



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD

Olgu Sunumu

2 Nisan 2021 Cuma

Araş. Gör. Dr. Dicle Aydın



► 27 yaşı

► Erkek hasta

► **Şikayeti**

► Diyare, kilo kaybı

- ▶ 11 yaşında gribal semptomlar, döküntü şikayeti ile dış merkez acile başvurmuş ve çocuk hematoloji bölümüne yönlendirilmiş.
- ▶ ALL tanısı alıp,2006 Martta kemoterapiye başlanmış ve 2006 Kasımda kemoterapisi bitmiş.2 yıl idame tedavisi almış. Nüks olmamış.
- ▶ İmmun trombositopeni tanısı alıp çocuk hematolojiden takibe alınmış.
- ▶ Kemoterapiden sonra sık hastalanma şikayeti başlamış. 2 kez pnömoni geçirmiş. Ayda 2 defa oral antibiyotik kullandığı enfeksiyon geçirme öyküsü olmuş.
- ▶ Hasta 18 yaşında olduğu için tekrarlayan pnömonileri nedeiyle göğüs hastalıklarına yönlendirilmiş.
- ▶ Göğüs hastalıkları tarafından hastanın antikor düzeylerinin düşük olması üzerine erişkin immünoloji olmadığından çocuk immunolojiye hasta yönlendirilmiş.

► **Ağustos 2017 (22yaş)**

► CRP - 1,56 mg/dL

► Sedimentasyon - 2 mm/h

► WBC - 5425 / μ L

► NEU - 3555 / μ L

► **LYM - 1299 / μ L**

► RBC - 5223 / μ L

► HGB – 14,22 g/dL

► PLT - 141,9 x10³/ μ L

► Balgam Kültürü - Kültür: Üst Solunum Yolu Florası üredi.

► Boyalı mikroskopik inceleme (Gram, M. mavisı, Wright, Ziehl-Neelsen) - Bartlett sınıflamasına göre aktif inflamasyon yok yada tükürük

► Mikobakteri Kültürü (Klasik) - Kültür: Lowenstein Jensen besiyerinde üreme Negatif (-)

► Mikobakteri Kültürü (Oto) - Kültür: Otomotize cihazda üreme Negatif (-)

► ARB Boyama - ASİDE ALKOLE REZİSTAN BAKTERİ GÖRÜLMEDİ.

- ▶ IgA- 5 mg/dL (189-482mg/dl)
- ▶ IgG - 70 mg/dL (762-2257mg/dl)
- ▶ IgM- 15 mg/dL (64-445mg/dl)
- ▶ G 1 (Hesap) - <0,43 ug/mL
- ▶ G 2 (Hesap) - <0,17 ug/mL
- ▶ G 3 (Hesap) - 0,13 ug/mL
- ▶ G 4 (Hesap) - <0,024 ug/mL
- ▶ Açlık Kan Şekeri (AKŞ) - 86 mg/dL
- ▶ Ürea - 17,12 mg/dL
- ▶ BUN (Kan üre azotu) - 8 mg/dL
- ▶ Kreatinin - 0,95 mg/dL
- ▶ Bilirubin, Total - 0,52 mg/dL
- ▶ Bilirubin, Direkt - 0,21 mg/dL
- ▶ AST - 19 U/L

- ▶ ALT - 24 U/L
- ▶ LDH - 177 U/L
- ▶ Protein, Total - 5,6 g/dL
- ▶ Albumin - 4,7 g/dL
- ▶ Globulin - 0,9 g/dL
- ▶ Düzeltilmiş Sodyum - 141,7
- ▶ Potasyum - 4,04 mEq/L
- ▶ Kalsiyum - 9,1 mg/dL
- ▶ Düzeltilmiş Kalsiyum - 8,54 mg/dL
- ▶ Anti Hbs:0 (negatif)
- ▶ Anti HCV:negatif
- ▶ Anti HIV:negatif
- ▶ İzohepaglutinin: Ölçülemedi.

- ▶ SFT:Normal
- ▶ Gıda/İnhaler prikt testi:Negatif
- ▶ Toraks Bt:Sağ üst lobda buzlu cam infiltrasyonları mevcuttur.Lingulada 3,5cm çaplı ovoid dansite artımı mukus tıkaçı ile uyumludur. Mediastinal ve hilerde en büyüğü 12mm,bilateral aksillerde, batında **LAP'lar** mevcuttur.
- ▶ Batın Bt: **Splenomegali**. Atrofik sol böbrek. Paraaortik, bilateral iliak, bilateral inguinal, gastrohepatik reseste, mezenter kökünde,pelviste **lenfadenopatiler**

- ▶ Ig A veya Ig M düşüklüğüne eşlik ettiği belirgin azalmış Ig G düzeyi
- ▶ İmmünizasyona bozulmuş antikor yanıtı
- ▶ Diğer immün yetmezlik nedenlerinin dışlanmış olması

- ▶ Hastanın öyküsü ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde
- ▶ Yaygın değişken immünyetmezlik(YDIY) olarak düşünöldü.

- ▶ Çocuk immunolojiden takibe giren hastaya ön planda CVID düşünülerek IVIG 0,4g/kg/doz 3 haftada bir başlanmış.
- ▶ IVIG aldığı dönemlerde ve sonrasında hastalanması azalmış.
- ▶ Hasta 1-1,5 yıl kadar takipsiz kaldıktan sonra tarafımıza tekrar başvurduğunda subkutan immunglobulin başlanarak tekrar takibe alınmış.
- ▶ Öyküsünden son 1 yıldır devam eden ishal ve kilo kaybı şikayetinin olduğu görüldü.
- ▶ Günde 5'den fazla dışkılaması oluyormuş. Karın ağrısı ateş bulantı kusma eşlik etmiyormuş.
- ▶ 2 yıl öncesine kadar 70-75kg iken, 56kg'a kadar kilo kaybetmiş.

Özgeçmiş

- ▶ Miadında sağlıklı doğum
- ▶ 11 yaşına kadar sık hastalanma öyküsü yok.
- ▶ Parazit, mantar enfeksiyonu öyküsü yok.
- ▶ Aşılar tam
- ▶ 2006-ALL tanısı

Soygeçmiş

- ▶ Özellik yok.
- ▶ Akraba evliliği yok.
- ▶ Ailede immun yetmezlik tanısı olan ya da bunu düşündüren öykü yok.
- ▶ Bebek ölüm öyküsü yok.
- ▶ Ailede astım ve atopik hastalık öyküsü yok.

Fizik Muayene

- ▶ Genel durumu iyi ,bilinci açık oryante koopere, GKS 15
- ▶ IR:+ + / + +
- ▶ Baş- boyun: Bilateral gözler hiperemik, dudaklarda hiperemi, LAP yok
- ▶ Cilt: Döküntü,peteşi purpura yok. Ağız içi yara, mukozit yok.**BCG skar +**
- ▶ Tonus: Doğal Turgor: Doğal
- ▶ OF: Tonsil hipertrofisi yok
- ▶ KVS: S1+ S2+ Ek ses yok, üfürüm yok, KDZ<2sn
- ▶ AC sesleri doğal, ral yok,ronküs yok
- ▶ Batın: Hassas,defans yok, rebound yok,splenomegali mevcut.
- ▶ Alt ve üst ekstremitelerde kas gücü 5/5, DTR bilateral alınıyor, serebellar muayene doğal, duyu muayenesi doğal, ense sertliği yok PTÖ:-/-

Patolojik bulgular

- ▶ ALL
- ▶ İmmun trombositopeni
- ▶ Tekrarlayan ASYE
- ▶ Toraks Bt: Sağ üst lobda buzlu cam infiltrasyonları, mediastinal ve hilerde bilateral aksillerde, batında **LAP'lar**
- ▶ Batın Bt: **Splenomegali**. Paraaortik, bilateral iliak, bilateral inguinal, gastrohepatik reeste, mezenter kökünde, pelviste **lenfadenopatiler**
- ▶ **antiHbs: 0 (negatif)**
- ▶ Hipogamaglobulinemi
- ▶ Diyare
- ▶ Kilo kaybı

- ▶ Ön tanı
- ▶ Laboratuvar

- ▶ Hasta gastroenterolojiye konsülte edilmiş;
- ▶ Kolonoskopi sonucu; inflamatuvar barsak hastalıkları benzeri bulgular gelmesi üzerine azotiopirin vb immunsupresanlar başlanmış ancak hasta bu tedaviye de uyum göstermeyip bırakmış. Tedaviye yanıt alınamamış.
- ▶ Hasta CTLA4, LRBA4 eksikliği olarak düşünülerek tam ekzon sekanslaması yapılarak CTLA4 eksikliği tanı aldı. 15 günde bir abatacept tedavisi başlandı.

- ▶ İmmün sistem humoral, hücresel, fagositer ve kompleman sisteminden olmak üzere 4 ana bölümden oluşur.
- ▶ PİY'lerin ise %50-60'ını humoral immün sistem bozuklukları,
- ▶ %10-15'ini hücresel immün sistem defektleri,
- ▶ %15-29'unu kombine immün yetmezlikleri,
- ▶ %10-15'i fagositer sistem bozuklukları ve
- ▶ %1-3'ü kompleman sistem eksiklikleri oluşturur

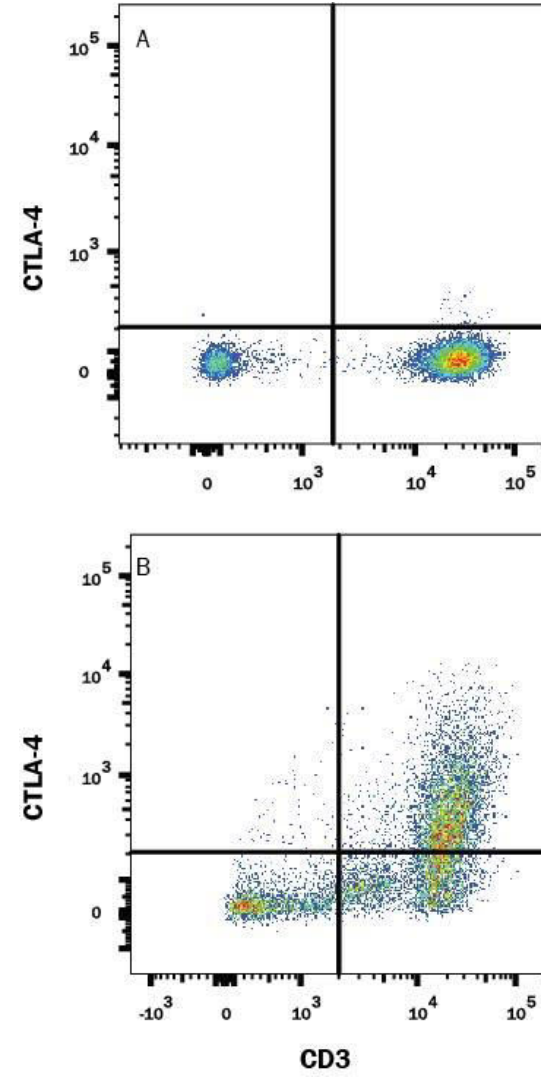
- ▶ İmmün yetersizliklerde ilk yapılacak incelemeler tam kan sayımı ve immünglobulinlerdir.
- ▶ İmmünglobulin düzeyleri humoral ve kombine immün yetmezliklerde değişik derecelerde düşük olabilirken, normal immünglobulin düzeyleri antikor yapım bozukluğunu dışlamaz.
- ▶ İmmünglobulin düzeyleri belirgin düşük ise veya antikor yapım eksikliği mevcutsa B hücre sayısını ve birlikte T hücre yetmezliği olup olmadığını değerlendirmek için T, B hücre sayılarının değerlendirilmesi gerekir.

- ▶ Difteri, boğmaca, tetanos ve H. influenza'ya karşı polisakkarit antijenlere karşı antikor ölçümü yapılarak B hücre fonksiyonları değerlendirilebilir.
- ▶ İzohemaglutininler eritrositlerde A ve B grubu antijenler karşı oluşan antikorları göstererek değerlendirmede kullanılan bir diğer testlerdendir.

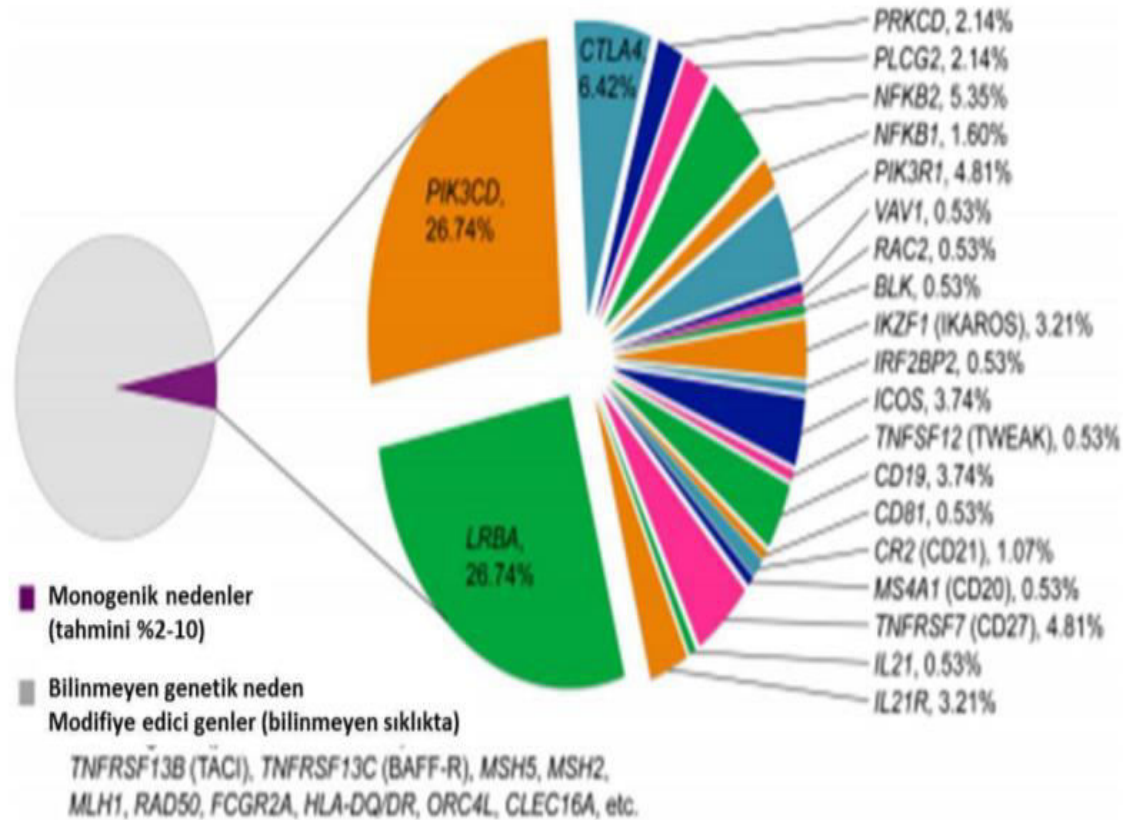
- ▶ Hücresel immün yetmezliğin değerlendirilmesinde; mitojen/antijenlerle (kandida deri testleri) proliferatif yanıtın değerlendirilmesi,
- ▶ T hücre alt gruplarının (kullanılan CD3+; T lenfosit, CD3+/CD4+; yardımcı T lenfosit, CD3+/CD8+; sitotoksik T lenfosit, CD3+/ HLA-DR+; aktive T lenfosit) detaylı olarak araştırılması,
- ▶ NK hücre sitotoksitesi, sitokin üretimi, kimerizm analizi, mutasyon analizi kullanılmaktadır.

- ▶ Hemolitik kompleman testi (CH50) klasik kompleman bileşenlerinin fonksiyonunu göstermektedir.
- ▶ Nitroblue Tetrazolium testi, kronik granülomatöz hastalık şüphesinde birinci basamak test olarak kullanılmaktadır.
- ▶ Radyolojik incelemeler ile timik gölgenin ya da adenoidal lenfoid dokunun görüntülenmesi, kronik akciğer enfeksiyonlarına ait bronşiektazi gibi bulguların gösterilmesi amaçlanır.
- ▶ Yineleyen akciğer enfeksiyonları humoral immün yetmezlikler özellikle yaygın değişken immün yetmezlikte ön plandadır.

- Hastanın flow sitometrisinde CTLA4 ekspresyonu gözlenmedi.

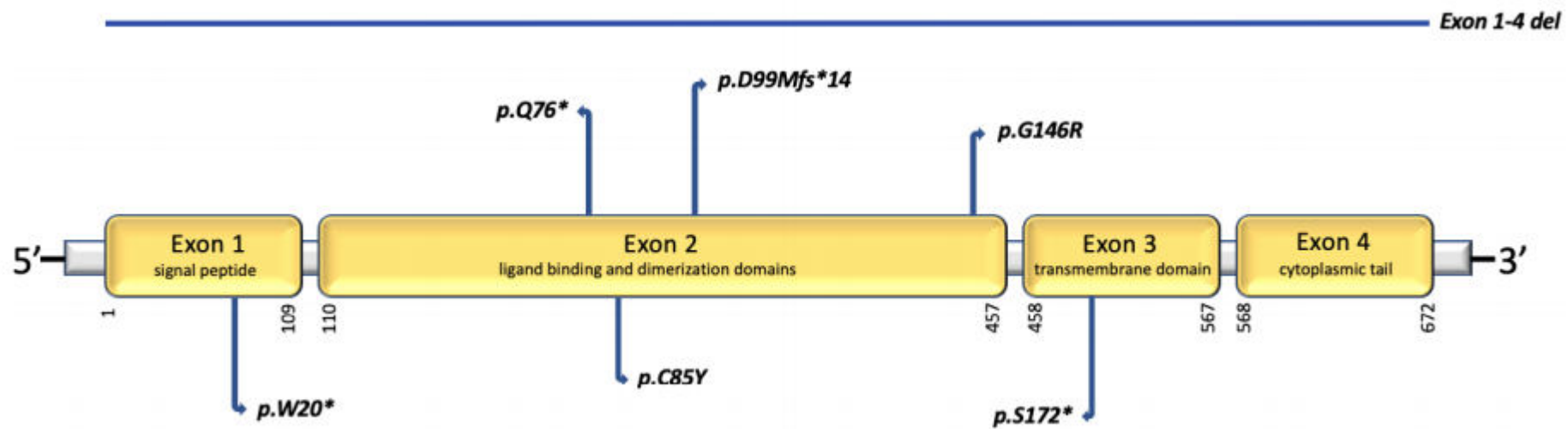


CTLA4 (Sitotoksik T-lenfositle ilişkili antijen 4) Eksikliği



- YDİY 'lerin %2-10'unda genetik etyoloji belirlenmiştir.

► CTLA-4 tam ekzon sekanslaması



> Science. 2014 Sep 26;345(6204):1623–1627. doi: 10.1126/science.1255904. Epub 2014 Sep 11.

Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4

Hye Sun Kuehn ^{# 1}, Weiming Ouyang ^{# 2}, Bernice Lo ^{# 3 4}, Elissa K Deenick ^{5 6}, Julie E Niemela ¹, Danielle T Avery ⁵, Jean-Nicolas Schickel ⁷, Dat Q Tran ⁸, Jennifer Stoddard ¹, Yu Zhang ^{4 9}, David M Frucht ², Bogdan Dumitriu ¹⁰, Phillip Scheinberg ¹⁰, Les R Folio ¹¹, Cathleen A Frein ¹², Susan Price ^{3 4}, Christopher Koh ¹³, Theo Heller ¹³, Christine M Seroogy ¹⁴, Anna Huttenlocher ^{14 15}, V Koneti Rao ^{3 4}, Helen C Su ^{4 9}, David Kleiner ¹⁶, Luigi D Notarangelo ¹⁷, Yajesh Rampertaap ¹⁸, Kenneth N Olivier ¹⁸, Joshua McElwee ¹⁹, Jason Hughes ¹⁹, Stefania Pittaluga ¹⁶, Joao B Oliveira ²⁰, Eric Meffre ⁷, Thomas A Fleisher ¹, Steven M Holland ^{4 18}, Michael J Lenardo ^{3 4}, Stuart G Tangye ^{5 6}, Gulbu Uzel ¹⁸

Affiliations + expand

PMID: 25213377 PMID: PMC4371526 DOI: 10.1126/science.1255904

[Free PMC article](#)

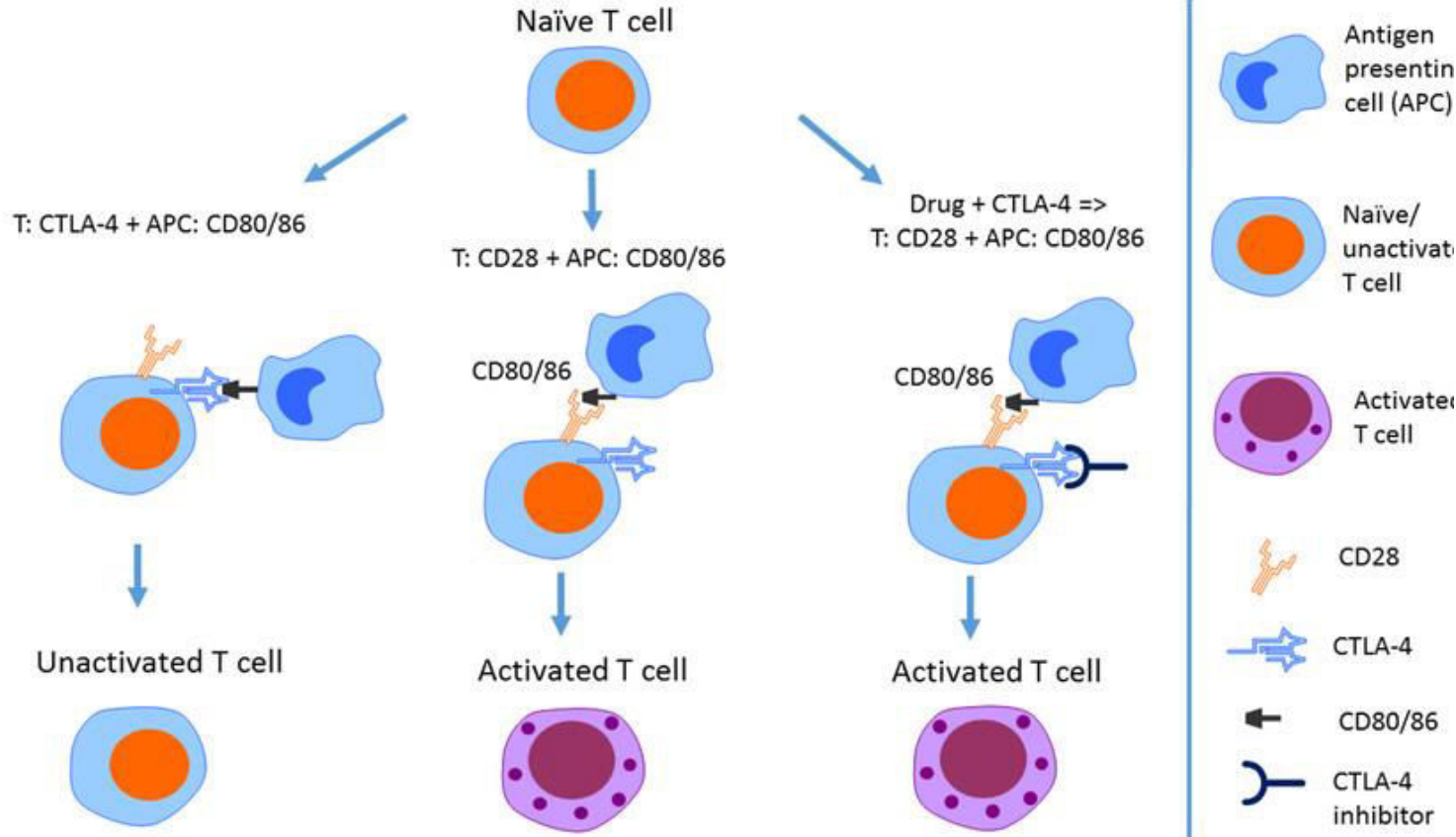
Abstract

Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) is an inhibitory receptor found on immune cells. The consequences of mutations in CTLA4 in humans are unknown. We identified germline heterozygous mutations in CTLA4 in subjects with severe immune dysregulation from four unrelated families. Whereas *Ctla4* heterozygous mice have no obvious phenotype, human CTLA4 haploinsufficiency caused dysregulation of FoxP3(+) regulatory T (Treg) cells, hyperactivation of effector T cells, and lymphocytic infiltration of target organs. Patients also exhibited progressive loss of circulating B cells, associated with an increase of predominantly autoreactive CD21(lo) B cells and accumulation of B cells in nonlymphoid organs. Inherited human CTLA4 haploinsufficiency demonstrates a critical quantitative role for CTLA-4 in governing T and B lymphocyte homeostasis.

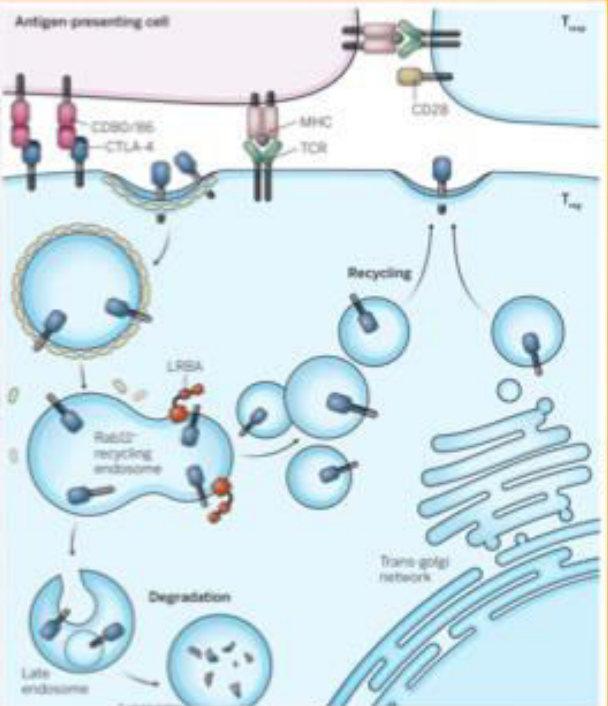
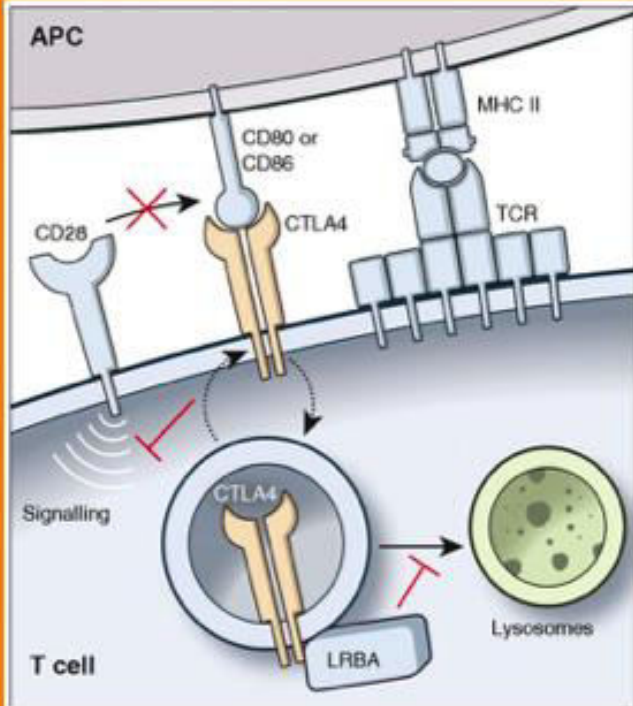
- İlk kez 2014 de, ağır immüendisregulasyonlu bireylerin olduğu 4 aileden 6 hastada tanımlanmış.
- Otozomal Dominant kalıtım

Our index patient—a 22-year-old female (A.II.1)—developed brain, gastrointestinal (GI), and lung lymphocytic infiltrates, autoimmune thrombocytopenia, and hypogammaglobulinemia in early childhood (Fig. 1A and table S1). Her 43-year-old father (A.I.1) manifested lung and GI infiltrates, hypogammaglobulinemia, and clonally expanded $\gamma\delta$ -CD8⁺ T cells infiltrating and suppressing the bone marrow (fig. S1A). Four additional cases from three unrelated families (families B, C, and D) (fig. S1 and table S1) were identified among a cohort of 23 patients with autoimmune cytopenias, hypogammaglobulinemia, CD4 T cell lymphopenia, and lymphocytic infiltration of nonlymphoid organs. Patient B.I.1, previously diagnosed with common variable immunodeficiency (CVID), had hepatosplenomegaly, autoimmune hemolytic anemia (AIHA), autoimmune thrombocytopenia, pulmonary nodules, and cerebral infiltrative lesions. C.II.1, a 19-year-old male, had childhood-onset EBV⁺ Hodgkin's lymphoma and developed diffuse lymphadenopathy, splenomegaly, AIHA, autoimmune thrombocytopenia, and enteropathy. His mother (C.I.1), asymptomatic and considered unaffected, consented to genomic studies only. Patient D.II.1 is a 46-year-old male with psoriasis, lymphadenopathy, AIHA, and manifested GI and lung lymphocytic infiltrates. His mother (D.I.1) was unaffected, and his brother (D.II.2) was reportedly healthy but not clinically evaluated; however, his 11-year-old son (D.III.1) had lymphadenopathy, severe AIHA, and lymphocytic brain infiltration. In most patients, GI biopsies revealed histopathology similar to that caused by CTLA-4 blocking antibody treatment in melanoma patients (17, 18).

CTLA 4 Eksikliği



- Sitotoksik T-lenfositlerle ilişkili antijen 4 (CTLA-4), CD28: B7 immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir ve CTLA4, CD152 olarak da bilinir (Chowdhury ve ark., 2015)
- İmmun kontrol noktası inhibitörüdür.
- CTLA-4, öncelikle erken evre T hücresi aktivasyonunun şiddetini düzenler



blood

2016; 128: 1037-1042
doi:10.1182/blood-2016-04-712612 originally published
online July 14, 2016

**CHAI and LATAIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint
insufficiency**

Bernice Lu, Jill M. Pittz, Helen C. Bu, Gulbu Uzal, Michael B. Jordan and Michael J. Lenardo

Science

Moving CTLA-4 from the trash to recycling
David M. Sauts (July 23, 2015)
Science 349 (6246), 377-378. [doi: 10.1126/science.aac7888]

AAAS

Editor's Summary

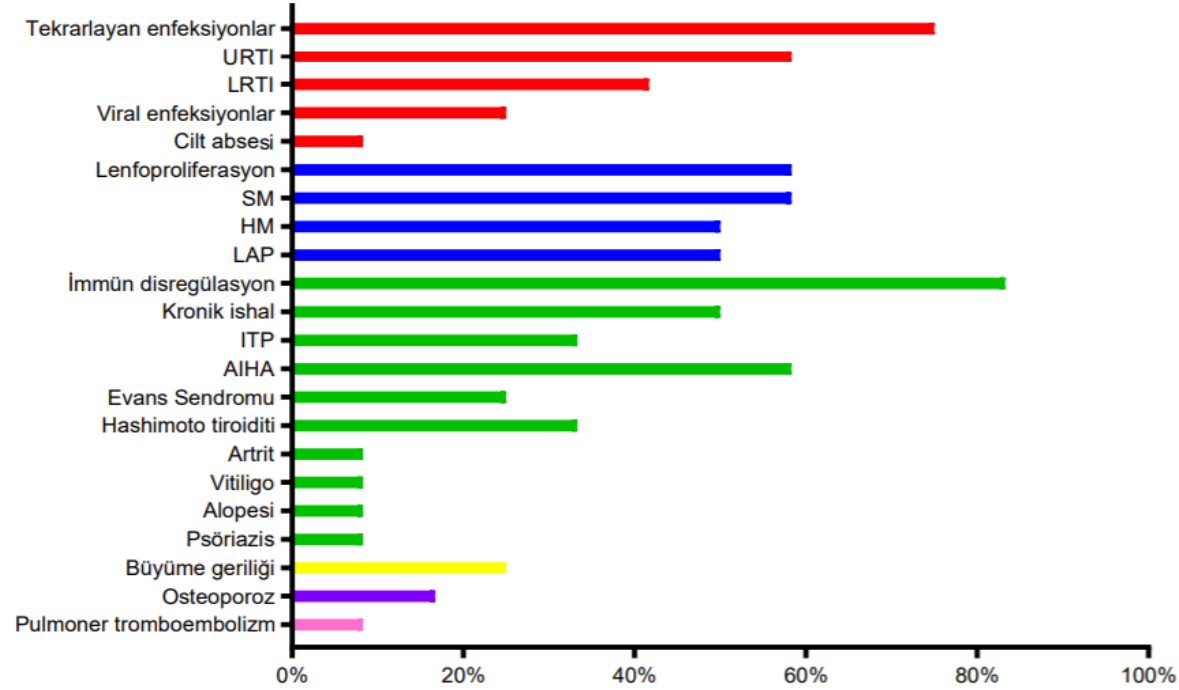
Fizyolojisi

- ▶ **Etki mekanizmalarından biri,**
- ▶ CTLA-4'ün B7 için CD28'den daha yüksek bir afiniteye sahip olması nedeniyle ortaya çıkar.
- ▶ CTLA-4'ün CD80 / 86'ya bağlanması 500-2500 kez CD28'den daha etkindir.
- ▶ CD28 yoluyla sinyalleşme, sitokin IL-2'nin mRNA ekspresyonunu ve hücre döngüsüne girişini, T hücresi hayatta kalmasını, T yardımcı hücresi farklılaşmasını teşvik eder. Bu nedenle CTLA-4 sinyali, IL-2 mRNA üretimini inhibe ederek hücre döngüsü ilerlemesini inhibe eder. Bu mekanizma sadece CTLA-4'ün hücre dışı domainine bağlıdır.
- ▶ CTLA-4'ün T hücrelerini etkisiz hale getirebildiği **ikinci bir mekanizma**, negatif bir sinyal iletimini içerir. Bu mekanizma, CTLA-4'ün sitoplazmik kuyruğunu gerektirir ve düşük yüzey ifade seviyelerinde meydana gelir (Boussiotis, 2016; Gibney ve ark., 2016; Meng ve ark., 2018).
- ▶ CTLA-4, dendritik hücreler ve diğer ASH'ler tarafından ilk aktivasyon sırasında ağırlıklı olarak T hücrelerini düzenler.
- ▶ Ayrıca, CTLA-4 Treg ve bellek CD4+ hücreleri ile ifade edilir ve bu hücreler de CTLA-4 blokajı ile hedeflenebilir

Patogenezi

- ▶ Otozomal dominant kalıtım özelliği sergileyen CTLA 4 eksikliğinde lenfoproliferasyon, hipogammaglobulinemi, otoimmün sitopeni ve enteropati, tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal tutulum gibi ağır bir klinik tablo görölmüştür.
- ▶ Hastalığın daha ayrıntılı immünolojik analizlerinde Treg sayısında ve baskılayıcı fonksiyonunda azalma saptanmıştır. Bunun sonucu olarak da bellek T ve otoreaktif B hücrelerinde kontrolsüz bir artış görölmektedir.

CTLA 4 Eksikliğinde Klinik Bulgular



Şekil 21. CTLA-4 eksikliği hastalarının klinik bulguları.

Bulgular belirtilirken farklı renk kullanılmıştır. AIHA, otoimmünhemolitik anemi; ITP, idiopatik-trombositopenikpurpura; HM, hepatomegali; LAP, lenfadenopati; LRTI, alt solunum yolu enfeksiyonları; SM, splenomegali; URTI, üst solunum yolu enfeksiyonları.

- ▶ Yapılan araştırmalarda CTLA-4 eksikliği patogenezinde rol oynayan immünojik değişimlerin immün disregölasyona ve otoimmüniteye yol açtığı kanıtlanmıştır.
- ▶ CTLA-4 eksikliğinde hastalığın erken döneminde ağır bir klinik tablo izlenmekle birlikte üst solunum yollarında tekrarlayan enfeksiyonlar, hipogamaglobülinemi, enflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün endokrinopatiler ve sitopeniler dahil olmak üzere otoimmünite bulguları görölmüştür

Laboratuvar

CTLA 4 eksikliği hastalarının Ig A,Ig M,Ig G serum immunoglobulin seviyeleri

CTLA-4 eksikliği hastalarının immünolojik verileri 10 hastaya göre değerlendirilmiştir. Damar içi immünoglobulin tedavisinden önce değerlendirilen serum immünoglobulin seviyelerine bakıldığında 6 (60,0%) hastada IgG, 8 (80,0%) hastada IgA ve 5 (50,0%) hastada IgM düşük bulunmuş. Geriye kalan hastalar normal ve yüksek seviyelerdeymiş.

(Tübitak-01.11.2020- Otoimmün bulguları olan hastalarda LRBA, CTLA4 protein eksikliği ve STAT1 fonksiyon kazanımının klinik ve laboratuvar belirteçler kullanarak erken tanınması ve takip edilmesi)

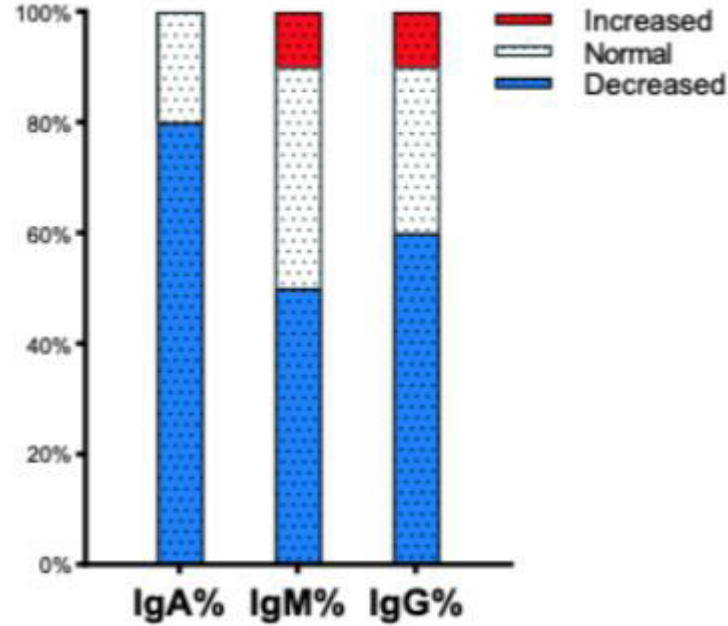


TABLE 2 The differential diagnoses. The differential diseases were listed. The immunological phenotypes and clinical features were shown

Disease	Genetic defect	Inheritance/penetrance	Immunological phenotype	Clinical feature
CTLA-4 insufficiency	CTLA4	AD Incomplete penetrance	Decreased T cells, CD4 ⁺ T cells, and naïve T cells, increased Treg cells, impairment of Treg function, increased DNT cells Decreased B cells and switched B cells, increased CD21 ^{low} B cells Hypogammaglobulinemia	See Table 1
LRBA deficiency	LRBA	AR	Decreased Treg cells Decreased B cells and switched B cells Hypogammaglobulinemia, low specific antibodies	AIHA, ITP, organomegaly, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, enteropathy, T1D, autoimmune thyroid disease, JIA, growth retardation, recurrent infections, viral infection (CMV and EBV-induced lymphoproliferation), malignancy
IPEX syndrome	FOXP3	XL	Lack of Treg cells Increased IgE and IgA, eosinophilia, increased autoantibodies	Cytopenia, AIHA, ITP, autoimmune enteropathy, early onset diabetes, autoimmune thyroid disease, hepatitis, food allergy, eczematous dermatitis
CD25 deficiency	IL2RA	AR	Normal percentages of Treg cells, no CD4 ⁺ C25 ⁺ cells with impaired Treg cell function	Cytopenia, autoimmune enteropathy, lymphoproliferation, T1D, thyroiditis, eczematous dermatitis, bacterial, viral (EBV and CMV), and fungal infections
NF-κB1 haploinsufficiency	NF-κB1	AD Incomplete penetrance	Decreased switched memory B cells Late-onset hypogammaglobulinemia, low specific antibodies	Cytopenia, AIHA, ITP, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, EBV-associated lymphoproliferation, thyroiditis, aphtha, alopecia, autoinflammation, recurrent infections, malignancy
NF-κB2 mutation (haploinsufficiency, gain-of-function)	NF-κB2	AD	Decreased B cells and switched B cells Decreased NK cells Hypogammaglobulinemia, low specific antibodies	ITP, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, adrenal insufficiency, ACTH deficiency, alopecia, recurrent infection, bacterial and viral infection (herpes virus, EBV, and CMV), malignancy
PLAID or familial cold autoinflammatory syndrome 3 or APLAID	PLCG2	AD	Decreased B cells and switched memory B cells, increased transitional B cells Decreased NK cells Hypogammaglobulinemia, increased IgE, increased autoantibodies	Enterocolitis, cold urticarial, vitiligo, arthritis, thyroiditis, early-onset granulomatous disease, allergic disease, rash, recurrent infections
TAC1 deficiency	TAC1	AD, AR and complex Incomplete penetrance	Low IgG and IgA, and/or IgM	AIHA, ITP, lymphadenopathy, splenomegaly, recurrent infections

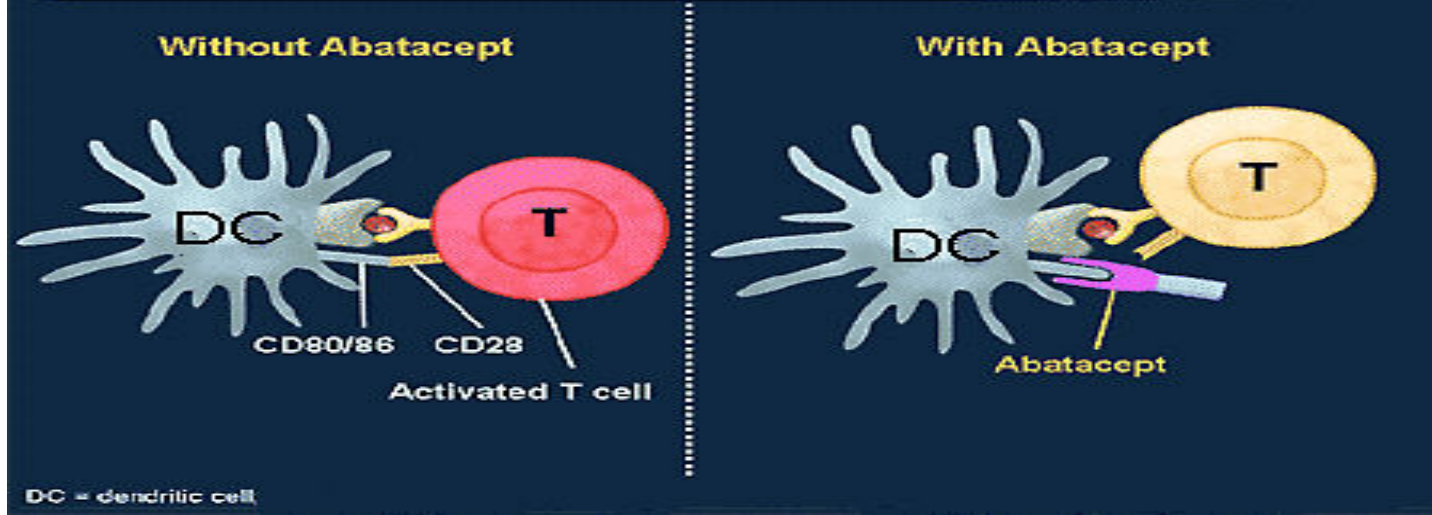
TABLE 2 (Continued)

Disease	Genetic defect	Inheritance/penetrance	Immunological phenotype	Clinical feature
STAT1 mutation Gain-of-function	STAT1	AD	Normal Treg cell count and normal Treg cell function Impairment of IL-17 producing cell development	AIHA, ITP, splenomegaly, enteropathy, autoimmune hepatitis, T1D, autoimmune thyroid disease, eczema, CMC, fungal, bacterial, viral (HSV) and mycobacterial infections, malignancy
STAT3 mutation Gain-of-function	STAT3	AD	Decreased T cells and Treg cells, increased DNT cells Enhancement of Th17 cell differentiation Decreased B cells Hypogammaglobulinemia	Cytopenia, ITP, AIHA, enteropathy, T1D, hepatitis, atopic dermatitis, alopecia, short stature, recurrent infections, bacterial, viral (EBV and CMV), and fungal infections, malignancy
ALPS-FAS	FAS	AD or AR Incomplete penetrance	Increased DNT cells Hypergammaglobulinemia Increased autoantibodies	Cytopenia, ITP, AIHA, neutropenia, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, bacterial infections, malignancy
ALPS-FASL	FASL	AR or AD	Increased DNT cells Hypergammaglobulinemia Increased autoantibodies	Cytopenia, ITP, AIHA, neutropenia, lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, SLE, bacterial infections
APDS1 PIK3CD mutation Gain-of-function	PIK3CD	AD Incomplete penetrance	Decreased CD4 ⁺ T cells Decreased B cells, increased transitional B cells Low IgG (low IgG2), low IgA, increased IgM, low specific antibodies	Cytopenia, AIHA, respiratory infections, bronchiectasis, lymphoproliferation, autoinflammatory diseases, neurodevelopmental delay, viral infections (chronic EBV and CMV infection), malignancy
APDS2 PIK3R1 deficiency Loss-of-function	PIK3R1	AR	Decreased naive T cells Decreased B cells, increased transitional B cells Low IgG (low IgG2), low IgA, increased IgM	Cytopenia, ITP, lymphoproliferation, arthritis, growth retardation, neurodevelopmental delay, recurrent infections, viral infections (EBV and CMV), malignancy

Tedavi

- ▶ IVIG ;tedavinin temelini oluşturur.
- ▶ Akut enfeksiyonlar sırasında antibakteriyel tedavi, IVIG tedavisi yanı sıra amoksisilin, makrolid, kinolon veya kotrimoksazol proflaksisi, endikasyonu olan hastalarda önerilmektedir.
- ▶ Abatacept (otoimmün bulguları olan hastalarda); in-vitro CTLA-4 analogu olan abatacept ile tedavide bulguların düzeldiği görölmüş.
- ▶ Kök hücre nakli

Abatacept Selectively Modulates T Cell Activation



- ▶ Abatacept (CTLA-4-immüoglobulin=Orencia)
- ▶ Önce haftalık, 2 hafta sonra ve ayda bir infüzyon
- ▶ Enfeksiyon sıklığında artış !!!



► *Teşekkürler*