

Postinfeksiyöz Sekeller ve Sendromlar

Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

İnfeksiyon hastalıklarının patogenezinde invazyon, toksin etkisi ve aşırı duyarlılık olmak üzere üç mekanizma önemlidir. İnvazyon durumunda fagositik hücrelerin mobilizasyonu ve inflamasyon cevabı oluşur. Toksin etkisi modelinde mikroorganizmanın saldırdığı toksin ya mikroorganizmanın ürettiği bölgede veya uzak bölgelerde zararlı etkisini oluşturur. Aşırı duyarlılık modelinde ise immün yanıtın aşırı ve uygun olmayan şekilde oluşması ile immünopatolojik doku hasarı gelişir. İnfeksiyon hastalıklarının oluşmasında bu mekanizmaların birden fazlası sorumlu olabilir.

Postinfeksiyöz sekel ve sendromlar olarak tanımlanan

hastalıklar genellikle infeksiyon hastalıkları patogenezinde üçüncü modelde yer alır. Çoğu hastalık tablosu immünopatolojik karmaşık bir olay zincirinin sonucu gelişir. İnfeksiyon ilişkisi kanıtlanmış hastalık listesine hızla yenileri eklenmekte ve liste giderek kabarmaktadır (Tablo1). Bu listede yer almamakla birlikte sepsis organ yetmezliği ile sonuçlanan postinfeksiyöz ya da inflamatuvar bir sendrom ya da sekel olarak tanımlanabilir (1). A grubu streptokokların yol açtığı miyozit tablosu (et yiyen sendrom) inflamatuvar bir doku zedelenmesi ya da postinfeksiyöz sendrom olarak kabul edilebilir (2).

Tablo1. Postinfeksiyöz sekeller ve sendromlar *

Nörolojik Hastalıklar Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit (ADEM) Guillain Barré Sendromu Fisher sendromu <i>Multiple Skleroz</i> Pediatric autoimmune disorders associated with streptococcal infections(PANDAS)	Romatolojik Hastalıklar Akut eklem romatizması Post streptokokal artrit Reaktif artrit <i>Ankilozan spondilit</i>
Solunum Sistemi Hastalıkları Postinfeksiyöz bronşiolitis obliterans (postinfeksiyöz öksürük)	Nefrolojik Hastalıklar Akut glomerulonefrit Non streptokoksik glomerulonefrit
Kalp ve Damar Hastalıkları Miyokardit Chagas' hastalığı <i>Ateroskleroz</i>	Hematolojik Hastalıklar Kriyoglobulinemi İmmün hemolitik anemiler
	Gastrointestinal Hastalıklar İritabl barsak sendromu (post infeksiyöz diyare)
	Endokrin Sistem Hastalıkları <i>Tip1 Diabetes Mellitus (DM)</i>

* Olası hastalıklar italik yazılmıştır.

İnfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar

Otoimmün hastalıkların gelişmesinde kritik basamak otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonudur. Otoreaktif T hücreleri aşağıdaki mekanizmalarla aktive olurlar(3).

1. Moleküler benzerlik(molecular mimicry)
Bakteri ve virüs antijenleri ile organizmanın kendi antijenleri arasında moleküler benzerlik olarak tanımlanır. Bu benzerlikler nedeniyle mikroorganizmaya karşı gelişen antikolar ve aktive olmuş T hücreleri

hedef dokuda çapraz reaksiyona yol açar. En önemli mekanizmalardan biridir.

2. Viral veya bakteriyel süper antijenler
Süperantijenler çok sayıda T lenfositini aktive ederek immünoestimülasyona yol açarlar.
Sonuçta otoreaktif T lenfositleri, otoreaktif B lenfositleri aktive ederek otoantikör yapımına yol açarlar. Makrofajları aktive ederek sitokin, serbest radikaller ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlarlar.

3. Modifiye, kriptik ya da yeni antijenik determinantların ortaya çıkması
4. Hedef organda inflamasyon sırasında otoantijenlerin açığa çıkması
5. Sitokinlerin açığa çıkması ve immün aktivasyon
6. Lenfositlerin lenfotropik bir virüsle infeksiyonu

Sağlıklı kişilerde otoantikolar ve otoreaktif T hücreleri

bulunabilir. Otoimmün hastalıkların gelişmesi için otoantikolar ve otoreaktif T hücreleri tek başına yeterli değildir. Genetik faktörler ve infeksiyon dışı çevresel faktörlerin de önemli rolü vardır. Ancak infeksiyonların otoimmün hastalıklara yol açan çevresel faktörlerin en önemlileri oldukları yadsınmaz.

Mikroorganizmalarla kuvvetli ilişkisi kanıtlanmış otoimmün hastalıklar Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Postinfeksiyöz sekeller ve sendromlar *

Hastalık	Hedef organ	Mikroorganizmalar	MHC ilişkisi
Postinfeksiyöz sendromlar Guillain Barré	Periferik sinirler	Campylobacter jejuni, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus(CMV)	
Romatizmal ateş	Kalp, kalp kapakları, böbrek, santral sinir sistemi	A grubu streptokoklar	
Akut ve kronik inflamatuvar hastalıklar Lyme artrit	Büyük eklemler	Borrelia burgdorferi	HLA-DR4, HLA-DR1 HLA-B27
Reaktif artrit	İskelet aksı	Yersinia, Shigella, Salmonella, Chlamydia trachomatis	
İmmün kompleks hastalıkları Mikst kriyoglobulinemi	Kan damarları, böbrekler, akciğerler	Hepatitis C virus	

Mikroorganizmalarla ilişkili olma olasılığı üzerinde durulan sayısız otoimmün hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıkların bir listesi Tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 3. Otoimmün hastalıklar ve olası mikroorganizma ilişkileri (4)

Hastalık	Mikroorganizma
Graves’ hastalığı	<i>Yersinia enterocolytica</i>
Tip 1 DM	Coxsackie virus, reovirus, kabakulak virüsü, rubella virus
İmmün hemolitik anemi	Epstein-Barr virus, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Chagas’ hastalığı	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Poliarteritis nodoza	Hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, HIV
Romatoid artrit	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Spondiloartropatiler	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Klebsiella</i> spp.
Reaktif artrit	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i>
Sistemik lupus eritematozus	Retrovirus
Crohn’ hastalığı	<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>
Celiac hastalığı	Adenovirus
Psöriyazis	Retrovirus, streptokoklar
Henoch Schoenlein Purpurası	Beta hemolitik streptokoklar
Kawasaki hastalığı	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptokoklar, <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Poststreptokoksik Hastalıklar ve Sekeller

Poststreptokoksik hastalıklar postinfeksiyöz otoimmün hastalıkların klasik örnekleridir. Romatizmal ateş; A grubu beta hemolitik streptokok farenjitinden 2-3 hafta sonra ortaya çıkan eklem, kalp ve santral sinir sistemini etkileyen akut febril bir hastalıktır. Geçmişte streptokok farenjiti epidemilerini izlemesi, farenjitin uygun tedavisi ile hastalığın görülme sıklığının azalması hastalığın streptokoklarla ilişkisini gösteren epidemiyolojik kanıtlardır. Hastalığın patogenezinde streptokokların M proteininin; miyozin ağır zinciri, tropomyozin, laminin ve keratin gibi konak proteinleri ile homolog sekanslar içermesi sorumlu tutulmaktadır (5).

Romatizmal ateşin major bulgusu olan Sydenham koresi post streptokokal otoimmün nöropsikiyatrik hastalıkların en önemli modelidir. Hasta serumlarında başlıca kaudal dokuya karşı olmak üzere antinöronal otoantikorların saptanması streptokoklarla homolog sekansları işaret etmektedir. Streptokok infeksiyonları ile ilişkili görülen diğer bir hastalık ise obsesif-kompulsif hastalık ya da tiklerdir. Distoni, kore ensefalopatisi ve distonik koreatetozis de post streptokoksik hastalıklar listesine eklenmiştir. Çocuklarda saptanan bu hastalık tabloları “pediatric autoimmune disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)” başlığı altında incelenen otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklardır. Genetik yatkınlığın yanı sıra antistreptokokal-antinöronal antikorların saptanması ilişkiliyi güçlendirmektedir (6).

Streptokokların neden olduğu başka bir hastalık tablosu olan akut glomerulonefritlerde ise böbreklerde immüno kompleks depolanması saptanır. Hastalık tablosundan romatizmal ateşe neden olanlardan farklı streptokok suşları sorumludur.

Multipl Skleroz (MS)

Epidemiyolojik veriler MS’in başlangıcında ve alevlenmeleri öncesinde çoğunlukla bir viral infeksiyon geçirildiğini göstermektedir. Bu özelliği nedeniyle MS infeksiyonların tetiklediği bir otoimmün hastalık olarak düşünülmektedir. MS’in patogenezinde iki farklı mekanizmadan bahsedilebilir. Otoantijenlere immün yanıt sonucu akson, myelin ve oligodendrositler gibi hedef dokuların hasarlanması ilk mekanizmadır. Aktive olan immün hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinler ve radikallerin hedef dokularda indirekt yolla hasar oluşturması diğer bir mekanizmadır. MS’da hedef antijen myelin basic protein (MBP) ile homoloji gösteren mikroorganizma yapıları bildirilmiştir (HHV6, EBV, Papilloma virus gibi) (7, 8).

Guillain Barré Sendromu (GBS) ve Fisher Sendromu

Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati ya da GBS postinfeksiyöz otoimmün hastalıkların prototipidir. Ekstremitelerde flask paraliziler ve refleks kaybı ile seyreden bu hastalığın öncesinde gastrointestinal veya solunum sistemi infeksiyonunun saptanması infeksiyon ilişkisini güçlendiren bir

özelliğidir. *Campylobacter jejuni* en sık saptanan patojendir. Periferik sinirlerin gangliozidleri (GM1, GM1b, GD1a ve GalNAc-GD1a) ve *C. jejuni* lipopolisakkarid tabakasında moleküler benzerlik taşıyan epitoplara saptanmıştır. *C. jejuni*’nin GM-1 e benzeyen LPS epitoplara anti-GM-1 antikorlarının sentezlenmesine yol açar. Bu otoantikorlar motor sinirlerin aksolemaları üzerindeki GM-1 epitoplara bağlanır, elektrofizyolojik olayları bloke eder. Daha sonra bu antikorlarla aktive olan makrofajlar motor sinirlerde akson harabiyetine yol açar. *C. jejuni* ile ilişkili GBS erkeklerde sık görülmektedir. Hastalık öncesinde ishal bulguları saptanmakta, kraniyal ve duyu sinirlerinin tutulumu sık görülmemektedir. Hastalarda GM1, GM1b, GD1a ve GalNAc-GD1a ya karşı IgG antikorları saptanmaktadır. GBS ile ilişkili bulunan diğer bir mikroorganizma CMV’dir. CMV ile ilişkili GBS kadınlarda ve daha çok gençlerde sık görülmektedir. Hastalık öncesinde üst solunum yolu infeksiyonu bulguları vardır. Fasial paralizisi sık görülür. Duyu sinirleri daha sık ve ciddi olarak etkilendir. Hastalarda GM2’ye karşı IgM antikorları saptanmaktadır. EBV, VZV ve Mycoplasma pneumoniae ile ilişkili GBS de bildirilmiştir. GBS ve *Haemophilus influenzae* ilişkisi bildirilmekle birlikte normal flora bakterisi olması nedeniyle ilişki kuşkulu bulunmaktadır (9).

Fisher sendromu oftalmopleji, arefleksi ve ataksi ile seyreden GBS’nin bir varyantıdır. Bu hastalıkta ekstraokuler kasları inerve eden kraniyal sinirlerde saptanan GQ1b gangliozidlerine karşı antikorlar saptanmaktadır. Patogenezinde *C. jejuni*, en kuvvetli ilişki saptanan mikroorganizma olarak bildirilmektedir (9).

Tip 1 Diabetes mellitus

Hayvan deneylerinde Coxsackievirus B P2C enzimi ile pankreas beta hücrelerinde bulunan glutamik dekarboksilaz enzimi arasında homolog sekanslar ve bu proteinler arasında çapraz reaksiyon saptanmıştır. Ancak diyabetli hastalarda bu ilişki açıkça kurulmamıştır (4).

Miyokardit

Viruslarla ilişkili miyokarditler infeksiyonun kendisi, infeksiyona immün yanıt ya da otoimmünite sonucu gelişmektedir. Enteroviruslar özellikle Coxsackie virus B (CVB) en sık saptanan etkidir. Akut miyokarditlerde direkt virusun etkisiyle hücre ölümü gerçekleşmekte ya da hastalık CVB ile infekte hücrelere karşı immün yanıt sonucu gelişmektedir. Kronik olgularda aynı mekanizma virüs persistan kaldığı süre geçerlidir. Otoimmün CVB miyokarditleri genellikle virüs ve kalp kasında benzer epitoplara bağlı çapraz reaksiyonlara bağlıdır. Virus persistansı gerekmez.(10).

Chagas’ hastalığı başka bir otoimmün miyokardittir. *Trypanosoma cruzi*’nin B13 antijeni ile kalp miyozin ağır zinciri arasında benzerlik saptanmıştır. Hastalık patogenezinde B13’e karşı antikorlar ve aktive olmuş T lenfositler miyozinle reaksiyona girmesi rol oynar (4).

Herpes virus keratiti

Herpes simplex tip 1 virus keratiti tipik bir otoimmün hastalıktır. Virus zarfında bulunan UL6 proteini ile insan korneasında bulunan bir protein homolog yapı gösterir. HSV spesifik T lenfositler kornea destrüksiyonuna yol açar (4).

Spondiloartropatiler

Spondiloartropatiler ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriyatik artrit, enteropatik artritleri içeren çoğu nedeni tanımlanamayan romatolojik hastalıklardır. Bu hastalıkların çoğunda belli HLA genleri ile ilişkisi nedeniyle genetik yatkınlık en önemli parametredir. Çevresel faktörler arasında infeksiyonlar, özellikle bakteriyel infeksiyonların rolü üzerinde durulmaktadır. Reaktif artritlerde %80, primer ankilozan spondilitte %95 HLA- B27 pozitifdir. *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* gibi enterik patojenlerle, *Chlamydia trachomatis*'in neden olduğu ürogenital infeksiyonlarla reaktif artrit ilişkisi iyi bilinir. Ancak son çalışmalar artritogenik bakteri komponentleri (LPS, bakteri DNA'sı, sıcak şok proteinleri) üzerinde yoğunlaşmıştır. Hastalık patogenezinde iki hipotez üzerinde durulmaktadır. 1) Persistan bakteriyel antijenlerin uyardığı T hücre aktivitesi 2) Bakteriyel infeksiyonların eklem spesifik antijenlere yanıt veren T hücrelerini aktive etmesi. Ankilozan spondilit ve infeksiyon ilişkisi reaktif artritler kadar belirgin değildir (11).

Romatolojik hastalıklar ve virus ilişkisi

Viral infeksiyonların çoğu inflamatuvar artrit sendromlarına yol açarlar. Parvovirus B19, rubella virus, alpha virus (ARBO virus) lar, adenoviruslar, coxsackie viruslar, herpesviruslar (HSV-1, EBV, CMV, VZV) ve HBV akut, kısa süreli artrit sendromu oluşturur. Kronik artrite yol açan viruslar ise HCV, HTLV-1 ve HIV-1'dir. Viral proteinler ve konak proteinler arasındaki yapısal benzerlikler sonucu virus spesifik T hücrelerin ve antikorların hedef organı hasarlandırması bu hastalıkların patogenezinde de geçerlidir. Çok sayıda otoantijen ve viral protein ilişkisi tanımlanmıştır. Bazı örnekleri Tablo 4'te sunulmuştur (12).

Tablo 4. Romatolojik hastalıklarda saptanan viral proteinler ve otoantijen benzerlikleri (12)

Virus	Viral protein	Otoantijen
HTLV-1	<i>gag p24</i>	HRES-1
HIV-1	<i>gag p24</i>	SmB/B'
HHV-1	ICP4	C/U1 snRNP
EBV	EBNA-1Sm D	Sm D
EBV	EBNA-1	SmB/B'
EBV	EBNA-1	p542

Mikst kriyoglobulinemi

Mikst kriyoglobulinemi damarlarda immünkompleks ve komplemanın depolanması ile karakterize sistemik otoimmün

bir hastalıktır. İmmün kompleksler 37°C altında serumda presipite olduğundan bu isimle anılır. Hastalıkla en sık hepatitis C virusu (HCV) ilişkili bulunmuştur. HCV zarfında bulunan E2 proteini ile hepatositler ve B lenfositlerin yüzeyindeki CD81 proteinine tutunur. B lenfositlerin HCV ile infeksiyonu klonal B hücre ekspansiyonuna, bir başka deyişle lenfoproliferatif hastalığa yol açar. B lenfosit aktivasyonu otoantikör yapımına yol açar. Dolaşımdaki immünkompleksler küçük ve orta çapta damarlarda depolanır. Vaskülit, glomerülo nefrit, alveolit ve noneroziv artrit saptanır. Bu hastalığın patogenezini virusun tetiklediği B lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu sonucu immün kompleks gelişmesidir (3).

Antifosfolipid sendromu (APS)

APS; tekrarlayan fetus kaybı, tromboembolik olaylar, trombositopeni, kardiyak santral sinir sistemi ve başka organ tutulumları ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Klinik ve deneysel çalışmalar B2 glikoprotein I(β 2GPI)molekülü ile bazı infeksiyon etkenleri arasında moleküler benzerliği ortaya koymuştur (Tablo 5). Hayvan deneylerinde *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* ve tetanoz toksoidininin B 2GPI antikorlarının gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (13)

Tablo 5. Antifosfolipid sendromu(APS) ile ilişkili bulunan viruslar (13)

Virus	APS bulgusu
Hepatitis C	Tromboz, beyin infarktı
EBV	Pulmoner emboli, tromboz
Varicella zoster virus	Pulmoner emboli, tromboz
Parvovirus B19	Tromboz
CMV	Nekrotik bacak ülserleri, arteriyöz ve venöz tromboemboli, vaskülit, livedoretikülaris, trombositopeni
HIV	
Adenovirus	Trombositopeni

İritabl barsak sendromu (ILB)

Gastrointestinal infeksiyonlar barsağın normal florasını değiştirerek ve mukozayı hasarlandırarak bazen uzun süren barsak disfonksiyonlarına yol açabilir. İnfeksiyöz bir gastroenteritten sonra hastaların yaklaşık dörtte birinde barsak alışkanlıklarında bozulma görülür. Genellikle sık dışkılama 6 ay sürebilir. Prospektif çalışmalar iritabl barsak sendromlarının %4-31'inin bakteriyel gastroenteritlerden sonra geliştiğini göstermektedir. IL-1β mRNA düzeylerinde, serotonin içeren enterokromafin hücrelerinde ve lenfositlerde artış postinfeksiyöz ILB sendromunda saptanan anormalliklerdir (14).

Ateroskleroz ve infeksiyonlar

Koroner kalp hastalıkları dünyada yaygın ve ölüme yol açan hastalıklardır. Deneysel çalışmalarda infeksiyonların

aterojenik olayları tetiklemesi koroner kalp hastalığı, ateroskleroz ve infeksiyon ilişkisine dikkatleri çekmiştir. *Chlamydia pneumoniae* ve CMV en çok üzerinde durulan etkenlerdir. Kronik, tekrarlayabilen, damarlarda inflamasyona yol açabilen mikroorganizmaların ateroskleroza yol açabileceği hipotezi tartışmalıdır (15).

Postinfeksiyöz bronşiolitis obliterans

Postinfeksiyöz bronşiolitis obliterans daha çok bebeklerde görülen alt solunum yollarının kronik obstrüktif bir hastalığıdır. En sık adenovirus olmak üzere akut viral bronşiolitlerden sonra görülür. Virusun bronşlarda skuamöz metaplaziye yol açması ve siliyer epitel doku destrüksiyonu ile karakterizedir.

KAYNAKLAR

1. Ginsburg I. *The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation, infection and post-infectious sequele.* *APMIS*; 2002;110;753-770.
2. Ginsburg I, Ward PA, Varani J. *Can we learn from the pathogenetic strategies of group A hemolytic streptococci how tissues are injured and organs fail in post-infectious and inflammatory sequele.* *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 25: 325-338.
3. Wucherpenning KW, Seth NP. *Autoimmunity as a consequence of infection.* *Immunology of infectious disease.* Kaufmann SHE, Sher A, Ahmed R eds, Washington DC, ASM Press, 2002;269-280.
4. Samarkos M, Vaiopoulos G. *The role of infections in the pathogenesis autoimmune diseases.* *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 2005; 4: 99-103.
5. Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. *Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease.* *Autoimmunity* 2006; 39: 31-39.
6. Snider LA, Swedo SE. *Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system.* *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 359-365.
7. Sospedra M, Martin R. *Molecular mimicry in multiple sclerosis.* *Autoimmunity* 2006; 39: 3-8.
8. Oldstone MBA. *Viruses and autoimmune disease.* *Scand J Immunol* 1997; 46: 320-325.
9. Yuki N. *Infectious origins of, and molecular mimicry in Guillain Barré and Fisher syndrome.* *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 29-36.
10. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. *Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: Infections and autoimmune disease.* *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 80-94.
11. Pacheco-Tena C, Zhang X, Stone M, Burgos-Vargas R, Inman RD. *Innate immunity in host-microbial interactions: Beyond B27 in the spondyloarthropathies.* *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 373-382.
12. Perl A. *Mechanism of viral pathogenesis in rheumatic disease.* *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 454-461.
13. Harel M, Aron-Maor A, Sherer Y, Blank M, Shoenfeld Y. *The infectious etiology of the antiphospholipid syndrome: links between infection and autoimmunity.* *Immunobiology* 2005; 210: 743-747.
14. Spiller RC. *Role of infection in irritable bowel syndrome.* *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl XVII): 41-47.
15. O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. *Potential infectious etiologies of atherosclerosis: A multifactorial perspective.* *Emerging Infect Dis* 2001; 7: 780-788.