



**T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETERSİZLİKTE GÖRÜLEN
GENETİK MUTASYONLAR VE BU MUTASYONLARIN
HASTALIĞIN KLİNİĞİ VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Hülya YILMAZ

Tez DanıŐmanı

Prof. Dr. Muhlis Cem Ar

İSTANBUL - 2018

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın ve uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana önderlik etmiş olan tez danışmanım, abim Prof. Dr. Muhlis Cem Ar'a,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan hocalarım Prof. Dr. Müge Sayitoğlu, Doç.Dr.Özden Hatırnaz Ng ve Peter Ng'ye, sevgili arkadaşım Dr.Sinem Fırtına'ya, Khusan Khodzhaev'e ve emeği geçen tüm DETAE ekibine,

Uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli ve tüm değerli hocalarıma,

Tezimde bana yardımcı olan değerli hocam Prof.Dr.Zafer Başlar ve Hemostaz laboratuvarı ekibine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma, Hematoloji polikliniğinde çalışmamı hem emekleri hem de dostlukları ile kolaylaştıran tüm çalışma ekibine,

Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 21237

Dr.Hülya Yılmaz

İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	ii
II. TABLO LİSTESİ	v
III.ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
IV. KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İmmün Sistem ve Bileşenleri	3
2.1.1. Lenfosit gelişimi (T ve B)	3
2.1.2. Hümorale İmmün Yanıt	5
2.1.3. Hücresele İmmün Yanıt.....	6
2.2. Primer İmmün Yetersizlikler	7
2.2.1. Somatik Hipermutasyon Bozuklukları.....	12
2.2.2. Hiper IgM Sendromu	14
2.2.3. Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik	15
2.2.3.1. Hipogammaglobulinemi ve immünopatogenez.....	16
2.2.3.2. Tanım, Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler	18
2.3. Yaygın Değişken İmmün Yetersizlikte Tanı.....	24
2.4. Yaygın Değişken İmmün Yetersizlikte Tedavi	27
2.5. Yeni Nesil Dizileme	27
2.5.1. Hedefe Yönelik Yeni Nesil Dizileme	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışma Düzeni.....	29
3.2. Hasta Seçimi	29
3.2.1 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	29
3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri	29
3.3.1 DNA izolasyonu	30
3.3.2. Yeni Nesil Dizileme Panel Tasarımı.....	30
3.3.3. Amplikon Kütüphanelerinin Oluşturulması ve Cihaza Yüklenmesi	31
3.3.4. Yeni Nesil Dizileme.....	32
3.3.5. Kalite Kontrol Tayini.....	33
3.3.6. Analiz Akışı ve Aday Varyant Tespiti	34
3.3.7. Sanger (Klasik) Dizileme ile Varyantların Validasyonu.....	35
4.BULGULAR.....	36
4.1. Hastalar	36
4.2. Hastaların Laboratuvar ve İmmünofenotipik Özellikler	39
4.3. PAY Paneli Sonuçları	40
5. TARTIŞMA.....	45
6. ÖZET	55
7. ABSTRACT.....	56
8. KAYNAKLAR	57

I-TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Primer immün yetersizliklerin fenotipik sınıflandırılması

Tablo 2. Baskın olarak antikor eksikliği ile giden immün yetersizlikler (monogenik sebepler)

Tablo 3. Genetik olarak belirlenmiş hiperimmunoglobulin M sendromunun karakteristik özellikleri

Tablo 4. Hipogamaglobulineminin ayırıcı tanısı

Tablo 5. YDIY için yeni tanı kriterleri

Tablo 6. YDIY paneli genel bilgileri

Tablo 7. Amplikon kütüphanelerinin oluşturulmasında takip edilen iş akışı

Tablo 8. Hastalara ait genel klinik özellikler

Tablo 9. Olguların klinik özellikleri

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 11. Klinik özellikler ve komorbiditeler

Tablo 12. Malin hastalıklar

Tablo 13. Ölüm sebepleri

Tablo 14. Hastaların laboratuvar ve immünofenotipik özellikleri

Tablo 15. PAY paneli ile hastalarda tespit edilen patojenik varyantlar

Tablo 16. Hastaların fenotipik sınıflaması

II-ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: T Lenfositlerin timustaki gelişimi

Şekil 2: B hücre gelişimi

Şekil 3: T hücre aracılı antikor yanıtının aşamaları

Şekil 4: Hümorale immün yetersizliklerin ayırıcı tanısı

Şekil 5: SHM ve CSR'de AID'in sitidin deaminasyon mekanizmaları

Şekil 6: CSR ve SHM'nin bulunduğu bir germinal merkezin (GM) şematik gösterimi

Şekil 7: YDİY'te görülen genetik varyasyonlar ve tahmini görülme sıklıkları

Şekil 8: Otoimmünite ve yaygın değişken immün yetersizlik ve örtüşen mekanizmalar

Şekil 9: YDİY hastalarının maliniteye yatkınlık mekanizmaları

Şekil 10: Seq-Ready çip görüntüsü

Şekil 11: Seq-Ready çalışma prensibi

Şekil 12: SPRI manyetik boncukların çalışma prensibi

Şekil 13: Miseq çipi (flow cell) üzerinde küme oluşturma ve köprü PZR

Şekil 14: Örnek "sequence viewer" programı ekran görüntüsü.

Şekil 15: Aday varyantları belirlemede takip edilen iş akışı

Şekil 16 : Panelde bulunan varyantların dağılımı ve tipi

Şekil 17: NFKB 2 genindeki c.1187G>C değişim varyantının IGV görüntüsü.

Şekil 18: NFKB2'nin sanger dizileme ile validasyonunda wild tip tespit edildi

Şekil 19: AICDA genindeki c.278_288delATGTGGCCGAC delesyon varyantının IGV görüntüsü

Şekil 20: AICDA genindeki c.278_288delATGTGGCCGAC delesyon varyantının sanger dizileme ile validasyon görüntüsü

Şekil 21: UNG genindeki c.924_925insGG insersiyon varyantının IGV görüntüsü

Şekil 22: UNG genindeki c.924_925insGG insersiyon varyantının sanger dizileme ile validasyon görüntüsü

III-KISALTMALAR

PİY: Primer immün yetersizlik

PAY: Primer antikor yetersizliği

YDİY: Yaygın değişken immün yetersizlik

HİGM: Hiper IgM sendromu

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

NK: “Natural killer”-doğal öldürücü hücreler

TLR: “Toll like” reseptörler

YND: Yeni nesil dizileme

THR: T hücre reseptörü

BHR: B hücre reseptörü

IG: İmmünoglobulin

SHM: Somatik hipermutasyon

CSR: “Class switch recombination” - Sınıf dönüşümü rekombinasyonu

IgH: İmmünoglobulin ağır zincir

IgL: İmmünoglobulin hafif zincir

AID: Aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz

GM: Germinal merkez

FDH: Foliküler dentritik hücre

LOCID: Geç başlangıçlı kombine immün yetersizlik

İVİG: İntravenöz immünoglobulin

GLILD: Granülomatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

SFT: Solunum fonksiyon testi

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon ölçümü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde primer immün yetersizliklerin (PİY) kesin insidansı, ulusal bir kayıt sisteminin olmaması sebebi ile bilinmemektedir. Ancak, akraba evliliği oranının yüksek olması, PİY'i nispeten sık görülen bir durum haline getirmektedir. Özellikle otozomal resesif geçişli kalıtım şeklinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1). Primer immün yetersizliklerin çoğu immün sistemin kalıtsal kusurlarından kaynaklanmaktadır. İnsan genomunda 20.000 kodlanan gen olduğu varsayıldığında, immün sistemin doğumsal hataları bu genlerin sadece %1,7'sindeki varyasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS), Ekim 2017'de PİY'lerin sınıflandırılmasını güncellemiş ve en sık varyasyon saptanan genleri belirlemiştir (2). Ancak bu varyasyonlar, PİY'lerin sadece bir kısmını açıklayabilmektedir; olguların büyük kısmında genetik zemin halen bilinmemektedir. Tüm genom dizileme, ekzom dizileme veya hedefe yönelik dizileme yöntemleri ile hastalıkla ilişkili yeni genlerin tanımlanması çalışmaları hız kazanmıştır (3, 4). Son zamanlarda PİY tanılı hastalarda bir aileye veya kişiye özel genler tanımlanmıştır. Hedefe yönelik yeni nesil dizileme ile aynı anda birden fazla hastanın tüm PİY ile ilişkili genleri yüksek hassasiyette taranmaktadır. Varyasyonlu genlerin aynı anda dizilenmesi ile hastalığın karakterizasyonunun çok daha hızlı ortaya çıkarılması ve tanısı net olmayan hastalara daha hızlı bir şekilde tanı konması mümkün olacaktır. IUIS, 2017 de immün yetersizlikleri 9 başlık altında sınıflamış ve bunlardan sorumlu olan gen bölgelerini belirlemiştir. Yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY) tanılı hastaların çok geniş bir klinik yelpazeye sahip olması sebebi ile bu fenotipe sebep olabilecek YDİY, hiper IgM sendromu, agammaglobulinemi ve kombine immün yetersizliklerden sorumlu olan 22 gen seçilerek bir panel oluşturulmuştur. *BTK, IGHM, IGLL1, CD79ALFA, CD79BETA, BLNK, PIK3R1, TCF3, ICOS, CD19, CD81, CD20(MS4A1), CD21(CR2), TACI, LRBA, TNFRSF13C, TWEAK, NFKB2, CD40LG, CD40, AICDA, UNG* genleri varyasyonu en sık görülen genler olarak belirlemiştir. Bu genlerin taranması sonucunda patoloji saptanmayan olgularda ekzom dizilme ile yeni aday gen varyasyonlarının araştırılması önerilmektedir.

Bu çalışma, akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde erişkin yaygın değişken immün yetersizlik olgularının sıklığı ve genetik profilinin saptanması açısından önemli bir veri sağlayacaktır. Ayrıca yeni aday genlerin bulunması YDİY'lerin patogenezinin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Bu çalışmanın amacı, YDİY tanılı hastalarda tespit edilen genetik varyasyonlar ile hastalığın kliniği ve prognozu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem ve Bileşenleri

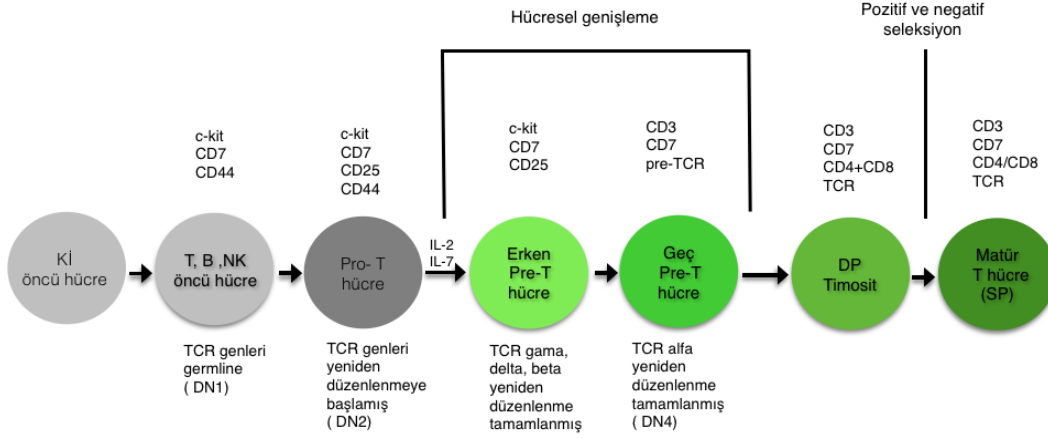
İmmünoloji vücudun yabancı mikroorganizmalara karşı savunmasını inceleyen bilim dalıdır. Bir bilim olarak başlangıcı genellikle Edward Jenner ve onun 18. Yüzyılın sonlarındaki çalışmalarına atfedilir. Bağışıklık (immünite) kavramı Antik Yunan döneminden beri bilinmektedir: bir hastalık geçirip iyileşmek ileride o hastalığa karşı bir koruma sağlar. Variolizasyon denilen ve çiçek hastalığında ciltte oluşan püstüllerden izole edilen materyalin inhalasyonu veya yüzeysel cilt yaralarına transferini tanımlayan yöntem, 1400'lerden beri Orta Doğu ve Çin'de çiçek hastalığından korunma yöntemi olarak uygulanmaktaydı. Jenner'ın aşılama stratejisi 19. yüzyılın sonlarında birçok önemli mikrobiyoloğun keşifleriyle genişletilmiştir. Robert Koch enfeksiyon hastalıklarına spesifik mikroorganizmaların yol açtığını kanıtlamıştır. Bu basit gibi görünen kazanımlar immünolojinin temelini oluşturmuştur (5).

İmmün yanıtın oluşmasında önemli rol oynayan lenfoid organlar primer ve sekonder lenfoid organlar olarak ikiye ayrılmaktadır. B ve T lenfositin ilk olgunlaşmasını sağlayan primer lenfoid organlar sırasıyla kemik iliği ve timustur. Lenf nodları, dalak, tonsiller ile gastrointestinal ve solunum yollarında bulunan lenfoid agregatlar sekonder lenfoid dokular arasında bulunur. Bu lenfoid organlarda B ve T lenfositlerinin yoğunlukla bulunduğu alanlar farklıdır, B ve T hücrelerinin olgunlaşma aşamasında rol alan dendritik hücreler, monositler / makrofajlar, endotelial hücreler ve foliküler dendritik hücreler ile etkileşimi sonucunda, hücrel ve humoral immün yanıtlar şekillenir. Antijene spesifik B ve T hücreleri oluşturularak efektör bölgelere yönlendirilir.

2.1.1. Lenfosit Gelişimi (T ve B)

Bağışıklık sistemi organizmayı, yabancı antijenik yapıların saldırısından korur. Doğal ve edinsel bağışıklık olarak ikiye ayrılrsa da bu süreçler içiçe geçmiştir. Doğal bağışıklık bileşenleri, patojenler üzerindeki genel-geçer yapıları tanıırken, edinsel immün sistem spesifik antijenik yapıları tanır ve onlara yanıt verir. Nötrofil, makrofaj, eozinofil, bazofil, doğal öldürücü hücreler (NK) doğal immün yanıttan sorumlu iken,

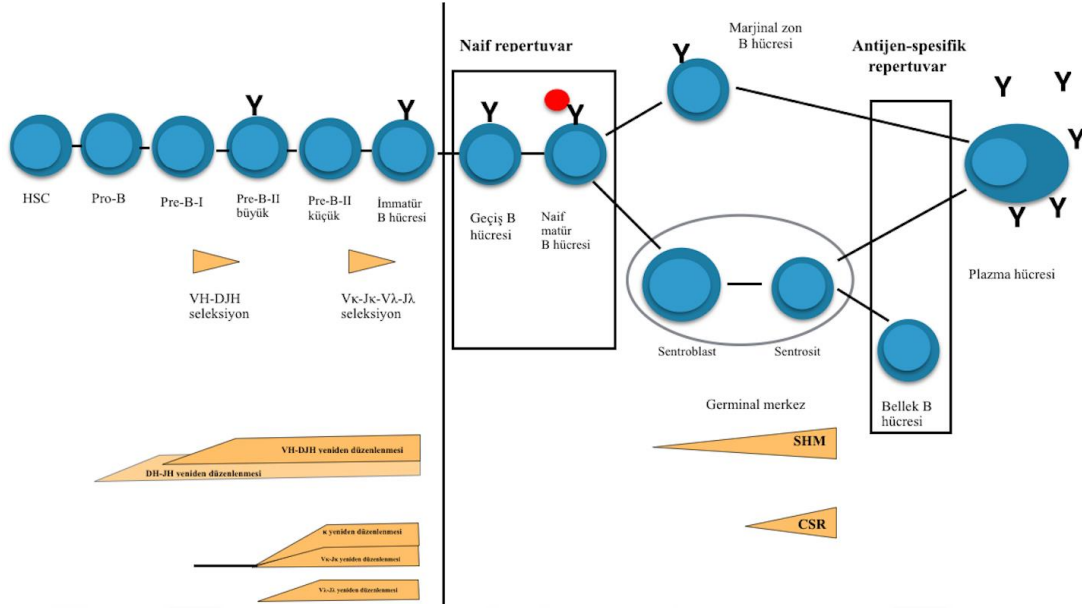
T ve B lenfositleri edinsel immün yanıtın ana taşlarını oluşturur. Lenfositler kemik iliğindeki multipotent kök hücreden köken alır. T lenfositler gelişimlerini timusta, B hücreler ise sekonder lenfoid organlarda tamamlar. T hücre gelişim aşamaları Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. T lenfositlerin timustaki gelişimi. T hücreler ontogenileri esnasında sırasıyla DN (1, 2, 3 ve 4), DP ve SP aşamalarından geçerler. Şeklin alt kısmı, her bir aşamaya karşılık gelen TCR2 yeniden düzenlemelerini göstermektedir. Şeklin üst kısmı, farklılaşmanın ilgili aşamalarında ifade edilen bazı reseptörleri göstermektedir. Kİ: kemik iliği; c-kit: bir proto-onkogen, aynı zamanda mast kök hücre büyüme faktörü reseptörü olarak da adlandırılır; CD: farklılaşma kümesi; NK: doğal öldürücü; TCR: T hücresi reseptörü; DN: çift negatif; IL: interlökin; DP: çift pozitif; SP: tek pozitif; TCR2: T hücresi reseptörü tip 2 veya T hücresi reseptörü alfa-beta (6)

T ve B hücreleri başlangıçta yüzey reseptörünü kodlayan fonksiyonel bir ilk ekzon içermez. Bunun yerine reseptör gen bölgelerinde çoklu değişken (V), çeşitlilik (D) ve birleşme (J) genleri bulunur (7). Gelişim sırasında bu genlerin yeniden düzenlenmesi ile antijene özgü reseptör taşıyan B ve T hücreleri üretilir.

Kemik iliğinden köken alan B hücreleri, gelişimini sekonder lenfoid organlarda tamamlar. B hücresi periferde kabaca iki gruptan oluşmaktadır. Bunlar kemik iliğini henüz terketmiş naif B lenfositleri ile sekonder lenfoid organlarda antijen ile karşılaşarak farklılaşan antijen spesifik B lenfositleridir. Antijen spesifik B lenfositlerinin bir kısmını bellek B hücreleri diğer kısmını ise antikor üretiminden sorumlu olan plazma hücreleri oluşturmaktadır (8). B hücre gelişim aşamaları Şekil 2 de yer almaktadır.



Şekil 2. B hücre gelişimi. Çevresel kandaki B lenfositlerinin antijen tanıma dağarcığı, naif B hücre dağarcığı ve antijene özgü B hücre dağarcığı olmak üzere ikiye ayrılabilir (Kaynak 8’den modifiye edilmiştir).

2.1.2. Hümorale İmmün Yanıt

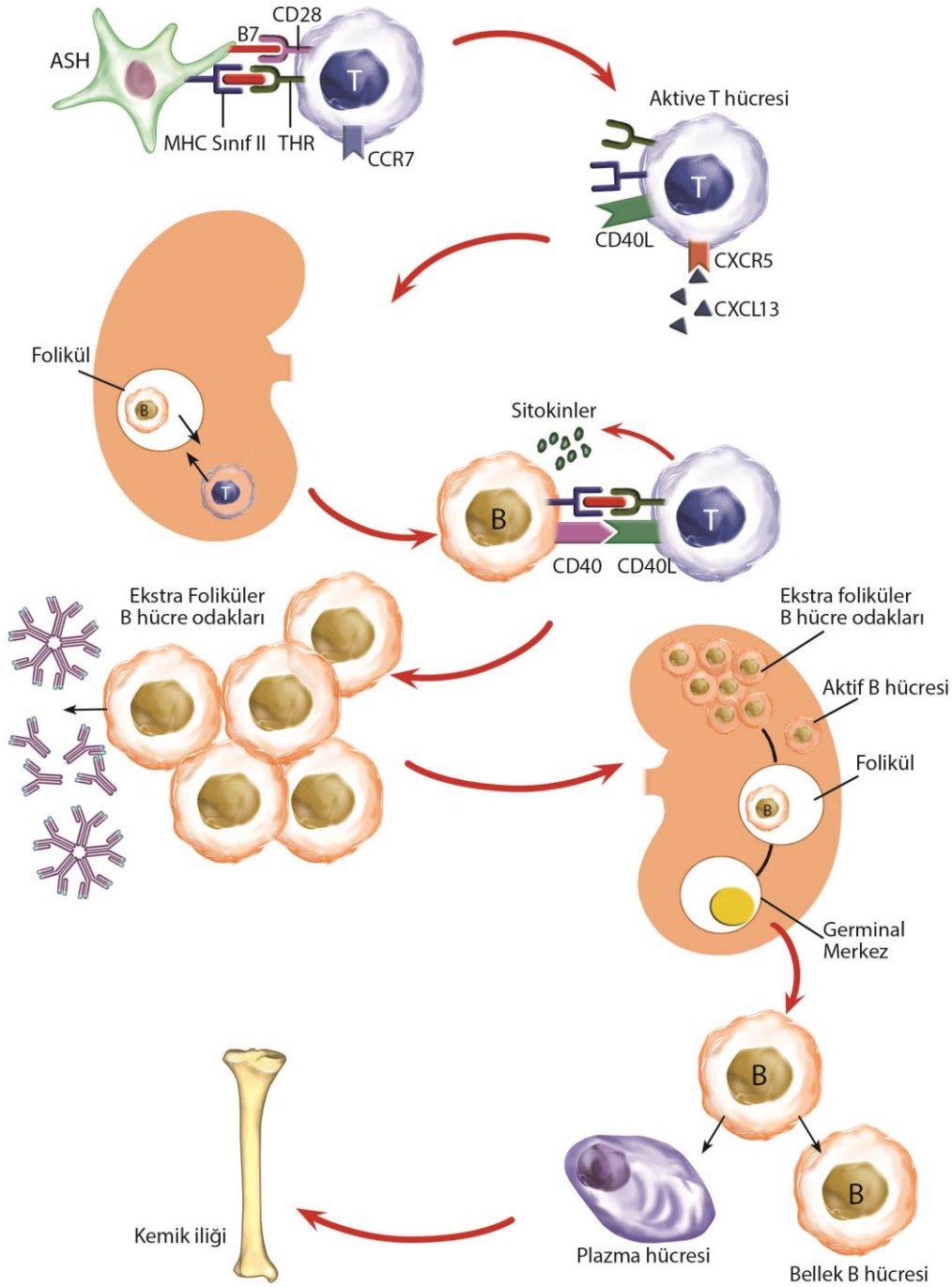
Hümorale immün yanıt kanda ve diğer vücut sıvılarında bulunan antikorlar aracılığı ile gerçekleştirilir. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer yanıt, daha önce antijen ile hiç karşılaşmamış naif B hücresinin, antijen ile karşılaşmasını izleyen bir latent dönem sonrası antikor üretimi ile sonuçlanır. Bu antikorlar daha düşük affinitelidir ve IgM yapısındadır. Sekonder immün yanıt ise primer immün yanıt sonucunda ortaya çıkan bellek B hücrelerinin aynı antijenik uyarı ile karşılaşması sonucu, daha kısa sürede daha yüksek affiniteli antikor üretilmesinden sorumludur.

B hücresi hem protein yapılı antijenlere hem de protein olmayan antijenlere karşı antikor yanıtı oluşturabilir. Protein yapılı antijenlere yanıt verebilmeleri için T hücresinin yardımı gereklidir. Şekil 3’te protein yapılı antijenlere karşı B hücre yanıtının aşamaları şematize edilmiştir. Protein yapısındaki antijenlerin öncelikle antijen sunan hücreler (ASH) tarafından MHC sınıf II molekülü aracılığı ile T hücresine sunulması gerekir. Bu sunum sonrasında T hücre aktivasyonu başlar. Aktive T hücresi CD40L ekspresyonunu ve sitokin üretimini artırır. T hücresi yüzeyinde bir kemokin reseptörü CCR7 ekspresyonu azalırken CXCR5 ekspresyonu artar, CXCL13’ün bağlanması ile folliküle doğru göç başlar. Bu sırada primer follikülde antijen ile aktive olan B hücresi yüzeyinde CCR7 ifadesi artar ve bu sayede follikül dışına doğru göç eder. Kemokin reseptör ifadesi değişikliği sonucunda B ve T

hücresi, T hücre zonunun primer foliküle yakın olan kısmında karşılaşır. Aktive B hücresi MHC sınıf II molekülü aracılığı ile T hücresine antijeni sunar ve CD40:CD40L etkileşimi ve sitokinler aracılığı ile gelen sinyalleri alır. İmmün yanıt oluşumu için bu iki uyarının olması gereklidir (9). Sinyaller ile aktive edilen B hücresi küçük ektrafolliküler B hücre odakları oluşturur. Bu alanlarda immünglobulin (Ig) sentezi ve bazı antikor sınıf değişimleri gerçekleşir. Ektrafolliküler B hücre odaklarından ayrılan birkaç aktif B hücresi foliküle geri dönüp germinal merkezleri (GM) oluşturur. GM reaksiyonu sonucunda somatik mutasyon, afinite olgunlaşması ve antikor sınıf değişimi işlemi gerçekleşmektedir. Bu olaylar sonucunda B hücre farklılaşması ve bellek B hücresi veya plazma hücresine dönüşüm gerçekleşir. T hücre aracılı antikor yanıtının aşamaları Şekil 3'te görülmektedir (10).

2.1.3. Hücresel İmmün Yanıt

Hücresel immün yanıtın temelini T lenfositler oluşturur. T lenfositleri, B ve T lenfositleri ile immün yanıtta görevli diğer hücrelerin düzenlenmesinden sorumludur. T hücreleri doğal immün sistemin elemanlarını uyararak efektif patojen eliminasyonunu da sağlar. Hücresel immün yanıt hücre içi patojenlere ve tümör hücrelerine karşı immün yanıtta da görev alır. Naif T hücresi çevresel kan, dalak, lenf nodu, timus ve birçok dokuda sürekli dolaşır ve bu esnada T hücre reseptörüne uyan bir MHC-peptit kompleksi ile karşılaşması durumunda aktive olur. T hücre aktivasyonu için iki sinyal gerekir. Birinci sinyal THR-CD3 ile antijen sunan hücredeki MHC II-peptit kompleksinin etkileşimidir. İkinci sinyal ise kostimülatör reseptör ve ligandların birleşmesi ile ortaya çıkar. Sonuçta oluşan aktif/efektör T hücreleri ya lenf düğümünde kalıp B hücre aktivasyonunda görev alır ya da çevresel kan ile diğer dokulara ulaşır.



Şekil 3. T hücre aracılı antikor yanıtının aşamaları. Protein yapıllı antijenlere karşı immün yanıt T-B hücre etkileşimini gerektirmektedir (10)

2.2. Primer İmmün Yetersizlikler

Primer immün yetersizlikler (PİY), ilk olarak 1952 yılında agammaglobulineminin tanımlanması ile tanınmaya başlanmış ve insan genomunun haritalanmasıyla sayıları giderek artan bir hastalık grubu olmuştur (11). Bugün immün sistemin gelişimi

ve/veya fonksiyonunu etkileyen 344 farklı gen defekti içeren 354 farklı bozukluk bilinmektedir. Çoğu olguda basit Mendel tipi kalıtım görülse de penetrans ve ekspresivite (ifade) çeşitliliği görülen kompleks kalıtım paternli olgular da mevcuttur. Primer immün yetersizliklerin Türkiye’deki sıklığı iki merkezin katılarak yaptığı bir çalışmada 30,5 / 100 000 olarak saptanmıştır ve Avrupa’daki sıklığa göre oldukça yüksektir. Ülkemizde yapılan çalışmalar yüksek akraba evliliği oranları ve ailelerdeki çocuk sayısının fazla olması nedeniyle sıklığın beklenenden fazla olduğunu göstermektedir (1). 1970 yılından itibaren primer immün yetersizlikler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) himayesinde toplanmaya başlanmıştır. Yirmi yıl sonra bu görevi Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) üstlenmiştir. İki yılda bir yayınlanan rapor ile doğumsal bağışıklık sistemi bozukluklarını güncellenmekte ve üzerine yenileri eklenmektedir. Şubat 2017 itibari ile 354 doğumsal bağışıklık sistemi kusuru kategorize edilmiştir. Primer immün yetersizlikler etkilenen immün sistem bileşenine göre sınıflandırılmaktadır. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği 2017’de PIY’lerin sınıflandırılmasını güncellemiş ve bu hastalık grubunu dokuz alt grupta toplamıştır (Tablo 1) (2).

Tablo 1. Primer immün yetersizliklerin fenotipik sınıflaması
> Hücresel ve salgısal bağışıklığı etkileyen immün yetersizlikler
> Sendromlara eşlik eden kombine immün yetersizlikler
> Primer antikor yetersizlikleri
> İmmün disregülasyon bozuklukları
> Konjenital fagositer bozukluklar
> Doğal immün sistem bozuklukları
> Otoinflamatuar bozukluklar
> Kompleman eksiklikleri
> Fenokopiler

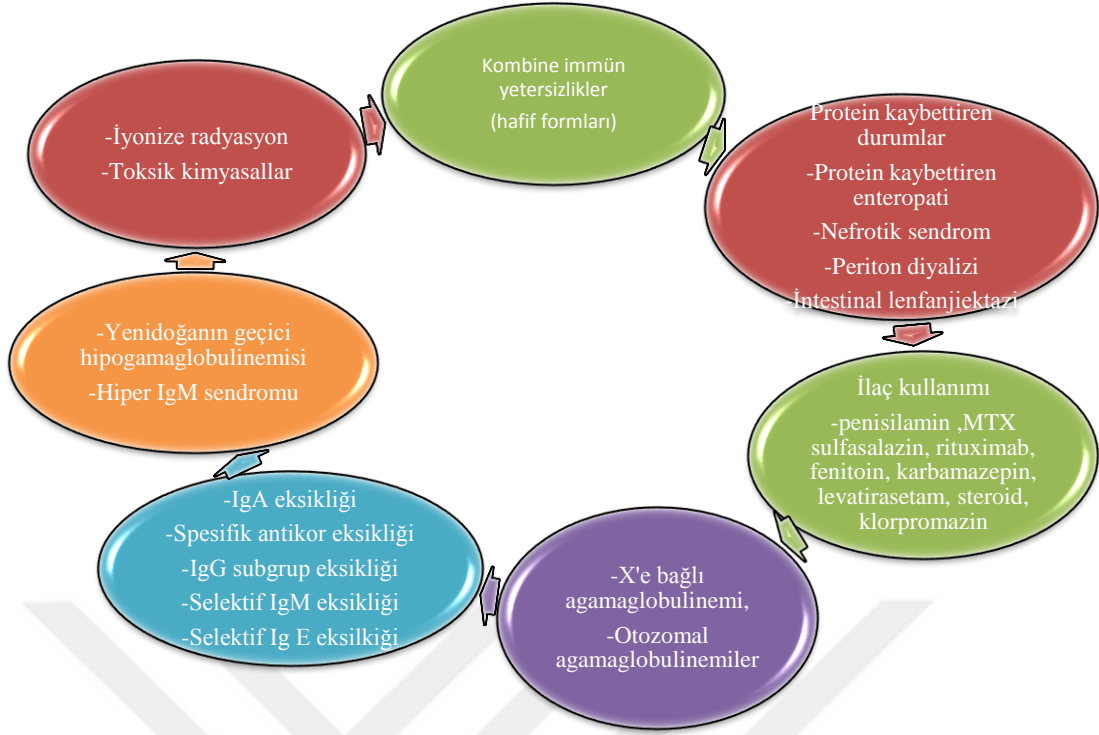
Primer salgısal (hümorale) immün yetersizlikler, sonuçta baskın tabloyu antikor eksikliğinin oluşturduğu klinik durumlardır. Hümorale yetersizlikler ön planda B hücrelerinin intrinsik bozukluğundan kaynaklanabileceği gibi B ve T hücrelerinin bozulmuş etkileşiminden de köken alabilir (12). Çoğunun ortak özelliği tekrarlayan bakteriyel alt ve üst solunum yolu enfeksiyonudur (13). IUIS’in primer immün yetersizliklerin sınıflandırılmasını güncellediği son raporu baz alınarak antikor yetersizliği ile giden immün yetersizlikler Tablo 2’de özetlenmiştir (2).

Tablo 2. Baskın Olarak Antikor Eksikliği ile Giden İmmün Yetersizlikler (monogenik sebepler)				
<i>Hastalık</i>	<i>Genetik bozukluk</i>	<i>Kalıtım</i>	<i>Ig</i>	<i>İlişkili fenotip</i>
1. Belirgin azalmış B hücre sayısı veya B hücre yokluğu ile birlikte, tüm Ig izotiplerinde azalma, agamaglobulinemi				
BTK eksikliği, X'e bağlı agamaglobulinemi	BTK	XB	Bütün izotipler azalmış, bazılarında ölçülebilir düzeyde	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, Pro-B hücre sayısı normal
μ ağır zincir eksikliği	IGHM	OR	Bütün izotipler azalmış	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, Pro-B hücre sayısı normal
λ5 eksikliği	IGLL1	OR	Bütün izotipler azalmış	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, Pro-B hücre sayısı normal
Igα eksikliği	CD79A	OR	Bütün izotipler azalmış	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, Pro-B hücre sayısı normal
Igβ eksikliği	CD79B	OR	Bütün izotipler azalmış	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, Pro-B hücre sayısı normal
BLNK eksikliği	BLNK	OR	Bütün izotipler azalmış	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, Pro-B hücre sayısı normal
PIK3R1 eksikliği	PIK3R1	OR	Bütün izotipler azalmış	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, azalmış/olmayan Pro-B hücreleri
E47 transkripsiyon faktör eksikliği	TCF3	OD	Bütün izotipler azalmış	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar
2. Normal /azalmış B hücre sayısı ile birlikte, en az 2 Ig izotipinde ciddi azalma, YDİY fenotipi				
Spesifik gen defekti olmayan YDİY	Bilinmiyor	Değişken	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Fenotip değişken: çoğunda tekrarlayan enf.bazılarında poliklonal lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeni ve/veya granümatöz hastalık
PIK3CD mutasyonu(GOF)	PIK3CD GOF	OD	Tüm izotipler azalmış	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, azalmış/olmayan Pro-B hücreleri, EBV
PIK3R1 eksikliği (LOF)	PIK3R1	OD	Tüm izotipler azalmış	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, Pro-B hücresi mevcut, azalmış bellek B hücresi, EBV
PTEN eksikliği	PTEN	OD	Azalmış	Lenfoproliferasyon, otoimmünite
CD19 eksikliği	CD19	OR	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerülonefrit olabilir
CD81 eksikliği	CD81	OR	Azalmış IgG, azalmış/normal IgA ve Ig M	Tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerülonefrit olabilir
CD20 eksikliği	MS4A1	OR	Azalmış IgG, normal/artmış IgM ve IgA	Tekrarlayan enfeksiyonlar
CD21 eksikliği	CR2	OR	Azalmış IgG, bozulmuş anti-pneumococcal yanıt	Tekrarlayan enfeksiyonlar
TAC1 eksikliği	TNFRSF13B(TAC1)	OD/OR	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Değişken klinik tablo

Tablo 2.(devamı)				
Hastalık	Genetik bozukluk	Kalıtım	Ig	İlişkili fenotip
BAFF reseptör eksikliği	TNFRSF13C (BAFF-R)	OR	Azalmış IgG ve IgM	Değişken klinik tablo
TWEAK eksikliği	TNFSF12	OR	Azalmış IgM ve IgA, anti-pnömonokokkal antikor yokluğu	Pnömoni, bakteriyel enfeksiyonlar, siğil, trombositopeni, nötropeni
Mannozil-oligosakkarit glukozidaz eksikliği (MOGS)	MOGS(GCS1)	OR	Ciddi hipogamaglobulinemi	Bakteriyel ve viral enf., ciddi nörolojik hastalık, konjenital bir hastalık olan glikozilasyon tip IIb (CDG-IIb)
TRNT1 eksikliği	TRNT1	OR	B hücre eksikliği ve hipogamaglobulinemi	Konjenital sideroblastik anemi, sağrlık, gelişme geriliği
TTC37 eksikliği	TTC37	OR	Pnömonokok aşısına azalmış antikor yanıtı	Tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, anormal saç bulgusu: trichorrhesis nodosa
NFKB1 eksikliği	NFKB1	OD	Normal/azalmış IgG, A, M, Azalmış/normal B hücresi, azalmış bellek B hücresi	Tekrarlayan sinopulmoner enf., KOAH, EBV proliferasyon, otoimmün sitopeniler, kellik ve otoimmün tiroidit
NFKB2 eksikliği	NFKB2	OD	Azalmış IgG, IgA ve IgM; azalmış B hücre sayısı	Tekrarlayan sinopulmoner enf., kellik ve endokrinopatiler
IKAROS eksikliği	IKZF1	OD	Azalmış IgG, IgA ve IgM; azalmış/normal B hücre sayısı, potansiyel olarak yaşla birlikte azalır	Tekrarlayan sinopulmoner enf.
IRF2BP2 eksikliği	IRF2BP2	OD	Hipogamaglobulinemi, IgA yokluğu	Tekrarlayan enf., olası otoimmünite ve inflamatuvar hastalık
ATP6AP1 eksikliği	ATP6AP1	XB	Değişken immünoglobulin bulguları	Hepatopati, lökopeni, düşük bakır
3.Normal/artmış IgM ile birlikte ciddi derecede azalmış serum IgG ve IgA, B hücre sayısı normal, Hiper IgM				
AID eksikliği	AICDA	OR	Azalmış IgG ve IgA, artmış IgM	Bakteriyel enf., büyümüş lenf nodları ve germinal merkezler
UNG eksikliği	UNG	OR	Azalmış IgG ve IgA, artmış IgM	Büyümüş lenf nodları ve germinal merkezler
INO80	INO80	OR	Azalmış IgG ve IgA, artmış IgM	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar
MSH6	MSH6	OR	Değişken IgG, bazılarında artmış IgM, normal B hücresi, düşük sınıf değişimi yapmış bellek B hücreleri, Ig CSR ve somatik hipermutasyon defekti	Aile/bireye ait kanser öyküsü

Tablo 2.(devamı)				
<i>Hastalık</i>	<i>Mutant gen</i>	<i>Kalıtım</i>	<i>Serum Ig anormallığı</i>	<i>İlişkili fenotip</i>
4.Genel olarak normal B hücre sayısı ile birlikte görülen izotip eksiklikleri, hafif zincir veya fonksiyonel eksiklikler				
Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonları	Mutasyon/ 14q32 de kromozomal delesyon	OR	IgE'nin yanı sıra bir veya daha fazla IgG ve / veya IgA alt sınıfı olmayabilir	Asemptomatik olabilir
Kappa zincir eksikliği	IGKC	OR	Bütün immünglobulinler lambda hafif zincir içerir	Asemptomatik
İzole IgG alt sınıf eksikliği	Bilinmiyor	-	Bir veya daha fazla IgG alt sınıfında azalma	Genellikle asemptomatik, küçük bir kısmında spesifik antijenlere karşı azalmış antikor yanıtı, tekrarlayan viral/bakteriyel enfeksiyonlar
IgA eksikliği ile birlikte IgG alt sınıf eksikliği	Bilinmiyor	-	Azalmış IgA ile birlikte, bir veya daha fazla IgG alt sınıfında azalma	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar
Selektif IgA eksikliği	Bilinmiyor	-	Çok düşük IgA, diğer izotipler, alt sınıflar ve spesifik antikorlar normal	Bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmünitede artış
Normal Ig seviyeleri ve B hücreleri ile birlikte spesifik antikor eksikliği	Bilinmiyor	-	Normal	Spesifik antijenlere karşı antikor üretme yeteneğinde azalma
Bebeklik döneminin geçici hipogamaglobulinemisi	Bilinmiyor	-	Azalmış IgG ve IgA	Genellikle önemli enfeksiyonlarla ilişkili değildir, aşı antijenlerine karşı antikor üretme yeteneği vardır
CARD11 GOF	CARD11	OD GOF	NF-κB aktivasyonu nedeniyle artmış B hücre sayısı görülür	Splenomegali, lenfadenopati, zayıf aşı yanıtı
Selektif IgM eksikliği	Bilinmiyor	-	IgM yokluğu	Pnömonokokkal/bakteriyel enfeksiyonlar
Yaygın değişken immün yetersizlik (YDIY) bozuklukları, farklı genetik ve / veya çevresel faktörlerin neden olabileceği çeşitli klinik ve laboratuvar fenotipleri içerir. YDIY'i olan ve bilinen bir genetik defekti olmayan bazı hastalarda, hipogamaglobulineminin yanı sıra B hücre sayısında belirgin azalma da görülmüştür. Nedensel varyantların tanımlanması tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olabilir. Tablo 2'de toplamda 40 hastalık vardır. Yeni bozukluklar: PTEN, NFKB1, IKZF1, IRF2BP2, ATP6AP1, Selektif IgA eksikliği, selektif IgM eksikliği olmak üzere toplamda 7 adettir. EBV: Epstein-Barr virüsü, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, XB: X'e bağlı kalıtım, OR: Otozomal resesif kalıtım, OD: Otozomal dominant kalıtım, LOF: Fonksiyon kaybı, GOF: Fonksiyon kazanımı (Kaynak 2'den uyarlanmıştır)				

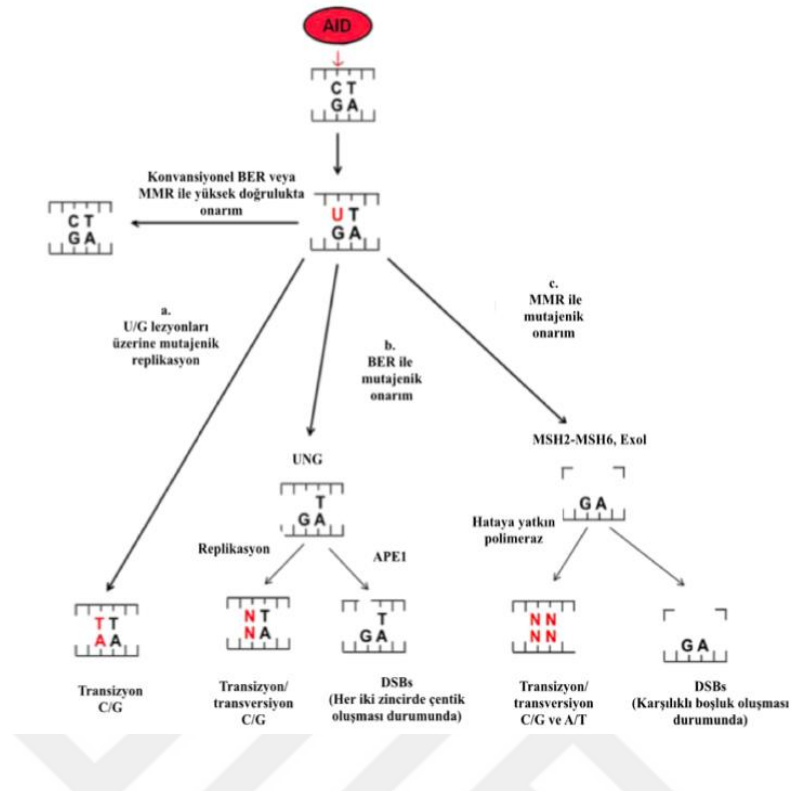
Hümmoral immün yetersizlik düşünüldüğünde ayırıcı tanının yapılması önemlidir. Ayırıcı tanıya sekonder sebepler girdiği gibi diğer primer immün yetersizlikler de girmektedir. Şekil 4'te ayırıcı tanıya giren hastalıklar listelenmiştir (14,15)



Şekil 4. Hümmoral immün yetersizliklerin ayırıcı tanısı (Kaynak 14 ve 15'ten uyarlanmıştır).

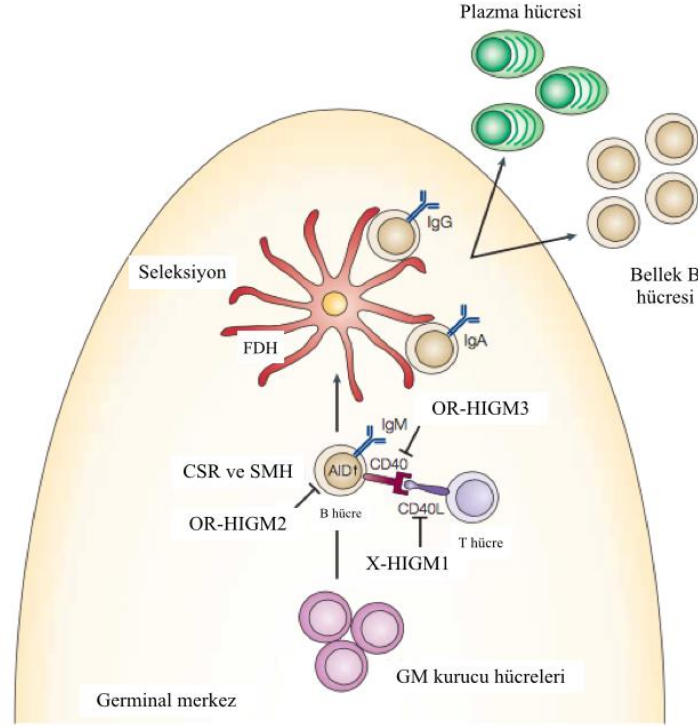
2.2.1. Somatik Hipermutasyon Bozuklukları

Protein yapılı antijenlerle uzun süreli temas ya da tekrarlayan maruziyet sonrası T hücre yardımı ile B hücreleri tarafından daha yüksek afiniteye bağlanan antikorların üretilmesi işlemine afinite olgunlaşması denir. Bu işlem germinal merkezlerin karanlık bölgesinde olmaktadır. Burada aktive olan B hücresi hızlı bir şekilde çoğalmakta ve bu süreçte her 1000 baz çiftinden birinde mutasyon olmaktadır. Bu durum normal hücrede görülen mutasyon sıklığından çok daha fazla olması sebebi ile somatik hipermutasyon (SHM) olarak adlandırılmaktadır (16). Antijen ile aktive olan B hücresinde, aktivasyonla indüklenen sitidin deaminazın (AID) ekspresyonu ile bir dizi olay başlatılır. Birincisi, B lenfositlerinde immünoglobulin ağır zincir (IgH) ve immünoglobulin hafif zincir (IgL) değişken bölge ekzonlarının somatik hipermutasyon ile değiştirilmesi ve bu sayede antijene afinitesi daha yüksek antikorların üretimi ile sonuçlanmaktadır. İkincisi ise, IgH zincirinin sabit bölgesinin sınıf dönüşümü rekombinasyonu (IgH-CSR) yapılarak, patojenin ortadan kaldırılması için en uygun sabit bölge efektör fonksiyonuna sahip antikorları üreten B hücrelerinin seçilmesidir (17). SMH ve CSR'de AID'in deaminasyon mekanizmaları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 5. SHM ve CSR'de AID'ın sitidin deaminasyon mekanizmaları. AID, sitidin (C) üridinlere (U) deamine eder. U / G lezyonu, konvansiyonel baz eksizyon onarımı (BER) veya yanlış eşleşme tamir mekanizması (MMR) ile yüksek doğrulukta (yani C / G'ye) onarılabilir. SHM ve CSR sırasında mutajenik sonuçlar aşağıdaki süreçlerle üretilir. a. U / G lezyonu üzerinden replikasyon C / G baz çiftlerinde geçiş mutasyonları üretir. b. BER yoluğındaki Urasil-DNA-Glikosilaz (UNG), U'yu çıkararak abazik bir bölge oluşturur. Abazik bölge üzerindeki replikasyon, C / G baz çiftlerinde transizyon ve transversiyon mutasyonları üretir. N, herhangi bir nükleotidi A, G, C veya T'yi belirtir. AP endonükleaz 1 (APE1) abazik bölgede bir çentik oluşturabilir. Her iki DNA kolunda çentikler DSB'lere yol açabilir. c. Yanlış eşleşme onarım yolunun MSH2-MSH6'sı, U / G uyumsuzluğunu tanır. Exo1, uyumsuzluğu içeren DNA yamasını çıkarır. Hata eğilimli polimeraz, yamayı onararak mutasyonların A / T baz çiftlerine yayılmasına neden olan bölgeyi sentezler. Çakışan boşluklar DSB'lere yol açabilir. DSB:Çift zincir kırığı (17)

CSR, antikor özgüllüğünü değiştirmeden; farklı durumlarda antijen eliminasyonuna aracılık eden farklı izotiplerin (IgG, IgA veya IgE) üretilmesine yol açan farklı bir sabit (C) bölge ile ilişkili olarak daha önceden yeniden düzenlenmiş bir IgH değişken alanının eksprese edilmesine izin verir. İmmünoglobulinlerin değişken bölgeleri, V gen segmentindeki somatik hipermutasyonların birikimi yoluyla antijen için afinitelerini de arttırabilir. Bu iki B hücre spesifik antikor-olgunlaşma işlemi, periferik lenfoid organların germinal merkezlerinde antijenik uyarımdan sonra gerçekleşirken, V (D) J rekombinasyonu kemik iliğinde (B hücreleri) ve timusta (T hücreleri) meydana gelir (18). Şekil 8'de CSR ve SHM'nin meydana geldiği bir GM gösterilmiştir.



Şekil 6. CSR ve SHM'nin bulunduğu bir germinal merkezin (GM) şematik gösterimi. GM-Kurucu B hücreleri ($CD38^+$ IgM^+ IgD^+) ve aktive $CD4^+$ T hücrelerinin iş birliği içinde ortaya çıkar. Her iki durum da CD40 ligand (CD40L) - CD40 etkileşimi ve AID aktivitesini gerektirir. SHM sonrası ortaya çıkan seçim süreci, foliküler dendritik hücrelerle (FDH) yakın ilişki ile sağlanır. Bu süreçte farklı moleküler tanımlı hiper-IgM (HIGM) sendromlarında etkilenen aşamalar gösterilmektedir. CD40L ve CD40 eksiklikleri sırasıyla HIGM1 ve HIGM3 sendromlarına neden olur. HIGM2 sendromundan AID eksikliği sorumludur. OR, otozomal resesif; X, X bağımlı, AID: Aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz (18).

2.2.2. Hiper İmmünglobulin M (HİGM) Sendromu

Hiper immünoglobulin M sendromu defektif somatik hipermutasyon sonucu azalmış Ig A, G, E ve artmış/normal IgM düzeyleri ile birlikte tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının görüldüğü bir hastalık topluluğudur (19). CD40-CD40L etkileşiminde bozukluk, AID ile indüklenen CSR ve SHM defekti, urasil-N-glikozlaz ve kompleks DNA onarım mekanizmalarında bozukluk hiper IgM sendromu ile sonuçlanabilir (20, 21). Bütün formları nadir görülmek ile birlikte, en sık görülen formu X'e bağlı hiper IgM olup (CD40L eksikliği), 2:100000 erkekte görülür (22). Kalan genetik bozuklukların sıklığı bilinmemektedir ve vaka takdimi şeklinde sunulmuştur (19,23,24,25). Tablo 3'te genetik olarak belirlenmiş hiper IgM sendromunun karakteristik özellikleri görülmektedir (26).

Tablo 3. Genetik olarak belirlenmiş hiper immünoglobulin M sendromunun karakteristik özellikleri*						
Hastalık	CD40L eksikliği (HIGM1)	CD40 eksikliği (HIGM3)	AID eksikliği (HIGM2)	AID eksikliği, C-terminal varyant	HIGM4	UNG eksikliği (HIGM 5)
Gen kusuru	CD40L	CD40	AICDA	AICDA	Bilinmiyor	UNG
Kalıtım	XL	OR	AR	OD	OR	OR
Enfeksiyon tipi	Bakteriyel ¶, fırsatçı Δ	Bakteriyel ¶, fırsatçı Δ	Bakteriyel ¶	Bakteriyel ¶	Bakteriyel ¶	Bakteriyel ¶
KC ve SK hastalığı	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Otoimmünite	Evet (nadir)	Hayır	Evet	Evet	Evet	Beklenir (bildirilmemiş)
Lenfoid hiperplazi	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
CSR kusuru	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
SHM kusuru	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet ◇
Hücrel bozukluk	T ve B hücre	B ve dentritik hücre, monosit	B hücre	B hücre	B hücre	B hücre

CD40L: CD40 ligandı; HIGM: hiperimmünoglobulin M sendromu (hiper-IgM); AID: aktivasyonla indükleyen sitidin deaminaz; UNG: urasil N-glikozilaz; XL: X bağlantılı; OR: otozomal resesif; OD: otozomal dominant; CSR: sınıf dönüşümü rekombinasyonu; SHM: somatik hipermutasyon.

* Hiper-IgM sendromu, post-mayotik ayırma 2 protein (PMS2) eksikliği, NF-kappa-B temel modifiye edici (NEMO) eksikliği, ataksi-telanjektazi veya Nijmegen kırılma sendromu olan bazı hastalarda da ortaya çıkabilir.

¶ Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlara öncelikle kapsüllü bakteriler neden olur (örn. Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae).

Δ Fırsatçı enfeksiyonlar temel olarak Pneumocystis, Cryptosporidium ve Histoplasma organizmalarından kaynaklanır.

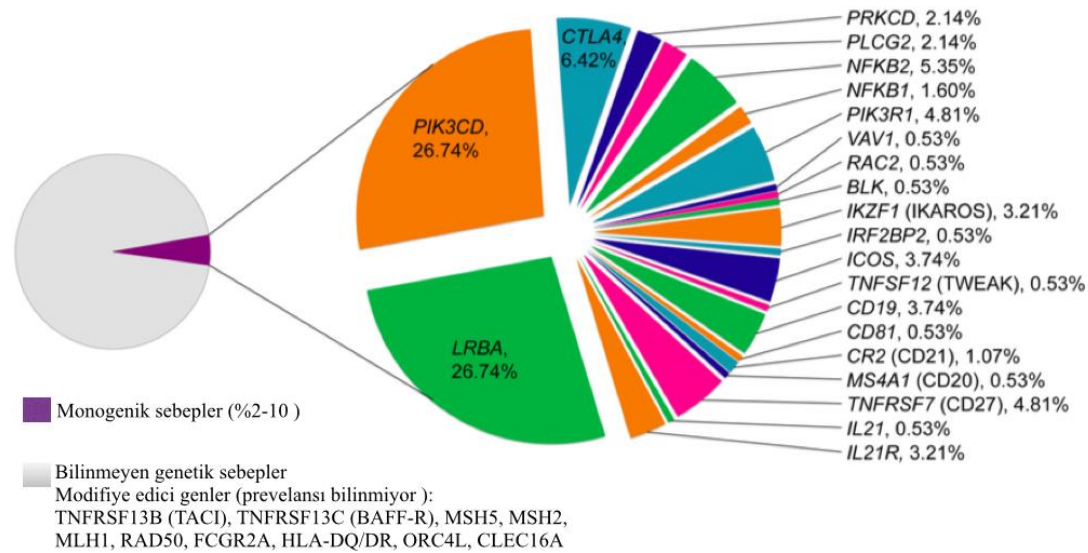
◇ Somatik hipermutasyonda transizyonlar (G>A ve C>T değişimi), transversiyonlara göre (G>C ve A>T değişimi) daha sık görülmektedir (26)

2.2.3. Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik

Yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY) yaklaşık 1/25.000-1/75000 sıklıkta görülen bir idiyopatik antikor eksikliğidir. Önceden sadece tekrarlayan enfeksiyonlarla seyrettiği düşünülen bu hastaların destek tedaviler ile uzun dönem yaşatılması sonucunda enfeksiyon dışı otoimmün, otoinflamatuar ve malinite gibi komplikasyonlar da tanımlanmıştır (27). Hastaların %10 kadarında major enfeksiyonlar görülmez iken otoimmün komplikasyonlar baskın kliniği oluşturur. Bu komplikasyonların erken yaşta ortaya çıkması hastanın prognozunu olumsuz etkilemektedir. Bazı çalışmalarda sadece enfeksiyon komplikasyonları olanlara göre non-enfeksiyöz komplikasyon taşıyan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (28, 29). Daha önce yapılan çalışmalarda YDİY tanısı olan hastalarda çeşitli genetik varyasyonlar belirlenmiş ancak bu varyasyonlar hastaların az bir

kısımında tespit edilmiştir. Bunların sonucunda YDİY'in aslında tek bir hastalık olmayıp, immünoglobulin salgılanmasının herhangi bir aşamasında defekt sonucu ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Bu sebeple YDİY, immünoglobulin salgılanmasının çeşitli aşamalarında meydana gelen mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan ve ortak noktasını immünoglobulin yetersizliğinin oluşturduğu bir hastalık grubudur. Ancak farklı hastalarda hastalığa eşlik eden otoimmün durumlar, inflamatuvar hastalıklar ve malinitelerin olması, farklı yollarda meydana gelen mutasyonların sorumlu olabileceğini veya birden fazla mutasyonun söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Tüm genom dizileme, ekzom dizileme veya hedefe yönelik dizileme yöntemleri ile hastalıklarla ilgili yeni genlerin tanımlanması hızla gelişmektedir. Şekil 7'de YDİY'te en sık görülen genetik varyasyonlar sıralanmıştır.

(30)



Şekil 7. YDİY'de saptanan genetik varyasyonlar ve tahmini görülme sıklıkları (30)

2.2.3.1. Hipogammaglobulinemi ve immünopatogenez

Yaygın değişken immün yetersizlik B hücre gelişiminin farklı aşamalarında meydana gelen genetik kusurlardan kaynaklanan heterojen bir hastalık grubudur. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar baskın kliniği oluşturur, ancak bazı hastalar otoimmünite, enfeksiyöz olmayan gastrointestinal hastalıklar, granümatöz hastalık ve artmış kanser riski ile birlikte (27, 31, 32, 33,34).

Hastaların çok farklı klinik şekillerde ortaya çıkması sebebi ile altta yatan mekanizmanın, B hücresinden antikor sentezleyen plazma hücresine kadar süre giden aşamaların herhangi birinde gelişen bir defektten kaynaklandığını düşündürmektedir

(35,36). Bazı çalışmalar bellek B hücre dağarcığındaki azalmış somatik hipermutasyonun da bu duruma sebep olabileceğini göstermektedir (37). Yapılan çalışmalarda YDİY tanılı hastaların çoğunda periferik kanda total B hücre sayıları normal (28) olmasına rağmen yaklaşık yarısında izotip değişimi yapan bellek B hücresi (CD27⁺IgM⁻IgD⁻) sayısında belirgin azalma görülmüştür (38,39,40). Başka bir çalışmada ise hastalar immünofenotipik özelliklerine göre sınıflandırılmış ve izotip değişimi gerçekleşmiş bellek B hücrelerinin düşük olduğu grupta splenomegali ve otoimmün sitopenilerin kümelenildiği görülmüştür (40). Benzer şekilde 105 olguda bellek B hücre fenotipi, cinsiyet, tanı yaşı, immünolojik ve klinik durumlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Azalmış sınıf değişimi yapmış bellek B hücre sayısının (B hücrelerinin $\leq 0.55\%$ 'si) granülomlar, otoimmün hastalıklar ve splenomegali için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. (41).

EUROclass çalışmasında periferik kan B hücreleri akış sitometrik inceleme ile 6 fenotipe ayrılmış ve klinik ile ilişkisi araştırılmıştır. Toplamda 303 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %58 (n=176)'inde %2 ve altında sınıf değişimi yapmış bellek B hücresi saptanmışken %3,3 (n=10) hastada periferik kanda IgM⁻IgD⁻CD27⁺B hücresi saptanamayacak düzeyde olduğu görülmüştür. Bu çalışmada çevresel kanda azalmış sınıf değişimi yapmış bellek B hücresinin olması artmış splenomegali ve granümatöz hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (42). Aksine YDİY tanılı 33 hastada affinite olgunlaşmasının ve bellek B hücrelerinin uzun süreli takipte aralıklı incelenerek değerlendirildiği bir başka çalışmada bellek B hücre sayısının herhangi bir dönemde %2'nin altına düştüğü olguların hiçbirinde splenomegali, otoimmün ve granümatöz hastalıklarda anlamlı bir artış görülmemiştir. Bu çalışma YDİY'in her zaman statik bir hastalık olmadığını, takipte ağır bellek B hücresi eksikliğine ilerleyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, bu immünolojik parametreler standardize edilmiş yöntemler kullanılarak teşhis konduktan sonra izlem sürecinde dinamik olarak birkaç kez değerlendirilmelidir (43).

YDİY patogenezinde doğal immünitedeki kusurlar da araştırılmıştır. Virüs ve bakterileri DNA parçalarını tespit eden hücre içi tanıma reseptörü olan TLR9 ile indüklenen B hücre ve plazmasitoid dendritik hücre aktivasyonu araştırılmış; bazı olgularda kusurlu bulunmuştur. YDİY'te doğal bağışıklık yanıtlarını önleyecek geniş TLR9 aktivasyon kusurlarının olduğu gösterilmiştir. Bu defektler plazmasitoid dendritik hücrelerin bozulmuş yanıtlarına ve dolayısıyla B hücre fonksiyonunun kaybına yol açabilir (44). Yine benzer bir çalışmada TLR 7 ve TLR 9 sinyallerindeki

eksikliklerin, B hücre fonksiyonunu bozduğu ve humoral immünitinin TLR aracılı güçlendirilmesini önlediği gösterilmiştir (45).

Bazı olgularda B hücre defektlerinin yanında T hücrelerin sayısal ve fonksiyonel kusurları da dikkati çekmektedir (46, 47, 48). Örneğin, CD4⁺ T hücre sayısında azalışa veya CD8⁺ T hücre sayısında artışa bağlı olarak CD4/CD8 oranının azaldığı görülmüştür. Fransız DEFİ serisindeki primer hipogamaglobulinemisi olan hastalardan fırsatçı enfeksiyon öyküsü ve/veya CD4 T hücre sayısının <200x10⁶ hücre/L olan 313 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hem hipogamaglobulinemisi hem de ciddi T hücre eksikliği olan hasta alt kümesini belirlemek ve “geç başlangıçlı kombine immün yetmezlikli (LOCID)” hasta grubunu tanımlamak amaçlanmıştır. YDIY ile karşılaştırıldığında aile öyküsü, gastrointestinal sistem tutulumu, splenomegali, granülomatöz hastalık ve lenfoma sıklığı LOCID grubunda daha sık görülmüştür (46).

Bazı yazarlar, YDIY tanılı hastaları, izotip değişimi yapmış bellek B hücrelerinin sayısına göre tanımlamaya ve sınıflandırmaya çalışmıştır (40,42,49). Total kan lenfositlerine göre CD27⁺ IgM⁻IgD⁻ bellek B hücre oranının %0,4 (%1,6 ± 0,6 sağlıklı donörlerle karşılaştırıldığında) eşik değerinin altında veya üstünde olmasına göre YDIY’li hastaların sınıflandırılabilceği ileri sürülmüştür (40,42). Bu hastalarda splenomegali ve otoimmün sitopeni prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Bunu takiben, YDIY’i olan 105 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, toplam kan lenfositlerinin <%0,55’inden azında sınıf değişimi yapmış bellek B hücresi bulunmasının otoimmün hastalık, granülom oluşumu ve splenomegali için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41). Ayrıca, bellek B hücreleri düzeylerinin kadın hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

2.2.3.2. Tanım, Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

YDIY, B hücre gelişiminin herhangi bir aşamasında oluşan kusurlardan kaynaklanan, bozulmuş antikor sentezi ile sonuçlanan hastalıklar topluluğudur. Erişkin ve çocukları etkileyen klinik olarak önemli, antikor eksikliğinin en sık görülen formudur. Toplumda görülme sıklığı 25.000-50.000’de 1’dir (29). Hastaların çoğunluğu 20-45 yaş arasında tanı almaktadır. Hastalığın ilk tanımlanması 1950’li yıllara (50) dayansa da çok farklı klinik şekillerinin olması sebebi ile tanı hemen akla gelmemekte ve tanıda gecikmeler olmaktadır. Tanıda gecikme süresi ülkeden ülkeye değişmektedir. Yakın zamanda 2212 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tanıda gecikme yılı

ortanca 4,1 yıl (1-11,8 yıl) olarak saptanmış iken (51), başka çalışmalarda ortanca 4-8.9 yıl (31,32,52) arasında değişmektedir. Hastaların büyük bir kısmında tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olsa da immün disregülasyonun kanıtı olan otoimmün, otoinflamatuar ve malin hastalıklar da görülmektedir ve mortaliteden sorumlu olmaktadır (27, 28, 32, 53). Bir çalışmada immün yetersizlik bulgusu olarak hastaların %32'sinde sadece tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olsa da %68'inde 1 veya daha fazla inflamatuvar veya otoimmün bulgular görülmüştür (28).

> **Enfeksiyonlar:** Hastaların çoğunluğunda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Vücudun her bölgesinde görülebilmekle birlikte, en sık alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir (54,55). Sinopulmoner enfeksiyonlar pnömoni, bronşit, sinüzit, otit, konjonktiviti içermektedir. Enfeksiyonlardan daha çok toplumda sık görülen bakteriyel ajanlar (örnek: *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) sorumlu olmaktadır. Ancak çeşitli derecelerde T hücre fonksiyon bozukluğunun eşlik etmesi durumunda fırsatçı patojenler, virus ve mantar enfeksiyonları da etken olabilmektedir. Menenjit gibi ciddi santral sinir sistemi enfeksiyonları daha çok intravenöz immunoglobulin (İVİG) replasmanı öncesi dönemde görülmekle birlikte, bunlar içinde *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, *Neisseria meningitides*, *Coxsackie virüsü* ve non enfeksiyöz olarak da lenfositik menenjit olguları görülmüştür (55). Bakteriyel menenjit ve sepsis hastaların %1'inden azında görülmekte ve yapılan bildirimlerin daha çok tedavi öncesi dönemde olduğu dikkati çekmektedir.

En sık görülen gastrointestinal semptom kronik diyaredir ve çoğunluğu enfeksiyon dışı sebeplere bağlıdır. Enfeksiyöz sebepler içinde *Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella* en sık saptanan patojenler olmakla birlikte, *Clostridium difficile* ve *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonları da görülebilmektedir (55). YDİY tanılı hastalarda kronik *Norovirus* enfeksiyonu da görülebilmektedir. Bu hastalarda bulantı, kusma, diyare, malabsorbsiyon kliniğinin yanında, bağırsak biyosisi çölyak hastalığını taklit etmektedir. Hastalar oral ribavirin tedavisinden fayda görmektedir (56).

YDİY'te enfeksiyöz ve non enfeksiyöz sebeplere bağlı eklem tutulumu görülebilir. Septik artrite daha çok *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* gibi ajanlar sebep olmakta iken *Mycoplasma* gibi atipik etkenlere de rastlanmakta ve bunlar eroziv kronik, tedaviye dirençli artrite sebep olmaktadır (57,58,59).

> **Akciğer bulguları:** YDİY'li hastalar genellikle sinüzit, bronşit ve pnömoni gibi tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile başvururlar (27, 60). En sık patojenler kapsüllü ve atipik bakterileri içerir (55,61,62). İVİG replasmanı pnömoni insidansını azaltmış ve sağkalımı artırmıştır (63). Akciğer enfeksiyonları dışında restriktif, obstrüktif (27,64, 65, 66), granülomatöz hastalıklar (67), lenfositik infiltrasyon alanları (68), MALT lenfoma (69,70,71) ve bronşiyektazi (33,51) görülebilmektedir. Granülomatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD) YDİY hastalarında görülen diffüz parankimal akciğer hastalığıdır. GLILD, “*YDİY hastalarında görülen, akciğerde lenfositik bir infiltrat ve / veya granülom ile ilişkili olan, diğer durumların göz önüne alındığı ve mümkün olanlarının dışlandığı farklı bir kliniko-radyolojik-patolojik interstisyel akciğer hastalığı*” şeklinde tanımlanmıştır. Şüphe halinde yapılması gerekenler bilgisayarlı tomografi, solunum fonksiyon testleri, enfeksiyonu dışlamak için bronkoskopi ve akciğer biyopsisidir. Tedavi olarak optimal immünoglobulin dozu verildikten sonra ilk sırada steroid tedavisi yer almaktadır (72).

Akciğer hastalığının progresyonu sessiz olabilmektedir. Bu sebeple tanı anında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon ölçümü (DLCO) ve akciğer hacim ölçümü yapılmalı, bulgulara göre takip planı çizilmelidir (65). Bazı çalışmalarda radyasyon ile ilişkili kromozomal kırıkların oluştuğu in vitro olarak gösterilmiştir, bu sebep ile gereksiz radyolojik tetkiklerden kaçınılmalıdır (73).

> **Gastrointestinal bulgular:** Gastrointestinal sistem tutulumu YDİY tanılı hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir (27). Enfeksiyon, malinite, inflamatuvar, otoimmün hastalıklar olarak 4 gruba ayrılır ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ve çölyak sprue gibi bilinen diğer hastalık süreçlerini taklit edebilir (74). Gastrointestinal semptomların bazıları ilk başvuru tablosu olabilirken, bazıları takip sırasında ortaya çıkmaktadır. En sık semptom kronik diyare ve karın ağrısıdır (74,75). Enfeksiyöz sebepler içinde *Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella* en sık saptanan patojenler olmakla birlikte, *Clostridium difficile* ve *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonları da görülebilmektedir (55). Kronik diyare durumunda Norovirus enfeksiyonu da akla gelmelidir. Bulantı, kusma, diyare, malabsorbsiyon ile başvuran bu hastalarda hem dışkı örneğinde hem de biyopsilerde bakılan Norovirus RNA PZR ile pozitif saptanınca tanı alır. Hastalar oral ribavirin tedavisinden fayda görmektedir (56).

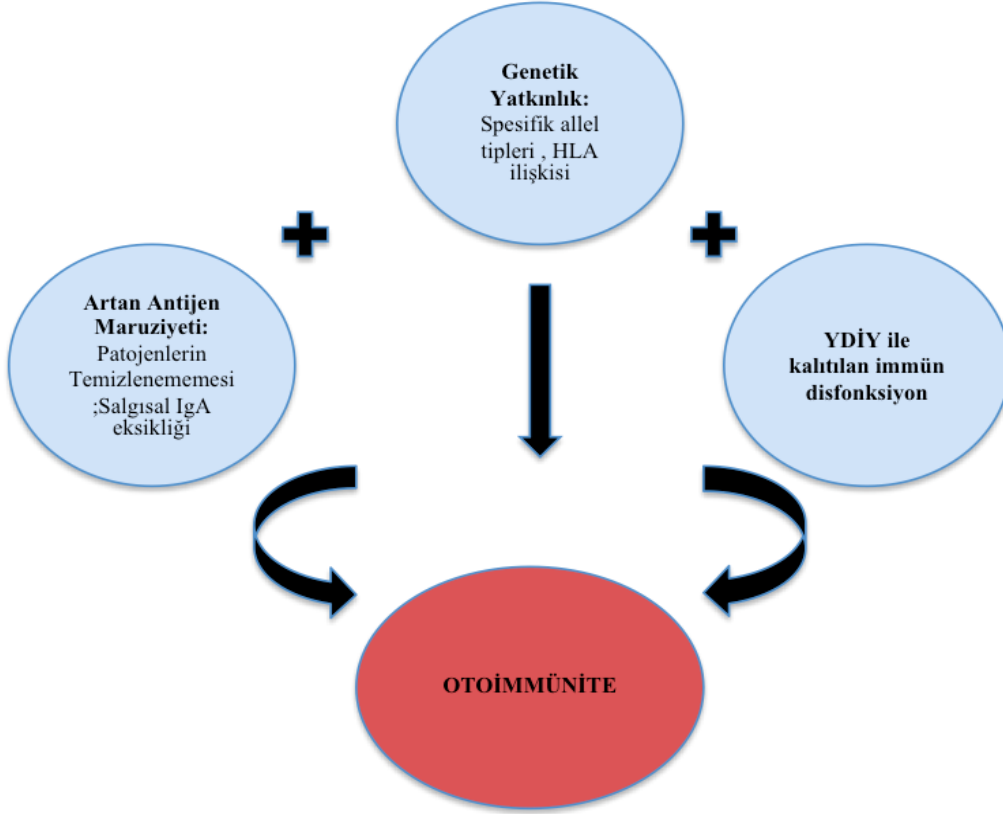
Pernisiyöz anemi görülmekle birlikte hipogamaglobulinemi sebebi ile antikor pozitifliği saptanmamaktadır. Tedavisi immünkompetan insanlardaki gibi aylık B12 vitamini replasmanı olup, malinite riskindeki artış sebebi ile bu açıdan takip edilmelidir (74). Yine hastaların üçte birinde kronik gastrit olduğu saptanmış olup *H. pylori* enfeksiyonunun yaygınlığına bağlanmıştır ve artmış malinite ve lenfoma riski göz önüne alındığında rutin tarama ve eradikasyon önerilmektedir (74,76). 103 YDİY tanılı hastanın gastrointestinal semptomlar açısından tarandıktan sonra seçilmiş 53 hastada yapılan endoskopilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada mukozada plazma hücre yokluğu (%62), intraepitelyal lenfosit artışı (%46) ve lenfoid hiperplazi (%32) en sık saptanan bulgularken bunlardan hiçbiri gastrointestinal semptomlar ile ilişkili bulunmamıştır. YDİY’te çölyak hastalığı görülebilir, tanı amaçlı otoantikör bakılması hatalı sonuç verebilir. Glutensiz diyetle yanıtızlık, mikroarray sistemleri ile gen ekspresyonu analizleri, HLA doku gruplarının farklı olması sebebi ile YDİY’teki intraepitelyal lenfosit artışı ile çölyak hastalığının farklı tablolar olduğu düşündürmektedir (77). Benzer histopatolojik sonuçları destekleyen çalışmalar mevcuttur (78). Ayrıca graft versus host hastalığında (GVHH), HIV ve CMV gibi immün sistemi baskılayan enfeksiyonlarda görüldüğü gibi YDİY’te gastrointestinal sistem boyunca artmış apoptoz görülür (79).

Otoimmün enteropati, YDİY’te ince bağırsaktak tutulumunun başka bir şeklidir, romatoid artrit ve hemolitik anemi gibi diğer otoimmün hastalılarla birliktelik gösterebilir. Ayırt edici özelliği enterositlere karşı antikorların varlığıdır (80).

> **Göz bulguları:** İmmün yetersizlikler üveit ile ilişkili olabilir, bir çalışmada YDİY tanılı hastalarda görülen granüloamatöz/non-granüloamatöz üveit sıklığı %1,6 olarak tespit edilmiştir (81).

> **Otoimmün hastalıklar:** Otoimmün manifestasyonlar YDİY hastalarında %11-37 sıklıkta görülmektedir (82, 83). Otoimmünite ile enteropati arasında güçlü bir ilişki bulunurken (51), tekrarlayan enfeksiyonlar ile ters bir ilişki saptanmıştır (65). Otoimmün trombositopeni ve hemolitik anemi en sık görülen otoimmün hastalıklar iken (82, 83), SLE (84) ve romatoid artrit (85) gibi romatolojik hastalıklar, pernisiyöz anemi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, otoimmün tiroidit ve vitiligo (86) da görülebilmektedir. 18 OİHA’li hastanın incelendiği bir çalışmada tanı anında sadece 2 hastada YDİY tanısı olduğu, %55 (n=10) hastanın immün yetersizlik tanısından önce OİHA tanısı aldığı ve YDİY tanısı konulana kadar geçen sürenin 3-14 yıl (ortanca 5,5 yıl) olduğu saptanmıştır (87). Şekil 4’te YDİY hastalarında görülen otoimmünitenin

mekanizması gösterilmiştir (86).



Şekil 8. Otoimmünite ve yaygın değişken immün yetersizlik ve örtüşen mekanizmalar (86).

> **Granümatöz infiltrasyon:** YDİY'li hastalarda lenf nodları, dalak, karaciğer, bağırsak, beyin, göz veya cilt dahil olmak üzere birçok organda granülomlar görülebilir (67,81,88, 89). YDİY tanılı hastaların %8-20'sinin granümatöz hastalığı olduğu tahmin edilmektedir, ancak çoğu olguda doku biyopsisi yapılmadığı için prevalansın muhtemelen daha yüksek olduğu düşünülmektedir (27,42,51). En yaygın prezentasyonlar lenfadenopati, splenomegali ve pulmoner semptomlardır (88,90). Granülomların tespit edildiği hastalarda tanının sarkoidoz yerine YDİY'e eşlik eden sarkoidoz benzeri bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (90,91,92). Bu grubun daha düşük düzeyde sınıf değişimi yapmış bellek B hücresi (CD19⁺ CD27⁺) sayılarına sahip olduğu görülmektedir (67,88). Sonuç olarak, YDİY tanılı hastalarda çeşitli dokularda granümatöz reaksiyon görülebilir, bunun immün yetersizlik tanısından önce tespit edilmesi, tanıda gecikmelere sebep olabilir. ACE düzeyindeki yükselmeler ya da diğer sarkoidoz tanısı koyduran özellikler YDİY'ten ayırırda yetersizdir.

Ancak tekrarlayan enfeksiyon öyküsünün olması ve hipogamaglobulinemi saptanması doğru tanının konulmasına yardımcı olur. Bu nedenle, belirgin sarkoidoz kliniği ile

birlikte hipogammaglobulinemisi ve tekrarlayan enfeksiyon öyküleri olan hastalar YDİY açısından değerlendirilmelidir (90).

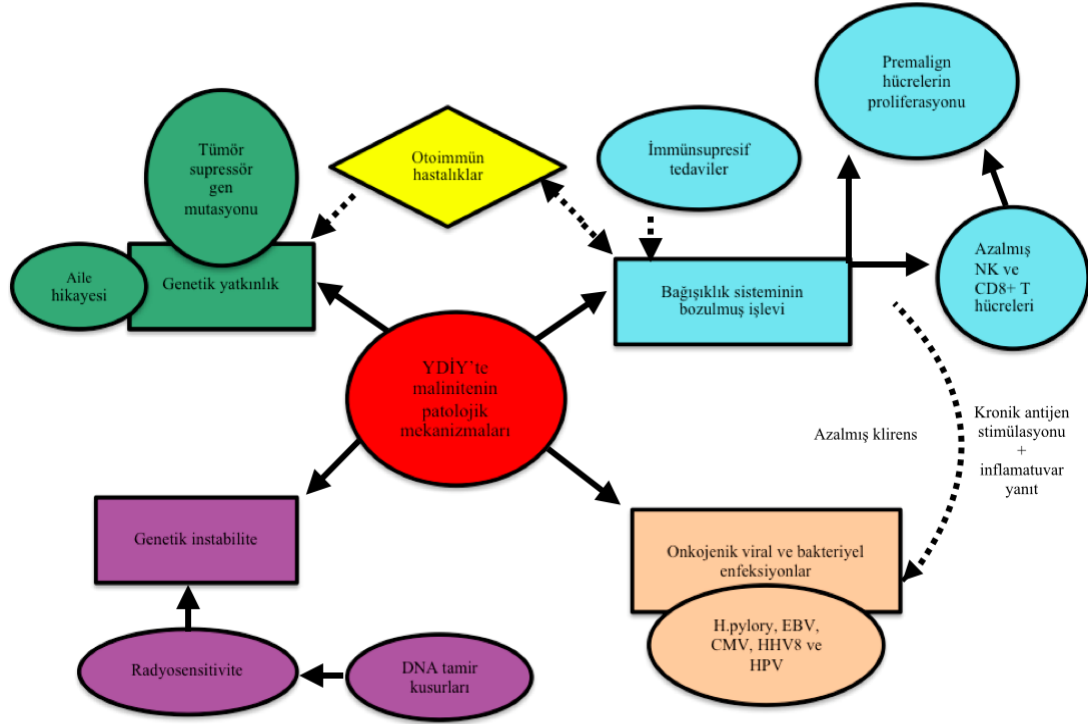
> **Allerjik hastalıklar:** YDİY tanılı hastaların çoğu allerjik rinit semptomlarına sahip olabilir, ancak hastalar düşük IgE düzeyleri ve negatif prick testine sahiptir, çok az bir kısmında allerjen spesifik IgE gösterilmiştir (93). Altmış iki hastadan oluşan kohortta %6,5 hastaya allerjik astım tanısı konulmuş ve spesifik IgE negatif olsa da bronş provakasyon testleri ile pozitif sonuç alındığı görülmüştür (64).

> **Lenfadenopati/splenomegali:** Hastalarda sıklıkla lenfadenopati ve splenomegali görülebilir, etiyojisi bilinmemektedir (29). Avrupa immün yetersizlik topluluğunun verileri retrospektif olarak incelenmiş ve splenomegali ile enteropati, otoimmünite ve granülom varlığının birbiri ile ilişkili olduğu görülmüştür (51).

> **Karaciğer hastalığı:** Hastaların yaklaşık olarak %10'unda karaciğer enzim testlerinde belirgin bozukluk vardır ve alkalin fosfataz yüksekliği yaygındır. Bu hastalarda en sık görülen histopatolojik bulgu nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) olup, bu patolojinin saptandığı YDİY hastalarının daha fazla ek komplikasyona sahip olduğu görülmüştür. NRH ile hepatomegali, karaciğer enzim yükseklikleri, granülomlar ve sitopeniler daha sık birlikte görülmektedir (94). Karaciğer anormalliği olan 40 YDİY hastasının incelendiği bir çalışmada en sık saptanan bulgular anikterik kolestaz ve portal hipertansiyondur. Hastaların %84'ünde histolojik analizler NRH ile uyumlu fibroz oluşturmeyen yapısal anormallikleri ortaya çıkarmıştır. İntrasinüzoidal lenfositik infiltrasyon, portal damar anormallikleri ve epitelioid granülomlar tespit edilmiştir, ön planda otoimmün mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir (95).

> **Maliniteler:** IgA eksikliği ve YDİY'i olan 562 hasta ve 2071 akrabanın tarandığı büyük bir Avrupa çalışmasında YDİY hastalarında malinite açısından artmış risk saptanmış ve kanserin genellikle 4.-6. dekatta ortaya çıktığı görülmüştür, ancak akrabalarda kanser riskinde artış görülmemiştir (96). Bir başka çalışmada YDİY 5 kat artmış kanser riski ile ilişkili bulunmuştur (97). En sık görülen malinite B hücreli non Hodgkin lenfomadır (96,97,98). Lenfoid malinite riskinde artış ile ilişkili tek belirteç poliklonal lenfositik infiltrasyondur (29). YDİY hastalarında mide kanseri riski de artmıştır. Bu artışın H. pylori enfeksiyonu ve pernisiyöz anemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (99). Hastaların semptom yaşınının 16 yaş altı ve üstü olmasına göre ayrılarak karşılaştırıldığı bir başka çalışmada kanser insidansının geç semptomu olan hastalarda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (100). Kronik antijenik

stimülasyonun immün yetersizliklerde bozulmuş immün yanıtta ötürü malin hastalık gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir (101).



Şekil 9. YDIY hastalarının maliniteye yakınlık mekanizmaları. Bu hastalarda artmış malinite sıklığına katkıda bulunan çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar arasında genetik instabilite ve genetik yatkınlık, enfeksiyonun seyri sırasında lenfositlerin sürekli aktivasyonu ve proliferasyonu, onkojenik virüslerin ve bakterilerin klirensinde azalma sayılabilir (102).

> **Morbidite ve Mortalite:** YDIY'de intravenöz immunoglobulin (İVİG) uygulaması, özellikle akut akut solunum yolu enfeksiyonlarının insidansında anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Ancak zamanla başta sinüzit ve akciğer hastalığı olmak üzere kronik hastalıkları olan hastaların prevalansında artış gözlenmiştir. Bu sebeple ilişkili tüm klinik durumlara bağlı olarak hastalık morbiditesi, İVİG tedavisine rağmen zamanla artmıştır (52). Yapılan çalışmalarda YDIY hastalarında mortalite %19,6-27 arasında değişmektedir. Ortanca ölüm yaşı 42-45,5 'tir ve cinsiyet farkı görülmemiştir. Başlıca ölüm sebebini malinite, kronik akciğer hastalığı ve enfeksiyonlar oluşturmaktadır (27,28)

2.3. Yaygın Değişken İmmün Yetersizlikte Tanı

Yaygın değişken immün yetersizlik tanı kriterleri, hastaların farklı klinik tablolarla başvurması sebebi ile sürekli yenilenmektedir. Amerika ve Avrupa İmmün yetersizlik topluluğu 1999 yılında YDIY'i aşağıdaki gibi tanımlamıştır (103).

-Serum IgG ve IgA düzeylerinde anlamlı bir düşüşe (yaş ortalamasının en az 2 SD altında) sahip olan ve aşağıdaki kriterlerin tümünü yerine getiren erkek veya kadın hasta;

1. İmmün yetersizlik başlangıcının 2 yaşın üstünde olması
2. İzohemagglutininlerin yokluğu ve / veya aşılara yetersiz yanıt
3. Hipogamaglobulineminin altta yatan hastalığa bağlı açıklanabilir bir nedeninin bulunmaması (bakınız Tablo 4)

Tablo 4 . Hipogamaglobulineminin Ayırıcı Tanısı	
<i>İlaç ilişkili</i> Antimalariyal ajanlar Kaptopril Karbamazepin Glukokortikoidler Fenklofenak Altın tuzları, Penisillamin Fenitoin Sülfasalazin	<i>Genetik bozukluklar</i> Ataksi telanjiectazi SCID'nin otozomal formları Hiper IgM sendromu Transkobalamin II eksikliği ve hipogamaglobulinemi X'e bağlı agamaglobulinemi X'e bağlı lenfoproliferatif bozukluk (EBV ilişkili) X'e bağlı SCID Bazı metabolik bozukluklar
<i>Kromozomal anomaliler</i> Kromozom 18q- sendromu Monozomi 22 Trizomi 8, 21	<i>Malinite</i> KLL, Non-Hodgkin lenfoma Timoma ile birlikte immün yetersizlik B hücreli maliniteler
<i>Enfeksiyon hastalıkları</i> HIV Konjenital Rubella Konjenital CMV enfeksiyonu Konjenital Toxoplasma gondii Epstein-Barr virüsü	<i>Sistemik bozukluklar</i> İmmünoglobulin hiperkatabolizmasının neden olduğu immün yetmezlik Aşırı immünoglobulin kaybının neden olduğu immün yetmezlik (nefrotik sendrom, ciddi yanıklar, lenfanjiectazi, şiddetli diyare)

Ameratunga ve arkadaşları, 2013 yılında YDİY için yeni tanı kriterlerini oluşturmuştur (bakınız tablo 5) (104)

Tablo 5. YDİY için yeni tanı kriterleri (Ameratunga ve ark., 2013) (104)
A) Tüm majör kriterler karşılanmalıdır <ul style="list-style-type: none">• Hipogamaglobulinemi IgG <5 g / L• İmmün yetersizlik için başka bir neden tespit edilmemesi• > 4 yaş
B) İmmün yetersizlik ile doğrudan ilişkili sekeller (bir veya daha fazla) <ul style="list-style-type: none">• Tekrarlayan, şiddetli veya olağan dışı enfeksiyonlar• Antibiyotiklere azalmış yanıt• Profilaktik antibiyotiklere rağmen enfeksiyon atakları• Uygun aşılama rağmen enfeksiyonlar, örn; HPV enf.• Bronşektazi ve / veya kronik sinüs hastalığı• Enflamatuvar veya otoimmün hastalıklar
C) Destekleyici laboratuvar kanıtları (üç veya daha fazla kriter) <ul style="list-style-type: none">• Eş zamanlı IgA (<0.8 g / L) ve/veya IgM (0,4 g / L) eksikliği veya düşüşü• Akış sitometri ile B hücrelerinin varlığı, ancak azalmış bellek B hücresi ve/veya düşük CD21 ekspresyonlu B hücresinde artış• IgG3 eksikliği (<0,2 g / L)• Yaş uyumlu kontroller ile karşılaştırıldığında bozulmuş aşı yanıtları• Yaş uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında geçici aşı yanıtları• İzohemaglutininlerin yokluğu (eğer AB grubu değilse)• Otoimmünitenin belirgin serolojik kanıtı, örneğin Coombs testinin pozitifliği• YDİY ile ilişkili genlerin varyasyonları, örneğin TACI, BAFFR, MSH5 vb.
D) YDİY'nin nispeten spesifik histolojik belirleyicilerinin varlığı (tanı için gerekli değil ama varlığı, A ve B kategorileri sağlandığında, tanı kesinliğini artırır) <ul style="list-style-type: none">• Lenfositik interstisyel pnömoni• Granülomatöz hastalık• Karaciğerin nodüler rejeneratif hiperplazisi• Bağırsakta nodüler lenfoid hiperplazi• Bağırsakta biyopsisinde plazma hücrelerinin yokluğu

2.4. Yaygın Değişken İmmün Yetersizlikte Tedavi

YDİY’te tedavinin temelini eksik olan immünglobulinlerin yerine konması ve takipte ortaya çıkan komplikasyonların sağaltımı oluşturur. İntravenöz Ig, 0.4 -0.6 gr/kg dozdan başlanır ve 3-4 haftada bir verilir. 500 mg/dl’den yüksek Ig seviyesi hedeflenerek doz aralığı ayarlanır (105)

Dünya çapında 14 merkezin katıldığı, 1993-2012 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada, allojenik kök hücre nakli yapılan YDİY hastaları incelenmiştir. Toplamda 25 hasta çalışmaya alınmıştır. Kemik iliği nakli endikasyonlarını lenfoma, standart tedaviye dirençli enfeksiyonlar, standart tedavi ile kontrol altına alınmayan veya yan etki gelişen otoimmün hastalıklar ve bir olguda da lösemi oluşturmuştur. Kemik iliği nakli sonrası mortalitenin yüksek olması ile birlikte hayatta kalan hastalarda yararlı olduğu görülmüştür. Özellikle lenfoid malinite sebebi ile transplantasyon yapılan hastalarda sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur (106)

2.5. Yeni Nesil Dizileme

İnsan genom projesinin 2003 yılında tamamlanması ile ortaya çıkan karmaşık biyolojik soruları yanıtlama gereği daha ileri teknolojilere olan ihtiyacı ortaya çıkarmıştır (107). 2000’li yılların ortasında geliştirilen yeni nesil dizileme sistemi yalnız maliyeti azaltmakla kalmadı aynı zamanda (108) tüm genom, ekzom ve hedefe yönelik dizileme, RNA dizileme gibi birçok farklı uygulamayı da kolay yapılabilir hale getirerek genetik çalışmaların daha ön plana çıkmasına olanak sağlamıştır (109). YND teknolojisi ile bireyin genomu hızlı ve çok daha düşük bir maliyet ile dizilenebilmektedir. Bu teknoloji onkoloji, embriyoloji, mikrobiyoloji alanlarında kullanılabilir. Özellikle onkoloji ve mikrobiyoloji alanında, tümör hücresinin ve mikroorganizmanın genomunun belirlenmesinin yanında ilaç duyarlılığının da belirlenmesi ile klinik fayda sağlanabilmektedir (110).

2.5.1. Hedefe Yönelik Yeni Nesil Dizileme

Hastalıktan sorumlu olduğu bilinen gen sayısının çok olduğu durumlarda, konvansiyonel dizileme yöntemlerini kullanmak akılcı değildir. Bu durumlarda hedefe yönelik dizileme ile hastalıktan sorumlu genlerden oluşan bir panel

oluşturularak aynı anda birden çok gen taranabilir. Bu sebeple çok sayıda patojenik genin taranması gerektiğinde ekzom dizileme veya hedefe yönelik YND panelelerinin kullanılması daha uygun olmaktadır (111).

Hedefe yönelik YND'nin de yetersiz kaldığı durumlar söz konusu olabilir. Örneğin, ailevi kalıtım sergileyen veya genetik bir temele sahip olduğundan şüphelenilen bir hastalıkta, olası aday gen sayısının fazla veya sorumlu genler bilinmiyor ise ekzom dizileme veya tüm genom dizilemesi düşünülmelidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni

Tez çalışmasına İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji kliniğinde 1996-2017 yılları arasında takip edilen 70 PİY hasta dosyası incelenerek seçilen 16 YDİY tanılı hasta dahil edilmiştir. Kan örnekleri hastalar için hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile yazılı onam vermelerini takiben alınmıştır. Bu kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra çalışma yapılmıştır.

Kan örneklerinin hazırlanması ve saklanması işlemi İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı Laboratuvar'larında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi

3.2.1 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çalışmaya aşağıda belirtilen kriterler doğrultusunda 16 hasta alınmıştır.

- 18 yaş üzerindeki hastalar,
- Yazılı Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu (BGOF) okuyup imzalayan hastalar
- PAGID-ESID ve /veya Ameratunga ve ark. 2013 yılında YDİY için düzenlenen yeni tanı kriterlerine göre YDİY tanısı konmuş olan hastalar.

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

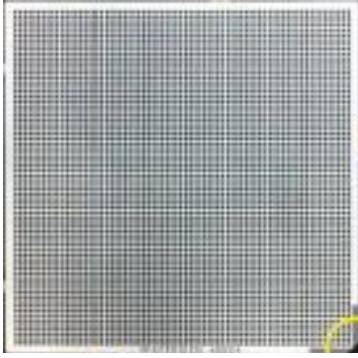
- Tanı kriterini karşılamayan hastalar
- 18 yaş altında kalanlar
- Onam vermeyen hastalar

3.3.1 DNA izolasyonu

Hastalardan EDTA'lı (mor kapaklı) tüpe alınan kan numunelerinden kullanılan ticari kitin (QIAGEN) protokolüne uygun şekilde DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Spektrometre (Nanodrop) cihazı ile izolasyon sonrası örneklerden elde edilen DNA miktarı tayin edildi.

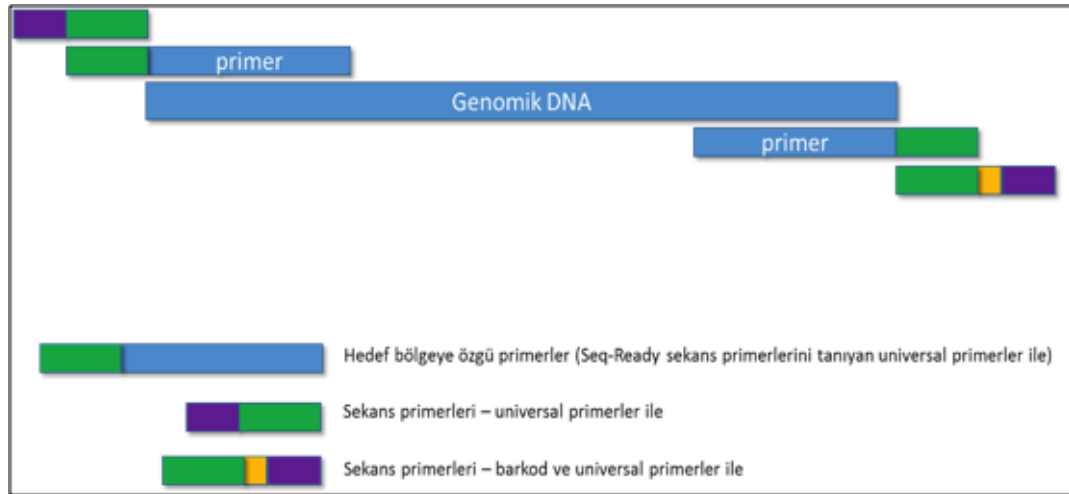
3.3.2.Yeni Nesil Dizileme Panel Tasarımı

YDIY hastalarına özgü tasarlanan yeni nesil dizileme paneli için seçilen genleri 300-750 baz uzunluğunda çoğaltmayı sağlayan SeqReady çipleri tercih edildi. Kullanılan çipler, 5184 ayrı nano kuyudan oluşmakta (şekil 10) ve her bir kuyuda tek tek aday bölgelerin PZR'sini gerçekleştirerek birden fazla hastanın aynı anda bir çok aday geninin taranmasına imkan tanımaktadır.



Şekil 10: Seq-Ready çip görüntüsü

Her bir kuyu farklı dizileme primerlerini içermektedir. Her bir hastaya atanan farklı barkod ile hastalar dizileme sonrası birbirinden ayırt edilmektedir(Şekil 11).



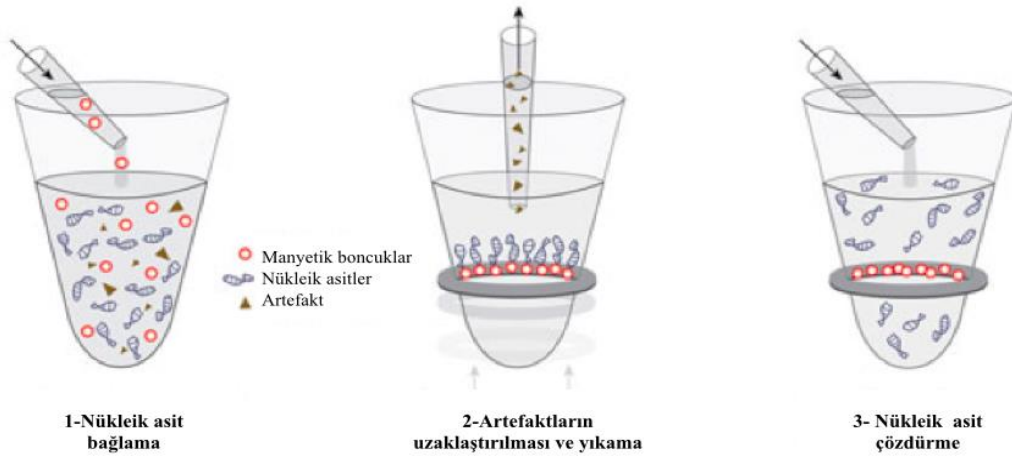
Şekil 11: Seq-Ready çalışma prensibi

Bu tez çalışması ile YDİY hastalarında literatürde sıklıkla görülen 22 aday gen seçilmiş ve bu aday genlerin tüm kodlayan bölgeleri hastalarda dizilenmiştir. Çalışmada seçilen genler, hastalarda dizilenen toplam baz uzunluğu gibi tasarlanan çip ile ilgili genel bilgiler Tablo 6’da belirtilmektedir.

Tablo 6: YDİY paneli genel bilgileri	
GEN LİSTESİ	PAY/YDİY PANEL
Hedef bölgelerin total baz uzunluğu (bp)	234,975
Amplikon sayısı	555
Amplikon uzunluğu (medyan)	423(253-646)
Bir çipteki örnek sayısı	8

3.3.3. Amplikon Kütüphanelerinin Oluşturulması ve Cihaza Yüklenmesi

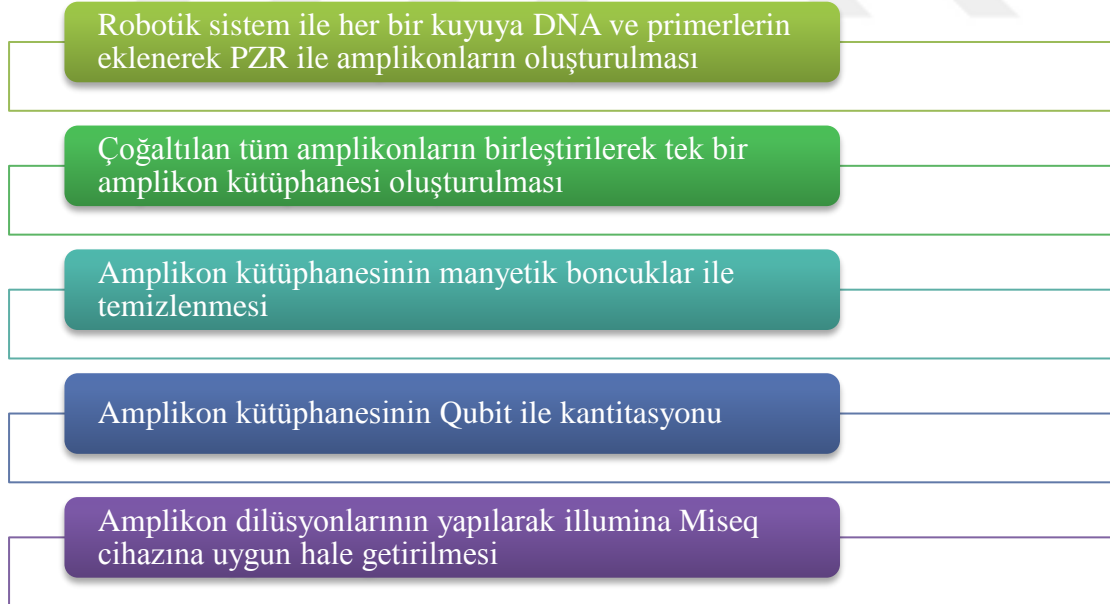
YDİY hastalarının tüm PZR’lerini içeren amplikon havuzuna amplikon kütüphanesi denilmektedir. Her bir hasta tek tek barkodlandığı için dizileme esnasında tüm hasta örnekleri karıştırılır ve analiz sırasında barkodları sayesinde tekrar ayırt edilir. Amplikon havuzunun oluşturulması için öncelikle her bir kuyuda gerçekleşmiş olan PZRler çipe özgü cihazlar ile vakum sayesinde çekilir ve tek bir tüpte toplanır. Oluşturulan havuzdaki kullanılmayan primerler, PZR artıkları çoğalmayan DNA gibi artık materyaller manyetik boncuklar ile (SPRI) temizlenir. Bu işlemde kullanılan manyetik boncuklar sadece amplikonları tutar. Manyetik alan içerisinde bu boncuklar manyetik alanın duvarına yapışır ve geriye kalan çözelti tüpten uzaklaştırılarak sadece amplikonların tüpte kalması sağlanır. Daha sonra boncukların olduğu tüpe 25 µl distile su eklenerek amplikonlar boncuklardan kurtarılır. SPRI manyetik boncukların çalışma prensibi şekildeki gibidir (Şekil 12).



Şekil 12. SPRI manyetik boncukların çalışma prensibi

Kalan ampliconların miktarı florometre cihazı ile (QUBIT) tayin edilir. YDIY hastaları için amplicon kütüphanesi oluşturulması için takip edilen metod aşağıdaki gibidir (Tablo 7).

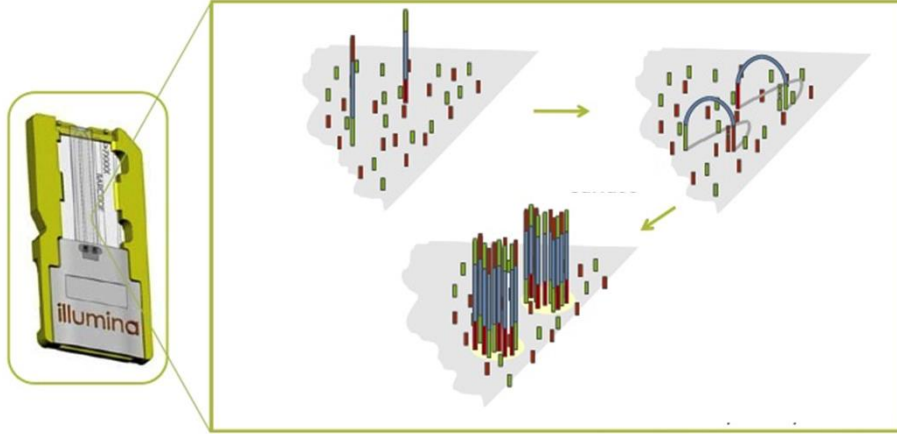
Tablo 7. Amplicon kütüphanelerinin oluşturulmasında takip edilen iş akışı



3.3.4.Yeni Nesil Dizileme

Bu tez çalışmasında kullanılan Illumina Miseq cihazının dizileme prensibine göre; cihaza yüklenen amplicon kütüphaneleri önce Miseq çipi üzerindeki yüzeye tek tek bağlanır. Bağlanan ampliconların diğer ucu çip üzerindeki en yakın diğer noktaya

bükülerek bağlanır ve her bir amplikon köprü PZR denilen yöntem ile kümeler oluşturacak şekilde burada tekrar çoğaltılır. Bu yöntem sayesinde her bir amplikon kendi içerisinde tekrar çoğaltılarak nadir genetik değişimlerin bile yüksek güvenilirlikte tespit edilmesi sağlanır. Küme oluşturma ve köprü PZR aşamaları şekildeki gibidir (Şekil 13).



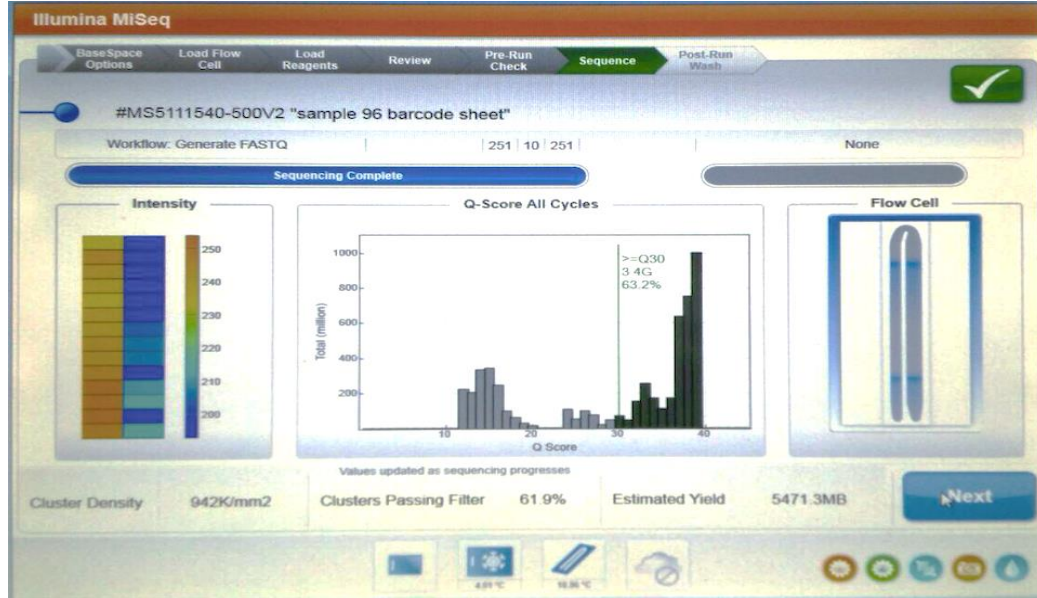
Şekil 13: Miseq çipi (flow cell) üzerinde küme oluşturma ve köprü PZR

Tekrar çoğaltılan amplikonların DNA dizisi tek tek senteze dayalı dizileme yöntemi ile belirlenir. Cihazın her bir döngüsünde ortama sırası ile A, G, T ve C nükleotid trifosfatlar eklenir ve çipin fotoğrafı çekilerek ortama verilen bazıları kullanan amplikonlar belirlenir. Çekilen tüm fotoğraflar üst üste birleştirilerek çipte hangi amplikonun hangi bazı kullandığı tespit edilerek o amplikon baz dizisi çıkarılmış olur. Illumina cihazı her bir baz eklendikten sonra fotoğraf çekerek o bazı belirlemekte ve bu sayede diğer dizileme cihazlarına nazaran yanlış okumaların önüne geçebilmektedir. Kullanılan cihaz ile bir panelin dizilenmesi yaklaşık 1,5 gün sürmektedir. Bu çalışmada Illumina Miseq V2 kiti kullanılmış ve dizileme sonrası yaklaşık 7-9 GB ham veri elde edilmiştir.

3.3.5.Kalite Kontrol Tayini

Elde edilen verinin kalite kontrol tayini “Miseq Control software” ve “sequence analysis viewer”-SAV programları kullanılarak yapılmıştır. Ham verinin analize uygun olup olmadığını anlamak için önce Miseq çipinin kümelenme yoğunluğuna bakılmaktadır. Fazla yoğun ya da az yoğun çiplerde okuma hatalı olabilmektedir. Ortalama yoğunluk 900-1300 K/mm² aralığında olmalıdır. İkinci olarak okunan dizilerin en az %70-90'ının yüksek güvenilirlikte olması gerekmektedir. Şekil 14'te

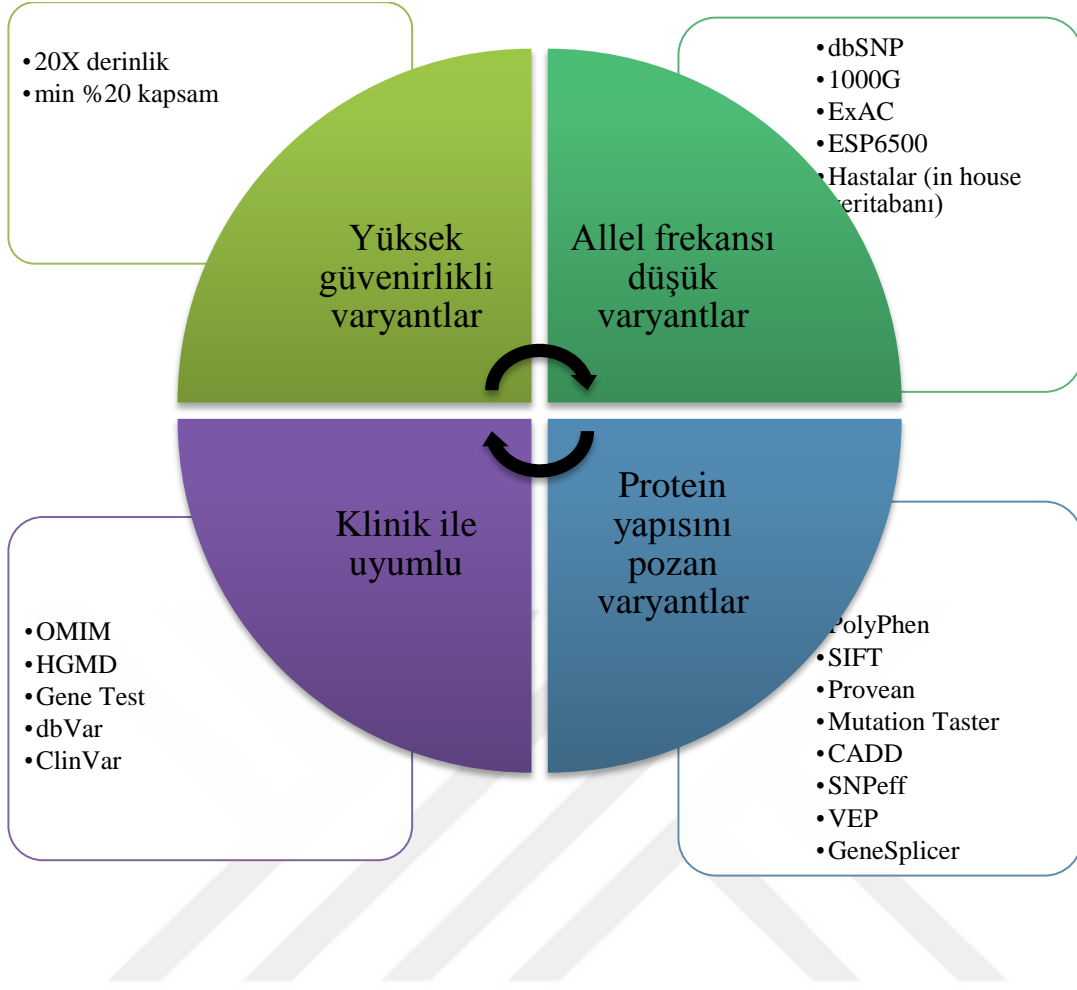
verilerin çipin ilk olarak değerlendirildiği ekran görüntüsünde de görüldüğü gibi küme yoğunluğu 942 K7mm², filtreyi geçen küme oranı %61,9, Q30 ve üzeri kalitede dizilenen bazların oranı %63,2 olarak görülmüştür.



Şekil 14: "Sequence viewer" programı ekran görüntüsü

3.3.6. Analiz Akışı ve Aday Varyant Tespiti

Hastalardaki aday varyantları belirlemek için Genomize programı kullanılmıştır. Bu program ile önce referans genoma (hg38) hizalama yapılmış (alignment aşaması) ve referans genoma göre hastalarda görülen farklı varyantlar belirlenmiştir. Daha sonra dizileme işlemi esnasında kullanılan barkodlar ya da primerler temizlenmiştir (trimming aşaması). Varyantlar ayrıca görsel olarak IGV programı ile analiz edilmiştir. Örneklerdeki hastalığa sebep olan aday varyantları belirlemek için ise önce yüksek güvenilirlikteki varyantlar (en az 20 kere okuma) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu varyantlar daha sonra toplumda ya da kullanılan panelde görülme sıklıklarına göre filtrelenmiş ve 0.005'in altında görülen nadir değişimler ile analiz edilmiştir. Bu değişimler arasında hastanın klinik bulgularını açıklayabilecek, proteinin işlevine patojenik etkisi olabilecek değişimlere sebep olan varyantlar değerlendirilmiştir. En az %20 ve üzeri görülen varyantlar heterozigot, %90 ve üzeri görülen varyantlar ise homozigot olarak kabul edilmiştir. YDIY paneli varyant analizi için kullanılan programlar ve analiz algoritması Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15: Aday varyantları belirlemede takip edilen iş akışı

3.3.7.Sanger (Klasik) Dizileme ile Varyantların Validasyonu

Örneklerde tespit edilen patojenik varyantların hem ikinci bir yöntem ile doğruluğunu göstermek hem de anne ve baba örneklerine de bakılarak ailevi segregasyonu belirlemek amacıyla hastalardaki tüm varyantlar Sanger dizileme yöntemi ile valide edildi. Sanger dizileme için yeni nesil dizileme panelinde kullanılan primer çiftleri kullanıldı ve sonuçlar CLC main workbench programı ile değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1.Hastalar

Çalışmaya alınan 16 hastanın 14'ü YDİY tanılı olup değerlendirmeler bu hastalar üzerinden yapılmıştır. Hastaların ortanca tanı yaşı 32 yıl (18-60), kadın-erkek oranı 6'ya 8 idi. Ortanca takip süresi 6 yıl (aralık:2-19 yıl)'dır. YDİY tanılı hastalar arasında çocukluk çağında tanı alan hasta bulunmamaktadır. Olgular 18 yaş ve üzerinde iken tanı almıştır.

Hastalarda YDİY'in klinik bulguları ve belirtileri açısından yapılan değerlendirmeye ait sonuçlar Tablo 8 ve 9'da özetlenmiştir.

Özellik	Hasta sayısı	Yüzde
Sinopulmoner enfeksiyon hikayesi	14	100
Otoimmün hastalık	7	50
Diyare öyküsü	3	21
Hepatosplenomegali	9	64
Ailede immün yetersizlik hikayesi	1	7

Hasta	Gelişme geriliği	Lenfaden opati	Organomegali	Clubbing	Tekrarlayan herpes	Zona Öyküsü
CV1	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok
CV2	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
CV3	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
CV4	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
CV5	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
CV6	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
CV7	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
CV8	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok
CV9	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok
CV10	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
CV11	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
CV12	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok
CV13	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok
CV14	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
CV15	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
CV16	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var

Hastalarda semptom başlangıç yaşı kesin olarak belirlenememekle birlikte çoğunda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü 20 yaş altında başlamıştır. Olguların sadece %14'ünde (n=2) ebeveynlerde akraba evliliği görülmüştür. Tablo 10'da hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri						
<i>Hasta</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>Tanı yaşı (yıl)</i>	<i>Semptom yaşı (yıl)</i>	<i>Tanıda gecikme</i>	<i>Akraba evliliği</i>	<i>Aile öyküsü</i>
CV1	E	21	13	8 yıl	Yok	Yok
CV2	K	24	23	1 yıl	Yok	Yok
CV3	K	36	24	12 yıl	Yok	Yok
CV4 ¹	E	9	5	4 yıl	Var	Yok
CV5	K	37	35.5	1,5 yıl	Yok	Yok
CV6	E	33	18	15 yıl	Yok	Yok
CV7	K	30	28.5	1,5 yıl	Var	Yok
CV8	E	37	Çocukluktan beri	*	Yok	Yok
CV9	E	60	Yıllardır	*	Yok	Yok
CV10	E	39	35	4 yıl	Yok	Yok
CV11 ¹	K	28	Çocukluktan beri	*	Var	Yok
CV12	E	57	15	42 yıl	Var	Yok
CV13	E	31	7	24 yıl	Yok	Var (Bruton)
CV14	K	18	Çocukluktan beri	*	Yok	Yok
CV15	K	25	17	8 yıl	Yok	Yok
CV16	E	24	Çocukluktan beri	*	Yok	Yok
1: Otozomal resesif hiper IgM tanısı alan olgular						
*Tanıda gecikme süresi net belirlenemeyenler						

Olguların klinik özellikleri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Klinik özellikler ve komorbiditeler								
<i>Hasta</i>	<i>Klinik prezentasyon</i>	<i>Rekürren gastroenterit</i>	<i>TBC</i>	<i>Otoimmün Hastalık</i>	<i>Bronşi-ektazi</i>	<i>Obstrüktif ac hast</i>	<i>Granülom</i>	<i>GİS tutulumu</i>
<i>CV1</i>	OİHA, Rekürren ÜS YE-AS YE	Yok	Yok	OİHA	Var	Var	Akciğerde	Yok
<i>CV2</i>	Rekürren ÜS YE	Yok	Yok	AFAS	Yok	Var	Biyopsi yok	Yok
<i>CV3</i>	Rekürren AS YE	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Biyopsi yok	Yok
<i>CV4</i>	Rekürren ÜS YE-AS YE	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok
<i>CV5</i>	Rekürren ÜS YE-AS YE	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Biyopsi yok	Yok
<i>CV6</i>	Rekürren ÜS YE-AS YE	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Lenf nodu	Yok
<i>CV7</i>	Rekürren AS YE	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Biyopsi yok	Yok
<i>CV8</i>	Rekürren ÜS YE-AS YE- Diyare	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Biyopsi yok	Var
<i>CV9</i>	Rekürren ÜS YE	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Kemik iliği	Yok
<i>CV10</i>	Rekürren ÜS YE-AS YE	Yok	Var	Atrofik gastrit, çölyak Hastalığı	Yok	Yok	Lenf nodu	Var
<i>CV11</i>	Rekürren ÜS YE-AS YE	Yok	Yok	Tip 1 DM	Var	Var	Biyopsi yok	Yok
<i>CV12</i>	Diyare –kilo kaybı	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
<i>CV13</i>	Rekürren AS YE	Yok	Yok	Hipotiroidi, Pernisiyöz anemi	Var	Yok	Yok	Var
<i>CV14</i>	Rekürren ÜS YE-AS YE	Yok	Yok	İBH	Var	Yok	Yok	Var
<i>CV15</i>	Rekürren ÜS YE	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Biyopsi yok	Yok
<i>CV16</i>	Rekürren ÜS YE-AS YE OİHA	Var	Yok	OİHA, İTP	Yok	Yok	Yok	Var

ÜS YE: üst solunum yolu enfeksiyonu, AS YE: alt solunum yolu enfeksiyonu, OİHA: otoimmün hemolitik anemi, İBH: inflamatuvar barsak hastalığı, İTP: immün trombositopeni, AFAS: antifosfolipid sendromu, KI: kemik iliği,

Olguların %31’inde (n=5) takipte ve/veya immün yetersizlik tanısından önce malin hastalık tanısı mevcuttur. YDİY tanılı olgulardaki sıklık %28,57 (n=4)’dir. Hastaların çoğunda görülen kanser hematolojik malignitedir (Tablo 12).

Tablo 12. Malin hastalıklar
CV9 - T hücreden zengin B hücreli lenfoma
CV11 - Serviks karsinomu *
CV12 - Kaposi Sarkomu
CV13 - Mide Kanseri, DBBHL
CV16 - EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık
EBV: Ebstein Barr virüs DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma *Hiper IgM-5 tanısı alan olgu

Takip süresince 3 hasta kaybedilmiştir. Ölüm sebepleri Tablo 13'te görülmektedir. Hastaların ölüm sebebi malinite ve enfeksiyonlardır.

Tablo 13. Ölüm sebepleri
CV9 --- T hücreden zengin B hücreli lenfoma ---Gram negatif sepsis
CV12 –Kaposi Sarkomu – Pnömoni-Solunum yetersizliği
CV16 –EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık-Pnömoni –Solunum yetersizliği-Gram negatif sepsis
EBV: Ebstein Barr virüs

4.2. Hastaların Laboratuvar ve İmmünofenotipik Özellikler

Hastaların immünofenotipik özellikleri ve immünglobulin düzeyleri Tablo 14'te görülmektedir. 11 YDİY hastasının akış sitometrik inceleme sonucu mevcuttur. Hastaların %90,90'ında (n=10) CD27⁺IgD⁻ bellek B hücre sayısı %2 ve altında idi. Bu olguların 6'sında CD27⁺IgD⁻ bellek B hücresi saptanamayacak düzeydeydi. Olguların %45,45'inde (5/11) periferik kan B hücre düzeyi düşük saptandı.

Tablo 14. Hastaların laboratuvar ve immünofenotipik özellikleri									
<i>Hasta</i>	<i>Lenfosit (%)</i>	<i>Lenfosit /B lenf. sayısı</i>	<i>CD19⁺ (%)</i>	<i>CD3⁺ (%)</i>	<i>CD16⁺/56⁺ /16⁺56⁺</i>	<i>CD27⁺ IgD⁻</i>	<i>IgG mg/dl</i>	<i>IgA mg/dl</i>	<i>IgM mg/dl</i>
<i>CV1</i>	19.1	4.977/353	7.1	80.3	1.1/17.7/2.7	0	75	5.6	16.5
<i>CV2</i>	23.1	-	-	-	0.1/14.2	0.4	565	<25	71.5
<i>CV3</i>	-	-	-	-	-	-	142	22.8	17
<i>CV4</i>	24.1	2.527/154	6.1	73.2	1.8/4.8/8.2	38.2	180	25	935
<i>CV5</i>	38.3	2.405/9,6	0.4	89.3	2.6/4.4/2.8	0	198	<25.4	<17.5
<i>CV6</i>	6.1	1.108/27	2.5	50	0.8/24/1.5	0	528	1.5	108
<i>CV7</i>	24.1	1.439 /217	15.1	77.7	0.9/2.4/1.4	0	149	<6.1	4.61
<i>CV8</i>	30.3	1.557/70	4.5	87.7	1.5/5.4/3.5	1.9	40	0.1	3.1
<i>CV9</i>	33.7	744/67	9.1	64.4	1.8/13.1/17	0	264	23.5	5
<i>CV10</i>	37.8	1.617/108	6.7	67.2	2.7/9.1/19.8	2.1	38.6	6.67	8.91
<i>CV11</i>	54	2.802/330	11.8	77.9	3.9/1.1/5.3	0.8	<146	<24.6	283
<i>CV12</i>	21.3	3.433/175	5.1	86.5	2.4/8.9/3.2	2	103	19.6	10.2
<i>CV13</i>	-	-	-	-	-	-	429	<26	26.3
<i>CV14</i>	-	-	-	-	-	-	147	21	<16.1
<i>CV15</i>	22.1	2.007/82	4.1	78.9	0.8/3.2/0.1	0	0.16	0	0.5
<i>CV16</i>	39.5	2488/201	8.1	74.1	7.3/0.7/0.4	0.6	468	<27.5	154

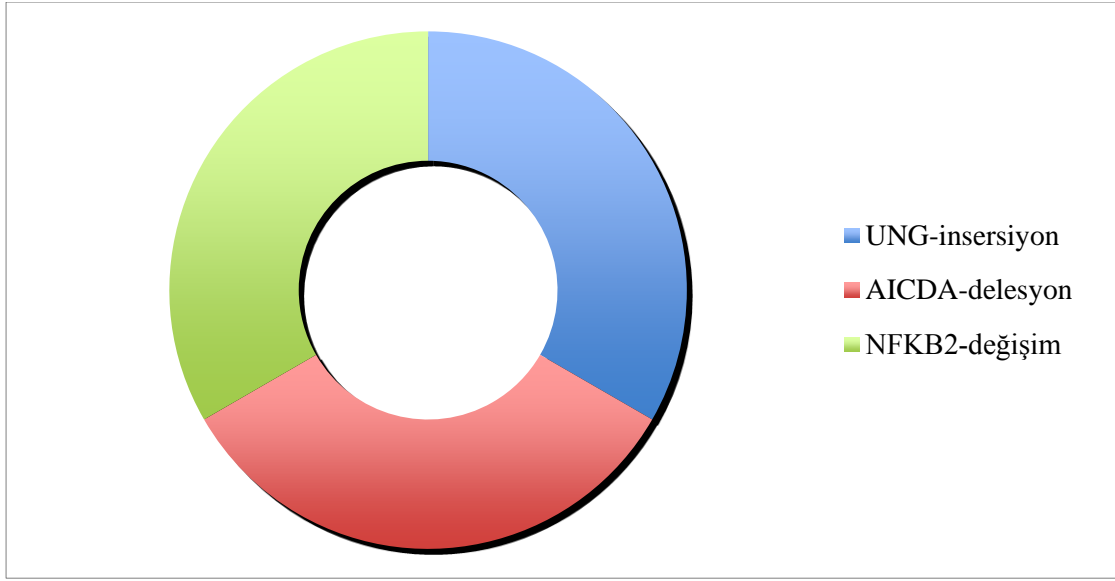
4.3. PAY Paneli Sonuçları

YDİY tanısı olan 16 hasta dizilenmiştir. On altı hastanın 3'ünde (%18) patojenik varyant tespit edilmiştir. Bir hastada hastalık ile ilişkili varyant tespit edilir iken kalan 2 hastada otozomal resesif hiper IgM sendromundan sorumlu farklı 2 varyant tespit edilmiştir (Tablo 15). Saptanan varyantlar UNG (n=1), AICDA (n=1) ve NFKB2 (n=1) genlerindedir (Şekil 17).

Tablo 15. PAY paneli ile hastalarda tespit edilen patojenik varyantlar

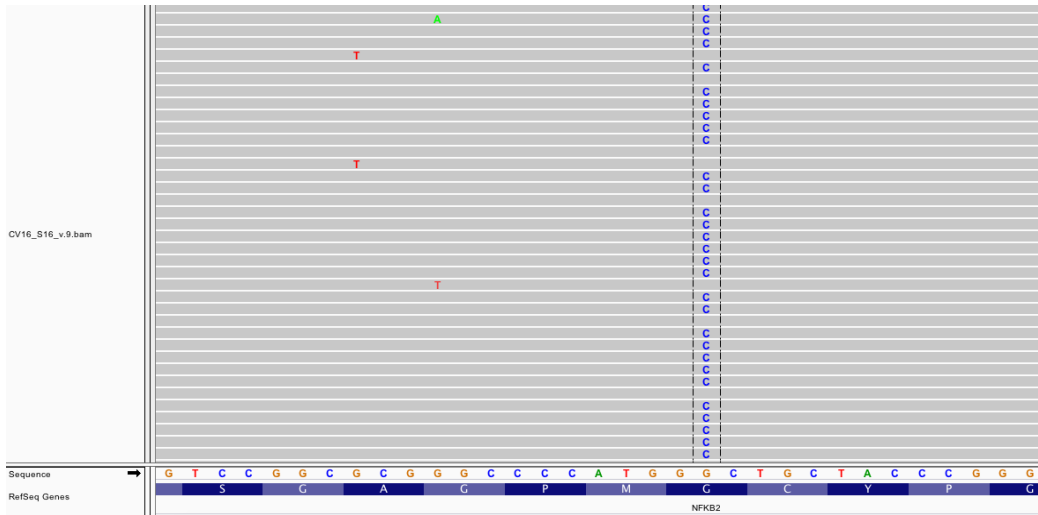
Hasta	Kromozom	Gen	Genotip	cDNA	Protein	Varyant tipi	Mutation Tester	PolyPhen	SIFT	CADD SCORE
CV4	12	AICDA	Homozigot	c.278_288delATGTGGCCGAC	H93Pfs*12	Delesyon	Disease causing	NA	NA	34
CV11	12	UNG	Homozigot	c.924_925insGG	D309Gfs*15	İnsersiyon	Disease causing	NA	NA	34
CV16	10	NFKB2	Heterozigot	c.1187G>C	G396A	Değişim	Disease causing	Possibly_damaging	Tolerated	24,2

Possibly damaging: Muhtemel patojenik etkili, Disease causing: Hastalık yapıcı, del: delesyon, ins: İnsesiyon, Tolerated: Tolere edilebilir, NA: Not available-Mevcut değil, SIFT: Sorting intolerant from tolerant, PolyPhen: Polymorphism Phenotyping, CADD: Combined annotation dependent depletion

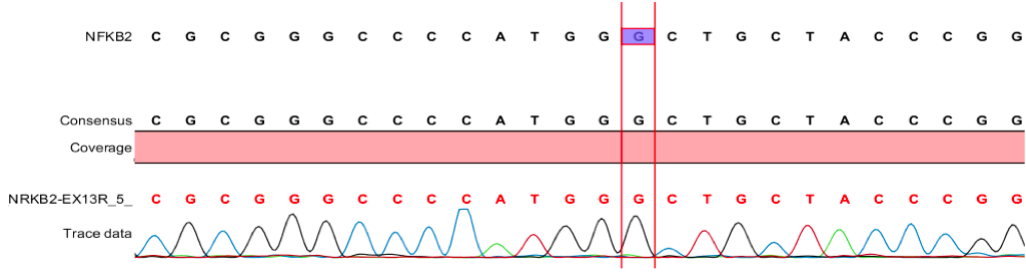


Şekil 16. Panelde bulunan varyantların dağılımı ve tipi

Hastalardan birinde YDİY ile ilişkili varyant tespit edilmiştir. NFKB 2 genindeki c.1187G>C değişim varyantı (Şekil 18) olan hastada klinik saptanan genetik bozukluk klinik ile uyumlu bulunmuştur. Söz konusu gende meydana gelen bozukluklarda beklendiği şekilde hastada da ACTH eksikliğine bağlı hipokortizolemi saptanmış ve ona yönelik tedavisi verilmiştir. Ancak hastanın Sanger dizileme ile validasyonunda NFKB2'nin wild tip olduğu ortaya çıkmıştır (Şekil 19).

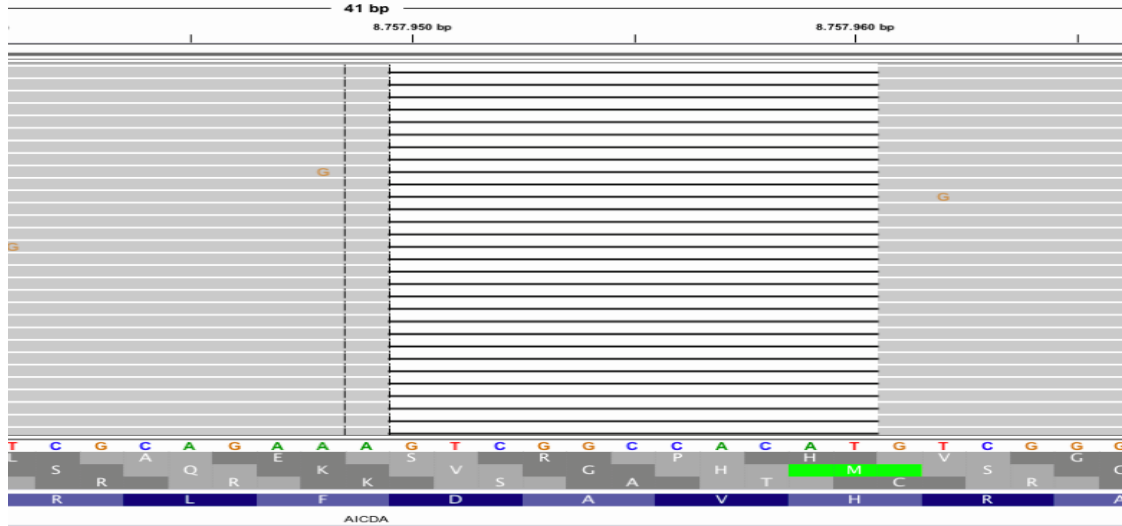


Şekil 17. NFKB 2 genindeki c.1187G>C değişim varyantının IGV görüntüsü

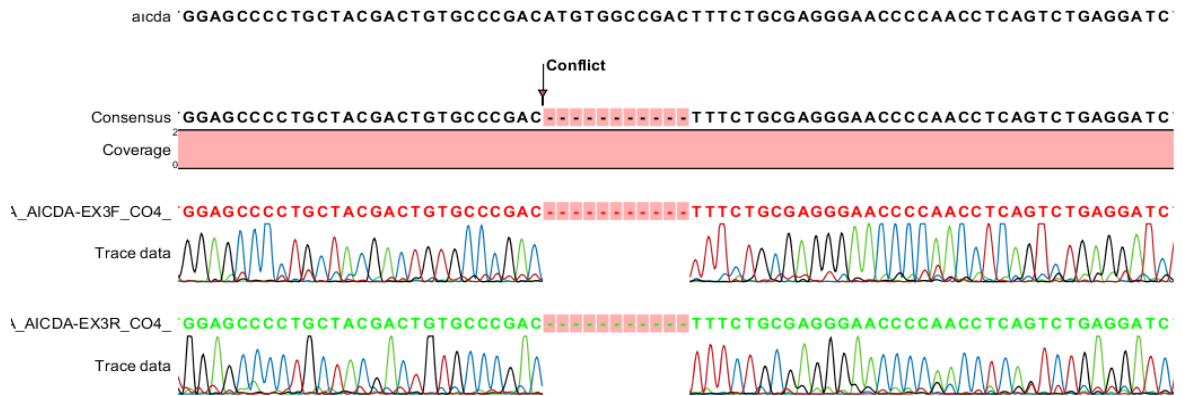


Şekil 18. NFKB2'nin sanger dizileme ile validasyonunda wild tip tespit edildi

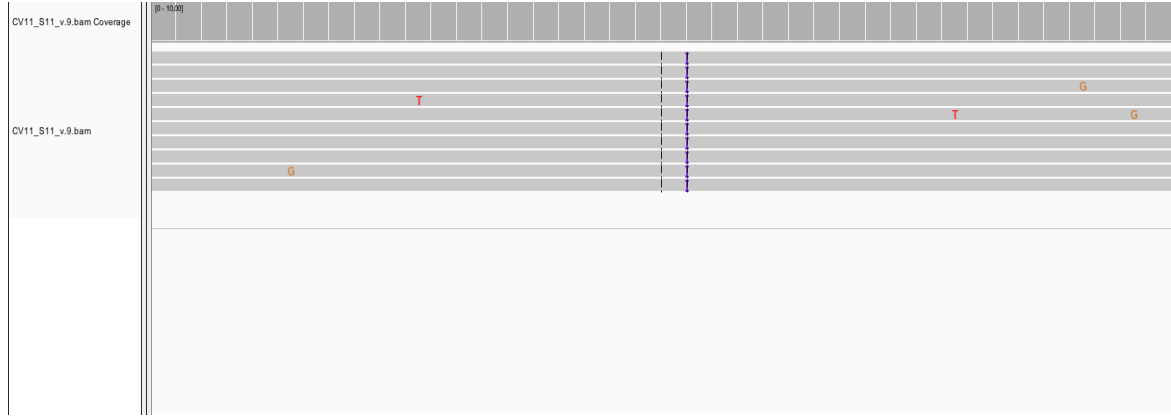
CV4 ve CV11 de otozomal resesif hiper IgM sendromuna sebep olan varyantlar tespit edilmiştir. CV4'te AICDA geninde c.278_288delATGTGGCCGAC delesyonu saptanmış iken (bakınız şekil 20 ve 21), CV11'de UNG geninde c.924_925insGG insersiyon varyantı saptanmıştır (bakınız Şekil 22 ve 23).



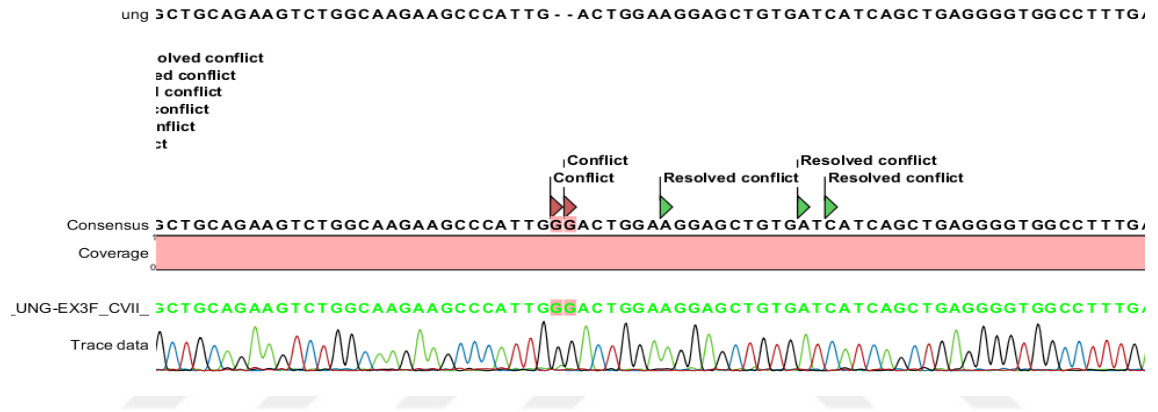
Şekil 19. AICDA genindeki c.278_288delATGTGGCCGAC delesyon varyantının IGV görüntüsü



Şekil 20. AICDA genindeki c.278_288delATGTGGCCGAC delesyon varyantının sanger dizileme ile validasyon görüntüsü



Şekil 21. UNG genindeki c.924_925insGG insersiyon varyantının IGV görüntüsü



Şekil 22. UNG genindeki c.924_925insGG insersiyon varyantının sanger dizileme ile validasyon görüntüsü

5. TARTIŞMA

YDİY, B hücre gelişiminin herhangi bir aşamasında ortaya çıkan genetik kusurdan kaynaklanan, çoğunlukla tekrarlayan enfeksiyonlar ile seyreden ancak tabloya otoimmün, otoinflamatuvar ve malin hastalıkların da eşlik edebildiği, ortak sonucunu hipogamaglobulineminin oluşturduğu hastalıklar grubudur. Erişkin yaşta en sık görülen ve klinik önemi olan primer antikor eksikliğidir (29). Literatürde görülme sıklığı 1:25 000 ile 50 000 arasında değişmektedir (28,40). Prevelansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte Asya ülkelerinde daha nadir görülmektedir; örneğin Tayvan'da sıklık 0.28:100 000 olarak bildirilmiştir (112). Veriler, ülkemizde akraba evliliğinin sık ve ailelerdeki çocuk sayısının fazla olması sebebi ile otozomal resesif kalıtımın ve nadir genetik sebeplerin daha sık olduğunu düşündürmekte ise de bu konuda kesin bir bilgi bulunmamaktadır (1) .

Çalışmamıza 6'sı kadın 8'i erkek toplam 14 YDİY tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı yaşı ortalaması 32 olarak hesaplanmış olup literatürde bildirilen değerlerle benzer bulunmuştur (29). Hastalar 8 yaş ve üstünde tanı almıştır. 2212 hastayı içeren bir Avrupa çalışmasında semptom başlangıcı 10 yaş altında olan hastaların sayısı toplam hastaların üçte birini oluşturmaktadır(51). Bizim çalışmamızda erken yaşta tanı alan hasta olmaması birden çok nedene bağlanabilir:

1-Çocuk yaşta tanı alan hasta sayısının azlığı,

2-Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması,

3-Türkiye'de erişkin hastaların Pedyatri hekimleri tarafından izlenmeye devam ediyor olması nedeniyle erişkin polikliniklerine az sayıda YDİY hastasının geliyor olması,

4-Erişkin yaşta tanı alan hastaların semptomlarını önemsememeleri sebebi ile semptom başlangıcı ile ilgili net bilgi verememeleri

YDİY'in etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. B hücre gelişiminin herhangi bir aşamasında ortaya çıkan bir veya eş zamanlı birden fazla bozukluğun immün yetersizliğe yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda YDİY tanılı hastaların çoğunda periferik kanda total B hücre sayıları normal (28) olmasına rağmen

yaklaşık yarısında izotip değişimi yapmış bellek B hücresi (CD27⁺IgM⁻IgD⁻) sayısında belirgin azalma görülmüştür (38,39,40). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda YDİY hastaları gösterdikleri immünofenotipik farklılıklara göre gruplara ayrılarak immünofenotipik değişikliklerin klinik ve prognoz üzerine etkisi araştırılmıştır (40,42,113). Bu çalışmaların karşılaştırıldığı bir analizde EUROclass sınıflamasının (42) tanısal amaçlı kullanılabilecek en uygun yöntem olduğunu ileri sürülmüştür (114). Literatürün aksine bizim çalışmamızda akış sitometrik inceleme yapılan 11 YDİY hastasının %54,54'ünde (n=6) periferik kanda B kücre sayısı düşük bulunmuştur (bakınız Tablo 14). Hastaların %90,90'nında (10/11) CD27⁺IgD⁻ bellek B hücresi %2 ve altındadır. Çalışmamızda, EUROclass çalışmasının aksine bellek B hücresi ölçülemeyecek düzeyde olan olgular kohortun %54,54'ü (6/11) gibi yüksek bir kısmını oluşturmaktadır. CD27⁺IgD⁻ bellek B hücresi %2 ve altında olan YDİY'li olguların %90,9'unda (10/11) EUROclass çalışmasına benzer şekilde granülom ve/veya splenomegali varlığı saptanmıştır (42). Yine literatürü destekler şekilde bellek B hücre düzeyi düşük olan hasta grubunda otoimmün hastalıklar ve splenomegali görülmüştür (40).

Az sayıda hastanın (n=33) aralıklı akış sitometrik inceleme sonuçlarıyla uzun süreli (3-19 yıl) izlendiği bir başka çalışmada klinik ve sınıf değişimi yapmış bellek B hücresi sayısı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada YDİY'in statik bir hastalık olmadığı, hastalığın seyri boyunca ağır bellek B hücresi eksikliğine ilerleyebileceği gösterilmiştir (43).

Çalışmamıza dahil edilen bazı hastalarda akış sitometrik incelemede bellek B hücre sayısının ölçülemeyecek düzeyde olduğu, bunun yanında tanı anındaki IgG düzeylerinin beklendiği kadar düşük olmadığı görülmüştür (Tablo 14). Bu hastaların güncel Ig G düzeyleri kontrol edildiğinde de tanı esnasındaki düzeylere benzer veya daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum ön planda hastaların izlem sürecinde bellek B hücre yetersizliği geliştirmiş olabileceğini düşündürdü. İVİG replasmanı altında olan bu hastalarda tedavi öncesi bakılmış olsa da Ig klirensindeki kişisel farklılıklar nedeniyle IgG düzeylerinin düşük saptanmamış olabileceği düşünüldü. Ayrıca CV 14, 8 yaşında IgA eksikliği tanısı alarak takip edilmiş, 10 yıl sonra bronşiektazi gelişmesi üzerine tekrar bakıldığında panhipogamaglobulinemi saptanarak YDİY tanısı almıştır. Hastanın seyri, olguda zaman içinde bellek B hücre yetersizliği geliştiğini düşündürmekte ve bu durumu desteklemektedir. Ayrıca Çalışmamızda, bellek B hücre sayısı ölçülemeyecek düzeyde olan hasta oranının fazla

olması uzun süreli hastalık öyküsü ve hasta sayısının azlığı ile ilişkili bir yanlılıktan (bias) kaynaklanmış olabilir. Bellek B hücresi <math><2\%</math> olan bir hasta otozomal resesif HIGM-5 sendromu olarak tanı aldığı için bu değerlendirmelere dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz YDİY'li hastaların %71,42'si (n=10) sadece tekrarlayan enfeksiyonlar ile prezante olmuş iken, %14,28'i (n=2) izole enfeksiyon ile ilişkili olmayan diyare ve %14,28'i (n=2) otoimmün sitopeni ile başvurmuştur. Takip sürecinde literatür ile benzer şekilde bütün hastalarda solunum yolu enfeksiyonu görülmüştür (27,52). Bir hastada İVİG replasmanı öncesi dönemde spondilodiskite eşlik eden epidural paravertebral apse görülmüş iken literatür ile uyumlu şekilde replasman altında hastaların hiçbirinde santral sinir sistemi enfeksiyonu görülmemiştir (27). 1992 yılında 240 YDİY hastasının dahil edildiği bir çalışmada başvuru tanılarının önemli bir kısmının menenjit olduğu dikkati çekmektedir. Ancak bu hastaların yarısına İVİG'in tedavi amaçlı kullanımından önceki dönemde tanı konduğunu göz önüne almak gerekir (33).

Çalışmamızda sadece bir hastada aile öyküsü mevcuttur (%7). Söz konusu hastanın kardeşi Bruton agammaglobulinemi tanısı ile izlenmektedir. Literatüre bakıldığında çoğu hastanın sporadik olgular şeklinde ortaya çıktığı görülmektedir, aile öyküsüne olguların sadece %10-20'sinde rastlandığı görülmektedir (27,55).

Hastalarımızın %42,85'inde (n=6) otoimmün hastalık görüldü. Otoimmün hastalıklar; otoimmün hemolitik anemi (OİHA) (n=2), immün trombositopeni (İTP) (n=1), antifosfolipid sendromu (n=1), tip 1 diyabet (n=1), atrofik gastrit (n=1), çölyak hastalığı (n=1), pernisiyöz anemi (n=1) ve Hashimoto hastalığından (n=1) oluşmaktaydı. İmmün sitopeniler literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en sık görülen otoimmün hastalık grubunu oluşturmaktaydı (82,83). Ancak literatürdekinin aksine OİHA (n=2) bizim çalışmamızda nispeten daha sık bulunmuştur. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Olguların %21,42'si (n=3) YDİY tanısından önce otoimmün hastalık tanısı almıştır ve bu durum söz konusu hasta grubunda tanının ortalama 8 yıl (aralık: 4-24 yıl) gecikmesine sebep olmuştur. Literatürde 18 OİHA tanılı hastanın değerlendirildiği bir çalışma ile karşılaştırıldığında bu süre bizim çalışmamızda daha uzundur (ortalama 5,5 yıl; aralık 3-14 yıl) (87). Çalışmamızda otoimmün hastalıkla başvuranlarda YDİY tanısı konmasındaki gecikme çocuk yaşta pernisiyöz anemi

tanısı olarak uzun yıllar bu şekilde takip edilen bir hasta nedeniyle olmuştur. Hasta sayısının artmasıyla tanı koyana kadar geçen sürenin literatürle uyumlu olması beklenmektedir. Çalışmamızda YDİY tanısı öncesi otoimmün hastalık görülme sıklığı ortanca 11 yıl süre izlenen 224 hastanın dahil edildiği bir çalışmanın sonuçları ile benzer bulunmuştur (52).

YDİY hastalarında kanser insidansı yaklaşık %10'dur ve genellikle 4-6. dekadlarda ortaya çıkmaktadır. YDİY'te genel popülasyona göre 5-12 kat artmış kanser riski bildirilmiştir (96, 97). Uzun süreli takiplerde YDİY tanılı hastaların %28,57'sinde (n=4) malinite geliştiği görülmüştür (Tablo 12). Hastalarda belirtilerin ortaya çıkma yaşının 16 yaş altı ve üstü olmasına göre ayrılarak karşılaştırıldığı bir çalışmada kanser insidansının geç semptomu olan hastalarda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (100). Bizim kohortumuz değerlendirildiğinde literatürden farklı olarak malinite geliştiren hastaların %75'inde (n=3) ilk belirtilerin 16 yaş altında ortaya çıktığı görülmüştür; ayrıca tanıda gecikme süresinin net öykü alınan iki hasta değerlendirildiğinde daha uzun olduğu görülmüştür (ortanca: 33 yıl, aralık: 24-42 yıl). Bu durum semptomları uzun süredir var olan ancak tanı konulamaması sebebi ile İVİG replasmanı yapılamayan hastalarda, uzun süreli antijenik stimülasyonun devam etmesine ve malinite gelişimine neden olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlar, kronik antijenik stimülasyonun immün yetersizliklerde bozulmuş immün yanıtın otürü malin hastalık gelişimine zemin hazırladığı literatür bilgisini desteklemektedir (101). Ayrıca CV9 ve CV16 hastalarının takip sürecindeki doku biyopsileri incelendiğinde, başlangıçta tespit edilen ve selim olarak değerlendirilen morfolojik değişiklikleri, izlemde gelişebilecek komplikasyonlar açısından yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. CV9'a takip sürecinde çeşitli sebeplerle 4 kez kemik iliği biyopsisi yapılmış olup, ilk iki biyopside sadece 1 granülom dikkati çekmiş, 3. biyopside ise granülom çevresi ve paratrabeküler alanda T hücrelerinden zengin B hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Son kemik iliği biyopsisi tanı koydurucu olacak şekilde "T hücreden zengin B hücreli lenfoma" olarak raporlanmıştır. CV16'ya 2007 yılında yapılan eksizyonel aksiller lenf nodu biyopsisi "foliküler tipte kuvvetli lenfoid hiperplazi, CD20(+) B hücrelerinde EBV(LMP-1) içinde kuvvetli boyanma mevcuttur" şeklinde raporlanmış olup, 2016 yılında batın içi lenf nodundan yapılan eksizyonel biyopsi "EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık, reaktif hiperplazi formu ile uyumlu" şeklinde raporlanmıştır. Bu bulgu hem poliklonal lenfositik infiltrasyonun

lenfoid malinite riskini arttırdığı literatür bilgisini (29) desteklemekte hem de başlangıç patolojisinin hastanın takibinde gelişebilecek komplikasyonlar açısından öngördürücü bilgi sağladığını göstermektedir. Serum IgM düzeyinin 100 mg/dl'nin üzerinde olması ile poliklonal lenfositik infiltrasyon ve lenfoid malinite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (29). Kohortumuzda poliklonal lenfositik infiltrasyon ve/veya lenfoid malinite tanımlanmış toplam 9 hastanın sadece 2'sinde IgM düzeyi 100 mg/dl'nin üzerinde saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında en sık görülen malinite (n=3) literatüre benzer şekilde B hücreli non-Hodgkin lenfomadır (96, 97, 98, 115). YDİY hastalarında mide kanseri riskinde de artış olduğu bildirilmiştir. Bu artışın H. pylori enfeksiyonu ve pernisiyöz anemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (99).

Hastalarımızdan CV13, çocukluk yaştan itibaren pernisiyöz anemi tanısı ile uzun süre izlenmiş ve 24 yaşında mide adenokarsinomu tanısı almıştır. Mide karsinomu açısından operasyon sonrası sorunsuz takip edilen hastada izleyen dönemde diffüz büyük B hücreli lenfoma gelişmiştir. Kemoterapi sonrası halen remisyonda olarak sorunsuz takip edilmektedir. Üç haftalık aralıklarla İVİG uygulaması yapılırken bir sonraki doza gelmeden sık enfeksiyon geçirmesi üzerine serum immünoglobulin düzeylerini daha stabil tutabilmek amacıyla subkutan Ig başlanmış ve enfeksiyon sıklığında belirgin azalma sağlanabilmiştir.

CV12, diyare sebebi ile tetkik edilirken kolonoskopik biyopsinin YDİY ile uyumlu olması ile tanı almıştır. Takipte genel durum bozukluğu ve malabsorbsiyon sebebi ile yatırılarak anti-TNF tedavi verilen hastanın diyaresinde gerileme olmamış, yatışı sırasında HSV özofajiti gelişmiştir. Takipte bacaklarda çıkan döküntülerden yapılan biyopsiler ile kaposi sarkomu (nodüler evre; immünhistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde HHV-8 ile yaygın nükleer boyanma) tanısı almıştır. Literatürde Kaposi sarkomu gelişen YDİY olgusu bildirilmiştir (55).CV 11, hiper IgM-5 sendromu olup olup, serviks karsinomu sebebi ile opere edilmiştir.

YDİY'li hastalarda birçok organda granülomlar görülebilir (67, 81, 88, 89). Literatürde hastaların %8-20'sinin granümatöz hastalığı olduğu tahmin edilmektedir, ancak çoğu olguda doku biyopsi yapılmadığı için prevalansın muhtemelen daha yüksek olduğu düşünülmektedir (27, 42, 51). Çalışmamızda

CV1(akciğer), CV6 (lenf nodu), CV9 (kemik iliği) ve CV10 (lenf nodu) çeşitli doku biyopsilerinde granülom saptanan olgulardır. Çalışmamızdaki sıklık %28,57'dir. CV6, YDİY tanısı almadan önce 10 yıl sarkoidoz tanısı ile takip edilmiştir. Bu süreçte enfeksiyon öyküsünün belirginleşmesi ve bronşiektazi gelişmesi üzerine tekrar değerlendirildiğinde YDİY tanısı almıştır. YDİY tanılı hastalarda çeşitli dokularda granümatöz reaksiyon görülebilir, bunun immün yetersizlik tanısından önce tespit edilmesi, tanıda gecikmelere sebep olabilir. Ancak tekrarlayan enfeksiyon öyküsünün olması ve hipogamaglobulinemi saptanması doğru tanının konulmasına yardımcı olur (90). Bizim olgumuzdaki gibi belirgin sarkoidoz kliniği ile birlikte hipogammaglobulinemisi ve tekrarlayan enfeksiyon öyküleri olan hastalar YDİY açısından değerlendirilmelidir.

Literatürü destekler şekilde, granümatöz reaksiyon görülen olgularımızın %75'inde (n=3) daha düşük düzeyde sınıf değişimi yapmış bellek B hücresi (CD19⁺ CD27⁺) sayılarına sahip olduğu görülmektedir (67,88).

Çalışmamızda gastrointestinal sistem tutulumu olguların %42,85'inde (n=6) görülmüştür ve literatüre göre artmış sıklıktadır (27). Diyare CV8 ve CV12 olguları için ilk başvuru semptomu iken; CV10, CV13, CV14 ve CV16 takip sırasında gastrointestinal semptomlar sebebi ile tetkik edilir iken tanı almıştır. En sık semptom literatüre benzer şekilde kronik diyare ve karın ağrısıdır (74,75). Literatürün aksine olgularımızda enfeksiyöz sebeplere rastlanmamıştır (55,56). CV13 YDİY tanısı almadan önce pernisiyöz anemi sebebi ile takip edilirken, mide karsinomu tanısı almıştır.

Olguların endoskopik biyopsileri değerlendirildiğinde literatüre benzer şekilde en sık görülen bulgular; mukozada plazma hücre yokluğu, intraepitelyal lenfosit artışı ve lenfoid hiperplazi olmuştur (77, 78).

Yapılan çalışmalarda YDİY hastalarında mortalite %19,6-27 arasında değişmektedir. Ortanca ölüm yaşı 42-45,5 'tir. Başlıca ölüm sebebini malinite, kronik akciğer hastalığı ve enfeksiyonlar oluşturmaktadır (27, 28).

Takipte olguların %21,42'si (n=3) ölmüştür. Bu olgular için, ortanca tanı yaşı 60'tır (Aralık; 37-63). CV9, splenomegali ve nötropeni ile İVİG altında takip edilirken, dalak boyut artışı, sitopenilerde derinleşme ve B semptomlarının eklenmesi ile yapılan tetkiklerde T hücreden zengin B hücreli lenfoma tanısı alıp, ilk kemoterapi sonrası gram negatif sepsis ile kaybedilmiştir. CV12, diyare ve malnütrisyon sebebi ile yatışı sırasında pnömoni ve sepsis sebebi ile kaybedilmiştir. CV 16, EBV ilişkili

lenfoproliferatif hastalık sebebi ile rituksimab (375 mg/m², haftada 1, toplam 4 kurs) tedavisi sonrası yakınmasız takip edilir iken, tek taraflı düşük ayak olması sebebi ile yatırılmış, kraniyal MR’da presantral girusta ekspansil karakterde ve tek taraflı striat lezyonu saptanmış, göz dibi muayenesi optik nörit olarak değerlendirilmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde; bakteri, aside dirençli bakteri, mantar elemanları görülmemiş, akış sitometrik incelemede patoloji saptanmamıştır. BOS biyokimyasal incelemesi normal, Polyoma JC ve BK virüs negatif bulunmuştur. Hasta yatışı sırasında gram negatif sepsis ve solunum yetersizliği ile kaybedilmiştir.

Toplamda 7 merkezden katılan 334 hastanın, ortalama 25,6 yıl takip edildiği bir çalışmada hastalar 5 gruba ayrılarak prognoz açısından incelenmiştir (29). Olgular;

>Komplikasyonsuz (Sadece tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olanlar)

>Otoimmünite,

>Poliklonal lenfositik infiltrasyon (Lenfositik interstisyel pnömoni, açıklanamayan granülomlar, fizik muayene/ultrasonografi (USG) ile tespit edilen açıklanamayan hepatomegali, palpasyon/USG ile 11 cm ve üstü splenomegali, palpasyon/USG/BT ile saptanan persistan lenfadenopati)

>Enteropati,

>Lenfoid malinite

başlıkları altında gruplanmıştır.

Kohortumuzun fenotipik sınıflaması Tablo 15’te görülmektedir.

Tablo 16. Hastaların fenotipik sınıflaması	
<i>Fenotip</i>	<i>Olgu</i>
Komplikasyonsuz	CV3, CV7, CV15
Otoimmünite	CV1, CV2, CV10, CV13, CV16
Poliklonal lenfositik infiltrasyon	CV1, CV5, CV6, CV8, CV9, CV10, CV12, CV13, CV16
Enteropati	CV8, CV 10, CV12 , CV14, CV 16
Lenfoid malinite	CV9, CV13, CV16

Mortalite açısından değerlendirildiğinde tanıda gecikme ile mortalite arasında ilişki bulunmadığı halde bronşiektazinin yaşam süresini kısalttığı görülmüştür. Aksine bizim çalışmamızda olguların %35,71'inin (n=5) bronşiektazisi olup bu grupta ölüm görülmemiştir. Ancak ölen hastaların tanıda gecikme süresinin diğerlerine göre daha uzun olduğu görülmüştür. Bu durum hasta sayısının azlığına ve daha kısa takip süresine bağlanabilir.

Belirli klinik fenotiplerle yapılan ileri analizler ile en yüksek mortalite oranlarının enteropati veya lenfositik infiltrasyon fenotiplerinde olduğu, lenfoid malinite ve otoimmünite ile de anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (29). Ölen olgularımız incelendiğinde literatüre benzer şekilde, 3 olgunun da mortalite ile ilişkili olan gruplarda yer aldığı görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 16 hastanın 2'si otozomal resesif hiper IgM sendromu ve 14'ü YDİY hastasıdır. Bir hastada panel sonucunda NFKB2 geninde c.1187G>C değişim varyantı saptanmış olup, literatürde tanımlanan fenotipi karşılansa da Sanger dizileme ile validasyonunda NFKB2'nin wild tip olduğu ortaya çıkmıştır (116,117,118, 119,120,121). Yaygın değişken immün yetersizliklerin genetik temeli, yeni nesil dizileme teknolojilerinde kaydedilen ilerlemelerin katkısıyla, monogenik olguların altında yatan mekanizmaların tanımlanmasıyla anlaşılır hale gelmiştir. Hem otozomal resesif hem de dominant YDİY hastalık genlerinin keşfi hızlanmıştır, ancak monogenik formlar hastalığın sadece %2-10'unu kapsamaktadır (30). Son zamanlarda nadir görülen monogenik formlardan ayrı olarak, YDİY'in bir Mendel hastalığından ziyade kompleks bir kalıtım paternine sahip olduğu öne sürülmüştür (122, 123, 124). Çalışmamızda, primer antikor yetersizliği paneli ile 14 YDİY hastasının hiçbirinde varyant tespit edilmemiştir. Bu durumun birden çok sebebi olabilir;

- >Hasta sayısının azlığı,
- >Türk toplumunda akraba evliliği insidansının yüksek olması sebebi ile resesif varyantların daha ön planda olma ihtimali,
- >Genetik zeminin toplumumuzda farklı olması,
- > Son olarak da yeni nesil dizileme sisteminden kaynaklanan hatalara bağlı olabilir.

Çalışmaya dahil edilen 2 olguda otozomal resesif hiper IgM sendromuna sebep olan varyantlar tespit edilmiştir. CV4'te AICDA geninde c.278_288delATGTGGCCGAC

delesyonu ve CV11'de UNG geninde c.924_925insGG insersiyon varyantı saptanmıştır. Her iki varyant da daha önce literatürde tanımlanmamıştır.

Sonuç olarak İç Hastalıkları uzmanlık tez çalışması sonucunda;

1-Bu çalışmada 16 Primer antikor yetersizliği olan hasta yeni nesil dizileme tanı paneli ile dizilenmiştir. Ancak hiçbir hastada YDIY ile ilişkili bilinen varyasyonlardan biri tespit edilmemiştir. Bu durum hem hasta sayısının azlığına hem de monogenik kalıtım paterninin hastaların sadece %2-10 gibi küçük bir kısmından sorumlu olmasına bağlanabilir.

2. Panel hazırlanırken YDIY kliniğine sebep olabilecek genler de dahil edilmiştir. Bu sayede otozomal resesif hiper IgM sendromuna sebep olan, daha önce hiç tanımlanmayan, 2 yeni varyant tespit edilmiştir. Bu sayede henüz genotip-fenotip ilişkisi bilinmeyen bir hasta grubu için literatüre katkı sağlanmıştır.

3. YDIY'lerde ilk aşamada hedefe yönelik YND panelleri ile bilinen genlerin taranması ve bu tarama sonucunda varyant bulunmayan hastalarda ise tüm ekzom ya da genom dizilemeye gidilmesi uygun bir yaklaşımdır. Bu sayede daha kısa sürede ve daha düşük maliyetle hastalık tanısı konulabilir. Tüm genom veya ekzom dizileme ile YDIY'in genetik tanısı ve hastalıkla ilişkili yeni genlerin/varyasyonların saptanması da mümkün olacaktır. Bu sayede hastalığın etiyolojisi aydınlatılacak ve klinik fenotip ilişkisi kurulacaktır.

YDIY, B hücre gelişiminin herhangi bir aşamasından kaynaklanan bir ya da birden fazla kusur sebebi ile ortaya çıkabilmektedir. Geniş klinik yelpazeye sahip olmasının yanında, etiyopatogenezi de henüz aydınlatılamamıştır. Monogenik formlar hastalığın küçük bir kısmından sorumludur. Hastaların çok çeşitli klinik formlarının olması ve daha çok Hematoloji dışı kliniklere başvurması sebebi ile tanı akla gelmemektedir. Bu durum tanıda gecikme ve sonuç olarak mortalite artışına sebep olmaktadır. Yeni nesil dizileme panelleri ile bilinen varyantların tespiti ile arada kalınan olgularda tanının hızlı şekilde konulmasını sağlayacaktır. Ayrıca panel sonucu negatif saptanan hastalarda tüm ekzom veya genom dizileme yapılarak yeni varyantların tespit edilmesi ve sonuç olarak tanı panellerinin giderek genişletilmesi ile daha çok hastanın

daha kısa sürede tanı almasını sağlayacaktır.

YND sistemi ile tespit edilen varyantların klinik ile ilişkisinin saptanması sonucunda hastalar gruplandırılabilir ve belki de fenotipe göre daha düşük maliyetli tanı çipleri hazırlanarak hastaların daha erken ve kesin tanı alması sağlanabilir.

Hedefe yönelik yeni nesil dizileme panelleri hızlı, güvenilir, maliyeti düşük ve analizi kolay bir yaklaşım sağlar ve YDİY gibi heterojen hastalıkların ilk basamak genetik tanısı için kullanılabilir ideal yöntemlerden birisidir.



6. ÖZET

Giriş: Yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY) yaklaşık 1/25.000-1/75000 sıklıkta görülen bir idiyopatik antikor eksikliğidir. YDİY'in klinik belirtileri birçok organ sistemini etkiler. Bu nedenle tanı akla gelmez ve tanıda gecikme yaygındır. Monogenik kalıtım paterni olguların %2-10 kadarından sorumludur. Etiyopatogeneze den kompleks kalıtım parterni sorumlu tutulmaktadır.

Amaç: YDİY tanılı hastalarda tespit edilen genetik varyasyonlar ile hastalığın kliniğı ve prognozu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Yöntem ve Bulgular: Primer antikor yetersizliğine sebep olan 22 gen seçilerek bir tanı paneli hazırlandı. Primer antikor yetersizliği olan 16 hasta yeni nesil dizileme (YND) paneli ile dizilenmiştir. Tespit edilen varyantlar sanger dizileme ile doğrulanmıştır. Hiçbir hastada YDİY ile ilişkili bilinen varyasyonlardan biri tespit edilmemiştir. Ancak otozomal resesif hiper IgM sendromuna sebep olan, daha önce hiç tanımlanmamış, 2 yeni varyant tespit edilmiştir. Bir olguda AICDA geninde c.278_288delATGTGGCCGAC delesyonu saptanmış iken, diğesinde UNG geninde c.924_925insGG insersiyon varyantı saptanmıştır.

Sonuç: YDİY tanılı hastaların çok çeşitli klinik formlarının olması sebebi ile tanı gecikmekte ve mortalitesi artmaktadır. Yeni nesil dizileme panelleri ile bilinen varyantların tespiti ile şüphede kalınan olgularda tanının hızlı şekilde konulmasını sağlayacaktır. Hedefe yönelik yeni nesil dizileme panelleri hızlı, güvenilir, maliyeti düşük ve analizi kolay bir yaklaşım sağlar ve YDİY gibi heterojen hastalıkların ilk basamak genetik tanısı için kullanılacak ideal yöntemlerden birisidir. Ön sonuçlarını verdiğimiz çalışmamız panel sonucu negatif saptanan hastalarda tüm ekzom veya genom dizileme yapılması ve bu yolla yeni varyantların saptanması şeklinde devam edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Yaygın değişken immün yetersizlik, Yeni nesil dizileme, Ekzom dizileme

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 21237

7. ABSTRACT

Introduction: Common variable immunodeficiency (CVID) is an idiopathic antibody deficiency that occurs at a frequency of approximately 1 / 25,000-1 / 75,000. Clinical manifestations of CVID affect multiple organ systems. For this reason, diagnosis is usually delayed until adult ages. Monogenic inheritance patterns account for 2-10% of cases. In the etiopathogenesis complex inheritance pattern is responsible.

Objectives: The aim of this study is to investigate the the impact of underlying genetic variations on clinical presentation and prognosis in patients with CVID.

Methods and Findings: A diagnostic panel was prepared using 22 genes known to cause primary antibody failure. Sixteen patients with primary antibody failure were sequenced with the next generation sequencing (NGS) panel. The variants identified were confirmed by Sanger sequencing. None of the known variants associated with CVID were found in any of the patients. However, two previously not reported new variants have been identified and was associated to autosomal recessive hyper IgM syndrome. One being c.278_288delATGTGGCCGAC deletion variant that was detected in the AICDA gene while the other, c924_925insGG insertion variant was detected in the UNG gene.

Conclusion: Due to the wide variety of clinical forms of patients with CVID, diagnosis is delayed and mortality is increased. Detection of known variants by the next generation sequencing panels will enhance the diagnosis and prevent occurrence of complications. New variants will be identified by performing whole exome or genome sequencing in patients with negative panel outcome. Targeted next generation sequencing panels provide a fast, reliable, cost-effective and easy-to-analyze approach and are one of the ideal methods for first-line genetic diagnosis of heterogeneous diseases, such as CVID. Our study will continue with whole exome sequencing of the 14 panel negative CVID patients in search of new variants.

Keywords: Common variable immunodeficiency, next generation sequencing, exome sequencing

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 21237

8. KAYNAKLAR

1. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiency in Turkey. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; 1238(1):15-23
2. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Holland S M. International union of immunological societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *Journal of clinical immunology* 2018; 38(1):96-128
3. Maffucci P, Filion CA, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova JL, Cunningham-Rundles C. Genetic diagnosis using whole exome sequencing in common variable immunodeficiency. *Frontiers in immunology* 2016; 7:220
4. Conley ME, Casanova JL. Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing. *Current opinion in immunology* 2014; 30:17-23
5. Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology*. Garland Science, Basic Concepts in Immunology 2017; 9:1-3
6. <https://www.uptodate.com/contents/normal-b-and-t-lymphocyte-development> 12.01.2018
7. Van Zelm MC, Van Der Burg M, Langerak AW, Van Dongen JJ. PID comes full circle: applications of V (D) J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Frontiers in immunology* 2011; 2:12
8. IJspeert H, Wentink M, van Zessen D, Driessen GJ, Dalm VA, van Hagen MP, van der Burg M. Strategies for B-cell receptor repertoire analysis in primary immunodeficiencies: from severe combined immunodeficiency to common variable immunodeficiency. *Frontiers in immunology* 2015; 6:157
9. Wu Y, Xu J, Shinde S, Grewal I, Henderson T, Flavell RA, Liu Y. Rapid induction of a novel costimulatory activity on B cells by CD40 ligand. *Current Biology* 1995; 5(11):1303-1311
10. Yılmaz H, Ar MC. *Hematologlar İçin İmmünoloji*. B hücre ve adaptif immünite, editör Tevfik Akoğlu 2017; 2:42-50

11. Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2012; 12(6):577-587.
12. Chapel H, Geha R, Rosen F, IUIS PID CLASSIFICATION COMMITTEE. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clinical & Experimental Immunology* 2003; 132(1):9-15
13. Ballou, M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(4):581-591
14. <https://www.uptodate.com/contents/primary-humoral-immunodeficiencies-an-overview> 14.01.2018
15. <https://www.uptodate.com/contents/secondary-immunodeficiency-due-to-underlying-disease-states-environmental-exposures-and-miscellaneous-causes> 13.01.2018
16. Allen CD, Okada T, Cyster JG. Germinal-center organization and cellular dynamics. *Immunity* 2007; 27(2):190-202
17. Hwang JK, Alt FW, Yeap LS. Related mechanisms of antibody somatic hypermutation and class switch recombination. *Microbiology spectrum* 2015; 3(1)
18. De Villartay JP, Fischer A, Durandy A. The mechanisms of immune diversification and their disorders. *Nature Reviews Immunology* 2003; 3(12):962
19. Imai K, Slupphaug G, Lee WI, Revy P, Nonoyama S, Catalan N, Ochs HD. Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nature immunology* 2003; 4(10):1023.
20. Durandy A, Kracker S. Immunoglobulin class-switch recombination deficiencies. *Arthritis research & therapy* 2012; 14(4):218
21. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *British journal of haematology* 2010; 149(2):167-180
22. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Conley ME. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine* 2003; 82(6):373-384

23. Lanzi G, Ferrari S, Vihinen M, Caraffi S, Kutukculer N, Schiaffonati L, Giliani S. Different molecular behavior of CD40 mutants causing hyper-IgM syndrome. *Blood* 2010; 116(26):5867-5874
24. Mazzolari E, Lanzi G, Forino C, Lanfranchi A, Aksu G, Ozturk C, Kutukculer N. First report of successful stem cell transplantation in a child with CD40 deficiency. *Bone marrow transplantation* 2007; 40(3):279-281
25. Kutukculer N, Moratto D, Aydinok Y, Lougaris V, Aksoylar S, Plebani A, Notarangelo LD. Disseminated cryptosporidium infection in an infant with hyper-IgM syndrome caused by CD40 deficiency. *The Journal of pediatrics* 2003;142(2):194-196
26. <https://www.uptodate.com/contents/hyperimmunoglobulin-m-syndromes>
26.01.2018
27. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical immunology* 1999; 92(1):34-48
28. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119(7):1650-1657
29. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112(2):277-286
30. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all?. *Journal of medical genetics* 2016; 53(9):575-590
31. Spickett GP, Farrant J, North ME, Zhang JG, Morgan L, Webster ADB. Common variable immunodeficiency: how many diseases?. *Immunology today* 1997; 18(7): 325-328
32. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *Journal of clinical immunology* 1989; 9(1):22-33
33. Hermaszewski RA, Webster ADB. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *QJM: An International Journal of Medicine* 1993; 86(1):31-42

34. Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C. New insights into common variable immunodeficiency. *Annals of internal medicine* 1993; 118(9):720-730
35. Saiki O, Ralph P, Cunningham-Rundles C, Good RA. Three distinct stages of B-cell defects in common varied immunodeficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1982; 79(19):6008-6012
36. Bryant A, Calver NC, Toubi E, Webster ADB, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clinical immunology and immunopathology* 1990; 56(2):239-248
37. Roskin KM, Simchoni N, Liu Y, Lee JY, Seo K, Hoh RA, Davis MM. IgH sequences in common variable immune deficiency reveal altered B cell development and selection. *Science translational medicine* 2015; 7(302):302ra135-302ra135
38. Brouet JC, Chedeville A, Ferman JP, Royer B. Study of the B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. *European journal of immunology* 2000; 30(9):2516-2520
39. Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, Kobayashi N, Takamoto M, Tsukada S, Komiyama A. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clinical immunology* 2002; 103(1):34-42
40. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, Peter HH. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27⁺IgM⁻IgD⁻) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002; 99(5):1544-1551
41. Sánchez-Ramón S, Radigan L, Joyce EY, Bard S, Cunningham-Rundles C. Memory B cells in common variable immunodeficiency: clinical associations and sex differences. *Clinical Immunology* 2008; 128(3):314-321
42. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Poerksen G. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2007; 111:77-85
43. Ballegaard V, Permin H, Katzenstein TL, Marquart HV, Schejbel L. Long-term follow-up on affinity maturation and memory B-cell generation in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of clinical immunology* 2013; 33(6): 1067-1077

44. Cunningham-Rundles C, Radigan L, Knight AK, Zhang L, Bauer L, Nakazawa A. TLR9 activation is defective in common variable immune deficiency. *The Journal of Immunology* 2006;176(3):1978-1987
45. Joyce EY, Knight AK, Radigan L, Marron TU, Zhang L, Sanchez-Ramón S, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor 7 and 9 defects in common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;124(2):349-356
46. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Viallard JF. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49(9):1329-1338
47. Marashi SM, Raeiszadeh M, Workman S, Rahbar A, Soderberg-Naucler C, Klenerman P, Emery VC. Inflammation in common variable immunodeficiency is associated with a distinct CD8⁺ response to cytomegalovirus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 127(6):1385-1393
48. Marashi SM, Raeiszadeh M, Enright V, Tahami F, Workman S, Chee R, Emery VC. Influence of cytomegalovirus infection on immune cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129(5):1349-1356
49. Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, Guazzi V, Soresina A, Meini A, Quinti I. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 115(2):412-417
50. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:182-194
51. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Workman S. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 134(1):116-126
52. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Guerra A. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with

- common variable immunodeficiency. *Journal of clinical immunology* 2007; 27(3):308-316
53. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116:7-15
 54. Kainulainen L, Suonpää J, Nikoskelainen J, Svedström E, Vuorinen T, Meurman O, Ruuskanen O. Bacteria and viruses in maxillary sinuses of patients with primary hypogammaglobulinemia. *Archives of otolaryngology–head & neck surgery* 2007; 133(6):597-602
 55. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, Suarez F. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46(10):1547-1554
 56. Woodward JM, Gkrania-Klotsas E, Cordero-Ng AY, Aravinthan A, Bandoh BN, Liu H, Kumararatne D. The role of chronic norovirus infection in the enteropathy associated with common variable immunodeficiency. *The American journal of gastroenterology* 2015; 110(2):320
 57. Bloom KA, Chung D, Cunningham-Rundles C. Osteoarticular infectious complications in patients with primary immunodeficiencies. *Current opinion in rheumatology* 2008; 20(4):480
 58. Heilmann C, Jensen L, Jensen JS, Lundstrom K, Windsor D, Windsor H, Webster D. Treatment of resistant mycoplasma infection in immunocompromised patients with a new pleuromutilin antibiotic. *Journal of Infection* 2001; 43(4):234-238
 59. Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *British journal of rheumatology* 1997; 36(6):661-668
 60. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *Journal of allergy and clinical immunology* 1991; 88(1):96-104
 61. Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, Lavi S, Quinn P, Gelfand EW. Increased susceptibility to Mycoplasma infection in patients with hypogammaglobulinemia. *The American journal of medicine* 1986; 80(4):590-594

62. Gelfand EW. Unique susceptibility of patients with antibody deficiency to mycoplasma infection. *Clinical infectious diseases* 1993; 17(1):250-253
63. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(6):1001-1004
64. Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy* 2010; 65(4):510-515
65. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2007; 98(1):1-9
66. Garcia MM, De Rojas MHF, Manzur MN, Pamplona MM, Torrero LC, Macian V, Tordera MP. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respiratory medicine* 2001; 95(3):191-195
67. Boursiquot JN, Gérard L, Malphettes M, Fieschi C, Galicier L, Boutboul D, Jaccard A. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *Journal of clinical immunology* 2013; 33(1):84-95
68. Zdziarski P, Gamian A, Dworacki G. A case report of lymphoid intestinal pneumonia in common variable immunodeficiency: Oligoclonal expansion of effector lymphocytes with preferential cytomegalovirus-specific immune response and lymphoproliferative disease promotion. *Medicine* 2017;96 (23)
69. Aghamohammadi A, Parvaneh N, Tirgari F, Mahjoob F, Movahedi M, Gharagozlou M, Webster D. Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Leukemia & lymphoma* 2006; 47(2):343-346
70. Reichenberger F, Wyser C, Gonon M, Cathomas G, Tamm M. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Respiration* 2001; 68(1):109-112
71. Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *American journal of hematology* 2002; 69(3):171-178

72. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, Avery GR. British Lung Foundation/United Kingdom primary immunodeficiency network consensus statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017; 5(4):938-945
73. Aghamohammadi A, Moin M, Kouhi A, Mohagheghi MA, Shirazi A, Rezaei N, Nersesian J. Chromosomal radiosensitivity in patients with common variable immunodeficiency. *Immunobiology* 2008; 213(5):447-454
74. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124(4):658-664
75. Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Mahjoob F, Bashashati M, Abdollahzade S. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. *Digestive diseases and sciences* 2007; 52(11):2977-2983
76. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Oldenburg B, Mombers IMH, Hoepelman AIM, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Ellerbroek PM. Outcome of screening endoscopy in common variable immunodeficiency disorder and X-linked agammaglobulinemia. *Endoscopy* 2013; 45(04):320-323
77. Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, Holm K, Paulsen V, Michelsen AE, Dahl CP. A cross-sectional study of the prevalence of gastrointestinal symptoms and pathology in patients with common variable immunodeficiency. *The American journal of gastroenterology* 2016; 111(10): 1467
78. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *The American journal of surgical pathology* 2007; 31(12):1800-1812
79. Kalha I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Current gastroenterology reports* 2004; 6(5):377-383
80. Catassi C, Mirakian R, Natalini G, Sbarbati A, Cinti S, Coppa GV, Giorgi PL. Unresponsive enteropathy associated with circulating enterocyte autoantibodies in a boy with common variable hypogammaglobulinemia and

- type I diabetes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1988; 7(4):608-613
81. Pasquet F, Kodjikian L, Mura F, Riviere S, Harroche J, Blanc AP, DEF-I study group. Uveitis and common variable immunodeficiency: data from the DEF-I study and literature review. *Ocular immunology and inflammation* 2012; 20(3):163-170
 82. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *Journal of autoimmunity* 2005; 25(1):57-62
 83. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, DEFI Study Group. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *Journal of autoimmunity* 2011; 36(1):25-32
 84. Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, Muñoz P, Tutor-Ureta P, Silva L, Andreu JL. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2012; 36(4):238-245
 85. Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, Szmyrka-Kaczmarek M, Polańska B, Jankowski A, Szechinski J. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. *Clinical rheumatology* 2006; 25(1):92-94
 86. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 2006; 5(7):465-470
 87. Seve P, Bourdillon L, Sarrot-Reynauld F, Ruivard M, Jaussaud R, Bouhour D, Broussolle C. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine* 2008; 87(3):177-184
 88. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clinical immunology* 2009; 133(2):198-207
 89. Artac H, Bozkurt B, Talim B, Reislı I. Sarcoid-like granulomas in common variable immunodeficiency. *Rheumatology international* 2009; 30(1):109-112
 90. Arnold DF, Wiggins J, Cunningham-Rundles C, Misbah SA, Chapel HM. Granulomatous disease: distinguishing primary antibody disease from sarcoidosis. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 2008; 128(1):18

91. Sutor GC, Fabel H. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. *Respiration* 2000; 67(2):204-208
92. Kanathur N, Byrd JR, Fields CL, Roy TM. Noncaseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Southern medical journal* 2000; 93(6):631-633
93. Agondi RC, Barros MT, Kokron CM, Cohon A, Oliveira AK, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Can patients with common variable immunodeficiency have allergic rhinitis?. *American journal of rhinology & allergy* 2013; 27(2):79-83
94. Ward C, Lucas M, Piris J, Collier J, Chapel H. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clinical & Experimental Immunology* 2008; 153(3):331-337
95. Malamut G, Ziol M, Suarez F, Beaugrand M, Viallard JF, Lascaux AS, Cellier C. Nodular regenerative hyperplasia: the main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *Journal of hepatology* 2008; 48(1):74-82
96. Mellekjaer L, Hammarström L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, Olsen JH. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clinical & Experimental Immunology* 2002; 130(3):495-500
97. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, Kirkpatrick P, Grulich AE, Riminton S. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency?. *Blood* 2010; 116:1228-1234
98. Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, Angus B, White H, Larkin A, Associated Study Group. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. *Clinical & Experimental Immunology* 2003; 134(2):314-320
99. Dhalla F, da Silva SP, Lucas M, Travis S, Chapel H. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clinical & Experimental Immunology* 2011; 165(1):1-7

100. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer research* 2008; 28: 1263-1269.
101. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Annals of oncology* 2007; 18(suppl_1):i3-i8
102. Manesh AT, Azizi G, Heydari A, Kiaee F, Shaghaghi M, Hossein-Khannazer N, Aghamohammadi A. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency?. *Allergologia et immunopathologia* 2017; 45(6):602-615
103. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clinical immunology* 1999; 93(3):190-197
104. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, Woon ST. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Frontiers in immunology* 2014; 5: 415
105. Nelson Jr RP, Ballou M. 26. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies. *Journal of allergy and clinical immunology* 2003; 111(2):720-732
106. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, Meyer D. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135(4):988-997
107. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics* 2016; 17(6):333-351
108. <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/> 11.01.2018
109. Srivastava AK, Wang Y, Huang R, Skinner C, Thompson T, Pollard L, Gelernter J. Human genome meeting 2016. In *Human genomics* 2016; 10(1):12
110. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing?. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice* 2013; 98(6):236-238
111. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(25):2418-2425

112. Tseng CW, Lai KL, Chen DY, Lin CH, Chen HH. The incidence and prevalence of common variable immunodeficiency disease in Taiwan, a population-based study. *PLoS One* 2015; 10(10):e0140473
113. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-Van Der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, Oksenhendler E. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *Journal of clinical immunology* 2003; 23(5):385-400
114. Koopmans W, Woon ST, Zeng ISL, Jordan A, Brothers S, Browett P, Ameratunga R. Variability of memory B cell markers in a cohort of common variable immune deficiency patients over 6 months. *Scandinavian journal of immunology* 2013; 77(6):470-475
115. <https://www.uptodate.com/contents/malignancy-in-primary-immunodeficiency> 21.01.2018
116. Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A, Franks ZF, Durtschi JD, Margraf RL, Hill HR. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF- κ B pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *The American Journal of Human Genetics* 2013; 93(5):812-824
117. Brue T, Quentien MH, Khetchoumian K, Bensa M, Capo-Chichi JM, Delemer B, Hasselmann C. Mutations in NFKB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. *BMC medical genetics* 2014; 15(1):139
118. Lee CE, Fulcher DA, Whittle B, Chand R, Fewings N, Field M, Cook, MC. Autosomal dominant B cell deficiency with alopecia due to a mutation in NFKB2 that results in non-processible p100. *Blood* 2014; 124(19):2964-2972
119. Lindsley AW, Qian Y, Valencia CA, Shah K, Zhang K, Assa'ad A. Combined immune deficiency in a patient with a novel NFKB2 mutation. *Journal of clinical immunology* 2014; 34(8):910-915
120. Liu Y, Hanson S, Gurugama P, Jones A, Clark B, Ibrahim MA. Novel NFKB2 mutation in early-onset CVID. *Journal of clinical immunology* 2014;34(6):686-690
121. Lougaris V, Tabellini G, Vitali M, Baronio M, Patrizi O, Tampella G, Plebani A. Defective natural killer-cell cytotoxic activity in NFKB2-mutated

- CVID-like disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135(6):1641-1643
122. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Routes JM. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2016; 4(1):38-59
 123. van Schouwenburg PA, Davenport EE, Kienzler AK, Marwah I, Wright B, Lucas M, Chapel HM. Application of whole genome and RNA sequencing to investigate the genomic landscape of common variable immunodeficiency disorders. *Clinical immunology* 2015; 160(2):301-314
 124. Li J, Jørgensen SF, Maggadottir SM, Bakay M, Warnatz K, Glessner J, Resnick, E. Association of CLEC16A with human common variable immunodeficiency disorder and role in murine B cells. *Nature communications* 2015; 6:6804