

BÖLÜM 7

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER VE GÜNCEL TEDAVİLERİ

Güzin ÖZDEN¹

GİRİŞ

Primer immün yetmezlik (PIY) doğuştan meydana gelen 400 den fazla tanımlanmış genetik hatalardan oluşan bir gruptur (1, 2). 2007'de yayınlanan bir çalışmada, iyi tanımlanmış primer immün yetmezlik bozukluklarının prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1200 kişide 1 olarak tahmin edilmiştir ve bu, önceki tahminlerden 10 kat daha yüksektir (3). PIY hastalıklarının en sık nedeni humoral immün yetersizliklerdir. % 65 B hücre (antikor) yetersizliği % 15 Kombine immün yetersizlik % 5 T Hücre (hücre sel) eksiklikleri % 10 Fagosit fonksiyon bozukluğu % 5 Kompleman eksikliğidir (4). Bu bozuklukların bazıları, özellikle bazı antikor kusurları, hafif veya orta klinik şiddettedir (örneğin, spesifik antikor eksikliği, immünoglobulin G [IgG] alt sınıf eksiklikleri, selektif immünoglobulin A [IgA] eksikliği) ve erişkinliğe kadar rutin olarak saptanmaz (5, 6). Klinik olarak değişken olup; şiddetli veya olağandışı enfeksiyonları, otoimmün hasta-

lıkları, maligniteleri veya komplikasyonları içerir. PIY etyolojisinde genetik eksiklikler, kromozom anomalileri, metabolik hastalıklar, ilaçlar, vitamin eksiklikleri ve enfeksiyonlar olabilir (7).

- Bir PIY'i gösterebilecek önemli işaretler şunları içerir:
- Tekrarlayan, olağandışı veya tedavisi zor enfeksiyonlar
- Büyüme geriliği veya kilo kaybı
- Tekrarlayan pnömoni, kulak enfeksiyonları veya sinüzit
- Enfeksiyonların tedavisi için çok sayıda antibiyotik veya IV antibiyotik kullanılması
- Organların veya cildin tekrarlayan derin apseleri
- Ailede PIY öyküsü
- Lenf bezlerinin büyümesi, Splenomegali
- Otoimmün hastalık
- Ciddi atopik hastalık

Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliğinin (IUIS) sınıflandırması; (2, 8, 9)

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Alerji ve Klinik İmmünoloji, drkocamazguzin@hotmail.com



tikor üretim kusurları olan PIY hastalarının hayatlarını değiştirir. Çünkü en sık başvuru nedeni enfeksiyonlardır. Aşılama, profilaktik anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-viral ilaçlar gibi önleyici tedaviler ve gerektiğinde izolasyon uygulanması da tedaviler kadar önemli olmaktadır.

PIY'in çoğu yıkıcıdır ve progresif morbidite ve erken mortaliteyi önlemek için kesin bir tedavi gerektirir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (alloHSC) birçok PID için tedavi edicidir ve tıptaki ilerlemeler daha iyi sonuçlar sağlarken, prosedür hala greft yetmezliği veya graft-versus-host hastalığından (GvHD) kaynaklanan mortalite ve morbidite riski taşımaktadır.

Otolog hematopoietik kök hücre gen tedavisi (HSC GT), allojenik bir yaklaşımın komplikasyonları olmadan hematopoietik soylar arasındaki genetik kusurları düzeltme potansiyeline sahiptir. PID için HSC GT son yirmi yıldır geliştirilmektedir ve adenozin deaminaz eksikliği olan şiddetli kombine immün yetmezlik (ADA-SCID) hastaları için onay alan ilk HSC-GT tedavi protokolüdür.

Yeni gen düzenleme teknolojileri, viral gen eklenmesiyle ilgili bazı problemlerin üstesinden gelme potansiyeline sahiptir. PIY için HSC GT büyük umut vaat etmesine rağmen, her hastalık için benzersiz olması ve hastalığa özgü bir yaklaşım gerektirmesinin yanında özellikle gama-retroviral gen ekleme yaklaşımlarından insersiyonel mutajenez ve gen düzenleme tekniklerinden kaynaklanan olası hedef dışı toksisite riskleri sorun oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Correction to: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*,40(1),65. Doi: 10.1007/s10875-020-00763-0.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*,40(1),24-64. Doi: 10.1007/s10875-019-00737-x.
3. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United

- States. *Journal of clinical immunology*,27(5),497-502. Doi: 10.1007/s10875-007-9103-1.
4. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, et al. ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *Journal of clinical immunology*,34(4),398-424. Doi: 10.1007/s10875-014-0003-x.
5. García JM, Gamboa P, de la Calle A, et al. Diagnosis and management of immunodeficiencies in adults by allergologists. *J Investig Allergol Clin Immunol*,20(3),185-94.
6. Nelson KS, Lewis DB. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Current opinion in infectious diseases*,23(4),359-64. Doi: 10.1097/QCO.0b013e32833bc1b0.
7. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Frontiers in immunology*,5,162. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.
8. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of clinical immunology*,38(1),96-128. Doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
9. Yu JE, Orange JS, Demirdag YY. New primary immunodeficiency diseases: context and future. *Current opinion in pediatrics*,30(6),806-20. Doi: 10.1097/mop.0000000000000699.
10. Leiding JW, Forbes LR. Mechanism-Based Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodeficiency and Primary Immunodysregulatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*,7(3),761-73. Doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.017.
11. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*,139(3s),S1-s46. Doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
12. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *Journal of clinical immunology*,31(3),323-31. Doi: 10.1007/s10875-011-9512-z.
13. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clinical and experimental immunology*,169(2),172-81. Doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04594.x.
14. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*,137(1),21-30. Doi: 10.1016/j.clim.2010.06.012.
15. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*,130(4),951-7.e11. Doi:



- 10.1016/j.jaci.2012.06.021.
16. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Current opinion in allergy and clinical immunology*,9(6),525-30. Doi: 10.1097/ACI.0b013e328332be33.
 17. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*,144(2),584-93.e7. Doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.051.
 18. Zhang SY, Herman M, Ciancanelli MJ, et al. TLR3 immunity to infection in mice and humans. *Current opinion in immunology*,25(1),19-33. Doi: 10.1016/j.coi.2012.11.001.
 19. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol*,132(3),515-25. Doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020.
 20. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*,141(2),474-81. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.980.
 21. Maarschalk-Ellebroek LJ, de Jong PA, van Montfrans JM, et al. CT screening for pulmonary pathology in common variable immunodeficiency disorders and the correlation with clinical and immunological parameters. *Journal of clinical immunology*,34(6),642-54. Doi: 10.1007/s10875-014-0068-6.
 22. Kobrynski LJ, Mayer L. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*,139(3),238-48. Doi: 10.1016/j.clim.2011.01.008.
 23. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, et al. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives. *Frontiers in immunology*,7,365. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00365.
 24. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunological reviews*,291(1),174-89. Doi: 10.1111/imr.12791.
 25. Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, et al. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency. *Scandinavian journal of immunology*,85(1),13-29. Doi: 10.1111/sji.12506.
 26. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*,126(3),602-10.e1-11. Doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.015.
 27. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*,143(3),852-63. Doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.024.
 28. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clinical immunology (Orlando, Fla)*,117(2),133-43. Doi: 10.1016/j.clim.2005.07.006.
 29. Fox TA, Chakraverty R, Burns S, et al. Successful outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. *Blood*,131(8),917-31. Doi: 10.1182/blood-2017-09-807487.
 30. Shaw KL, Garabedian E, Mishra S, et al. Clinical efficacy of gene-modified stem cells in adenosine deaminase-deficient immunodeficiency. *The Journal of clinical investigation*,127(5),1689-99. Doi: 10.1172/jci90367.
 31. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science (New York, NY)*,341(6148),1233151. Doi: 10.1126/science.1233151.
 32. Fox TA, Booth C. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *British journal of haematology*,193(6),1044-59. Doi: 10.1111/bjh.17269.