

SIK DEĞİŞKEN İMMÜNİYETMEZLİĞİ OLAN 34 HASTANIN LABORATUVAR VE KLİNİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

M. Yavuz KÖKER¹, Ayşe METİN²

¹ Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji Bölümü, ANKARA

ÖZET

Sık Değişken İmmünyetmezlik (SDİ) çok farklı klinik prezantasyona ve immünolojik özelliğe sahip nadir bir primer immünyetmezlik hastalığıdır. Tüm hastalarda serum immünglobulin düzeyleri azalmış veya tamamen eksiktir.

Bu çalışmada 2000-2007 yılları arasında S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk İmmünoloji Bölümünde yerleşmiş kriterlere göre SDİ tanısı alan ve takip edilen 34 hastanın ana klinik ve immünolojik bulguları değerlendirildi. Dokuz hasta agammaglobulinemik, 25 hasta ise hipogammagobulinemikti. On iki hastada kronik sinopulmoner enfeksiyonlar ve bronşektazi (% 35), 10 hastada kronik diare ve malabsorbsiyon (% 29), 8 hastada çeşitli otoimmün hastalıklar (% 23), ve 3 hastada lenfoid maligniteler (% 9) saptandı.

Çalışmadan elde edilen veriler bronşektazinin agammaglobulinemik hastalarda daha sık, otoimmün patolojilerin ise hipogammaglobulinemik hastalarda daha sık olduğunu gösterdi. Ayrıca akraba evliliği bulunan ailelerden gelen hastaların, sporadik olgulara göre klinik ve laboratuvar bulgularının daha ciddi seyirli olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Sık Değişken İmmünyetmezlik, bronşektazi, agammaglobulinemi, hipogammaglobulinemi.

Yazışma Adresi:
Dr. M.Yavuz KÖKER
Dışkapı Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İmmünoloji Bölümü, ANKARA
Tel: 0 312 596 96 57
E-posta: kokyavuz@gmail.com

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF 34 PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

SUMMARY

Common Variable Immunodeficiency (CVID) is a rare primary immunodeficiency disease with heterogeneous clinical and immunological features. In all patients levels of serum immunoglobulins are absent or reduced,

We presented the main clinical and immunological problems of 34 CVID patients who were followed in S.B. Ankara Diskapı Children's Hospital, Pediatric Immunology Division, between the years of 2000-2007. Nine patients had agammaglobulinemia while 25 patients had hypogammaglobulinemia. Chronic respiratory infection (bronchiectasis) was present in 12 (35 %), chronic diarrhea with malabsorption in 10 (29 %), various autoimmune diseases in 8 (23 %) and lymphoid malignancies in 3 (9 %) patients in our series.

Data received from this study showed that bronchiectasis was more prevalent in agammaglobulinemic patients while autoimmunities were more frequently developed in hypogammaglobulinemic patients. It was also seen that the clinical and laboratory features of CVID patients whose parents are consanguineous were more severe than sporadic cases.

Key words: Common Variable Immunodeficiency, bronchiectasis, agammaglobulinemia, hypogammaglobulinemia

GİRİŞ

Sık Değişken İmmünyetmezlik (SDİ), klinik ve immünolojik fenotipleri farklı olabilen bir grup primer antikor eksikliği sendromlarından oluşmaktadır. Primer immün yetmezlikler arasında toplumda en sık rastlanan tiptir. Serum immünglobulin (Ig) düzeyleri ve in vivo antijenik uyarıdan sonra antikor cevapları düşüktür. Çoğu olgu sporadik olup yayınlarda yaklaşık % 20 vakanın ailesel olduğu görülmektedir. Ailesel vakalar da otozomal resesif veya dominant geçiş paterni gösterebilmektedir. Bebeklik döneminde tanı alan vakalar olduğu gibi, erken çocukluk, adolesan ve erişkin yaşta tanı alan olgular olduğu için SDİ, geç-başlayan hipogammaglobulinemi olarak da adlandırılır. Hastalığın klinik spektrumu genellikle tekrarlayan ve ciddi seyirli sino-pulmoner enfeksiyonlar, gastrointestinal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, granümatöz bulgular ve kanserlerdir (1, 2). Sık değişken immünyetmezlik bulunan hastalar düzenli iv. immünglobulin tedavisine rağmen kapsüllü bakterilerle çeşitli enfeksiyonlar geçirmeye devam

eder ve giderek bronşektazi geliştirirler (3). SDİ, bir B lenfosit fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmasına karşın T lenfosit alt grup anomalilerinin de hastalığın patogeneze katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (3-5).

Bu çalışmada kendi serimize ait SDİ tanısı ile izlenen 34 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak değerlendirerek literatür ile uyumunu gözden geçirdik.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar: Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmünoloji Bölümünde SDİ tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanısı, "European society of immunodeficiency" ESID tarafından önerilen kriterlere göre konuldu (6). 2000-2007 yılları arasında hastaların kontrol muayeneleri yapıldı ve tanı yaşları, anne-baba akrabalığı, immün yetmezlik öyküsü, İv. immünglobulin tedavi ve takip

Tablo 1: Hastaların tanı yaşlarının ve şimdiki yaşlarının dağılımı

Yaş aralığı	Tanı yaşına göre sayı (n)	Şimdiki yaşa göre sayı (n)
2-6 yaş	11 (% 32)	4
7-17 yaş	20 (% 59)	22
18 ve üzeri	3 (% 9)	8
Toplam	34	34

sürelerinin sorgulandığı anket formu dolduruldu. Sık değişken immünyetmezlik olarak kabul edilen hastalar, IgG düzeyleri 500 mgr/dl altında olan hastalardan oluştu ve 2 grupta değerlendirildi. IgA, IgM, IgG' nin her üçünün birden ölçülemeyecek düzeyde düşük olduğu (her üçünün toplamı 300 mgr/dl' nin altında) vakalar agammaglobulinemi olarak kabul edildi. IgA, IgM, IgG' nin her üçünün birden yaşa göre normal değer in 2SD altında olduğu vakalar ve IgG ile IgA ve/veya IgM in 2SD un altında olduğu vakalar hipogammaglobulinemi olarak kabul edildi. B lenfosit düzeyi akım sitometride % 2' nin üzerinde olan, diğer X-bağlı (Bruton) ve otozomal resesif agammaglobulinemi (μ ağır zincir, $\lambda 5$, Ig α , BLNK eksikliği) düşünülmeyen hastalar çalışmaya dahil edildi. IgM düzeyinin düşük veya normal olması nedeni ile X-bağlı hiper IgM sendromlarından (CD40, AID, UNG eksikliği) da uzaklaşıldı. Serum immünglobulin düzeyleri, nefelometrik yöntemle (Orion Diagnostica), lenfosit subsetleri akım sitometride (Epics-XL, Miami, Florida, USA) tayin edildi ve Türk çocukları için yaşa göre normal değerlerle karşılaştırıldı (7). Bütün hastalardan tam kan sayımı, lenfosit alt grupları ve immünglobulin düzeyleri yılda 3 kez tekrarlandı. Hastaların tanı yaşlarına göre gruplandırılması yapıldı (Tablo 1).

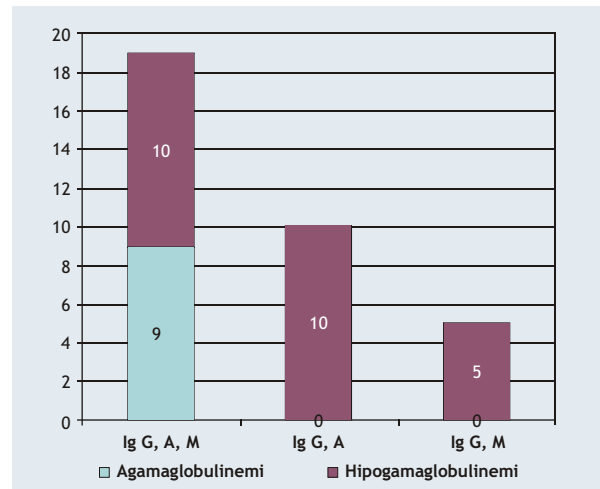
Çalışma kapsamında 25' i erkek (71 %), 9' u kız (29 %) toplam 34 SDİ olan hasta izlendi. Tanı konulduğunda yaşları 2-35 arasında olup medyan tanı yaşı 7 olan hastaların ve şu anki yaşları 3-42 arasında ve medyan yaş değeri ise 12 olarak bulundu. Hastaların 14 (41 %)ünde anne-baba arasında akrabalık vardı; kalan 20 (59 %) hastada ise anne-baba akrabalığı yoktu. Hastalardan 3' ünün SDİ tanısı almış kardeşi

vardı. 2 kız 1 erkek hasta tedavi sürecinde kaybedildi. Hastaların % 32' sine 7 yaşından önceki dönemde, % 59' una 7-17 aralığında % 9' una ise 18 ve üzeri yaşlarda tanı konuldu.

BULGULAR

Bu çalışmada SDİ olarak kabul edilen 34 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları incelendi. Hastalardan 9' u agammaglobulinemi 25'i ise hipogammaglobulinemi olarak kabul edildi. Hastaların 12' sinde bronşektazi, 10' unda kronik diare ve malabsorbsiyon, 8' inde otoimmün hastalık ve 3' ünde lenfoma görüldü.

Bronşektazi eşlik eden SDİ hastaları: Agammaglobulinemi olarak kabul edilen hastaların % 44' ünde ve hipogammaglobulinemi olan hastaların % 32' sinde bronşektazi bulguları gözlemlendi. Bronşektazisi bulunan 12 hastanın üçte birinde (4 hasta) agammaglobulinemi üçte ikisinde (8 hasta) ise hipogammaglobulinemi vardı. Bronşektazi eşlik eden hastalarda sık akciğer enfeksiyonu öyküsü de mevcuttu. Bu hastaların 7' sinde CD8+ T lenfo-sitlerinde artış, 4' ünde ise CD4+ T lenfositlerinde azalış sonucu toplam 11 hastada CD4/CD8 T lenfosit oranında azalma (<1) olduğu gözlemlendi. Bronşektazisi olan ve ölen bir hastada ise CD4/CD8 T lenfosit oranında aşırı artış mevcuttu (5; N aralık=1.1-1.4). Ayrıca, bronşektazi

**Şekil 1:** Ig izotop eksikliklerine göre hasta sayıları

Tablo 2: Sık değişken immünyetmezlik hastalarında akrabalık durumu ve CD4/CD8 T lenfosit oranları

SDİ hastalar	n	T Lenfosit CD4/CD8 oranları	
		Düşüklük olan	Normal olan
Akraba olan	14	10 (% 71)	4 (% 29)
Akraba olmayan	20	20 (% 30)	14 (% 70)
Bütün hastalar	34	34 (% 47)	18 (% 53)

*yaşa göre normal CD4/CD8 oranları: (1-6 yaş) CD4/CD8 (1-1.6), (7-17 yaş) CD4/CD8 (1.1-1.4), (18-↑ yaş) CD4/CD8 (1-1.5)

görülen 12 hastanın 11' inde beraberinde IgA değeri ölçülmeyecek düzeyde düşüktü.

Otoimmün Hastalıklar: Otoimmün bulguların tamamı hipogammaglobulinemi ile izlenen SDİ hastalarından 8' inde gözlemlendi. Bu hastalardan 3' ünde otoimmün hepatit ve bunlardan birinde beraberinde otoimmün (coomb's pozitif) hemolitik anemi, 2' sinde otoimmün (coomb's pozitif) hemolitik anemi ve otoimmün trombositopeni (ITP) birlikteliği, 2' sinde Hashimoto tiroiditi ve alopesia birlikteliği ve 1' inde ise kronik siyaloadenitis gözlemlendi.

Lenfoma ve kanser: Hipogammaglobulinemi ile izlenen SDİ hastalarından 3' ünde beraberinde non-Hodgkin lenfoma gelişti.

Laboratuvar bulguları: Hastaların nötrofil ve lenfosit sayıları, hemogram ve trombosit değerlerinde belirgin bir düzensizlik gözlenmedi.

Hastalarda Ig izotiplerinin dağılımı: Sık değişken immünyetmezlik olarak kabul edilen 34 hastanın tamamında IgG düzeyi yaşa göre normalin 2SD altında idi. Ayrıca hastaların % 50' sinde 7 mg/dl' nin altında % 35' inde ise yaşa göre geometrik ortalamanın 2SD altında olmak üzere hastaların % 85' inde IgA düzeyi düşük bulundu. Hastaların % 70' inde ise IgM düzeyi yaşa göre normal değerinin 2 SD altında bulundu (Şekil 1).

Akım sitometride lenfosit alt grup analizi: Hastaların 14' ünde B lenfosit düzeyi akım sitometride düşük (>% 2), kalan 20 hastada ise yaşa göre normal sınırlarda bulundu. Ayrıca, hastalardan % 47' sinde CD4/CD8 T lenfosit oranında düşüklük gözlemlendi. Aile içi akrabalık olan 14 hastanın 10' unda (% 71) CD4/CD8

T lenfosit oranında yaşa göre normalden düşüklük gözlemlendi. Anne baba akrabalığı olmayan 20 hastanın 6' sında (% 30) CD4/CD8 T lenfosit oranında düşüklük gözlemlendi. Bu sonuç akrabalık olan ailelerde hastalığın daha ciddi seyirli olabileceğini düşündürdü. Bu verileri klinik bulgularla karşılaştırdığımızda bronşektazi görülen 12 hastanın 8' i akrabalık olan ailelerin çocuklarıydı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile Türk toplumundaki görülen SDİ' e özgün bulgular incelenerek literatüre sunulmuştur. Klinik seyri daha ağır (bronşektazi ve otoimmün hastalık gelişen) olan hastalardaki CD4/CD8 T lenfosit oranının azaldığı dikkat çekmiştir. Sık değişken immünyetmezlik'e bağlı olarak gelişen T lenfosit alt gruplarındaki bu değişim altta yatan immün yetmezlik mekanizmasının tanımlanması açısından oldukça önemlidir. CD4+ T lenfositlerindeki azalma ya da CD8+T lenfositlerindeki artış hastalığın klinik seyri hakkında ipucu veren önemli bir bulgudur (8). Sık değişken immünyetmezlik literatür verilerinde % 70 hastalarda Ig A seviyesi çok düşük yada sıfırdır (9). Bizim hastalarımızın % 85' inde IgA düzeyi, % 70' inde ise IgM düzeyi yaşa göre normal değerinin 2 SD altında bulunmuştur (Şekil 1).

CD4/CD8 T lenfosit oranının aile içi akrabalık olan SDİ hastalarının % 71' inde ve aile içi akrabalık olmayanların ise %30' unda azaldığı gözlenmiştir (Tablo 2). Bu sonuç, akrabalık olan ailelerdeki SDİ' li hastaların laboratuvar bulgularının daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Bütün hasta grubunda içinde aile içi akrabalık oranı % 41 iken bronşektazi gelişen hastalarda aile içi akrabalık oranı daha yüksek (% 66) olarak bulundu. Ayrıca, SDİ' li hastalarda anne-baba akrabalığı hastalığın otozomal resesif formunu düşündürmektedir. Hastalığın otozomal resesif formunun diğer formlara göre daha ağır seyirli olabileceği ifade edilmektedir (10). Bizim hastalarımızdan otozomal resesif olabileceği öncelikle düşünülen hastalarda bronşektazinin daha sık görülmesi de bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca, agammaglobulinemi olarak kabul edilen hastaların % 44' ünde ve

hipogammaglobulinemi hastalarının % 32' sinde bronşektazi bulguları gözlenmiştir.

İmmün yetmezliğe bağlı tekrarlayan akciğer enfeksiyonları bronşektazi gelişmesindeki en önemli etkenlerden biridir. Sık değişken immünyetmezlikte oluşan immün yetmezlik de bu enfeksiyonları tetikleyen en önemli olgudur. Sık değişken immünyetmezlik olan hastalarının erken dönemdeki tanıları ve IVIG tedavisine başlanması bronşektazi gibi kalıcı sekellerin gelişimini yavaşlatabilir. Bizim hastalarımız da tanıyı takiben aylık IVIG tedavisine alındı. Sık değişken İmmünyetmezlik hastalarında % 25-30 civarında Cd8+ lenfositlerde artma veya CD4+ lenfositlerde azalmaya bağlı oluşmuş azalmış ($1 <$) CD4/CD8 T lenfosit oranı vardır (8,10). Bizim hastalarımızın da % 47' sinde azalmış CD4/CD8 T lenfosit oranı vardır. 13 hastada CD8 T lenfosit oranında da artış gözlenmiştir. Sık değişken immünyetmezlikte ki ana fenotip immünglobulin ve antikor eksikliğiyle karakterize B lenfositlerinin farklılaşmasındaki değişken sonlanmadır (11, 12). B lenfositlerinin sayısı çoğu SDİ hastasında normal olmasına rağmen bir kısım hastada azalmıştır (13). Bizim sonuçlarımız da benzer şekilde çıkmış ve hastalarımızın 14' ünde B lenfosit oranında azalma ve 20' sinde ise yaşa göre normal düzey saptanmıştır.

Hipogammaglobulinemi görülen SDİ hastalarından 8 hastada otoimmün hastalık gelişirken agammaglonulinemi ile takip edilen hastalarda otoimmün hastalığa rastlanmadı. Bu da otoimmün reaksiyonların olabilmesi için belli bir düzeyde Ig sentezinin gerekli olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, bronşektazinin agammaglobulinemik hastalarda daha sık, otoimmün patolojilerin ise hipogammaglobulinemik hastalarda daha sık olduğunu göstermiştir. Ayrıca, agammaglobulinemi olan hastalarda lenfosit alt gruplarında düşüklüğün hipogammaglobulinemi hastalarına göre daha fazla olduğunu ve akraba evliliği bulunan ailelerden gelen hastaların, sporadik olgulara göre klinik ve laboratuvar bulgularının daha ciddi seyirli olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Allergy* 2001;31:536-542.
2. Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C. NIH conference. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993;118:720-730.
3. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86:31-42.
4. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
5. Sneller MC. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2001;321:42-48.
6. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 :S1-S28.
7. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidimetrik yöntemle bakılan serum immünglobülin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:649-656.
8. Wright JJ, Wagner DK, Blaese RM, Hagenruber C, Waldmann TA, Fleisher TA. Characterization of common variable immunodeficiency: identification of a subset of patients with distinctive immunophenotypic and clinical features. *Blood* 1990;76:2046-2051.
9. Aukrust P, Muller F, Froland SS. Elevated serum levels of interleukin-4 and interleukin-6 in patients with common variable immunodeficiency (CVID) are associated with chronic immune activation and low numbers of CD4+ lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70:217-224.
10. Bryant A, Calver NC, Toubi E, Webster AD, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56:239-248.
11. Eisenstein EM, Chua K, Strober W. B cell differentiation defects in common variable immunodeficiency are ameliorated after stimulation with anti-CD40 antibody and IL-10. *J Immunol* 1994;152: 5957-5968.
12. Farrant J, Spickett G, Matamoros N, Copas D, Hernandez M, North M, Chapel H, Webster AD. Study of B and T cell phenotypes in blood from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Immunodeficiency* 1994; 5:159-169.