

Primer immün yetmezlik nedeniyle kliniğimizde IVIG tedavisi verilen hastaların iki yıllık izlemi**Two years follow up of the patients who recieved IVIG treatment due to primary immune deficiency**

Işinsu Bıçakcıoğlu, Erdem Topal



Inonu University Faculty of Medicine, Pediatrics, Malatya

Özet

GİRİŞ ve AMAÇ: Primer immün yetmezlikler Türkiye gibi akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde sık görülmektedir. Bu çalışmada, merkezimizde primer immün yetmezlik nedeniyle IVIG tedavisi verilen hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** 2013-2015 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi kliniğinde primer immün yetmezlik tanısı ile IVIG tedavisi verilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. **BULGULAR:** Çalışmaya primer immün yetmezlik nedeniyle IVIG tedavisi verilen 16 hasta alındı. Hastaların 9 (%56)'u kız idi. Hastaların ortanca yaşı 9 yaş (1-17) olup, ortanca tanı yaşı ise 3 yaş (7 ay – 8 yaş) idi. Hastaların 9 (%56)'unda akraba evliliği, 5 (%31)'inde aile de primer immün yetmezlik öyküsü vardı. IVIG tedavisi alan 16 hastanın 4 (%25)'ünde AT, 4 (%25)'ünde sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi, 2 (%12) 'sinde AKIY, 2 (%12) 'sinde XLA, ve birer hastada sırasıyla Ig G sub grup eksikliği, CVID, Hiper Ig M sendromu, Protein kinaz C eksikliği tanısı mevcuttu. Hastaların en sık başvuru şikâyeti tekrarlayan enfeksiyonlardı. En sık etkilenen sistem ise alt solunum yolları idi. Enfeksiyonlarla birlikte 2 hastaya (%12) dermatit bulguları eşlik ediyordu. Hastaların tamamında, IVIG tedavisinden sonra enfeksiyonların sıklığında belirgin azalma olmuştur. İzlemede bir hasta exitus olmuştur. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** Sık enfeksiyon geçiren, anne-baba akrabalığı ve aile öyküsü olan hastaların ön tanısında primer immün yetmezlikler düşünülmelidir. Erken tanı ile hastalarda, özellikle enfeksiyonlara bağlı gelişebilecek komplikasyonlar önlenilecektir.

Abstract

INTRODUCTION: Primary immune deficiency are observed frequently in countries such as Turkey where relative marriage rates are high. In this study, the demographic and clinical properties of our patients have been presented who have received IVIG treatment at our center due to primary immune deficiency.

METHODS: The patients who received IVIG treatment at the Inonu University Faculty of Medicine Turgut Ozal Medical Center Pediatric Allergy and Immunology Clinic during 2013-2015 with primary immune deficiency diagnosis were examined retrospectively.

RESULTS: 16 patients who underwent IVIG treatment due to primary immune deficiency were included in the study. 9 (%56) of the patients were girls. The mean age of the patients was 9 (1-17 years), whereas the mean age of diagnosis was 3 (7 months – 8 years). 9 (56%) of the patients had a history of relative marriage, whereas 5 (31%) had a history of primary immune deficiency in the family. 4 (25%) of the 16 patients who received IVIG treatment were diagnosed with AT, 4 (25%) were diagnosed with unclassified hypogammaglobulinemia, 2 (12%) were diagnosed with AKIY, 2 (12%) were diagnosed with XLA and one patient was diagnosed respectively with Ig G sub group deficiency, CVID, Hyper Ig M syndrome, Protein kinase C deficiency. The most frequently recurring complaints of the patients were infections. Whereas the most frequently affected system was the lower respiratory system. Dermatitis findings accompanied the infections in 2 (12%) patients. There was a significant decrease in the infection prevalence in all patients following the IVIG treatment. One patient was exitus during the follow up.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Primary immune deficiency should be considered for the pre-diagnosis of patients who complain of frequent infections and who have a history of relative marriage and family history. Complications that might arise due especially to infections can be prevented with an early diagnosis

Anahtar Kelimeler: Primer immün yetmezlik, inrksiyon, IVIG

Keywords: Primary immune deficiency, infection, IVIG

GİRİŞ

Primer immün yetmezlikler kalıtsal gen defektleri sonucu, immün sistemin

çalışmasındaki bozukluklar nedeni ile ortaya çıkar. İmmün sistemdeki bozukluk sonucu enfeksiyonlara artmış bir hassasiyet, otoimmün

hastalık ve malignite gelişimine yatkınlıkla karakterize hastalıklardır (1). İmmün yetmezlikler primer veya sekonder olabilir. Primer immün yetmezlikler en sık süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında görülür. Süt çocukluğu ve çocukluk çağındaki immün yetmezlik hastalıklarında erkek/kız oranı 5/1, erişkinlerde ise 1/1.4'dür. Hümoöal immün yetmezliklerde enfeksiyonlar 6 aydan sonra başlar, hastaların çoğu 6-9. aylarda bulgu verir. Hücreyel immün yetmezliklerde ise bulgular yenidoğan döneminden itibaren başlayabilir (2). Gelişmiş ölkelerde toplumda görülme oranı 1/10000 ile 1/100000 arasında değişmektedir (1-3). Primer immune yetmezliklerin % 50'sini B hücre, %30'u T hücre ve kombine immün yetersizlik, %18'i fagosit fonksiyon bozukluğu ve %2'si kompleman eksikliği oluşturmaktadır (3). Ölkemizde görülme oranı tam bilinmemekle beraber akraba evliliğinin sık olması sebebiyle, özellikle otozomal resesif geçiş gösterenlerin daha sık görülmesi beklenmektedir (1-3).

Başta enfeksiyonlar olmak üzere gelişebilecek çeşitli komplikasyonlar hastalığın erken tanı ve tedavisi ile önlenabilmektedir. Bu nedenle, primer immün yetmezliklerin farkındalığının artırılması erken tanı konulmasına olanak sağlayacaktır. Bu çalışmada, merkezimizde primer immün yetmezlik nedeniyle IVIG tedavisi verilen hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur.

YÖNTEM

2013-2015 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi kliniğinde primer immün yetmezlik tanısı ile IVIG tedavisi verilen 16 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Primer immün yetmezlik tanısı için "European Society for Immunodeficiencies (ESID)" tanı kriterleri kullanıldı (4). Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, şikâyetlerinin başladığı yaş ve tanı yaşları, klinik

özellikleri, aile öyküsü ve laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda anne-baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik öyküsü, ailede benzer hastalıktan kaybedilmiş çocuk hikâyesi, başvuru anındaki klinik özellikleri, fizik muayene bulguları kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (SPSS for Windows, Version 15.0, SPSS Inc, U.S.A) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nitel verilere ait değişkenler sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlere ait veriler ise, ortanca (min-max) olarak verildi. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi yerel etik kurulunda onay alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerjisi polikliniğinde primer immün yetmezlik nedeniyle takipli olan, intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi verilen 16 hasta alındı. Hastaların 9 (%56)'u kız, 6 (%44)'sı erkek idi. Hastaların ortanca yaşı 9 yaş (1-17) olup, ortanca tanı yaşı ise 3 yaş (7 ay – 8 yaş) idi. Hastaların 9 (%56)'unda akraba evliliği mevcuttu. Hastaların 5 (%31)'inde aile de primer immün yetmezlik öyküsü vardı. IVIG tedavisi alan 16 hastanın 4 (%25)'ünde Ataksi-Telanjektazi (AT), 4 (%25)'ünde sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi, 2 (%12)'sinde Ağır kombine immün yetmezlik (AKIY), 2 (%12)'sinde X-Linked agammaglobulinemia (XLA-Bruton Hastalığı) ve birer hastada sırasıyla Ig G sub grup eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik (Common Variable Immunodeficiency-CVID), Hiper Ig M sendromu, Protein kinaz C eksikliği tanısı mevcuttu.

Hastaların en sık başvuru şikayeti tekrarlayan enfeksiyonlardı. En sık etkilenen sistem ise alt solunum yolları idi. Enfeksiyonlarla birlikte 2 hastaya (%12) dermatit bulguları eşlik ediyordu. Hastaların tamamında, IVIG tedavisinden sonra

enfeksiyonların sıklığında belirgin azalma olmuştur. Bir hastada IVIG infüzyonu sırasında taşikardi gelişti. IVIG markası değiştirildi ve bir sonraki veriliste infüzyon süresi uzatıldı.

Herhangi bir reaksiyon görülmedi. İzlemede bir hasta exitus olmuştur. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1’de özetlendi.

Tablo 1. Primer immün yetmezlik nedeniyle IVIG tedavisi verilen olgularımızın demografik, tedavi ve izlem özellikleri

| Demografik özellikler | | | | | | | Klinik ve izlem özellikler | | | | |
|-----------------------|----------|----------|---------------------------------|-----------|-------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------|---------------------|----------------|
| Olgu No | Yaş(yıl) | Cinsiyet | Tanı | Tanı yaşı | Alle öyküsü | Akraba evliliği | Başvuru kliniği | Enfeksiyon tipi | Tedavi | Tedavi süresi (yıl) | İzlemde exitus |
| 1 | 17 | E | Ataksi-telenjiektazi | 3 | + | + | Ataksi Telenjiektazi Sık enfeksiyon | Pnömoni | IVIG TMP-SMT | 4 | - |
| 2 | 14 | K | Ataksi-telenjiektazi | 4 | + | + | Ataksi Telenjiektazi Sık enfeksiyon | Pnömoni İYE | IVIG TMP-SMT | 3 | + |
| 3 | 11 | K | Ataksi-telenjiektazi | 5 | - | + | Ataksi Telenjiektazi Sık enfeksiyon | Pnömoni Sinüzit Orbital selülit | IVIG TMP-SMT | 5 | - |
| 4 | 9 | K | Ataksi-telenjiektazi | 3 | - | + | Ataksi Telenjiektazi Sık enfeksiyon | Pnömoni | IVIG TMP-SMT | 3 | - |
| 5 | 3 | K | Hipogamaglobülinemi | 1 | - | + | Sık enfeksiyon | Pnömoni | IVIG | 2 | - |
| 6 | 3 | K | AKIY | 1 | - | + | Sık enfeksiyon | Pnömoni Moniliasis | KIT IVIG TMP-SMT | 2 | - |
| 7 | 1 | K | AKIY, (ADA eks) | 0.6 | - | + | Dermatit | - | IVIG ADA TMP-SMT | 0.6 | - |
| 8 | 9 | K | Ig G alt-grup eks | 8 | - | - | Sık enfeksiyon | Pnömoni | IVIG | 1 | - |
| 9 | 4 | E | Protein Kinaz C delta eksikliği | 3 | - | + | Dermatit Sık enfeksiyon | Pnömoni Yüzeysel deri enf | IVIG | 1 | - |
| 10 | 14 | E | Hiper Ig M send | 6 | - | - | Sık enfeksiyon | Pnömoni Septik artrit | IVIG | 8 | - |
| 11 | 12 | E | Hipogamaglobülinemi | 9 | - | - | Sık enfeksiyon | Pnömoni Sinüzit | IVIG | 3 | - |
| 12 | 8 | K | Hipogamaglobülinemi | 7 | + | + | Sık enfeksiyon | Pnömoni | IVIG | 1 | - |
| 13 | 6 | E | Hipogamaglobülinemi | 5 | - | - | Sık enfeksiyon | Pnömoni | IVIG | 1 | - |
| 14 | 7 | K | CVID | 5 | - | - | Sık enfeksiyon | Pnömoni | IVIG | 2 | - |
| 15 | 16 | E | XLA | 3 | + | - | Sık enfeksiyon | Pnömoni | IVIG | 13 | - |
| 16 | 13 | E | XLA | 1 | + | - | Kardeş XLA | Pnömoni | IVIG | 12 | - |

TARTIŞMA

Primer immün yetmezlikler içerisinde en sık antikor eksiklikleri alt grup olarak görülmektedir (2,5). Yapılan çalışmalarda ikinci sırada diğer kombine immün yetmezlikler ve iyi tanımlanmış immün yetmezlikler oluşturmaktadır (6). Çalışmamızda Ataksi-Telenjiektazi ile antikor eksikliği en sık görülen hastalık grupları olmuştur. ESID araştırmasında 35 merkezin kayıtlarının incelenmesi sonucu antikor eksikliği % 67 ile en sık görülen primer immün yetmezlik olmuştur (7).

Primer immün yetmezliklerde en sık başvuru

semptomu tekrarlayan enfeksiyonlardır (8). İmmün yetmezliği olan hastalarda genellikle süresi uzun, beklenenden daha ağır geçirilen, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen veya alışılmışın dışında ajanlarla oluşan enfeksiyonlar görülmektedir (6,8). Ancak immün yetmezlik dışında da enfeksiyonlara yatkınlık sağlayan yabancı cisim, astım, atopi, gastroözefageal reflü, anatomik bozukluklar, pasif sigara içiciliği gibi birçok durumda söz konusudur ve akılda tutulmalıdır (2,6). Enfeksiyondan sonra literatürde diğer başvuru semptomu olarak kronik diyare ve oral kandidiyazis raporlanmıştır. Primer immün yetmezlikli hastalarda otoimmün,

hematolojik ve maling hastalıklar sık görülmektedir. Bunun yanı sıra alerjik hastalıklara da yatkınlık olabilmektedir. Hatta bazen alerjik semptomlar ilk başvuru semptomu olabilmektedir (6,8). Çalışmamızda en sık başvuru nedeni sık enfeksiyon geçirmeydi ve en sık alt solunum yolu enfeksiyonu şeklindeydi, bunu iki hastada görülen dermatit izliyordu.

Akraba evliliği otozomal resesif ve multifaktöriyel geçişli hastalıkların görülme riskini artırmaktadır. Yorulmaz ve ark. (1) yaptıkları çalışmalarında bu oranı %37,5, Mısırlıoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada ise % 21.6 bulmuşlardır. Kombine immün yetmezlikli çocuklarda Yorulmaz ve ark. (1) bildirdiği akraba evliliği oranı % 84, Kılıç ve ark. (8) çalışmasında ise bu oran % 66,6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda akraba evliliği oranını %56 olarak bulduk ki bu oran mevcut literatür bilgisine göre yüksektir. Ancak çalışmamızda kombine immün yetmezlikli hastaların sayısı düşünüldüğünde ve akraba evliliğinin ülkemizde daha fazla olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu yüksek oran açıklanabilir.

Enfeksiyonlar primer immün yetmezliğin bir manifestosudur. Bu hastalarda enfeksiyonların daha ağır seyretme ve tekrarlama riski yüksektir ve ayrıca nadir görülen patojenlerle oluşma imkanı daha fazladır (9). Antikor yetmezliği primer immün yetmezliklerin en sık görülen alt grubudur. İmmünoglobulin replasman tedavisi enfeksiyona duyarlılığı olan hastaların tedavisinde ve enfeksiyon gelişmesinin önlenmesinde etkindir. Bu amaçla immünoglobulin tedavisi intravenöz ve subkutan olarak uygulanabilir (5). Çalışmamızda immünoglobulin tedavisi intravenöz olarak kullanılmıştır ve tüm hastalarımıza uygulanmıştır. Hastaların tamamında, IVIG tedavisinden sonra enfeksiyonların sıklığında belirgin azalma oldu ve hastaların izleminde bir hastamız ex oldu.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı vardı. Birincisi

hasta sayısının az olması idi. İkincisi ise izlem süresinin kısa olması idi. Ancak immün yetmezlik hastalıklarının nadir görüldüğü göz önüne alındığında çalışmamızın verileri daha sonra yapılacak benzer çalışmalara ışık tutması açısından önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; sık enfeksiyon geçiren, anne-baba akrabalığı ve aile öyküsü olan hastaların ön tanısında primer immün yetmezlikler düşünülmelidir ve erken tanı ile hastalarda, özellikle enfeksiyonlara bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenebileceği kanaatindeyiz.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in connection with any commercial associations, and all authors have nothing to disclose.

Acknowledgments

This study was not supported by any organizations.

KAYNAKLAR

1. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer İmmün Yetmezlikli 1054 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. Astım Allerji İmmünoloji, 2008;6 (3):127-34.
2. Hanimeli ÖA, Yılmaz Ö, Yüksel H. Primer immün yetmezlikli çocuğa yaklaşım. Dicle Tıp Dergisi, 2010; 37(3):307-13.
3. Mısırlıoğlu ED, Ginis T, Doğru M, Duman H, Özmen S, Aytekin C, Bostancı İ. Allerji Kliniğinde İzlenen Hastalarda Primer Antikor Eksiklikleri. Turkish Journal of Pediatric Disease, 2010; 4(4):219-23.
4. <http://esid.org>. Accessed date, May 2018.
5. Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. Immunol Res. 2014;60(1):132-44.
6. Turul T, Tezcan İ. Primer İmmün Yetmezlik Hastalıklarına Yaklaşım. Sted. 2003;12 (7):253-57.
7. Eades-Perner, AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, Grimbacher B. ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: Results 2004-06. Clin Exp Immunol. 2007;147 (2):306-12.
8. Kılıç M., Taşkın E, Selmanoğlu A. Primer İmmün Yetmezlikli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. Fırat Med J. 2015; 20(1):37-42.
9. Suavinho E, Napolis ACR, Segundo GRS. Primary immunodeficiency investigation in patients during and after hospitalization in a pediatric Intensive Care Unit. Rev Paul Pediatr. 2014;32 (1):32-6.