



Birincil immün yetersizliklerde, *Mycobacterium Bovis* ve mikobakterilerin sıklığı

Frequency of *Mycobacterium bovis* and mycobacteria in primary immunodeficiencies

Ezgi Ulusoy¹, Neslihan Edeer Karaca¹, Güzide Aksu¹, Cengiz Çavuşoğlu², Necil Küttükçüler¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Ulusoy E, Edeer Karaca N, Aksu G, Çavuşoğlu C, Küttükçüler N. Frequency of *Mycobacterium bovis* and mycobacteria in primary immunodeficiencies. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 138-44.

Öz

Amaç: Bazı birincil immün yetersizliklerde mikobakteriyel hastalıklara yatkınlık gözlenmektedir. Bu çalışmada birincil immün yetersizliklerde mikobakteriyel enfeksiyonların araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı tarafından ağır kombine ve kombine immün yetersizlik, interlökin 12/interferon gamma reseptör bozukluğu, nükleer faktör kappa-beta esansiyel modülatörü bozukluğu ve kronik granülomatöz hastalık nedeniyle izlenen olgular demografik, klinik özellikler ve laboratuvar testlerini içeren olgu rapor formları doldurularak mikobakteriyel enfeksiyonlar sıklığı ve özellikleri açısından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Ağır kombine immün yetersizlik nedeniyle izlenen 45 hastanın beşinde (%11,3), kronik granülomatöz hastalık olan 21 hastanın 12'sinde (%52,3), interferon gamma reseptör 2 kısmi bozukluğu olan dört hastada (%100), interferon gamma reseptör 1 tam bozukluğu olan bir hastada (%100), interlökin 12 reseptör beta 1 bozukluğu olan iki hastada (%100), nükleer faktör kappa-beta esansiyel modülatörü bozukluğu olan bir hastada (%100) olmak üzere toplam 25 hastada klinik olarak mikobakteriyel enfeksiyon tanısı konuldu. Yirmi beş hastanın 14 tanesinde *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium elephantis*, *Mycobacterium fortuitum* ve *Mycobacterium tuberculosis* olmak üzere mikobakteri suşu tiplendirilebildi. Bütün hastalara antitüberküloz tedavi verildi. Yirmi beş hastanın dokuzuna kök hücre nakli uygulandı, beş hasta nakil öncesi kaybedilmiş olup, toplam sekiz hasta öldü.

Çıkarımlar: Sonuç olarak birincil immün yetersizliklerde özellikle interlökin 12/interferon gamma yolağını etkileyen bozukluklarda başta *Mycobacterium bovis* olmak üzere non-tüberküloz mikobakteriler *Mycobacterium tuberculosis*'e göre daha sık gözlenmiştir. Birincil immün yetersizlikler için yenidoğan tarama programı ile hastalığın erken tanısı ve Bacille Calmette-Guerin aşısının bu hastalara uygulanmasının önlenmesi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Bacille Calmette-Guerin, birincil immün yetersizlik, interferon gamma, interlökin 12, mikobakteri, *Mycobacterium tuberculosis*

Abstract

Aim: Susceptibility to mycobacterial diseases is observed in some primary immunodeficiency diseases. In this study, we aimed to evaluate mycobacterial infections in primary immunodeficiency diseases.

Material and Methods: Patients under follow-up by Ege University Pediatric Immunology Department for severe combined and combined immunodeficiencies, interleukin 12/interferon gamma receptor deficiency, nuclear factor kappa-beta essential modulator deficiency and chronic granulomatous disease were evaluated retrospectively in terms of the frequency and characteristics of mycobacterial infections using a questionnaire form for demographic properties, clinical features and laboratory tests.

Results: A diagnosis of mycobacterial infection was made clinically in a total of 25 patients including five (11.3%) of 45 patients who had severe combined immune deficiency, 12 (52.3%) of 21 patients who had chronic granulomatous disease, four patients (100%) who had interferon gamma receptor 2 partial deficiency, two patients (100%) who had interleukin 12 receptor beta 1 deficiency and one patient (100%) who had nuclear factor kappa-beta essential modulator deficiency. *Mycobacterium* strain could be typed in 14 (33%) of these 25 patients including *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium elephantis*, *Mycobacterium fortuitum*, and *Mycobacterium tuberculosis*. All patients were treated with anti-tuberculosis therapy. Thirty-six percent of these 25 patients underwent hematopoietic stem cell transplantation. Eight patients (five before, three after transplantation) died.

Conclusions: Non-tuberculosis mycobacteria including mainly *Mycobacterium bovis* were observed with a higher rate compared to *Mycobacterium tuberculosis* in primary immunodeficiencies, especially in those affecting the interleukin 12/interferon gamma pathway. Early diagnosis of primary immunodeficiencies with neonatal screening program and preventing administration of the Bacille Calmette-Guerin vaccine in these patients is important.

Keywords: Bacille Calmette-Guerin, interleukin 12, interferon gamma, mycobacteria, *Mycobacterium tuberculosis*, primary immunodeficiency

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ezgi Ulusoy E-posta / E-mail: ezgiulusoy13@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 07.01.2017 **Kabul Tarihi / Accepted:** 23.03.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.5240

Giriş

Mycobacterium tuberculosis, tüberküloz dışı mikobakteriler ve Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşısı suşunu içeren mikobakteriyel gruba karşı doğal bağışıklık, interlökin 12-23/interferon gamma (IL-12/23-IFN- γ) yolağının çalışmasıyla ilişkilidir (1, 2). Ağır kombine immün yetersizlik (AKİY), tam Di George sendromu, X'e bağlı hiper IgM sendromu (HIGM tip 1, CD154 eksikliği), CD40 eksikliği, ektodermal displaziye eşlik eden immün yetersizlikler (Nükleer faktör kappa-beta esansiyel modülatörü (NEMO), IKBA), kronik granülomatöz hastalık (KGH), IL-12/IFN- γ (interlökin 12-interferon gamma) reseptör bozuklukları, hiper IgE sendromu gibi birincil immün yetersizliklerin ağır şekillerine sahip hastalarda mikobakteriyel enfeksiyonlar sık görülmekte olup, son zamanlarda bu hastalar 'Mikobakteriyel Hastalıklara Mendeliyen Yatkınlık' terminolojisi altında incelenmektedir (3-12). Bu grup hastalarda özellikle tüberküloz dışı mikobakteriler ön planda gözlenmektedir. Bacille Calmette-Guerin aşısı gibi zayıf virülen mikobakteriler BCG-itis gibi bölgesel ya da BCG-ozis denilen yaygın hastalığa, *Mycobacterium (M) tuberculosis* gibi daha virülen mikobakteriler ise akciğer tüberkülozuna ya da yaygın tüberküloza neden olabilmektedir. Bu çalışmada birincil immün yetersizliği olan hastalarda mikobakteriyel enfeksiyonların sıklığı ve özellikleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı tarafından ağır kombine ve kombine immün yetersizlik (n:45), IL-12/IFN- γ reseptör bozukluğu (n:7), NEMO bozukluğu (n:1) ve kronik granülomatöz hastalık (n:21) nedeniyle izlenen olgular mikobakteriyel enfeksiyonlar açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, akrabalık), klinik ve laboratuvar bulgularını içeren anketler dolduruldu. Sadece lenf bezi tutulumu olup sistemik tutulumu olmayanlar BCG-itis, lenf bezi tutulumu ve sistemik tutulumu olanlar BCG-ozis olarak değerlendirilirken, solunum bulguları olup tüberkülin deri testi (PPD)(15 mm üstünde olanlar pozitif kabul edildi) ya/ya da kuantiferon pozitifliği ve grafi bulguları olan olgular klinik olarak akciğer tüberkülozu olarak kabul edildi. Mikobakteri tiplendirilmesi lenf nodu biyopsi preparatlarından, balgam, mide açlık sıvısı (MAS) ya da deri apsesinden kültür ve PCR ile yapıldı.

Çalışmamız için etik kurul onayı Ege Üniversitesi Etik Kurul Kurulu'ndan 9.12.2016 tarihinde 16-11/12 sayılı ile alındı. Hasta yakınlarından çalışma için onam alınmıştır.

İstatistiksel Çözümleme

İstatistik analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) 16,0 programı tarafından yapılmış olup sonuçlar ortalama±standart sapma ve yüzdeler olarak belirtildi.

Bulgular

Ağır kombine immün yetersizlik nedeniyle izlenen 45 hastanın beşinde (%11,3), kronik granülomatöz hastalık olan 21 hastanın 12'sinde (%52,3), IFN- γ reseptör 2 (IFNGR2) kısmi bozukluğu olan dört hastada (%100), IFN- γ reseptör 1 (IFNGR1) tam bozukluğu olan bir hastada (%100), IL-12 reseptör beta 1 (IL12RB1) defekti olan iki hastada (%100), NEMO defekti olan bir hastada (%100) olmak üzere toplam 25 hastada klinik olarak mikobakteriyel enfeksiyon tanısı konuldu. Yirmi beş hastanın 14'ünde (%56) BCG-itis bulunmakta olup, üçünde hem BCG-itis hem akciğer tüberkülozu, beşinde akciğer tüberkülozu, bir hastada tüberküloz abseleri ve iki hastada da BCG-ozis gözlemlendi (Tablo 1). Bacille Calmette-Guerin-ozis gelişen KGH olan hastada daha sonra ayrıca akciğer tüberkülozu da gözlemlendi. İnterferon gamma reseptör 1 tam bozukluğu olan hastada önce BCG-itis gözlenirken izlemde kemik iliğinde *M. tuberculosis* ve *M. avium intracellulare*'ye bağlı akciğer tüberkülozu da gözlemlendi. Yirmi beş hastanın 14 tanesinde mikobakteri izole edilebildi (Tablo 2).

Hastaların %66'sı üçlü anti-tüberküloz (izoniazid, rifampisin, pirazinamid) %34'ü dördümlü anti-tüberküloz (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ya da streptomisin) tedavisi aldı. Kronik granülomatöz hastalığı olan 21 hastanın 10'u PPD pozitifliği nedeniyle antibakteriyel ve antifungal profilaksiye ek olarak izoniazid profilaksisi aldı. İnterlökin 12-interferon gamma yolak bozukluğu olan tüm hastalara ve BCG-itis gelişen tüm AKBY hastalarına da izoniazid profilaksisi verildi. Ayrıca (7 KGH, 1 NEMO, 2 IFN- γ reseptör 2 kısmi defekti, IL-12 reseptör beta 1 defekti) 11 hastaya (%44) IFN- γ (50 mcg/m² dozunda) tedavisi de uygulandı.

Mikobakteri enfeksiyonu saptanan bu hastaların altısı kız (%24), 19'u erkek (%76) olup ortalama belirti başlangıç yaşları 9,8±19,8 ay, ortalama tanı yaşları 33±36,4 aydı. Hastaların %76'sında ebeveynlerde kan akrabalığı olup %24'ünde ailede birincil immün yetersizlik öyküsü vardı. Hastaların birincil immün yetersizlik tanısı konulmadan önce ilk başvuru belirtileri %40'ında lenfadenit, %32'sinde tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, %12'sinde yüzeysel deri apsesi, %8'inde tekrarlayan gastroenterit olarak saptandı.

Tablo 1. Tanılara göre mikobakteriyel enfeksiyon odakları

| | | Mikobakteriyel enfeksiyon odağı | | | | | Toplam |
|--------|----------|---------------------------------|---------------------|----------|-------------|---------------------------------|--------|
| Tanı | KGH | BCG-itis | Akciğer tüberkülozu | BCG-ozis | Deri absesi | BCG-itis ve akciğer tüberkülozu | |
| | KGH | 3 | 5 | 1 | 0 | 3 | 12 |
| | IFNGR2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | IFNGR1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | IL12 RB1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | AKİY | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| | NEMO | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Toplam | | 14 | 5 | 2 | 1 | 3 | 25 |

AKİY: ağır kombine immün yetersizlik; BCG: Bacille Calmette-Guerin; IFNGR2: IFN- γ reseptör 2; IFNGR1: IFN- γ reseptör 1; IL12R1: interlökin 12 reseptör beta 1; KGH: kronik granümatöz hastalık; NEMO: nükleer faktör kapp beta essential modülatörü

Tablo 2. Tanılara göre üretilebilen mikobakteriler

| | | Kişi sayısı / izole edilen doku | | | | | Toplam hasta sayısı | |
|-------------------------|--|---------------------------------|----------------------|--|---|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| Tanı | | <i>M. bovis</i> | <i>M. chelonae</i> | <i>M. elephantis</i> | <i>M. bovis, M. fortituum, M. tuberculosis ve M. avium intracellulare</i> | <i>M. fortituum ve M. chlonae</i> | | <i>M. tuberculosis</i> |
| KGH | 1 kişide / karaciğer | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 kişide balgam ve MAS | 4 |
| IFNGR2 parsiyel defekti | 1 kişide / lenf nodu | 0 | 0 | 1 kişide / lenf nodu | 0 | 0 | 0 | 2 |
| IFNGR1 tam defekti | 0 | 0 | 0 | 1 kişide / lenf nodunda <i>M. bovis</i> ve <i>M. fortituum</i> , kemik iliğinde <i>M. tuberculosis</i> , MAS'ta <i>M. avium intracellulare</i> | 0 | 0 | 0 | 1 |
| IL12 R1 defekti | 0 | 0 | 1 kişide / lenf nodu | 0 | 0 | 1 kişide / lenf nodu | 0 | 2 |
| AKİY | 1 kişide / deri apsisi 3 kişide / lenf nodu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| NEMO | 1 kişide / deri apsisi, SSS ve lenf nodu | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Toplam hasta sayısı | | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 14 |

AKİY: ağır kombine immün yetersizlik; IFNGR2: IFN- γ reseptör 2; IFNGR1: IFN- γ reseptör 1; IL12R1: interlökin 12 reseptör beta 1; KGH: kronik granümatöz hastalık; MAS: mide açlık sıvısı; NEMO: nükleer faktör kapp beta essential modülatörü; SSS: santral sinir sistemi

Hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde %36'sının tanı anında kilo ve boy persantilleri <3 persantil olarak saptandı. Eşlik eden bulgu olarak %60'ında karaciğer büyüklüğü, %44'ünde dalak büyüklüğü ve %24'ünde kronik akciğer hastalığı vardı.

Hastaların ortalama beyaz küre değerleri 12 708±7 375/mm³, eritrosit çökme hızı 66±43 mm/s (12-105 mm/s), ortalama PPD endürasyon çapları 16,4±6,4 mm (9-24 mm), ortalama IgG düzeyi 1 584±760 mg/dL, IgA düzeyi 145±128 mg/dL, IgM düzeyi 160±132 mg/dL bulundu.

Hastaların %76'sında anemi, %16'sında trombositopeni, %24'ünde nötropeni, %16'sında lenfopeni vardı. Hastaların %67'sinde, iki hastada tifo dışı salmonella olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar da eşlik etmekteydi. Bir hastada *Giardia lamblia*, iki hastada *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonu gözlemlendi.

Yirmi beş hastanın dokuzuna (%36) kök hücre nakli uygulandı (3 KGH, 5 AKBY, 1 IFN- γ reseptör 1 tam defekti), beş hasta (%20) nakil öncesi kaybedilmiş olmuş olup (bir hasta BCG-ozis nedeniyle diğer hastalar ise

Tablo 3. Hastalar ve özellikleri

| Hasta | Tanı | Cinsiyet | Semptom yaşı | Tanı yaşı | Klinik bulgu | İzole edilen mikobakteri suşu | HSCT | Son durum |
|-------|----------------------|----------|--------------|-----------|-------------------------------------|---|-----------|-----------|
| 1 | KGH | E | 12 ay | 60 ay | Akciğer tb, Lenfadenopati, KDB | <i>M. tuberculosis</i> (Balgam) | Yapılmadı | Yaşamıyor |
| 2 | KGH | E | 12 ay | 96 ay | Lenfadenopati, KDB | Yok | Yapılmadı | Yaşamıyor |
| 3 | KGH | E | 3,5 ay | 10 ay | Akciğer tb Lenfadenopati, KB | <i>M. tuberculosis</i> (MAS) | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 4 | KGH | E | 3 ay | 84 ay | Lenfadenopati, KB | Yok | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 5 | KGH | E | 3 ay | 12 ay | Akciğer tb Lenfadenopati, KDB | Yok | Yapıldı | Yaşiyor |
| 6 | KGH | E | 18 ay | 36 ay | Akciğer tb, Lenfadenopati | Yok | Yapılmadı | Yaşamıyor |
| 7 | KGH | E | 4 ay | 18 ay | Akciğer tb, Lenfadenopati, KB | Yok | Yapıldı | Yaşiyor |
| 8 | KGH | K | 4 ay | 12 ay | Akciğer tb, Lenfadenopati, KDB | Yok | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 9 | KGH | E | 4 ay | 19 ay | Lenfadenopati, KB | Yok | Yapıldı | Yaşamıyor |
| 10 | KGH | K | 12 ay | 14 ay | Lenfadenopati | Yok | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 11 | KGH | E | 3 ay | 6 ay | Akciğer tb, KDB | Yok | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 12 | KGH | K | 6 ay | 12 ay | Akciğer tb | <i>M. tuberculosis</i> (MAS) | Yapılmadı | Yaşamıyor |
| 13 | IFNGR2 | K | 4 ay | 5 ay | KDB Lenfadenopati | <i>M. bovis</i> (Lenf Nodu) | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 14 | IFNGR2 kısmi defekti | E | 2 ay | 96 ay | Lenfadenopati | <i>M. elephantis</i> (Lenf Nodu) | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 15 | IFNGR2 kısmi defekti | E | 36 ay | 36 ay | KDB, Lenfadenopati | Yok | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 16 | IFNGR2 kısmi defekti | E | 7 ay | 7 ay | Lenfadenopati | Yok | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 17 | NEMO | E | 7 ay | 30 ay | KDB, Lenfadenopati, Vücutta abseler | <i>M. bovis</i> (Lenf Nodu, abse, SSS, karaciğer) | Yapılmadı | Yaşamıyor |
| 18 | IL12 R1 defekti | K | 1 ay | 96 ay | Lenfadenopati, DB | <i>M. chelonae</i> (Lenf Nodu) | Yapılmadı | Yaşiyor |
| 19 | IL12 R1 defekti | E | 96 ay | 120 ay | Lenfadenopati, KDB | <i>M. Fortuitum</i> ve <i>M. Chlonae</i> (Lenf Nodu) | Yapılmadı | Yaşamıyor |
| 20 | AKİY | E | 2 ay | 18 ay | Vücutta abseler | <i>M. bovis</i> (Abse) | Yapıldı | Yaşiyor |
| 21 | AKİY | E | 1 ay | 6 ay | Lenfadenopati | Yok | Yapıldı | Yaşiyor |
| 22 | AKİY | K | 2,5 ay | 11 ay | Lenfadenopati | <i>M. bovis</i> (Lenf Nodu) | Yapıldı | Yaşamıyor |
| 23 | AKİY | E | 1 ay | 5 ay | Lenfadenopati, KDB | <i>M. bovis</i> (Lenf Nodu) | Yapıldı | Yaşiyor |
| 24 | AKİY | E | 3 ay | 7 ay | Döküntü, Lenfadenopati, | <i>M. bovis</i> (Lenf Nodu) | Yapıldı | Yaşiyor |
| 25 | IFNGR1 tam defekti | E | 6 ay | 10 ay | Lenfadenopati, KDB | <i>M. bovis</i> , <i>M. Fortuitum</i> (Lenf Nodu) <i>M. tuberculosis</i> (Kemik iliği) <i>M. avium intracellulare</i> (MAS) | Yapıldı | Yaşamıyor |

AKİY: ağır kombine immün yetersizlik; DB: dalak büyüklüğü; IFNGR2: IFN- γ reseptör 2; IFNGR1: IFN- γ reseptör 1; IL12R1: interlökin 12 reseptör beta 1; HSCT: hematopoetik kök hücre nakli; KB: karaciğer büyüklüğü; KDB: karaciğer dalak büyüklüğü; KGH: kronik granülomatöz hastalık; NEMO: nükleer faktör kappa beta essential modulatoru

çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle) toplam sekiz (%32) hasta öldü. Ağır kombine immün yetersizlik, olup BCG-itis gözlenen iki hastanın bulguları nakil sonrası dönemde ortaya çıkmıştı. Hastaların genel özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tartışma

Mikobakteriyel enfeksiyonlara Mendeliyen kalıtım (MSMD) nadir görülen bir durumdur ve bu grup hastalarda hematolojik ve immünolojik bozukluk gözlenmeyen sağlıklı topluma göre özellikle BCG aşısı gibi virülansı düşük mikobakteriler ile enfeksiyon gözlenebilmektedir (10-14). Mikobakteriyel enfeksiyonlara Mendeliyen kalıtım özellikle *IL12B*, *IL12RB1*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IRF8*, *CYBB* genlerindeki defektlerle ilişkilendirilmektedir (15-22). Bunlar dışında kombine immün yetersizlikler ve X'e bağlı hiper IgM sendromunda da mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık gözlenebilmektedir (2).

Bu çalışmada da ağır kombine immün yetersizlik, IL-12/IFN- γ reseptör bozukluğu, NEMO bozukluğu, kronik granümatöz hastalık nedeniyle izlenen olgular mikobakteriyel enfeksiyonlar açısından değerlendirildi. Ağır kombine immün yetersizliklerin %9'unda ve kronik granümatöz hastalıkların %47,3'ünde klinik olarak mikobakteriyel enfeksiyon gözlenirken, IFN- γ reseptör 2 kısmi bozukluğu, IFN- γ reseptör 2 bozukluğu, IL-12 reseptör beta 1 bozukluğu, NEMO bozukluğu olan hastaların tamamında gözlemlendi. Interlökin 12 Beta, *IL12RB1*, *NEMO*, *IFNGR1*, *IFNGR2* bozuklukları olan hastaların çoğunluğu ön planda mikobakteriyel enfeksiyonlarla başvurmakta ve mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilecek hastalıkların araştırılması sonucunda tanı almaktadırlar. Bu hastaların çoğunluğunda BCG suşu (*M. bovis*) ya da *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mageritense*, *M. peregrinum*, *M. smegmatis*, *M. scrofulaceum* gibi tüberküloz dışı mikobakteriler gözlenmektedir (23-26). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %76'sı BCG-itis tanısı aldı. Hastaların 14 tanesinde (%33) mikobakteri izole edilebildi. En sık görüleni *M. bovis* olup, *M. tuberculosis*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* ve *M. elephantis* gözlemlendi. Ayrıca biri KGH ikisi IL12/IFN- γ yolak defekti olan üç hastada birden fazla mikobakteri enfeksiyonu olduğu görüldü. Mikobakteriyel enfeksiyon tanısının kesinleştirilebilmesi için mikobakterinin izole edilmesi gerekmektedir. Fakat immün yetersizlikli hastalarda bu her zaman mümkün olmayabilmektedir. Mikobakteri üretilemeyen fakat klinik, laboratuvar ve grafi bulguları ile mikobakteriyel hastalık tanısı alan olguların bulguları antitüberküloz tedavi ile geriledi.

Bu hastalarda mikobakteriyel enfeksiyonların yanı sıra tifo dışı salmonella, koksidioidomikoz, parakoksidioidomikoz, histoplazma, nokardia, listeria, kriptokokus, kriptosporidium gibi enfeksiyonlara da yatkınlık gözlenmektedir (27, 28). Bu çalışmada da biri IFN- γ reseptör 2 kısmi bozukluğu diğeri IL-12 reseptör 1 bozukluğu olan iki hastada tifo dışı salmonella enfeksiyonu, ayrıca IFN- γ reseptör 2 kısmi bozukluğu ve KGH olan iki hastada da kriptosporidium enfeksiyonu gözlemlendi.

İmmün yetersizlikler genellikle erken çocukluk döneminde belirti oluşturmaktadır, çok nadiren ergen ya da erişkin dönemlerde belirtilerin başladığı görülür. Hastalarımızın belirti başlangıç yaşları 9,8±19,8 ay, ortalama tanı yaşları 33±36,4 ay olarak bulunmuş olup belirti başlangıcından tanı almaya kadar geçen süre 27 aydır (Tablo 3). Bu da bize mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yaratan durumlarda daha erken tanı konulabilmesi için, hastalarda tüberküloz dışı mikobakterilerle enfeksiyon varlığında hekimlerin birincil immün yetersizlikler açısından daha tetikte olmaları gerektiğini düşündürmektedir.

İmmün yetersizliklerin bir çoğunda kesin tedavi yöntemi kök hücre nakli olup yaşam kurtarıcıdır (29). Bizim hastalarımızın %36'sına kök hücre nakli uygulandı. Nakil uygulanan hastaların %66'sı kür oldu.

Çalışmamızın geriye dönük bir çalışma olması ve tüm hastalarda mikobakterinin tiplendirilememiş olması çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Türkiye'de ak-raba evliliğinin fazla olması nedeniyle mikobakterilere yatkınlıkla seyreden nadir hastalıklar görülebilmektedir. Bu çalışma bu hastalıkları ve görülebilecek mikobakteriyel enfeksiyonları tanımlaması açısından önemlidir.

Sonuç olarak, mikobakteriyel enfeksiyonlara Mendeliyen kalıtımda ön planda IL12/IFN- γ yolağını etkileyen bozukluklar görülmekte olup başta *M. bovis* olmak üzere *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mageritense*, *M. peregrinum*, *M. smegmatis*, *M. scrofulaceum* gibi atipik mikobakterilerle enfeksiyonlar siktir. Bu tip enfeksiyonlarda birincil immün yetersizlikler mutlaka düşünülmelidir.

Yenidoğan tarama programı ile birincil immün yetersizliklerin erken tanınması durumunda bu hastalara BCG aşısının uygulanması önlenerek *M. bovis* enfeksiyonlarının engellenmesi sağlanabilecektir. Aile öyküsü olan çocuklara BCG aşısı uygulanmadan önce mutlaka birincil immün yetersizlik açısından inceleme yapılmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır (9.12.2016/16-11/12).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.U., N.E.K.; Tasarım - E.U., N.E.K.; Denetleme - G.A., N.K.; Kaynaklar - E.U., Malzemeler - E.U.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - E.U.; Analiz ya/ya da Yorum - E.U., N.E.K., G.U., N.E.K., C.Ç.; Dizin Taraması - E.U., N.E.K.; Yazıyı Yazan - E.U.; Eleştirel İnceleme - N.E.K., G.U., N.K.; Diğer - E.U., N.E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek alamadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ege University School of Medicine (9.12.2016/16-11/12).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.U., N.E.K.; Design - E.U., N.E.K.; Supervision - G.A., N.K.; Resources - E.U., Materials - E.U.; Data Collection and/or Processing - E.U.; Analysis and/or Interpretation - E.U., N.E.K., G.U., N.E.K., C.Ç.; Literature Search - E.U., N.E.K.; Writing Manuscript - E.U.; Critical Review - N.E.K., G.U., N.K.; Other - E.U., N.E.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Ramirez-Alejo N, Santos-Argumedo L. Innate defects of the IL-12/IFN- γ axis in susceptibility to infections by mycobacteria and salmonella. *J Interferon Cytokine Res* 2014; 34: 307-17. [\[CrossRef\]](#)
- Lee WI, Huang JL, Yeh KW, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 750-8. [\[CrossRef\]](#)
- Lee PP. Disseminated *Bacillus Calmette-Guérin* susceptibility to mycobacterial infections-implications on *Bacillus Calmette-Guérin* vaccinations. *Ann Acad Med Singapore* 2015; 44: 297-301.
- Bustamante J, Aksu G, Vogt G, et al. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 32-8. [\[CrossRef\]](#)
- Lee PP, Chan KW, Jiang L, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 224-30. [\[CrossRef\]](#)
- Wang LL, Zhou W, Zhao W, et al. Clinical features and genetic analysis of 20 Chinese patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *J Immunol Res* 2014; 2014: 683160. [\[CrossRef\]](#)
- Braue J, Murugesan V, Holland S, et al. NF- κ B essential modulator deficiency leading to disseminated cutaneous atypical mycobacteria. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015; 7: e2015010. [\[CrossRef\]](#)
- Olbrich P, Martínez-Saavedra MT, Perez-Hurtado JM, et al. Diagnostic and therapeutic challenges in a child with complete interferon- γ receptor 1 deficiency. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 2036-9. [\[CrossRef\]](#)
- Bustamante J, Picard C, Fieschi C, et al. A novel X-linked recessive form of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *J Med Genet* 2007; 44: e65. [\[CrossRef\]](#)
- Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1043-51. [\[CrossRef\]](#)
- Bustamante J, Picard C, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Genetic lessons learned from X-linked Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1246: 92-101. [\[CrossRef\]](#)
- Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol* 2014; 26: 454-70. [\[CrossRef\]](#)
- Levin M, Newport MJ, D'Souza S, et al. Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood: a human mycobacterial susceptibility gene? *Lancet* 1995; 345: 79-83. [\[CrossRef\]](#)
- Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN- γ -mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol* 2006; 18: 347-61. [\[CrossRef\]](#)
- Holland SM. Interferon gamma, IL-12, IL-12R and STAT-1 immunodeficiency diseases: disorders of the interface of innate and adaptive immunity. *Immunol Res* 2007; 38: 342-6. [\[CrossRef\]](#)
- Holland S, Casanova JL. Inherited disorders of the interleukin-12-interleukin-23/interferon- γ circuit. In: Ochs HD, Edvard Smith, Puck JM, (eds). *Primary immunodeficiency disorders - A molecular approach*. New York: Oxford University Press, Vol. Chapter 35. 2014.p.450-66.
- Rosenzweig SD, Holland SM. Defects in the interferon- γ and interleukin-12 pathways. *Immunol Rev* 2005; 203: 38-47. [\[CrossRef\]](#)
- Cottle LE. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Clin Genet* 2011; 79: 17-22. [\[CrossRef\]](#)
- Boisson-Dupuis S, Kong XF, Okada S, et al. Inborn errors of human STAT1: allelic heterogeneity governs the

- diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 364-78. [\[CrossRef\]](#)
20. Puel A, Picard C, Ku CL, et al. Inherited disorders of NF-kappaB-mediated immunity in man. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 34-41. [\[CrossRef\]](#)
 21. Salem S, Gros P. Genetic determinants of susceptibility to Mycobacterial infections: IRF8, a new kid on the block. *Adv Exp Med Biol* 2013; 783: 45-80. [\[CrossRef\]](#)
 22. Roos D, de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 139-49. [\[CrossRef\]](#)
 23. Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004; 364: 2113-21. [\[CrossRef\]](#)
 24. Marazzi MG, Chagier A, Defilippi AC, et al. Disseminated *Mycobacterium scrofulaceum* infection in a child with interferon-gamma receptor 1 deficiency. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e167-70. [\[CrossRef\]](#)
 25. Mansouri D, Adimi P, Mirsaeidi M, et al. Inherited disorders of the IL-12—IFN-gamma axis in patients with disseminated BCG infection. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 753-7. [\[CrossRef\]](#)
 26. Koscielniak E, de Boer T, Dupuis S, et al. Disseminated *Mycobacterium peregrinum* infection in a child with complete interferon-gamma receptor-1 deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 378-80. [\[CrossRef\]](#)
 27. Ozen M, Ceyhan M, Sanal O, et al. Recurrent *Salmonella* bacteremia in interleukin-12 receptor beta1 deficiency. *J Trop Pediatr* 2006; 52: 296-8. [\[CrossRef\]](#)
 28. Rezai MS, Khotael G, Kheirkhah M, et al. Cryptococcosis and deficiency of interleukin12r. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 673. [\[CrossRef\]](#)
 29. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 241-8. [\[CrossRef\]](#)