



Kıvrımlar

Işıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI
ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON
INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

Poster Bildiri Kitabı

İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The İşıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

PROGRAMIN AMACI

İşıl Berat Barlan Akademisi çatısı altında uluslararası katılımlı olarak doğuştan bağışıklık kusurlarında interdisipliner tanısal yaklaşımlar hakkında yapılacak olan ustalık okulunda interaktif eğitim imkanı olacaktır.

Katılımcılar Genetik ve İmmünoloji Doktora/Yüksek Lisans Öğrencileri, İmmünoloji ve Alerji Uzmanları, İmmünoloji ve Alerji Yan Dal Asistanları, Doktora Sonrası Araştırmacılar ve bu alandaki akademisyenlerden oluşacaktır. Konu hakkındaki bilginin güncellenmesi ve yüz yüze iletişim ve tanışma ortamı yaratmanın yanı sıra işbirliklerinin kurulması ve güçlenmesini hedeflenmektedir.

PROGRAM YÖNETİCİLERİ

Elif Karakoç Aydın, Ahmet Özen, İhsan Gürsel, Dilşad Mungan

İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

Kurullar

DÜZENLEME KURULU

(Alfabetik sırayla)

Ayça Kıyıkım
Bilgi Güngör
Güher Saruhan Direskeneli
Günnur Deniz
Mayda Gürsel
Nima Rezaei
Özden Hatırnaz
Safa Barış
Sevgi Bilgiç Eltan
Sevgi Keleş
Uğur Özbek

BİLİMSEL KURUL

(Alfabetik sırayla)

Ahmet Oğuzhan Özen
Ahmet Okay Çağlayan
Ayça Kıyıkım
Baran Erman
Bilgi Güngör
Caner Aytekin
Çiğdem Aydoğmuş
Dilşad Mungan
Elif Karakoç Aydınır
Esin Aktaş
Fatih Çelmeli
Fatih Çölkesen
Ferah Genel
Güher Saruhan Direskeneli
Gülderen Yanıkkaya Demirel
Günnur Deniz
Güzide Aksu
Hasibe Artaç
İhsan Gürsel
İlgi Ertem
İlhan Tezcan
Müge Sayitoğlu
Nalan Yıldız
Neslihan Edeer Karaca
Nesrin Gülez
Nima Rezaei
Ömür Ardeniz
Özkan Özdemir
Özlem Akgün Doğan
Safa Barış
Sara Şebnem Kılıç Gültekin
Sevgi Bilgiç Eltan
Sevgi Keleş
Şükrü Güner
Tolga Sütü
Tuğba Arıkoğlu
Tunç Akkoç
Yıldız Camcıoğlu

İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım
25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

The İşıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach



**INVESTIGATION OF IMMUNE RESPONSES CAUSED BY
COVID-19 DISEASE IN PRIMARY IMMUNE DEFICIENCIES**



**MARMARA
UNIVERSITY**

Alper Bulutoğlu, Feyza Bayram Çatak, Cihangir Çatak, Salim Can, Ezgi Yalçın, Esra Karabiber, Sevgi Bilgiç Eltan, Elif Karakoç-Aydiner, Safa Barış, Ahmet Oğuzhan Özen
Marmara University School of Medicine, Pediatric Allergy Immunology

INTRODUCTION

COVID-19

- Coronaviruses are enveloped RNA viruses that are widely distributed among humans, other mammals, and birds and cause respiratory, intestinal, liver, and neurological diseases.
- The disease emerged in Wuhan, China, in late December 2019 as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Course of COVID-19 in Primary Immunodeficiencies

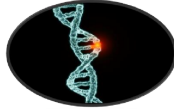
- When contracting COVID-19, Primary Immunodeficiency patients are at least ten times higher risk of a fatal outcome than the global population.
- Especially Combined Immunodeficiency (CID) and Immunodeficiency (ID) Patients are thought to be vulnerable in this pandemic.

Patient Groups at High Risk

- Age (risk increases with every decade over 50),
- Pre-existing comorbidities,

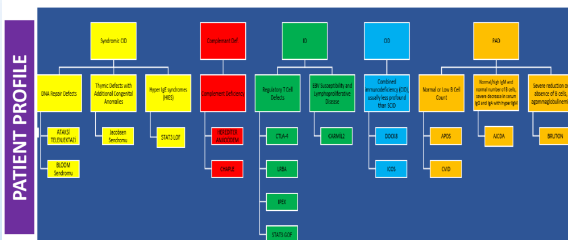
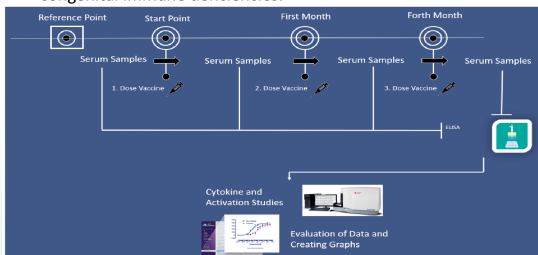


- Gender (male at high risk),
- Certain disadvantaged groups (PID) classified according to genetic background

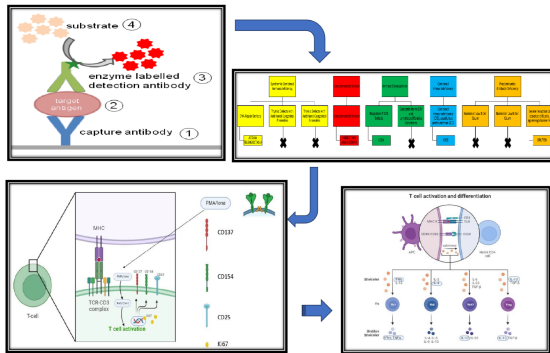


Primary Immunodeficiency (PID)

- Primary immunodeficiency (PII) refers to a heterogeneous group of diseases characterized by weakness or deficiency of one or more of the immune systems.
- In patients with primary immunodeficiency; The frequency of diseases such as infection, autoimmunity, abnormal inflammation and malignancy increases.
- Immune cells and proteins produced in immunity play leading roles in congenital immune deficiencies.

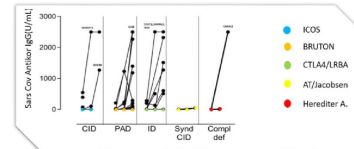


METHODS

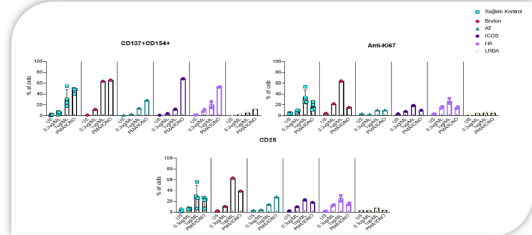


RESULTS

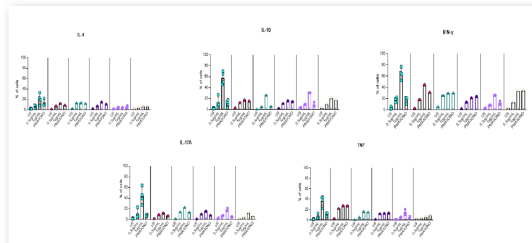
**ANTIBODY
RESPONDS**



T CELL ACTIVATION RESPONDS



T CELL CYTOKINE PRODUCTION



CONCLUSION

- In our study, it was observed that some of the primary immunodeficiency patients were insufficient to mount specific antibody response after vaccination.
- Similarly, it has been observed that some of patient' T cells are insufficient to demonstrate activation and cytokine production responses against both SARS-CoV2 antigen and general stimuli.
- On the other hand, the immune responses obtained by vaccination have led to the conclusion that vaccination may be protective in this patient group.

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

BUZDAĞININ GÖRÜNEN YÜZÜ ARTIK OTOİMMÜNİTE VE LENFOPROLİFERASYON MU?

Aysıl İLHAN YALAKİ¹, Veysi Akbey¹, Musa Şahin¹, Melis Aydın Mut¹, Ebru Çelebi Develi¹, Aylin Kont
Özhan¹, Tuğba Arıkoğlu¹, Selma Unal², Semanur Kuyucu¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Alerji İmmünoloji Bilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Mersin

GİRİŞ

Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK) seyrek olmakla birlikte ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile erken tanı konulması büyük önem taşır. Daha önceden bilinenin aksine bu tür hastalıklar artık sadece tekrarlayan enfeksiyonlar sonrası tanı almamaktadır. Hastalarda otoimmünite ve lenfoproliferasyona ait bulgular, benzer öyküye sahip ve ex olmuş kardeş öyküleri, erken başlangıç ve atipik hastalık seyri gibi durumlarda DBK akla gelmesi gerektiğini ve immünojik değerlendirmenin önemini vurgulamayı amaçladık.

OLGU

12 yaşında erkek hasta, nedeni bilinmeyen bronşiektazi, lenfadenopati ve epilepsi tanısıyla 4 yaşından beri dış merkezde takip edilmisti. Çocuk acil servisine solukluk, halsizlik şikayetleriyle başvurusunda HB:4.1 saptanması üzerine çocuk hematoloji servisine yatırılarak IVIG tedavisi almış ve eşlik eden bulgular nedeniyle çocuk immunoloji görüşü istenmişti. Özgeçmişinde uzamış sarılık nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü ve 12 yaşında kardeş ile 11 aylıkken nedeni bilinmeyen ölüm öyküsüne sahip bir kardeş öyküsü vardı. Yapılan fizik incelemesinde; soluk halsiz görünümde, makrosfali, çomak parmak, yaygın LAP (özellikle sağ arka servikal ve inguinalde pake yapış), hepatosplenomegali (HSM; karaciğer 3 cm, dalak 9 cm) saptanmıştı.

Yapılan torax ve abdominal bilgisayarlı tomografi; "Bilateral parotis bezi çevresinde, servikal, submandibular, supraklavikular alanda, bilateral aksiller, medastende tarif edilen lenf nodları, abdomende tarif edilen lenf nodları, bilateral inguinal alanda yer yer konglomerasyon gösteren multiple sayıda hipermetabolik lenfadenopatiler ve HSM saptanmıştır." şeklinde yorumlanmıştır.

Laboratuvar (Tablolarda özetlenmiştir) ve FM bulgularıyla değerlendirildiğinde ön planda İmmün disregülasyonla seyreden primer immün yetmezlikler ön tanısı düşünüldü ve TMP-SMX, İVIG profilaksileri başlandı. Yapılan tüm ekzom dizilemede PIK3CD ile uyumlu genetik mutasyonu saptanan hastaya takibinde immüno-disregülasyon bulgular nedeniyle sirolimus tedavisi başlanmıştır. Akciğer bulguları ve lenf nodlarında küçülme saptanmıştır. Halen TMP-SMX, İVIG profilaksileri ve sirolimus tedavileri almaktadır. Akciğer, otoimmün ve lenfoproliferatif bulgular gerilemiş olan hastaya donör taraması devam etmekte olup ve kemik iliği nakli açısından değerlendirilmek için ileri merkeze sevkı yapılmıştır.

LABORATUAR

İMMUNGLOBULİN DEĞERLERİ

IG G	633 (835-2094 mg/dl)
IG A	67 (67-433 mg/dl)
IG M	210 (47-484 mg/dl)
IG E	70 mg/dl

HEMOGRAM

BEYAZ KÜRE	12,80 x10 ³ /μL
NÖTROFİL	9,21 x10 ³ /μL
LENFOSİT	2,37 x10 ³ /μL
EOSİNOFİL	0,32 x10 ³ /μL
HEMOGLOBİN	4.1 g/dl
PLATELET	177 x10 ³ /μL
RETİKULOSİT	33,44 %
D.COOMBS	4 + POZİTİF
ANTİ TPO	11.8 (<9)

İMMÜN FENOTİPLEME

Lenfosit :	2810 (1000-5300 hücre/μL)
CD3 (%) :	84.7 (57.6-78)
CD3+ T hücresi :	2000 (500-3500 hücre/μL)
CD4 (%) :	26.8 (25-48)
CD4+ T hücresi :	740 (400-2100 hücre/μL)
CD8 (%) :	54.3 (9-35)
CD8+ T hücresi :	1512 (200-1200) hücre/μL
B hücresi (%) :	% 4 (8.4-28.5 hücre/μL)
Absolu B hücresi :	131 (200-600 hücre/μL)
NK (%) :	CD16 CD56: % 4.4 (6-27)
NK hücre Sayısı :	123 (200-1200 hücre/μL)
CD4/CD8 :	0.468
Double Negatif CD4/CD8 Oranı :	0.30

SONUÇ

Otoimmünite ve lenfoproliferasyon bazen ilk bulgu bile olabilir. Bu hastaların mutlaka DBK tanısı açısından bir çocuk alerji immünoji uzmanı tarafından muayene edilmesi ve araştırılması gerekir.

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

	Adenozin Deaminaz ve Pürin Nükleozid Fosforilaz Eksikliği: Pürin Yolağındaki Kombine İmmün Yetmezlikler <u>Berna Uzunoğlu, Necmi Can Yüksel, Emre Fırat,</u> <u>Figen Çelebi Çelik, Nesrin Gülez, Ferah Genel</u> İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Bölümü	
Giriş	Pürin nükleotidleri bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, farklılaşması ve fonksiyonlarında oldukça önemlidir. Pürin ve pirimidin metabolizmasının doğuştan gelen anmhatları, bu yolağı kullanan birçok sistemde ciddi bozukluğa sebep olur. Bunlar arasında adenozin deaminaz eksikliği (ADA) ve pürin nükleozid fosforilaz eksikliği (PNP) yer alır. Her ikisi de pürin metabolizmasındaki toksik yan ürünlerinin birikmesine yol açarak ağır kombine immün yetmezliğe neden olurlar (AKİY). Bu çalışma ile PNP veya ADA tanısı alan sekiz hastanın demografik özellikleri, klinik tabloları, tanı süreçleri ve tedavileri değerlendirilmesi geçirilmesi amaçlıdır.	
Metod	Dr. Behçet Uz SUAM Çocuk İmmünoloji Polikliniği'ne 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2023 yılları arasında ADA veya PNP tanısı alan sekiz hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, başlangıç semptomları, tanı yaşları, laboratuvar bulguları, genetik analiz sonuçları ve tedavileri retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edilmiştir.	
Bulgular	Hastaların ortalama yaşı 7 ay (min-max, 3-48 ay), erkek/kız: 4/4 idi. Başlangıç semptomlarında ilk iki sırayı alt solunum yolu enfeksiyonu (n:5-% 62,5) ve nörolojik gerilik (n:2-%25) almaktaydı. Dört hastada (%50) otoimmünite mevcuttu. Hastaların 5'inde (%62,5) anne baba arasında akrabalık, 4'ünde (%50) ailede immün yetmezlik öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların tamamında lenfopeni saptanmış olup, ortalama mutlak lenfosit sayısı 320 /mm³ idi. Lenfosit alt grup dağılımlarında T ve B lenfosit sayılarının tüm hastalarda düşük, NK hücre sayılarının hastaların 4'ünde (%50) normal 4'ünde düşük olduğu kaydedildi. ADA tanısı alanların hepsinde tanı ADA enzim aktivitesinde düşüklükle konulmuş, sonrasında genetik analiz ile doğrulanmıştır. PNP eksikliği olanların hepsinde pnp aktivite düşüklüğü ve toksik metabolit artışları gösterilmiş olup, üçünde (%75) genetik olarak tanı doğrulanmıştır. Hastaların tamamına tanı anında immünglobulin replasmanı, trimetoprim&sulfametaksazol ve flukonazol profilaksileri başlanmış olup, ADA tanısı alan bir hastaya (%25) kök hücre tedavisine kadar PEG ADA enzim tedavisi verilmiş, sekiz hastanın dördüne (%50) hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılmıştır. Bir hastamız halen HKHT hazırlığı sürecindedir. Uygun donör bulunayan 3 hastamıza HKHT yapılamamış ve bu hastalar enfeksiyon nedeniyle eksitus olmuştur. HKHT yapılan hastalarımızdan üçünde (%75) kür sağlanmış olup bir hastamız izleminde lenfoma gelişimi nedeniyle eksitus olmuştur.	
Sonuç ve Tartışma	ADA ve PNP eksikliği nadir görülen kombine immün yetmezliklerdir. Kliniğimizde genetik tanısı olan 278 primer immün yetmezlik hastası içerisinde görülme oranı %2 olarak bulunmuştur. Bu oranın genel prevalansa göre yüksek olmasını, toplumumuzdaki akraba evliliğine bağlı olarak otozomal resesif hastalıkların sık görülmesi ve bölümümüzün bölgemizde immün sistem kusurları konusunda oldukça geniş bir coğrafyaya hizmet veren sayılı merkezlerden biri olmasıyla açıklamaktayız. Bu konuda farkındalığın artması yaşam kurtarıcı olacaktır.	
Kaynakça	Grunebaum E, Cohen A, Roifman CM. Recent advances in understanding and managing adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficiencies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013 Dec;13(6):630-8. doi: 10.1097/ACI.000000000000006. PMID: 24113229. Hershfield M, Tarrant T. Adenosine Deaminase Deficiency. 2006 Oct 3 [updated 2024 Mar 7]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301656.	

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye



PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANILI PEDIATRİK
HASTALARDA OTOİMMÜNİTE: TEK MERKEZ DENEYİMİ



Betül Gemici Karaaslan¹, Sezin Aydemir¹, Zeynep Meriç¹, Muhammed Aydın¹, Esra Yücel¹, Haluk Çokuğraş¹, Ayça Kıyım¹

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji and Allerji BD

Giriş

Primer immün yetmezlikler (PİY), ağırlıklı olarak ağır ve tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte otoimmünite, alerji, lenfoproliferasyon ve/veya malignite gibi diğer manifestasyonların da görüldüğü heterojen bir hastalık grubudur. Enfeksiyonlar PİY'de daha yaygın olmasına rağmen, otoimmünite de sıklıkla görülmekte ve bazen ilk bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, PİY'li çocuklarda otoimmünitenin yaşam boyu insidansı %20-25 olarak bildirilmiştir. PİY'de otoimmünitenin temel mekanizması self-tolerans defektlerinden kaynaklanmaktadır. Genel olarak, T hücreleri ve tolerans indüksiyonundaki defektler, B hücrelerinde sınıf değişim rekombinasyonundaki bozukluklar ve çeşitli hücresel alt grupların sıklığını ve işlevini etkileyen gen mutasyonları, otoimmüniteye yatkınlık oluşturan en yaygın bozukluklardır.

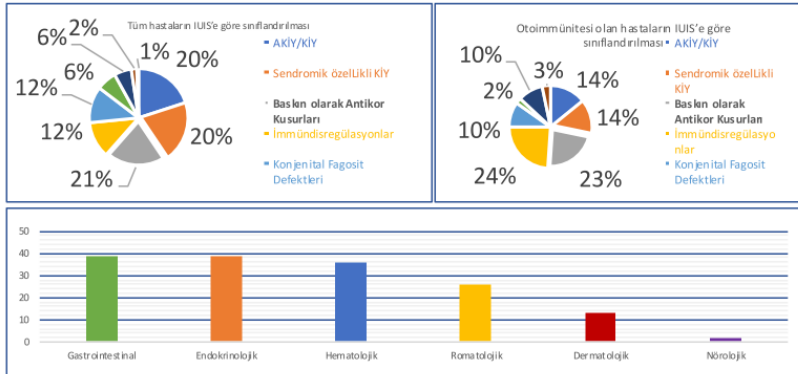
Bu çalışmada, pediatrik kohortumuzda otoimmünitenin sıklığını retrospektif olarak araştırmayı amaçlıyoruz.

Yöntem

Hastaların verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. ve 2022 IUIS Primer Bağışıklık Yetersizlikleri Hastalıkları Komitesi raporuna göre sınıflandırılmıştır. Otoimmünite tanısı, hastaların klinik bulguları ve laboratuvar testleri ile desteklenerek konulmuştur. Sağkalım, tanı tarihinden ölüme kadar veya çalışma dönemi sonuna kadar hesaplanmıştır.

Bulgular

Bu çalışmaya toplamda medyan (IQR) yaşı 155 (86-226) ay olan 335 PİY tanılı hasta (136 kadın; %40.5) dahil edilmiştir. Hastaların %60.2'sinde akraba evliliği bildirildi.



Semptom başlangıcı ve tanı konma yaşı medyan olarak sırasıyla 6 ay (IQR %25-%75: 1.5-18) ve 72 ay (IQR %25-%75: 15-144) olarak hesaplandı. İmmün yetmezlik açısından ilgili klinik ve laboratuvar bulguları uyumlu olan 14 hasta dışında, tüm hastalar genetik olarak tanı almıştır. Çalışma döneminde 30 hasta vefat etmişti.

Otoimmünite, 92 (%27.4, bunlardan 40'ı poli-otoimmünite) hastada saptanmış olup, otoimmün hastalık tanısının konulduğu medyan (IQR) yaş 6.5 (2.6-12.9) yıldır. Ayrıca otoimmünite grubunun yaşı, otoimmünite olmayan gruptan anlamlı şekilde daha büyük saptandı (p<0.0001).

Otoimmünite olan hastaların semptom başlangıç yaşı 18 ay iken, otoimmünite olmayan hastalarda semptom başlangıç yaşı 4 aydı (p=0.019).

Tanı gecikmesi ve tanı yaşı, otoimmün belirtileri olan hastalarda (129 ay ve 74 ay), otoimmün belirtileri olmayan gruba göre (76 ay ve 63 ay) daha uzun bulunmuştur (p=0.006 ve p<0.0001).

Her iki hasta grubunda da medyan takip süresi 5 yıl olup, sağkalım süresi her iki grup için de aynıydı.

Otoimmünite olan hastalar arasında, otoimmün hastalıkların etkilediği organ sistemleri sıklığına göre sırasıyla gastrointestinal (%26.1), endokrinolojik

(%26.1), hematolojik (%24.1), romatolojik (%17.4), dermatolojik (%4.6) ve nörolojik (%0.01) sistemler olarak saptandı.

Poli-otoimmünite olan hastalar ile mono-otoimmünite olan hastalar arasında semptom başlangıç yaşı, tanı yaşı, tanıdaki gecikme süresi ve sağkalım süresi açısından fark bulunmadı. Mono-otoimmünite olan hastalar ağırlıklı olarak kombine immün yetmezlikler ve fagositik sistem bozuklukları sınıfına girerken girerken, poli-otoimmünite hastalarının %40'ı immün disregülasyon grubundaydı (p=0.014).

Sonuç

Otoimmünite, PİY tanısı alan hastalarda en önemli klinik semptomlardan biridir. İmmün disregülasyon grubunda, otoimmünite bazen tek bulgu olabilir. Otoimmünitenin kontrolü, immünsüpresif ilaçların yan etkileri göz önüne alındığında zor olabilir.

Moleküler etiyoloji, hedefe yönelik tedaviler ve kişiye özel tedavilerin uygulanmasına yönelik bir seçenek sunabilir.

Tanıdaki gecikmeler, otoimmün belirtilerinin alta yatan bir primer immün yetmezlik hastalığını işaret edebileceğine dair farkındalık eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Klinik otoimmün belirtilerin erken tespiti, hedefe yönelik tedavilere zamanında başlanmasıyla komplikasyonların ilerlemesini önleyebilir.



CHARACTERIZATION OF IMMUNODEFICIENCY IN PROTEIN-DEFICITING ENTEROPATHY

Nazife Bulut Çelik, Alper Bulutoğlu, Asena Pınar Sedef, Burak Demirkaya, Salim Can, Razin Amirov, Melek Yorgun Altunbaş, Ezgi Yalçın Güngören, Feyza Bayram Çatak, Elif Karakoç Aydinler, Sevgi Bilgiç Ertan, Safa Barış, Ahmet Oğuzhan Özen



Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) is a disease that causes chronic inflammation in the gastrointestinal tract and has polygenic and monogenic variants. Monogenic IBDs include protein-losing enteropathy (PLE), which is characterised by protein and immune cell loss. PLE is a rare condition leading to excessive protein loss from the intestines and presents with symptoms such as oedema, infections and diarrhoea. In general, immunological disorders in PCE are considered to be secondary immunodeficiencies due to protein and cell loss. However, pathological defects affecting immune system pathways accompanying PCE have also been found in some patients. Therefore, distinguishing whether the immunodeficiency findings observed in patients with PLE are primary or secondary is critical for the correct diagnosis and treatment of the disease. The aim of this study is to define biomarkers that can distinguish between primary and secondary immunodeficiencies by immunological profiling in PCE patients. These biomarkers are of great importance both for better understanding the pathogenesis of the disease and for developing accurate diagnostic and therapeutic strategies. Genomic and immunological analyses will contribute to making this distinction more clearly by evaluating the immune responses of patients, thus providing critical information for both the course of the disease and treatment approaches.

Methods

Immunophenotyping: Peripheral blood samples obtained from the patients were labelled with antibodies for flow cytometry and kept in the dark for 15 minutes, then cells were prepared by adding Lysing Solution. The results were then analysed by flow cytometry device.

For the lymphocyte activation proliferation test, PCMCs from patients and healthy controls were isolated, labelled with Cell Trace Violet stain and incubated with different stimuli (PHA and CD2, CD3, CD28 mix BEAD) for 72 hours. At the end of incubation, cells were stained with surface markers (CD4, CD8, CD25) and analysed by flow cytometry.

For the cytokine test, blood samples obtained from the patient and control samples were incubated with DurActive tubes for 4 hours and activated. After activation, cells were stained with CD45 and CD45RO and cells were prepared by applying PerFix-nc protocol and transferred to DuraClone IF T Helper Cell panel. Cells were labelled with cytokines such as IFN- γ , IL-4, IL-17A, IL-10 and TNF and analysed by flow cytometry. The results were evaluated according to the Kaluzada gating strategy.

Results

Figure 1: T lymphocyte subgroup distribution heat graph in PLE, AT and healthy control groups.

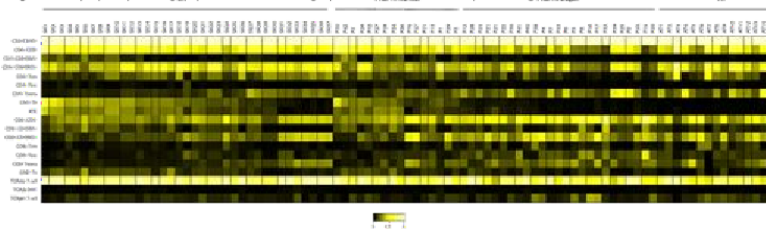


Figure 2: CD4+ activation responses in PLE, AT and healthy control groups

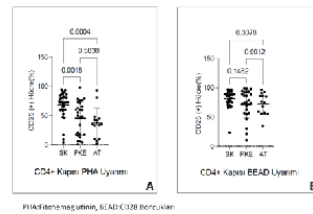


Figure 3: CD8+ activation responses in PLE, AT and healthy control groups

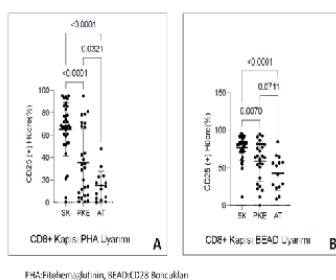
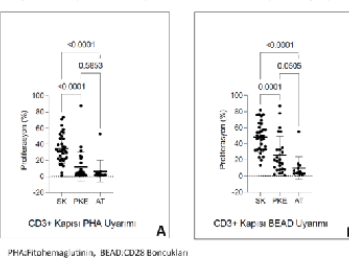
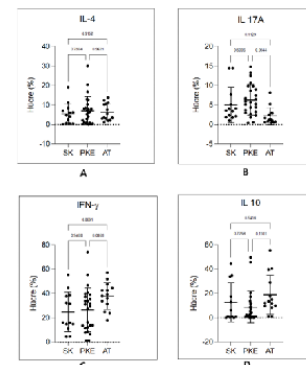


Figure 4: CD4+ proliferation responses in PLE, AT and healthy control groups



A decrease in CD4+ and naive CD4+ cells was found in PCE patients. CD4+CD45RA+ cell ratio was positively correlated with T cell proliferation response and inversely correlated with IFN- γ response. IFN- γ and IL-17A responses were found to be lower in PCE and AT groups compared to healthy individuals. IL-4 and IL-10 responses did not show a significant difference between the groups. These findings suggest that immune responses are attenuated in patients with PCE and AT.

Figure 5: Comparison of cytokine responses in PLE, AT and healthy controls



İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The İşıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

Çoklu İlaça Dirençli Tüberküloz Vakasında TYK-2 Gen Mutasyonu

Dr. Burçin Hakoğlu, Dr. Hasibe Aytaç, Dr. Zeynep Peker Koç

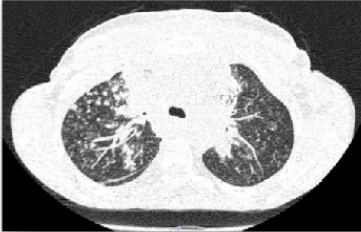
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji İmmünoloji Kliniği

Olgu Sunumu:

Yirmi bir yaşında erkek hasta, dış merkezde boyunda şişlikten aldığı tüberküloz lenfadenit tanısıyla başlayan dördü anti tüberküloz (izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol) tedavisine 3 ayın sonunda tedavi yanıtı olmaması üzerine hastanemiz tüberküloz birimine sevk edilmiş. Boyundaki akıntılı lenfadenopatisinden kültür-antibiyoqramı tekrarlanarak, sonuçlanana kadar izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol tedavisi ile izleme alınmış. Bu süre içerisinde bilirubin yüksekliği gelişen hasta yatırılarak tedavisi düzenlenmiş. Hastanın kültür antibiyoqramında kullanılmakta olan dört ilaca da duyarlı *Mycobacterium tuberculosis complex* üremesi olması üzerine tedavisine devam edilmiş. Takibinde periferik lenfadenopatilerinde artış izlenen hastanın tedavisine moksifloksasin ve amikasin eklenmiş. İzleminde tekrarlayan bilirubin yükseklikleri nedeniyle tedavisi ara ara kesilerek yeniden başlayan hastada intraabdominal lenfadenopati gelişmiş ve tedavisine linezolid de eklenmiş. Birkaç ay sonra hastada sensörinöral işitme kaybı gelişmiş, amikasin kesilerek tedaviye tiamid eklenmiş. Ancak hastanın kontrol kültürlerinde halen *M. tuberculosis* üremesi devam etmiş ve pirazinamid direnci gelişmiş. Yara yeni kültürlerinde *M. Bovis* üremesi de olmuş. İzlemi sürecinde tedavi uyumsuzluğu olan hastanın kültür antibiyoqramlarında tüberküloz basiline ek olarak panrezistan *Klebsiella pneumoniae*, sonrasında da *Staf. aureus* üremeleri de olmuş. Sekonder enfeksiyonuna yönelik de antibiyoterapisi verilen hastanın genel durumunda bozulma, yutma güçlüğü gelişmesi üzerine yapılan endoskopide trakeoözefageal fistül ağzı izlenmiş, perkutan endoskopik gastrotomi açılmış. Balgam kültürlerinde de *Mycobacterium tuberculosis complex* üremeleri olmuş. İntraabdominal ve periferik multiple lenfadenopatileri olması nedeniyle Hematoloji'ye, olası immün yetmezlik açısından Alerji ve İmmünoloji'ye danışılmış. Hematoloji tarafından lenfoproliferatif hastalık düşünülmeyen hastanın kliniğimizce önerilen tetkiklerinde immünglobulin G,A,M düzeylerinde düşüklük izlenmemiş, genetik analiz önerilmişti. Hastanın üç defa pnömoni öyküsü olduğu, anne ve babasının kuzen çocukları olduğu, kuzeninde tüberküloz enfeksiyon öyküsü olduğu öğrenildi. Tedavi uyumsuzluğu ve klinik terklere devam eden hastada baş ağrısı, görme bulanıklığı, bulantı,kusma yakınmaları nedeniyle çekilen kranial MR görüntülemesinde intrakranial birden çok kitle lezyonu izlenmiş ve radyoloji konseyi tarafından intrakranial tüberküloz lehine yorumlanmış. Hastaya bedaquilin ve klorfazemin tedavisi de başlanmış. Bu süreç içerisinde gen analizi sonuçlanmıştır. Genetik analiz homozigot TYK2 mutasyonu olarak raporlandı. (Hastanın mutasyonu ACMG kriterlerine göre patojenik, CLINVAR kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır.) Hastaya 3 haftada bir 30 gram IVIG tedavisi başlanmıştır. Aileye de genetik tarama yapılması önerilmiştir. Ancak izleminde hidrosefali gelişerek artan ve genel durumu bozulan hasta exitus olmuştur.

Sonuç ve Tartışma:

Tüberküloz enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Mikobakteri ile enfekte olan kişilerin %5 kadarı yaşamları boyunca aktif tüberküloz geliştirmektedir (1). 1996'dan itibaren, IFN-γ yolağını etkileyen tek gen mutasyonlarının, zayıf virülen mikobakterilerin (bacillus Calmette-Guérin aşısı ve çevresel mikobakteriler) neden olduğu ciddi hastalıkla karakterize edilen mikobakteriyel hastalığa neden olduğu bulunmuştur. 2001'den itibaren otozomal resesif interlökin-12 reseptörü β1 (IL-12Rβ1) ve tirozin kinaz 2 (TYK2) eksiklikleri şiddetli tüberkülozu olan çocuklarda tanımlanmıştır (2,3,4,5,6,7,8). Bu iki mutasyon sonucu hücreler IL-23'e normal yanıt veremezler ve bu düşük IFN-γ üretimine neden olur.



Düşük interferon seviyeleri, öldürücülüğü zayıf bakterilerle savaşmak için yeterli olsa da *Mycobacterium tuberculosis* gibi daha güçlü mikroorganizmalara karşı koruma sağlamaz (9). Türkiye gibi tüberküloz enfeksiyonun azımsanmayacak sıklıkta görüldüğü ülkelerde TYK2 mutasyonu klinik olarak önemlidir. Tüberküloz enfeksiyonun nadiren görüldüğü ülkelerde bu mutasyonu taşıyan kişilerin hayatları boyunca tüberküloz hastalığını geçirme olasılıkları çok düşükken, Türkiye gibi ülkelerde TYK2 mutasyonu hastalığa karşı eğilimi ve ölüm riskini artırmaktadır. Gelecekte TYK2 mutasyonu nedeniyle tüberküloz enfeksiyonuna yatkın kişilerde IFN-γ tedavileri potansiyel olarak hastalığı tedavi edici ve önleyici olabilir (9). Bizim hastamızda *M. tuberculosis* ve *M. bovis* üremesinin beraber olması, tedaviye rağmen hastalığın progrese olması mikobakteriyel enfeksiyonlara genetik eğilim açısından şüphe uyandırdı. Ancak genetik analiz sonuçlanana kadar hastalık progrese olmuş, genetik sonuçlandıktan kısa süre sonra ise hasta kaybedilmiştir.

Kaynaklar:

- 1- Kemer, Gaspard, et al. "Homozigosity for TYK2 P1104A underlies tuberculosis in about 1% of patients in a cohort of European ancestry." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116.21 (2019): 10480-10484.
- 2- Altare, Frédéric, et al. "Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency." *Science* 280.5368 (1998): 3432-3435.
- 3- Altare, Frédéric, et al. "Inherited interleukin-12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and Salmonella enteritidis disseminated infection." *The Journal of clinical investigation* 102.12 (1998): 2035-2040.
- 4- Jong, Rüdiger, et al. "Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients." *Science* 280.5368 (1998): 3435-3438.
- 5- Jouanguy, Emmanuelle, et al. "Interferon-γ receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection." *New England Journal of Medicine* 335.26 (1996): 1956-1962.
- 6- Newport, Melanie J., et al. "A mutation in the interferon-γ receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection." *New England Journal of Medicine* 335.26 (1996): 1941-1949.
- 7- Bustamante, Jacinta, et al. "Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunologic, and clinical features of inborn errors of IFN-γ immunity." *Seminars in immunology*. Vol. 26. No. 6. Academic Press, 2014.
- 8- Altare, Frédéric, et al. "Interleukin-12 receptor β1 deficiency in a patient with abdominal tuberculosis." *The Journal of infectious diseases* 184.2 (2001): 231-236.
- 9- Study identifies genetic mutation responsible for tuberculosis vulnerability Jean-Laurent Casanova Professor Investigator, Howard Hughes Medical Institute (2018)

İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The İşıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye



**RAG2 Eksikliğine Bağlı Geç Başlangıçlı Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Olan
Bir Hastanın Sunumu ve Değerlendirilmesi**

Cankat Geniş¹, Tülay Tuğçe Kutsal Gültekin², Hatice Irmak Çelik², Betül Karaatmaca², Ayşe Metin²

¹Çocuk Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara Şehir Hastanesi

²Çocuk Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Giriş:

Kombine immün yetmezlikler (KİY), hem hücrel hem de humoral bağışıklık sisteminin ciddi şekilde bozulduğu, genellikle yaşamın ilk altı ayında klinik bulgular veren ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilen nadir genetik hastalıklardır. Erken tanı konulmadığında, bu hastalıklar sıklıkla ölümcül olabilir. RAG2 gen mutasyonları, T ve B lenfosit reseptörlerinin gelişiminde kritik bir rol oynayarak KİY'nin ağır ve hafif (geç başlangıçlı, progresif) formlarına neden olabilir. Bu olgu sunumunda, akraba evliliği öyküsü bulunan ve çoklu organ sistemlerini etkileyen ciddi komplikasyonlarla başvuran 13 aylık bir kız hastanın tanı ve tedavi süreci ele alınmaktadır. Bu vaka, nadir görülen bir KİY olgusunun klinik yönetiminde karşılaşılan zorlukları ve genetik testlerin önemini vurgulamaktadır.

Olgu sunumu:

Bilinen bir enfeksiyonu olmayan ve önceden ciddi bir enfeksiyon geçirme öyküsü olmayan on üç aylık bir kız hasta, yüksek ateş, şiddetli anemi, bir aydır devam eden ishal, ciltte zona döküntüsü ve oral monüliiazis ile kliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezinde akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanmadı, BCGitis yoktu. Laboratuvar incelemelerinde Coombs pozitif hemolitik anemi, hipogamaglobulinemi (IgG 422, IgM < 18, IgA < 23) ve AST-ALT yüksekliği tespit edildi. Tam kan sayımında nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları normaldi. Lenfosit alt grup analizinde T ve B lenfosit sayılarında azalma ve NK hücre hakimiyeti izlendi. Bu bulgular, hastanın immün sisteminin ciddi şekilde baskılandığını gösteriyordu. Coombs pozitif hemolitik anemi ve hipogamaglobulinemi nedeniyle intravenöz immünoglobulin (IVIG) replasman tedavisi başlandı ve düzenli aralıklarla uygulandı. Antibiyotik ve antifungal profilaksiler başlandı. BCG aşısı öyküsü nedeniyle anti-tüberküloz tedavi başlatıldı. Hasta ve ailesinden tüm ekzom dizileme (WES) analizi ve İnsan Lökosit Antijeni (HLA) testleri alınarak hematopoetik kök hücre nakli için hazırlık süreci başlatıldı. Takip sürecinde hasta, CMV ensefaliti ve rotavirüs gastroenteriti gibi ciddi oportunistik enfeksiyonlar geçirdi. Tübülopati gelişen hastada hiponatremi ataklarına sekonder bilinç bulanıklığı ve nöbetler gözlemlendi; hasta kliniği hızla kötüleşerek yoğun bakıma alındı ve entübe edildi. Beyin MR'ında diffüz serebral atrofi ve santral pontin miyelinoz bulguları tespit edildi. Hastanın durumu giderek kötüleşti ve sepsis gelişerek eksitus oldu. Tablo 1'de hastanın 13 ay ve 15. ay immünolojik laboratuvar sonuçları gösterildi.

Genetik Analiz:

Ayrıntılı immünolojik değerlendirme sonrasında yapılan WES analizinde, RAG2 geninde homozigot patojenik c.1340C>A (p.Ser447Tyr) mutasyonu saptandı. Bu mutasyon, T ve B lenfosit gelişimini engelleyerek hastanın ağır immün yetmezlik tablosunu açıklamaktaydı. Aile bireylerinde heterozigot taşıyıcılık tespit edildi. Bu genetik bulgu, hastanın tedavi sürecinde genetik danışmanlık ve potansiyel kök hücre nakli gibi ileri tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Tartışma ve Sonuç:

Bu bulgularla hastada gelişmekte olan lenfositlerde bir DNA çift sarmal kırık tamiri olduğu ve bir miktar B, T, NK-T hücre gelişimine izin verdiği ve hastamızda immün yetmezlik düşündürülen klinik bulguların bu nedenle erken gelişmediği, buna karşın immünolojik gelişimin 1 yaşında giderek bozulduğu, otoimmünitelerin geliştiği, buna karşın Omenn sendromu fenotipi oluşmadığı görüldü.

RAG2 gen mutasyonuna bağlı geç başlangıçlı kombine immün yetmezlik tanısı konulan bu hastanın klinik seyri, erken ve kapsamlı genetik analizlerin tanı ve tedavi planlamasındaki kritik önemini ortaya koymaktadır. Multidisipliner yaklaşım ve erken dönemde hematopoetik kök hücre nakli değerlendirmesi, bu tür hastalarda yaşam kalitesini artırmada ve mortaliteyi azaltmada temel rol oynamaktadır. Ayrıca, bu vaka, akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda genetik danışmanlık ve tarama programlarının önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Genetik tarama programlarının yaygınlaştırılması, bu tür nadir genetik hastalıkların önlenmesinde önemli bir adımdır.

Tablo 1

Parametre	13 aylıkken	15 aylıkken
Beyaz küre (x10 ⁹ /L)	7860	3900
Nötrofil sayısı (x10 ⁹ /L)	3280	4210
Lenfosit sayısı (x10 ⁹ /L)	2870	840
Hemoglobin (g/dl)	9	5,6
Platelet sayısı (x10 ⁹ /L)	508.000	101.000
İmmünglobülin G (g/L)	204	433
İmmünglobülin M (g/L)	18	23
İmmünglobülin A (g/L)	<23	41
İmmünglobülin E (g/L)	<1,5	3
CD19+ B lenfositler	%2,89	-
CD3+ T lenfositler	%46,6	-
CD3+CD4+ Lenfositler	% 13,3	-
CD3+CD8+ Lenfositler	% 38,1	-
CD3-CD16+CD56+ NK hücreler	% 42,7	-
Direkt Coombs	4+	-
AST-ALT	108-91	44-19

Doğuştan Bağıışıklık Kusurları Uluslararası Ustalık Okulu
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım
25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach



Ataksi Telenjektazili Olgularda Klinik Komplikasyonlar ve Yonetimi: 3 Olgu

Damla Baysal Bakır¹, Halime Yağmur¹, Gizem Kabadayı¹, Özge Atay¹, Suna Asilsoy¹, Nevin Uzun¹

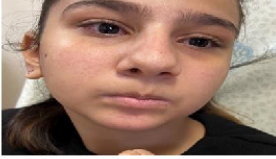
¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı



GİRİŞ:

Ataksi-telenjektazi (AT) 1-4:100.000 oranda görülebilen, ilerleyici serebellar ataksi, kutanoz- konjunktival telenjektazi, oküler apraksi, immün yetmezlik ve artmış malignite riski ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Humoral ve hücreli immunitiyi etkileyebilmekte ve hayat kalitesini bozan klinik komplikasyonlarla seyredabilmektedir.

OLGU 1:



7 aylıkken gözlerde kızamıkçi, otururken dengeşizlik ve baş tutmada güçsüzlük fark edilen ve 16 yaş erkek kardeşinde Ataksi Telenjektazi tanısı ile exitus öyküsü olan 13 yaşında kız hasta; çocuk nöroloji kliniğinde serebellar ataksi tanısı ile takibe alınıp tarafımıza yönlendirilmiş. Anne-baba 1.derece kuzen evliliği olan hastanın basvurusunda ALS:900(10³/μL), IgA<10mg/dL(<2SD), IgG:457mg/dL(<1-2SD), IgM:65mg/dL(<1-2SD), IgE<1mg/dL, lenfosit panelinde CD3, CD4, CD8, CD19, CD16-56 ve HLA-DR ler yüzdesel olarak düşük, sayısal olarak normaldi. ATM geni dizi analizinde homozigot patojenik mutasyon saptanması üzerine hasta AT tanısı ile takibe alındı, fakat bu süreçte hasta düzenli takiplerine gelememi. 3 yaşında iken her iki dizinde başlayan şişlik, ağrı ve sabah tutukluğu ile çocuk romatoloji kliniğinde oligoartritler JIA tanısı alarak metotreksat tedavisi başlandı. 6 yaşında iken sinopulmoner enfeksiyon sıklığında artış ve ateşli süpüratif enfeksiyonu olması üzerine IgRT 0,6 g/kg/4 hf olarak başlanan hasta, 9 yaşında invazyon ön tanısı ile operasyona alındığında, mezenterik lenf nodu patoloji sonucu Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ile uyumlu gelmesi üzerine kemoterapi protokolü başlandı. Toraks MR'ında kronik akciğer hastalığı ile uyumlu bulgular olan hastanın aşıromisin profilaksisi ile birlikte IVIG replasmanına devam edilmektedir.

OLGU 2:



7 yaşında erkek olgu, 1 yaşında iken sık hastalanma nedeni ile dış merkeze götürüldüğünde bakılan IgM değeri 2620 mg/dL saptanıp tarafımıza Hiper IgM sendromu ön tanısı ile yönlendirildiğinde; ALS:700(10³/μL) IgG<70mg/dL (<2SD), IgM 2590mg/dL (>+2SD), IgA<10mg/dL (<2SD), IgE<1mg/dL (<2SD), lenfosit panelinde CD3/4/8/16-56/HLA-DR sayı ve yüzdesel normal, CD19 yüzdesel olarak düşük (%3,5) sayısal normal aralıktaydı. Hastaya IgRT 0.5g/kg/4 hf olarak başlandı. Flowsitometrik olarak CD40L eksikliği saptanmadı ve HIGM yönelik genetik analizlerde mutasyon saptanmadı. İzleminde enfeksiyon sıklığı azalan ve dış merkezde tedavisine devam edilen hasta, 3 yaşından itibaren giderek artan ataksik yürüyüş, gözlerde titreme nedeni ile tekrar başvuruğunda tüm ekzom analiz planlandı, ATM geninde homozigot patojenik mutasyon saptandı. Konjunktival, periaurikuler ve bukkal bölgede telenjektazileri ve 1,5 cm splenomegalisi olan, AFP:233ng/mL (0-40ng/mL) saptanan hastaya IgRT düzenlenerek devam edildi. Kranial MR da serebellar atrofi ve Toraks MR görüntülemesi normal sonuçlanan olgu, hastalığın olası komplikasyonları açısından çocuk nöroloji, fizik tedavi, onkoloji, ve gastroenteroloji kliniklerinde takibe alındı.

OLGU 3:



11 yaş kız olgu, 1 yaşından itibaren sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve yıl da 2 kez hospitalizasyon gerektiren pnömoni öyküsü ile tetkik edilen, gelişim basamaklarında ayına göre gerilik saptanan 2 yaş kız hasta tarafımıza immün yetmezlik ön tanısı ile yönlendirildi. Fizik muayenesinde noromotor gerilik dışında patolojik özellik yoktu; laboratuvar tetkiklerinde ALS:1400 (10³/μL), IgG <75 mg/dL (<2SD), IgM 171mg/dL (>+2SD), IgA <10mg/dL (<2SD), IgE <1mg/dL (<2SD), lenfosit panelinde CD8+ T lenfositler sayısal ve yüzdesel olarak düşük olup diğer seriler normal, aşı yanıtları pozitif. Anne babasında 2.derece kuzen evliliği olan ve 2 kuzeninde AT öyküsü olan hastanın ATM genine yönelik yapılan dizi analizinde homozigot patojenik mutasyon saptandı. Ataksi Telenjektazi tanısı ile izleme alınan hastaya TMP-SX profilaksisi ile birlikte IgRT 0,6 g/kg/4 hf şeklinde başlandı. İzleminde IgM değeri 1270 mg/dL yükselen, AFP değeri 90 ng/mL (0-40ng/mL) saptanan hasta çocuk onkoloji kliniği tarafından takibe alındı. 4 yaşında iken ataksisi belirginleşen ve ilerleyici motor defisitleri olan hasta çocuk nöroloji, fizik tedavi kliniklerinde takibe alındı. 10 yaşında iken kronik oksuruk yakınması gelişen, fizik muayenesinde kreptan ralleri olan hastanın toraks MR görüntülemesinde yaygın mediastinal lenf nodları, sağ akciğer bazal segmentte konsolidasyon ve KC de hipodens lezyon saptandı. Hastadan etiyolojiye yönelik yapılan PPD:5mm, Quantiferon negatif, alınan balgam örneklerinde *M.tuberculosis* PCR:negatif, mikobakterilere yönelik kültür üremesi saptanmadı. Hastanın sol infraorbital-bukkal bölgede bulunan üzeri hiperemik skatrise 2x1cm boyutta lezyonundan alınan insizyon PCR dokü biyopsisinde langhans tipi dev hücrelerden oluşan granülomlar ve ortasında kazeifikasyon nekrozu saptandı, bulgular *Lupus Vulgaris* ile uyumlu olarak yorumlandı. Mevcut kliniği ve patolojik tanısı ile hastaya akciğer tüberkülozu (Tbc) ön tanısı ile antitüberküloz tedavisi başlandı. Tanısal amaçlı endobronşial ultrason eşliğinde yapılan lenf nodu biyopsisinde *M.tuberculosis* PCR negatif.

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Başvuru Yaşı	Fizik muayene bulguları	Patolojik laboratuvar değerleri	Görüntüleme sonucuları	Mutasyonlar	Sekonder tanılar	Alınan tedaviler
1 7 ay	-Ataksi -Konjunktival telenjektaziler -Bilateral kreptan raller	-IgG/A/M/E düşüklüğü -Lenfosit paneli tüm serilerde yüzdesel düşüklük -Lenfopeni	AC yaygın sentrilöbüler asiner dansite artışı ve bronş içi mukus imaksiyonları	ATM-homozigot c.6047A>G	-Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma -JIA	-IVIG -Aşıromisin profilaksisi -Metotreksat -Folik asit
2 1 yaş	-Ataksi -Okulomotor apraksi -Konjunktival, periaurikuler ve bukkal telenjektaziler	-IgG/A/E düşüklüğü ve IgM yüksekliği AFP:233 ng/mL	Toraks MR:normal Kranial MR:Serebellar atrofi EE:Normal Batin USG:Dalak uzun aksı 102 mm ile üst sınırdadır	ATM-homozigot c.3712_3716del	Yok	-IVIG -TMP-SX profilaksisi
3 2 yaş	-Ataksi -Konjunktival telenjektaziler -Bilateral kreptan raller -Bukkal atrofik, skuamli plak	-IgG/A/E düşüklüğü ve IgM yüksekliği -AFP:90 -Lenfopeni	Toraks MR: En buyugu 12mm olan paraozefagealsubkarinal ve bilateral hilar lenf nodları, sağ akciğerde konsolidasyon	ATM-homozigot c.6047A>G	-TBC?	-IVIG -TMP-SX profilaksisi -Izoniazid -Rifampisin -Pirazinamid -Etambutol

TARTIŞMA-SONUC:

Literatürle uyumlu olarak olgularımızda enfeksiyöz, nörolojik ve onkolojik komplikasyonlar gelişmiştir. 2 kuzen olgumuzda saptanan klasik AT genotipi olup daha hafif klinik fenotip ile seyreden c.6047A>G mutasyonunun yanında, diğer hastamızda bulunan c.3712_3716del hematolojik malignitelere yakınlık yaratabilmektedir. IgM yüksekliği ile giden olgularda klinik daha ağır seyrettiği bildirilmiş, bizim de IgM'si yüksek 2 hastamızdan birinde Tbc şüpheli klinik bir tablo gelişmiştir. Ataksi telenjektazili olgular sistemik komplikasyonlar açısından yakından takip edilmelidir. Klinik fenotipi etkileyebilecek genotiplerin farkında olmak ve riski değerlendirmek, gerekli takip ve bireysel tedavi stratejileri hakkında fayda sağlayabilmektedir.

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye



The Control Effect of JAK Inhibitor on Cellular and Transcriptomic Levels in STAT3 GOF Patients



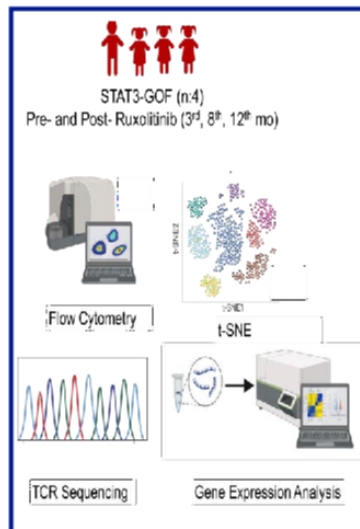
Feyza Bayram Catak, MSc¹, Mehmet Cihangir Catak, MSc¹, Roya Babayeva, MD¹, John Toubia, BSc², Nicholas I Warnock, PhD² Fatih Celmeli, MD³, Demet Hafizoglu, MD⁴, Nalan Yakici, MD⁵, Basak Kayaoglu, PhD⁶, Naz Surucu, PhD⁶, Ezgi Yalcin Gungoren, MD¹, Salim Can, MD¹, Melek Yorgun Altunbas, MD¹, Ibrahim Serhat Karakus, MD¹, Ayca Kiykim, MD⁷, Fazil Orhan, MD⁵, Sevgi Bilgic Eltan, MD¹, Elif Karakoc-Aydiner, MD¹, Ahmet Ozen, MD¹, Baran Erman, PhD⁸, Mayda Gursel, PhD⁹, Chung Hoow Kok, PhD², Gökhan Cildir, PhD², Safa Baris, MD¹

¹Division of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey, ²Centre for Cancer Biology, University of South Australia and the SA Pathology, Adelaide, SA 5000, Australia, ³Division of Pediatric Allergy and Immunology, Antalya Training and Research Hospital, Health Sciences University, Antalya, Turkey, ⁴Division of Pediatric Allergy and Immunology, Dörtçelik Children's Diseases Hospital, Ministry of Health, Bursa, Turkey, ⁵Division of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University Trabzon, Turkey, ⁶Department of Biological Sciences, Middle East Technical University, Ankara, Turkey, ⁷Division of Pediatric Allergy and Immunology, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpaşa, Istanbul, Turkey., ⁸Institute of Child Health, Hacettepe University, Ankara, Turkey, ⁹Izmir Biomedicine and Genome Center, Izmir, Turkey

Background and Aim

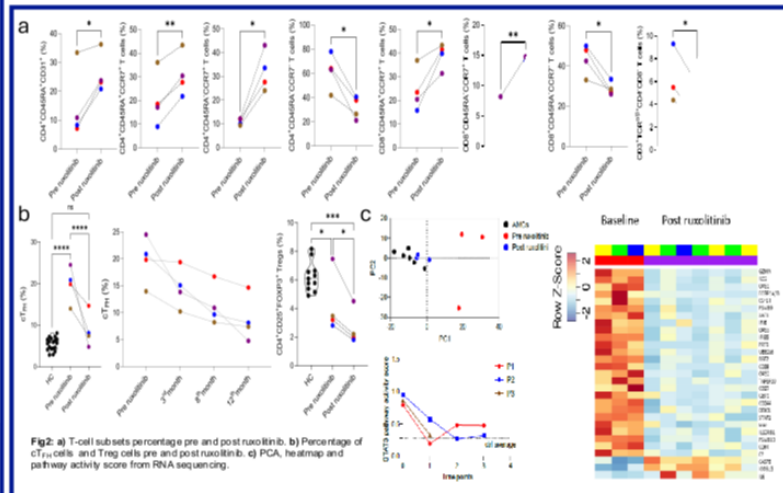
Autosomal dominant STAT3 gain-of-function (GOF) disease is characterized by lymphoproliferation, autoimmunity, and growth retardation. Although JAK inhibitors are known to alleviate symptoms associated with STAT3 GOF, their effects on disease pathogenesis and long-term outcomes are not fully understood. In this study, the clinical, immunological, and transcriptomic responses of four STAT3 GOF patients undergoing long-term treatment with the JAK1/2 inhibitor (ruxolitinib) were prospectively evaluated at different time points.

Methods



Conclusion and Discussion

Fig1: Methodological concept of this study.



Results

Ruxolitinib therapy reverses cellular and transcriptomic abnormalities, providing a better understanding of the pathophysiology of STAT3 GOF disease. This study also offers new immune markers that could be used to monitor disease activity.

This study was supported by project number ADEP-2022-10661.

Keywords: STAT3 GOF, immune dysregulation, immunological evaluation, ruxolitinib, transcriptomic profiling.

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye



Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve Kombine İmmün Yetmezlik Vakası

Figen Çelebi Çelik, Özgen Soyöz, Ayça Demir, Berna Uzunoglu, Necmi Can Yüksel, Emre Fırat, Gülin Eren, Nesrin Gülez, Ferah Genel
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, İzmir



Giriş

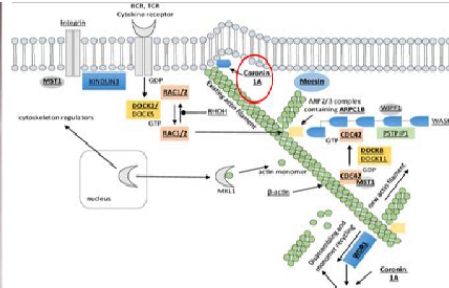
Kombine immün yetmezlikler (KİY), değişken B lenfosit defektlerinin eşlik ettiği, T lenfosit gelişim ve işlev bozukluğu ile karakterize kalıtsal, heterojen hastalık grubudur ve mevcut patolojik varyantlar nedeniyle karmaşık bir klinikle ortaya çıkabilir. Genellikle ağır, invaziv ve tekrarlayan enfeksiyonlarla ortaya çıkarken, alerji, otoimmünite ve otoinflamasyonla birlikte olabilir. Enterokolit bulguları olan KİY'li hastalarda enfeksiyöz dışı nedenler de düşünülmeli, bu hastalar inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) kliniği ile prezente olabilmektedir. Özellikle erken başlangıçlı İBH olgularının %20-30'unda, patogeneze primer immün yetmezlik nedeni monogenik bozukluklar sorumlu tutulmuştur. Bu bildiride birden fazla patolojik varyantı olan kombine immün yetmezlik ve erken başlangıçlı İBH kliniği olan 7 yaşında bir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Yedi yaşında Suriye'li kız hasta, 13 aylıkken ateş yüksekliği, perineal bölgede ülsere lezyon yakınması ile başvurdu. G2P2A0 anneden C/S ile 39 GH'da, 3500 gr olarak doğan hastada prenatal ve natal özellik yoktu. Anne ve baba arasında 1. derece akraba evliliği mevcuttu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, VA: 8600 gr (5-10p), VB: 71 cm (5-10 p), BÇ: 41 cm (5-10 p), sol labium majusta ülserasyon, pürülan akıntı, hiperemi ve ödem mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde hipogamaglobulinemisi ve T hücre lenfopenisi (T-B+NK+) saptandı. İntravenöz immunoglobulin ve antibiyotik profilaksisi başlandı. Tüm ekzom sekans analizinde T hücre lenfopenisini açıklayan *CORO1A* (p.Gly413Arg) geninde novel homozigot varyant ve ayrıca *NLRP3* ve *NLRP6* geninde heterozigot varyant saptandı. HKHN, uygun donör olmaması nedeniyle uygulanamadı. İzleminde, 18 aylıkken başlayan kronik ishal, dehidratasyon iyon imbalansı, rotavirüs ve adenovirüs gastroenteriti, tekrarlayan gingivitis ve katater ilişkili sepsis nedeniyle tekrarlayan hastane yatışları oldu. İki defa artritis atağı geçirdi. Endo-kolonoskopisinde *Candida* öze fajiti ve kolonik kriptlerde intraepitelyal ve lüminal PNL infiltrasyonu saptandı. Crohn hastalığı düşünülen hastada meselazın, azatiopürin ve steroid tedavilerine rağmen kronik ishali devam etti, malnütrisyonu gelişti. Her iki labium majus, perine bileşkesinde abse, flegmon ve fistül traktarı gelişti. TNF-alfa inhibitörü (infliximab) ve IL-1 tedavisine (anakinra) yanıtı olmaması nedeniyle 4αβ7 integrin antagonisti (vedolizumab) tedavisi verildi. İshal sıklığı azalmasına da endoskopik iyileşme görüldü.

Sonuç

CORO1A geni kromozom 16p11.2'de bulunur; Coronin 1A proteinini kodlar. Bu protein, sitokinez, hücre polarizasyonu, hücre göçü ve fagositöz gibi hücre iskeleti bağımlı süreçleri yöneten, aktin bağlayıcı proteinler ailesine aittir. *CORO1A*'nın tamamen yokluğu ağır KİY (AKİY) ile ilişkilendirilirken, hipomorfik mutasyonlar naif T hücrelerinde defekte ve oligoklonal hafıza T hücrelerinin genişlemesine yol açarak atipik <leaky> AKİY veya KİY kliniği ile prezente olabilirler. Doğal immün sistemin sitozolik sensörleri olan NOD-like reseptör ailesinin üyeleri; *NLRP3* monositler ve makrofajlarda; *NLRP6* ise bağırsak epitel hücrelerinde ifade edilen; hücre hasarı tespit eden ve hücre ölümünü başlatan inflamazomlardır. Uygunsuz inflamazim aktivasyonu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimde önemli bir rol oynar. Bu bilgiler ışığında hastamızda *CORO1A* defektine bağlı kombine immün yetmezliğe ve *NLRP* mutasyonlarının, tedaviye yanıt vermeyen Crohn hastalığı ve artritis ataklarına neden olduğunu düşünmekteyiz. Bu vaka bize, doğuştan gelen bağışıklık kusurlarında, birden fazla farklı mutasyonun hastalığın kliniğini ve seyrini değiştirebileceğini göstermiştir.



	WBC	ANC	ALC	AEC	Hb	PLT	IgG	IgA	IgM	IgE	CD3 %	CD4 %	CD8%	CD19%	NK%
Başvuru	3190	2280	560	10	7,8	511	366	59	<16	5	36,4	7,7	29,2	38,8	24
Son	8740	5560	2520	0	10	547	1220	91	<17	<1	79,2	4,2	36,5	17,5	2,6

İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The İşıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye



OTOİNFLAMASYONLA SEYREDEN İMMÜN YETMEZLİK: ADENOZİN DEAMİNAZ-2 (ADA-2) EKSİKLİĞİ OLGUSU

Gizem Kabadayı¹, Damla Baysal Bakır¹, Halime Yağmur¹, Özge Atay¹, Suna Asilsoy¹, Nevin Uzun¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İzmir



GİRİŞ:

✓Adenozin Deaminaz – 2 (ADA-2) eksikliği, CECR1 (Cat Eye Syndrome Chromosome Region 1- 22q11.1) kromozom bölgesinde, otozomal resesif gen mutasyonları sonucu oluşan erken başlangıçlı otoinflamatuar hastalıktır.

✓Livedo retikülaris, ateş, vaskülopati kaynaklı çoklu sistemik tutulum, immün yetmezlik, hematolojik bulgular, lenfoproliferasyon, akut faz reaksiyonlarında yükseklik başlıca klinik bulgulardır. Bu bildiride tanısı genetik olarak doğrulanmış ADA-2 eksikliği olgusu sunulmaktadır.

OLGU:

✓15 yaş kız hasta, 5 yaşından itibaren tekrarlayan ateş, baş ağrısı, eklemelerde ağrı, şişlik atakları, ekstremitelerde birkaç saat sürüp kaybolan döküntü ve akut faz reaksiyonlarında yükseklik şikayetleri ile başvurduğu dış merkezde tetkik edilmiş. Serebral MR anjiyografisi kranial anevrizma, Ekokardiyografisi ise çıkan aortada dilatasyon şeklinde sonuçlanmış. Yapılan diğer görüntüleme sonuçlarında akciğerlerde bilateral mozaik perfüzyon paterni, interkostal arterlerde, hepatik arter ve dallarında, sol böbrekte renal arter dallarında küçük anevrizmalar saptanan hastada ön planda sistemik vaskülit? poliarteritis nodoza? (PAN) düşünülmüş. Hastaya immünsupresif ve immünomodülatör tedaviler amprik başlanmış. Etanercept, IVIG tedavileri ve antibiyotik profilaksisi başlanan hasta il değişikliği yapması üzerine kliniğimize başvurdu.

✓Başvurusunda, aktif şikayeti olmayan hastanın; genel durumu iyi, vitalleri olağan, fizik bakışında vücut ağırlığı 3 persantilin altındaydı. Dinlemekle sol bazalde lokalize ralleri, yüzde vitiligosu, sağ elde 1 adet siğil, sırtta egzematöz lezyon, ön servikal bölgede en büyüğü 1x1 cm boyutlarında olmak üzere multipl milimetrik mobil yumuşak kıvamlı lenfadeniti mevcuttu. Fenotipik olarak küçük ve belirgin burun ucu, mikrognatisi mevcuttu.

✓Özgeçmiş: 9 aylıkken bronşiolit ve çocukluk döneminde 1 kez pnömoni, infantil dönemde genital mantar enfeksiyonu, bazı dönemlerde lenf bezlerinde şişme ve hepatosplenomegali öyküsü olduğu, 7 yaşındayken otoimmün hemolitik anemi olduğu öğrenildi. Lenfopenisi de olan hastanın kemik iliği aspirasyonunda malignite bulgusu saptanmamış. FMF analizinde E148Q heterozigot mutasyon saptanan hastaya kolşisin başlanmış. Niemann-pick ve diğer metabolik hastalıklar açısından yapılan tetkikleri ve ppp si negatif saptanmış.

✓Soygeçmiş: Anne-babasının teyze çocukları olduğu ve annede talasemi taşıyıcılığı, teyzede otoimmün hemolitik anemi öyküsü, hastanın kendisinden 3 yaş büyük ablasında da benzer fenotip ve klinik bulgular olduğu öğrenildi.

✓Olgunun hastanemizde ve dış merkezde yapılan immunolojik tetkiklerinde lenfopeni (600-1300/mm³), IgA' da düşüklük (IgG:873, IgA:11, IgM:25 mg/Dl) Lenfosit panelinde CD19 ve CD20' lerde yüzdesel ve sayısal düşüklük ve B hücre alt gruplarında switched B hücrelerde hafif düşüklük görüldü.

✓Ön tanı olarak ADA-2 eksikliği, ICOS eksikliği, TRAPS hastalıkları düşünülen hastadan ve ablasından gönderilen genetik analiz sonucunda **CECR-1 geninde ekzon-7 de homozigot delesyon** saptanarak ADA-2 eksikliği tanısı genetik olarak doğrulandı.

✓Etanercept tedavisi ve IVIG tedavisi ile kliniği kontrol altında olması nedeniyle mevcut tedaviye devam edildi. Kemik iliği nakli açısından donör taramalarında tam uyumlu donör bulunamadı. Kontrol Kraniyal MR anjiyografi normal raporlandı. Olgunun takip ve tedavilerine devam edilmektedir.

TARTIŞMA:

✓ADA-2 miyeloid seri hücrelerinde eksprese edilen ekstraselüler bir enzimdir. ADA-2 eksikliğinde vaskülopati zemininde sıklıkla iskemik, daha nadir olarak hemorajik inme bulguları gözlenebilir. Ayrıca immün yetmezlik, nükesden ateş ve sistemik inflamasyon bulguları görülebilir. Tedavide yüksek doz steroid, TNF-alfa inhibitörleri, immünsupresif ajanlar, seçili olgularda kök hücre nakli tercih edilmektedir.

SONUÇ: ADA-2 eksikliği, medikal tedavi ile kontrol altına alınabilir otoinflamatuar bir hastalıktır. Özellikle poliarteritis nodoza (PAN) benzeri vaskülit, hematolojik bulgular ve immün yetmezlik olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi tedavi protokollerinin düzenlenmesi ve enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi için önemlidir.



Resim-1:
Bilateral ayak bileklerinde artrit



Resim-2:
Sol elde akrall siyanoz

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım
25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach



**SİSTEMİK LUPUS ERİMATOZİS VE STAT-1 MİSSENSE
MUTASYONLU OLGU**



Halime YAĞMUR¹, Damla BAYSAL BAKIR¹, Gizem KABADAYI¹, Selahaddin Cevizbaş², Aslıhan Uzun Bektaş²,
Özge ATAY¹, Nevin UZUNER¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ:

Sistemik lupus eritematozus (SLE), immünolojik bozukluklar sonucunda gelişen, otoimmün özellik gösteren ve birçok organ ile sistemi etkileyen kronik bir bağ dokusu hastalığıdır. Kalıtım modeli henüz tam olarak netleşmemiş olmakla birlikte, genetik faktörlerin SLE gelişiminde etkili olduğu bildirilmektedir. Hastalık doğrudan ebeveynlerden çocuklara geçmemektedir.

OLGU:

10 yaş erkek hasta, 6 yaşında, son altı aydır olan ayak bileklerinde, ellerinde ve göz kapaklarında şişlik, her iki el, diz ve ayak bileklerinde haftada 1-2 defa olan yaklaşık bir gün süren, kendiliğinden gerileyen, geçici tarzda şişlik ağrı ve kızamıklık oluyormuş. Son 3 ay da tekrarlayan oral aft ve diş abseleri, ara ara olan göğüs ağrısı eklenmiş.

Özgeçmiş:

Prenatal / Natal: Özellik yok

Postnatal: Aşılardan tam (6 Yaş KKK hariç), Göbek kordonu 1 haftada düşmüş. Parenteral tedavi (2 kere): 6-8 yaş pnömoni

Son 1 yılda 1 kez ab kullanımı+

Soygeçmiş:

Anne: Meme CA, Baba: 15 yıl önce sağ alt AC bronşektazi nedeniyle lobektomi+

Amca: RA – 9 yaş kız kuzen FMF tanılı

Fizik muayene:

Genel durumu orta-iyi

VA: 21 kg (42p) Boy: 114 cm (20p)

Baş-boyun: Atipik yüz görünümü, düşük ve kepeç kulaklar, ön servikal zincirde milimetrik lenf nodu, peri orbital ve üst dudakta ödem

SS: ral – ronkus yok, pektus ekskavatum

KVS: s1+, s2+, kalp sesleri derinden geliyor, kalp etrafı belirgin ödem GIS: Batın rahat, KC kot altı 2 cm, Dalak kot altı 2 cm palpabl (traube kapalı)

GÜS: Haricen erkek

Ekstremiteler: ayak ve el bileklerinde hassasiyet+

Laboratuvar:

CBC: özellik yok

Biokimya: AST: 86 U/L, ALT: 63 U/L, BFT normal, Crp: 25 ESH: 25 mm/h,

Koagülasyon: normal / Direkt coombs 3+ /

Çölyak ab: Anti-endomisyum-IgA, Anti-gliadin-IgA, Anti-TTG-IgA: negatif

anti-TPO: 274 u/ml (0-60) / TSH: 6,82 IU/L (0,38-5,33) / Anti-TG <15

ANA 4+ (1/3200 homojen) / serum amiloida 9,4 mg/L (0-6,5) / Anti ds DNA 4+ (1/320) / ENA paneli: anti histon 2+ / anti nükleozom+ / anti AMA-M2+

C3: 0,4 mg/dL (0,9-1,8) C4: 0,08 mg/dL (0,9-1,8),

Serum ACE düzeyi: 85,43 U/L (13,3-63,9)

IgA: 148 mg/dL, IgG: 1647 mg/dL, IgM: 110 mg/dL (Yaşa uygun aralıkta) / Lenfosit paneli (CD3-CD4-CD8-CD19-NK-CD3/HLADR): normal

Viral seroloji: negatif, brucella: negatif / kültür üremeleri: negatif

Spot idrar pr/kr: 0.60 / 24 saatlik idrarda protein: 10 mg/m2/saat

PPD: negatif / Mikobakter kültür: üreme yok / ARB: negatif

KIA: Tüm seriler normal.

Görüntüleme:

EKG: Taşikardik, LV'de konsantrik hipertrofi, apikal bölgede 16 mm genişliğinde sol atriuma bası yapan, içerisinde fibrinöz yapı içermeyen perikardiyal efüzyon → Perikardiyosentez ile 230 cc seröz nonpürülan sıvı boşaltıldı.

Abdominal USG: Hepatosplenomegali mevcut, parankimler homojen, patolojik boyutlara uzanan lenf nodu saptanmamıştır.

Boyun BT: Bilateral servikal zincirde en büyüğü 13 mm olan lenf nodu

Toraks BT: Üst mediastende en büyüğü 1 cm olan lenf noduları

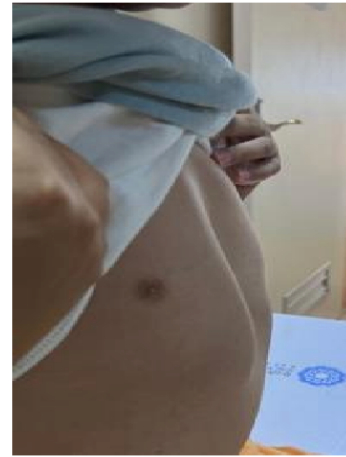
Renal Doppler: Bilateral grade 1 nefropati

Klinik Seyir:

Eklemler şikayeti, tekrarlayan oral aft, otoantikör pozitifliği, C3-C4 seviyelerinde düşüklük, direkt Coombs testi pozitifliği ve otoimmün tiroidit bulgularıyla SLE tanısı aldı. Prednol, Metoteksat, Dideral, Aldakton, Eutrox ve Hidroksiklorokin (göz muayenesi: normal) başlanmıştır. Takip sürecinde hastanın ataklarının devam etmesi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olması nedeniyle ilaç değişiklikleri yapıldı. Kardiyak muayenesi normal olması nedeniyle dideral ve aldakton tedavileri kesildi. Şu an Eutrox, Mikofenolat mofetil ve Hidroksiklorokin tedavisi devam etmektedir. SLE için yapılan inherited panelde klinik ile uyumlu anlamlı bir varyant bulunamamıştır. Klinik egzom panelinde STAT 1 c.211-23C>A p.(Ser708Tyr) missense heterozigot (VUS) varyantı saptanmıştır. Anne-baba segregasyon analizi ve STAT-1 fonksiyon testi sonuçları beklenmektedir.

Sonuç:

SLE, monogenik vakalarda tedaviye dirençli bir seyir gösterebilmekte olup, ek enfeksiyonlar ve immün bozukluklar açısından yakından takip edilmelidir. Son yıllarda klinik ve tüm egzom panelinin kullanımının artması patojenik yolların aydınlatılmasında kolaylık sağlamıştır. Tespit edilen mutasyonlar arasında, STAT-1 fonksiyon kaybı olan vakalarda mikobakteriyal hastalıklar, fonksiyon kazanımı olan vakalarda ise kronik mukokutanöz kandidiyazis ve immün disregülasyon sıklıkla görülmektedir. Bu durum tanı, takip ve profilaksi açısından önemlidir.



İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The İşıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
İnterdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir BİYOTİP ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

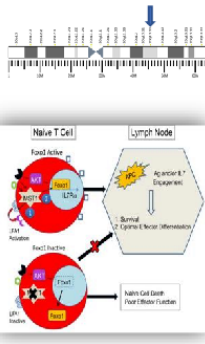
Burkitt Lenfoma ve Tekrarlayan Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonları ile Tanı Alan STK4 Eksikliği Olgusu

İdil Akay Hacı¹, İlke Taşkırdı², Zuhul Önder Siviş³, Dilek Yılmaz², Neryal Tahta³, Salih Gözmen⁵

¹İzmir Şehir Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bölümü, İzmir
²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bölümü, İzmir
³İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bölümü, İzmir
⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İzmir
⁵İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bölümü, İzmir

Giriş ve Amaç

İlk defa 1995 yılında tanımlanan Serin/Treonin Protein Kinaz 4 (STK4) geni 20q13.12'de yer almaktadır.¹ STK4/MST1 (Mammalian sterile 20-like kinase1) kinazı kodlayan STK4 genindeki homozigot mutasyonlara bağlı görülen STK4 Eksikliği ise ilk olarak 2012 yılında tanımlanmıştır. STK4/MST1 kinazı, Hippo sinyal yolları aracılığıyla hücre proliferasyonu, farklılaşması, hayatta kalması ve immün yanıtı düzenler.²⁻⁴ Eksikliği lenfosit ve nötrofillerde mitokondriyal membran potansiyelinin kaybına ve hücrelerin apoptoza daha duyarlı hale gelmesine neden olur (Şekil 1).



Olgu Sunumu

İnfanlti dönemde tekrarlayan hisli atakları, yılda 3-4 kez otitis media, ilki yaşından sonra atopik dermatit öyküsü ve ebeveynleri arasında 1. derece kuzen evliliği olan 6 yaşında erkek olgu hepatomegali, perioral, çölyak trunkus seviyesi ve sol paraaortik alanda lenfadenopati nedeniyle tetkik edildi. Burkitt lenfoma (Evre 4: kemik iliği ve karaciğer tutulumu) tanısı konularak B-NHL BFM 2004 tedavi protokolüne uygun şekilde kemoterapi ve plazma EBV DNA PCR değerleri yüksek titrede pozitif saptanması nedeniyle gansiklovir ek olarak dört kez rituksimab tedavisi aldı. Tani aşamasında Covid pnömisi saptanan olgunun kemoterapi döneminde **tübülopati, medullar nefrokalsinoz ve sağ renal atrofi** gelişti, seyirinde aralık lökopeni ve **nötropeni** izlendi. Kemoterapiyi tamamladıktan altı ay sonra servikal/submandibular bölgede lenfadenopati ve EBV enfeksiyonu saptanan olguya gansiklovir tedavisi verildi. EBV virüsünün tekrarlanması nedeniyle gönderilen genetik panelde **daha önce veri tabanlarında bildirilmeyen STK4 c.994C>T (p.Arg332Ter) Homozigot mutasyonu** saptandı. Hastanın STK4 Eksikliği tanısı olarak polikliniğimizde izleme başlanırsa kadar 04.08.2022-24.01.2024 tarihleri arasında **ortanca EBV DNA düzeyi 1420,50 kopya/ml (min-max: 0-1428524 kopya/ml)** saptandı. Kemoterapiyi tamamladıktan 11 ay sonra primer immün yetmezlik tanısı aldığı dönemde tekrar pnömisi tedavisi verildi. Eşlik edebilecek konjenital kalp hastalıkları açısından yapılan ekokardiyografi normal idi.

Laboratuvar bulgularında immünglobulin düzeyleri normal, CD4 T hücre lenfopenisi ve NK düşüklüğü olan, İzohemaglutinin ve Hepatit B aşı yanıtı yetersiz bulunan olgunun hafıza B hücreleri, CD4 naif T hücreleri ve in vitro T hücre proliferasyon yanıtı düşük saptandı (Tablo 1).

Klinik izlem: Düzenli antimikrobiyal profilaksileri, immünglobulin replasmanı başlanan hastaya tanıdan dokuz ay sonra 9/10 tam uyumlu akraba dışı donörden **allojenik kök hücre nakli** yapıldı. Daha önce servikal bölgede var olan düğümler papüller şeklinde epidermodisplazi veruiformis benzeri lezyonları posttransplant dönemde yüz ve skalp bölgesinde de belirlendi (Şekil 2). Nakil sonrası 12. günde nötrofil, 17. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti, **36. günde** ve 50. günde **%100 donör kimerizmi** tespit edildi. Posttransplant +34. gününde her iki aksiller bölgede patolojik lenf nodları, splenomegali, toraks BT'de sağ akciğer alt lobda asiner infiltrasyon alanları, komşuluğunda buzlu cam alanları ile nodüler konsolidasyon (ters halo bulgusu) izlendi ve fungal pnömöniye yönelik vorikonazol, +54. günde yüksek titrede **CMV DNA PCR pozitifliği** (16600 IU/mL) nedeniyle gansiklovir tedavisi başlandı. Hastanın şu anda engraftman sonrası erken dönemde (+60. gün) izlemine devam edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç

STK4 Eksikliği lenfopeni, ağır nötropeni, bakteriyel, viral ve fungal cilt enfeksiyonları, Epstein-Barr Virüs (EBV) ilişkili lenfoproliferasyon ve lenfoma ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir kombine immün yetmezlik tablosudur.^{4,5} Literatürde STK4 Eksikliği tanılı hastalarda atopik-seboreik dermatit, otoimmünite (hemolitik anemi, İTP, nötropeni, artrit, lökositotoksik vaskülit), otoantikor pozitifliği gibi DOCK8 eksikliği ve ALPS benzeri klinik bulgular, tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, bronşektazi, glomerulonefrit, lupus nefriti, konjenital kalp hastalıkları, EBV ilişkili olmayan lenfoma da bildirilmiştir.⁶⁻¹⁰

Burkitt lenfoma zemininde, tekrarlayan EBV enfeksiyonları nedeniyle immün yetmezlik araştırması ve hematopoietik kök hücre nakli yapılan bu olgumuzda EBV ilişkili maligniteye duyarlılık açısından STK4 Eksikliğinin akla gelmesi ve uyarıcı olması amacıyla sunuyoruz.

Şekil 1: STK4 (MST1) Eksikliği nedeniyle ortaya çıkan immün yetmezlik için önerilen mekanizma²



Şekil 2: Hastanın tanı anında (a) ve transplantasyon sonrası (b, c) cilt lezyonları

Doğuştan bağışıklık kusurlarında (Primer İmmün Yetmezlikler-PİY) klinik bulgular, tekrarlayan enfeksiyonlar ve otoimmünite, lenfoproliferasyon, alerji ve maligniteye dek uzanan geniş bir yelpazede yer alabilir. Primer immün yetmezliklerde malignite, çocuk ve erişkinlerde enfeksiyöndür ve nereden olursa sık mortalite ve mortalite nedenidir.¹¹ Lenfomalar bu hastalar da bildirilen tüm malignitelerin **yaklaşık 2/3'ünü** oluşturmaktadır.¹² Olgumuzun da başyurunu neden olan Non-Hodgkin lenfoma ise PİY'li hastalar da bildirilen yaklaşıktır ve sıklıkla EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir.¹³

STK4 Eksikliği tanılı hastalar **çiftli enfeksiyonlara yatkınlığın yanı sıra hematolojik anormallikler, otoimmünite, alerji ve maligniteler** açısından risk altındadır.^{4,12,14} Özellikle lökosit adhezyonu ve kemotaksisinin bozulması, T hücrelerdeki glukonejenez ve glikojenoliz düzeylerindeki düşüklük nedeniyle olguların transkripsiyon faktörü Forkhead box protein O1'in (FOXO1) disregülasyonu patogeneze önemli rol oynar.⁷ Bu nedenle STK4 Eksikliği olan bir çocukta lenfoproliferasyon ve lenfoma gelişiminin katkılı olduğu T hücre bozukluğu nedeniyle **fulminan EBV enfeksiyonları** gelişir.¹⁵

Bizim olgumuz da tanı öncesinde infanlti dönemde başlayan ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü, atopik dermatit şeklinde cilt bulguları ve ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü olmakla birlikte, **Burkitt lenfoma** tanısı aktıktan sonra tekrarlayan **EBV enfeksiyonları** ile direkt ilişkiyi ve immün yetmezlik düşündürmüştür. STK4 Eksikliği olan hastalarla ilgili uluslararası literatürde yalnızca **34 hasta** yer almaktadır.¹⁶ Bu hastaların **sekiinde tamamı lenfoma** olarak izlenmiştir: malignite ortaya çıkmış, yalnızca **ikiinde Burkitt lenfoma** tanısı almış ve bu hastalar kaybedilmiştir.

STK4 Eksikliği kütanöz bulgular arasında kronik dermatit, yağın şişliği, absele, molluscum contagiosum, HSV ve VZV gibi tekrarlayan viral enfeksiyonlar, epidermodisplazi veruiformis benzeri lezyonlar (EVL) yer alır.¹⁴ Olgumuzda da EVL düşündürdüğüne göre şüpheli papüller görülmüş; ancak henüz histopatolojik inceleme yapılamamıştır.

Diğer kombine immün yetmezliklerde olduğu gibi STK4 Eksikliğinde de küratifi tedavi hematopoietik kök hücre nakli ve **nakil sonrası hayatta kalma oranı yaklaşık %50'dir**.^{15,17} Nakil bugüne kadar **sekiz hasta**ya uygulanmış, dördü jiddetli akut GVHD, septemiy veya nakil dönemiyle ilgili diğer komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmiştir.^{18,19}

Sonuç olarak; klinik izlem STK4 Eksikliği olup olmadığını uyarıcı kemik iliği biyopsileri farkında olmalı; tekrarlayan (düşük) EBV enfeksiyonları, alerji, malignite, cilt bulguları gibi farklı klinik tabloları varlığından dolayı genetik tanı doğru anlamalı ve hastalar erken dönemde küratifi tedavileri seçenekleri açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 1: Hastanın tanı anında laboratuvar parametreleri

06.12.2023 Lökosit: 4050/µL Hgb: 12.2 g/dL ALP: 1400/µL (%34.6) ANS: 2220/µL (%54.8) AEs: 110/µL (%2.7) Lenfosit paneli: CD3: %63.9 (895/mm ³) CD19: %31.06 (435/mm ³) CD4: %13.45 (188/mm ³) ↓ CD8: %36.46 (511/mm ³) NK: %3.5 (49/mm ³) ↓ CD4/CD8: 0.4 ↓ -Total lenfosit sayısı ve CD3 hücreleri yaşa göre sayısal 5-10 p. arasında, CD4 ve NK hücreler sayısal ve oransal olarak 5 p. altında , CD19 hücreler oransal olarak artmıştır.	IgG: 1147 mg/dL (Normal) IgM: 74 mg/dL (Normal) IgA: 159 mg/dL (Normal) Total IgE: 1.14 IU/mL 11.01.24 Lenfosit paneli : Total lenfosit ve CD19 hücreleri sayısal olarak yaşa göre 5-10 p. arasında, CD4 ve NK hücreler sayısal ve oransal olarak 5 penantide değeri altında, diğer lenfosit alt grupları sayısal olarak normal CD4/CD8: 0.2 ↓	Anti Hbs: <2 (Nonreaktif) Anti-rubella IgG: 481 (Reaktif) Anti HIV: 0.394 (Nonreaktif) C3: 1.37 g/L C4: 0.4 g/L Kan grubu: O Rh (+) Anti A: 1/4 Anti B: 1/4 T hücre paneli: CD4 memory T cells: %88.2 (N: 24.6-56) ↑ CD4 naif T cells: %8.4 (41.7-77.8) ↓ CD8 memory T cells: %5.2 (N: 5.1-59.1) N CD8 naif T cells: %6.56 (N: 36-87.8) N Central memory CD4+ T cells: %50.9 (N: 14-49) N Naive CD4 T cells: %8.9 (N: 38.2-75) ↓ Effector memory CD4 T cells: %34.2 (N: 2-16.2) ↑ Terminal effector memory CD4 T cells: %6 (0.2-43.8) N Central memory CD8 T cells: %9.5 (0.3-8.3) ↑ Naive CD8 T cells: %2.3 (N: 17.5-62.2) ↓ Effector memory CD8 T cells: %25.6 (21-33.3) N Terminal effector memory CD8 T cells: %33.6 (14.6-61.7) N	IgG1: 916 mg/dL IgG2: 72 mg/dL IgG3: 175 mg/dL IgG4: 1.5 mg/dL B hücre paneli: Switch: %2.2 (N: 6.7-31.1) ↓ Non switch: %3.2 (N: 3.6-24.2) ↓ Naive: %9.23 (N: 45-84.5) ↑ CD21 low B cell: %10.7 (N: 1.8-14.7) N
EBV VCA IgM: 0.27 (Nonreaktif) EBV VCA IgG: 238 (Reaktif) EBV EBNA IgG: 0.06 (Nonreaktif) 06.12.2023 EBV DNA (PCR), kantitatif, log (plazma): 1.93 EBV DNA (PCR), kantitatif: 86 IU/mL 24.01.24 EBV DNA: Negatif CMV DNA PCR: <36.5 IU/mL Anti HAV IgG: 1.21 (Nonreaktif) HAV IgM: 0.251 (Nonreaktif) HCV RNA: Negatif HBV DNA: Negatif	spfE ev tozu: (-) spfE küf mantar: (-) spfE ot kanşımı: (-) spfE hayvan epeteli: (-) Anti Tiroglobulin: 13.7 U/mL (-) Anti TPO: 12.9 (-) ANA: Negatif Direkt coombs: AHG+2/IgG+1	T hücre proliferasyon yanıtı Sağlıklı kontrole göre yetersizdir .	DNT paneli: CD3+CD4-CD8-TRαα+ : %1.1 CD3+CD4-CD8-TRαβ+ : %30.7 CD3+TRαβ hücrelerde CD4-CD8-TRαβ+ : %2.0 Normal

Sonuç

Nadir görülen kombine immün yetmezliklerden biri olan, lenfoma riskinde artışla ilişkilendirilen STK4 Eksikliğinin uzun dönem sonuçları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Olgumuz **uzun tanımlanan mutasyonu** ve literatürde sınırlı **hematopoietik kök hücre nakli** uygulanan vakalardan biri olması nedeniyle ilgi uyandırmaktadır.

İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The İşıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye



Regulation of Dysregulated Transcriptomic and Proteomic Responses in LRBA Deficiency through CTLA-Ig Therapy



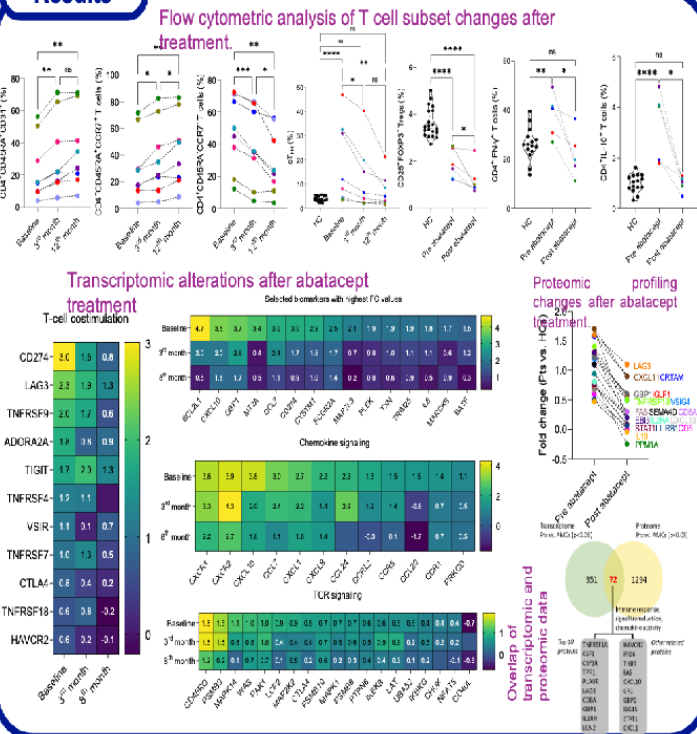
Mehmet Cihangir Çatak¹, Naz Sürücü², Feyza Bayram Çatak¹, Altan Kara³, Royala Babayeva¹, Basak Kayaoğlu², Alper Bulutoğlu¹, Gökhan Çıldır⁴, Baran Ertan⁵, İbrahim Serhat Karakuş¹, Esra Karabiber⁶, Figen Çelebi Çelik⁷, Gamze Akgün¹, Dilek Başer¹, Sevgi Bilgiç Elitan¹, Asena Pınar Sefer¹, Selcen Bozkurt¹, Necmiye Öztürk¹, Ayca Kıyıkım⁸, Çiğdem Aydoğmuş⁹, Ferah Genel⁷, Nesrin Gülez⁷, Esra Yücel⁸, Alişan Yıldırım¹⁰, Ayşe Metin¹¹, Elif Karakoç-Aydiner¹, Ahmet Özen¹, Mayda Gürsel¹², Bernice Lo¹³, Safa Barış¹

¹ Department of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey, ² Department of Biological Sciences, Middle East Technical University, Ankara, Turkey, ³ TUBITAK Marmara Research Center, Gene Engineering and Biotechnology Institute, Gebze, Turkey, ⁴ Centre for Cancer Biology, University of South Australia and the SA Pathology, Adelaide, SA 5000, Australia, ⁵ Institute of Child Health, Hacettepe University, Ankara, Turkey, ⁶ Division of Adult Allergy and Immunology, Department of Chest Disease, Pendik Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey, ⁷ Department of Pediatric Allergy and Immunology, Behcet Uz Pediatric Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey, ⁸ Department of Pediatric Allergy and Immunology, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpaşa, Istanbul, Turkey, ⁹ Department of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul Basaksehir Cam and Sakura City Hospital, Health Sciences University, Istanbul, Turkey, ¹⁰ Department of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, 19 Mayıs University, Samsun, Turkey, ¹¹ Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara City Hospital, Health Sciences University, Ankara, Turkey, ¹² Izmir Biomedicine and Genome Center, Izmir, Turkey

Background and Aims

This study examines the efficacy of CTLA4-Ig (abatacept) therapy in patients with lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. LRBA deficiency is a primary immunodeficiency disorder characterized by recurrent infections, autoimmunity, and lymphoproliferation. The loss of CTLA-4 function in this condition leads to uncontrolled immune responses. The aim of this study is to evaluate the effects of long-term abatacept therapy on T cell responses and immune regulation in patients with LRBA deficiency using flow cytometry and multi-omics analyses.

Results



İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The İşıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye

AKTİVE FOSFOİNOSİTİD 3-KİNAZ δ SENDROMU TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
SEYRİ-MARMARA DENEYİMİ

Necmiye Öztürk¹, Ezgi Yalçın Güngören¹, Melek Yorgun Altınbaş¹, Salim Can¹, Razin Amirov¹, Selcen Bozkurt¹, Esra Karabiber², Sevgi Bilgiç Eltan³,
Safa Barış³, Ahmet Oğuzhan Özen³, Elif Karakoç-Aydiner³

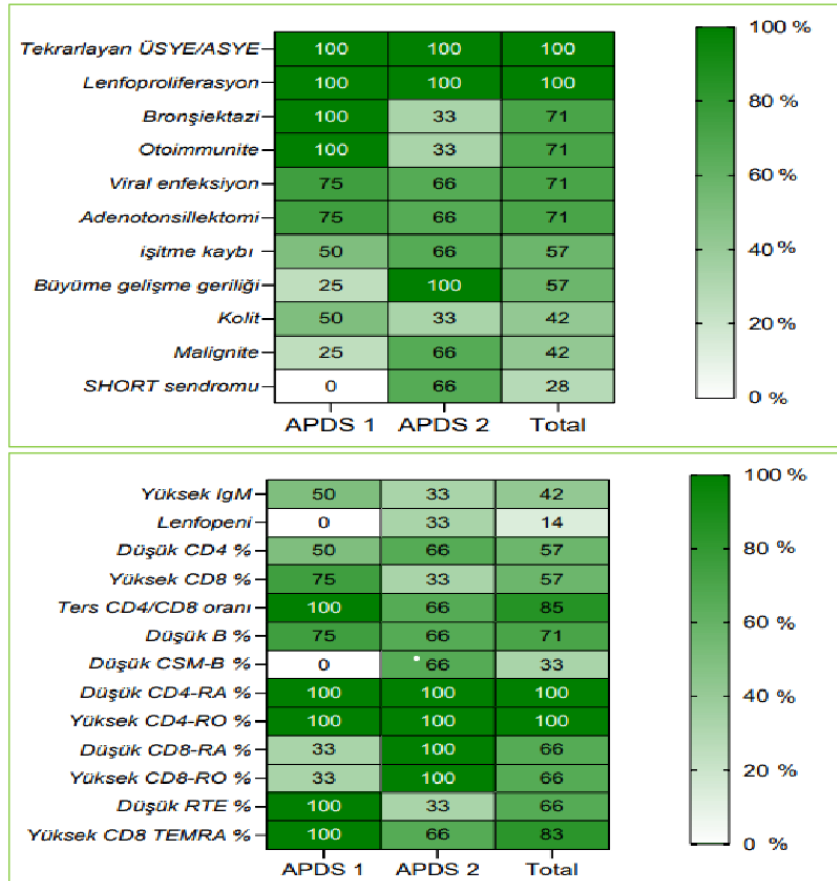
¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul

² Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Allerji Kliniği, İstanbul

³ Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı ve Yüksek Lisans/Doktora Programı,
Jeffrey Modell Primer İmmün Yetmezlik Tanı Merkezi, İşıl Barlan Translasyonel Tıp Merkezi, İmmün Yetmezlik Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

Giriş: Aktive fosfoinositid 3-kinaz delta sendromu (APDS); fosfoinositid-3-kinaz δ 'nın (PI3K δ) p110 δ katalitik alt-birimini kodlayan PIK3CD genindeki fonksiyon kazanım mutasyonları (APDS1) veya p85a düzenleyici alt birimini kodlayan PIK3R1 genindeki mutasyonlar (APDS2) sonucu ortaya çıkan otozomal dominant olarak kalıtılan doğumsal bağışıklık kusurudur (DBK). Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, kronik Herpes enfeksiyonları, non-malign lenfoproliferasyon, otoimmünite, gastrointestinal bulgular ve artmış malignite riski ile karakterizedir. Tedavide IgRT, antimikrobiyal profilaksi, rapamisin, hematopoietik kök hücre nakli ve son dönemde selektif PI3K δ inhibitörleri hedeflenmiş tedavide önem kazanmıştır.

Yöntem: APDS (n=7) hastalarımızın klinik özellikleriyle APDS'nin doğal seyri, immünolojik ve genetik özellikleri, tedavileri ve yanıtları retrospektif olarak hasta kayıtlarından elde edilmiştir.



Bulgular: 4-APDS1, 3-APDS2 hastası (5K/2E) çalışmaya alındı. Hastaların güncel yaşı ortanca 21,3ay (IQR:18,7) idi. Ortanca semptom başlangıç yaşı, immünoloji merkezine başvuru yaşı, genetik tanı yaşı ve takip süreleri sırasıyla 36 (IQR:43,5), 72 (IQR:119), 96 (IQR:99) ve 145ay (IQR:181) idi. Hastaların en sık başvuru nedeni tekrarlayan ÜS YE/AS YE (n=7) ve lenfoproliferasyon (n=7). İzlemde tekrarlayan ÜS YE/AS YE ve lenfoproliferasyon hastaların tamamında görüldükten sırasıyla diğer bulgular otoimmünite (n=5), büyüme gelişme geriliği (n=4), enteropati (n=4) ve maligniteydi (n=3). Hastalarımızda en sık görülen malignite B hücreli lenfomaydı (%42). İmmünolojik değerlendirmede lenfopeni, IgA düşüklüğü, IgM yüksekliği, CD4/CD8 oranının ters dönmesi, CD8 RA/RO oranlarında bozulma, CSMB ve UCSMB hücre sayılarında düşüklük öne çıkmaktaydı. Tüm hastalara IgRT ve antimikrobiyal profilaksisi başlanmıştır; 5 hasta otoimmünite, lenfoproliferasyon nedeniyle immünoşüpresif tedaviler (rapamisin, steroid, mikofenolat mofetil) almıştı. İki hasta difüz büyük B hücreli lenfoma nedeniyle kemoterapi alan bir hasta izlemde kaybedildi.

Sonuç: Klinik bulgularının çeşitliliği ve zaman içerisinde değişimi sebebiyle APDS tanısında gecikmeler olabilmektedir. Hastalarda erken tanı, morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından önemlidir ve bu konuda hedeflenmiş tedaviler umut vericidir.

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The Işıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotip ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye



DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARINDA MALİGNİTE GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ



Selcen Bozkurt¹, Melek Yörğün Altunbaş¹, Salim Can¹, Razin Amirov¹, Necmiye Öztürk¹, Sevgi Bilgiç Eltan^{1,2,3}, Elif Karakoç Aydıner^{1,2,3}, Ahmet Özen^{1,2,3}, Safa Barış^{1,2,3},

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, ²Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans/Doktora Programı,

Jeffrey Modell Vakfı Primer İmmün Yetmezlik Tanı Merkezi, ³Işıl Barlan Translasyonel Tıp Merkezi, İmmün Yetmezlik Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

Giriş:

Doğuştan bağışıklık kusuru olan (DBK) hastalarda immün disregülasyon ve onkogeneze arasındaki etkileşim, teşhis, tedavi ve prognoz açısından önemli zorluklara neden olmaktadır. Bu çalışmada, DBK hastalarında malignite gelişimi ile ilişkili risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile prognostik faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:

Malignite gelişen DBK tanılı 24 hastanın demografik özellikleri, immünolojik profilleri, klinik bulguları ve tedavi yöntemleri değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışmaya 12 erkek ve 12 kadın hasta dahil edildi. DBK tanı yaşı ortanca 8.3 yıl (IQR 5-11.5), malignite gelişim yaşı ortanca 10.5 yıl (IQR 6-16) idi. En yaygın DBK grubu kombine immün yetmezlik (KİY)ti (n=10, %41.6). Sırasıyla üç hastada sendromik KİY, Hastalarda gözlenen maligniteler arasında en yaygın tanı lenfoma idi (n=16, %66.6). Diğer dağınımlar sırasıyla, adenokarsinom %12.5 (n=3), skuamöz hücreli karsinom %8.3 (n=2), kolanjiokarsinom %4.1 (n=1), Wilms tümörü %4.1 (n=1), akut miyeloid lösemi %4.1 (n=1), nöroblastom %4.1 (n=1) ve germ hücreli tümör %4.1 (n=1) olarak belirlendi. Lenfoma en çok KİY grubunda gözlemlendi (n=6). Hastaların yarısında (n=12) kronik EBV enfeksiyonu saptandı. Tedavi yöntemleri arasında kemoterapi (23/24 hasta), cerrahi işlemler (11/24 hasta) ve immünomodülatör tedavi (7/24 hasta) yer aldı. Altı hastaya hematopoetik kök hücre nakli uygulandı. Ortanca takip süresi 5 yıl (IQR 2-9.5) idi. Toplamda 15 ölüm (%62.5) gerçekleşti.

Sonuç:

Doğuştan bağışık kusuru olan bireyler, malignite gelişimi açısından yüksek risk altındadır ve bu durum hayatta kalma oranlarını olumsuz etkiler. Özellikle KİY hastalarında lenfoma başta olmak üzere malign dönüşüme duyarlılığın farkında olunması, erken tanı ve yönetim ile hayatta kalma oranlarını artırabilir.

İşıl Berat Barlan Akademisi
DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI ULUSLARARASI USTALIK OKULU
İnterdisipliner Tanısal Yaklaşım

The İşıl Berat Barlan Academia
INTERNATIONAL MASTERCLASS ON INBORN ERRORS OF IMMUNITY
Interdisciplinary Diagnostic Approach

25-27 Ekim/October 2024 İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi / İzmir, Türkiye



SIK DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK BULGULARI İLE KARŞIMIZA ÇIKAN X'E BAĞLI AĞAMAGLOBULİNEMİ (BRUTON HASTALIĞI) OLGUSU



Tülay Tuğçe Kutsal Gültekin¹, Hatice Irmak Çelik¹, Cankat Geniş¹, Betül Karaatmaca¹, Ayşe Metin¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji

Giriş

X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) genellikle yaşamın 9-18 aylarında transplasental geçen pasif immünitenin kaybindan sonra bulgu verir. Sıklıkla anne tarafında hastalık öyküsü vardır. Lenf nodlarının ve tonsillerin yokluğu, CD19+ B hücrelerin belirgin düşüklük/yokluğu, CD3+ T hücrelerinin normal olması, spesifik antikor üretilmemesi, Bruton Tirozin Kinaz (BTK)'da patojenik mutasyon ve ağır enfeksiyonlara rağmen alerji, otoimmünite, malignite gibi komplikasyonların çok nadir olması ile yaygın değişken immün yetmezlikten (CVID) ayrılır. CVID sıklıkla daha geç yaşta, CD19 ve CD3 sayılarında değişken düşüklükler, tonsil ve lenf nodlarının normal hatta büyük olması ile karakterizedir. Bu olgu sunumunda sık değişken immün yetmezlik bulguları ile karşımıza çıkan X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı) olgusu tartışılacaktır.

Olgu sunumu

17,5 yaş erkek hasta öne eğilirken ve nefes alıp verirken bıçak saplanır tarzda sağ göğüs etrafında ağrı ve hemoptizi şikayeti ile hastanemize başvurdu. Akciğer grafisinde sağda lobar infiltrasyon görülmesi ve BNP, Troponin ve akut faz reaktanlarının yüksekliği nedeniyle lobar pnomoni ve miyokardit tanısıyla servise yatırılarak izlenmeye başlandı. İzleminde miyokardit tanısı kardiak MR ile doğrulandı. Hastanın anamnezinde akraba evliliği öyküsü mevcut değildi. Geçirilmiş ağır enfeksiyon öyküsü yoktu ancak son 1 yılda sık üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçirmesi nedeniyle tekrarlayan antibiyotik kullanımları mevcuttu. Fizik muayenede tonsil dokusu gözlenmedi ve lenf bezleri palpe edilemedi. Laboratuvar incelemelerinde disgamaglobulinemi (IgG: 355 g/L, IgM: 21 g/L ve IgA <26 g/L, IgE: 681 IU/ml) tespit edildi, lenfopeni nötropeni yoktu ve aşılarla karşı antikor yanıt oluşturmamıştı. Bakılan basit panel lenfosit alt grup analizinde CD19+ B lenfositlerde %0,74 oranla belirgin düşüklük ve T hücre hakimiyeti saptandı. T hücre alt gruplarının dağılımı normaldi. CD4/CD8 oranı 1.75 ve aktive T hücreleri %4 ile normal saptandı. Hastaya CVID ön tanısı ile 0,5gr/kg IVIG replasman tedavisi verildi ve aylık düzenli tedaviye geçildi. Trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi başlandı. Hastadan tanıya yönelik tüm ekzom dizilme (WES) gönderildi. BTK geninde hemizigot patojenik NM_000061.3 c.863G>A(p.Arg288Gln)-rs1555978277 mutasyonu tespit edildi. Annesi ve kız kardeşinden gönderilen yeni nesil dizi analizinde BTK geninde heterozigot mutasyon tespit edilerek hastanın X'e bağlı agamaglobulinemi tanısı kesinleştirildi. Hastanın izlemine aylık 0,5gr/kg IVIG tedavisi ve Bactrim profilaksisi ile 1,5 yıldır devam edilmekte ve IgG seviyesi normal aralıkta seyretmekte. Mevcut tedaviler altında hastanın ağır enfeksiyon geçirme öyküsü olmadı.

Sonuç

Bu vaka, genellikle erken çocukluk döneminde teşhis edilen bir humoral immün yetmezlik olan XLA'nın alışılmadık bir adölesan yaş sunumunu temsil eder ve özellikle CD19+ B hücreleri düşük veya yok olan CVID'li erkeklerde XLA şüphesinin daha fazla araştırılması ihtiyacını gösterir.



School of Medicine



RareBoost



USERN™
| Universal Scientific Education &
Research Network |
| usern.org |



Jeffrey Modell
Foundation
Curing PI. Worldwide.



Monterra Kongre A.Ş.

Cumhuriyet Cad. Çamlıca Sok. No: 4/1 A12, 34077 Göktürk-Eyüp-İstanbul • Tel: +90 212 322 77 85 • Mobil: +90 533 280 24 58
www.monterra.com.tr