

ASTIM TANISI İLE İZLENEN BİR YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK OLGUSU

A CASE OF COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY WHO WAS FOLLOWED UP WITH DIAGNOSIS OF ASTHMA

Mehmet Halil ÇELİKSOY¹, Muzaffer ELMALI², Alişan YILDIRAN¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji, Samsun, Türkiye

Anahtar sözcükler: İmmün yetmezlik; astım; bronşektazi

Key words: Immunodeficiency; asthma; bronchiectasis

Geliş tarihi: 10 / 03 / 2016

Kabul tarihi: 08 / 04 / 2016

ÖZET

Yaygın değişken immün yetmezlik hipogamaglobulinemi, tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar ve çeşitli immunolojik bozukluklarla karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalık, aynı zamanda en sık görülen primer immün yetmezliklerden birisidir. Klinik olarak bu hastalar daha çok tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlarla prezente olmalarına rağmen, malignite gelişimi, otoimmün hastalıklar, karaciğer hastalığı, splenomegali, lenfadenopati ve malabsorbsiyon hastalığının diğer özelliklerini oluşturur. Geç tanı konulduğu için bu hastalarda başvuru sırasında sıklıkla bronşektazi ve diğer pulmoner sekellere rastlanır. Hastalığın standart tedavisi periyodik intravenöz immünglobulin verilerek tekrarlayan bakteriyel infeksiyonların önlenmesidir. Ancak bazı hastalar yeterli immünglobulin desteğine rağmen sessiz pulmoner değişiklikler geliştirebilir. Bu olgu sunumunda, yaygın değişken immün yetmezliği olan ve daha önce uzun süre astım tanısıyla izlenen 19 yaşında bir kız hasta sunulmuştur.

SUMMARY

Common variable immunodeficiency is a heterogeneous group of disorders that characterized with hypogammaglobulinemia, recurrent bacterial infections, and variety of immunological deficiencies. The etiology of this disease is exactly unknown and at the same time this disease is the one of the most common primary immunodeficiency. Although these patients present mostly with recurrent sinopulmonary infections clinically, the development of malignancies, autoimmune diseases, liver disease, splenomegaly, lymphadenopathy, and malabsorption are the other features of this disease. These patients are often diagnosed with bronchiectasis and with other pulmonary squeals at the admission due to delay in diagnosis. Standard treatment of this disease is to be given intravenous immunoglobulin periodically for prevent recurrent bacterial infections. Despite, the support of adequate immunoglobulin, some patients can develop quiet pulmonary changes. In this case report, 19 years old female patient with common variable immunodeficiency is presented who a long time followed with the diagnosis of asthma.

GİRİŞ

Yaygın değişken immün yetmelik (YDİY), hipogamaglobulinemi ve yetersiz antikör yanıtı ile karakterize bir primer immün yetmezliktir. Hastalığın sıklığı 1: 50 000 ile 1:200 000 arasındadır. Erkek ve kadınları eşit oranda etkiler. Hastalık genellikle hayatın iki evresinde pik yapar. Vakaların az bir kısmı çocukluk çağının ortalarında prezente olurken, daha büyük bölümü, geç bulgu veren bazı hastalara rağmen, erken ya da orta erişkin dönemde prezente olur. YDİY vakalarının çoğu sporadik olmakla birlikte, vakaların yaklaşık %10-25'si aileseldir ve tipik olarak otozomal dominant kalıtım ile geçer (1). Hastalığın klinik spektrumu oldukça geniştir. Kronik akciğer hastalığı, özellikle de bronşektazi gelişimi sık hospitalizasyona ve bazı hastalarda ileri derece de solunum yetmezliğine yol açabilir. Bunun dışında ishal, kilo kaybı ve malabsorbsiyonu içeren atipik gastrointestinal bulgular, otoimmün hastalıklar ve başta lenfoma olmak üzere kanser sıklığı artmıştır. Hastalığın standart tedavisi tekrarlayan infeksiyonların sıklığını azaltmaya yönelik periyodik intravenöz immünglobulindir (İVİG) (2). Hastalar yeterli intravenöz immünglobulin alsalar dahi bu hastalardaki sessiz akciğer değişiklikleri bildirilmiştir (3). Astım ve bronşektazi gibi obstruktif akciğer hastalıkları, YDİY'li hastaların %50'sinden fazlasında görülür (4).

Bu olgu sunumunda 7 yıl astım tanısıyla izlenen yaygın değişken immün yetmezlikli 19 yaşında bir kız hasta literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU

On dokuz yaşında kız hasta, tekrarlayan öksürük ve hırıltı şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Öyküsünden; anne ve babasının akraba olduğu, anemi nedeniyle uzun yıllardır hematoloji

polikliniğinden takipli olduğu ve belli aralıklarla demir preparatları kullandığı öğrenildi. Ayrıca, yaklaşık 7 yıldır astım tanısı ile izlendiği ve inhaler steroid tedavisinden fayda görmediği öğrenildi.

Fizik muayenesinde; boy 140 (<3p) cm, ağırlık 43 (<3p) kg, nabız 80/dk/ritmik, tansiyon 120/70 mmHg, vücut ısısı 36,6°C. Tonsilla dokusu atrofikti. Diğer sistem muayenelerinde bir özellik saptanmadı.

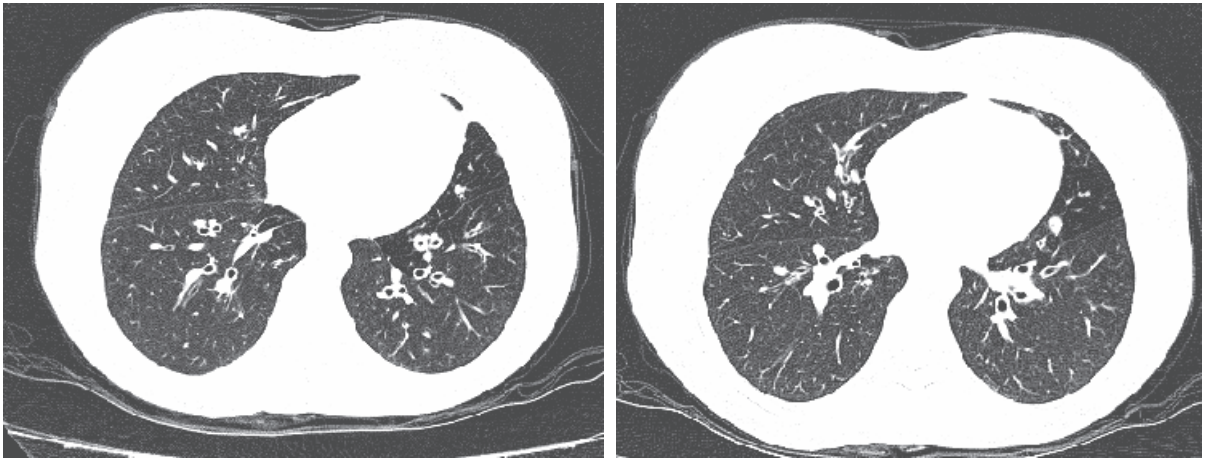
Laboratuvar bulgularında; IgG 5,28 (9.13-18.8) g/L, IgA 1,92 (1,39-3,78) g/L, IgM 2,14 (0,88-3,22) g/L, IgE: 17 IU/mL idi. İzohemaglutininler 1/16 olarak normal sınırlarda bulundu. Direkt coombs testi ve Anti HİV negatif idi. PPD'si negatif idi. Hastanın laboratuvar değerleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastanın solunum fonksiyon testinde FEV1 %60, FEV1/FVC %107, PEF %66, MEF25-75 %54 olarak ölçüldü ve daha çok bronşektaziye sekonder olduğu düşünülen restriktif patern mevcuttu. Lenfosit alt gruplarında; CD3 (T hücre) %79 (58-82) CD19 (B hücre) %12 (10-30) CD4 (T yardımcı/indükleyici) %20 (27-57) CD8 (T süpresör /sitotoksik) %45 (19-38), CD3-/CD16+56 (NK) %5 (8-30) CD3 +/- HLA-DR+ (aktif T hücre) %20, CD20 %10, CD21 %10, CD22 %14 olduğu, CD4/CD8 oranının tersine döndüğü, T helper hücrelerin azaldığı, aktif T hücrelerinin ise arttığı görüldü.

Lenfopenisi olan, serum immünglobulin G değeri ve polio virüs antikör cevabı düşük olan hastanın yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisinde bronşektazik değişiklikleri (Resim 1) vardı. Hasta YDİY olarak değerlendirildi ve üç haftada bir 400 mg/kg/gün dozunda İVİG tedavisi başlanarak izleme alındı. Düzenli İVİG tedavisi ile birlikte hastanın şikayetlerin de belirgin düzelme görüldü.

Tablo 1. Hastanın Laboratuvar Sonuçları

WBC sayısı	6,16	Normal	3,9 - 11,7	bin/uL
RBC sayısı	5,58	Yüksek	3,85 - 5,16	milyon/uL
Hemoglobin	12,50	Normal	12,00 - 15,00	g/dL
MCV	71,20	Düşük	78,50 - 96,40	fL
PLT	230	Normal	172 - 440	bin/uL
Lenfosit %	9,18	Düşük	21,1 - 52,8	%
Lenfosit	0,88	Düşük	1,3 - 3,6	bin/uL
Lenfosit %	16,9	Düşük	21,1 - 52,8	%
Lenfosit	1,2	Düşük	1,3 - 3,6	bin/uL
Lenfosit %	17	Düşük	21,1 - 52,8	%
Lenfosit	0,88	Düşük	1,3 - 3,6	bin/uL
Monosit %	4,3	Normal	2,7 - 6,6	%
Monosit	0,26	Normal	0,2 - 0,5	bin/uL
Nötrofil %	43	Normal	39,6 - 74,7	%
Nötrofil	2,65	Normal	1,9 - 7,9	bin/uL
Eozinofil %	2,8	Normal	0,5 - 7,2	%
Eozinofil	0,24	Normal	0 - 0,4	bin/uL
Bazofil %	0,4	Normal	0,2 - 1	%
Bazofil	0,03	Normal	0 - 0,1	bin/uL
IgG	5,28	Düşük	9,13 - 18,84	g/L
IgG	6,41	Düşük	9,13 - 18,84	g/L
IgA	1,92	Normal	1,39 - 3,72	g/L
IgA	2,1	Normal	1,39 - 3,72	g/L
IgM	1,82	Normal	0,88 - 3,22	g/L
IgM	2,14	Normal	0,88 - 3,22	g/L
Anti-A, anti-B, veya Anti D-titrajı			ANTI-B 1/16 POZİTİF	
Direkt coombs testi (polispesifik)			Negatif	

**Resim 1.** Sağ akciğer üst lob apikal ve posteriorda nonspesifik multifokal buzlu cam ve septal belirginlikler, Solda daha belirgin alt loblarda ve sol linguler düzeyde minimal tubuler bronşektaziler.

TARTIŞMA

Yaygın değişken immün yetmezlik tanısı, serum IgG ve IgA ve/veya IgM değerlerinin yaşa göre standart değerlerin altında olması ve antikor üretiminde azalma ya da yokluk ile karakterizedir (5). İleri incelemelere rağmen YDİY' in genetik ve çevresel nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. YDİY, otozomal resesif bir kısım genetik mutasyonla ilişkilidir. Bunlar; indüklenebilir kostimularör, CD19, B hücre aktive edici faktör (BAFF) reseptörü, CD20, CD21 ve CD81'dir. B hücre reseptör transmembran aktivatör ve kalsiyum modüle edici siklofilin ligand aktivatör (TACI) genlerindeki homozigot ve heterozigot mutasyonlar hastaların % 8-10 unda görülür (6). Ülkemizde yapılan bir çalışma da, yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların %73'ünün ebeveynleri arasında akraba evliliği saptanmıştır (7). Olgumuzun annesi ve babası arasında akraba evliliği olması, ön planda aklımıza otozomal resesif geçişi getirmekle birlikte, maddi imkansızlıktan dolayı hastamıza genetik inceleme yapılamadı. Olgumuzun serum IgG değeri ve poliovirüs antikor cevabı düşük bulundu.

Birçok primer immün yetmezlikte hayatı tehdit eden infeksiyonlar infantil dönemde başlarken, YDİY'li hastalarda klinik bulgular herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve bu komplikasyonlar infeksiyöz ya da noninfeksiyöz olabilir (6). Olguların yaklaşık %70-80'i klinik olarak tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlarla karakterize iken, diğerleri gastrointestinal infeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalıkları, lenfadenopati, splenomegali ve otoimmün hastalıklarla prezente olurlar (5). Hastalar genellikle bronşektazi, astım ve tekrarlayan akciğer infeksiyonları sonucu ortaya çıkan solunum semptomları ile başvurur (8). Bu hastalarda solunum sistemi, infeksiyonların ana hedefidir. İVİG replasmanı başlanmayan hastalarda pnömoni en sık görülen infeksiyon iken, İVİG alan hastalarda sıklıkla sinüzit görülür. YDİY'li hastalarda, İVİG tedavisi infeksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltmasına rağmen, yeterli tedavi alınsa bile pulmoner sekeller oluşabilir

(9). Akciğer grafisi yerine, göğüs tomografisi (CT) gibi daha duyarlı inceleme tekniklerinin kullanılması ile bu hastalardaki bronşektaziler daha kolay tanı almaktadır (%33-73) (10). CT, non-invaziv olması, yüksek duyarlılık göstermesi ve pulmoner anatomik lezyonları taraması gibi avantajları nedeniyle pulmoner komplikasyonları değerlendirmede en iyi tanı aracıdır (9). Hastamızın klinik bulguları literatürle benzer özellikte idi. Tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları 12 yaşından sonra başlamıştı. Muhtemelen tekrarlayan akciğer infeksiyonları astım atakları ile karıştırılıyordu. Yaklaşık yedi yıldır astım tanısıyla izlenen hasta, belli aralıklarla inhaler steroid tedavisi alıyordu ve bu tedaviden fayda görmüyordu. Ayrıca, çekilen yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisinde yaygın buzlu cam görünümü ve yer yer bronşektazik değişiklikleri vardı.

Maalesef, geç tanı bu immün yetmezliğin karakteristik bir özelliğidir. Bir çalışma da panhipogamaglobulinemili bir vakanın YDİY tanısı almadan önce 40 yıl astım tedavisi gördüğü daha önce bildirilmişti (11). YDİY'li hastalarda astım ve atopiyi değerlendirmek zordur. Bazı hastalar sadece YDİY'in infeksiyöz komplikasyonları ile kendini gösterirken, bazıları gerçekten solunumsal alerjinin bulgularını gösterebilir. Hastaların çoğu (%59), spirometre de obstruktif ya da restriktif değişiklikler gösterir. Solunum fonksiyon testi bu hastalar da rutin yapılmalıdır. Bronşektazi ve tekrarlayan infeksiyonlarla solunum semptomları ortaya çıkabileceğinden, sadece klinik hikaye değerlendirildiğinde, YDİY'li hastalarda astım prevalansı normalden yüksek bulunabilir. Bu yüzden bazı hastalar astım olmadığı halde astım tedavisi alırlar. YDİY'li hastaların %14,5 'inde astım bulunmuştur. (10) Ülkemizde yapılan bir çalışma da ise, yaygın değişken immün yetmezlik tanılı 15 hastanın 7'sinde aynı zamanda astım saptanmıştır (7). Astım tanısı klinik bulgular ve solunum fonksiyon testi sonuçlarına göre konulur (12). Hastamızın yapılan deri prick testi negatif iken, solunum fonksiyon testlerinde restriktif bulguları vardı.

Hastamıza, üç haftalık aralarla 400 mg/kg dozunda İVİG başlandı. Belli aralıklarla şikayetleri tekrarlasa da klinik seyri İVİG almadan önceki döneme göre belirgin olarak düzeldi. Klinik gidişattaki bu belirgin düzelme, muhtemelen İVİG tedavisi ile tekrarlayan solunum yolu infeksiyonlarının kontrol altına alınmasından kaynaklanıyordu.

Sonuç olarak, YDİY ve astım birlikteliği sık görülebildiği gibi, bazı YDİY'li hastalar astım

olmadığı halde, tekrarlayan solunum yolu infeksiyonlarının yol açtığı semptomlardan dolayı, yanlışlıkla astım tedavisi görmektedirler. Uzun süre solunum sistemi semptomları ile prezente olan ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, serum immünglobulin değerleri mutlaka kontrol edilerek primer immün yetmezlikler ekarte edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Park M A, Li J T, Hagan J B, et al. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008; 372: 489-502.
2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency. Clinical and Immunological Features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
3. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, et al. Primary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1031-1036.
4. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 1-9.
5. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 347-52.
6. Resnick ES, Cunningham-Rundles C. The many faces of the clinical picture of common variable immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 595-601.
7. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer İmmün Yetmezlikli 1054 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008; 6: 127-134.
8. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK et al. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002; 95: 655-62.
10. Costa-Carvalho BT, Wandalsen GF, Pulici G, et al. Pulmonary complications in patients with antibody deficiency. *Allergol Immunopathol* 2011; 39: 128-32.
11. Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, et al. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy* 2010; 65: 510-5.
12. Celestin J, Welker D, Edwards TB, et al. Undiagnosed panhypogammaglobulinemia masquerading as atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (1 pt 2): S146.
13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. GINA 2007 Report. Available at www.ginasthma.com.

Yazışma Adresi:

Dr. Mehmet Halil Çeliksoy
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Allerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı,
Samsun, Türkiye
drmhc@hotmail.com