıştır. Rekombinant G-CSF, AKN tedavisinde ilk seçenek ilaçtır ve hastaların %90'ından fazlasında etkindir. Ancak CSFR3 geninde konjenital mutasyonları olan ve G-CSF tedavisine yanıt vermeyen hastalarda HSCT tek küratif tedavi seçeneğidir. AML/MDS riski yüksek olan AKN tanılı hastalarda da (G-CSF reseptörünün sitoplazmik kuyruğunda delesyon olması) önleyici tedavi olarak HSCT akla gelmelidir. Çok merkezli geniş bir hasta serisinde yapılan çalışmada allojenik HSCT sonrası 3 yıllık genel sağkalımın yaklaşık %82 olduğu saptanmıştır.

Siklik Nötropeni

Siklik nötropeni, her 3 haftada bir ortaya çıkan ve 3-6 gün süren nötropeni ile karakterize nadir görülen bir immün yetmezliktir. Siklik nötropenili hastalar genellikle asemptomatik olmakla birlikte, nötropeni epizodları sırasında şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, oral lezyonlar ve kutanöz belirtiler gösterebilirler.

Etyoloji

Hastalığın etiyopatogenezi tam anlaşılamamış olamakla birlikte kök hücre düzeyinde granülosit üretimindeki periyodik bir defekt olduğu düşünülmektedir. ELANE genindeki mutasyonlar siklik nötropenili bazı hastalarda altta yatan genetik kusur olarak bildirilmiştir. Edinilmiş siklik nötropenilerden farklı olarak, konjenital siklik nötropenilerde neredeyse tam olarak 21 gün süren son derece düzenli sikluslar söz konusudur. G-CSF uygulaması bazı hastalarda siklus süresini değiştirebilmektedir.

Klinik Bulgular

Nötropenik dönemde aftöz stomatit, diş eti iltihabı, apseler ve bazen şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Ancak bu hastalar genellikle ara dönemlerde semptomsuzdur. Semptomatik ateş ve enfeksiyon atakları yaklaşık olarak her 3-4 haftada bir tekrarlar. Siklik nötropenili hastaların hızla akut perforasyona ilerleyebilen nekrotizan enterokolit (tiflit) gelişimi açısından risk taşıdıkları akılda tutulmalıdır.

Tanı

Siklik nötropeni, periferik nötrofil sayısının periyodik olarak en az 3 haftalık ve 3-6 gün süre ile düşük seyrettiğinin gösterilmesiyle tanı konur. Siklik nötropenide enfeksiyonların sık görüldüğü ağız boşluğu, perianal bölge ve deri özellikle gözden geçirilmelidir. Tipik siklik nötropeni paternini göstermek için 6-9 hafta boyunca haftada en az iki veya hatta üç kez tam kan sayımı yapılması önerilir. Nötropenik dönemlerde kemik iliği incelemesi, erken bir aşamada nötrofil öncüllerinin matürasyon durmasını göz önüne serer.

Tedavi

Genel olarak prognoz iyi olsa da hastaların yaklaşık %10'unda hayatı tehdit eden enfeksiyonlar görülebilir. Profilaktik antibiyotiklerin yanı sıra, bazı hastalarda kısa süreli G-CSF tedavisi uygulanabilir.

Miyeloperoksidaz Eksikliği

Miyeloperoksidaz (MPO), nötrofil ve monositlerin azurofilik granüllerinde bulunan bir enzimdir. Miyeloperoksidaz eksikliği en yaygın fagosit bozukluğudur. Bakteri, mantar, parazit ve tümör hücrelerini öldürmede önemli rol oynasa da, MPO eksikliği olan hastaların çoğu klinik olarak normaldir. Miyeloperoksidaz eksikliği konjenital olarak veya kurşun zehirlenmesinde, şiddetli enfeksiyonlar, nöronal lipofusinozis, diabetes mellitus, sitotoksik ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Yalancı pozitif dihidrorodamin 123 testine neden olabileceği için MPO eksikliği, olası KGH'si olan hastalarda dışlanmalıdır. Myeloperoksidazı kodlayan gendeki kalıtsal mutasyonların çoğu kısmi peroksidaz eksikliği ile sonuçlanmakta olup, tam bir MPO eksikliğinin oldukça nadirdir. Hastaların büyük çoğunluğu, nötrofillerin öldürme kusuruna rağmen tamamen asemptomatiktir ve nadiren ciddi enfeksiyonlar görülür.

Tanı

Kesin tanı için enzim defektinin gösterilmesi gerekir. MPO, benzidin içeren bir hidrojen-peroksit/etanol solüsyonu kullanıldığında, normal hücrelerin plazmasında sarı-kahverengi granüller görülürken, MPO eksikliği olan hücreler mavi hücre çekirdeği çevresinde berrak plazmaya sahiptir. Tanı için MPO'yu kodlayan genlerin mutasyon analizi kullanılabilir.

Tedavi

Miyeloperoksidaz eksikliği için spesifik bir tedavi yoktur. Semptomatik hastalarda flukonazol veya itrakonazol ile uzun süreli antifungal profilaksi faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Badolato R. Sec ed: Notarangelo LD, Deputy ed: TePas E. Primary disorders of phagocyte number and/or function: An overview. https://www.uptodate.com/contents/primary-disorders-of-phagocyte-number-and-or-function-an-overview. (Accessed date: 20 sep 2021).
2. Wintergerst U, Kuijpers TW, Rosenzweig SD, Holland SM, Abinun M, Malech HL, Rezaei N. Phagocytes Defects. N. Rezaei et al. (eds.), Primary Immunodeficiency Diseases, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A,Chatila T, Cunningham Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol (2020).
4. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences (correction) and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. J Clin Immunol. 2013 Jan;33(1):74-83.
5. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, Hilligoss DM, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. Pediatrics. 2004;114:462–8.
6. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, Rommens JM. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. Nat Genet. 2003;33:97–101.
7. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, Kılıç SŞ, Barlan I, Yılmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. J Allergy Clin Immunol. 2013 Nov;132(5):1156-1163.e5.
8. Gungor T, Teira P, Slatter M, Stussi G, Stepensky P, Moshous D, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stemcell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. Lancet. 2013;383:436–48.
9. Van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte adhesion deficiencies. Hematol Oncol Clin North Am 2013; 27:101.
10. Gazit Y, Mory A, Etzioni A, Frydman M, Scheuerman O, Gershoni-Baruch R, Garty BZ. Leukocyte adhesion deficiency type II: long-term followup and review of the literature. J Clin Immunol. 2010;30:308–13.
11. van de Vijver E, De Cuyper IM, Gerrits AJ, Verhoeven AJ, Seeger K, Gutierrez L, van den Berg TK, Kuijpers TW. Defects in Glanzmann thrombasthenia and LAD-III (LAD-1/v) syndrome: the role of integrin beta1 and beta3 in platelet adhesion to collagen. Blood. 2012;119:583–6.
12. Dinauer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. Methods Mol Biol 2014; 1124:501.
13. Rezaei N, Farhoudi A, Ramyar A, Pourpak Z, Aghamohammadi A, et al. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency disorders: a survey of 26 Iranian patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27:351–6.
14. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2015;126:1885–92.quiz 1970.
15. Rezaei N, Farhoudi A, Pourpak Z, Aghamohammadi A, Ramyar A, Moin M, et al. Clinical and laboratory findings in Iranian children with cyclic neutropenia. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2004;3:37–40.