

Sitiliz İmmünolojisi

IMMUNITY IN SYPHILIS

Doç.Dr.Aynur AKYOL

A.Ü. İbni Sina Hastanesi Dermatoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Sifiliz hastalarda, immüno-regülatuar görev yapan T hücreleri ile B hücreleri arasındaki denge bozulmuştur, Heterolog antikorların ortaya çıkışı hastalık için diagnostiktir ve B lenfositlerinin poliklonal aktivasyonuna işaret eder. Primer sifiliz IgM ve IgG₁ treponemal antikor cevabı ile birlikte iken, sekonder sifiliz farklı olarak IgG^A yapısında spesifik anti treponemal antikorlarla karakterizedir.

Sifiliz enfeksiyonlarında otoimmün fenomenin görüldüğü bilinmektedir. Bu sadece antikardiolipin cevabı ile sınırlanmış değildir. Fibronektin, laminin ve kollagen antikorları, ayrıca kas kreatinazına karşı antikorlar, immüno-patolojik olayların şüpheli kişilerde Treponema pallidum tarafından tetiklenebileceğini düşündürmektedir. Bu otoantikorlar hem immüno-kompleks oluşumuna hem de lezyon hi stop a toijisi ne katkıda bulunmak üzere meydana gelirler.

Aynı zamanda, sifilizde hücreli immünite fonksiyonlarında bir azalma gözlenmektedir. Karakteristik değişiklikler T lenfosit alt gruplarındadır. Primer sifilizde yardımcı T lenfositlerinin konsantrasyonunda bir düşme görülürken, sekonder sifilizde baskılayıcı T lenfositlerinin konsantrasyonu azalmış olarak bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sifiliz, immünite

T Klin Dermatoloji 1992, 2:34-38

Fritz Schaudinn ve Paul Hoffman isimli araştırmacılar tarafından 1905 yılında sifilizin etkeni olan Treponema pallidum isimli mikroorganizmanın bulunmasından bu yana, hastalık ile ilgili görülen immünolojik

Geliş Tarihi: 25.2.1992

Kabul Tarihi: 19.3.1992

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Aynur AKYOL

A.Ü. İbni Sina Hastanesi Dermatoloji ABD,
ANKARA

SUMMARY

Patients with syphilis have an imbalance between B cell activation and T cell with immunoregulatory functions. In syphilis the appearance of heterologous antibodies is diagnostic of the disease and indicate polyclonal activation of B lymphocytes. Primer infection is associated with IgM and IgG₁ treponemal antibody responses. Secondary syphilis is characterized by disproportionate increase in IgGs specific antitreponemal antibodies.

It is known that autoimmune phenomena is associated with syphilitic infection. It is not restricted solely to anticardiolipin responses. Antibodies to fibronectin, to laminin and collagen, and to muscle creatine kinase have been suggested that dynamic immunopathologic processes may be triggered by Treponema pallidum in susceptible hosts. This autoantibodies appear to contribute to both the formation of immunocomplexes and lesion histopathology.

At the same time in syphilis, various cell-mediated immune functions seem to be reduced. Characteristic changes were observed in the subpopulations of T lymphocytes. In primary syphilis the concentration of helper cells is low whereas in secondary syphilis the suppressor cell concentration has been found to be reduced.

Key Words: Syphilis, Immunity

Turk J Dermatol 1992, 2:34-38

olaylar çeşitli araştırmacılar ve hekimlerin dikkatini çekmiş ve onları bu konuda araştırmalar yapmaya yöneltmiştir (1-10).

Bu yüzyılın başlarında yapılan ilk immünolojik çalışmalarda luetin adı verilen saf Treponema pallidum kültürü kullanılmak suretiyle meydana gelebilecek deri reaksiyonları değerlendirilmeye çalışılmıştır (2). Bu amaçla yapılan hayvan deneylerinde, hem canlı hem ölü treponemalar kullanılmak suretiyle tavşan testisine tek- rarlardan intradermal enjeksiyonlar yapılmış, sonuç-

ta lokal bir inflamatuvar reaksiyonun meydana geldiği görülmüştür. Yani akut orşit dışında başka hiçbir reaksiyon elde edilememiştir. İnsanda is© tersler sifiliz döneminde benzer şekilde lokalize deri reaksiyonlarının meydana geldiği gösterilmiştir.

Daha sonraki yıllarda Rich ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ertekte tavşana virülen treponema pallidumlar aşılınmış fakat herhangi bir allerjik reaksiyon elde edilememiştir (3). Sonuç olarak, deneysel tavşan sifilizinde allerjik inflamasyonun herhangi bir akiz immünite ile birlikte olamayacağı bildirilmiştir.

Marshak ve Rothman ise gomla seyreden akiz sifilizde veya konjenital sifilizde enfekte tavşan testisinden elde edilen saf Treponema pallidum süspansiyonuna karşı şiddetli bir tüberkülin benzeri deri reaksiyonunun meydana geldiğini bildirmişlerdir (4). Ayrıca, yapılan bu çalışmada enfeksiyonun süresi ile deri reaksiyonunun derecesi arasında hiç bir ilişki saptanmamıştır.

Luetin testi uygulanmak suretiyle 1368 yılında yapılan bir çalışmada ise tersiyer sifilizde olgularda %67 oranında pozitif sonuç elde edilmiştir (5).

Sifiliz immünitesine yönelik olarak geçmişte yapılmış olan çalışmaların bir kısmı ise lenfoid dokunun histopatolojik olarak incelenmesi şeklinde olmuştur. Alınan sonuçlarda lenfoid dokunun parakortikal bölgesinde lenfositlerde azalma olduğu saptanmıştır (6).

Treponema pallidum enfeksiyonunda immünolojik mekanizmanın araştırılmasında kullanılmış olan diğer bir yöntem, BCG aşısının tavşanlara inokülasyonu şeklinde olmuştur. Bu şekilde retikuloendotelial sistemin uyarılması amaçlanmış, fakat sonuçta treponema pallidum ile enfekte edilen tavşanlarda sifilitik lezyonların gelişmesi önlenememiştir (7,8).

Daha sonraki yıllarda, sifilizde sellüler immüniteyi araştırmak amacı ile lenfosit transformasyon testi ve hücre migrasyon inhibisyon testlerine başvurulmuştur (9,10).

Sifilizde hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan immünolojik olaylar zincirinde hastalığı ışık tutabilecek yeni bilgilerin gösterilebilmesi 1980 ve daha sonraki yıllara dayanmaktadır.

Treponema pallidum ile enfekte olmuş hastada gelişen immünolojik olaylar bugün birbirini tamamlayan veya birbirleri ile bağlantılı olan iki ayrı immünolojik mekanizmada meydana gelen bozukluklar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu immünolojik mekanizmalar humoral immünite ve hücrel immünite mekanizmalarıdır.

Sifilizin çeşitli devirlerinde bu immünolojik mekanizmalarda çeşitli şekillerde değişiklikler meydana gelmek suretiyle hastalığa özgü immünolojik olaylar ortaya çıkmaktadır.

Sifiliz enfeksiyonunda humoral immünitede meydana gelen değişiklikler

Sifiliz enfeksiyonuna yakalanmış kişilerde humoral immünite değişikliklerini gösteren bir takım bulgular elde edilmiştir (11).

1. Sifilizde hastalarda nontreponemal ve treponemal antikorlar düzenli bir şekilde mevcuttur.

2. Latent ve tersiyer sifiliz dönemine doğru immobilizan veya inaktive edici antikorlarda artış görülmüştür.

3. Pasif serum transferi yapılan hayvanlarda, treponema palliduma karşı parsiyel immün cevap elde edilmiş, öldürülmüş treponema pallidumlarla immünizasyonda ise antikor gelişimine rağmen vücut korunamamıştır.

Sifilizde humoral immünitenin meydana gelmesinde rol oynayan antikorlar treponemal antikorlardır. Bunlar treponema pallidum antijenine karşı oluşan spesifik antikorlar olup, IgM ve IgG yapısındadırlar. IgM antikorları enfeksiyonun alınmasından 14 gün sonra ortaya çıkan ilk antikorlardır. Bunu takiben, 3-4 hafta sonra ise IgG sınıfından treponemal antikorlar meydana gelmektedir (12).

Primer sifiliz veya birinci devir sifilizde görülen treponemal antikorlar IgM ve IgG subgrupunda yer alan antikorlardır. Sekonder sifilizde ise bu dönem için oldukça spesifik olan IgG3 subgrupundan treponemal antikorlar meydana gelmektedir (13,14). Bu IgG antikor subgrupları gruba spesifik ELİSA yöntemi ile gösterilebilmektedir (15). Primer ve sekonder sifilizde olgulardan tedavi öncesi IgM/IgG oranı belirgin bir farklılık göstermezken, tedavi sonrası IgM antikor türlerinde düşüş gözlenmektedir. Buna karşılık IgG1 ve IgG3 antikorları yıllar boyu sabit olarak kalmaktadır. Bu olayda antijenik stimülasyonun kaynağı açık değildir. Hatırlayıcı T hücrelerinin varlığı neden olarak gösterilmektedir.

IgG1 ve IgG3 antikor oranları hesaplandığında, IgG3'ün total IgG'nin %3-7'sini oluşturduğu görülmüş ve 7 gün gibi çok kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduğu bulunmuştur. IgG1/ IgG3 oranı göz önüne alındığında, tedavi edilen olgularda IgG3 düzeyinde hafif bir düşüş saptanmış, ama tanıda herhangi bir avantaj sağlamamıştır.

Tersiyer sifilizde ise, kronik antijenik stimülasyonlarda genel olarak yüksek bulunan IgG4 düzeyinde yükseklik bulunmuştur (13).

Erken sifilizin yayılımı, antikor mevcudiyetine rağmen haftalar, hatta aylarca devam etmektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda immün cevabın tam olarak oluşmasından sonra hastalık kontrol altına alınmakta ve latent dönem başlamaktadır. Latent dönem içerisinde herhangi bir zaman da hücrel immünitenin hakim duruma geçmesi ile geç sifiliz dönemi başlamaktadır (16).

Erken sifilizde treponema palliduma karşı IgG1 ve IgG3 antikorlarının sınırlanmış cevabının yanısıra, doku yıkımı sonucu ortaya çıkan antijenlere karşı gelişen bir antikor cevabı da söz konusu olmaktadır (17).

Bilindiği gibi, sifilizde doku yıkımı sonucu ortaya çıkan antijenler lipoidal yapıda olmakta ve bunlara karşı nontreponemal antikorlar oluşmaktadır. Bugün, bu fosfolipid yapısındaki antijenlere karşı antikor yapımının yanısıra fibronektin (Fn) ve kreatin kinaz gibi doku antijenlerine karşı da antikor meydana geldiği de bildirilmektedir (12,17).

Kreatin kinaz ve Fn'e karşı cevap IgG1 ve IgG3 yapısındaki antikorlarla, VDRL antijenine karşı cevap ise IgG1 yapısındaki antikorlarla oluşmaktadır. Bu konakçı proteinlere karşı oluşan otoantikorlar hem immün kompleks oluşumuna hem de lezyonlarda tipik histopatolojik görünüm ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır.

Fibronektin birçok hücre tipleri arasında etkileşimi sağlayan bir proteindir. Çoğu bakteri gibi Treponema pallidum da bu hücre bağlayıcı protein alanına bağlanmaktadır. Bunun sonucu olarak konakçı protein ile Treponema pallidumlar arasında bir etkileşim meydana gelmektedir. Böylece immün kompleks oluşumuna zemin hazırlanmaktadır (17).

Son hipotezlere göre, oluşan anti fibronektin antikorlarının anti treponema antikorlarına da etkili olduğu gösterilmiştir. Yani anti fibronektin antikorları anti idiotipik antikorlar olarak değerlendirilmektedir. İdiyotipik ve anti İdiyotipik reaksiyonların bir konakçının antijene karşı cevabını kontrol eden bir mekanizma olduğu düşünülecek olursa, oluşmuş bulunan anti-Fn veya anti-Id antikorlarının da sifilizde vücudun mikroorganizmaya karşı cevabının kontrolünde rol oynayabileceği kanısına varılabilir. Bugün sifilizde anti idiotipik cevabın rolü henüz açıklığı kavuşmamıştır (18).

Kreatin kinaz ve kardiolipin antikorları anti-Fn antikorlarından farklı özelliklere sahiptir. Bunlar Treponema pallidum antijenlerine karşı yüksek bir affinité göstermezler (17).

Erken sifilizli olgularda meydana gelen bu humoral immunité artışı T lenfositleri ile B lenfositleri arasındaki dengenin bozulmasından dolayı meydana gelmektedir. Olgularda genel olarak hücresele immünitede baskılanma, T hücre sayısında düşüklük gözlenmektedir (19).

Fc reseptörü taşıyan T hücrelerinin bugün T helper ve T supressor hücreler olarak görev yaptıkları bilinmektedir. Primer sifilizde yani hastalığın başlangıç döneminde T helper (Th) hücrelerinde düşüklük görülmektedir. T supressor (Ts) yani baskılayıcı T lenfositleri ise artmış durumdadır. Bunun nedeni, başlangıç döneminde treponema pallidumların immün kompleks oluşumlarının da yardımı ile immünosüpressif faktörleri salgılamak üzere Ts hücrelerini aktive etmelerinden do-

layıdır. Bu durum sifilizli hastalarda in vitro deri reaktivitesinin niçin azaldığını açıklamaktadır (20).

Erken sifilizin ileri dönemlerinde immünosüpressif etki ile baskılayıcı T lenfositlerinin sayısında ve aktivasyonunda bir azalma meydana gelmektedir. Bu durum çeşitli otolimmün hastalıklarda ve antikor üretiminin artışı ile seyreden diğer hastalıklarda da ortaya çıkmaktadır. Baskılayıcı T hücrelerinin sayı ve aktivasyonunun azalması, poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olduğundan sifilizde erken dönemde antikor üretiminde artış ve dolayısıyla humoral immunité hakimiyeti görülmektedir (19).

Erken sifilizde rol oynayan immünolojik olaylar zincirinin bir diğer halkası immün komplekslerin oluşumudur (17,21,22,23).

Primer sifilizde, spiroketlerin girdiği deri ve mukozal bölgesinde mikroorganizmaların çoğaldığı, bölgesel lenf nodüllerine yayılım gösterdiği ve daha sonra ise kan ve lenf yolu ile tüm vücuda dağıldığı bilinmektedir. Bu esnada bu devreye özgü IgM ve IgG1 yapısında treponemal antikorlar oluşmaktadır. Oluşan bu antikorlar, vücutta antijenik stimülasyonun az olmasından dolayı enfeksiyonun meydana geldiği bölgede etkisini göstermektedir. Burada C3'ün de devreye girmesiyle damar çevrelerinde immün kompleks oluşumları ortaya çıkmaktadır. Meydana gelen reaksiyon, Arthus fenomenine benzeyen bir reaksiyon şeklinde oluşmaktadır. İmmün komplekslerin meydana gelişini takiben C3'ün etkisiyle bölgeye nötrofillerden zengin hücre infiltrasyonu olmakta ve tablo, bir lökositoklastik vaskülit tablosu ile karşımıza çıkmaktadır (21).

Sekonder sifilizde vücutta meydana gelen antijenik stimülasyon çok artmıştır. Bu nedenle olay yaygınlaşmış bir biçimde karşımıza çıkar. Antijen fazlalığından dolayı, kanda dolaşan immün kompleksler saptanmakta ve bunların çeşitli doku ve organlara gitmesi sonucu vücutta lökositoklastik vaskülit tablosu meydana gelmektedir. Buna örnek olarak, sekonder sifilizde dolaşan immün kompleksler nedeni ile meydana gelen glomerulonefrit tablosunu gösterebiliriz.

Lökositoklastik vaskülit tablosu gösteren ve uzun süredir mevcut olan bir lezyondan alınan biopsi materyalinde, diagnostik olarak görülen nötrofillik infiltratın kaybolduğu, yalnızca monoökleer hücrelerden zengin bir infiltrasyonun bulunduğu görülmektedir (23).

Sifilizde immün komplekslerin biyolojik rolleri aşağıdaki şekilde sıralanabilmektedir.

1. B hücreleri ve makrofajların blokajı
2. immünosüpressif lenfokinlerin salınması için baskılayıcı T lenfositlerinin stimülasyonu
3. Doğal öldürücü hücre (NK) aktivitesinin inhibisyonu.

NK hücre aktivitesi, viral enfeksiyonlar ve kanserlerdeki benzer şekilde treponema pallidum enfeksiyonuna karşı da direnç oluşmasına yardımcı olmakta-

dır. Sekonder ve latent sifiliz dönemlerinde aktivitede meydana gelen belirgin azalma, hastalığıdaki direnç düşüklüğünü açıklayıcı niteliktedir (23).

Sifiliz enfeksiyonunda hücresel immünitede meydana gelen değişiklikler

Sifiliz olguları, erken ve latent dönemde meydana gelen humoral immünite bulgularını takiben, geç sifilizde hücresel immünitede meydana gelen birtakım değişikliklerle karşımıza çıkmaktadır (11,16).

Sifilizde hücresel immünite bulguları aşağıdaki şekilde sıralanabilmektedir:

1. Latent ve tersier sifilizde, treponemal antijenlere karşı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu mevcuttur.

2. Treponemalar, bağışık olmayan bir hayvanda inokülasyon bölgesinden bölgesel lenf nodullerine hızla yayılırken, bağışık bir organizmada lokalize olarak kalırlar.

3. invitro çalışmalarda, tavşan peritoneal makrofajlarının treponema pallidumları tutabildikleri gösterilmiştir.

4. Tersiyer sifilizde histopatolojik olarak granülomatöz bir yapı vardır.

5. Tedavi edilmemiş erken sifilizli hastalarda treponemal antijenler ve çeşitli fungal antijenlere karşı cevapta baskılanma vardır. Tedaviyi takiben cevapsızlık normale döner. Lökosit migrasyon testi geç sifilizde baskılanma, erken sifilizde stimülasyonu düşündürecek biçimde ortaya çıkar.

Geç sifilizde, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ile seyreden bir granülomatöz infiltrasyon mevcuttur. Burada, hassaslaşmış T lenfositleri makrofajlar üzerine etki yapmak suretiyle makrofaj atkivasyonuna neden olurlar. Makrofajlar epteloid hücreler haline dönerler ve çeşitli substanslar salgırlar. Salgılanan bu monokinler, dokuda enzimatik reaksiyonlar meydana getirmek suretiyle doku hasarına neden olurlar (11).

Tedavi görmemiş hastalarda, hastalık, tersiyer sifiliz döneminde, deri, deri altı dokuları ve çeşitli organlarda harabiyet oluşturmak suretiyle ömür boyu etkisini sürdürmeye devam eder.

KAYNAKLAR

1. Schaudinn F, Hoffman E. Über spirochäten befunde in lymphdrüsen saft syphilitischer. Deutsch ed Wochenschrift 1905;31:711-14.
2. Noguchi H. A cutaneous reaction in syphilis. J Exp Med 1911;14:557-68.
3. Rich AR, Chesney AM, Turner TB. Experiments demonstrating that acquired immunity in syphilis is not dependent upon allergic inflammation. Bull of the Johns Hopkins Hosp 1933;52:179-202.

4. Marshak LC, Rothman S. Skin testing with a purified suspension of Treponema Pallidum. Am Syphilis, Gonorrhoea Vener Dis 1951;35:35-41.
5. Laird SM, Thorburn AL. Assessment of the "Luostest" in late syphilis. Br J Vener Dis 1966; 42:119-21.
6. Turner DR, Wright DJM. Lymphadenopathy in early syphilis. J Pathology 1973; 110:305-8.
7. Graves S, Johnson R. Effect of pretreatment with Mycobacterium bovis (strain BCG) and immune syphilitic serum on rabbit resistance to Treponema Pallidum. Infection and Immunity 1975;12:1029-36.
8. Schell RF, Musher DM, Jacopson K, Schwethelm P, Simmons C. Effect of macrophage activation infection with Treponema Pallidum. Infection and immunity 1975; 12:505-11.
9. Fulford KWM, Brostoff J. Leucocyte migration and cell-mediated immunity in syphilis. Br Vener Dis 1972;48:483-88.
10. From E, Thestrup-Pedersen K, Thulin H. Reactivity of lymphocytes from patients with syphilis towards T.Pallidum antigen in the leucocyte migration and lymphocyte transformation tests. Br J Vener Dis 1976; 52:224-9.
11. Rhodes Arthur RMD, Luger Anton FHMD. Syphilis and other treponematoses. In Dermatology in General Medicine (Eds) Fitzpatrick. Thomas B, Eisen Arthur Z, Wolff Klaus et al. 4th ed. McGraw-Hill Book Co. 4 ed. New York 1990; 1681-83.
12. Kotoğyan Agop. Sifiliz. İmTüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T. Dermatoloji kitabından (Edit). 1. baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1985; 162-6.
13. Baughn Robert E, Jorizzo Joseph L, Adams Cynthia B, Musher Daniel M. Ig Class and IgG Subclass responses to Treponema Pallidum in patients with Syphilis. J Clin Immunol 1988; 8:128-39.
14. Dobson Simon RM, Tuber Larry H, Bawhn Robert E. Recognition of Treponema Pallidum Antigens by IgM and IgG antibodies in congenitally infected newborns and their mothers. J Infectious Dis 1988;157:903-9.
15. Lefevre Jean, Claude Bertran Marie, Antoinette and Bauriaud Rosine. Evaluation of the Captia enzyme immunoassays for detection of immunoglobulins G and M to Treponema Pallidum in Syphilis. J Clin Microbiol 1990; 28:1704-7.
16. Pavia Charles S, Folds James D, Baseman Joel B. Cell-mediated immunity during syphilis. Br J Vener Dis 1978; 54:144-50.
17. Versalovic J, Nash ZD, Carinhas R, Musher DM, Baughn RE. Immunoglobulin class and subclass restriction of autoimmune responses in secondary syphilis. Clin Exp Immunol 1990; 80:381-6.
18. Baughn Robert E. Demonstration and immunochemical characterization of natural. Autologous Anti-Idiotypic Antibodies throughout the course of experimental syphilis. Infection and Immunity 1990;48:766-73.

19. Jensen Jorgen R, From Ellis. Alterations in T lymphocytes and T lymphocyte subpopulations in patients with syphilis. Br J Vener Dis 1982; 58:18-22.
20. Bos JD, Hamerlinck F, Cormane RH. T lymphoid cells in primary syphilis. Br J Vener Dis 1980; 56:74-6.
21. Jensen Jorgen R, Pedersen Kristian Thestrup and From Ellis. Fluctuations in natural killer cell activity in early syphilis. Br J Vener Dis 1983; 59:30-2.
22. Jorrize Joseph L, Mc Neely Carol M, Baughn Robert E, Solomon AJvin R, Cavallo Tito, Smith Edgar B. Role of circulating immune complexes in human secondary syphilis. J Infectious Dis 1986; 153:1014-21.
23. Jensen Jorgen Rikard, Jogensen Annelise Sparre, and Pedersen Kristian Thestrup. Depression of natural killer cell activity by syphilitic serum and immune complexes. Br J Vener Dis 1982; 58:298-301.