



# Primer immünyetmezliklerde tedavi yöntemleri

## Treatment modalities for primary immunodeficiencies

Caner AYTEKİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye  
Department of Pediatric Immunology, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

### ÖZ

Primer immünyetmezlikler (PİY) immün sistemin bir veya bir kaç bileşeninin etkilendiği kalıtsal hastalıklardır. PİY'ler 200'den fazla hastalıktan oluşur ve yeni tanımlanan bozukluklarla bu sayı artmaktadır. PİY'ler enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, allerji, otoimmün hastalıklar, otoinflamasyon, lenfoproliferasyon, hemofagositoz ve malinitelerle karakterizedir. Enfeksiyon hastalıkları PİY'li hastaların çoğunluğunda morbidite ve mortalitenin önemli nedenini oluşturur. Bundan dolayı, enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi küratif tedaviler kadar önemlidir. PİY'lerde tedavinin temelini; enfeksiyöz ajanlara maruziyetin azaltılması, antimikrobiyal profilaksi, aşı uygulamaları, enfeksiyonların agresif tedavisi, çeşitli ajanlarla immünitinin düzenlenmesi (immünglobulin gibi) ve hematopoetik kök hücre nakli veya gen tedavisi ile immün sistemin yeniden yapılandırılması oluşturur. Bu derlemede, PİY'lerin tedavi yöntemlerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:103-115*)

**Anahtar kelimeler:** Primer immünyetmezlik, tedavi

**Geliş Tarihi:** 16/12/2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 05/01/2015

Primer immünyetmezlikler (PİY) immün sistemin bir veya daha fazla bileşenlerinin bozukluklarına bağlı olarak gelişen kalıtsal hastalıklardır. Somatik mutasyonlar veya otoantikorlarla kalıtsal olmadan organizmanın fenotipinde değişiklikler yaparak oluşan (fenokopi) bir grup bozukluk da PİY'ler içinde sınıflandırılmaktadır. Günümüzde 200'den fazla hastalık ve sendrom tanımlanmıştır. Yeni tanımlananlarla birlikte bu sayı artmaktadır. PİY görülme sıklığının sanıldığından çok daha fazla olduğu düşünülmektedir<sup>[1-3]</sup>.

### ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PIDs) are inherited disorders in which one or several components of immune system are affected. PIDs comprises more than 200 different disorders and the number of newly recognized deficiencies is still increasing. PIDs are characterized by an increased susceptibility to infections, allergy, autoimmune disorders, autoinflammation, lymphoproliferation, hemophagocytosis, and malignancies. Infectious diseases are a major source of morbidity and mortality in the majority of patients with PIDs. Therefore, prevention and treatment of infectious disease are important as curative treatment. Basis for the treatment of PIDs include; reduce exposure to infectious agents, antimicrobial prophylaxis, vaccine applications, aggressive treatment of infections, regulation of the immune system with various agents (eg. immunoglobulin), and reconstitution of the immune system with hematopoietic stem cell transplantation or gene therapy. In this review, treatment modalities of PIDs were aimed to be reviewed.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:103-115*)

**Key words:** Primary immunodeficiency, treatment

**Received:** 16/12/2014 • **Accepted:** 05/01/2015

Ülkemizde PİY görülme sıklığı tam bilinmemekle birlikte, akraba evliliği oranı yüksek (%20-25) olduğu için otozomal resesif geçiş gösterenlerin daha sık olduğu düşünülmektedir<sup>[4]</sup>. Kılıç ve arkadaşlarının ülkemizde iki merkezde ortak yaptıkları çalışmada ise PİY görülme sıklığı 30.5/100.000 olarak bildirilmiştir<sup>[5]</sup>. En sık görülen PİY olan selektif IgA eksikliğinin ülkemizde görülme sıklığı ise 1/188 olarak bulunmuştur<sup>[6]</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan tarama programları sonuçlarına göre ağır kombine immünyetmezlik (AKİY) sıklığı

1/58.000 olarak saptanmıştır<sup>[7]</sup>. Ülkemizde ise AKİY sıklığı 1/10.000 olarak bildirilmiştir<sup>[8]</sup>.

PİY'ler infeksiyonlara karşı artmış duyarlılık, allerji, otoimmünite, lenfoproliferasyon, hemofagositoz, malignitelerle karakterize olabilir. Hatta bir mikroorganizma veya mikroorganizma ailesine ait ajanlara bağlı infeksiyonlarla da ortaya çıkabilir [çevresel mikobakteriler veya BCG suşu ile gelişen mikobakteriyel infeksiyonlar, pnömokok infeksiyonu, herpes simpleks virüs (HSV) ensefaliti, human papilloma virüs (HPV) infeksiyonu].

PİY'ler dokuz grup altında sınıflandırılmaktadır<sup>[3]</sup>:

1. Kombine immünyetmezlikler (AKİY, MHC sınıf II, PNP, CD40, CD40L, DOCK8 eksikliği),

2. Sendromik veya ek özelliklerle birlikte kombine immünyetmezlikler (WAS, ataksi-telanjektazi, DiGeorge sendromu, ICF sendromu, OD-HIES),

3. Baskın olarak antikor eksikliğiyle seyreden immünyetmezlikler (X'e bağlı veya otozomal resesif agamaglobulinemiler, yaygın değişken immünyetmezlik, selektif IgA eksikliği, infantın geçici hipogamaglobulinemisi),

4. İmmüdisregülasyon hastalıkları [Griscelli sendromu tip 2, ailevi hemofagositik lenfohistiyozis sendromları, otoimmün lenfoproliferatif sendrom, X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar],

5. Fagositer sistem bozuklukları [ağır konjenital nötropeni, lökosit adezyon defektleri, kronik granülo-matöz hastalık, interlökin (IL)-12/interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) yolağı bozuklukları],

6. Doğal immünitadaki bozukluklar [Toll-Like reseptör (TLR) yolağı bozuklukları (IRAK4, MyD88, NEMO, TLR3, UNC93B1 eksikliği), kronik mukokütanöz kandidiyaz (IL-17F, IL-17RA, IL-17RC eksikliği)],

7. Otoinflamatuar hastalıklar (örn. FMF, ailevi periyodik ateş sendromları),

8. Kompleman eksiklikleri (klasik ve alternatif kompleman eksiklikleri, C1 inhibitör eksikliği),

9. Organizmanın fenotipinde kalıtsal olmayan değişiklikler (fenokopi) sonucu gelişen PİY'ler (somatik TNFRSF6 mutasyonu sonucu gelişen otoimmün lenfoproliferatif sendrom, IFN- $\gamma$  otoantikorları ile oluşan erişkin dönemi immünyetmezlik gibi).

PİY'lerin önlenmesinde olanaklar kısıtlıdır. Daha önce tanı almış kardeş veya aile öyküsü olduğu durumlarda riskli ailelere genetik danışmanlık verilerek prenatal tanı yapılarak mevcut gebelik sonlandırılması veya implantasyon öncesi genetik tanı uygulamaları yapılabilir<sup>[9]</sup>. TREC

(T-cell receptor excision circles) tespit yöntemi kullanılarak uygulanan yenidoğan taraması ile T hücre yetmezliklerinin (AKİY ve bazı kombine immünyetmezlikler) erken tanınması erken tedaviye olanak sağlamıştır<sup>[10]</sup>. KREC ( $\kappa$ -deleting recombination excision circles) tespiti ile yenidoğanda B hücre eksikliklerinin (X'e bağlı veya otozomal resesif agamaglobulinemiler) tanınması erken dönemde tedaviye olanak sağlayacaktır<sup>[11]</sup>.

PİY hastalıklarında tedavinin temelini;

- İnfeksiyöz ajanlara maruziyetin azaltılması,
- Antimikrobiyal profilaksi,
- Aşı uygulamaları,
- İnfeksiyonların agresif tedavisi,
- İmmünglobulin, enzim replasmanı (PEG-ADA), sitokinler (IFN- $\gamma$ ) ve hematopoietik büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF) gibi çeşitli ajanlarla immünitenin düzenlenmesi,
- Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, gen tedavisi ve timus nakli (DiGeorge sendromu, Winded heliks eksikliği) ile immün sistemin yeniden yapılandırılması oluşturur<sup>[12,13]</sup>.

#### **İNFEKSİYÖZ AJANLARA MARUZİYETİN AZALTILMASI**

- Genel temizlik kurallarına uyulmalı, el ve ağız-diş temizliği sağlanmalı,
- Sigara içimi ve sigara dumanına maruziyet önlenmeli,
- İnfeksiyonu olan bireylerden sakınılmalı,
- *Cryptosporidium* infeksiyonu riski olan durumlarda içme suyu kaynatılmalı,
- Kirli su birikintilerinden uzak durulmalı, bazı risk gruplarında gölde ve havuzda yüzmeden kaçınılmalı,
- *Aspergillus* ve fungal infeksiyonu riski yüksek özellikle kronik granülo-matöz hastalığı olanlar inşaat alanlarından, çürümüş yaprak ve bitki artıklarından, saman yığınlarından uzak durmalı, bahçecilik faaliyetlerine katılmamalı, diğer bireyler ise bahçecilik faaliyetlerinde iş eldiveni kullanmalı,
- Özel risk grupları evcil hayvan ve yavrularından temastan sakınılmalı, evcil hayvanlar ile temastan sonra eller yıkanmalı,
- AKİY'li hastaların bakımı ideal olarak laminar akım ile havalandırılan odalarda yapılmalı, hasta ile temas edecek kişi sayısı sınırlandırılmalı, sağlık personelinin aşıları da denetlenmelidir<sup>[9,14]</sup>.

Diğer PİY hastalıklarından daha farklı özelliklere sahip AKİY pediatrik bir acildir. Hastalar bekletilmeden kesin tedavilerinin yapılacağı merkezlere sevk edilmelidir. Çevre kontrolü ve koruyucu önlemler hemen alınmalı, intravenöz immünglobulin (IVIG), mevcut infeksiyonlarının agresif tedavisi ve antimikrobiyal profilaksiler (*Pneumocystis jirovecii*, antiviral, antifungal, BCG aşısı yapılmışsa antimikobakteriyel) başlanmalıdır. Hastalara canlı bakteriyel ve viral aşılar yapılmamalıdır. Tüm kan ürünleri mutlaka 2500 cGy dozda ışınlanmalıdır.

### ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ

Bazı PİY'ler antimikrobiyal profilaksiden yarar görür ve kronik granülomatöz hastalıkta olduğu gibi bazı durumlarda ise tedavinin önemli bir aşamasını oluşturur. Hafif seyirli antikor eksikliklerinde (infantın geçici hipogamaglobulinemisi, selektif IgA eksikliği) sadece antibakteriyel profilaksi [trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asit, penisilin, makrolitler] ile infeksiyonlardan korunulabilir. Bu hastalarda kış aylarında antimikrobiyal profilaksi yeterli olacaktır. Optimal IVIG replasman tedavisine rağmen infeksiyonların kontrol edilemediği antikor eksiklikli olgularda antimikrobiyal profilaksi gereklidir. AKİY ve kombine immünyetmezlikler (KİY) gibi T hücre yetmezliklerinde *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinden (PJP) korunmak için TMP-SMZ profilaksisi ile antifungal ve antiviral profilaksiler birlikte verilmelidir. TMP-SMZ allerjisi olduğu durumlarda PJP profilaksisi için alternatif olarak pentamidin, dapson ve atovaquon kullanılır, ancak bu ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır. CD40L eksikliğinde sık görülen fırsatçı patojen *Cryptosporidium* için azitromisin profilaksisi uygulanmalıdır<sup>[9,12,14,15]</sup>. Kronik granülomatöz hastalıkta yaşam boyu TMP-SMZ ile itrakanazol profilaksisi hastaların prognozunda belirgin düzelme sağlamıştır<sup>[16,17]</sup>. Seçilmiş hastalarda (ağır antikor eksiklikleri, fagositer sistem bozuklukları gibi) cerrahi girişimlerden önce antimikrobiyal profilaksi başlanmalıdır. Büyük cerrahi girişimlerde intravenöz (IV) amoksisilin ve gentamisin işlemden bir saat önce başlanır ve 8-18 saat devam edilir. Diş çekimi gibi daha küçük girişimlerde üç gün süresince oral geniş spektrumlu antibiyotik verilebilir<sup>[9]</sup>.

AKİY'li ve erken dönem kemik iliği nakli olan hastalarda varisella zoster ile temas sonrası ilk 96 saat varisella zoster immünglobulin (VariZIG; her 10 kg için 125 U) uygulanır. Eğer VariZIG bulunamazsa temastan 96 saate kadar IVIG önerilir. İmmünglobulin uygulama süresi geçmiş hastalarda asiklovir 80 mg/kg/gün 4 dozda 7 gün verilir. Yine bu grup hastaya kızamık ile temas sonrası

ilk altı gün içinde IVIG uygulanır. Düzenli üç haftada bir IVIG alan hastaların varisella ve kızamıktan korunduğu kabul edilmektedir<sup>[18]</sup>.

PİY hastalıklarında önerilen antimikrobiyal profilaksi rejimleri Tablo 1'de sunulmuştur<sup>[14,15,19]</sup>.

### AŞI UYGULAMALARI

Bu hastalarda aşılama ile elde edilen antikor yanıtına ait veriler kısıtlıdır. Ağır T hücre yetmezliklerinde (AKİY, komplet DiGeorge sendromu) canlı viral [oral poliovirüs (OPV), kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, sarıhumma, rotavirüs] ve canlı bakteriyel (BCG, canlı oral tifo) aşılar kontrendikedir. Parsiyel T hücre yetmezliklerinde (parsiyel DiGeorge sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Ataksi-telanjektazi) kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği aşılara hastanın CD4+ T hücre sayısına göre karar verilir. Bir yaş altında CD4+ T hücre sayısı > 1500 mm<sup>3</sup>, 1-6 yaş arasında CD4+ T hücre sayısı > 1000 mm<sup>3</sup> olmalıdır. İnaktive viral aşılar güvenle yapılabilir, ancak aşılama etkinliği immünyetmezliğin derecesine bağlıdır. Pnömonokok, meningokok ve hemofilus influenza aşıları T hücre bağımsız olarak etkinlik gösterdikleri için önerilir. Mevsimsel olarak ölü influenza aşısı uygulanabilir. Ağır B hücre yetmezliklerinde (agamaglobulinemiler, yaygın değişken immünyetmezlik) canlı virüs aşılardan oral poliovirüs, sarıhumma aşıları kontrendikedir. Canlı bakteriyel aşılar (BCG, canlı oral tifo) yapılmaz. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak ile diğer inaktive aşılar (pnömonokok, Hib, meningokok) güvenle uygulanabilir. Ancak antikor yanıtındaki bozukluk ve kullanılan IVIG'den dolayı etkinlikleri azdır. Suçiçeği ve rotavirüs aşıları için yeterli kanıt yoktur. Hafif antikor eksikliklerinde (infantın geçici hipogamaglobulinemisi, selektif IgA eksikliği) güncel aşı şeması uygulanır. Kronik granülomatöz hastalıkta canlı bakteriyel aşılar, BCG ve canlı oral tifo aşıları kontrendikedir. IL-12/IFN- $\gamma$  yolağı bozukluklarda BCG ve canlı oral tifo aşıları yapılmamalıdır. Kompleman eksikliklerinde tüm rutin aşılar etkin ve güvenlidir. Pnömonokok, Hib ve meningokok aşıları mutlaka uygulanmalıdır<sup>[15,18-21]</sup>. TLR yolağı bozukluklarında hastalar konjuge ve nonkonjuge pnömonokok, meningokok aşıları ile Hib aşısı yapılmalıdır<sup>[22]</sup>. PİY hastalarında önerilen aşılar Tablo 2'de sunulmuştur<sup>[15,18-22]</sup>.

Canlı aşılama kontrendike olduğu hastaların yakın temasta bulunan kişi ve kardeşlerine OPV aşısı yapılmamalıdır. Bu hastalar OPV ile aşılanan kişilerle temastan altı hafta süreyle kaçınmalıdır. Hastanın kardeşlerine inaktive poliovirüs aşısı uygulanmalıdır. Rotavirüs aşısı yapılanlarla dört hafta temas edilmemelidir. Temastaki

**Tablo 1. PİY hastalıklarında önerilen antimikrobiyal profilaksi rejimleri\***

PİY	Profilaksi rejimi
AKİY	<i>Pneumocystis jirovecii</i> : TMP-SMZ 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün HSV: Asiklovir 80 mg/kg/gün (dört doza bölünüp) Mantar: Flukonazol 6 mg/kg/gün RSV: Palivizumab 15 mg/kg/ay-IM (RSV mevsiminde) BCG aşısı yapılmışsa: INH 10 mg/kg/gün ve RIF 10 mg/kg/gün
CD40L eksikliği	TMP-SMZ 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün <i>Cryptosporidium</i> : Azitromisin 10 mg/kg/gün
Yaygın değişken immünyetmezlik	TMP-SMZ 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün Azitromisin 10 mg/kg/gün
Agamaglobulinemiler	TMP-SMZ 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün
Wiskott-Aldrich sendromu (immünyetmezliğin derecesine göre)	TMP-SMZ 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün Flukonazol 6 mg/kg/gün, Asiklovir 80 mg/kg/gün (dört doza bölünüp) Splenektomi yapılmışsa: Penisilin V 125 mg/doz (< 5 yaş), 250 mg/doz (> 5 yaş) günde iki kere
Ataksi-telanjektazi	TMP-SMZ 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün veya Azitromisin 10 mg/kg/gün
Hiper IgE sendromu (STAT3 eksikliği)	TMP-SMZ 5 mg/kg/gün-haftada 3 gün Flukloksasilin 125-250 mg/gün (TMP-SMZ yetersizse) Pnömatosel gelişmişse itrakonazol 100 mg/gün (< 13 yaş veya < 50 kg), 200 mg/gün (> 13 yaş veya > 50 kg)
Kronik granümatöz hastalık	TMP-SMZ 5mg/kg/gün (iki doza bölünüp) İtrakonazol 100 mg/gün (< 13 yaş veya < 50 kg) veya 200 mg/gün (> 13 yaş veya > 50 kg)
Konjenital nötropeniler	TMP-SMZ veya penisilin V
IL-12/IFN-γ yolağı bozuklukları	Azitromisin (parsiyel IFN-γ eksikliğinde), (IL-12, IL-12Rβ1 eksikliğinde düşünülebilir)
TLR yolağı bozuklukları	TMP-SMZ 5 mg/kg/gün ve/veya penisilin V
Kompleman eksiklikleri	Penisilin V 125 mg/doz (< 5 yaş), 250 mg/doz (> 5 yaş) günde iki kere

PİY: Primer immünyetmezlik, AKİY: Ağır kombine immünyetmezlik,  
\* 14, 15 ve 19 nolu kaynaklardan uyarlanmıştır.

biyrelere diğer standart aşular yapılmalıdır. Aşuları güncellenmemiş olan temastaki erişkinlere pnömokok, suçiçeği ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşuları ile yıllık inaktive influenza aşısı uygulanmalıdır<sup>[20]</sup>.

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalar nakil sonrasında immün yeniden yapılanma süreçlerine göre yeniden aşılanmalıdır. HKHN sonrasında aşı programı Tablo 3'te sunulmuştur<sup>[23]</sup>.

### İNFEKSİYONLARIN AGRESİF TEDAVİSİ

PİY'li hastalarda infeksiyon tedavisi kültür sonuçları elde edilmeden olası infeksiyöz ajanlara karşı hemen başlanmalıdır (Şekil 1). Primer immünyetmezliklerde etkilenen sistemlere göre infeksiyon tipleri Şekil 1'de gösterilmektedir<sup>[24]</sup>. Bazı durumlarda (fungal infeksiyonları) daha uzun süre antimikrobiyal tedaviler gerekebilir. Eğer infeksiyon antibiyotik tedavisine yeterli yanıt vermiyorsa olası fungal, mikobakteriyel, viral ve protozoal (*Pneumocystis jirovecii*) infeksiyonlar düşünülmelidir. Bronkoalveolar lavaj veya doku biyopsisi gibi invaziv işlemler gerekebilir<sup>[9]</sup>.

IL-12/IFN-γ yolağı bozukluklarında hastanın BCG aşısı varsa ampirik başlangıç antimikobakteriyel tedavi rifampisin, INAH, etambutol ve klofazimin ile başlanır. BCG aşısı olmayan hastaların tedavisi non-tüberküloz mikobakterilere etkin olacak şekilde rifampisin, klaritromisin veya azitromisin ve siprofloksasin ile düzenlenmelidir. Antimikobakteriyel tedavi uzundur ve bazen yaşam boyu devam eder<sup>[25]</sup>. IL-12 ve IL-12Rβ1 eksikliğinde görülen *Salmonella* infeksiyonu için uzun süreli siprofloksasin tedavisi gerekebilir<sup>[26]</sup>.

TLR yolağı bozukluklarında infeksiyonların başlangıç döneminde ateş ve C-reaktif protein (CRP)'de yükselme olmaz. Bu hastalarda hızlı invaziv bakteriyel infeksiyon riski olduğu için infeksiyon şüphesinde veya hafif ateş varlığında *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Haemophilus influenzae*'yi kapsayacak şekilde ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Daha sonra kültür sonuçlarına göre tedavide düzenleme yapılmalıdır<sup>[22]</sup>.

Tablo 2. PİY hastalarında aşılama\*

Primer immünyetmezlik	Kontrendikasyon	Öneri
T hücre immünyetmezlikleri (hücrel + hümorale)		
a) Tam bozukluk AKİY Komplet DiGeorge sendromu	Tüm canlı aşılar	Tüm aşılar muhtemelen etkisizdir.
b) Kısmi bozukluk Parsiyel DiGeorge sendromu Wiskott-Aldrich sendromu Ataksi-telanjektazi	Tüm canlı aşılar (kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve suçiçeği aşılarına hastanın CD4+ T hücre sayısına göre karar verilir)	Pnömonok, Hib, meningokok aşıları önerilir. Aşıların etkinliği immünyetmezliğin derecesine bağlıdır.
Antikor eksiklikleri		
a) Ağır antikor eksiklikleri Agamaglobulinemiler Yaygın değişken immünyetmezlik	BCG OPV Çiçek Sarhumma Canlı oral tifo	Pnömonok, kızamık-kızamıkçık-kabakulak. Ancak antikor yanıtındaki bozukluk ve kullanılan IVIG, den dolayı etkinlik azalmıştır. Suçiçeği ve rotavirüs için yeterli kanıt yok.
b) Hafif antikor eksiklikleri İnfanın geçici hipogamaglobulinemisi Selektif IgA eksikliği	Yok	Güncel aşı programı uygulanır.
Fagosit fonksiyon bozuklukları		
Kronik granümatöz hastalık	BCG	Diğer tüm aşılar etkin ve güvenlidir.
Lökosit adezyon defekti	Canlı oral tifo	
Ağır konjenital nötropeni		
IL-12/IFN-γ yolağı bozuklukları		
	BCG	Canlı viral aşılarla ilgili yeterli kanıt yok.
	Canlı oral tifo	
TLR yolağı bozuklukları		
	Yeterli kanıt yoktur	Konjuge ve nonkonjuge pnömonok, meningokok ve Hib aşıları yapılmalıdır.
Kompleman eksiklikleri		
Kompleman C1 → C9 eks. Properdin Faktör B	Yok	Tüm rutin aşılar etkin ve güvenlidir. Konjuge ve nonkonjuge pnömonok, meningokok ve Hib aşıları 5 (3?) yılda bir yapılmalıdır.

PİY: Primer immünyetmezlik, AKİY: Ağır kombine immünyetmezlik.

\* 15,18-22 nolu kaynaklardan uyarlanmıştır.

## ÇEŞİTLİ AJANLARLA İMMÜNİTENİN DÜZENLENMESİ

### IVIG Replasman Tedavisi

IVIG replasmanı başlıca ağır antikor eksiklikleri (agamaglobulinemiler, yaygın değişken immünyetmezlik, hiper IgM sendromları), KİY'ler ve antikor eksikliği ile seyreden (Wiskott-Aldrich sendromu, ataksi-telanjektazi) çeşitli PİY'lerde uygulanır. IVIG replasmanının amacı eksik olan immünoglobulini yerine koyarak kısa vadede enfeksiyon sıklık ve şiddetini azaltmak, uzun vadede ise tekrarlayan enfeksiyonların yol açacağı organ hasarlarını önleyerek hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. PİY'de IVIG replasman dozu 400-600 mg/kg/3-4 haftadır.

Hastalarda infüzyon öncesi serum IgG düzeyininin 500 mg/dL'nin üzerinde tutulması hedeflenmelidir.

Çok ağır hipogamaglobulinemi (IgG < 100 mg/dL) durumunda ise ilk doz toplam 800 mg/kg olarak iki güne bölünmüş şekilde verilir<sup>[27,28]</sup>. İnfeksiyonların iyi kontrol altına alınmadığı durumlar, kronik akciğer hastalığı (bronşiektazi), otoinflamatuar hastalığı olanlar (vaskülit, artrit), kronik ishal, kronik ekovirüs ve enteroviral meningoensefalit enfeksiyonu varlığında 800-1000 mg/kg gibi daha yüksek dozlarda IVIG verilebilir<sup>[9,29]</sup>. İmmünomodülatuar olarak IVIG dozu daha yüksektir. Otoimmün ve sistemik inflamatuvar (Kawasaki hastalığı gibi) hastalıklarda 2 g/kg dozunda uygulanır ve tekrarlanması gerekebilir<sup>[29]</sup>.

Hız bağımlı yan etkileri önlemek için IVIG infüzyonuna yavaş hızda başlanmalıdır. Başlangıç hızı %5'lik solüsyon için 0.01 mL/kg/dakikanın üzerinde, %10'luk



**Tablo 3. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında aşı programı\***

Aşı	Başlama zamanı (ay)	Doz
Pnömonokok	3-6	3-4
Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca	6-12	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	6-12	3
Meningokok	6-12	1
iPV	6-12	3
Hepatit B	6-12	3
Hepatit A	6-12	2
İnaktif influenza	4-6	1-2
Kızamık-kızamıkçık-kabakulak	24	1-2
Varisella (yeterli kanıt yok)	24	1

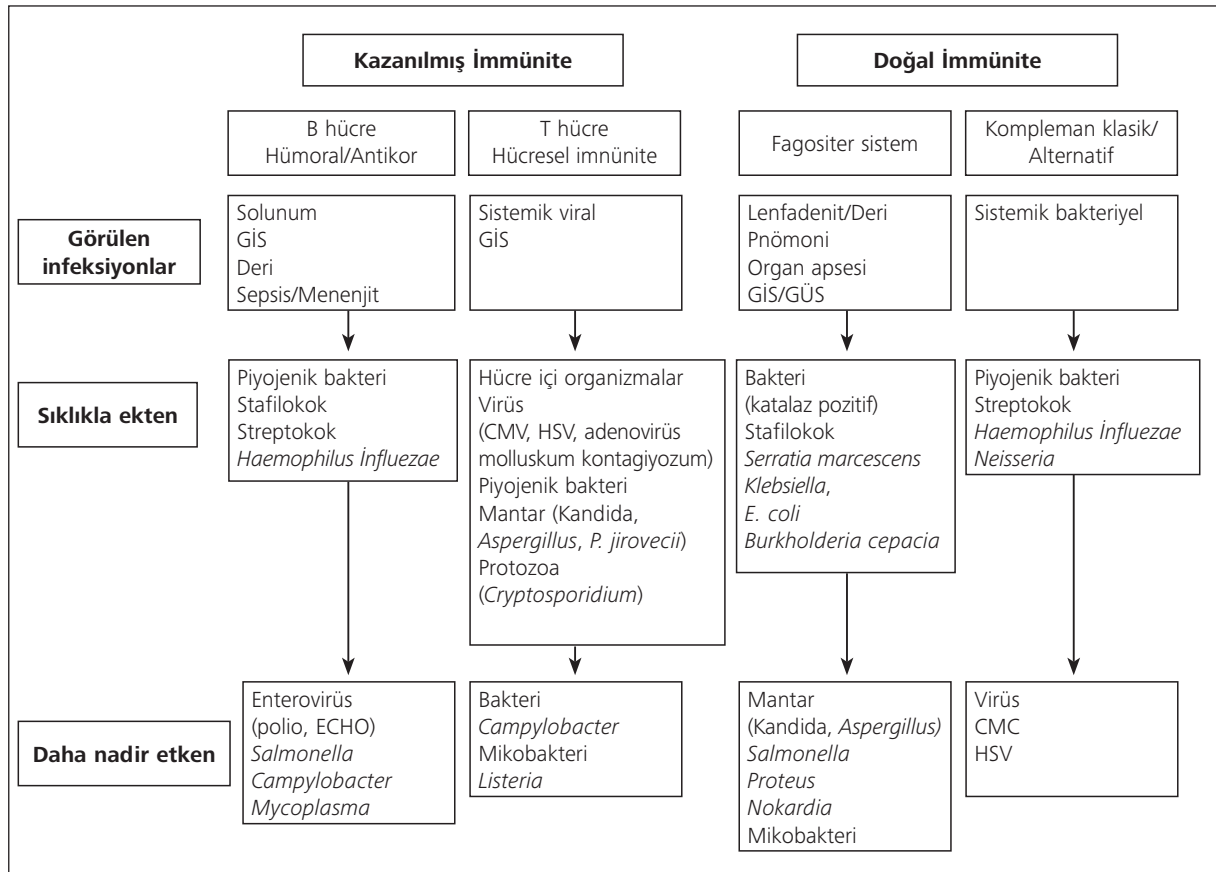
\* 23 nolu kaynaktan alınmıştır.

BCG, OPV, canlı oral tifo, rotavirüs aşıları yapılmamalıdır.

solüsyon için 0.02 mL/kg/dakikanın üzerinde olmamalıdır.<sup>[30]</sup> Doz 20-30 dakika ara ile iki katına çıkılmalı,

yan etki gelişmiyorsa 0.04-0.06 mL/kg/dakika olarak maksimal hıza ulaşılır<sup>[9]</sup>. Yüksek doz alan hastalarda infüzyon süresi daha uzun veya iyi tolere eden hastalarda daha kısa olabilir<sup>[31]</sup>. Yan etki gelişmemiş ve infüzyonu iyi tolere etmiş hastalarda daha sonraki infüzyonlar 2-4 saat süresince uygulanabilir. IVIG başlandıktan üç ay sonra dokularda yeterli doygunluk sağlanır ve infüzyon öncesinde serum IgG düzeyi denetlenir. Gerekirse doz hastaya göre bireyselleştirilir<sup>[9,32]</sup>. Daha sonra altı ayda bir serum IgG düzeyi, tedavinin etkinliği ve yan etkiler değerlendirilir<sup>[28]</sup>.

IVIG infüzyonunda sistemik yan etkiler gelişebilir. Yan etkiler Tablo 4'te sunulmuştur<sup>[31]</sup>. Replasman dozunda verilen IVIG infüzyonlarında yan etki %10'dan azdır, genellikle ilk infüzyonlarda ortaya çıkar ve çocuklarda erişkinlere göre daha az görülür<sup>[27]</sup>. İlk kez IVIG alanlarda, hızlı infüzyon, birlikte akut infeksiyon varlığında ve son infüzyondan sonra aradan geçen süre uzunsa (> 6 hafta) yan etki daha fazla görülmektedir<sup>[9]</sup>. Daha sonraki infüzyonlarda yan etkiler daha az görülür<sup>[27,33]</sup>. Aktif infeksiyonu olan hastalarda ciddi yan etkiler görü-



**Şekil 1.** Primer immünyetmezliklerde etkilenen sistemlere göre infeksiyon tipleri (24 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

**Tablo 4. IVIG infüzyonunda sistemik yan etkiler<sup>#</sup>**

Hafif derecede yan etkiler (sık, genellikle çok erken*)
• Baş ağrısı*
• Kas ağrısı, sırt ağrısı, eklem ağrısı*
• Halsizlik*
• Bulantı, kusma*
• Ateş, titreme*
• Hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi*
• Nötropeni**
Orta derecede yan etkiler (daha az, genellikle gecikmiş**)
• Direngen baş ağrısı**
• Aseptik menenjit**
• Hemolitik anemi**
• Serum hastalığı/artrit**
• Aşı etkinliğinin engellenmesi***
Ağır derecede yan etkiler
• Anafilaksi/anafilaktoid reaksiyonlar*
• Böbrek komplikasyonları**
• Akciğer komplikasyonları**
• Tromboz/emboli**
• Kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar***
IVIG: İntravenöz immünglobulin.
# 31 nolu kaynaktan alınmıştır.
* Çok erken yan etkiler: İlk 6 saat.
** Gecikmiş yan etkiler: 6 saat-1 hafta.
*** Geç dönem yan etkiler: Haftalar, aylar.

lebilir. Bu durumda IVIG daha düşük hızda (0.01 mL/kg/dakika) başlanmalı ve verilme hızı aşamalı olarak artırılmalıdır. Toplam IVIG dozu birkaç güne bölünerek de verilebilir<sup>[34]</sup>.

En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik, ateş ve titremedir. Bu yan etkiler infüzyon öncesinde verilecek asetaminofen veya diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla önlenir. İnfüzyona kısa bir süre ara vermek (15-30 dakika) ve infüzyon hızını azaltmak da yararlı olur<sup>[32,34]</sup>. Baş ağrısı genellikle 24 saat içinde düzelir. Bazı hastalarda 72 saate kadar uzayan şiddetli baş ağrısı olabilir. Bu hastalarda infüzyon öncesinde 0.5-1 mg/kg prednizon profilaksisi ile baş ağrısı önlenir ve doz tekrarı gerekebilir. Birlikte nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar da verilebilir<sup>[34]</sup>. İnfüzyondan önce IV sıvı uygulaması ile hidrasyonun düzenlenmesi yararlı olabilir. Tüm bu önlemlere rağmen yan etkiler tekrarlıyorsa IVIG lot numarası veya ürün değişikliği yapılabilir. Şiddetli baş ağrısı olan hastalarda subkütan immünglobulin (SKİG) tedavisine geçilebilir<sup>[9,31,33,35]</sup>.

Daha ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkiler (anafilaksi, tromboembolik olaylar, böbrek yetmezliği) nadir ve daha çok yüksek doz (1-2 g/kg) IVIG alan hastalarda

görülür<sup>[9,33]</sup>. Anafilaksi oldukça nadirdir ve infüzyona başladıktan hemen sonra görülür. Bugüne kadar anafilaksiye bağlı ölüm bildirilmemiştir. SKİG uygulamasında ise anafilaksi gözlenmemiştir<sup>[31]</sup>.

Tromboembolik olaylar (akut koroner sendrom, miyokard infarktı, geçici serebral iskemik atak, inme, derin ven trombozu, pulmoner emboli) yüksek dozda ve hiperözomolar ürünlerin kullanımında görülebilir. Tromboemboli riski yaşlı, hareketsiz, obez, dehidrate ve plazma viskozitesinin arttığı durumlar ile tromboemboli öyküsü olan hastalarda artmıştır. Bu hastalarda infüzyondan önce hidrasyon sağlanmalı ve daha yavaş hızda IVIG infüzyonu uygulanmalıdır. Eğer bir kontrendikasyon yoksa aspirin veya düşük molekül ağırlıklı heparin önerilebilir<sup>[31,32,34]</sup>.

Akut böbrek yetmezliğinin genellikle sükröz içeren ürünler ve yüksek dozda IVIG alan hastalarda geliştiği saptanmıştır. Böbrek yetmezliğini kolaylaştıracak diyabet, dehidratasyon, sepsis, nefrotoksik ajan kullanımı gibi durumlar değerlendirilmelidir. Riskli hastalara sükröz içermeyen, düşük sodyum içeriğine sahip, düşük osmolariteli, %5 yoğunluklu ürünler verilmelidir. IVIG infüzyonu öncesinde hidrasyon sağlanır. Tedavi daha düşük dozda ve yavaş hızda verilmelidir<sup>[31,32,34]</sup>.

Yüksek sodyum ve sükröz içeren ürünler özellikle kalp ve böbrek yetmezliği olan yenidoğanlar ve küçük bebeklerde elektrolit dengesizliği, volüm yüklenmesi, hiperviskozite ve nekrotizan enterokolite neden olabileceği için kontrendikedir. Bu hastalarda sükröz içermeyen, düşük osmolariteli ve nötral pH'da ürünler seçilmelidir, yavaş hızda infüzyon uygulanmalıdır<sup>[36]</sup>. IVIG seçiminde dikkat edilecek risk faktörleri Tablo 5'te sunulmuştur<sup>[36]</sup>.

IgA eksikliği olan hastalarda IVIG gibi kan ürünleri verildiğinde nadir de olsa anti-IgA antikorlarına bağlı olduğu düşünülen anafilaksi gelişme riski vardır<sup>[37,38]</sup>. Anafilaksi daha çok erişkin ve yüksek dozlarda IVIG alan hastalarda bildirilmiştir. Ancak, IgG ve IgE anti-IgA antikorlarına sahip bazı hastalarda anafilaksi gelişmediği ve IVIG infüzyonunu iyi tolere ettiği görülmüştür. Anti-IgA antikorlarının saptanmadığı bazı hastalarda ise anafilaksi bildirilmiştir. Anti-IgA antikorlarına bağlı anafilaktik reaksiyonlar yeterli kanıt olmadığı için tartışmalı bir konu olarak kabul edilmektedir<sup>[39]</sup>. IgA eksikliği ile birlikte belirgin IgG düşüklüğü olan hastalarda (ağır antikor eksiklikleri) anti-IgA antikorlarına bağlı anafilaksi riskinin artmadığı gözlenmiştir<sup>[9]</sup>. IgA eksikliği IVIG tedavisi için bir kontrendikasyon değildir. Anafilaksi riski olan hastalarda IVIG çok daha düşük bir hızda başlanmalı (0.001 mL/kg/dakika), adrenalın ve diğer ekipmanlar hazır bulundurulmalıdır. Günümüzde yeni teknolojilere

**Tablo 5. IVIG seçiminde dikkat edilecek risk faktörleri\***

Hasta risk faktörleri	Volüm yükü	Osmolarite	Şeker	Sodyum	pH
Kardiyak hastalık	•	•		•	
Renal hastalık	•	•	•	•	
Tromboz riski	•	•		•	
Diyabet			•		
Yaşlı hasta	•	•	•	•	
Küçük bebek	•	•		•	•

IVIG: İntravenöz immünglobülin.  
\* 36 nolu kaynaktan alınmıştır.

rin kullanılmasıyla üretilen IVIG ürünlerinde IgA düzeyi oldukça azaltılmıştır. Bu hastalarda IgA düzeyi en düşük ürünler seçilmelidir<sup>[34]</sup>. Anafilaksi riski yüksek olan hastalarda SKİG rahatlıkla tolere edilmiştir<sup>[34,40]</sup>.

IVIG tedavisine bağlı olarak insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu günümüze kadar hiç bildirilmemiştir. Hepatit C virüsüne bağlı enfeksiyonlar 1990'ların ortasına kadar görülmüştür. Günümüzde titiz bir şekilde uygulanan donör seçimi ve kontrolleri, plazma antikor taramaları ve viral inaktivasyon teknikleriyle bu duruma rastlanılmamaktadır. Ancak teorik olarak prionların veya bilinmeyen enfeksiyöz ajanların geçiş riski vardır<sup>[27,29]</sup>.

#### Subkütan İmmünglobulin Replasmanı

SKİG damar yolu sorunu olan hastalarda, IVIG ile ciddi yan etkiler oluşmuş ve protein kaybettiren enteropati gibi 3-4 haftada bir verilen IVIG ile yeterli serum IgG düzeyi sağlanamayan seçilmiş hastalarda önerilir. Daha kararlı serum IgG düzeyi sağlar. Etkinlik açısından IVIG'den farksızdır. İmmünomodülatuar olarak yük-

sek dozda kullanılan immüngloglobulin uygulamalarına olanak vermez. Evde, hastanın kendi başına uygulama olanağı sağlar. En sık görülen yan etki lokal cilt reaksiyonlarıdır<sup>[24,27,41]</sup>. SKİG'lerin %16-20'lik solüsyonları vardır. 100-200 mg/kg/hafta dozunda, küçük pompalar yardımıyla 40 mL/saat hızında karın duvarı, uyluk yan bölgelerinden birkaç alandan uygulanır. Türkiye'de halen SKİG preparatı bulunmamaktadır. Bununla birlikte %10'luk IVIG ürünleri subkütan olarak da uygulanabilir<sup>[9]</sup>.

Daha önce düzenli IVIG alan hastada en son aldığı IVIG'den 7-10 gün sonra SKİG'e geçilir<sup>[42]</sup>. Daha önce hiç tedavi almamış hastada tedaviye önce IVIG ile başlanarak boş olan IgG kompartmanı doldurulur. 3-4 infüzyondan sonra veya yüksek doz (1 g/kg) tek bir IVIG infüzyonundan sonra da haftalık SKİG infüzyonuna geçilebilir<sup>[43,44]</sup>. Daha önce hiç tedavi almamış hastada alternatif olarak beş gün süresince 100 mg/kg/dozunda SKİG uygulanır ve ardından haftalık uygulama da önerilmektedir<sup>[45]</sup>. IVIG ve SKİG'in özellikleri Tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6. IVIG ve SKİG'in özelliklerinin karşılaştırılması**

IVIG	SKİG
<b>Avantajları</b>	<b>Avantajları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Büyük miktarlarda kullanıma olanaklı</li><li>• Hızlı etki sağlar</li><li>• Etkin ve güvenilir</li><li>• Ağrısızdır</li><li>• Aralıklı kullanıma olanak sağlar (3-4 hafta)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kolay infüzyon</li><li>• Evde, hasta kendi başına uygulayabilir.</li><li>• Damar yolu gerekmez</li><li>• Serum IgG düzeyinde az oynama</li><li>• Nadir sistemik yan etki</li></ul>
<b>Dezavantajları</b>	<b>Dezavantajları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Damar yolu ve düzenli hastane başvurusu gerektirir.</li><li>• Sistemik istenmeyen reaksiyonlar oluşabilir.</li><li>• Plazma düzeylerinde oynama yaratır.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sık infüzyon gerektirir (en az haftalık).</li><li>• Etkisi yavaş oluşur (optimum düzeylere erişimi zaman alır).</li><li>• Yüksek dozda verilemez.</li></ul>

IVIG: İntravenöz immünglobülin, SKİG: Subkütan immünglobülin.



### Adenozin Deaminaz Enzim Replasmanı Tedavisi

Adenozin deaminaz (ADA) enzim eksikliği nedeniyle oluşan AKİY'li hastalarda PEG-ADA enzim replasmanı genellikle transplantasyon için genel durumu iyi olmayan hastada veya uygun verici bulunmadığı durumlarda immün sistemin fonksiyonlarının düzeltilmesinde kullanılır. Bu tedavi metabolik detoksifikasyonla immün sistemi korur, ancak tedaviye yanıt hastadan hastaya değişir ve küratif değildir. Genellikle 30 U/kg dozunda haftada bir veya iki kere uygulanır. Yanıt plazma ADA düzeyi ve eritrosit adenozin deoksiribonükleotidlerin (dAXP) ölçümü ile denetlenir. PEG-ADA enzimine karşı oluşan antikorlar nedeniyle gelişen direnç durumunda ise enzim dozu artırılır ve kortikosteroidlerle birlikte yüksek doz IVIG kullanılır. Ancak PEG-ADA enzim replasmanı tedavisi oldukça pahalıdır<sup>[9,13]</sup>. Allerjik hastalık gelişme riski vardır<sup>[46]</sup>. Deli dana (Bovine spongiform ensefalopati) hastalığı bulaşma riskinden dolayı insan kaynaklı pegile ADA (EZN-2279) çalışmaları devam etmektedir<sup>[47]</sup>.

### INF- $\gamma$ ve IFN- $\alpha$ Tedavisi

IFN- $\gamma$  kronik granüloamatöz hastalıkta infeksiyon profilaksisi için INF- $\gamma$  50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  haftada üç gün subkütan olarak kullanılır<sup>[17]</sup>. IFN- $\gamma$  tedavisinin infeksiyonların sayısı ve şiddetini azaltmada %70 etkili ve uzun dönemli profilaktik kullanımının yararlı olduğu saptanmıştır<sup>[48,49]</sup>. Bununla birlikte bir çalışmada ise uzun dönem profilaktik olarak IFN- $\gamma$  kullanımının kronik granüloamatöz hastalık prognozuna etkili olmadığı bildirilmiştir<sup>[50]</sup>. IFN- $\gamma$  tedavisi IL-12, IL-12-R $\beta$ 1, parsiyel IFN- $\gamma$  reseptör 1 ve 2 eksikliklerinde infeksiyon tedavisine yardımcı olarak yüksek dozda (400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  haftada 3 gün) kullanılabilir<sup>[25,51]</sup>. IFN- $\alpha$ 2b tedavisi DOCK8 eksikliğinde derinin kronik viral infeksiyonlarında başarıyla uygulanmıştır<sup>[52,53]</sup>.

### G-CSF ve GM-CSF Tedavisi

G-CSF konjenital nötropeniler, siklik nötropeni, nötropeni ile seyreden X'e bağlı agamaglobulinemi, hiper IgM sendromunda, glikojen depo tip 1b ve gereksinim duyulduğunda otoimmün nötropenilerde kullanılır. G-CSF başlangıç dozu 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  olarak önerilir, yanıt göre doz 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{güne}$  kadar çıkılabilir. Yüksek doz G-CSF tedavisine yanıtız ağır konjenital nötropenilerde HKHN uygun tedavi seçeneğidir<sup>[9,54]</sup>.

Otozomal dominant heterozigot STAT1 mutasyonu (gain-of-function) sonucu kronik mukokütanöz kandidiyaz gelişen bir hastada haftalık uzun süreli G-CSF uygulaması ile düzelme sağlanmıştır. G-CSF aldığı süre içinde hastanın TH17 hücreleri normal düzeyde bulunmuştur. Tedaviye dört hafta ara verince semptomlar geri

dönmüş ve TH17 hücre sayısında düşme saptanmıştır<sup>[55]</sup>. CARD9 mutasyonu taşıyan ve santral sinir sisteminin kandida infeksiyonu olan bir hastada GM-CSF tedavisi başarıyla uygulanmıştır<sup>[56]</sup>.

Nötrofil fonksiyon bozukluğu ile ağır konjenital nötropeniye de neden olabilen JAGN1 eksikliği olgularının G-CSF tedavisine yanıtız olduğu görülmüştür. Bu hastaların kemik iliğinden elde edilen granülositlerinin in vitro ortamda GM-CSF ile sitotoksik aktivitesini kazandıkları gösterilmiştir<sup>[57]</sup>. JAGN1 eksikliği olan ağır konjenital nötropeni olgularında GM-CSF potansiyel yeni tedavi edici bir ajan olacaktır<sup>[58]</sup>.

### Diğer Ajanlar ile Tedavi

Pürin nükleozid fosforilaz (PNP) enzim eksikliğinde PNP-TAT rekombinant protein uygulaması ile B hücrelerde PNP enzim aktivitesinde belirgin artış sağlanmıştır<sup>[47]</sup>. Fukozilasyon bozukluğu sonucu gelişen lökosit adezyon defekti tip 2 hastalığında oral fukoz tedavisi ile klinik tabloda belirgin düzelme sağlanır<sup>[59]</sup>. WHIM sendromunda (warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis) CXCR4 antagonisti olan pleriksafor ile nötropeni ve diğer sitopenileri düzeltmede başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>[60]</sup>. Hücre içine magnezyum taşınmasında görev alan MAGT1 mutasyonu sonucu oluşan XMEN hastalığında (X-linked immunodeficiency with magnesium defect, EBV infection, and neoplasia) oral magnezyum tedavisi başarıyla kullanılmıştır<sup>[61]</sup>. T hücre inhibitörü olan CTLA4 eksikliğinde, füzyon proteini olan CTLA4-IgG1 (abatacept) potansiyel tedavi edici bir ajan olarak düşünülmektedir<sup>[62]</sup>.

### İMMÜN SİSTEMİN YENİDEN YAPILANDIRILMASI

#### Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojenik HKHN ilk defa 1968 yılında AKİY ve Wiskott-Aldrich sendromunda başarıyla uygulanmıştır<sup>[63,64]</sup>.

Kök hücre nakli ile tedavi edilebilen başlıca PIY'ler:

- Ağır kombine immünyetmezlik,
- Kombine immünyetmezlikler,
- Omenn sendromu,
- X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP, XIAP),
- Familial hemofagositik lenfositosisler,
- Kronik granüloamatöz hastalık,
- Ağır konjenital nötropeni,
- LAD-1 ve 3,
- Wiskott-Aldrich sendromu.

Bu listeye sürekli yeni tanımlanmış kombine immün

yetmezlikler eklenmektedir (DOCK8, LRBA, ITK, LCK, CD27, IL-10-IL-10R, TTC7A eksikliği gibi).

Allojenik verici seçimi hasta ve verici arasındaki HLA sınıf I (A, B, C) ve HLA sınıf II (DR, DQ, DP) moleküllerinin karşılaştırılması ile yapılır. İdeal verici A, B, C, DR loküslerinde tüm alellerin uygun olduğu durumdur (8/8). HKHN doku grupları tam uygun kardeş verici varlığında başarı çok yüksektir, ancak bu her zaman mümkün değildir. Hematopetik kök hücre kaynakları kemik iliği, periferik kan ve kordon kanıdır. Verici seçenekleri ise şöyle sıralanabilir<sup>[65]</sup>:

- Doku grupları tam uygun kardeş,
- Doku grupları tam uygun akraba,
- Doku grupları tam uygun akraba dışı verici,
- Kordon kanı,
- Doku grupları yarı uygun (haploidentik) ebeveyn.

HKHN'de nakil öncesinde anormal kök hücreyi ortadan kaldırmak ve immünsupresyon için hazırlama (conditioning) rejimi ile nakil sonrasında graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi gereklidir. Ancak AKİY'de doku grupları tam uygun kardeş verici ile yapı-

lan nakillerde genellikle nakil öncesinde hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi gerekmez<sup>[13,65]</sup>. Engraftmanın başarısız olduğu AKİY olgularında hastanın klinik durumuna bağlı olarak ikinci nakilden önce hazırlama rejimi düşünülmelidir<sup>[13]</sup>. Hipomorfik (leaky), Omenn fenotipindeki veya maternal engraftmanın olduğu AKİY'ler ile diğer PİY'ler genellikle greft reddine neden olabilecek yeterli düzeyde rezidüel T hücre sayı ve fonksiyonuna sahiptir. Bu hastalarda nakil öncesinde immünsupresyon ve kemik iliğinde yer açmak için hazırlama rejimi ile GVHH profilaksisi gereklidir<sup>[13,65,66]</sup>. Kordon kanı ile yapılan nakillerde alta yatan hastalığın tipine bakılmaksızın nakil öncesi hazırlama rejimi ve nakil sonrası GVHH profilaksisi verilir<sup>[65]</sup>. AKİY için HKHN'de kullanılan farklı vericilerin karşılaştırılması Tablo 7'de sunulmuştur<sup>[67]</sup>.

Hazırlama rejimi olarak busulfan ve siklofosfamidten oluşan miyeloablatif hazırlama rejimi kullanılmaktaydı. Ancak bu tür hazırlama rejimi kısa dönemde nakil öncesinde enfeksiyonu (CMV, EBV, adenovirüs) ve organ hasarı olan hastalarda venookluziv hastalık ve akut toksik yan etkilere neden olabilir. Uzun dönemde

**Tablo 7. AKİY için HKHN'de kullanılan farklı vericilerin karşılaştırılması\***

Verici	Avantaj	Dezavantaj
Doku grupları tam uygun kardeş/akraba (kemik iliği)	<ul style="list-style-type: none"><li>• En iyi kaynak</li><li>• En iyi uzun süreli sağkalım</li><li>• Kök hücre kaynağına hızlı erişim (1-2 hafta)</li><li>• Hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi gerekmez.</li><li>• Hızlı immün yeniden yapılanma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• %15-20 olguda olasılık var. (Türkiye'de ~ %30)</li></ul>
T hücre uzaklaştırılmış haploidentik ebeveyn (kemik iliği veya periferik kan)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kök hücre kaynağına hızlı erişim</li><li>• Bazı fenotiplerde (NK-) veya klinik durumu iyi olmayan hastada hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi gerekmez.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uzun süreli sağkalım daha düşük</li><li>• B-AKİY'de başarı daha düşük</li><li>• Deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.</li><li>• T hücre uzaklaştırılması işlemi teknik uzmanlık gerektirir.</li><li>• Greft kaybı riski yüksektir ve bu durumda ikinci nakil gerekir (%15-30).</li><li>• T hücre yapılanması geçtir.</li><li>• Fırsatçı enfeksiyon riski artmıştır.</li><li>• Uzun dönemde B hücre yapılanması gecikebilir. veya oluşmayabilir, bu durumda IVIG replasmanı gerekir.</li></ul>
Doku grupları tam uygun akraba dışı verici (kemik iliği)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doku grupları tam uygun kardeş/akraba verici nakillerine yakın oranda sağkalım</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kök hücre kaynağına ulaşım geç (2-4 ay)</li><li>• Hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi gereklidir.</li></ul>
Kordon kanı	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doku grubu uyumsuzluğu daha iyi tolere edilir (HLA-A, -B, -DRB1 için 4/6 uyumluluk kabul edilebilir)</li><li>• Hızlı erişim (~ 2 hafta)</li><li>• GVHH daha az</li><li>• Latent virüs geçiş riski düşük</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hazırlama rejimi ve GVHH profilaksisi gereklidir.</li><li>• Naif lenfositler viral enfeksiyonun temizlenmesinde tam yeterli değil.</li><li>• Boost olanağı yoktur.</li><li>• Engraftman yavaş</li></ul>

GVHH: Graft versus host hastalığı, HKHN: Hematopietik kök hücre nakli, AKİY: Ağır kombine immünyetmezlik, IVIG: İntravenöz immünglobulin.

\* 67 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

ise büyüme-gelişme geriliği, malignite ve infertiliteye yol açabilir. Günümüzde bu yan etkileri azaltmak için nonmiyeloablative azaltılmış yoğunluklu yeni hazırlama rejimleri uygulanmaktadır. Fludarabin/melfalan/ ± ATG veya fludarabin/düşük doz busulfan/ ± ATG rejimleri ile venookluziv hastalık riski yüksek olan hastalarda fludarabin/düşük doz busulfan veya treosulfan/fludarabin ile hazırlama rejimleri uygulanmaktadır<sup>[65-67]</sup>.

GVHH'de en iyi yaklaşım korunmadır. T hücre uzaklaştırılması işlemi en etkili yöntemdir. Ancak bu yöntemin de greft atılımı, gecikmiş immün yapılanma ve buna bağlı ciddi infeksiyon riski gibi yan etkileri vardır. Hazırlama rejimi almış ve T hücre uzaklaştırılması yapılmamış nakillerinde GVHH profilaksisi gereklidir. Profilaksi siklosporin/metotreksat ve takrolimus/metotreksat şeklinde uygulanır. Bazı durumlar mikofenolat mofetil de eklenebilir<sup>[65,66]</sup>.

AKİY'de doku grupları tam uygun kardeş vericiden yapılan HKHN'de yaşam oranı %90, akraba dışı tam uygun vericide %69 ve doku grupları yarı uygun (haploidantik) anne veya babadan yapılan nakillerde ise %66 oranında bulunmuştur<sup>[68]</sup>. Ülkemizde tek merkez sonucunu yansıtmakla birlikte AKİY'de haploidantik nakillerde başarı oranı %67 olarak bildirilmiştir<sup>[69]</sup>. AKİY dışındaki PİY'de doku grupları tam uygun kardeş vericiden yapılan nakillerde üç yıllık yaşam oranı %79, akraba dışı tam uygun vericide aynı %79 oranı ve doku grupları yarı uygun anne veya babadan yapılan nakillerde ise %46 oranında saptanmıştır<sup>[68]</sup>. AKİY'de verici tipine bakılmaksızın 3.5 aydan daha küçük bebeklerde beş yıllık yaşam oranı %94 ve infeksiyonu olmayan daha büyük bebeklerde ise %90 olarak bulunmuştur<sup>[70]</sup>.

## GEN TEDAVİSİ

Gen tedavisi çalışmaları 15 yıldır devam etmektedir. X'e bağlı AKİY, ADA eksikliği, kronik granülatöz hastalık ve Wiskott-Aldrich sendromunda uygulanmaktadır. Bu hastalarda tam veya kısmi düzelme sağlanmıştır. Hastanın seçilmiş olan otolog CD34+ hematopoetik kök hücrelerine kültür ortamında retroviral veya lenti-viral vektörler ile düzeltici gen aktarılır. Daha sonra da hastaya damar yolundan verilir. Ancak ilk gen tedavilerinde % bozukluğuna bağlı 20 AKİY'li hastanın 5'inde kullanılan retroviral vektöre bağlı olarak onkogenlerin uyarılması sonucu akut lösemi gelişmiştir<sup>[71-73]</sup>. Benzer bir sorun Wiskott-Aldrich sendromunda da yaşanmıştır. Gen tedavisi uygulanan 10 hastanın 8'inde uzun dönemde akut lösemi gelişmiştir<sup>[74]</sup>. Gen tedavisinde klinik çalışmalar halen devam etmektedir ve gelecekte kendini inaktive eden daha güvenli vektörlerin kullanımı ile daha yaygın bir şekilde uygulanabilecektir<sup>[73]</sup>. Ataksi

telanjiektazi gibi bazı PİY'lerde, nonsens mutasyonları ilaç benzeri küçük moleküllerle düzeltici genetik tedavi yöntemleri deneysel olarak devam etmektedir<sup>[75]</sup>.

## SONUÇ

PİY'li hastalar modern tedavi yöntemleri ile normal veya normale yakın sürelerde yaşamaktadırlar. Yenidoğan tarama yöntemlerinin uygulamaya başlanması erken tanı ve tedaviye olanak sağlayarak morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Yeni hazırlama rejimleri ve alternatif hematopoietik kök hücre elde etme işlemleri ile daha başarılı sonuçlar elde edilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr* 2014;2:77.
2. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* 2013;33:1-7.
3. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:162.
4. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:15-23.
5. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study. *J Clin Immunol* 2013;33:74-83.
6. Basturk B, Sari S, Aral A, Dalgic B. Prevalence of selective immunoglobulin a deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr* 2011;53:364-8.
7. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014;312:729-38.
8. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6:127-34.
9. Stiehm ER, Chapel HM. Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2013:833-53.
10. Chinen J, Notarangelo LD, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2013. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:967-76.
11. 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. *Front Immunol* 2011;2:12.

12. Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C. Treatment of primary immunodeficiency diseases. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (eds). *Primary immunodeficiency diseases: Definition, diagnosis, and management*. Berlin-Heidelberg: Springer, 2008:315-34.
13. Pachlopnik Schmid J, Güngör T, Seger R. Modern management of primary T-cell immunodeficiencies. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:300-13.
14. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30:249-58.
15. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:573-82.
16. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348:2416-22.
17. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:89-99.
18. *Immunocompromised Children*. Red Book 2012:74-90.
19. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballow M, Blaese RM, Bonilla FA, et al; Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close relatives. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:961-6.
20. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44-100.
21. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine* 2014;32:3725-31.
22. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IκBα deficiency. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:490-7.
23. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:521-6.
24. Chapel HM, Misbah S, Webster AD. Assessment of the immune system. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2007:780-806.
25. Lammas DA, Casanova JL, Kumararatne DS. Clinical consequences of defects in the IL-12-dependent interferon-gamma (IFN-gamma) pathway. *Clin Exp Immunol* 2000;121:417-25.
26. Sanal O, Turul T, De Boer T, Van de Vosse E, Yalcin I, Tezcan I, et al. Presentation of interleukin-12/-23 receptor beta1 deficiency with various clinical symptoms of Salmonella infections. *J Clin Immunol* 2006;26:1-6.
27. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin replacement therapy in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:833-49.
28. Roifman CM, Berger M, Notarangelo LD. Management of primary antibody deficiency with replacement therapy: summary of guidelines. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:875-6.
29. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:737-64.
30. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin and in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:413-37.
31. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013;27:171-8.
32. Shapiro RS, Wasserman RL, Bonagura V, Gupta S. Emerging paradigm of primary immunodeficiency disease: individualizing immunoglobulin dose and delivery to enhance outcomes. *J Clin Immunol* 2014 Jan 30. [Epub ahead of print]
33. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(Suppl 4):S525-S53.
34. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:558-66.
35. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualisation of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015;179:146-60.
36. Gelfand EW. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol* 2006;6:592-9.
37. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010;30:10-6.
38. Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. *J Immunotoxicol* 2008;5:227-34.
39. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:628-34.
40. Rezaei N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Ochs HD. Indications and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:301-16.
41. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol* 2012;32:1180-92.
42. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics* 2012;6:277-87.
43. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, Shapiro RS, Wasserman RL, Berger M, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook. *Clin Exp Immunol* 2009;158(Suppl 1):S51-S9.
44. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006;26:265-73.
45. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol* 2011;141:90-102.
46. Lawrence MG, Barber JS, Sokolic RA, Garabedian EK, Desai AN, O'Brien M, et al. Elevated IgE and atopy in patients treated for early-onset ADA-SCID. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1444-6.
47. Grunebaum E, Cohen A, Roifman CM. Recent advances in understanding and managing adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:630-8.



48. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509-16.
49. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:692-9.
50. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008;126:155-64.
51. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity. *Semin Immunol* 2014;26:454-70.
52. Keles S, Jabara HH, Reisli I, McDonald DR, Barlan I, Hanna-Wakim R, et al. Plasmacytoid dendritic cell depletion in DOCK8 deficiency: rescue of severe herpetic infections with IFN- $\alpha$  2b therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1753-5.e3.
53. Al-Zahrani D, Raddadi A, Massaad M, Keles S, Jabara HH, Chatila TA, et al. Successful interferon-alpha 2b therapy for unremitting warts in a patient with DOCK8 deficiency. *Clin Immunol* 2014;153:104-8.
54. Aytekin C, Germeshausen M, Tuygun N, Tanir G, Dogu F, Ikinciogullari A. Eponym. Kostmann disease. *Eur J Pediatr* 2010;169:657-60.
55. Wildbaum G, Shahar E, Katz R, Karin N, Etzioni A, Pollack S. Continuous G-CSF therapy for isolated chronic mucocutaneous candidiasis: complete clinical remission with restoration of IL-17 secretion. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:761-4.
56. Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, Lejtenyi D, Fortin C, Legault C, et al. CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy. *Clin Infect Dis* 2014;59:81-4.
57. Wirnsberger G, Zwolanek F, Stadlmann J, Tortola L, Liu SW, Perlot T, et al. Jagunal homolog 1 is a critical regulator of neutrophil function in fungal host defense. *Nat Genet* 2014;46:1028-33.
58. Boztug K, Järvinen PM, Salzer E, Racek T, Mönch S, Garncarz W, et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Genet* 2014;46:1021-7.
59. Cagdas D, Yilmaz M, Kandemir N, Tezcan I, Etzioni A, Sanal O. A novel mutation in leukocyte adhesion deficiency type II/CDGIIc. *J Clin Immunol* 2014;34:1009-14.
60. McDermott DH, Liu Q, Velez D, Lopez L, Anaya-O'Brien S, Ulrick J, et al. A phase 1 clinical trial of long-term, low-dose treatment of WHIM syndrome with the CXCR4 antagonist plerixafor. *Blood* 2014;123:2308-16.
61. Li FY, Chaigne-Delalande B, Su H, Uzel G, Matthews H, Lenardo MJ. XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg<sup>2+</sup> regulation of immunity against Epstein-Barr virus. *Blood* 2014;123:2148-52.
62. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science* 2014;345:1623-7.
63. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2:1366-9.
64. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-6.
65. Buckley RH, Moshous D, Fisher A. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2013:854-75.
66. Kang E, Gennery A. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:1157-70.
67. Cuvelier GD, Schultz KR, Davis J, Hirschfeld AF, Junker AK, Tan R, et al. Optimizing outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009;131:179-88.
68. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:602-10.e1-11.
69. Cipe FE, Dogu F, Aytekin C, Yuksek M, Kendirli T, Yildiran A, et al. HLA-haploidentical transplantations for primary immunodeficiencies: a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2012;16:451-7.
70. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371:434-46.
71. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Pai SY, et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) report. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:335-47.
72. Touzot F, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A, Cavazzana M. Gene therapy for inherited immunodeficiency. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:789-98.
73. Candotti F. Gene transfer into hematopoietic stem cells as treatment for primary immunodeficiency diseases. *Int J Hematol* 2014;99:383-92.
74. Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, Witzel M, Schwarzer A, Rothe M, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome-long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med* 2014;6:227ra33.
75. Gatti RA. SMRT compounds correct nonsense mutations in primary immunodeficiency and other genetic models. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1250:33-40.