

Değişken immün yetersizlikli çocuk hastalarda klinik ve laboratuvar özellikler

Clinical and laboratory features in pediatric patients with common variable immunodeficiency

Hasibe Artaç, Sevgi Keleş, Reyhan Kara, İsmail Reisli

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Amaç: Değişken immün yetersizlik (DİY), bozulmuş antikor yanıtı ile belirgin, nedeni bilinmeyen birincil bir immün yetersizliktir. Bu çalışmanın amacı, DİY'li çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2002-Haziran 2006 tarihleri arasında, ortalama 29,7±17,4 (2-51) ay, DİY tanısıyla takip ve tedavi edilen 10 çocuk hastanın dosya kayıtları gözden geçirildi.

Bugular: Hastaların yedisi kız, üçü erkek olup, tanı yaşları ortalama 9,4±5,1 (3-18) yıldır. Hastaların hepsi yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvurmuşlardı. Dokuz olguda kronik akciğer hastalığı mevcuttu ve bunların üçü lobektomi geçirmişti. Dört hastanın IgG düzeyi 200 mg/dl'nin altındaydı. Altı hastada en az iki immünglobulin düzeyinde azalma vardı. IgG düzeyi normal olan dört olgunun ikisinde IgA düşüklüğü ve diğer ikisinde ise IgM düşüklüğü saptandı. Tüm hastaların tanı anında B lenfosit oranı düşük bulundu (%1,6-8,9; 5,3±2,8). Sekiz olguda CD4/CD8 oranı tersine dönmüştü.

Çıkarımlar: "Heterojen" bir immün yetersizlik olan bu hastalığın kronik akciğer hastalığı olan olgularda araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. (*Türk Ped Arş 2007; 42: 24-8*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, değişken immün yetersizlik, hipogamaglobulinemi, kronik akciğer hastalığı

Summary

Aim: Common variable immunodeficiency (CVID) is a primary immunodeficiency disease characterized by defective antibody production and heterogeneous clinical features. We aimed to describe clinical and laboratory features of our patients with CVID.

Material and Method: We retrospectively evaluated the records of children diagnosed with CVID from February 2002 to June 2006 and followed-up for a mean of 29.7±17.4 (2-51) months.

Results: A total of 10 patients, 7 females and 3 males (mean age: 9.4±5.1, ranging from 3 to 18) were included in this study. All of them were admitted to our clinic due to recurrent bronchopneumonia. Nine patients had chronic pulmonary disease at the time of CVID diagnosis and lobectomy had been performed in three patients. Serum IgG concentrations were less than 200 mg/dl in four patients. There was a reduction of at least two serum immunoglobulin levels in six patients. Four patients had normal IgG levels, but two of them had decreased IgM levels and the other two had decreased IgA levels. The percentages of B cells was found to be low (%1.6-8.9; 5.3±2.8) in all of the patients. The inversion in the CD4/CD8 ratio was observed in the peripheral blood lymphocytes of eight patients.

Conclusions: We suggested that CVID should be especially investigated in patients with chronic pulmonary disease. (*Turk Arch Ped 2007; 42: 24-8*)

Key words: Children, chronic pulmonary disease, common variable immunodeficiency, hypogammaglobulinemia

Giriş

Değişken immün yetersizlik (DİY) azalmış serum immünglobulinleri ve yineleyen bakteriyel enfeksiyonlarla belirgin bir birincil immün yetersizliktir. Birincil immün yetersizliklerin son sınıflandırmasına göre antikor üretimini etkileyen eksiklikler içinde yer

almaktadır. Saptanan bozuk protein ve patojeneze göre nedeni bilinmeyen DİY, ICOS (inducible costimulator) eksikliği, CD19 eksikliği, TACI (cycphilin ligand interactor) eksikliği ve BAFF (B-cell activating factor) almaç (reseptör) eksikliği olarak beş gruba ayrılmıştır (1). Sıklığının 1: 10 000 ile 1: 50 000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Her iki cinsi eşit tu-

tan hastalıkta görülme yaşı sıklıkla ikinci ve üçüncü on yılda olmakla beraber 1-5 yaş arası erken bir tepe yaptığı da saptanmıştır (4). Değişken immün yetersizlik, hem B hücre hem de T hücrenin farklı işlevsel sıradışılıklarının bulunduğu bağışıklık sistemindeki bir düzen bozukluğu olarak ortaya çıkmaktadır. Başlama yaşının, kliniğin ve laboratuvardaki bozuklukların değişken olması, immün yetersizliğin tek bir gen bozukluğuna bağlı olmadığını düşündürmektedir (5).

Değişken immün yetersizliğin ilk klinik belirtisi, humoral immünitinin etkilendiği bütün birincil immün yetersizliklerde görülen, yineleyen piyojenik sinopulmoner enfeksiyonlardır. Bronşektaziye de içeren ciddi kronik akciğer hastalığı gelişimi ve solunum işlevlerinde ilerleyici bozulma en önemli komplikasyonlardır (6). Bu nedenle erken teşhis ve tedavi önemlidir. Bu çalışmanın amacı, DİY'li çocuk hastalarımızın klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı polikliniğimizde Şubat 2002- Haziran 2006 tarihleri arasında, DİY tanısıyla takip ve tedavi edilen 10 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, yakınmalarının başladığı yaş ve tanı yaşları kaydedildi. Değişken immün yetersizlik tanısı European Society for Immunodeficiencies (ESID) ölçütlerine göre konuldu (7). Tüm hastalar, üç haftada bir düzenli (400-600 mg/kg) damar içi immünglobulin (IVIG) tedavisi ve koruyucu trimetoprim-sülfametoksazol (4mg/kg/gün aşırı) ile izlenmekteydi.

Laboratuvar tetkikleri: Hastaların demografik verilerinin yanısıra başvurudaki lenfosit sayıları, immünglobulin G, A, M düzeyleri, izohemaglutinin düzeyleri ve periferik lenfosit alt gruplarının sonuçları kaydedildi. Nefelometrik yöntemle çalışılan immünglobülin değerleri yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı (8). Perife-

rik lenfosit alt grupları, dört renkli akış sitometrik yöntemle değerlendirildi. Tüm hastalara tüberkülin deri testi (PPD) yapıldı ve fitohemaglutinine lenfoblastik değişim yanıtına bakıldı. Kronik akciğer hastalığı bulguları olan hastalara akciğer tomografisi çekildi ve patolojik olan radyolojik görünümle izleme alındı.

İstatistik tetkikler SPSS hazır istatistik paket programı (SPSS for Windows, Version 10.0, SPSS Inc., U.S.A) kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. 0,05 den küçük "p" değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Metin içerisindeki değerler ortalama \pm standart sapma (SS) ve/veya en az-en çok olarak verildi.

Bulgular

Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların yedisi kız, üçü erkek olup, izlem süreleri $29,7 \pm 17,4$ (2-51) ay, başvuru yaşları ortalama $9,4 \pm 5,1$ (3-18) yıl ve belirtilerin başlama yaşı $4,9 \pm 5,6$ (0,5-17) yıldır. Teşhisteki gecikme 6 ay ile 14 yıl arasında ortalama $4,5 \pm 3,9$ yıldır.

Hastalardan dokuzunun anne-babası akrabaydı. Sekiz hastanın ailesi birinci dereceden, bir hastanın ailesi ikinci dereceden akrabaydı. Üç hasta kardeşi (olgu 2,3,4). Bir hastanın kuzeni başka bir merkezde DİY tanısı almıştı (olgu 7).

Hastalarımızda en önemli başvuru sebebi hastaneye yatışı gerektiren ve yineleyen pnömoni idi. Sekiz hastada pnömoni ile birlikte yineleyen otit, sinüzit veya bronşit öyküsü de mevcuttu. İki hastada yineleyen moniliyazis öyküsü vardı (olgu 7 ve 8). Bunlardan birinde aynı zamanda human papilloma virüsün görüldüğü fokal epitelyal hiperplazi (Heck'vir hastalığı) tespit edildi (olgu 8, Resim 1). İzlediğimiz olguların dördü tüberküloz tanısıyla tedavi edildi (olgu 1,6,9,10) (Tablo 2). Bir olguda doğuştan pitozis mevcuttu (olgu 10, Resim 2).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Hasta No	Cinsiyet	Şikayetlerin başladığı	Yaş (yıl) Tanı anında	Şimdiki	Tanıda gecikme	Akrabalık	Ailede immün yetersizlik
1	E	13	16	19,5	3	var	yok
2	K	2	8	11,5	6	var	var
3	K	3	5	8	2	var	var
4	K	2,5	3	3,5	0,5	var	var
5	K	0,5	4,5	8,5	4	var	yok
6	E	1	15	20	14	var	yok
7	K	2	7	10	5	var	var
8	K	6	8,5	12	2,5	var	yok
9	K	17	18	21	1	yok	yok
10	E	2	9,5	10	7,5	var	yok

Hastaların %80'inde yakınmaların başlama zamanı altı yaş ve altında, %70'inde tanı yaşı 10'un altındaydı. Altı hastanın başvuruda boy persantilleri %3'ün altında, diğerlerinde de %10-25 arasındaydı. Dokuz olguda klinik ve radyolojik bulgularla kronik akciğer hastalığı vardı. Beş hastada astım mevcuttu. Akciğer tomografilerinde bronşektazi, fibrotik değişiklikler, peribronşiyal kalınlaşma veya buzlu cam görünümü saptandı. Hastaların yedisinde bronşektazi gelişmişti ve bunların üçüne lobektomi yapılmıştı (olgu 2, 3 ve 8). Teşhisdeki gecikme ile bronşektazi gelişimi arasında ilişki bulunmazken, büyüme geriliği arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Teşhis anında üç hastada lenfopeni (lenfosit sayısı $1500/\text{mm}^3$ altında) saptandı. Dört hastanın IgG düzeyi 200 mg/dl 'nin altındaydı. Altı hastada en az iki immünglobulin düzeyinde azalma vardı. IgG düzeyi normal olan dört olgunun ikisinde IgA düşüklüğü ve ikisinde de IgM düşüklüğü saptandı. Üç hastada izohemaglutinin yoktu, beş hastada $1/10$ düzeyinin altındaydı. Tüm hastaların tanı anında CD19 seviyesi düşüktü ($1,6-8,9$; $5,3\pm 2,8$). Sekiz olguda CD4/CD8 oranı birin altındaydı (Tablo 3). Tüberkülin deri testine yanıt iki hastada mevcuttu (olgu 1, 9). Fitohemaglutinine lenfoblastik değişim yanıtı sadece iki hastada düşük bulundu (olgu 7, 8).

Tartışma

Değişken immün yetersizlik, farklı klinik sunum ve immünolojik bozuklukların çeşitliliği ile "kompleks" bir immün yetersizlik hastalığıdır. Bu çalışmada, merkezimizde izlenen DİY'li çocuk hastaların klinik ve immünolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Bizim hastalarımızda ortalama tanı yaşı 9,4 yıldır ve belirtiler başladıktan ortalama 4,5 yıl sonra tanı konulmuştur. İngiltere'de yapılan çalışmada DİY'de teşhisdeki ortalama gecikme, çocuklarda 2,5 yıl, erişkinlerde 5,5 yıl olarak;

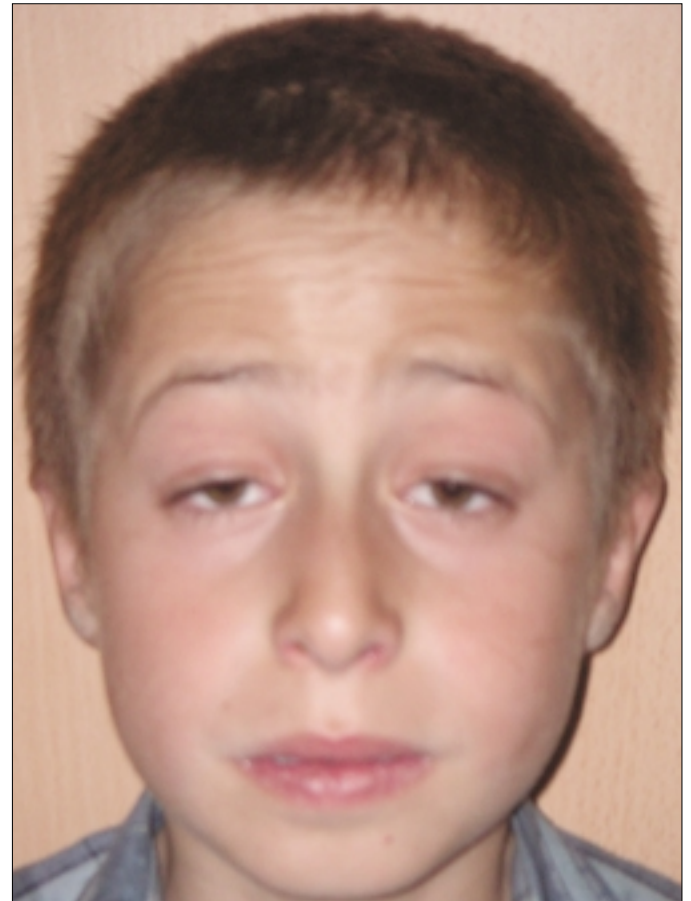
Cunningham ve ark.'nın 1989'da ve 1999'da yaptığı çalışmalarda belirtilerin başlangıcı ile teşhis arasındaki zaman, ortalama 4-6 yıl olarak bildirilmiştir (9-11). Bizim hastalarımızda teşhisdeki gecikme, Cunningham'ın çalışması ile benzerdi. Bir hastamıza, DİY tanısıyla izlediğimiz iki kardeşi olması nedeniyle tanı daha erken konuldu (olgu 4).

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar

	Hastaların sayısı	Hastaların yüzdesi
Yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar	10	%100
Yineleyen ishal	5	%50
Büyüme geriliği	6	%60
Karaciğer büyüklüğü	3	%30
Dalak büyüklüğü	3	%30
Lenfadenopati	4	%40
Kronik akciğer hastalığı	9	%90
- Astım	5	
- Bronşektazi	7	
Tüberküloz	4	%40
Malinite	Yok	-
Otoimmün hastalık	Yok	-



Resim 1. Ağız mukozasında fokal epitelyal hiperplazi (olgu 8)



Resim 2. Doğuştan pitozis (olgu 10)

Olgularımızda özellikle akraba evliliğinin yüksek oranda olması dikkati çekti. Üç hastamız kardeşti. Bu hastalık genellikle "sporadik" olmakla birlikte olguların %20'sinde otozomal baskın (dominan) geçiş tanımlanmıştır (12). Çalışmalarda ailesel IgA eksikliğinin eşlik ettiği ve bazı IgA eksikliği olgularının daha sonra DİY tanısı aldığı bildirilmiştir (13). B hücrelerinde izotip dönüşümünde rol oynayan TACI mutasyonlarının IgA eksikliği ve DİY'e yol açabilecekleri bildirilmektedir. Hekimlerin immün yetersizlikler hakkında bilgilendirilmesi ve ailede immün yetersizlik öyküsünün sorgulanması tanıdaki gecikmeyi azaltacaktır.

Değişken immün yetersizlikli hastalar kapsüllü bakterilerle yineleyen enfeksiyonlara yatkındır. Özellikle yineleyen solunum yolu enfeksiyonları, kronik akciğer hastalığı ve bronşektazi gelişimi için en önemli risk etmenidir (6,12,14). Düzenli IVIG verilmesinin yanısıra antibiyotik tedavisi, bronkodilatörler, lokal antienflamatuar ilaçlar ve fizyoterapinin akciğer hasarının ilerlemesini önlemede rol oynadığı bildirilmiştir (6). Cunningham'ın (10) 248 hastadan oluşan serisinde hastaların 10'unda, Aghamohammadi'nin (15) 65 hastalık serisinde hastaların 16'sında bronşektazi saptanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın dokuzunda kronik akciğer hastalığı vardı. Destek tedaviler ve düzenli IVIG verilmesi ile hastalarımızın belirtileri kısmen kontrol altına alındı. Hastalarımızda yüksek oranda kronik akciğer hastalığının bulunması ve %70'inde tanı konulma zamanının 10 yaşın altında olması akciğer hasarının erken dönemde gelişebileceğini göstermektedir. Ayrıca teşhisdeki gecikme ile büyüme geriliğinin artması erken teşhis ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

Değişken immün yetersizlik hipogammaglobulinemi ile belirgindir. Temel fenotipik bozukluk B hücre farklılaşmasında yetersizlik ve bozulmuş antikor yanıtı olmakla birlikte hastaların %50'sinden fazlasında hücrel immün sistemde bozukluk saptanmıştır (12,16). Herpes zoster, mikobakteri, mantar veya

p. carinii'nin neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. İki hastamızda yineleyen monilyazis ve bunlardan birinde Heck's hastalığı mevcuttu. Olgularımızda hipogammaglobulinemiye ek olarak sekizinde doğal antikor yanıtını gösteren izohemaglutinin düzeyinde düşüklük ve PPD yanıtı saptanırken, iki olguda bir mitojen olan fitohemaglutinine T lenfositlerin "proliferatif" yanıtında yetersizlik bulundu. Bu bulgular DİY'li hastalarımızda antikor eksikliğinin ön planda olduğunu göstermektedir.

Bu hastaların %60'ında IVIG başlanmadan önce ishal atakları bildirilmiştir (12). Yineleyen ishal, enfeksiyon ve enflamatuar bağırsak hastalığı nedeniyle oluşabilir. Tanıyı koymak zordur ve genellikle biyopsi gerektirir. Beş hastamızda başvuruda yineleyen ishalleri vardı. IVIG verilmesinden sonra yineleyen ishal atakları görülmedi.

Değişken immün yetersizlikli hastalarda otoimmün hastalıklara ve kansere yatkınlık bildirilmiştir (2,3). İyi huylu lenfoproliferatif bozukluklar lenfomadan daha fazladır (12). Dalak büyüklüğü, yaygın lenfadenopati, nodüler lenfoid hiperplazi en sık görülen selim lenfoproliferatif bozukluklardır (17). Hastalarımızın %30'unda karaciğer-dalak büyüklüğü mevcuttu. Tüberküloz tanısıyla tedavi verilen dört hastada lenfadenopati vardı ve kontrolde bu hastaların sadece birinde lenfadenopatinin devam ettiği görüldü. Hastalarımızın hiçbirinde otoimmün hastalık ve malinite gözlenmedi. Bunun nedeni izlediğimiz hastaların çocuk ve ergen yaş grubunda olmasına bağlandı.

Nedeni bilinmeyen bir hastalık olan DİY'de, antikor yanıtının bozulmasına eşlik eden bağırsaklık sistemindeki düzen bozukluğu ve kontrol edilemeyen enflamasyon ek organ hasarına yol açmaktadır. Farklı organ sistemlerinde bulguları olan hastalar, özellikle yineleyen akciğer enfeksiyonları ve hipogammaglobulinemileri varsa DİY açısından değerlendirilmelidir. Erken tedavi, kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonları önlemek ve hastalık sıklığını azaltmak için önemlidir.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar verileri

Hasta No	Lenfosit sayısı (mm ³)		Ig seviyeleri(mg/dl)			İzohem titresi	LBD* (%)	CD19	CD3	CD (%)		
	Tanıda	Şimdiki	IgG	IgA	IgM					CD4	CD8	CD4/CD8
1	1630	1400	146	6	18	(-)	%53	6,3	86	16	62,7	0,25
2	3780	1000	1110	6	97	1/2	%50	3,1	44	18	41	0,43
3	1200	900	1711	6	159	1/8	%54	8	49	26	33	0,78
4	2200	400	146	5,7	88	1/2	%52	4,6	71	38	32	1,18
5	1800	1200	447	126	36	(-)	%46	3,1	85	43	36	1,19
6	4000	1300	141	5,6	4,6	1/32	%50	7,8	85	15,3	61,9	0,24
7	1320	800	1110	94	48	1/16	%40	1,7	57	18	40	0,45
8	1500	400	1460	76	39	(-)	%31	1,6	92	15,8	77	0,2
9	2600	2400	146	6	17	1/8	%68	8,4	77	20	57	0,35
10	1700	1800	277	5,7	19	1/2	%62	8,9	70	30	37	0,81

* Lenfoblastik değişim

Kaynaklar

1. Smith E, Ochs H, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. In: Ochs H, Smith E, Puck JM (eds). Primary Immunodeficiency Diseases. New York: Oxford University Press, 2007: 3-6.
2. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999; 118:1-28.
3. Chapel H, Geha R, Rosen F. Primary immunodeficiency diseases: an update. Clin Exp Immunol 2003; 132: 9-15.
4. Salman N. Değişken immün yetersizlik. İçinde: Camcıoğlu Y (yazar). Türkiye Klinikleri- Primer immün yetersizlik hastalıkları özel sayısı. Ankara: Orta Doğu Reklam tanıtım ve Yayıncılık, 2005: 1: 12-4.
5. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 Finnish patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2001; 21: 145-9.
6. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. Int Immunopharmacol 2004; 4: 745-53.
7. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999; 93: 190-7.
8. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrik yöntemle bakılan serum immünoglobülin düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1996; 39: 649-56.
9. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 1989; 9: 22-3.
10. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999; 92: 34-48.
11. Blore J, Haeney MR. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. BMJ 1989; 298: 516-7.
12. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. Clin Exp Med 2004; 3: 211-7.
13. Slyper AH, Pietryga D. Conversion of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in an adolescent female with 18q deletion syndrome. Eur J Pediatr 1997; 156: 155-6.
14. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 740-6.
15. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. Clin Diagn Lab Immunol 2005; 12: 825-32.
16. Kondratenko I, Amlot PL, Webster AD, Farrant J. Lack of specific antibody response in common variable immunodeficiency (CVID) associated with failure in production of antigen-specific memory T cells. MRC Immunodeficiency Group. Clin Exp Immunol 1997; 108: 9-13.
17. Kokron CM, Errante PR, Barros MT. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. An Acad Bras Cienc 2004; 76: 707-26.