



Olgular Eşliğinde Doğuştan Bağışıklık Kusurları “Antikor Eksiklikleri”

Editörler

Prof. Dr. Hasibe Artaç, Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. İlknur Külhaş Çelik, Doç. Dr. Ayça Kıyıkım



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Olgular Eşliğinde Doğuştan Bağışıklık Kusurları “Antikor Eksiklikleri”

Editörler

Prof. Dr. Hasibe Artaç, Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. İlknur Külhaş Çelik, Doç. Dr. Ayça Kıyıkım

Ankara, 2024

www.aid.org.tr

Olgular Eşliğinde Doğuştan Bağışıklık Kusurları “Antikor Eksiklikleri”

Editörler

Prof. Dr. Hasibe Artaç, Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. İlknur Külhaş Çelik, Doç. Dr. Ayça Kıyıkım



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Yönetim Kurulu

Prof. Dr. V. Dilşad Mungan, Başkan
Prof. Dr. A. Füsün Kalpaklıoğlu, 2. Başkan
Prof. Dr. Demet Can, Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu, Genel Sekreter
Prof. Dr. Sevgi Keleş, Sayman - Mali Sekreter
Prof. Dr. Özge Uysal Soyer, Dış İlişkiler Sorumlusu
Prof. Dr. İnsu Yılmaz, İletişim Sorumlusu

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3
Söğütözü, Çankaya, Ankara
Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57
E-posta : sekreter@aid.org.tr
www.aid.org.tr

ISBN: 978-625-6726-07-9

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07
www.bulustasarim.com.tr
E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Yayıncı Sertifika No.: 41885

1000 adet basılmıştır.
Basım Tarihi: 18.11.2024

Olgular Eşliğinde Doğuştan Bağışıklık Kusurları “Antikor Eksiklikleri”nin basım ve yayın hakları Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'ne aittir. Bu yayının içeriğinin tümü veya bir bölümü Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin yazılı izni olmadıkça kullanılamaz. Ancak kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Sözlü ya da yazılı olarak veya daha başka bir yöntemle çoğaltılamaz ya da yayımlanamaz.

Bu çalışma yayımlanmış kaynaklardan alınan bilgileri içermektedir. Bu görüşlerden dolayı Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği sorumlu tutulamaz. Ayrıca tıbbın gelişmekte olan bir bilim dalı olduğu gerçeğinden yola çıkarak, bu yayında verilen bilgilerin bugün için kabul edilen en güncel bilgiler olduğu, bu bilgilerin zamanla değişime uğrayabileceği dikkate alınmalıdır.



Her hastanın ihtiyacı farklıdır.

FARKLI HAYATLAR, FARK YARATAN TEDAVİLER



Takeda bireyselleştirilmiş immüoglobulin portföyü ile yanınızda.

PİY*, SİY*, Nadir Otoimmün† Hastalarının

Hayatını İyileştiren Ürünler

Kiovig
Normal İnsan İmmüoglobulini (IV ve SC)
%10 Çözelti

Cuvitru
[Subkutan uygulama için
%20 insan normal immüoglobulini]

HyQvia
İnsan Normal İmmüoglobulini (%10)
Rekombinant İnsan Hiyalüronidazi

Kiovig
Normal İnsan İmmüoglobulini (IV ve SC)
%10 Çözelti

**Şeker¹
içermez**

**Tuz¹
içermez**

**%10¹
Konsantrasyon**

**Fizyolojik
osmolalite²**

**Düşük
IgA içeriği
(0.037mg/mL)³**

**QSEAL
Plazma
Sertifikasyonu³**

**67 Yıllık
IG Deneyimi⁴**



Kısa Ürün Bilgisi
için Qr Kodu
Okutabilirsiniz

Referanslar : 1. Kiovig Kısa Ürün Bilgisi. 2. Shah SR. A newer immunoglobulin intravenous (IGIV) – Gammagard® liquid 10%: Evaluation of efficacy, safety, tolerability and impact on patient care. Expert Opin. Biol. Ther. 2008) 8(6):799-804. 3. PPTA Quality Standards of Excellence, Assurance and Leadership (QSEAL) Certification, 2020 4. Data on file. Italian Health Ministry. Gammabulin approval letter. 1954. Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya firmamıza doğrudan (e-posta: AE.Turkey@takeda.com; tel: 0212 401 82 00) bildirmeniz gerekmektedir. Malzemenin amaçlanan kullanım tarihi: 27 Kasım 2024'nden itibaren | C-APROM/TR/KIO/0067

* PİY: Primer İmmün Yetmezlik, SİY: Sekonder İmmün Yetmezlik, †Nadir otoimmün hastalıklar a) İmmün trombositopeni (ITP) olguları, b) Guillain-Barré sendromu, c) Kawasaki hastalığı, d) Multifokal motor nöropati hastalığı, e) Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropatinin tedavisinde (KIDP), f) Bulber tutulumu olan Myositis Gravis tedavisi.



NANOGRAM[®]

Normal İnsan İmmünoglobulini 5g | 10g

YAŞAMAK GÜVENLE



6 AY

ODA SICAKLIĞINDA
MUHAFAZA
EDİLEBİLİR*



Nanogram[®]
kısa ürün bilgisi
için tıklayınız.

centurion

Olgular Eşliğinde Doğuştan Bağışıklık Kusurları "Antikor Eksiklikleri"

YAZARLAR (Alfabetik Sıra İle)



Dr. Öğr. Üyesi A. Kübra BASKIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

0000-0002-4294-7492



Prof. Dr. Ahmet ÖZEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Alerji ve Klinik İmmünoloji BD, İstanbul

0000-0002-9635-5134



Doç. Dr. Ali SELÇUK

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

0000-0003-4089-7564



Prof. Dr. Aslı AKKOR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

0000-0002-3524-9952



Doç. Dr. Ayça KIYKIM

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

0000-0001-5821-3963



Prof. Dr. Ayşe METİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

0000-0002-0731-5799



Prof. Dr. Bahar GÖKTÜRK

KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

0000-0001-8861-2615



Doç. Dr. Betül KARAATMACA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir SUAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

0000-0002-8383-6350



Doç. Dr. Caner AYTEKİN

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, Ankara

0000-0002-2921-5270



Doç. Dr. Ceyda TUNAKAN DALGIÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

0000-0002-0318-3135



Doç. Dr. Çiğdem AYDOĞMUŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Ünitesi, İstanbul

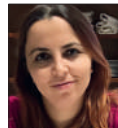
0000-0002-6036-7694



Prof. Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı, Ankara

0000-0003-2213-4627



Doç. Dr. Derya ÜNAL

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

0000-0001-9741-5939



Doç. Dr. Dilara Fatma KOCACIK UYGUN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı, Antalya

0000-0002-7669-434X



Prof. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Jeffrey Modell Primer İmmün Yetmezlik Tanı Merkezi, Işıl Barlan Translasyonel Tıp Merkezi, İstanbul

0000-0003-4150-5200



Dr. Öğr. Üyesi Elif SOYAK AYTEKİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı, Ankara

0000-0002-2329-7543



Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

Sağlık Bilimler Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

0000-0002-0891-0020



Dr. Öğr. Üyesi Esra HAZAR

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Ünitesi, Alanya

0000-0003-0338-1040



Doç. Dr. Esra YÜCEL

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

0000-0002-9647-191X

**Doç. Dr. Fatih ÇELMELİ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, Antalya

☎ 0000-0002-2983-5058

**Doç. Dr. Fatma DUKSAL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Konya

☎ 0000-0001-6067-3424

**Doç. Dr. Fatma Merve TEPE TAM**

Sağlık Bilimler Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İstanbul

☎ 0000-0002-9794-5662

**Prof. Dr. Ferah GENEL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, İzmir

☎ 0000-0002-9976-067X

**Doç. Dr. Günseli BOZDOĞAN**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, İstanbul

☎ 0000-0003-2804-1317

**Prof. Dr. Hasibe ARTAÇ**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

☎ 0000-0002-9807-2605

**Doç. Dr. Hatice EKE GÜNGÖR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Kayseri

☎ 0000-0002-0102-8123

**Doç. Dr. Hülya ÖZDEMİR**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya

☎ 0000-0002-0287-5260

**Prof. Dr. İlhan TEZCAN**

Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

☎ 0000-0001-7257-4554

**Doç. Dr. İlknur KÜLHAŞ ÇELİK**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

☎ 0000-0003-3812-9654

**Prof. Dr. Mehmet KILIÇ**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, Elâziğ

☎ 0000-0002-1089-1316

**Prof. Dr. Muhlis Cem AR**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, İstanbul

☎ 0000-0002-0332-9253

**Doç. Dr. Murat CANSEVER**

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Kayseri

☎ 0000-0002-0187-3810

**Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Zonguldak

☎ 0000-0002-3835-3149

**Prof. Dr. Neslihan Edeer KARACA**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir

☎ 0000-0002-2202-7082

**Prof. Dr. Nesrin GÜLEZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, İzmir

☎ 0000-0002-3343-6949

**Doç. Dr. Nida ÖZTOP**

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Erişkin Alerji Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bölümü, İstanbul

☎ 0000-0003-2607-3833

**Prof. Dr. Ömür ARDENİZ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

☎ 0000-0003-3804-2065

**Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya

☎ 0000-0002-5338-9561

**Prof. Dr. Özgür KARTAL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

☎ 0000-0002-6666-581X

**Prof. Dr. Özlem KESKİN**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

☎ 0000-0002-3061-7832

**Doç. Dr. Rafiye ÇİFTÇİLER**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

☎ 0000-0001-5687-8531

**Prof. Dr. Safa BARIŞ**

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul

0000-0002-4730-9422

**Doç. Dr. Sait YEŞİLLİK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

0000-0003-1160-1381

**Doç. Dr. Saliha ESENBOĞA**

Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

0000-0003-0562-9863

**Prof. Dr. Sara Şebnem KILIÇ GÜLTEKİN**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa

0000-0001-8571-2581

**Dr. Öğr. Üyesi Seda ALTINER**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara

0000-0001-5648-4284

**Doç. Dr. Semra DEMİR**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

0000-0003-3449-5868

**Doç. Dr. Serkan FİLİZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Antalya

0000-0002-7733-9067

**Prof. Dr. Sevgi KELEŞ**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

0000-0001-7344-8947

**Prof. Dr. Şadan SOYYİĞİT**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara

0000-0003-3270-5884

**Doç. Dr. Şükrü ÇEKİÇ**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa

0000-0002-9574-1842

**Prof. Dr. Şükrü Nail GÜNER**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

0000-0002-8860-6132

**Doç. Dr. Tuba ERDOĞAN**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara

0000-0002-3143-2442

**Dr. Öğr. Üyesi Tuğrul ELVERDİ**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, İstanbul

0000-0001-9496-5353

**Prof. Dr. Uğur MUŞABAK**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Ankara

0000-0003-1511-7634

**Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU**

İ.Ü-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Enfeksiyon Hastalıkları BD, Klinik İmmünoloji BD, İstanbul, Emekli Öğretim Üyesi

0000-0002-4796-6828

İÇİNDEKİLER

I. GENEL BİLGİLER

Bölüm 1.	Doğuştan Bağışıklık Kusurları	1
Bölüm 2.	B Hücre Gelişimi ve Fonksiyonları	5
Bölüm 3.	Antikor Eksiklikleri ve Sınıflaması	17

II. OLGULAR

Bölüm 4.	X'e Bağlı Agamaglobulinemili (Bruton) - Enfeksiyonla Başvuran Olgu.....	30
Bölüm 5.	X'e Bağlı Agamaglobulinemili (Bruton) - Ensefalitle Seyreden Olgu.....	36
Bölüm 6.	Otozomal Resesif Agamaglobulinemili Olgu	40
Bölüm 7.	Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi - Tedavisiz İzlenen Olgu	44
Bölüm 8.	Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi - Antibiyotik Profilaksisi ile İzlenen Olgu.....	48
Bölüm 9.	Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi - İmmünoglobulin Replasman Tedavisi ile İzlenen Olgu	53
Bölüm 10.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Bronşektazi: Çocuk Olgu	60
Bölüm 11.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Bronşektazi: Erişkin Olgu.....	66
Bölüm 12.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Otoimmünite: Çocuk Olgu	70
Bölüm 13.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Otoimmünite: Erişkin Olgu.....	76
Bölüm 14.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Sitopeni: Çocuk Olgu.....	80
Bölüm 15.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Sitopeni: Erişkin Olgu	87
Bölüm 16.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Malignite: Çocuk Olgu.....	91
Bölüm 17.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Malignite: Erişkin Olgu	97
Bölüm 18.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Gastrointestinal Sistem Tutulumu: Çocuk Olgu.....	104
Bölüm 19.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Gastrointestinal Sistem Tutulumu: Erişkin Olgu	112
Bölüm 20.	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Granümatöz Lenfositik İnterstisyel Akciğer Hastalığı: Erişkin Olgu.....	117
Bölüm 21.	Hiper-IgM Sendromlu Olgu	123
Bölüm 22.	Selektif IgA Eksikliği - Çocuk Olgu	130
Bölüm 23.	Selektif IgA Eksikliği - Erişkin Olgu.....	134
Bölüm 24.	IgG alt grup Eksikliği - Çocuk Olgu.....	138
Bölüm 25.	IgG alt grup Eksikliği - Erişkin Olgu	142
Bölüm 26.	Selektif IgM Eksikliği	148
Bölüm 27.	Sınıflandırılmayan Antikor Eksikliği Olan Olgu.....	153
Bölüm 28.	İlaç ilişkili Geçici Sekonder Hipogamaglobulinemili Olgu	161
Bölüm 29.	İlaç ilişkili Kalıcı Sekonder Hipogamaglobulinemili Olgu	165
Bölüm 30.	Malignite ilişkili Sekonder Hipogamaglobulinemili Olgu.....	169

ÖNSÖZ

Primer İmmün Yetmezlikler; yeni tanımıyla “Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK)”, 500’den fazla farklı klinik ve immünolojik tabloyu bünyesinde barındırmaktadır. Günümüzde giderek artan farkındalık ve gelişen tanılabilirlik ile tedavi ve izleminde multidisipliner yaklaşımı gerektiren hastalıklardır. Enfeksiyon hastalıklarına geniş veya bazen dar bir yelpazede artmış yatkınlığın yanı sıra; otoimmün, otoinflamatuvar, alerjik hastalıklar ve/veya malignitelerin eşlik ettiği fenotipler olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğu bireysel olarak nadir görülürken, bir grup olarak bakıldığında özellikle çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Primer Antikor Eksiklikleri (PAE) hekimlerin en sık karşılaştıkları klinik tablodur. Bu hastalıkların, tanı ve tedavi süreçleri deneyim ve bilgi birikimi gerektiren zorluklarla doludur ve her bir olgu kendine özgü izlenmelidir. Hekimlerin bu süreçlerde doğru yönlendirmeler yapabilmesi ve hastalarına en uygun tedavi yaklaşımlarını sunabilmesi için güncel, kanıta dayalı kaynaklara duyulan ihtiyaç her geçen gün daha da artmaktadır. İşte bu noktada, “Olgular Eşliğinde Doğuştan Bağışıklık Kusurları: Antikor Eksiklikleri” kitabı, ülkemizin önde gelen alerji ve immünoloji uzmanlarının titiz katkılarıyla hazırlanan bir başvuru kaynağı olarak bu ihtiyaca yanıt vermeyi amaçlamaktadır.

Bu kitap; tanıdan tedaviye, tedaviden takibe kadar PAE hastalarının yönetiminde karşılaşılan güçlükleri olgular eşliğinde ele alarak, hekimlere rehberlik etmeyi hedeflemektedir. Olgular sunumlarının rehberliğinde hazırlanan bu kaynak, klinik pratikte karşılaşılan gerçek vakalar üzerinden, yalnızca bir teorik bilgi aktarmakla kalmamakta, aynı zamanda uzmanların edindikleri tecrübeyi de kanıta dayalı olarak tanı ve tedavi algoritmaları eşliğinde paylaşmaktadır. Böylelikle, tüm sağlık profesyonellerine klinik kararlarda yol gösterici ve pratik bir kaynak sunulmaktadır.

Bu çalışmada emeği geçen tüm meslektaşlarımıza, değerli katkıları ve alanlarındaki bilgi birikimlerini paylaştıkları için en içten teşekkürlerimizi sunuyoruz. Kitabın, başta alerji-immünoloji uzmanları ve ilgili branşlardaki hekimler olmak üzere tüm sağlık profesyonellerine yararlı olması dileğiyle, ülkemizde primer immün yetmezliklerin tanı ve tedavisinde önemli bir başvuru kaynağı olarak katkı sağlayacağına inancımız tamdır.

Saygılarımızla,



Prof. Dr. Hasibe Artaç
Editör



Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın
Editör



Prof. Dr. V. Dilşad Mungan
Türkiye Ulusal Alerji ve
Klinik İmmünoloji Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

Doğuştan Bağışıklık Kusurları

Prof. Dr. Ahmet ÖZEN, Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU

İmmünolojiye dair çağdaş bilgilerimiz, yüz yılı aşkın bir sürede, farklı coğrafyalardan ve disiplinlerden bilim insanlarının uzun yıllar süren emeklerinin bir ürünüdür. Her bilimsel keşif, önceki kuşakların gözlem ve deneysel çalışmaları üzerine inşa edilmiş ve bir sonraki kuşağın keşiflerini temellendireceği bir zemin oluşturmuştur. Teknolojik ilerlemelerin baş döndürücü hızda gelişmesi ile, önceden çözümsüz kabul edilen birçok sorun çözüme kavuşturulmuş ve insan immünolojisine dair birçok karmaşık problem detaylı bir şekilde aydınlatılmıştır.

İmmünoloji alanının ilk dönem kurucuları, immün sistem dokuları ve hücrelerinin gelişimini inceleyerek farklı hücrelerin işlevlerini organ ve doku düzeyinde tanımlamışlardır. Takip eden kuşak, reseptörleri, kemokinleri ve sitokinleri keşfederek bu kompleks sistemin nasıl düzenlendiğini ve konakçı savunmasının efektör mekanizmalarını aydınlatmıştır. Son dönem genom araştırmaları ise genetik ve moleküler düzeydeki keşifler ile biyolojik yolların sağlık ve hastalık durumlarındaki hassas rollerini çözümlemiştir.

Tüm bu gelişmelere olanak sağlayan temel bilim araştırmalarına koşut olarak, doğuştan bağışıklık kusurlarının bir olgu olarak tanınması ve eşsiz bir araştırma modeli olarak kabul görmesi, insan immünolojisine dair derin bilgilerin elde edilmesinde yadsınamaz bir rol oynamıştır.

Doğuştan bağışıklık kusurları (DBK), Dr. Ogden Carr Bruton'un (1908-2003) 1952'deki X-geçişli agamaglobulinemi olgusunun keşfi ile başlayan yeni bir tıp disiplini tesisinden bu yana büyük değişimler ve evrimler geçirmiştir (1). Dr. Bruton, ilk kez bir DBK tanımlamakla kalmamış, aynı zamanda humoral immün yetersizlikler de dahil olmak üzere birçok DBK için hâlen yaşamsal öneme sahip olan gamma globulin tedavisini de başlatmıştır. Sonraki

yıllarda, 12 yaşına kadar steril bir balon içinde büyütülen ağır kombine immün yetersizlik (AKİY) hastası David Vetter'in (1971-1983) öyküsü ve 'Plastik Balondaki Çocuk' başlıklı filmin gösterimi, toplumda ve hekimler arasında DBK farkındalığının artırılmasına önemli katkı sağlamıştır. Bu çarpıcı örneklerin yanı sıra, COVID-19 pandemisi, insan türünün farklı mikrobiyal patojenlerin istilasından korunmasında immünoloji çalışmalarının ne derece hayati bir rol oynadığını net bir şekilde ortaya koymuştur.

Bu tarihi süreçlere örnek olarak, Bruce Glick ve ark., 1975'te antikor yapımında bursa'nın önemini bildirmiş, Robert Good ve Max Cooper ise 1966'da kişinin antijene karşı antikor yanıtı oluşturabilmesi için B hücrelerinin (bursa kökenli) gerekli olduğunu bir makalede sunmuşlardır (2). Çocuk hekimi ve klinik immünolog olan Max Cooper, Wiskott-Aldrich sendromu olan erkek çocukların, kanda yüksek antikor düzeyine sahip olmalarına rağmen sık viral herpes enfeksiyonu geçirdiklerini, agamaglobulinemi olan erkek çocukların ise kanda antikorları hiç yokken viral herpes enfeksiyonu geçirmediğini gözlemlemiştir (3). Bu araştırmalar, T hücreleri ve timusun immün sistemdeki önemini göstermiş ve timustaki bozuklukların enfeksiyon, otoimmünite ve maligniteye neden olduğunu ortaya koymuştur (4). Bu somut örnekler göstermiştir ki, tıp hekimlerinin dikkatli gözlemleri ile temel bilim araştırmacılarının emek ve yoğun çalışmaları sayesinde immünoloji bilimi bugünkü kapsamına ulaşmıştır.

Görece olarak daha şiddetli doğuştan bağışıklık kusurları (DBK) formlarının farkedilebildiği erken yıllarda, bağışıklık yetersizliğinin klinik yansımaları genel çerçevelerle anlaşılmış ve DBK'nın klinik spektrumun en ağır ucundaki çarpıcı örneklerden ibaret olduğu düşünülmüştür. Günümüzde ise DBK'ların daha hafif seyreden ve spektrumun diğer

ucundaki temsilcilerini de içeren daha kapsayıcı bir profile sahip olduğu anlaşılmıştır. Erken dönemdeki bilgilerimizle karşılaştırıldığında güncel bilgilerimiz, DBK’ların çok daha farklı özellikler barındırdığını ortaya koymuştur.

Örneğin, DBK’da enfeksiyon yatkınlığı kadar önemli başka sorunlar da dikkati çekmektedir. Çoklu organ otoimmünitesi, otoinflamasyon, lenfoproliferasyon, malignite ve şiddetli alerjik yakınmalar DBK’nın özellikleri arasında yer almaktadır. DBK’lar, erken çocukluk döneminde ortaya çıkabileceği gibi erişkin döneminde de bulgu verebilir. Ayrıca, DBK’lar sadece ailesel hastalık olarak değil, de novo germline mutasyonlar, somatik mutasyonlar ve otoantikör aracılı (fenokopiler) süreçler sonucu sporadik olarak da görülebilir. Eskiden tedavisiz kabul edilen pek çok DBK, günümüzde küratif tedaviler (kök hücre nakli ve gen tedavisi) ya da hedeflenmiş farmakoterapi yöntemleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir.

DBK’ların tarihsel sürecindeki genetik keşiflere örnek olarak, 1993 yılında X’e bağlı agamaglobulinemi (XLA) hastalığı Bruton tirozin kinaz (BTK) geni ile ilişkilendirilmiştir (5). Yine Holland ve ark., *STAT3* genindeki germline heterozigot kayıp fonksiyon/dominant negatif (LOF/DN) mutasyonun, otozomal dominant hipereozinofilik sendroma (HİES) neden olduğunu saptamışlardır (6). Daha sonra, B hücrelerinin sağkalımı, izotip dönüşümü ve bellek oluşumunda etkin rol oynayan IL-6 ve IL-21 sitokin iletişim yolları belirlenmiştir. Bu araştırmalar sırasında *ZNF341* eksikliği de ortaya konulmuştur (7).

Bu yeni bakış açımızın olgunlaşmasında kuşkusuz genetik bilimindeki gelişmeler büyük rol oynamıştır. Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği (International Union of Immunological Societies; IUIS), 2022 yılında yayınladığı sınıflamaya 55 yeni monogenik gen bozukluğu ve bir otoantikora bağlı fenokopi ekleyerek, toplam hastalık sayısının 485’e ulaştığını bildirmiştir (8). Yeni nesil dizileme (next-generation sequencing; NGS) ve tüm ekzom/genom dizileme (whole exome/genome sequencing; WES/WGS) yöntemleri, yeni genetik mutasyonların keşfini sağlamıştır. Buna eşlik eden validasyon çalışmaları ve derin biyokimyasal incelemeler sayesinde çok sayıda doğuştan bağışıklık bozukluğu tanımlanmıştır.

Ayrıca, tek bir gendeki farklı mutasyonların değişik fenotiplere neden olabildiği (allelizm heterojenite) gibi, bir ortak yolağı yöneten farklı genlerdeki patojenik varyantların (lokus heterojenite) aynı fenotipik hastalığa yol açabildiği

gösterilmiştir. Bu heterojenitelerin yanı sıra hastalık şiddeti bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, somatik mozaik mutasyonlar hastalığın daha hafif ya da daha ağır seyretmesine neden olabilmektedir. Ayrıca, DNA metilasyonu ve epigenetik değişimler de doğuştan bağışıklık bozukluklarına yol açabilmektedir (9).

Dünya Sağlık Örgütü, 1971 yılında, Mendelyen kalıtılan ve belirgin ayırt edici özelliklere sahip antikor eksikliklerinden ayırmak için daha az tanımlanmış ve heterojen özellikler barındıran antikor eksikliklerini yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY) (common variable immunodeficiency; CVID) başlığı altında gruplandırmıştır. Uluslararası uzlaşma raporu, rahmetli Prof. Işıl Barlan’ın katkıları ile hazırlanan (International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders), 2016 yılında yayınlanmıştır (10). YDİY, genellikle B hücre işlev bozuklukları ile tanımlanır ve hipogamaglobulinemi yanı sıra hastaların çoğunda immün disregülasyon görülmektedir (11).

Doğuştan bağışıklık kusurlarının geniş yelpazedeki semptomatolojisi, hastaların çok farklı disiplinlere başvurmasına neden olmaktadır. Gastroenteroloji, romatoloji, endokrinoloji, dermatoloji, pulmonoloji ve hematoloji gibi farklı branşlara başvuran hastaların ayıklanıp tanısının konulması için, klinik immünoloji dışındaki yan dallar ile sıkı işbirliği içinde çalışılması gerekmektedir. Hastalık tanısı çoğunlukla 3-7 yıl gecikmeli olarak konulmaktadır. Bu gecikmeler nedeniyle hastaların yaşam kalitesi düşmekte ve sağkalımı olumsuz etkileyen komplikasyonlar gelişmektedir. Erken tanı için farkındalığın artırılmasına yönelik eğitici programlar, tanısal testleri yaygınlaştıracı sağlık politikaları ve tarama programları gibi stratejiler geliştirilmelidir.

Yenidoğan döneminde uygulanabilen TREC (T cell receptor excision circles) ve KREC (kappa-deleting recombination excision circles) testleri, T ve B lenfosit gelişim bozukluklarını işaret ederek ağır kombine immün yetersizlik ve agamaglobulinemi olan hastaların erken tanınmasına olanak vermektedir (12). Birçok ülkede başlayan yenidoğan tarama programları, doğumsal kusurlara erken tanı konulmasını sağlayarak, hastalık ilişkili komplikasyonlar gelişmeden önce küratif ve destekleyici tedavilere imkân sunmaktadır.

Kanser ve otoimmün hastalıklar gibi toplumda yaygın bozuklukları inceleyen araştırmalar, bu hastalıkların patojenezinde rol oynayan çeşitli immün mekanizmaları aydınlatmıştır. Bu araştırmalar sonucunda, pek çok hücre ve

moleküler yolağı hedefleyen küçük molekül inhibitörleri ve füzyon proteinleri gibi biyolojik tedaviler geliştirilmiştir (13). Doğuştan bağışıklık kusurlarında, immünoglobulin yerine koyma tedavisi ve antimikrobiyal tedaviler gibi destekleyici yaklaşımların yanı sıra, yaygın hastalıklar için geliştirilmiş olan farklı sınıflardaki immün modülatör ilaçlar da sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (ilaç yeniden konumlandırma).

Örneğin, rituximab (anti-CD20) gibi biyolojik etkin ilaçlar, çeşitli genetik bozukluklarla ilişkili otoimmünite, lenfoproliferasyon ve malignite gibi bulguları olan doğuştan bağışıklık bozuklukları hastalarında kullanılmaktadır (fenotip tarafından yönlendirilmiş yaklaşım). Öte yandan, romatoid artritte kullanılan JAK inhibitörleri, STAT1 ve STAT3 fonksiyon kazanım mutasyonları nedeniyle ortaya çıkan otoimmün bulguların tedavisinde etkin bulunmuştur (genotip tarafından yönlendirilmiş yaklaşım) (14,15). Son yıllarda, hematopoietik kök hücre naklinde (HKHN) yenilikçi hazırlık rejimlerinin geliştirilmesi tedavi sonuçlarını belirgin şekilde iyileştirmiştir. Gen tedavisi sayesinde gene özgü tedaviler sağlanabilmektedir. Başka bir yenilikçi yaklaşım ise BTK gen yazılımının CRISPR-Cas9 yöntemi ile düzeltilmesine yönelik çalışmalardır (16). Heyecan verici olarak, son bir yılda üç farklı ilaç, ilk kez bir DBK hastalığında kullanım amacıyla Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ruhsatlanmıştır. Leniolisib (Joenja), “activated PI3K delta syndrome” (APDS) hastalığında, pozelimab (Vepoz) CHAPLE hastalığında ve mavorixafor (XOLREMDI) ise WHIM sendromunda hastaların kullanımı için eczanelerde yerini almıştır (17-19).

Klinik immünolojiye gönül veren hekimler, hastaların erken tanı ve tedavisi, yaşam kalitesini yükseltmek ve morbidite ile mortaliteyi azaltmak için çalışmalarını sürdürmektedirler. Ancak, hastalar ve hekimler için bir başka sorun da, çocukluktan itibaren yakın ilgi ile izlenen hastaların erişkin yaşa geldiklerinde iç hastalıklarına sevk edilmesi-dur. Hastalar, erişkin olduklarında sevk edildikleri bölümde benzer ilgiyi beklemektedirler; bu nedenle çocuk ve erişkin bölüm hekimlerinin işbirliği gerekmektedir. Ergen yaşına gelen hastaların, hastalığının izlemi ve konsültasyonlarının sevk edilecek hekim veya bölüm ile birlikte yapılmaya başlanması, geçiş dönemini kolaylaştıracaktır. Ayrıca, sevk edilecek bölüm hekiminin hastaya özgü hastalık, tedavi, komplikasyonlar ve izlemler konusunda bilgi edinmesi de büyük önem taşır (20).

Doğuştan bağışıklık kusurlarına bağlı hastalıkların hekimler tarafından erken tanınması, tedavisi ve izlemi, çocuk ve erişkin bölümleri arasındaki işbirliği ile sağlanacaktır. Hekimler ve toplum arasında doğuştan bağışıklık kusurlarına bağlı hastalıklar hakkında farkındalık oluşturmak amacıyla eğitim programları, kurslar, tanıtıcı kısa kitapçıklar ve videolar hazırlanması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Sci Immunol*. 2020; 5:eabb1662.
2. Glick B, McDuffie FC. Immunoglobulin and the bursa of Fabricius. *J Reticuloendothel Soc* 1975;17:119-25.
3. Cooper MD. Functional deficiency of a B-cell subline: Prime immunologic abnormality in the Wiskott-Aldrich syndrome? *J Invest Dermatol*. 1976;67:431-4.
4. Tangye SG, Nguyen T, Deenick EK, Bryant VL, Ma CS. Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function. *J Exp Med*. 2023;220(7):e20221105.
5. Rawlings DJ, Saffran DC, Tsukada S, Largaespada DA, Grimaldi JC, Cohen L, et al. Mutation of unique region of Bruton's tyrosine kinase in immunodeficient XID mice. *Science*. 1993;261:358-61.
6. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357:1608-19.
7. Beziat V, Li J, Lin JX, Ma CS, Li P, Bousfiha A, et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. *Sci Immunol*. 2018;3:eaat4956.
8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2022;42:1473-507.
9. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:957-69.
10. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International consensus document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:38-59.
11. Remiker A, Bolling K, Verbsky J. Common variable immunodeficiency. *Med Clin North Am*. 2024;108:107-21.
12. King JR, Hammarstrom L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: History, current and future practice. *J Clin Immunol*. 2018;38:56-66.
13. Delmonte OM, Notarangelo LD. Targeted therapy with biologicals and small molecules in primary immunodeficiencies. *Med Princ Pract*. 2020;29:101-12.

14. Baris S, Alroqi F, Kiykim A, Karakoc-Aydiner E, Ogulur I, Ozen A, et al. Severe early-onset combined immunodeficiency due to heterozygous gain-of-function mutations in STAT1. *J Clin Immunol.* 2016;36:641-8.
15. Leiding JW, Vogel TP, Santarlas VGJ, Mhaskar R, Smith MR, Carisey A, et al. Monogenic early-onset lymphoproliferation and autoimmunity: Natural history of STAT3 gain-of-function syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151:1081-95.
16. Gray DH, Villegas I, Long J, Santos J, Keir A, Abele A, et al. Optimizing integration and expression of transgenic Bruton's tyrosine kinase for CRISPR-Cas9-Mediated gene editing of X-Linked agammaglobulinemia. *CRISPR J.* 2021;4:191-206.
17. Badolato R, Alsina L, Azar A, Bertrand Y, Bolyard AA, Dale D, et al. A phase 3 randomized trial of mavorixafor, a CXCR4 antagonist, for WHIM syndrome. *Blood.* 2024;144:35-45.
18. Duggan S, Al-Salama ZT. Leniolisib: First approval. *Drugs.* 2023; 83:943-8.
19. Ozen A, Chongsrisawat V, Sefer AP, Kolukisa B, Jalbert JJ, Meagher KA, et al. Evaluating the efficacy and safety of pozelimab in patients with CD55 deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy disease: An open-label phase 2 and 3 study. *Lancet* 2024;403:645-56.
20. Smith H, Scalchunes C, Cowan MJ, Puck J, Heimall J. Expectations and experience: Parent and patient perspectives regarding treatment for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol.* 2021;229:108778.

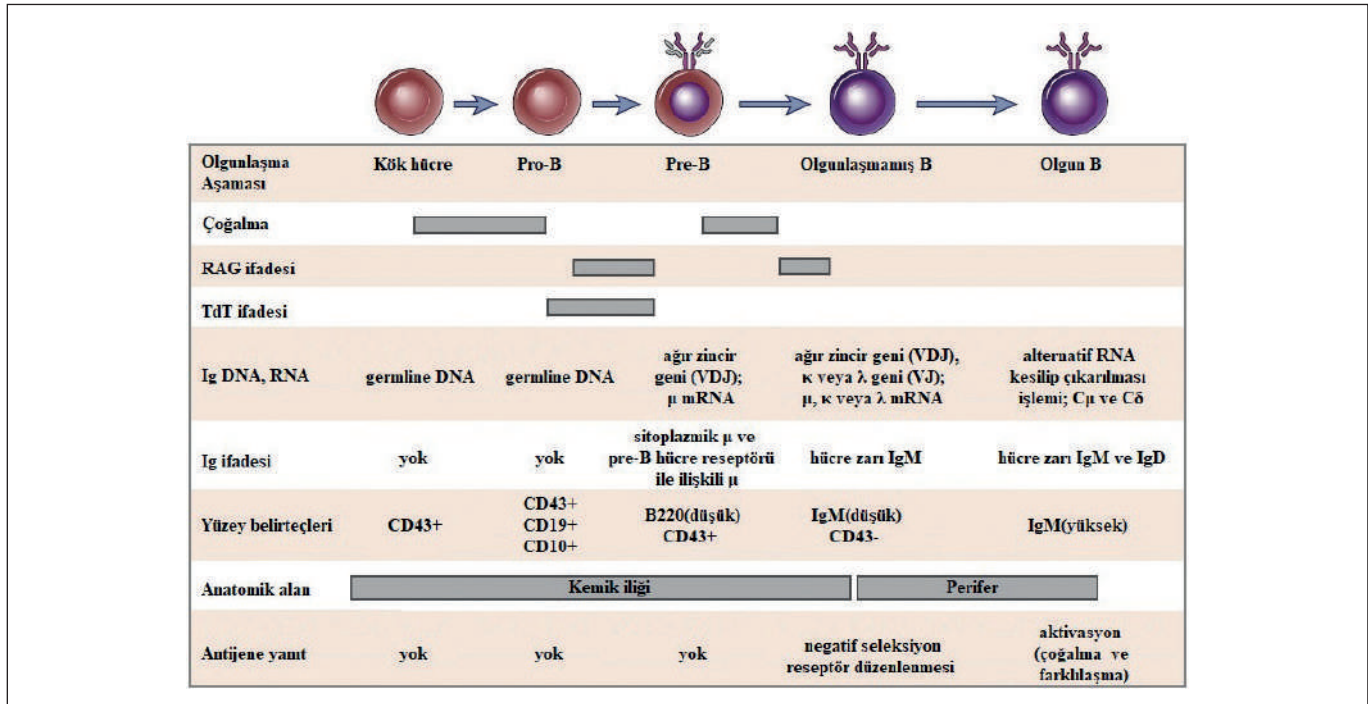
B Hücre Gelişimi ve Fonksiyonları

Doç. Dr. Saliha ESENBOĞA, Prof. Dr. İlhan TEZCAN

1. B HÜCRE GELİŞİMİ

B hücreleri veya B lenfositleri, adaptif immün sistemin yaşamsal bir bileşeni olup; antikor üreterek vücudun patojenlere karşı savunmasında yer almaktadır. Doğumdan önce fetal karaciğerde primordial hücrelerden gelişen B lenfositler, doğumdan sonra primer lenfoid organlardan biri olan kemik iliğinde üretilmeye devam etmektedir. B hücrelerinin gelişimi, kemik iliğinde gerçekleşen karmaşık bir süreçtir (1,2). Kemik iliğindeki öncül hücreler, membrana bağlı IgM moleküllerini ifade eden olgunlaşmamış B hücrelerine dönüşür ve daha sonra kemik iliğinden ayrılarak, özellikle dalakta, daha ileri olgunlaşma aşamalarına

geçerler (1). Dalakta foliküler B hücrelerine olgunlaşan hücreler, yüzeylerinde IgM ve IgD ifade eder ve tüm periferik lenfoid organları dolaşma ve bu organlara yerleşme yeteneği kazanırlar (3). Lenfoid foliküller yabancı antijenleri tanıyıp yanıt oluşturabilen foliküler B hücrelerine ev sahipliği yapar (4). Lenfoid öncüden olgun bir B hücresinin gelişmesinin insanlarda 2 ile 3 gün süreceği tahmin edilmektedir (1). Gelişim süreçlerinde, B lenfosit öncül hücreleri, farklı hücre yüzey belirteçleri ve özgül immüno-globulin (Ig) gen ifadeleri ile tanımlanan aşamalardan geçerler ve farklılaşarak olgunlaşırlar (matür B lenfositler) Şekil 1'de B hücre gelişiminin aşamaları gösterilmektedir.



Şekil 1. B hücre gelişiminin aşamaları (1)

2. B HÜCRE GELİŞİMİNİN AŞAMALARI

B hücreleri gelişim aşamaları şunlardır: progenitör B hücreleri (pro-B hücreleri), öncü B hücreleri (pre-B hücreleri), olgunlaşmamış (immatür) B hücreleri ve olgun (matür) B hücreleri. Bu aşamalar sonucunda immün toleransın da gerçekleştiği, gelişim süreci devam ederek B lenfosit repertuarı oluşmaktadır.

2.1. Progenitör (Pro-B) Hücresi

B hücreli gelişiminin en erken aşaması pro-B hücresi ile başlar. İnterlökin (IL)-3 ve IL-7, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve kök hücre faktörü (SCF) gibi faktörler, daha önceki progenitör hücrelerden pro-B hücrelerinin gelişimini teşvik eder. Pro-B hücre aşaması, sadece pro-B hücrelerinin oluşumu için değil, aynı zamanda plazma hücresi aşamasına kadar B hücreli gelişiminin sonraki tüm aşamaları için gerekli olan ana bir transkripsiyon faktörü olan Pax5'in ekspresyonu ile karakterizedir. Bu aşama ile ilgili diğer önemli olaylar arasında, immüoglobulin ağır zincir gen lokusları içinde D-JH yeniden düzenlemelerini katalize eden Rekombinasyonu aktive eden genlerin (RAG1 ve RAG2) ekspresyonu ve CD19'un yüzeydeki ifadesi bulunur. CD19, antijen ve T hücre yardımına yanıt olarak sinyal iletiminde yer alan bir multimoleküler yüzey kompleksinin bir bileşenidir.

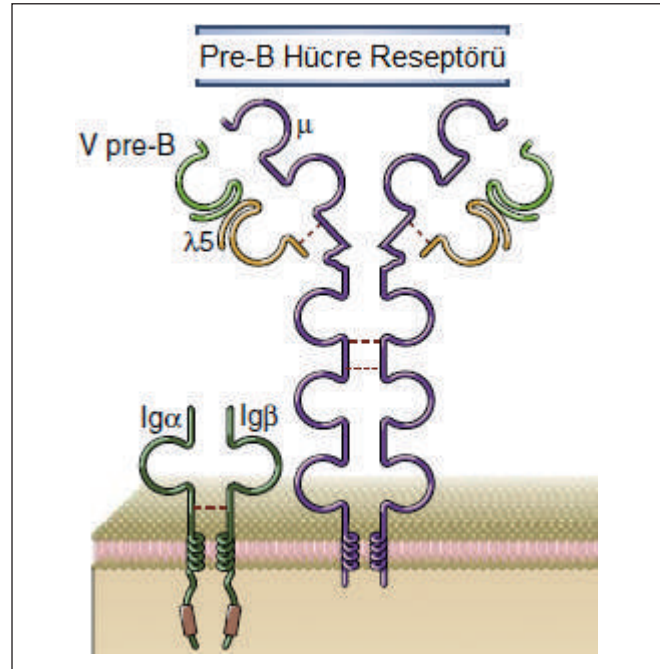
Progenitör hücrelerde, çeşitli bir antikor repertuarı oluşturmada kritik bir adım olan ağır zincir gen yeniden düzenlenmesi oluşur. RAG1 ve RAG2, immünglobulin ağır zincir lokusunun V (değişken), D (çeşitlilik) ve J (birleşme) gen segmentlerinin rekombinasyonunu başlatarak bu süreçte çok önemli bir rol oynar (1,5). Sadece uygun rekombinasyon yapan hücreler hayatta kalır ve farklılaşır. Uygun şekilde Ig ağır zincir (μ) yeniden düzenlenmesi yapıldıktan sonra, B hücrenin pro-B hücre aşaması biter ve pre-B aşamasına farklılaşır.

Pro-B hücreleri ayrıca, HLA-DR ve çok erken hematopoetik progenitör hücrelerde bulunan ve muhtemelen hücre adezyonunda rol oynayan 115 kD tip I transmembran glikoprotein olan CD34'ü de ifade eder.

2.2. Pre-B hücresi

Ağır zincirin başarılı bir şekilde yeniden düzenlenmesinin ardından farklılaşan hücre pre-B hücresi aşamasına geçer. Bu aşamada pre-B hücre reseptörünü (pre-BCR) oluşturmak için ağır zincir *surrogate* (vekil) bir hafif zincirle eş-

leşir. Pre-BCR'nin hücre yüzeyinde ifade edilmesi önemli bir kontrol noktasıdır ve hücrenin çoğalması ve hafif zincir geninin yeniden düzenlenmesini başlatması için sinyal verir. Bu kontrol noktası, yalnızca fonksiyonel ağır zinciri olan hücrelerin bir sonraki aşamaya geçmesini sağlar. μ ağır zinciri, vekil hafif zincirler, Ig α ve Ig β olarak adlandırılan sinyal iletilişi protein kompleksleri, pre-BCR olarak bilinen B hücrenin pre-antijen reseptörünü oluşturur (Şekil 2) (1).



Şekil 2. Pre-B hücre reseptörü (1)

Pre-BCR'den gelen sinyaller, kemik iliğindeki B hücre öncü hücrelerinin çoğalmasından sorumludur. Pre-BCR'nin neyi tanıdığı bilinmemektedir; şu anda bu konudaki görüş birliği, bu reseptörün liganddan bağımsız bir şekilde işlev gördüğü yönündedir.

Pre-BCR ifadesi, B hücre olgunlaşmasındaki ilk kontrol noktasıdır. Pro-B hücreden pre-B hücreye geçiş için pre-BCR ve BCR ile ilişkili çok sayıda sinyal molekülü gereklidir. Pre-BCR'nin ekspresyonunu engelleyen veya reseptör aracılığıyla sinyal iletimini durduran genetik kusurlar, B hücrelerinin farklılaşamamasına ve periferik kanda B lenfosit eksikliği ve konjenital agamaglobulinemiye yol açar. Pre-BCR bileşenlerini veya agamaglobulinemiye yol açan aşağı akış sinyal moleküllerini kodlayan genlerdeki işlev kaybı mutasyonları arasında şunlar bulunur: Ig μ , lambda 5 vekil hafif zincir, CD79a, CD79b, Bruton tirozin kinaz (BTK) ve B hücre bağlayıcı protein (BLNK). Örneğin BTK isimli bir

kinaz, pre-BCR'den sonra aktive olur. BTK, pre-B hücre aşamasında reseptörden alınan sinyallerin iletilmesi, hücre sağkalımı, çoğalması ve olgunlaşması için gereklidir. İnsanlarda, BTK genindeki mutasyonlar, B hücrelerinin olgunlaşmaması ile karakterize edilen ve X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) olarak adlandırılan bir hastalığa yol açar (6).

Pre-BCR, immünoglobulin ağır ve hafif zincir genlerinin yeniden düzenlenmesinin ileri aşamalarını şu şekilde kontrol eder: Bir μ proteini, bir kromozom üzerindeki rekombine ağır zincir lokusundan üretilir ve bir pre-BCR oluşturursa, bu reseptör, diğer kromozom üzerindeki Ig ağır zincir lokusunun yeniden düzenlenmesini geri dönüşü olmayan bir şekilde inhibe eder. Bu şekilde sadece bir aleldeki Ig ağır zincir lokusunun ifadesi sağlanmış olur. Bu olay alelik dışlama (*allelic exclusion*) olarak adlandırılır. Eğer her iki alelde de Ig ağır zincir gen yeniden düzenlenmesi olmazsa, gelişmekte olan hücre Ig ağır zincirini üretemez. Sonuç olarak, pre-BCR tarafından üretilen yaşam sinyallerini alamaz ve hücre apoptoza giderek ölür.

2.3. İmmatür B Hücresi

Pre-B hücresi aşamasından immatür B hücresi aşamasına geçiş, hücre yüzeyinde tam bir IgM antikor molekülünün ifade edilmesine izin veren bir kappa veya lambda Ig hafif zincir geninin başarılı bir şekilde yeniden düzenlenmesi ile mümkündür. Eğer κ lokusu uygun bir şekilde yeniden düzenlenmezse, hücre lambda (λ) lokusunu yeniden düzenleyebilir. Bu durumda da tam bir IgM molekülü üretebilir. Bir κ proteininin üretimi, λ yeniden düzenlenmesini önler. λ yeniden düzenlenmesi, yalnızca κ yeniden düzenlenmesinin uygun olmadığı veya self-reaktif κ hafif zincirinin silinmesi durumunda gerçekleşir. Sonuç olarak, tek bir B hücre klonu iki tip hafif zincirden sadece birini ifade eder. Bu fenomen “hafif zincir izotip dışlaması” (*isotypic exclusion*) olarak adlandırılır (1,7).

Ağır zincir lokusunda olduğu gibi, bir κ veya λ geni, herhangi bir B hücresindeki iki ebeveyn kromozomundan sadece bir tanesi tarafından ifade edilir ve diğer alel dışlanmış olur. Bunun anlamı, her bir B hücresinin sadece κ veya λ hafif zincirini üretebileceğidir. Ayrıca, ağır zincirlerde olduğu gibi, κ ve λ zincirlerinin her iki alelinin de gelişmekte olan bir B hücresinde işlevsel olarak yeniden düzenlenmemiş olması durumunda, bu hücre normalde BCR tarafından üretilen yaşam sinyallerini alamaz ve apoptoza uğrayarak ölür (1,7). Normalde sağlıklı bir bireyde serum ve idrardaki kappa hafif zincirlerinin lambda hafif zincirlerine oranı yaklaşık 2:1'dir. Bu orandan sapmalar,

anormal çoğalan plazma hücrelerinin bu hafif zincirlerin üretiminde bir dengesizliğe yol açtığı multipl miyelom ve diğer plazma hücresi bozuklukları gibi bazı hastalıklarda ortaya çıkabilir.

Kappa hafif zincir genlerinin yeniden düzenlenmesi sonucunda “kappa rekombinasyon eksizyon çemberi” (KREC) adı verilen bir yan ürün oluşmaktadır. KREC, yeniden düzenlemeden önce V_{κ} ve J_{κ} gen segmentleri arasında bulunan DNA'dan türetilen epizomal, dairesel bir DNA parçasıdır. KREC'ler çoğaltılmaz ancak B hücresi bölünmesinin bir turundan doğan yavru hücrelerden birinin çekirdeğinde taşınır. Sonuç olarak, KREC'ler sağlıklı bireylerin periferik kanında kolayca tespit edilebilir. KREC düzeylerinin çok düşük olması, B hücresi gelişimini engelleyen bir süreci işaret eder.

Yüzeyinde IgM bulunduran B hücresine **immatür B hücre-si** denir. Yüzey IgM'si, diğer hücrelerdeki membrana bağlı self-antijenlerle güçlü bir şekilde etkileşime girerse, o B hücresi ya apoptoz yoluyla ölür ya da farklı bir özgülüğe sahip yeni bir Ig oluşturmak için daha fazla Ig geni yeniden düzenlemesi (reseptör düzenleme (*editing*) olarak adlandırılan bir süreç) geçirir. Santral tolerans olarak bilinen bu süreç, klonal silme, reseptör düzenleme gibi mekanizmalar yoluyla kendi antijenleriyle güçlü bir şekilde reaksiyona giren hücreleri ortadan kaldırır (1,7). Otoreaktif reseptör taşıyan immatür B hücreleri ölmektedir.

İmmatür B hücreleri, HLA-DR, CD19, CD20 ve CD40'ı ifade etmeye devam eder, ancak artık CD10, CD34, RAG1, RAG2 veya TdT'yi ifade etmezler.

2.4. Matür B Hücresi

Self-antijeni bağlamayan veya minimal avidite ile bağlayan B lenfositler yani immatür B hücreleri bu aşamada kemik iliğinden çıkar. Kemik iliğinden çıktıktan sonra, ikinci lenfoid organlara, özellikle dalak ve lenf düğümlerine göç eder. Dalaktaki hücreler, B hücresi gelişiminin ara bir aşamasını temsil eder ve “geçiş (*transizyonel*) B hücreleri” olarak adlandırılır. Dalak beyaz pulpası içinde, bu hücreler foliküler B hücreleri veya dalak marjinal bölge B hücreleri olarak farklılaşabilir. Bu kader seçimi, foliküler hücreler yerine marjinal bölge hücrelerinin gelişimini teşvik eden Notch sinyali tarafından belirlenir. Splenik marjinal bölge B hücreleri, belirli bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan poli-reaktif antikorlar üreten kısa ömürlü plazma hücrelerine farklılaşır. Enfeksiyonun erken döneminde IgM izotipinde antikorlar üreterek işlev görür.

Diğer B hücreleri, lenf nodları, tonsiller, dalak, Peyer plakları ve solunum yolu, gastrointestinal sistem ve deride bulunan daha az organize olmuş lenfosit toplulukları gibi ikincil lenfoid organlara göç eder. Bu B hücreleri, yüksek endotelial venüller olarak bilinen özelleşmiş damar endotel hücrelerine bağlanarak bu dokulara girerler. Lenfosit ekstrasvazasyonunda iki yüzey molekülü, CD44 ve CD62-L (L-selektin) önemli rol oynar. Organize ikincil lenfoid dokulara girdikten sonra, matür B hücreleri hem yüzey IgM ve IgD'yi hem de CD11a/CD18 (LFA-1) ve CD29/49d (VLA-4) gibi hücre-hücre ve hücre dışı matris adeziv etkileşimlerine aracılık eden diğer molekülleri ifade ederler. Matür B hücrelerin yüzeyinde yer alan:

- Yüzey immünoglobülini (sIg), antijen sunumu için antijen bağlanmasına ve hücre içine girişine aracılık eder ve ayrıca reseptör toplanmasıyla tetiklenen sinyal iletim yollarını etkinleştirir. Reseptör kompleksi, tam bir Ig molekülünün transmembran formundan ve Ig-alfa (CD79a) ve Ig-beta'dan (CD79b) oluşan iki heterodimerden oluşur. İnsanlarda Ig-alfa veya Ig-beta'daki mutasyonlar, B hücresi gelişimi eksikliği ve agamaglobulinemiye neden olur.
- CD11a (integrin alfa-L), CD18 (integrin beta-2) ile *non*-kovalent bir şekilde ilişkilidir. İkincil lenfoid dokularda CD11a/CD18 kompleksi, ligandı ICAM-1 aracılığıyla B hücrelerinin diğer B hücrelerine, T hücrelerine, monositlere ve foliküler dendritik hücrelerle ilişki kurmasına aracılık eder. Bu bağlanma, hücreler arası etkileşimleri ve sinyalleşmeyi sağlayarak immün yanıtı düzenler.
- CD19 ve CD20, akım sitometrisinin rutin klinik uygulamalarında B hücrelerini saymak için en sık kullanılan belirteçlerdir. Bu moleküller, B hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve B hücrelerinin tanımlanması ve ölçülmesinde önemli rol oynar. CD19, B hücre sinyalizasyonu ve aktivasyonunda kritik bir rol oynarken, CD20, B hücrelerinin gelişimi ve farklılaşmasında önemlidir. Bu belirteçler, özellikle immünolojik ve hematolojik hastalıkların teşhis ve takibinde sıklıkla kullanılır.
- CD19 ve CD21, B hücre membranında CD81 (TAPA-1) ve interferonla indüklenen transmembran protein 1 (IFITM1, CD225 olarak da bilinir) ile bir kompleks hâlinde bulunur. Bu kompleks, Ig reseptör kompleksinin sinyal eşliğini düşürmede önemli bir role sahiptir. Bu, B hücrelerinin antijenlere karşı daha hassas hâle gelmesini sağlar ve etkin bir immün yanıt oluşturulmasına katkıda bulunur.

- B hücreleri ayrıca C3b kompleman reseptörü 1 olan CD35'i de ifade eder. B hücreleri, immün kompleksleri bağlamak için bu kompleman reseptörlerini kullanabilir, bu da B hücresi aktivasyonuna yol açabilir.
- CD40, aktive olmuş T hücrelerinde bulunan CD154 (CD40 ligand) için bir reseptördür. CD40, lenfoid dokularda antijene bağlı B hücresi gelişiminde çok önemli bir rol oynar. Bu etkileşim, B hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu ve farklılaşması için gereklidir ve etkili bir antikor yanıtının oluşturulmasına katkıda bulunur.

B hücre gelişimi sırasında hücrelerin yüzey belirteçleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

3. B HÜCRE ALT GRUPLARI

Kemik iliği kaynaklı hematopoetik kök hücreden (HKH) kaynak alan foliküler B hücreleri ve marjinal bölge B hücrelerinin yanı sıra; fetal karaciğer kaynaklı HKH'den köken alan B-1 B hücresi adı verilen bir grup B hücresi bulunmaktadır. BCR'nin *self*-antijenler için afinitesi, olgunlaşmakta olan B hücresinin foliküler veya marjinal bölge B hücresine farklılaşıp farklılaşmayacağına katkıda bulunabilir (1,7).

3.1. Foliküler B Hücreleri

Matür B hücrelerinin çoğu foliküler B hücreleridir. Bu hücreler, IgM'nin yanı sıra yüzey IgD üretirler. Her bir B hücresi, aynı antijene özgü IgD ve IgM üretmek için aynı VDJ ekzonunu kullanır. Bu hücreler, aynı κ veya λ hafif zinciri ile ilişkili olarak μ ve δ ağır zincirlerini birlikte ifade ederler. B hücrelerinde yeniden düzenlenmiş VDJ ekzonu, biri C μ ekzonunu, diğeri ise C δ ekzonunu içeren iki farklı ağır zincir mRNA'sı oluşturur. Bu işlem, primer RNA transkripsiyonunun alternatif kesip çıkarılması (*splicing*) ile gerçekleşir. Bu *alternatif splicing* işlemi, bir B hücresinin aynı anda iki farklı ağır zincir izotipinin (IgM ve IgD) matür mRNA'larını ve dolayısıyla proteinlerini üretmesine izin verir (1,7). IgM ve IgD'nin eş zamanlı ekspresyonu foliküler B hücrelerinin dolaşıma yeniden katılmasını mümkün kılarak fonksiyonel yetkinliklerini sağlar.

3.2. Marjinal Bölge B Hücreleri

Marjinal bölge B hücreleri, esas olarak dalaktaki marjinal sinüsün yakınında bulunurlar. Sınırlı çeşitlilikte antijeni tanımları, polisakkarit antijenlere yanıt verme ve doğal antikorlar üretme yetenekleri bakımından B-1 hücrelerine benzerler. Marjinal bölge B hücreleri hem farelerde hem de insanlarda bulunur; IgM ve CD21 koreseptörü ifade

Tablo 1. B hücresi gelişimi sırasında yüzey belirteçleri

	Antijen bağımsız					Antijen bağımlı			
	Pre pro-B hücre	Pro B hücre	Pre B hücre	İmmatür B hücre	Matür B hücre	Aktive B hücre	Blast B hücre	Hafıza B hücre	Plazma hücresi
MHC Sınıf II	+	+	+	+	+	+	+	+	
CD10	+	+					+		
CD19	+	+	+	+	+	+	+	+	
CD20		+	+	+	+	+	+	+	
CD21			+	+	+	+			
CD23				+	+	+	+		
CD25, IL2R α						+	+		
CD32, Fc gamma RII				+	+	+	+	+	
CD34	+	+	+						
CD35, CR1				+	+	+	+	+	
CD40		+	+	+	+	+	+	+	
CD80/86, B7 1/2						+	+		
CD121, IL1R						+	+		
CD122, IL2R β				+	+	+	+	+	
CD123, IL3R α	+	+	+						
CD124, IL4R α				+	+	+			
CD125, IL5R α						+	+		
CD126, IL6R α						+	+		
CD127, IL7R α	+								

ederler. Farelerde, marjinal bölge B hücreleri sadece dalakta bulunurken, insanlarda dalakta ve lenf düğümlerinde bulunabilirler. Marjinal bölge B hücreleri, kana karışan mikropalara çok hızlı yanıt verir ve kısa ömürlü IgM salgılayan plazma hücrelerine farklılaşır. Genellikle dolaşımdaki patojenlere verilen T-hücre bağımsız humoral immün yanıtı aracılık etmelerine rağmen, bazı T hücre-bağımlı immün yanıtlara da aracılık edebilmektedirler (1,7).

3.3. B1 B Hücreleri

B-1 hücreleri, fetal karaciğer kaynaklı hematopoetik kök hücrelerden gelişen ve sınırlı antijen reseptörü çeşitliliğine sahip olan B hücre alt grubudur. İnsanlarda B-1 B hücrelerinin büyük kısmı periton ve mukozal alanlarda kendini yenileyen bir hücre grubu olarak tanımlanmıştır. En iyi kemirgenlerde tanımlanmıştır. Farelerdeki B-1 hücrelerinin çoğu CD5 molekülünü ifade eder. B-1 hücreleri ontogenez sırasında daha erken gelişir ve V genlerinin nispeten sınırlı bir repertuarı vardır. Geleneksel B hücrelerden çok

daha az birleşim bölgesi çeşitliliği (*junctional diversity*) sergilerler. B-1 B hücreleri marjinal bölge B hücreleri gibi mikrobiyal polisakkarit ve lipid yapıdaki antijenlere cevap olarak IgM Tipinde antikorlar üretirler. Bağırsaktaki mikrobiyal floranın, bu antikorların üretimini uyaran antijen kaynağı olduğu düşünülür. Ancak bu antikorlar bazen doğal antikorlar olarak adlandırılır çünkü immün olmayan bireylerde de bulunurlar. Yetişkin farelerde, çok sayıda B-1 hücre periton ve mukozal alanlarda kendini yenileyici bir popülasyon olarak bulunur. B-1 hücreleri, periton gibi belirli dokularda mikropalara karşı hızlı antikor üretimine katkıda bulunur. Mukozal yüzeylerde, lamina propriadaki IgA salgılayan hücrelerin yarısı B-1 hücrelerinden kaynaklanabilir (1,7).

B-1 hücreleri, hücre yüzeyinde CD5 eksprese eden B-1a ve CD5 eksprese etmeyen B-1b olmak üzere iki alt kümeye ayrılabilir. Bu iki alt küme, gelişimsel olarak ortak öncülleri paylaşmakla birlikte bağışıklık sisteminde farklı roller

üstlenirler. Örneğin, fare modellerinde *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonuna karşı, B-1a hücreleri kendiliğinden erken koruma sağlayan doğal antikorlar (NAb’ler) üretirken, B-1b hücreleri antijene maruz kaldıktan sonra indüklenen antikorlarla uzun süreli koruma sağlar.

3.4. Düzenleyici B Hücreleri (Breg)

Bu B hücresi alt kümelerine ek olarak, IL-10 salgılayan ve T hücresi işlevini baskılayan, dolaşımda küçük bir düzenleyici B hücresi (*Breg*) popülasyonu vardır. Bu hücreler, CD24 ve CD1d eksprese eden bir B hücresi popülasyonu içinde zenginleşmiştir. Breg’ler, Th1 yanıtlarını inhibe ederek, Th17 farklılaşmasını engelleyerek ve Treg farklılaşmasını destekleyerek immün toleransa katkıda bulunur. Breg disfonksiyonu, otoimmün hastalıklar, alerji, enfeksiyon ve kanser dahil olmak üzere çeşitli immün bozukluklarla bağlantılı olabilir ve bu alanlar aktif araştırma konularıdır.

4. B HÜCRESİ GELİŞİMİNİ DÜZENLEYEN MEKANİZMALAR

B hücrelerinin gelişimi, farklılaşma, çoğalma ve seçilimin uygun şekilde gerçekleşmesini sağlayan birkaç önemli mekanizma ve moleküler sinyalle kontrol edilir.

4.1. Gen Yeniden Düzenlenmesi

İmmüoglobulin genlerinin rekombinasyonu, B hücre gelişiminin temel özelliğidir. RAG1 ve RAG2 proteinleri, Ig ağır zincirindeki V, D ve J gen segmentlerinin ve Ig hafif zincirindeki V ve J segmentlerinin rekombinasyonuna aracılık eder. Bu süreç, geniş bir antijen yelpazesini tanıyabilen çeşitli bir BCR repertuarı oluşturur. Terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) gibi ek faktörler, gen segmentlerinin birleşme noktalarına rastgele nükleotitler ekleyerek bağlantı çeşitliliğine katkıda bulunur.

4.2. Checkpoint (Kontrol Noktaları)

B hücresi gelişimi, gelişen B hücrelerinin işlevselliğini ve *self*-toleransını sağlayan çeşitli kontrol noktaları tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Pre-BCR ve BCR’nin farklı aşamalarda ifade edilmesi kritik kontrol noktaları olarak görev yapar. Bu reseptörlerin başarılı bir şekilde hücre yüzeyinde bulunması, uygun gen yeniden düzenlemesini ve işlevsel reseptör ifadesini göstererek hücrelerin bir sonraki gelişim aşamasına geçmesini sağlar.

4.3. Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Sitokinler ve büyüme faktörleri, B hücresi gelişiminde ha-

yatı bir rol oynar. Kemik iliğindeki stromal hücreler tarafından üretilen IL-7, erken B hücre progenitörlerinin hayatta kalması ve çoğalması için çok önemlidir. IL-7 reseptörü aracılığıyla IL-7 sinyali, JAK-STAT yolu gibi sinyal yollarını aktive ederek pro-B ve pre-B hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını uyarır.

Doğal ve adaptif immünite arasındaki B hücrelerin yüzeyinde bulunan üç reseptör köprü görevi görür: APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand), BAFF (B-cell Activating Factor) ve TACI (Transmembrane Activator and CAML Interactor). APRIL, tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesine ait bir sitokindir. B hücresi çoğalmasının ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. APRIL, B hücreleri ve diğer immün hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanarak aktivasyonlarını ve farklılaşmalarını etkiler. Antikor üretiminde ve B hücre popülasyonlarının dengesinin korunmasında rol oynar. BAFF, TNF süper ailesinden olan ve B hücrelerinin hayatta kalmasını ve olgunlaşmasını düzenleyen bir başka sitokindir. BAFF, monositler, dendritik hücreler ve stromal hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilir. Temel işlevi, yüzeylerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak B hücrelerinin hayatta kalmasını desteklemek, böylece apoptozu önlemek ve antikor üretimini artırmaktır. TACI, B hücrelerinin ve bazı T hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir reseptör proteindir. Hem APRIL hem de BAFF’ı bağlar ve B hücresi fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. TACI’nin APRIL ve BAFF tarafından aktivasyonu, B hücresi proliferasyonunu, antikor üretimini ve immün yanıtın düzenlenmesini kontrol eden sinyal yollarını aktive eder. Bunların dışında BCMA (B Cell Maturation Antigen), öncelikle matür B hücreleri ve plazma hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir reseptör proteindir. APRIL ve BAFF’a bağlanarak antikor üretiminden sorumlu olan plazma hücrelerinin hayatta kalmasını ve olgunlaşmasını sağlar. APRIL, BAFF, TACI ve BCMA birlikte B hücresi gelişimi, survival ve immün yanıtın çeşitli yönlerini düzenleyen karmaşık bir ağ oluşturur. Bu proteinlerin eksikliği veya işlev bozukluğu immün yetmezliğe, otoimmün hastalıklara, B hücresi malignitelerine neden olur.

5. B HÜCRE AKTİVASYONU

Antijene veya çeşitli poliklonal mitojenlere maruz kalma, istirahat hâlindeki B hücrelerini aktive eder ve çoğalmalarını uyarır. Aktive olmuş B hücreleri yüzey IgD ve CD21 ekspresyonunu kaybeder ve aktivasyon antijenleri olarak adlandırılan diğer proteinleri eksprese etmeye başlar. Bu proteinler birkaç sınıfa ayrılır:

- Büyüme faktörü reseptörleri: B hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik eden sinyalleri alırlar.
- Hücre-hücre etkileşiminde yer alan yapılar: B hücrelerinin diğer hücrelerle etkileşime girmesini sağlar, bu etkileşimler immün yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynar.
- Aktive olmuş B hücrelerin lokalizasyonunda ve bağlanmasında rol oynayan moleküller: Çeşitli mikro ortamlarda B hücrelerinin yerleşimini ve bağlanmasını düzenler, böylece immün yanıtın etkinliği artırılır.

Spesifik aktivasyon proteinleri arasında CD23 (düşük afiniteli IgE reseptörüdür.), CD25 (IL-2 reseptörünün alfa zinciridir.), CD27 (TNF reseptör süper aile üyesi 7 (TNFRSF7), CD70 için bir ligandır.), CD71 (tüm çoğalan hücrelerde ifade edilen transferrin reseptörü), CD80 ve CD86 (Ig gen süper ailesinin glikoprotein üyeleridir, T hücresi antijeni CD28 için ligandlardır.) CD80/86-CD28 etkileşimi, antijenin MHC'ye bağlanması ve T hücresi reseptörüne sunumunu takiben optimal T hücresi aktivasyonu ve proliferasyonu için kritik olan bir kostimülatör sinyal sağlar. Bu sinyal, T hücresinin B hücrelerine yardımını optimize eden IL-2 dahil olmak üzere sitokin salgılanmasının artmasına yol açar. CD28 ifadesinin ardından T hücreleri, T hücresi yanıtını kapatmak için CD80 ve CD86 ile etkileşime giren CTLA-4'ü ifade eder.

Aktivasyonu takiben, B hücreleri de tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ailesinin bir başka üyesi olan Fas'ı (CD95) eksprese eder. Fas'ın aktive T hücrelerinde eksprese edilen doğal ligandına (FasL, CD95L) bağlanması apoptotik hücre ölümünü tetikler. Böylece Fas, otoreaktif B hücrelerinin klonal genişlemesini düzenler. Fas, germinal merkez B hücrelerinde ve lenfoid dokuların sinüzoidlerindeki B hücrelerinde bulunur ancak öncül B hücrelerinde, matür slgD+ naif B hücrelerinde ve plazma hücrelerinde çok daha düşük seviyelerde ifade edilir.

B hücrelerinin aktivasyondan sonra izledikleri yollar, antijenle aktive olan T hücrelerinden eş zamanlı sinyaller alıp almadıklarına bağlı olarak değişir. B-1b ve B-2 hücreleri tercihen T hücreleri tarafından aktive edilir. T hücresi tarafından aktive edilen B hücreleri, kemokinlerin etkisi altında germinal merkezlerin manto bölgesine göç eder ve burada geçici olarak CD5 ekspresyonu kazanır, ardından germinal merkeze girer.

Germinal merkezde yer alan ve antijen ile karşılaşmadan sonra antikor çeşitliliğine katkıda bulunan önemli iki süreç; somatik hipermutasyon ve afinite matürasyonudur. Fonksiyonel çeşitliliğe katkıda bulunan izotip değişimi de GM'de ortaya çıkar (7,8).

5.1. Germinal Merkez B Hücreleri ve Somatik Hipermutasyon

Aktive olmuş germinal merkez B hücreleri, Ig genlerinin somatik mutasyonuna (somatik hipermutasyon) aracılık eden DNA modifiye edici enzimler olan aktivasyonla indüklenen sitozin deaminaz (AID) ve urasil nükleozid glikozilazı (UNG) eksprese eden, hızla bölünen büyük hücrelerdir. Somatik hipermutasyon, BCR'lerin antijenlere karşı afinitesini artırarak immün yanıtı güçlendirir.

Aktive olmuş bir B hücresi klonunun farklılaşması ile oluşan ilk plazma hücreleri tarafından üretilen IgM antikorlarının V bölgeleri, aktive B hücre klonunun daha sonraki farklılaşmaları sonucunda üretilen IgG antikorlarının V bölgelerinden sekans bazında nispeten farklıdır. Erken birincil yanıtta, germinal merkezin koyu renkli alanda çoğalan sentroblastlar; ağır zincir VDJ ekzonlarında ve bazen hafif zincir VJ ekzonlarında tek tek rastgele nokta mutasyonlarının meydana geldiği bir DNA replikasyonu döngüsüne uğrarlar. Bu süreç somatik hipermutasyon olarak adlandırılır. Bu mutasyonlar geç birincil yanıtta kadar olmaya devam eder, bu da çoğunlukla CDR1 ve CDR2'de antikorun antijene bağlanma yeteneğini etkilemeyen ancak sıklıkla bağlanma afinitesini arttıran sekans değişikliklerine yol açar. Aynı antijene sonraki maruziyetlerde (ikincil ve üçüncül yanıtlar), aktive olmuş hafıza B hücrelerinin Ig genleri, ek somatik hipermutasyonlara maruz kalabilirler. V bölgesinde nokta mutasyon oranının, her bir hücre bölünmesinde 1000 baz çifti başına yaklaşık 1 değişim olduğu, diğer genlerle karşılaştırıldığında somatik mutasyonun yaklaşık 1000 katı olduğu tahmin edilmektedir (Bu nedenle bu fenomene somatik hipermutasyon denilmektedir). Somatik hipermutasyon; deoksisitidini deoksiüridine dönüştüren, aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz (AID) adı verilen bir enzimin aktivitesini gerektirir. AID, CD40 sinyali varlığında yalnızca germinal merkezdeki B hücreleri tarafından ifade edilir (9-11).

Normal germinal merkez B hücrelerinde sıklıkla yüksek oranda mutasyona uğrayan bir gen, B hücre foliküllerinin oluşumu için gerekli olan bir ana düzenleyici olan transkripsiyon faktörü Bcl-6'yı kodlar. Bcl-6, germinal merkez-

deki B hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenler. Foliküler B hücreleri, CD10’u yeniden ifade eder ve ayrıca foliküler B hücresi kökenli tümörleri alt sınıflandırmak için kullanılan GCET1 gibi diğer bazı antijenlerin ifadesine yol açar.

Bu süreçler, B hücrelerinin antijenlere karşı yüksek afinite- li antikorlar üretmesini ve bağışıklık sisteminin çeşitli patojenlere karşı etkili bir şekilde savunma yapmasını sağlar.

Somatik hipermutasyondan sonra bir antijenik epitop için afinitesi artmış olan sentrositler, tercihen hafıza B hücrelerine dönüşür. Bu hafıza B hücreleri ikincil bir yanıtta aktive edildiğinde, plazma hücrelerine dönüşerek birincil yanıt antikorları ile aynı epitopu tanıyan ancak daha fazla afinite(afinite matürasyonu) ile bağlanan antikorlar üretir. Epitop için daha az afiniteye sahip olan sentrositler plazma hücreleri olma eğilimindedir (1,8).

5.2. Foliküler B Hücrelerinin Seçimi ve Ig Sınıf Değişimi

Çoğu foliküler B hücresi, germinal merkezdeki yoğun seçim süreci nedeniyle ölür. Ancak, antijeni yüksek afinite ile tanıyan ve Ig reseptörü aracılığıyla hayatta kalma sinyalleri alan az sayıda B hücresi hayatta kalır. Bu hayatta kalan B hücreleri, AID enzimini gerektiren Ig sınıf değişimine uğrar. İzotip dönüşümü (*isotype switching*); IgM antikorlarının üretiminin, aynı antijenik özgüllüğe sahip IgG, IgA veya IgE antikorları üretimi ile değişmesi sürecidir. İzotip dönüşümü somatik hipermutasyondan bağımsız olsa da ve somatik hipermutasyon olmadan ortaya çıkabilse de, yeni Ig izotiplerini ifade eden B hücrelerin çoğu zaten somatik hipermutasyona uğramıştır (7). Bu süreç, belirli sitokinler tarafından düzenlenir; örneğin, yüksek seviyelerde TGF-beta varlığında B hücreleri, tercihen IgA ağır zincirine geçiş yapar.

İzotip dönüşümü sırasında, sentrositteki ağır zincir sabit bölgesinde bir dizi DNA kesme/yeniden birleştirme işlemi gerçekleşir. Daha önce V(D)J rekombinasyonu ile oluşturulan ağır zincir VDJ ekzonunun yanına, sonraki bölgede yer alan ağır zincir sabit bölge ekzonlarından herhangi biri getirilir. V ekzonu değişmediği için B hücrenin antijenik özgüllüğü aynıdır, ancak bu özgüllük farklı bir efektör fonksiyon gösterebilen bir sabit bölge içerir (fonksiyonel çeşitlilik). Sınıf dönüşüm rekombinasyonu mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte somatik hipermutasyonda da görevli AID enzimini gerektirmektedir (12).

Ig sınıf değişiminde başarısızlık, hiper-IgM sendromları olarak bilinen antikor eksikliklerine yol açar. Bu sendromlar, germinal merkez B hücrelerinde belirgin hiperplazi ile karakterizedir. Hiper-IgM sendromları, AID, UNG, CD40 veya CD40 ligand (CD40L) genlerindeki işlev kaybı mutasyonlarından kaynaklanır. Sınıf değişiminden sonra B hücreleri, germinal merkezi terk eder ve terminal farklılaşma ile plazma hücrelerine dönüşür veya uzun ömürlü bellek B hücresi havuzuna katılır (13).

5.3. T Hücreleri Yardımı ve B Hücreleri Farklılaşması

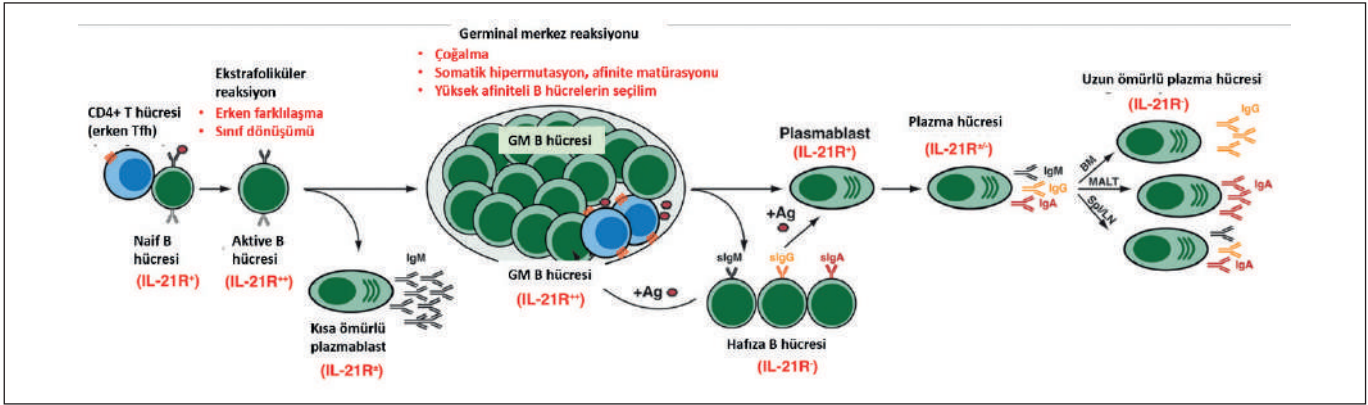
T hücreleri yardımı olmadığında, çoğu aktive B hücresi somatik hipermutasyon veya sınıf değişimi geçirmeden hızla kısa ömürlü plazma hücrelerine dönüşür ve düşük afiniteli IgM antikorları salgılar (Şekil 3). B-1 B hücreleri, bu “foliküler olmayan” farklılaşma yolunu tercih edebilir, çünkü antikor üretimi için T hücreleri yardımına çok daha az bağımlıdır. Hafıza B hücrelerinin bir alt kümesi, T hücreleri ile etkileşime girmeden gelişebilir. Bu T’den bağımsız hafıza B hücreleri, timustan bağımsız antijenleri (örneğin, pnömokok kapsüller polisakkaritleri) ifade eden mikroplara karşı koruma sağlar. Ancak, bu hafıza hücreleri sadece birkaç yıl boyunca varlığını sürdürürken, T’ye bağımlı hafıza B hücreleri (örneğin, kızamık antikorları) onlarca yıl boyunca varlığını sürdürebilir.

Bu süreçler, immün sistemin çeşitli patojenlere karşı etkili bir şekilde savunma yapmasını ve uzun süreli immün hafızaya sahip olunmasını sağlar.

5.4. Plazma Hücreleri

Plazma hücreleri, büyük hücrelerdir ve çapları 20 mikrona kadar ulaşabilir. Yüzeylerinde az sayıda antikor molekülü bulunmasına rağmen, bu hücreler büyük miktarda antikor salgırlar. Foliküler B hücrelerinden türeyen plazma hücreleri genellikle kemik iliğinde bulunur ve uzun ömürlüdürler, birkaç aydan yıllara kadar yaşayabilirler. Buna karşılık, foliküler olmayan B hücrelerinden kaynaklanan plazma hücreleri kısa ömürlüdür, yaşamları genellikle günler ile birkaç hafta arasındadır.

Plazma hücrelerinin farklılaşması, Bcl-6, Pax-5, CD19, CD20 gibi B hücresi aktivasyon antijenlerinin kaybı ve transkripsiyon faktörleri X-box bağlayıcı protein 1 (XBP-1), PR alanı içeren protein 1 (PRDM1 veya BLIMP-1), ve pozitif düzenleyici alan I-bağlayıcı faktör (PRDIBF1) gibi faktörlerin ortaya çıkması ile karakterizedir. Ayrıca, plazma hücrelerinde sitoplazmik immüoglobulin (cIg), CD38 ve synde-



Şekil 3. T-hücrelerine bağlı B-hücre aktivasyonu ve farklılaşması. İkincil lenfoid dokularda, antijen-spesifik naif B hücreleri ve ilgili CD4+ T hücreleri tarafından aktive edilir ve ardından farklı yollarda ilerleyebilirler. Bir ekstraforfoliküler reaksiyonda, bu B hücrelerinin bazıları hızla kısa ömürlü plazmablastlara farklılaşır, ağırlıklı olarak patojenlere karşı ilk korumayı sağlayan IgM salgılar; Ig sınıfında bu aşamada sınıf dönüşümü de gerçekleşebilir. Diğer aktive olmuş B hücreleri germinal merkeze geçer. Burada B hücreleri klonal olarak genişler ve somatik hipermutasyona uğrar. Antijen için en yüksek afiniteye sahip GM B hücreleri, T foliküler yardımcı (Tfh) hücreleri tarafından sağlanan hayatta kalma sinyalleri için yarışır ve ardından yüksek afiniteli nötralize edici Ig (IgM, IgG, IgA) üreten hafıza veya plazma hücrelerine farklılaşır. Antijen ile yeniden karşılaşmanın ardından, hafıza B hücreleri hızla plazmablastlara/ plazma hücrelerine farklılaşabilir veya bir GM reaksiyonuna yeniden girebilir (14)

can-1 (CD138, heparan sülfat proteoglikan) gibi antijenler de bulunur. CD138 plazma hücrelerinde önemli bir tanısal belirteç olarak kabul edilir (8,13,15).

5.5. Hafıza B Hücreleri

Morfolojik olarak istirahat hâlindeki matür B hücreleriyle aynı görünür. Bir B hücrelerinin plazma hücresi yerine bellek hücresi hâline gelip gelmeyeceğini belirleyen faktörler tam olarak anlaşılamamıştır; fare modelleri CD40 sinyali, IL-21 gibi sitokinler ve Tfh hücreleri etkileşimlerden gelen sinyallerin önemli olduğunu göstermiştir. Hafıza hücreleri antijen uyarımına duyarlıdır ve matür B hücrelerinden daha hızlı çoğalarak plazma hücrelerinin daha hızlı üretilmesine yol açar. Bu plazma hücreleri ikincil bağışıklık yanıtları sırasında hızla yüksek afiniteli antikorlar üretir. Hafıza hücrelerinin kesin ömrü belirsiz olsa da, yıllarca hatta on yıllarca varlıklarını sürdürebilirler.

Matür naif B hücreleri yüzeylerinde IgM ve IgD eksprese ederler. Aktivasyonun ardından IgD ifadesi sona erer. Eğer bir hafıza B hücresi germinal merkezde sınıf değiştirmişse, yüzeyinde IgG, IgA veya IgE gösterecektir; aksi takdirde IgM ve IgD ifadesini koruyacaktır. Hafıza B hücreleri ayrıca yüzeylerinde CD27 eksprese eder ve aktivasyonlarını etkiler (8,13).

B hücrelerinin farklı alt kümeleri çeşitli yüzey belirteçleri ile ayırt edilebilir.

Matür naif B hücreleri: IgM+IgD+CD27-

Sınıf dönüşümü yapmamış (*non-switched*) hafıza B hücreleri: IgM+IgD+CD27+

Sınıf dönüşümü yapmış (*switched*) hafıza B hücreleri: IgM-IgD-CD27+

6. B HÜCRE FONKSİYONLARI

B hücreleri, immün yanıtta birçok kritik işlevi yerine getirir. Bunlar arasında antikor üretimi, antijen sunumu ve hafıza oluşumu vardır.

6.1. Antikor Üretimi

B hücrelerinin primer işlevi, immünoglobulinler olarak da bilinen antikorların üretimidir. B hücreleri bir antijenle karşılaştıklarında plazma hücrelerine farklılaşarak o antijene özgü büyük miktarlarda antikor salgılayabilirler. Bu antikorlar patojenlere bağlanarak onları nötralize etmede çok önemli bir rol oynar, böylece onları opsonizasyon yoluyla fagositoz için işaretler ve kompleman sistemini aktive eder. Bu aktivasyon genel bağışıklık yanıtını güçlendirerek patojenlerin temizlenmesini kolaylaştırır.

6.2. Antijen Sunumu

B hücreleri aynı zamanda antijen sunan hücreler (APC'ler) olarak da işlev görebilir. BCR'ler aracılığıyla antijenleri iç-

selleştirir, işler ve majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II molekülleri aracılığıyla yüzeylerinde peptit parçaları sunarlar. Bu antijen sunumu, B hücresi aktivasyonu, çoğalması ve farklılaşması için gerekli sinyalleri sağlayan yardımcı T hücrelerinin aktivasyonu için çok önemlidir. B hücreleri ve yardımcı T hücreleri arasındaki bu etkileşim, adaptif immün yanıtta çok önemli bir adımdır ve patojenlere karşı sağlam ve spesifik bir reaksiyon sağlar.

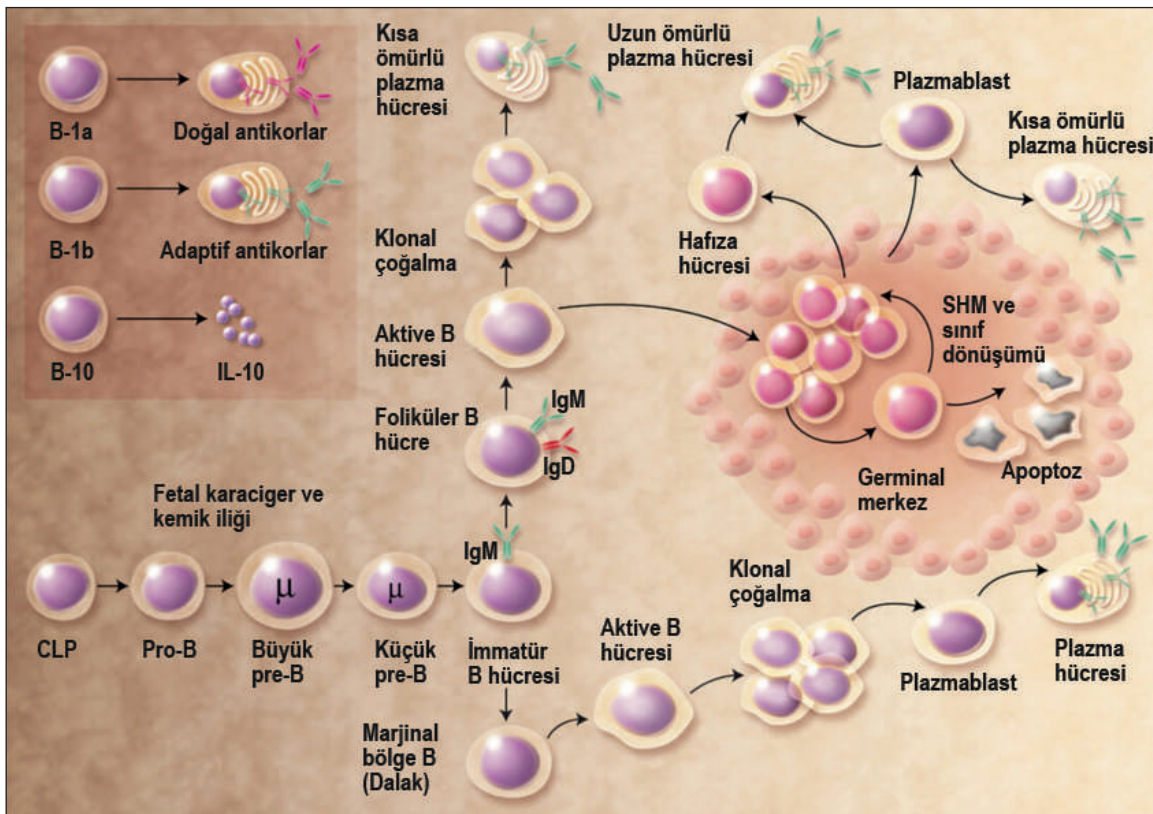
6.3. Hafıza Oluşumu

İlk bağışıklık yanıtından sonra, bazı B hücreleri hafıza B hücrelerine farklılaşır. Bu hücreler uzun süre varlığını sürdürür ve aynı antijene daha sonraki maruziyetlerde hızlı ve güçlü bir yanıt sağlar. Hafıza B hücreleri, daha önce karşılaşılan patojenleri hızlı bir şekilde tanıyıp yanıt vererek uzun süreli immünite sağladıkları için aşılarda etkinliği açısından temel öneme sahiptir. Bir antijene yeniden maruz kalındığında hızlı ve etkili bir immün yanıt oluşturma yeteneği, adaptif immün sisteminin temel bir özelliğidir ve aşılamanın sağladığı uzun vadeli korumaya katkıda bulunur.

6.4. Regülasyon

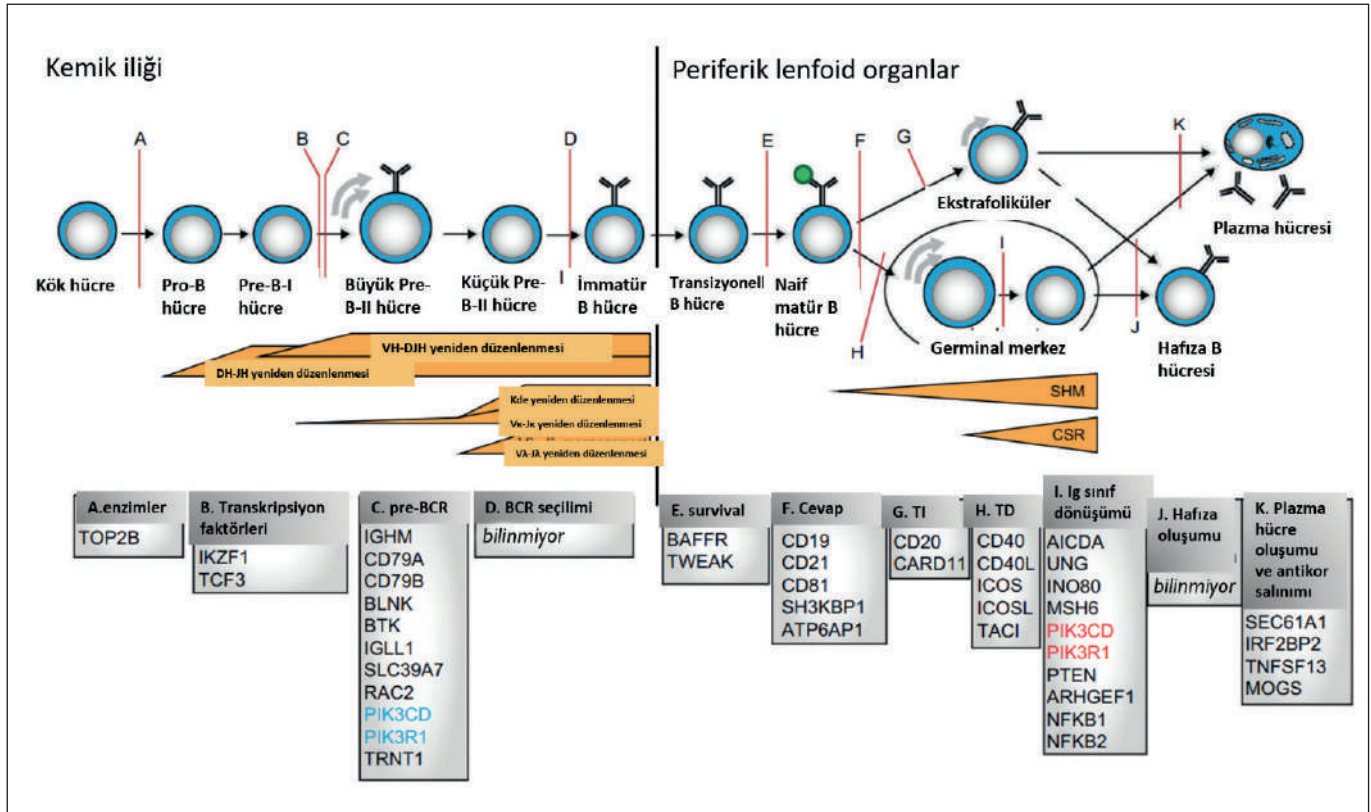
İmmün sistemin pozitif düzenleyicileri olan B hücreleri klasik olarak inflamasyon ve immün yanıtları düzenlerler. B hücrelerinin bir alt kümesi olan düzenleyici B hücreleri (Bregs) enfeksiyon, alerji, otoimmün hastalıklar, transplantasyon ve kanser gibi çeşitli durumlarda önemli roller oynamaktadır. Şimdiye kadar, çok sayıda Breg alt kümesi tanımlanmış olmasına rağmen, yüzey belirteçleri konusunda fikir birliği yoktur. Genel olarak, Breg'ler immüno-regülatör işlevlerini sitokin salınımı ve hücreler arası etkileşim yoluyla yerine getirir. Tümör mikroçevresinde Breg'ler efektör T hücrelerini baskılar, Treg hücreleri indükler; tümör bölgesinde yer alan miyeloid-kökenli supressor hücreler, NK hücreler ve makrofajlar gibi hücreleri hedef alır. Yapılan çalışmalar Breg hücrelerin kanser hastalarında birçok klinikopatolojik faktörle yakından ilişkili olduğunu ve hasta sağkalımını sağlamak için potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (16).

B hücre gelişim aşamaları Şekil 4'te özetlenmiştir.



Şekil 4. B-hücreli gelişimi. Şekil, farelerde ve insanlarda B-hücreli gelişim aşamalarının genel hatlarını göstermektedir. B-1a, B-1b ve B10 popülasyonları insanlarda daha az karakterize edilmiştir (13)

CLP: Ortak lenfoid progenitörü, **SHM:** Somatik hipermutasyon



Şekil 5. B hücre gelişimi farklı aşamalarında görevli moleküllerin bozuklukları çeşitli immün yetmezliklere neden olmaktadır. Bir B hücrenin geçmesi gereken kontrol noktaları A'dan K'ya kadar gösterilmiştir. Ototomal dominant kalıtıldığında kırmızı ile gösterilen gen varyantları, mavi ile gösterilen ototomal resesif kalıtıldığında farklı bir süreçte kusurlara neden olur (17)

CSR: Class-switch recombination, **D:** Diversity, **J:** Joining, **SHM:** Somatik hipermutasyon, **V:** Variable

B hücre gelişimi farklı aşamada etkileyerek primer immün yetmezliğe neden olan moleküller Şekil 5'te özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Lymphocyte development and antigen receptor gene rearrangement, b cell activation and antibody production. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). Cellular and Molecular Immunology. 9 th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2017:179-207, 251-74.
2. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(4):959-71.
3. Geisberger R, Lamers M, Achatz G. The riddle of the dual expression of IgM and IgD. Immunol. 2006;118(4):429-37.
4. Pillai S, Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. Nature Rev Immunol. 2009;9(11):767-77.
5. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. Nature. 1983;302(5909):575-81.
6. Vihinen M, Mattsson PT, Smith CI. Bruton tyrosine kinase (BTK) in X-linked agammaglobulinemia (XLA). Front Biosci. 2000;5:D917-28.
7. Mak TW, Saunders ME, Jett BD. Primer to the Immune Response. 2. baskı. Newnes, 2013:702.
8. Tangye SG, Nguyen T, Deenick EK, Bryant VL, Ma CS. Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function. J Exp Med. 2023;220(7):e20221105.
9. Neuberger MS. Antibody diversification by somatic mutation: From Burnet onwards. Immunol Cell Biol. 2008;86(2):124-32.
10. Liu M, Schatz DG. Balancing AID and DNA repair during somatic hypermutation. Trends Immunol. 2009;30(4):173-81.
11. Peled JU, Kuang FL, Iglesias-Ussel MD, Roa S, Kalis SL, Goodman MF, et al. The biochemistry of somatic hypermutation. Ann Rev Immunol. 2008;26:481-511.
12. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. Nature Rev Immunol. 2008;8(6):421-34.
13. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: How they develop and function. Blood. 2008;112(5):1570-80.

14. Tangye SG, Mackie J, Pathmanandavel K, Ma CS. The trajectory of human B-cell function, immune deficiency, and allergy revealed by inborn errors of immunity. *Immunol Rev.* 2024;322(1):212-32.
15. Oracki SA, Walker JA, Hibbs ML, Corcoran LM, Tarlinton DM. Plasma cell development and survival. *Immunol Rev.* 2010;237(1):140-59.
16. Shang J, Zha H, Sun Y. Phenotypes, functions, and clinical relevance of regulatory B cells in cancer. *Front Immunol.* 2020;11:582657.
17. Edwards ESJ, Bosco JJ, Ojaimi S, O’Hehir RE, van Zelm MC. Beyond monogenetic rare variants: Tackling the low rate of genetic diagnoses in predominantly antibody deficiency. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(3):588-603.

Antikor Eksiklikleri ve Sınıflaması

Doç. Dr. Şükrü ÇEKİÇ, Prof. Dr. Sara Şebnem KILIÇ GÜLTEKİN

GİRİŞ

Doğuştan bağışıklık kusurları, çoğu kalıtsal olan 450'den fazla bağışıklık yetmezliğini kapsar (1). Bu hastalıklar, hücre ve humoral bağışıklığı etkileyen bağışıklık yetersizlikleri de dâhil olmak üzere 10 ana grupta sınıflandırılır ve "ağırlıklı antikor eksiklikleri" bu sınıflandırmada en yaygın görülen hastalık grubunu oluşturur. Doğuştan bağışıklık kusurlarının klinik bulguları, erken bebeklik döneminde ortaya çıkan yaşamı tehdit eden enfeksiyon, ciddi inflamasyon ve lenfoproliferasyondan erişkin çağda bulgu veren daha hafif bulgulara kadar değişebilir (2). Temel immünolojik yolların etkilendiği bazı alt gruplarda hem yaygın hem de fırsatçı patojenlere karşı duyarlılığa yol açarken, spesifik mikroorganizmalara karşı savunma hataları ise sınırlı sayıda patojene karşı duyarlılığa neden olabilir (3,4). Ağırlıklı antikor eksiklikleri klasik olarak azalmış B hücre sayısı, bozulmuş antikor üretimi veya her ikisiyle sonuçlanan B hücresinin içsel anormallikleri ile karakterize edilirler. Bazen de B hücre sayıları ve immünoglobulin düzeyleri normalden düşük antikor yanıtları görülebilmektedir (1).

Antikorlar, sinopulmoner sistemin ve mukozal yüzeylerin korunmasında önemli rol oynar. Bu nedenle, ağırlıklı antikor eksiklikleri olan hastalarda enfeksiyonlar kendini sıklıkla tekrarlayan orta kulak iltihabı, sinüzit ve pnömoni şeklinde gösterir (3,4). İzole edilen klasik patojenler, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi polisakkarit kapsüllü bakterilerdir (5,6). *Giardia lamblia*, *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni* ve Rotavirüs enfeksiyonlarıyla ilişkili kronik ishal de hastalarda sık rastlanan diğer klinik tablolarıdır. Hastalarda bakteriyemi, menenjit, osteomyelit ve subakut enfeksiyöz artritis gibi invaziv enfeksiyonlar görülebilir ve karakteristik kapsüllü

bakterilere ek olarak *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Mycoplasma* türleri etken olarak saptanabilir (4,5). Hastalar anneden plasental yolla geçen immünoglobulin G'nin (IgG) koruyucu etkisi nedeniyle genellikle doğumdan 4-9 ay sonra klinik bulgu göstermeye başlar. Yakın zamanda uluslararası tanı ve tedavi kılavuzlarına ek olarak Ortadoğu ve Kuzey Afrika'da görülen primer immün yetmezliklere özgü bir kılavuz yayınlanmıştır (2). Bu kılavuza göre antikor eksiklikleri tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Aşağıda antikor eksikliklerinin çeşitli alt grupları anlatılmıştır.

Agamaglobulinemi

Hastalarda dolaşımdaki B lenfosit sayısı ve serum immünoglobulin konsantrasyonları çok düşük veya saptanamayan düzeydedir. B lenfositlerdeki bu düşüklüğe karşın T hücre sayısı ve işlevi normaldir (7). Agamaglobulinemi, genellikle 100 mg/dL'nin altında serum IgG seviyesi, 20 mg/dL'nin altında IgM seviyesi, 10 mg/dL'nin altında IgA seviyesi ve periferik kan CD19+ B hücre sayısının %2'den az olması ile karakterizedir (7). Agamaglobulinemiye yol açan moleküler defektler Tablo 2'de gösterilmiştir (1).

Hastalar sıklıkla, ilk 2 yaşta tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, otitis media, sinüzit ve pnömoni ile başvurur (7). İzole edilen en yaygın organizmalar *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'dir. Agamaglobulinemiye düşündürülen enfeksiyonlar özellikle MSS'de ECHO virüs enfeksiyonları ve çeşitli *Helicobacter* türlerinin neden olduğu ektima veya piyoderma gangrenozumdur (7).

Tablo 1. Antikor eksikleri MENA tanı kriterleri (2)

Agamaglobulinemi

Aşağıdakilerin hepsine sahip hastalar:

- I Tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar, kan dolaşımında, merkezi sinir sisteminde, iç organlarda ciddi enfeksiyonlar, aşıyla ilişkili paralitik poliomiyelit
- II Tüm immüno globulinlerin aşırı düşük seviyeleri
- III Düşük sayıda B hücresi (<2%)
- IV Bozulmuş antikor yanıtları
- V Sağlam hücresel bağışıklık

Yaygın değişken immün yetmezlik

Aşağıdakilerin hepsine sahip hastalar:

- I 4 yaşından sonra bulguların başlaması
- II Kapsüllü bakterilerle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, tekrarlayan gastrointestinal enfeksiyonlar, otoimmünite ve lenfoproliferasyon
- III Bozulmuş bellek B hücresi oluşumu ve antikor yanıtları (en az bir T-bağımlı veya T-bağımsız antijene) ile düşük IgG ve IgA ve/veya IgM seviyeleri
- IV Şiddetli T hücresi eksikliğinin (CD4+ T hücresi sayısı >200/mm³) dışlanması
- V Hipogamaglobulineminin sekonder nedenlerinin dışlanması

Selektif IgA eksikliği

Aşağıdakilerin hepsine sahip hastalar:

- I Enfeksiyona ve/veya otoimmün belirtilere karşı artan duyarlılık, ancak hastaların çoğu asemptomatiktir
- II Çok düşük serum IgA seviyesi (4 yaşından sonra <7 mg/dL)
- III Normal IgG ve IgM seviyeleri
- IV Normal antikor yanıtları ve immüno fenotipleme
- V Hipogamaglobulineminin ikincil nedenlerinin dışlanması
- VI Sağlam hücresel bağışıklık

Geçici hipogamaglobulinemi

Aşağıdakilerin hepsine sahip hastalar:

- I Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- II Yaşa bağlı düşük IgG'nin en az 2 katı (normal referans değerlerinin <-2 SD'si), düşük IgA ve/veya IgM ile birlikte olabilir
- III 5 yaşında iyileşme (bazı hastalarda gecikebilir)
- IV Normal antikor yanıtları ve immüno fenotipleme
- V Sağlam hücresel bağışıklık
- VI Hipogamaglobulineminin ikincil nedenlerinin dışlanması

IgG alt grup eksikliği

Aşağıdakilerin hepsine sahip hastalar:

- I Tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar
- II Normal serum IgG, A ve M düzeyleri
- III Bir veya daha fazla IgG alt gruplarının düşük düzeyleri (ortalama yaş düzeylerinin < -2 SD)
- IV Bazı hastalarda antijenlere karşı bozulmuş antikor yanıtları (özellikle polisakkarit antijenleri)
- V Sağlam hücresel bağışıklık

Sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi

Aşağıdakilerin hepsine sahip hastalar:

- I Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- II Kalıcı düşük serum IgG düzeyleri, düşük IgA ve/veya IgM düzeyleriyle birlikte olabilir (5 yaşından sonra)
- III Normal antikor yanıtları ve immüno fenotipleme
- IV Sağlam hücresel bağışıklık
- V Hipogamaglobulineminin ikincil nedenlerinin dışlanması

Tablo 1. Devam

Sınıflandırılmamış antikor eksikliği

Aşağıdakilerin hepsine sahip hastalar:

- I Tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar, otoimmünite ve lenfoproliferasyon
- II Kalıcı düşük serum IgG veya IgA veya IgM düzeyleri (2 yaşından sonra)
- III Bozulmuş antikor yanıtları
- IV Sağlam hücresel bağışıklık
- V Hipogamaglobulineminin ikincil nedenlerinin dışlanması

MENA: Middle East and North Africa

Tablo 2. Agamaglobulinemi; tüm serum immünoglobulin izotiplerinde ciddi azalma, B hücrelerinin ciddi azalması veya yokluğu durumu (1)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Ig	İlişkili özellikler
BTK eksikliği, X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA)	BTK	XL	300300	Hastaların çoğunda tüm izotiplerde azalma, bazı hastalarda tespit edilebilir düzeyde immünoglobulinler var	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, normal sayıda pro-B hücresi
μ ağır zincir eksikliği	IGHM	OR	147020	Hastaların çoğunda tüm izotipler azalma	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, normal sayıda pro-B hücresi
λ5 eksikliği	IGLL1	OR	146770		
Igα eksikliği	CD79A	OR	112205		
Igβ eksikliği	CD79B	OR	147245		
BLNK eksikliği	BLNK	OR	604515		
p110 eksikliği	PIK3CD	OR	602839		Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar; otoimmün komplikasyonlar (IBH)
p85 eksikliği	PIK3R1	OR	615214		Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, sitopeniler, azalmış veya olmayan pro-B hücreleri
E47 transkripsiyon faktörü eksikliği	TCF3	OD	616941		Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar
	TCF3	OR	147141		Şiddetli, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, gelişme geriliği
SLC39A7 (ZIP7) eksikliği	SLC39A7	OR	601416		Erken başlangıçlı enfeksiyonlar, dermatoz, gelişme geriliği, trombositopeni
Hoffman sendromu/ TOP2B eksikliği	TOP2B	OD	126431		Tekrarlayan enfeksiyonlar, yüz dismorfizmi, ekstremitte anomalileri
FNIP1 eksikliği (6 hasta)	FNIP1	OR	619705		Erken başlangıçlı tekrarlayan enfeksiyonlar, bronşektazi, fibroz, interstisyel pnömoni; nötropeni (şiddetli veya aralıklı); Crohn hastalığı (bir hasta); konjenital kalp defektleri, kas hipotonisi; gelişimsel gecikme
PU1 eksikliği	SPI1	OD	619707		Kapsüllü bakterilerle sinopulmoner enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar

IBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Agamaglobulinemili hastalarda *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), *Campylobacter jejuni* ve *Pseudomonas* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (8,9). Nadiren, hastalar *Pneumocystis carinii* pnömonisi veya aşı suşu poliovirüs enfeksiyonu ile başvurulabilir (10,11). Ureaplasma veya Mikoplazma türlerine bağlı artrit ve enterovirüse bağlı bakteriyemi veya bölgesel enterit de görülmektedir (9,12,13).

Agamaglobulinemi hastalarının yaklaşık %85’i X’e bağlı (XL) BTK’yı kodlayan Bruton tirozin kinaz (BTK) genindeki mutasyonlara sahiptir (9,12). X’e bağlı geçişi düşündüren agamaglobulinemi vakalarının yanında XLA sporadik olarak da görülebilmektedir. Hastalık çoğunlukla erken yaşlarda bulgu vermekle birlikte bazı olgularda yakınmaların hafif olması veya geç başlaması nedeniyle tanı erişkin döneme sarkmaktadır (14,15).

Agamaglobulinemili hastaların fizik muayenesinde spesifik olmamakla birlikte genellikle diğer antikor eksikliği türlerinden farklı olarak lenf düğümleri ve tonsillerin çok küçük olması veya yokluğu söz konusu olabilir (7).

İmmünoglobulin ve B hücre düzeyleri agamaglobulinemik aralıkta olan “şiddetli” yaygın değişken immün yetmezlik’li (YDİY) hastalar agamaglobulinemi ile karışabilir. Bu gibi durumlarda agamaglobulinemi YDİY’den ayırmak için moleküler testler yapılmalıdır.

Monositlerde veya trombositlerde BTK proteininin yokluğu, Western blot veya akış sitometrisi kullanılarak tespit edilebilir. Bazı BTK mutasyonlarına sahip hastalar, YDİY’yi veya spesifik antikor eksikliğini (SAE) düşündüren daha yüksek serum immünoglobulin konsantrasyonları ile daha hafif klinik ve immünolojik fenotiplere sahip olabilir (9,12). Tüm vakalarda periferik kan sayısı ve CD19+ B hücreleri düşüktür. Aynı BTK mutasyonlarına sahip kardeşlerde ve ailelerde de birbirinden farklı fenotipler görülebilmektedir (9,12). Yanlış anlamlı mutasyonların normal seviyelerde işlevsel olmayan BTK proteininin ekspresyonuna izin verdiği durumlarda tanı, BTK’nin doğrudan sekanslanmasını gerektirebilir. Karakteristik klinik ve laboratuvar bulguları olan kadın hastalarda otozomal resesif kalıtım veya akrabalık paterni olan ailelerde ve BTK mutasyonlarının tanımlanamadığı erkek hastalarda otozomal resesif agamaglobulinemiden (ORA) şüphelenilmelidir. B hücresi olgunlaşmasını düzenleyen birkaç genden birindeki mutasyonlar ORA’ye neden olabilir (7).

Agamaglobulinemi tedavisinde antimikrobiyal ilaçlar, IgG replasmanı ve organ tutulumuna göre ek anti-inflamatuvar

ya da immünsüpressif ilaçlar kullanılmaktadır (7). XLA’lı hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen Enteroviral meningoensefalit, etken virüse karşı yüksek dozda spesifik Ig ile ya da yüksek doz intravenöz immünoglobulin (İViG) ile tedavi edilmelidir (7,16). Agamaglobulinemisi ve yaşamı tehdit eden kronik akciğer hastalığı olan hastalar için akciğer nakli düşünülmelidir.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Yaygın değişken immün yetmezlik, yaklaşık her 30.000 kişiden birini etkileyen ve çoğu hastada nedeni saptanamayan önemli bir primer immün yetmezliktir (7). Düşük IgG ve IgA düzeyleri ile bozulmuş antikor yanıtları saptanan ve birincil ya da ikincil antikor eksikliğinin diğer nedenleri dışlanan 4 yaşından büyük hastalarda düşünülmelidir. Ağırıklı olarak humoral immün yetmezlik olarak sınıflandırılmasına rağmen, YDİY’li hastalarda periferik kan T hücresi popülasyonlarında azalma, in vitro proliferatif yanıtlarda düşüklük, sitokin üretimindeki kusurlar, azalmış yardımcı T hücre fonksiyonu, T hücresi sinyallemedeki anormallikler, CD40L’nin azalmış ekspresyonu, azalmış naif hücre sayısı T hücreleri, baskılayıcı T hücresi fonksiyonunda artış ve düzenleyici T (Treg) hücrelerinin sayısında azalma gibi T hücresi anormallikleri sıklıkla bulunur (7).

Otitis media, sinüzit, bronşit ve pnömoni dâhil tekrarlayan ve kronik bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, en sık görülen enfeksiyonlarıdır. Yaygın patojenler arasında kapsüllü (tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae*) veya atipik (Mikoplazma ve Ureaplasma türleri) bakteriler bulunur. Tekrarlayan ve/veya kalıcı viral solunum yolu enfeksiyonları (özellikle rinovirüs) YDİY hastalarında artmıştır (17).

Tanı hipogamaglobulineminin gösterilmesi ve olası nedenlerin dışlanması esaslarına dayanmaktadır (7,18,19). Serum IgG düzeyinin 450-500 mg/dL’nin altında olması ve serum IgA veya IgM düzeyinin 2 standart sapma düşük olması beklenir. Spesifik antikorların (protein veya polisakkarit antijenlerine yanıt olarak) bozulmuş üretiminin gösterilmesi tanı için önemlidir. Çocuklarda hipogamaglobulinemi yaş arttıkça düzelebildiği için YDİY tanısının 4 yaşından önce konulması uygun değildir. YDİY’li hastaların periferik kanındaki B hücresi sayıları normal veya azalmış olabilir. Ancak hastaların yaklaşık %13’ünde periferik kan lenfositleri arasında %3’ten az B hücresi bulunur (7). Yaygın değişken immün yetmezlik moleküler nedenleri ve ilişkili özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir (1).

Tablo 3. Yaygın değişken immün yetmezlik; normal veya düşük B hücresi sayısına sahip en az 2 serum immünoglobulin izotipinde ciddi azalma

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Ig	Özellikler
Yaygın değişken immün yetmezlik	Bilinmiyor	Değişken		Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Klinik fenotipler değişir: çoğunda tekrarlayan enfeksiyonlar saptanırken, bazılarında poliklonal lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeniler ve/veya granümatöz hastalık vardır
Aktif p110 sendromu (APDS)	PIK3CD GOF	OD	615513 (APDS1)	Normal/artmış IgM, azalmış IgG ve IgA	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar; azalmış hafıza B hücreleri ve artmış geçiş B hücreleri, EBV ve/veya CMV viremi, lenfadenopati/splenomegali, otoimmünite, lenfoproliferasyon, lenfoma
	PIK3R1	OD	616005 (APDS2)	Normal/Azalmış	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, azalmış hafıza B hücreleri ve artmış geçiş B hücreleri, lenfadenopati/splenomegali, lenfoproliferasyon, lenfoma; gelişimsel gecikme
PTEN eksikliği (LOF)	PTEN	OD	158350	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Tekrarlayan enfeksiyonlar, Lenfoproliferasyon, Otoimmünite; gelişimsel gecikme
CD19 eksikliği	CD19	OR	107265	Düşük IgG, düşük veya normal IgA ve IgM	Tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerülonefrit
CD81 eksikliği	CD81	OR	186845	Düşük IgG, normal veya yükselmiş IgM ve IgA	CD81 mutasyonu CD19 ekspresyonunu ortadan kaldırır, böylece CD19 mutasyonlarını fenokopi eder
CD20 eksikliği	CD20	OR	112210	Düşük IgG, bozulmuş anti-pnömonokok yanıtı	Tekrarlayan enfeksiyonlar
CD21 eksikliği	CD21	OR	120650	Düşük IgG ve IgA ve/veya IgM	Tekrarlayan enfeksiyonlar
TACI eksikliği #	TNFRSF13B	OR veya OD	604907	Düşük IgG ve IgM,	Monoallelik varyantlar için değişken klinik ifade ve penetrasyon
BAFF reseptör eksikliği	TNFRSF13C	OR	606269	Düşük IgM ve A, anti-pnömonokok antikor eksikliği	Değişken klinik ifade
TWEAK eksikliği	TNFSF12	OD	602695	B hücresi eksikliği ve hipogamaglobulinemi	Pnömoni, bakteriyel enfeksiyonlar, siğiller, trombositopeni, nötropeni
TRNT1 eksikliği	TRNT1	OR	612907	Normal veya düşük IgG, IgA, IgM, düşük veya normal B hücreleri, düşük hafızalı B hücreleri	Doğuştan sideroblastik anemi, sağırılık, gelişimsel gecikme
NFKB1 eksikliği	NFKB1	OD	164011	Düşük serum IgG, A ve M; düşük B hücresi sayıları	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, KOAH, EBV proliferasyonu, otoimmün sitopeniler, alopesi ve otoimmün tiroidit
NFKB2 eksikliği	NFKB2	OD	615577	Düşük IgG, IgA, IgM, düşük veya normal B hücreleri; B hücreleri ve Ig seviyeleri yaşla birlikte azalır	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, alopesi ve endokrinopatiler

Tablo 3. Devam

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Ig	Özellikler
IKAROS eksikliği	IKZF1	OD (haploetersizlik)	603023	Hipogamaglobulinemi, IgA eksikliği	Azalmış pro-B hücreleri, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar; ALL, otoimmünite, YDIY fenotipi riskinde artış
IRF2BP2 eksikliği	IRF2BP2	OD	615332	Değişken immünoglobulin bulguları	Tekrarlayan enfeksiyonlar, olası otoimmünite ve inflamatuvar hastalık
ATP6AP1 eksikliği	ATP6AP1	XL	300972	Hipogamaglobulinemi; antikor eksikliği	Hepatopati, lökopeni, düşük bakır düzeyi
ARHGEF1 eksikliği	ARHGEF1	OR	618459	IgM, IgG eksikliği; antikor kaybı	Tekrarlayan enfeksiyonlar, bronşektazi
SH3KBP1 (CIN85) eksikliği	SH3KBP1	XL	300310	Hipogamaglobulinemi	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar
SEC61A1 eksikliği	SEC61A1	OD	609213	Düşük IgG, IgA, IgM, düşük veya normal B hücreleri; aşılardan sonra azalmış Ab yanıtları	Şiddetli tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları
RAC2 eksikliği	RAC2	OR	602049	Düşük IgG, IgA, IgM, artmış	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, selektif IgA eksikliği; poststreptokokal glomerülonefrit; ürtiker
Mannosil-oligosakkarit glukozydaz eksikliği	MOGS	OR	601336	B hücreleri; aşılardan sonra zayıf ab yanıtları	Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar; şiddetli nörolojik hastalık; ayrıca konjenital glikozilasyon tip IIb bozukluğu (CDG-IIb) olarak da bilinir
PIK3CG eksikliği (2 hasta)	PIK3CG	OR	619802	Azalmış hafıza B hücreleri, hipogamaglobulinemi	Tekrarlayan enfeksiyonlar, Sitopeni/ lenfopeni, eozinofili, splenomegali, lenfadenopati, HLH benzeri tablolar
BOB1 eksikliği (1 hasta)	POU2AF1	OR	NA	Azalmış hafıza B hücreleri, agamaglobulinemi	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, ilerleyici tetraparezi ile olası kronik MSS viral enfeksiyonu

EBV: Epstein–Barr Virüs, **CMV:** Sitomegalovirüs, **KOAH:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, **ALL:** Akut lenfoblastik lösemi, **YDIY:** Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik, **HLH:** Hemofagositik lenfhistiositoz, **MSS:** Merkezi Sinir Sistemi.

Hastaların yaklaşık %10’unda saptanan TNFRSF13B’deki (TNF reseptör üst ailesi 13B’yi kodlayan transmembran aktivatörü ve CAML etkileşimcisini [TACI] kodlayan) mutasyonlar dışındaki genetik anormalliklerin çoğu nadirdir (20). TACI polimorfizmlerinden birinin varlığı, lenfoproliferasyon ve otoimmünite riskini artırmaktadır (7).

Hipogamaglobulineminin nadir monogenik otozomal resesif formları tanımlanmıştır. İndüklenebilir T hücresi kostimülatöründeki (ICOS), CD19, CD20, CD21, CD81, ve B hücresi aktive edici faktör reseptöründeki (BAFFR) mutasyonlar da YDIY tablosuna yol açabilir (1,7). Genel olarak

bu bozukluklar; değişken başlangıç yaşı, hipogamaglobulinemi ve bozulmuş antikor yapımı ile karakterize edilir (7).

XLP1 ve XLP2, immünoglobulin sınıf-değişme kusurları, XLA, Good sendromu, Fosfatidilinositol 3 kinaz katalitik alt biriminin (PIK3CD) işlev kazancı mutasyonları, Fosfatidilinositol 3-kinazın (PIK3R1) p85 düzenleyici alt biriminin işlev kaybı veya işlev kazancı mutasyonları, LRBA eksikliği, TNF süper aile üyesi 12’de (TNFSF12) mutasyonlar, nükleer faktör KB (NF-κB) 2 eksikliği, protein kinaz C (PRKCD) eksikliği ve hipogamaglobulinemi ile birlikte miyelodisplazi gibi DBK’ların diğer pek çok formu YDIY ile örtüşen klinik ve laboratuvar bulgulara sahip olabilir (7,21).

Yaygın değişken immün yetmezlikte pulmoner tutulum yakın izlenmeli ve gerektiğinde antimikrobiyaller ve IgG replasmanı ile etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. YDİY'li hastaların çoğunda enfeksiyöz akciğer hastalığı görülür (19,22). Enfeksiyöz olmayan kronik akciğer hastalığı hastaların yaklaşık %30'unda görülür ve sağkalımın azalmasıyla ilişkilidir (7). Bronşektazi, hastaların %10 ila %20'sinde meydana gelen YDİY'nin en sık görülen pulmoner komplikasyonudur. Bir interstisyel akciğer hastalığı formu olan granülomatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD) olarak adlandırılan hastaların yaklaşık %10'unda bulunur. GLILD'e sıklıkla splenomegali ve yaygın adenopati eşlik eder ve artan mortaliteyle ilişkilendirilebilir. YDİY'li çok az hastada akciğer nakli denenmiştir (23). İnvaziv bakteriyel enfeksiyonları önlemek için yeterli IgG replasmanı yapılsa bile, YDİY'li birçok hastada tekrarlayan sinüzit, orta kulak iltihabı ve bronşit gelişmektedir (19,22).

Yaygın değişken immün yetmezlik tanılı hastalarda gastrointestinal durum düzenli olarak izlenmelidir. Hastaların yaklaşık %20 ila %25'inde gastrointestinal komplikasyonlar vardır (7,24). Bunlar arasında en belirgin olanları, pernisiyöz anemi ile birlikte veya pernisiyöz anemi olmadan kronik gastrit, lenfoid nodüler hiperplazi, villöz atrofi, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve enteropatidir. *Campylobacter jejuni* ve salmonelloz ilişkili enterit ve Giardiasis en sık görülen enterik enfeksiyonlardır. CMV, norovirüs veya parechovirüsün neden olduğu kronik viral enterit de ortaya çıkabilir. YDİY'li hastaların yaklaşık %40'ında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler vardır; en sık görülen anormallik alkalın fosfataz düzeylerinde artıştır (7). Sıklıkla ikterik olmayan portal hipertansiyona yol açan nodüler rejeneratif hiperplazi, YDİY'li hastalarda en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır (25,26). YDİY'li hastalar, hepatit enfeksiyonlarından sonra ilerleyici karaciğer hastalığına daha yatkındır. YDİY'li çok az hastada karaciğer nakli yapılmıştır (27).

Yaygın değişken immün yetmezlikte otoimmün hastalıkların genel prevalansı yaklaşık %20'dir (7). Otoimmün sitopeniler (otoimmün trombositopenik purpura ve otoimmün hemolitik anemi), hastaların %11 ila %12'sinde meydana gelen en yaygın otoimmün bozukluklardır. Otoimmün sitopeni ve splenomegali saptanan hastalarda TACI gen mutasyonlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir. Seronegatif artritis ve vaskülitler gibi diğer otoimmün hastalıklar da görülebilmektedir (1,7). IgG replasmanı ve akciğer durumuyla ilgili rutin izleme çalışmaları dışında, YDİY'li hastalarda otoimmün belirtilerle ilgili rutin, planlı test veya görüntüleme için standart öneriler yoktur (7).

Hastaların takibi sırasında malign olmayan ve malign lenfoproliferatif hastalıklara karşı dikkatli olunmalıdır. YDİY'li hastaların neredeyse üçte birinde lenfoproliferatif bozukluklar görülmektedir. Bu bozukluklar; splenomegali, intestinal lenfoid hiperplazi, abdominal, mediastinal veya periferik lenfadenopati ile B hücreli malignitelerin gelişiminde sıklık ve daha kötü prognozla kendini gösterebilir (7,19). Ayrıca hastaların %8 ila %22'sinde bir veya daha fazla organ sisteminde (örn. akciğer, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal sistem) granülomatöz infiltrasyon vardır. Bu hastalarda otoimmünite görülme sıklığı yüksektir (7).

B hücreli lenfomalar (çoğunlukla non-Hodgkin lenfoma) ve diğer maligniteler YDİY'li hastalarda artan sıklıkta ortaya çıkar (19). Hodgkin dışı lenfomanın göreceli riskine ilişkin tahminler, genel popülasyona göre 30-400 kat daha fazladır. Sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında mide kanseri göreceli riskinde de yaklaşık 10 kat artış vardır (28). Bu popülasyondaki prevalans yaklaşık %0,8- %1,7'dir. YDİY'li hastalarda lenfoproliferatif veya malign belirtilerle ilgili rutin, planlı test veya görüntüleme için özel öneriler bulunmamaktadır.

Yaygın değişken immün yetmezlik ile ilişkili otoimmün, lenfoproliferatif veya malign hastalıklar, diğer klinik ortamlarda olduğu gibi tedavi edilir. İmmünosüpresif, anti-inflamatuvar, sitotoksik ve antineoplastik tedavilerin tümü kullanılabilir (7). Günümüzde YDİY'nin otoimmün veya malign komplikasyonlarının tedavisi için "standart" olarak kabul edilen herhangi bir rejim, tedavi modifikasyonu ya da spesifik yaklaşım bulunmamaktadır (7).

Malignite veya ciddi organ hasarı olan YDİY'li hastalar için kök hücre nakli düşünülebilir. Bu konuda deneyim oldukça sınırlıdır.

Hipogamaglobulinemi ve timoma hastası olan hastalarda Good sendromu düşünülmelidir. "Timomalı yaygın değişken immün yetmezlik", "timomalı immün yetmezlik" ve "Good sendromu"nun tümü, timoma ile ilişkili erişkin başlangıçlı hipogamaglobulinemi/agamaglobulineminin bir formunu belirtir (29,30).

Good sendromunda bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonlar ve patojenler, YDİY'nin daha yaygın formuyla ilişkili olanlara benzer. Bununla birlikte Good sendromu, mukokutanöz kandidiyazis, şiddetli suçiçeği enfeksiyonu, *Pneumocystis carinii* pnömonisi, Cytomegalovirus ve tekrarlayan herpes virüs gibi fırsatçı enfeksiyonlarla daha sık

ilişkilidir. Timomalar sıklıkla rutin akciğer grafisinde tespit edilemediği için tanıda göğüs BT incelemesi gerekebilir. Otoimmün hastalık, Good sendromunun sık görülen bir komplikasyonudur; en önemli tutulum saf eritrosit aplazisi ve nötropenidir (29,30). Good sendromlu hastalarda sıklıkla nedeni bilinmeyen kronik ishal ve panhipogamaglobulinemi görülür. Good sendromunun yönetiminin genel prensipleri YDİY ile benzerdir. Timomalar genellikle yavaş büyümelerine rağmen, lokal invaziv potansiyelleri nedeniyle cerrahi rezeksiyonu gerektirir (29,30).

Selektif IgA eksikliği (SlgAE)

Selektif IgA eksikliği (slgAE) tanısı normal serum IgG ve IgM düzeyleri olan 4 yaşından büyük hastalarda, serum IgA düzeyi 7 mg/dL'nin altında olduğunun gösterilmesi ve diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması ile konulmaktadır (31,32). Selektif IgA eksikliği, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 300 ila 700 kişiden birinde görülen yaygın bir immünolojik anormalliktir, Asya popülasyonlarında nispeten nadirdir (yaklaşık 1:18.000) (31,32). Aynı aileden etkilenen kişilerin %20 ila %25'inde slgAE veya YDİY aile öyküsü vardır.

Selektif IgA eksikliğinden etkilenen hastaların çoğu asemptomatiktir ancak bazılarında semptomlar zamanla ortaya çıkar. Klinik belirtiler arasında solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları, atopi, otoimmün hastalıklar, çölyak hastalığı ve malignite yer alabilir (7). Semptomatik hastaların yaklaşık üçte birinde tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Bu enfeksiyonlar sıklıkla; tekrarlayan viral enfeksiyonlar, tekrarlayan otitis media, sık sinopulmoner enfeksiyonlar ve gastrointestinal enfeksiyonlar olarak görülür. Septisemi ve menenjit gibi invaziv enfeksiyonlar genellikle beklenmez (7). IgA eksikliği olan hastaların, IgA'ya karşı antikorların olası oluşumu nedeniyle kan ürünlerine (örn. eritrositler ve trombositler) karşı anafilaktik reaksiyonlar açısından risk altında olduğu düşünülmektedir (33).

IgA eksikliğinin moleküler nedeni henüz net olarak tanımlanmamıştır. SlgAE 'li bazı hastalar ilerleyen yıllarda YDİY ortaya çıkabileceği için dikkatle izlenmelidir (34). IgA eksikliği bazı ilaçların kullanımına ikincil olarak da görülebilir. Bu ilaçlara örnek olarak; fenitoin, karbamazepin, valproik asit, zonisamid, sülfasalazin, altın, penisilamin, hidroksiklorokin ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) verilebilir (35,36).

Selektif IgA eksikliğinin kesin tedavisi yoktur. Selektif IgA eksikliği ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan

hastalarda antimikrobiyal tedavi, profilaksi veya her ikisi birden kullanılabilir (7). Sık enfeksiyon geçiren bazı hastalar daha uzun süreli profilaktik antibiyotiklerden fayda görebilir (32). Atopi sıklıkla slgAE ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Selektif IgA eksikliğinde immünoglobulin replasman tedavisi tartışmalıdır. İmmünoglobulin replasman tedavisi slgAE 'li hastalarda nadiren gerek duyulmaktadır. Özellikle, hayat kalitesini olumsuz etkileyen tekrarlayan enfeksiyonları olan, agresif antibiyotik tedavisi ve profilaksisinin başarısız olduğu, antibiyotiklere karşı tolere edilemeyen yan etkileri veya aşırı duyarlılığı olan hastalarda denemesi düşünülebilir (7,37).

İmmünoglobulin G alt grup eksikliği

Hastalık; tekrarlayan enfeksiyonlar, IgG, IgM ve IgA'nın toplam konsantrasyonlarının normal olduğu, bir veya daha fazla IgG alt grup düzeyinin 5. persentilden düşük olması ile karakterizedir (2,7). Tekrarlayan viral ve kapsül-lü bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen klinik tablolarıdır. İmmünolojik anormallik devam etse bile enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti zamanla azalabilir. Nadiren hastalar ilerleyen dönemlerinde YDİY gibi daha ciddi fenotiplere dönüşebilir. Ayrıca diğer klinik durumlar arasında atopi ve otoimmün hastalık yer alır (7).

IgG alt gruplarının ölçülmesine karar verildiğinde 4'ünün de aynı anda belirlenmesi gerekir. Bir veya daha fazla IgG alt grubunun bir kez düşük saptanması tanı için yeterli olmayıp en az 1 ay sonra yapılan kontrol testte de benzer düşüklüğün devam ettiği gösterilmelidir (2,7). En sık görülen alt grup eksiklikleri IgG2 veya IgG3 eksiklikleridir (7). IgG1, toplam IgG'nin % 60'ını oluşturur. IgG1'in "spesifik" eksikliği genellikle hipogamaglobulinemi tanımlayan düşük total IgG düzeyi ile ilişkilidir. IgG4, 10 yaşından küçük çocuklarda çok düşük konsantrasyonlarda mevcuttur ve bu nedenle IgG4 eksikliği tanısı 10 yaşından önce konulmamalıdır (38).

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda, özellikle IgG, IgA ve IgM düzeylerinin normal olduğu durumlarda IgG alt gruplarının ölçümü düşünülmelidir (7). IgG alt grup eksikliği primer olarak görülebildiği gibi, Ataksi telenjiektazi ve Wiscott Aldrich Sendromu gibi diğer primer immün yetmezliklerle ilişkili olarak, AIDS gibi ikincil immün yetmezliklerde, HSCT'den sonra ve antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda sekonder olarak da karşımıza çıkabilir (7).

IgG2 alt grup eksikliği olan genç hastalarda spesifik polisakkarit antikor yanıtlarının bozulması yaygın olarak gözlenirken, polisakkarit antijenlerine karşı bozulmuş antikor üretimi, IgG3 alt grup eksikliği olan hastalarda sıklıkla görülmez (7).

IgG alt grup eksikliği yönetiminin ilkeleri arasında; profilaktik antibiyotiklerin kullanımı, seçilmiş hastalarda nonspesifik IgG tedavisi kullanımı ve varsa alerjinin tedavisi şeklindedir (39,40). Bazı antikor yapabilen hastalarda pnömokok aşılarıyla ek bağışıklama da yapılabilir (7). Normal B hücre sayılarına sahip izotip eksiklikleri, hafif zincir veya fonksiyonel bozukluklar Tablo 4'de gösterilmiştir (1).

Spesifik antikor eksikliği

Spesifik antikor eksikliği (SAE) tanısı; 2 yaşından büyük,

tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, normal immüno-globulin ve IgG alt grup düzeyleri, pnömokok kapsül polisakaridine bozulmuş aşı yanıtı olan hastalarda akla gelmelidir (7). Polisakkarit antijenlerine karşı zayıf IgG yanıtının gösterilmesi için sıklıkla 23 valanlı polisakkarit aşılardan kullanılır (41). Daha önce konjuge aşılarından herhangi birinden bir veya daha fazla doz almış olan hastalarda, konjuge aşı serotiplerine karşı normal antikorların bulunması, SAE tanısını dışlamaz. Aşı öncesi ve sonrası spesifik antikor konsantrasyonlarına artışla birlikte, son aşı sonrası antikor titresi SAE tanısı için dikkate alınır (42).

Spesifik antikor eksikliği olan hastalar, konjuge pnömokok aşıları ile ek aşılanmadan, yoğun antibiyotik kullanımından ve bazı durumlarda bir süre IgG replasman tedavisinden fayda görebilir. Hafif fenotipte olgularda klinik izlem öne-

Tablo 4. Genellikle normal B hücre sayılarına sahip izotip, hafif zincir veya fonksiyonel eksiklikler (1)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Ig	Özellikler
Ig ağır zincir mutasyonları ve delesyonları	14q32'de mutasyon veya kromozomal delesyon	OR		Bir veya daha fazla IgG ve/veya IgA alt grubu ve IgE mevcut olmayabilir	Aseptomatik olabilir
Kappa zincir eksikliği	IGKC	OR	147200	Tüm immüno-globulinler lambda hafif zincire sahiptir	Aseptomatik
İzole IgG alt grup eksikliği	Bilinmiyor	?		Bir veya daha fazla IgG alt grubunda azalma	Genellikle aseptomatik, bir azınlıkta spesifik antijenlere karşı zayıf antikor yanıtı ve tekrarlayan viral/bakteriyel enfeksiyonlar olabilir
IgA eksikliği olan IgG alt grup eksikliği	Bilinmiyor	?		Bir veya daha fazla IgG alt grubunda azalma ile azalmış IgA	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar Aseptomatik olabilir
Selektif IgA eksikliği	Bilinmiyor	?		Diğer izotipler normal, normal alt gruplar ve spesifik antikorlar ile mevcut olmayan IgA	Aseptomatik olabilir Bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmünite hafifçe artmıştır
Normal Ig seviyeleri ve normal B hücreleri olan spesifik antikor eksikliği	Bilinmiyor	?		Normal	Spesifik antijenlere karşı antikor üretme yeteneğinde azalma
Sütçocuğunun geçici hipogamaglobulinemi	Bilinmiyor	?		IgG ve IgA azalmış	Aşı antijenlerine karşı antikor üretme yeteneği normaldir, genellikle önemli enfeksiyonlarla ilişkili değildir
CARD11 GOF	CARD11	OR GOF	616452	Konstitütif NF-B aktivasyonuna bağlı poliklonal B hücre lenfositozu	Splenomegali, lenfadenopati, zayıf aşı yanıtı
Selektif IgM eksikliği	Bilinmiyor	?		Serum IgM mevcut değil	Pnömonokok / bakteriyel

rilirken, diğer tıbbi tedavilere yanıt vermeyen daha şiddetli olgularda IgG replasmanı yapılabilir. Hastalara konjuge pnömokok aşısı yapılmamış ise tekrarlayan enfeksiyonları olan tüm hastalara mevcut en fazla sayıda serotip içeren konjuge aşı ile aşılama önerilmektedir. IgG replasman tedavisini değerlendirirken immünolojik ve klinik tablonun ağırlığı belirleyici faktörlerdir (7,39,40).

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SGH) bebeklik ve çocukluk döneminde sık viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, düşük IgG düzeyleri ve normal aşı yanıtları ile karakterizedir (2,7). Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinin klinik belirtileri arasında bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonlar ve diğer solunum yolu enfeksiyonları yer alır (43). Nadiren sepsis, menenjit veya invaziv enfeksiyonlar görülür. Hastaların bir kısmı asemptomatik iken bazı hastalarda atopi veya otoimmün hastalıklar görülebilir (44). Hastalığın bilinen bir genetik temeli yoktur, ancak diğer immün yetersizliği olan hastaların bulunduğu ailelerde görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (7).

Bebekler normalde yaşamlarının ilk 3 ila 6 ayı boyunca transplasental olarak edinilen anne IgG'si tarafından korunur. Bazı bebeklerde IgG üretimi (ve bazı durumlarda IgA ve IgM) erken çocukluk dönemine kadar normal seviyelere ulaşmaz. Hipogamaglobulineminin bu döneminde tekrarlayan enfeksiyonlar söz konusu olabilir (7).

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinin kesin tanısı ancak düzelmiş IgG (ve bazı durumlarda IgA, IgM veya her ikisi) seviyelerinin belirlenmesinden sonra yapılabilir. Hastaların çoğunun IgG değerleri kendiliğinden düzelse ve iyi huylu bir klinik seyir izlese de, bazıları iyileşmez ve slgAE, YDİY veya diğer disgamaglobulinemi formlarına geçiş gerçekleşebilir (7). Hastalarda, bebeklik ve erken çocukluk döneminde bir süre boyunca immünoglobulin düzeyleri yaşa özgü normal aralığın altındadır. IgM seviyeleri, IgA seviyeleri veya her ikisi de geçici olarak düşük olabilir; spesifik antikor üretimi genellikle korunur ve hücrel bağışıklık sağlamdır (7).

Laboratuvar hatasından kaynaklanan yanlış tanıları ortadan kaldırmak için Ig ölçümleri belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Değerlendirme, spesifik antikor üretiminin ölçülmesini ve flow-sitometri yoluyla lenfosit alt gruplarının analizini içerir (2,7).

Antibiyotik profilaksisi, özellikle kış ve sonbahar mevsimlerinde profilaktik olarak kullanılabilir (7,45). Bu tedavi başarısız olursa veya tolere edilmezse, bazı hastalar, özellikle solunum yolu hastalıklarının görüldüğü mevsimlerde, IgG uygulamasından fayda görebilir (46). Hastanın kendi IgG üretimindeki artış, IgG dozu ve infüzyon aralıklarının sabit tutulmasıyla izlenebilir; IgG üretimi, artan IgG çukur seviyeleriyle açıkça yansıtılır. IgG replasmanı başladığında IgA, IgM veya her ikisinin seviyeleri de düşüğe, bunların da düzenli olarak izlenmesi gerekir. Normal aralığa yükseliş, iyileşmenin göstergesidir ve objektif verilere dayanarak IgG replasman tedavisinin kesilmesine izin verebilir. Diğer bir öneri ise hastanın humoral bağışıklık fonksiyonunun durumunu yeniden değerlendirmek için 3 ila 6 ay sonra IgG tedavisine ara vermektir (39,40).

İmmünoglobulin sınıf dönüşüm kusurları

İmmünoglobulin sınıf dönüşüm kusurları olan hastalar, benzer tarama laboratuvarı bulguları olan diğer kombine immün yetmezliklerden ayırt edilmelidir. Aktivasyonla indüklenen sitidin deaminaz (AID) veya urasil nükleosid glikosilaz (UNG) eksikliklerinin klinik fenotipleri, diğer antikor eksikliği formlarına benzer şekilde yaygın olarak tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile karakterizedir (2,7). Malign olmayan lenfoid hiperplazi hastaların yaklaşık %70'inde görülür. AID eksikliği olan hastaların yaklaşık %20'sinde otoimmünite/inflamatuvar bozukluklar (örn. otoimmün hemolitik anemi ve inflamatuvar bağırsak hastalığı) görülebilir (47). AID eksikliği olan hastaların hemen hemen tümünde serum IgM seviyeleri artarken, serum IgG ve IgA seviyeleri ciddi derecede azalır (47-49). Total T hücresi sayısı ve CD41 ve CD81 alt gruplarının yanı sıra T hücresi fonksiyonel çalışmalarının sonuçları da genellikle normaldir. B hücrelerinin ve sınıf dönüşümü yapmamış bellek B hücrelerinin (CD27+IgD+IgM+) toplam sayısı normal iken sınıf dönüşümü yapmış bellek B hücrelerinin (CD27-IgM-IgD-) sayısı azalmıştır (48-50). AID ve UNG eksiklikleri, hiper IgM sendromu (HİGM) alt formları (tip 2 ve 5) olarak tanımlanmaktadır (7).

Diğer kombine immün yetmezlik formları, fenotiplerinin bir parçası olarak sınıf değiştirme kusuruna sahiptir ve sıklıkla HİGM olarak da anılırlar. Bunlar X'e bağlı formu (CD40L defekti, tip 1) ve otozomal resesif formu (CD40 defekti, tip 3) içerir. CD40 veya CD40L'deki kusurlar (ve NEMO eksikliği gibi diğer bozukluklar), AID ve UNG kusurları olan hastaların benzer laboratuvar bulgularıyla ortaya çıkabilir. Kombine immün yetmezliklerle ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar genellikle AID ve UNG eksiklikleri olan hasta-

Tablo 5. Normal/yükselmiş IgM ve normal B hücresi sayıları, Hiper IgM ile serum IgG ve IgA'da ciddi azalma ile seyren tablolar (1)

Hastalık	Genetik defekt	Kalıtım	OMIM	Ig	Özellikler
AID eksikliği	AICDA	OR	6055258	IgG ve IgA azalır, IgM yüksek; normal hafıza B hücreleri ancak somatik hipermutasyon gerçekleşemez	Bakteriyel enfeksiyonlar, genişlemiş lenf düğümleri ve germinal merkezler; otoimmünite
		OD	605257	IgG yok veya düşük, IgA tespit edilemez; IgM yüksek; normal somatik hipermutasyona sahip normal hafıza B hücreleri	Bakteriyel enfeksiyonlar, genişlemiş lenf düğümleri ve germinal merkezler.
UNG eksikliği	UNG	OR	191525	IgG ve IgA düşük, IgM yüksek	Genişlemiş lenf düğümleri ve germinal merkezler
INO80 eksikliği	INO80	OR	610169	IgG ve IgA düşük, IgM yüksek	Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar
MSH6 eksikliği	MSH6	OR	600678	Değişken IgG düzeyleri, artmış IgM, düşük hafıza B hücreleri, Ig sınıf rekombinasyon ve somatik hipermutasyon kusurları	Ailede kanser öyküsü
CTNNBL1 eksikliği	CTNNBL1	OR	NA	Azalmış hafıza B hücreleri, Ig sınıf rekombinasyon ve somatik hipermutasyon kusurları, ilerleyici hipogamaglobulinemi	YDİY, otoimmün sitopeniler, tekrarlayan enfeksiyonlar, hiperplastik germinal merkezler
APRIL eksikliği	TNFSF13	OR	NA	Normal toplam B hücre sayısı, azalmış hafıza B hücreleri, hipogamaglobulinemi	YDİY, kronik ancak hafif enfeksiyonlar, alopesi areata

YDİY: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik.

larda görülmez, ancak tanısal karışıklığı önlemek için bu klinik ayrımlara her zaman güvenilemez (7). Bu hastalıkların tedavi ve prognozu farklı olduğu için tanının moleküler düzeyde net bir şekilde tanımlanması gereklidir (7). Normal/Yükselmiş IgM ve normal B hücresi sayıları, yüksek IgM ile serum IgG ve IgA'da ciddi azalma ile seyren tablolar Tablo 5'de gösterilmiştir (1).

İmmünoglobulin G replasman tedavisi ve antibiyotikler, diğer ağırlıklı antikor eksikliklerinde olduğu gibi, AID ve UNG eksiklikleri için de tedavinin temel tedavi unsurlarıdır (7). İmmünoglobulin sınıf dönüşüm kusurlarıyla ilişkili otoimmün, lenfoproliferatif veya malign hastalıklar, diğer klinik tablolarda olduğu gibi tedavi edilir (48-50).

Sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi

Sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi; primer hipogamaglobulinemisi olan, hücresel bağışıklığı normal ve diğer hipogamaglobulinemi tanılarına ilişkin tanı kriterlerini karşılamayan hastalarda akla gelmelidir (7). Sınıflandırılmamış hipogamaglobulinemi tanısı için aranan koşullar, 1) enfeksiyonlara bağlı önemli morbiditeye sahip olunması 2) yukarıdaki tanılardan herhangi birine uymayan anor-

mal serum immünoglobulin düzeyleri, 3) normal hücresel immüniteye sahip olunması, 4) başka potansiyel bağışıklık yetersizliği tanısı saptanmaması ve 5) humoral immün yetersizliğine zemin hazırlayan başka koşulların bulunmaması şeklindedir (7).

Sınıflandırılmamış hipogamaglobulineminin tedavisi, antikor eksikliği için sunulan genel ilkeler şeklindedir. Diğer tedaviler (örn. antibiyotik profilaksisi) başarısız bulunur ve IgG replasman tedavisi uygulanırsa, bu tedavilerin devamı objektif klinik cevaba dayandırılmalıdır (39,40).

KAYNAKLAR

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. J Clin Immunol. 2022;42:1473.
2. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The middle east and north africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(1):158-180.e11.

3. Bucciol G, Delafontaine S, Meyts I, Poli C. Inborn errors of immunity: A field without frontiers. *Immunol Rev.* 2024;322(1):15-27.
4. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Sci Immunol.* 2020;5(49):eabb1662.
5. Milner JD, Holland SM. The cup runneth over: Lessons from the ever-expanding pool of primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:635.
6. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1547.
7. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-205.e1-78.
8. van den Bruele T, Mourad-Baars PE, Claas EC, van der Plas RN, Kuijper EJ, Bredius RG. *Campylobacter jejuni* bacteremia and *Helicobacter pylori* in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:1315-9.
9. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients. *Medicine.* 2006;85:193-202.
10. Kanegane H, Nakano T, Shimono Y, Zhao M, Miyawaki T. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia as an atypical presentation of X-linked agammaglobulinemia. *Int J Hematol.* 2009;89:716-7.
11. Fiore L, Plebani A, Buttinelli G, Fiore S, Donati V, Marturano J, et al. Search for poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. *Clin Immunol.* 2004;111:98-102.
12. Lee PP, Chen TX, Jiang LP, Chan KW, Yang W, Lee BW, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation in 62 patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2010;30:121-31.
13. Cellier C, Foray S, Hermine O. Regional enteritis associated with enterovirus in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *N Engl J Med.* 2000;342:1611-2.
14. Sabnis GR, Karnik ND, Chavan SA, Korivi DS. Recurrent pyogenic meningitis in a 17-year-old: A delayed presentation of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *Neurol India.* 2011;59:435-7.
15. Fujioka T, Kawashima H, Nishimata S, Ioi H, Takekuma K, Hoshika A, et al. Atypical case of X-linked agammaglobulinemia diagnosed at 45 years of age. *Pediatr Int.* 2011;53:611-2.
16. Quartier P, Foray S, Casanova JL, Hau-Rainsard I, Blanche S, Fischer A. Enteroviral meningoencephalitis in X-linked agammaglobulinemia: Intensive immunoglobulin therapy and sequential viral detection in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1106-8.
17. Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Osterback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:120-6.
18. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:183-6.
19. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International consensus document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59.
20. Dong X, Hoeltzle MV, Hagan JB, Park MA, Li JT, Abraham RS. Phenotypic and clinical heterogeneity associated with monoallelic TNFRSF13B-A181E mutations in common variable immunodeficiency. *Hum Immunol.* 2010;71:505-11.
21. Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. ‘A rose is a rose is a rose, but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol.* 2011;111:47-107.
22. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2020;30(1):14-34.
23. Burton CM, Milman N, Andersen CB, Marquart H, Iversen M. Common variable immune deficiency and lung transplantation. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:362-7.
24. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Oldenburg B, Mombers IM, Hoepelman AIM, Brosens LAA, Offerhaus GJA, et al. Outcome of screening endoscopy in common variable immunodeficiency disorder and X-linked agammaglobulinemia. *Endoscopy.* 2013;45:320-3.
25. Fuss IJ, Friend J, Yang Z, He P, Hooda L, Boyer J, et al. Nodular regenerative hyperplasia in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2013;33:748-58.
26. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119:1650-7.
27. Murakawa Y, Miyagawa-Hayashino A, Ogura Y, Egawa H, Okamoto S, Soejima Y, et al. Liver transplantation for severe hepatitis in patients with common variable immunodeficiency. *Pediatr Transplant.* 2012;16:E210-6.
28. Dhalla F, da Silva SP, Lucas M, Travis S, Chapel H. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol.* 2011;165:1-7.
29. Kelesidis T, Yang O. Good’s syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol.* 2010;135:347-63.
30. Federico P, Imbimbo M, Buonerba C, Damiano V, Marciano R, Serpico D, et al. Is hypogammaglobulinemia a constant feature in Good’s syndrome? *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:1275-9.

31. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinciogullari A. Selective IgA deficiency: Clinical and laboratory features of 118 children in Turkey. *J Clin Immunol.* 2012;32:961-6.
32. Wang N, Hammarstrom L. IgA deficiency: What is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:602-8.
33. Palmer DS, O'Toole J, Montreuil T, Scalia V, Yi QL, Goldman M, et al. Screening of Canadian Blood Services donors for severe immunoglobulin A deficiency. *Transfusion.* 2010;50:1524-31.
34. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:87-92.
35. Pereira LF, Sanchez JF. Reversible panhypogammaglobulinemia associated with phenytoin treatment. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:785-7.
36. Castro AP, Redmershi MG, Pastorino AC, de Paz JA, Fomin AB, Jacob CM. Secondary hypogammaglobulinemia after use of carbamazepine: Case report and review. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2001;56:189-92.
37. Aittoniemi J, Koskinen S, Laippala P, Laine S, Miettinen A. The significance of IgG subclasses and mannan-binding lectin (MBL) for susceptibility to infection in apparently healthy adults with IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 1999;116:505-8.
38. Wasserman RL, Sorensen RU. Evaluating children with respiratory tract infections: The role of immunization with bacterial polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:157-63.
39. Bonagura VR. Using intravenous immunoglobulin (IVIG) to treat patients with primary immune deficiency disease. *J Clin Immunol* 2013;33(Suppl 2):S90-4.
40. Maarschalk-Ellebrouck LJ, Hoepelman IM, Ellebrouck PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:396-404.
41. Lim MT, Jeyarajah K, Jones P, Pandya H, Doffinger R, Kumararatne D, et al. Specific antibody deficiency in children with chronic wet cough. *Arch Dis Child.* 2012;97:478-80.
42. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:S1-24.
43. Kiliç SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int.* 2000;42(6):647-50.
44. Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, Carsetti R, Marconi M, La Rocca M, et al. A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: Results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21:343-52.
45. Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. *J Immunotoxicol* 2008;5:227-34.
46. Duse M, Iacobini M, Leonardi L, Smacchia P, Antonetti L, Giancane G. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:349-53.
47. Jesus AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *J Clin Immunol.* 2008;28(Suppl 1):S62-6.
48. Quartier P, Bustamante J, Sanal O, Plebani A, Debré M, Deville A, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to activation-induced cytidine deaminase deficiency. *Clin Immunol.* 2004;110:22-9.
49. Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Moazzami K, Kashef S, Abolhassani H, et al. Clinical and laboratory findings in hyper-IgM syndrome with novel CD40L and AICDA mutations. *J Clin Immunol.* 2009;29:769-76.
50. Notarangelo LD, Lanzi G, Peron S, Durandy A. Defects of class-switch recombination. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:855-64.

X'e Bağlı Agamaglobulinemili (Bruton) - Enfeksiyonla Başvuran Olgu

Prof. Dr. Nesrin GÜLEZ, Prof. Dr. Ferah GENEL

OLGU

Beş yaşında erkek hasta sık tekrarlayan enfeksiyonları nedeniyle ile başvurduğu pediatri polikliniğinde bakılan serum immunglobulin G, M ve A değerlerinin düşük saptanması üzerine Pediatrik İmmünoloji polikliniğimize yönlendirildi. Özgeçmişinde, annenin ilk gebeliğinden 1. çocuk olarak doğduğu, prenatal öyküsünde sağlıklı olduğu, göbeğinin zamanında düştüğü, çocukluk çağı aşılarının zamanında yapıldığı ve komplikasyon gelişmediği, 1.5 yaşa kadar anne sütü aldığı öğrenildi. Ancak 1 yaşından itibaren 2-3 haftada bir orta-ağır şiddette, ateşin eşlik ettiği, yaklaşık 1 hafta süren, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları geçirdiği, tedavi ile düzelen ağızda mantar enfeksiyonu olduğu, derin doku yerleşimli enfeksiyon, apse gelişimi olmadığı saptandı. Soy geçmişinde anne baba arasında akrabalık bulunmamakta idi. Annenin 2 gebeliği, 1 abortusu mevcut idi. Baba sağlıklı, annede hipotiroidi dışında ek hastalık yoktu. Hastanın teyzesinin oğlunun başka bir merkezde immün yetmezlik tanısı ile immünoglobulin replasman tedavisi (İgRT) aldığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde, dismorfik bulgu yoktu, ağırlık ve boy 50-75 persentil, vücut ısı 36,7 °C idi. Saçlı deri-deri muayenesinde pigment değişikliği, döküntü, telenjiektazi, kuru deri görülmedi. Ağız boğaz bakışında diş gelişimi yaşına uygun, normal görünümde idi. Ağız içinde herhangi bir lezyon yoktu, tonsiller görülmedi. Lenf nodu muayenesinde lenfadenomegali ve hepatosplenomegali saptanmadı. Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, batin muayenesi, kas iskelet sistem muayenesi ve nörolojik muayene olağandı.

Ön-arka akciğer grafisinde her iki akciğer üst ve alt loplarda bronkovasküler gölgelerde artış ve bronşektaziye

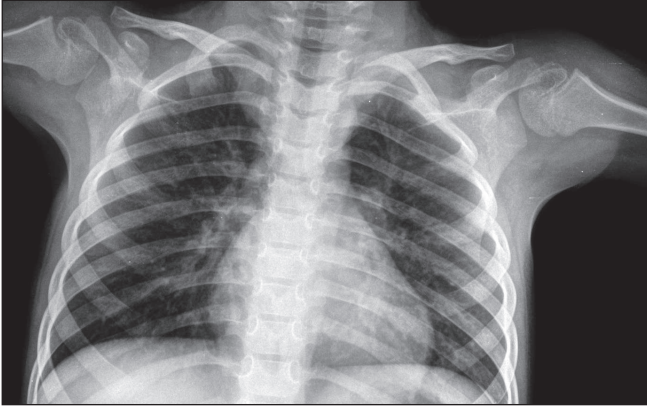
düşündüren imajlar saptandı (Şekil 1). Çekilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki akciğerde tübüler bronşektazi alanları görüldü (Şekil 2).

AYIRICI TANI

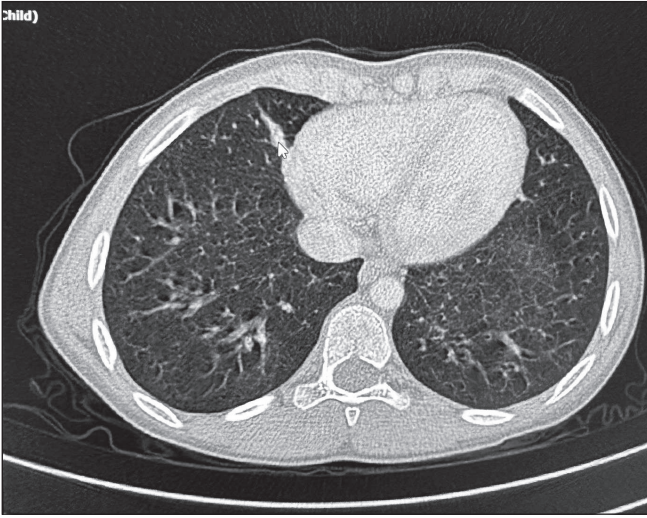
Doğuştan bağışıklık kusurlarının (DBK) değerlendirilmesi, bu bozuklukların farklı fenotiplere sahip olması nedeniyle yüksek bir klinik şüphe indeksi gerektirir. Enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların tipi, yerleşimi, tedaviye ve koruyucu önlemlere cevabı, çevresel faktörler, aile öyküsü, malignite, otoimmünite gibi klinik bulguların varlığı tanı için dikkatle incelenmelidir (1,2). Hasta öykü ve fizik muayenesi ile değerlendirildiğinde ayırıcı tanıda; enfeksiyonlarının 1 yaştan sonra başlaması, ağızda gelişen mantar enfeksiyonunun tedavi ile geçmesi ve tekrarlamaması, başvuru yaşı olan 5 yaşa kadar derin doku yerleşimli ciddi enfeksiyon ya da abse görülmemesi, BCG gibi canlı aşılar ile komplikasyon gelişmemesi, büyüme gelişmenin normal olması ve hem neonatal dönemde hem sonrasında egzema, eritrodermi, deri abseleri gibi ek bulguların olmaması nedeniyle ön planda ağır kombine veya kombine immün yetmezlik düşünülmeli (1).

Dismorfik bulgularının olmaması, vücutta cafe-au-lait (sütlü kahve) lekeleri, albinizm, telenjiektazi gibi saç-göz-deri bulguları, saç-diş yapı bozuklukları, ter bezi yokluğu-terleyememe olmaması nedeni ile sendromik immün yetmezliklerden uzaklaşıldı (3).

Geçmişinde otoimmün sitopeni, otoimmüniteyi düşündürecek döküntü, ishal, endokrinopati gibi bulgular tanımlanmadığı için immün disregülasyon hastalıklarından uzaklaşıldı. Vaskülit veya menenjit geçirme öyküsü olmadığı için kompleman sistemi defekti, ağır viral enfeksiyon,



Şekil 1. Beş yaşında tanıda ön arka akciğer grafisi görüntüsü



Şekil 2. Beş yaşında tanıda bilgisayarlı yüksek çözünürlüklü toraks tomografisinde tübüler bronşektazi görünümü

vaskülit, otoimmünite, mikobakteriyel enfeksiyonlar tanımlanmadığı için doğal immün sistem defektleri, tüberküloz ve diğer mikobakteri, hücre içi bakteri, mantar enfeksiyonları, apse gelişimi, göbeğin geç düşmesi gibi öykü olmadığı için fagositer sistem defektleri düşünülmüdü (4).

Tekrarlayan enfeksiyonların düzenli periyotlarla olmaması ve ateşinin antibiyotiğe cevap vermesi, kendiliğinden düşmemesi, eklem bulguları gibi başka sistemik bulguların eşlik etmemesi nedeni ile otoinflamatuvar hastalıklar düşünülmüdü (2).

Olgunun erkek olması, ilk 6 ayda şikâyetinin olmaması ve alt ile üst solunum yolu enfeksiyonlarının ön planda olması, muayenede tonsil ve lenf nodu yokluğu, hepatosplenomegali olmaması, soy geçmişinde anne baba arasında

akrabalık olmayıp, teyzenin erkek çocuğunda immün yetmezlik tanısıyla İgRT alma öyküsü bulunması ön planda antikor eksikliklerini ve bu grupta X'e bağlı kalıtım gösteren Bruton hastalığını diğer tanımıyla X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA) tanısını düşündürdü (1).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Hastanın öyküsüne dayanılarak istenen birinci basamak immünolojik test sonuçları ve yaşa göre normal değerleri (5-7) Tablo 1'de verilmiştir.

Hastanın yapılan birinci basamak immünolojik tetkiklerinde lenfosit sayısının normal olması buna karşın tüm immünoglobulinlerin yaşa göre -2 SD'nin belirgin altında, yok denecek kadar düşük olması (en az iki ardışık ölçümde) primer antikor eksikliği-agamaglobulinemi ön tanımızı desteklemekteydi. Bu nedenle takiben ikinci basamak immünolojik testler yapıldı. Test sonuçları ve yaşa göre normal değerler (8,9) Tablo 2'de verilmiştir.

Yapılan ikinci basamak testlerine göre hastada B hücre, aşı yanıtları, izohemaglutinin olmayışı ile Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği'nin (ESID-European Society for Immunodeficiencies) kriterlerine göre yüksek olasılıklı XLA tanısı kondu. Hastamız yüksek olasılıklı XLA tanısı için gerekli olan erkek cinsiyet, CD19+ B lenfosit oranının %2'nin altında olması, ilk 5 yaşta başlayan bakteriyel enfeksiyonlar, serum IgG, IgA, IgM düzeylerinin yaşa göre normal değerlerinin -2 SD altında olması, izohemaglutinin yokluğu, aşılarla yetersiz antikor yanıtı ve hipogamaglobulinemi yapan diğer nedenlerin dışlanması ile tüm kriterleri karşılıyordu (10).

B hücresi gelişim yolundaki bozukluklar, immünoglobulin üretiminin yokluğuna veya azalmasına neden olabilir. Agamaglobulinemi hastalarının yaklaşık %85'i, Xq21.3-Xq22 kromozomunda lokalize Bruton tirozin kinaz (BTK) genindeki mutasyonlar nedeniyle X'e bağlı kalıtım şekline sahiptir. Prevalansı 1/100000-1/200000 dir. Bu gende 900'ün üzerinde varyant saptanmıştır. B hücre, monosit veya trombositlerde BTK proteininin yokluğu, Western blot veya akış sitometrisi kullanılarak tespit edilebilir. Kemik iliğinde B hücre gelişimi proB hücreden preB hücreye geçiş aşamasında bloke edilir, prematür B hücreden immatür B hücreye geçiş kısmen blokedir. BTK eksikliği olan hastalarda, dolaşımdaki B hücrelerinin yokluğu ve serumda antikorların eksikliği, hastalığın immünolojik ayırt edici özellikleridir. BTK, edinsel bağışıklığın yanı sıra doğuştan gelen bağışıklıkta da rol oynar. Makrofajlarda ve dendritik

Tablo 1. Hastaya ait birinci basamak immünolojik tetkikler ve sonuçları

	Hastaya ait değer	Yaşa göre normal değerler (5-6)	Yorum
Hemoglobin g/dl	11,3	11,5-14,5	Alt sınır
Hematokrit %	34,6	33-43	Normal
MCV fL (ortalama eritrosit hacmi)	77,2	76- 90	Normal
Trombosit /mm ³	818000	150000-400000	Yüksek
MPV fL (ortalama trombosit hacmi)	7,4	7,4-10,4	Normal
Total lökosit/mm ³	7700	4000-12000	Normal
Lenfosit % (sayı/mm ³)	53 (4400)	25-33 (1500-3000)	Yüksek
Nötrofil % (sayı/mm ³)	34,8/2200	54-62 (300-5800; >1500)	Normal
Eosinofil % (sayı/mm ³)	5,0/400	1-3 (5-250; <420)	Hafif yüksek
Basofil % (sayı/mm ³)	0,8/100	0-0,75 (5-50)	Normal
Monosit % (sayı/mm ³)	6,4/500	3-7 (285-500)	Üst sınır
IgG mg/dl	<134	986.2 ± 209.6	Çok düşük,<-2SD
IgA mg/dl	<5	91.9 ± 37.4	Çok düşük,<-2SD
IgM mg/dl	<19	105.8 ± 40.8	Çok düşük,<-2SD
IgE KU/l	<1	<100	Çok düşük
C3 mg/dl	123	62-166	Normal
C4 mg/dl	19	14-72	Normal
PPD	4 mm	<5	Normal
Albumin g/dl	4,6	3.5-5.6	Normal
Ürik asit mg/dl	2,5	2.2-4.7	Normal
İdrar proteini (strip)	Negatif	Negatif	Normal

Tablo 2. Hastaya ait ikinci basamak immünolojik tetkikler ve yorumu

	Hastaya ait değer	Yaşa göre normal değerler (7,8)	Yorum
Lenfosit alt grupları			
CD3 % (sayı/mm ³)	84,7 (3726)	57,6-81,2 (1200-4706)	Normal
CD4 % (sayı/mm ³)	40,2 (1768)	23,6-52,5 (458-2755)	Normal
CD8 % (sayı/mm ³)	34,4 (1513)	12,1-35,7 (165-1878)	Normal
CD19 % (sayı/mm ³)	0,9 (39)	8,4-28,5 (205-1341)	Çok Düşük
NK % (sayı/mm ³)	12,3 (541)	3,5-22,2 (88-1393)	Normal
Aşı yanıtları			
Anti tetanoz (IU/mL)	0	>0,1	Düşük
Anti HBs (mIU/mL)	<5	>10	Düşük
Anti H.influenza (mg/L)	<0,02	0,15	Düşük
D. coombs	Negatif	Negatif	Normal
İzohemaglutinin			
Kan grubu	B Rh (-) Negatif/negatif	Anti A >1/16	Düşük
Anti A - Anti B		Anti B Negatif	

hücrelerde BTK, Toll benzeri reseptörlerin (TLR) işlevinde bir sinyal aracı olarak antimikrobiyal savunmaya katkıda bulunur. Ayrıca BTK nötrofillerin hem olgunlaşma hem de hayatta kalması için gereklidir (1,11). Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS- International Union of Immunological Societies) tarafından 2022 yılında yapılan güncelleme ile DBK 10 alt gruba ayrılmıştır. Bu sınıflamaya göre XLA, primer antikor eksikleri grubunda yer almaktadır (12). Çoğu çocuk, anneden geçen immünoglobulinlerin kaybolduğu 6-12 aylık süreçte semptomatik hâle gelir. Tanı genellikle çocuklar semptomatik hâle geldikten sonra konulur ve tanı anında hastaların %50'sinde ciddi enfeksiyonlar vardır. Tekrarlayan bakteriyel üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen bulgudur. Bu enfeksiyonlara tipik olarak Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip B, Streptococcus pyogenes ve Pseudomonas türleri gibi kapsüllü bakteriler neden olur. Bazı hastalar daha hafif klinik ve immünolojik fenotiplere sahip olabilir. İmmünglobulin düzeyleri yaygın değişken immün yetmezliği ya da spesifik antikor eksikliğini düşündürülebilir. Enfeksiyonlar hafif olabilir veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir. Her durumda periferik kandaki CD19+ B lenfositlerin sayısı düşüktür. Aynı BTK mutasyonlarına sahip kardeşlerde ve ailelerde de farklı fenotipler görülebilmektedir. Bazı missense mutasyonlar, işlevsiz ancak normal BTK ekspresyonuna neden olabilir. Bu durumlarda BTK sekans analizi gerekir (1).

Problem listesi

- Tekrarlayan enfeksiyonlar
- Bronşektazi
- Panhipogamaglobulinemi
- Aşılar antikor yanıt yetersizliği
- İzohemaglütinin düşüklüğü
- B hücre düşüklüğü

KESİN TANI

BTK geninde 763. nükleotid pozisyonunda G>T yer değişimi (CGA>TGA); p.Arg 255X hemizigot nonsense mutasyon saptandı (NM_000061.3).

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

XLA hastalarında enfeksiyonların önlenmesi amacıyla yaşam boyu immünoglobulin replasmanı tedavinin temelini

oluşturmaktadır. İmmünoglobulin replasmanı intravenöz veya subkutan olarak uygulanabilir. İntravenöz olarak her 3-4 haftada bir infüze edilirken, subkutan infüzyonlar genellikle haftalık veya iki haftada bir olarak verilir. Kolaylaştırılmış subkutan immünoglobulin (SKİG) uygulamasında ise rekombinant insan hiyaluronidazı cilt altında geniş bir cebin açılmasını sağlayarak, aylık immünoglobulin dozunun subkutan tek veya iki bölgeye uygulanmasına imkân verir. XLA hastalarında immünglobulin replasmanı ilk uygulamada 1 g/kg'lık tek doz veya bölünmüş şekilde bir yükleme dozunun ardından idame tedavisinde 400-600 mg/kg/ay dozunda devam edilir. Geçmişteki tedavi kılavuzları, en az 500 mg/dl düzeyinde İgG vadi değerinin hedeflenmesini önerirken son çalışmalar alt sınırın 800 mg/dl olmasını savunmaktadır. Günümüzde hedef; tedavinin klinik yanıtı göre bireyselleştirilmesi, enfeksiyonları önleyecek ve akciğer fonksiyonundaki düşüşü en aza indirecek dozun belirlenmesidir (13,14). Bizim olgumuza tanı sonrası 3-4 haftada bir 500-600 mg/kg İVİG tedavisi başlandı. Preinfüzyonel İgG düzeyleri 732-915 mg/dl arasında seyretti. Hastamız 8 yaşında iken haftalık SKİG tedavisine geçildi ve halen 16 yaşında olan olgumuzda 791-1120 mg/dl vadi değerleri ile tedavisi sürdürülmektedir.

Hastaların yeterli dozda İgRT uygulanmasına rağmen enfeksiyon geçirmeye devam etmeleri durumunda kotrimoksazol, amoksisilin ve kronik akciğer hastalığı varlığında immünomodülatör etkileri nedeniyle makrolid antibiyotiklerle profilaksi düşünülebilir (15,16). XLA'da hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulamasına ilişkin yayınlanmış az sayıda veri mevcuttur. Tekrarlayan veya yaşamı tehdit eden enfeksiyon veya malignite varlığı nedeniyle allojenik HKHN uygulanan 22 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada iki yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım %86 ve %77 olarak ve İgRT'nin 1 yıllık kesilme oranı %89 olarak bildirilmiştir (17). Ancak hâlen HKHN ilişkili doku reddi ve graft versus host hastalığı gibi riskler standart tedavide yer almasını engellemektedir. Gen tedavisi ve hematopoietik kök hücre gen düzenlemesi konusunda yapılan çalışmalar ise küratif bir tedavi olma konusunda gelecek vaat etmektedir (14,15,18).

Aşı ilişkili hastalık riski nedeniyle (özellikle oral polio aşısı ile), XLA'lı hastalarda canlı aşılamadan kaçınılması önerilir. Rutin inaktive aşılar kontrendike olmamakla birlikte genellikle antikor yanıtı oluşmamaktadır. İnaktive edilmiş influenza aşısına karşı ise virüs spesifik T hücre yanıtları üretebildikleri gösterilmiştir. İmmünoglobulin preparatlarında mevcut influenza suşları için düşük antikor seviyele-

ri olduğundan yıllık inaktif influenza aşısı önerilmektedir (15,16,19).

İmmünoglobulin replasman tedavisi hayatı tehdit eden invaziv enfeksiyonları azaltmada dramatik bir etki yaratmış olmasına karşın mukozal yüzeylerin korunmasında önemli rol oynayan IgA ve IgM izotiplerinin ürünlerde bulunmayışı nedeniyle otitis media, pnömoni ve sinüzit gibi solunum yolu enfeksiyonları ve bronşektazi gelişimi XLA’lı hastalar için devam eden bir klinik sorun olmaktadır (14,15). Olgumuzda da İgRT yanısıra antibiyotik profilaksisi uygulaması ile enfeksiyonları öncesine göre azalmış olmakla birlikte başta sinüzit olmak üzere solunum yolu enfeksiyonları halen görülmektedir (Şekil 3).

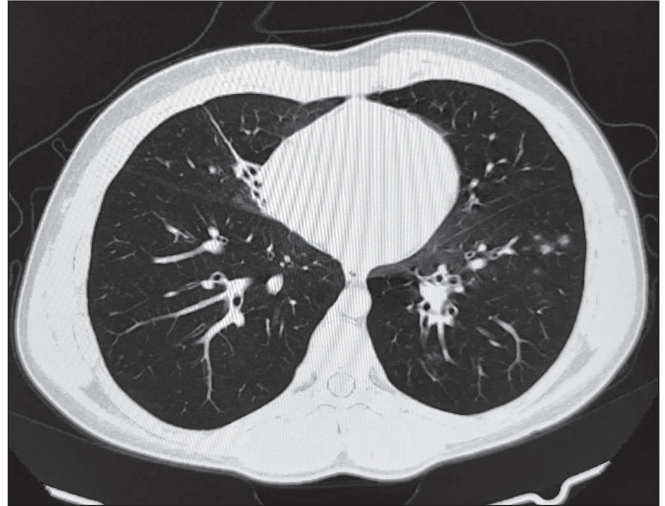
Bronşektazi tanı anında saptanabildiği gibi düzenli izlem ve immünoglobulin replasmanına rağmen de gelişebilmektedir. Bronşektazi gelişimi bu hastalarda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir ve yaşam kalitelerini düşürmektedir. Çoğunlukla ilerleyicidir, tedaviye dirençlidir ve bazı durumlarda radikal cerrahiyi hatta akciğer naklini gerektirir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, bronşektazinin tanısında altın standarttır ve sıklıkla hastalığı izlemek için kullanılır, ancak iyonize radyasyon riskleri nedeniyle ne sıklıkta yapılması gerektiğini belirleyen net bir kılavuz yoktur, klinik bulgular temelinde değerlendirilerek planlanmalıdır. Solunum fonksiyon testleri, tanı başlangıcında ve izlemde periyodik olarak değerlendirilmelidir. Bronşektazi gelişen hastalar, etkin vadi İgG düzeylerine ulaşmak için sıklıkla daha yüksek İgG dozlarına ihtiyaç duymaktadır. Bunun neonatal Fc reseptörü (FcRn) ekspresyonu ve lokal katabolizma yoluyla İgG geri dönüşümünü etkileyerek olduğu öne sürülmektedir. Fizyoterapi ve profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir (13-15). Bizim olgumuzda tanı anında tübüler bronşektazi alanları saptandı. Düzenli ve uygun vadi değerleri sağlayacak şekilde İgRT yanısıra inhalasyon tedavileri, antibiyotik profilaksisi, fizyoterapi uygulamalarına karşın izlemde radyolojik olarak tübüler bronşektazi alanlarında progresyon olduğu görüldü (Şekil 4).

Artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün ve inflamatuvar komplikasyonlar ile lösemi, lenfoma, mide kanseri ve kolorektal kanser gibi %1.5-6 oranında bildirilen maligniteler yönünden XLA olgularının takibi önemlidir (14,15).

Sonuç olarak XLA olgularının izleminde enfeksiyon oranlarını azaltmak, böylece bronşektazi gibi ciddi komplikasyonların gelişme riskini azaltarak hastaların yaşam kalite-



Şekil 3. İzlemde 14 yaşında paranazal sinüs bilgisayarlı tomografide nazal pasajda sekresyon, etmoid infundibulumda daralma, maksiller sinüste mukozal kalınlaşma, sol anterior etmoid hücrelerde havalanma kaybı görünümü



Şekil 4. İzlemde 14 yaşında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı toraks tomografisinde tübüler bronşektazi görünümü

sini artırmak hedeflenmektedir. Tanı yaşı daha erken olan olgularda alt solunum yolu enfeksiyonlarının ve mortalitenin azaldığı yönündeki bulgular göz önüne alındığında, XLA’nın yenidoğan tarama programlarına dahil edilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar noktalar:

- Yineleyen sinopulmoner enfeksiyonların varlığı, yakınmaların 6. aydan sonra başlaması, ailede erkek bireylerde benzer yakınmalar ve fizik muayenede tonsillerin yokluğu XLA düşündürmelidir.

- Agamaglobulinemili olgularda B hücre yokluğu, BTK ekspresyon analizi ve genetik testler ile XLA tanısı doğrulanır.
- XLA hastalarında düzenli immünoglobulin replasman tedavisine rağmen kronik akciğer hastalığı gelişebilir.
- Bronşektazi gelişimi XLA hastalarında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-205.e1-78.
2. Peng X, Kaviany S. Approach to diagnosing inborn errors of immunity. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023;49:731-9.
3. Keleş S. Sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler. In: Özkan B (ed). İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri. 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Yayınevi, 2022: 552-7.
4. Jamee M, Azizi G, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Kiliç SŞ, et al. MENA-I. E. I. Study Group. Clinical, immunological, molecular and therapeutic findings in monogenic immune dysregulation diseases: Middle East and North Africa registry. *Clin Immunol.* 2022;244:109-31.
5. Lo SF, Stephen M. Rope M. Laboratory testing in infants and children. In: Kliegman RM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 22 nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2024:Chapter 770, 4472.e8-4472.e20.552-556.
6. Fuentes-Arderiu X, Alonso-Gregorio E, Alvarez-Funes V, Ambrós-Marigómez C, Coca-Fábregas L, Cruz-Placer M, et al. Multicentre physiological reference intervals for serum concentrations of immunoglobulins A, G and M, complement C3c and C4 measured with Tina-Quant reagents systems. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:387-90.
7. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: A study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr.* 2006;48:19-24.
8. Besci Ö, Başer D, Ögüller İ, Berberoğlu AC, Kıyıkım A, Besci T, et al. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. *Turk J Med Sci.* 2021;51:1814-24.
9. Marsh RA, Orange JS. Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency: A practical review for the clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:444-53.
10. <http://esid.org>. Accessed date, May 2018.
11. Alizadeh Z, Dashti P, Mazinani M, Nourizadeh M, Shakerian L, Tajik S, et al. Clinical and genetic study of x-linked agammaglobulinemia patients (the benefit of early diagnosis). *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020;19:305-9.
12. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42:1473-507.
13. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: From X-linked to autosomal forms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63:22-35.
14. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. *Clin Immunol.* 2017;183:54-62.
15. Plebani A, Lougaris V. Agammaglobulinemia. In: Sullivan KE, Steihm ER (eds). *Steihm's Immune Deficiencies Immune Errors of Immunity.* 2 nd ed. London: Elsevier Inc, 2020:443-66.
16. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:158-180.e11.
17. Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, Swaminathan VV, Cheng Y, Abu-Arja RF, et al. An international survey of allogeneic hematopoietic cell transplantation for x-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2023;43:1827-39.
18. Bahal S, Zinicola M, Moula SE, Whittaker TE, Schejtman A, Naseem A, et al. Hematopoietic stem cell gene editing rescues B-cell development in X-linked agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154:195-208.e8.
19. Liu Y, Wu Y, Lam KT, Lee PP, Tu W, Lau YL. Dendritic and T cell response to influenza is normal in the patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2012;32:421-9.

X'e Bağlı Agamaglobulinemili (Bruton) - Ensefalitle Seyreden Olgu

Öğr. Üyesi A. Kübra BASKIN, Prof. Dr. Sevgi KELEŞ

OLGU

4 yaş 9 aylık erkek hasta, yaklaşık yarım saat süren gözlemini tavana dikme, ağız şapırdatma, sol el ve ayakta titreme şikâyetleriyle acil servise başvurdu. Öyküsünden 3500 gram, normal spontan vajinal yolla, zamanında doğduğu; bebeklikten beri sık sık ishal, pnömoni, otit, sinüzit geçirdiği, 1 yıl önce de pnömoni ile hastanede yattığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde bilinci bulanık ve meningeal irritasyon bulguları (Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski pozitifliği) mevcuttu. Ayrıca vücut ağırlığının 3 persentil altında, boyunun da 3-10 persentilde olduğu görüldü. Hastanın kranial BT sinde "sağ parietal bölgede hemisferik sulkus ve fissürleri silen, giral tarzda kontrastlanma gösteren heterojen hipodens alanlar" saptandı ve bulgular meningoensefalit lehine değerlendirildi. Kranial MR ve elektroensefalografisi (EEG) de ensefalitle uyumlu saptanan hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) mikroskopisinde lenfosit hâkimiyeti görüldü. BOS protein düzeyi normal, BOS glukozunun eş zamanlı kan şekere oranı 0.6 saptandı. BOS örnekleri ve görüntülemelerle hastada ön planda viral meningoensefalit düşünüldü. Hastanın primer immün yetmezlik açısından aile hikâyesi sorgulandığında; sağlıklı bir ablası ve bir erkek kardeşi olduğu, hastanın anne ve babası arasında akrabalık ve ailesinde primer immün yetmezlik (PİY) tanılı birey olmadığı öğrenildi.

AYIRICI TANI

Meningoensefalit, beyin parankimi ve/veya meninkslerin enflamasyonudur. Bilinç bozukluğu, davranış ve kişilik değişiklikleri, konuşma ve hareket bozuklukları, konvülsiyon-

lar gibi nörolojik işlev bozuklukları ve/veya görüntüleme ve EEG'de ensefaliti düşündüren bulgular ile karakterizedir. Virüsler, bakteriler, funguslar, protozoalar, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Bartonella henselae ve Mycoplasma pneumoniae meningoensefalit etkenleridir. En sık izole edilen virüsler enterovirüsler (echovirus, coxsackievirus A, B), parekovirüsler, herpes simpleks virüs (HSV) tip 1 ve 2, diğer Herpes virüsleri [Epstein-Barr virüsü (EBV), varisella-zoster virüsü (VZV), sitomegalovirüs (CMV), human herpes virüs 6 (HHV 6)], influenza ve arbovirüslerdir (1).

İmmün sistemin temel görevi enfeksiyonları engellemek ve oluşan enfeksiyonların sonlandırılması olduğundan PİY'de hastaların en sık hekime başvuru sebebi tekrarlayan veya ağır seyirli enfeksiyonlardır. Enfeksiyona neden olan mikroorganizma tipi altta yatan immün sistem defekti hakkında genellikle önemli ipuçları vermektedir. Örneğin rekürren viral, fungal, mikobakteriyel ya da protozoal enfeksiyonlarda ön planda T hücre defektleri akla gelmelidir. Antikor eksikliklerinde bakterilerle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar izlenir (2). Santral sinir sistemi enfeksiyonları da PİY'lere eşlik edebilmektedir. Örneğin aspleni, kompleman defektleri, IRAK4 ve MYD88 defektlerinde kapsüllü bakterilerle rekürren sepsis veya menenjit görülmektedir. Yine HSV ensefalitlerinde UNC93B, TLR3, TRIF, TRAF3, TBK1, IRF3 gen defektleri; influenza ilişkili akut nekrotizan ensefalitte RANBP2 mutasyonları; fungal ensefalitlerde kronik granümatöz hastalık (KGH)-CARD9 eksikliği; mikobakteriyel ensefalitlerde KGH ve IL12-IFN γ yolak defektleri akla gelmelidir. Enterovirüsler hem X'e bağlı hem otozomal resesif kalıtılan agamaglobulinemik hastalarda viral ensefalit etkeni olarak saptanabilmektedir (2).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Hastadan, etkeni saptamaya yönelik BOS kültürü ve BOS PCR tetkikleri istendi. BOS kültüründe üreme saptanmadı. BOS PCR'ında Echovirüs pozitif bulundu. Rekürren sinopulmoner enfeksiyonları olması, şikâyetlerinin süt çocukluğu döneminde başlaması ve enteroviral meningoensefalit saptanması nedeniyle hastada ön planda antikor eksiklikleri olabileceği düşünüldü. Ayrıca kistik fibrosis, siliyer diskinezi, anatomik defektler ve alerjiler de rekürren sinopulmoner enfeksiyonlara neden olabildiğinden bu hastalıklar açısından tetkikleri planlandı. Öyküsünde alerji semptomları olmayan hastanın ter testi de normal sınırlarda saptandı. KBB muayenesi ve pulmoner radyolojik görüntülemesi normaldi. Tam kan sayımında patoloji saptanmadı. İmmünolojik değerlendirmesinde serum immünoglobulin düzeylerinin oldukça düşük olduğu (IgG:152 mg/dl, IgA: 5,7 mg/dl, IgM: 4,02 mg/dl, IgE: 17 IU/ml), periferik kan lenfosit alt grup analizinde B lenfositlerin saptanamadığı (CD19 ve CD20:<%0,1), T lenfosit (CD3+: %92,3, CD3*CD4+: %37,5, CD3*CD8+: %53,3) ve NK hücre (CD3*CD56+: %5,5) sayılarının normal olduğu görüldü.

Hastamıza Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu'nun (ESID-European Society for Immunodeficiencies) kriterlerine göre agamaglobulinemi tanısı konuldu (3). Bu kriterler aşağıda verilmiştir:

Dolaşımdaki B hücrelerin (CD19 ve 20) tercihen 2 farklı zamanda %2'den az olması ve T hücre (CD3, CD4 ve CD8) sayılarının normal olması

VE Serum IgG düzeyinin

*<12 ay infantlarda 200 mg/dl nin altında

*>12 ay çocuklarda 500 mg/dl nin altında olması

VEYA Normal Ig G değerleri ile serum IgA ve IgM düzeyinin 2SD altında olması

VE Rekürren enfeksiyonların 5 yaştan önce başlaması

VEYA Agamaglobulinemi için maternal aile öyküsü varlığı

Agamaglobulinemiler, Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği (IUIS- International Union of Immunological Societies) tarafından 2022 yılında yapılan sınıflamaya göre primer antikor eksiklikleri sınıfında yer almaktadır (4). X'e bağlı kalıtım gösteren BTK defekti; otozomal resesif kalıtım gösteren IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3CD,

PIK3R1, TCF3, SLC39A7, FNIP1 gen defektleri ve otozomal dominant kalıtım gösteren TCF3, TOP2B, SPI1 gen defektleri agamaglobulinemiye neden olmaktadır (4).

Hastadaki Problem Listesi özetlenecek olursa:

- * Süt çocukluğu döneminden beri rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar
- * Büyüme geriliği
- * Enteroviral meningoensefalit
- * Agamaglobulinemi ve B hücre yokluğu.

KESİN TANI

Tüm ekzom dizi analizinde BTK geninde 19. Ekzonda missense patojenik mutasyon (c.47T>C, p. Leu652Pro) saptandı. Hastaya X'e bağlı agamaglobulinemi (XLA-Bruton Hastalığı) tanısı konuldu.

XLA, Piy'lerin prototipini oluşturmaktadır ve genetik nedeni bulunan ilk Piy'dir. Hastalık ilk kez 1952 yılında Albay Ogden Bruton tarafından, tekrarlayan pnömokok sepsisi olan 8 yaşında bir erkek çocukta bildirilse de altta yatan genetik defekt 1993 yılında iki farklı grup tarafından tanımlanmıştır. (5) Sıklığı 1/100.000 ile 1/200.000 arasında değişmektedir. Bruton tirozin kinaz (BTK) geni X kromozomuna lokalize (Xq21.3-Xq22), Tec protein kinaz ailesinin bir üyesidir. BTK molekülü B hücre maturasyonu ve aktivasyonu için esansiyeldir. Bu gendeki monogenik mutasyonlar, kemik iliğinde B hücre maturasyonunun Pre-B aşamasında durmasına neden olur. Agamaglobulinemik erkek çocukların çoğunda bu mutasyon saptanmaktadır. Bildirilen mutasyonların çoğu missense mutasyonlardır, non-sense mutasyonlar ve delesyonlar da görülebilmektedir. Rapor edilen hastalarda genotip- fenotip korelasyonu bilinmemektedir (5).

BTK proteini özellikle hematopoetik hücrelerde eksprese edilmektedir. Eritroid prekürsörler, miyeloid hücreler, mast hücreleri ve megakaryositlerde de BTK protein ekspresyonu gösterilmiş, fakat bu hücrelerdeki mutasyonların klinik önemli bir sonuca yol açmadığı bildirilmiştir (6). BTK molekülü, Toll-like reseptörler aracılığıyla patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMP) tanıyan, innate immün sistemde merkezi rol oynayan dentritik hücrelerde de önemli role sahiptir (6). XLA'lı hastalarda innate immün sistem etkilenimine bağlı ciddi bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda artış olduğu da rapor edilmiştir (6,7).

B hücrelerin antikor üretimi yanında, T hücre kompozisyonu ve fonksiyonunun düzenlenmesi ve antijen sunumu gibi görevleri de vardır. İmmün hafızanın oluşması için T ve B hücrelerin iki yönlü etkileşimi önemlidir. XLA'lı hastalarda, B hücrelerdeki defekt nedeniyle Tfh, Th17, Treg, memory T hücreler ve TCR repertuarında azalma bildirilmiştir (6).

XLA ağır hipogamaglobulinemi, matür B hücre yokluğu ve rekürren bakteriyel respiratuar ve/veya gastrointestinal enfeksiyonlarla karakterizedir (5). Etkilenen bireylerde klinik semptomlar, maternal immünoglobulinlerin etkisini kaybettiği yaşamın 4-6. ayında ortaya çıkar. En sık saptanan etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus*'tur. En sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonları tekrarlayan otitis media ve sinüzittir. Tekrarlayan pnömoniler olguların yaklaşık %60'ında görülür ve tanıya götüren sık bulgulardan biridir. Kronik sinüzit de olguların yaklaşık yarısında görülmektedir (5). XLA'lı hastalarda gastrointestinal sistem enfeksiyonları hem tanıda hem izlemde sık görülmektedir. Bu enfeksiyonlarda etken olarak *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* ve *Salmonella* sıklıkla izole edilmektedir.

XLA'lı olgular özellikle enterovirüs (poliovirüs, echovirüs, coxsackievirus gibi) enfeksiyonlarına yatkınlık göstermektedir. Oral canlı-atenüe Sabin aşısı sonrası poliomyelit vakaları bildirilmiş ve bu vakalarda yüksek mortalite izlenmiştir (5,8). İnaktive polio aşılarının kullanılması ile bu komplikasyonlar azalmıştır. XLA'lı hastalarda kronik ensefalomyelit tanımlamaları ilk kez 1970'lerde gündeme gelmiştir (9). Düşük B hücre sayıları ve serum IgG düzeyleri kronik ensefalomyelit ile ilişkilendirilmiştir (9). XLA'lı hastalarda ataksi, parestezi, bilişsel yeteneklerde azalma, sensörinöral işitme kaybı gibi semptomlar enteroviral enfeksiyonu akla getirmelidir. Bu hastalarda enteroviral meningoensefalitler daha yavaş seyirlidir, ancak ateş, baş ağrısı ve nöbetlerle giden fulminan enfeksiyonlar da bildirilmiştir (5,9).

Hastalarda artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nötrope-ni, alopesi, glomerülonefrit gibi nadir klinik bulgular da görülebilmektedir.

Dünya Alerji Organizasyonu'nca (WAO) 32 ülkeden 783 XLA'lı hastanın değerlendirildiği bir anket çalışmasında klinik bulguların ülkeler arasında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (10). Bu çalışmada ülkeler veya bölgeler arası enfeksiyonlar arasında belirgin farklılık gösterilememiştir. Afrika'da ishalin Avrupa kohortlarından daha fazla oldu-

ğu, olguların yaklaşık yarısında kronik ishal görüldüğü bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada artrit, İtalya'da olguların %10'nunda görülmekteyken, Çin'de %29'unda görüldüğü belirtilmiştir. Nadir bulguların ise kümülatif sıklığının %20, 3 olduğu ve hastaların geniş yelpazede klinik bulgular (inflamatuvar, enfeksiyöz, otoimmün) gösterdiği vurgulanmıştır (10). ABD İmmün Yetmezlik Kayıt Sistemi'nde (USIDNET) bulunan 231 XLA'lı hastayı değerlendiren bir çalışmada ise etnik kökenle respiratuar enfeksiyonlar, tanı yaşı ve tedavi başlangıcı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (11).

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Tüm antikor eksikliklerinde olduğu gibi XLA'da da immünoglobulin replasman tedavisi (İgRT), tedavinin temelini oluşturmaktadır (5). İlk olguda intramüsküler uygulanan tedavi 1981'den itibaren intravenöz yolla uygulanmaktadır. Günümüzde ayrıca alternatif olarak subkutan yol kullanılmaktadır. Bu hastalarda preinfüzyon serum IgG düzeyini >500 mg/dl tutmak, hastane yatışlarını ve enfeksiyon sıklığını büyük oranda azaltmaktadır. İntravenöz yolla 3-4 haftada bir 400-600 mg/kg; subkutan yolla haftalık 100 mg/kg/doz uygulama bu düzeyleri sağlamada genelde yeterlidir (5). Ancak bazı hastalarda bu düzeylerin yeterli düzeyde koruyucu olmadığı bildirilmiştir. Preinfüzyon IgG düzeyi >800 mg/dl tutulduğunda koruyuculuğun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (12). Enfeksiyon sıklığına göre doz bireyselleştirilmedi.

Serumdaki IgG hayatı tehdit edici invazif enfeksiyonları engellerken, IgM ve IgA mukozal yüzeyleri korumada major rol oynamaktadır. İmmünglobulin preparatlarının IgM içermemesi ve çok düşük düzeyde IgA içermesi, hastaların tedaviye rağmen mukozal enfeksiyon geçirmesine neden olabilir. Bu sebeple bu hastalara enfeksiyonların önlenmesi için antimikrobiyal profilaksi de önerilebilir. Enfeksiyonların tedavisinde uygun antimikrobiyal ilaçlar kullanılmalıdır. Enteroviral hastalıkların tedavisinde ise yüksek doz İVİG'le birlikte anti-viral ajan olan Pleconaril kombinasyonunun etkinliği gösterilmiştir (5). Pleconaril temin edilemediğinden Pocapavir ve Fluoksetin alternatif olarak kullanılmaktadır (5,13,14). Bu hastalarda yine de yüksek mortalite ve sekel görülmektedir.

Hematopoetik kök hücre nakli, akut graft versus host hastalığı ve eşlik eden %10-15 mortalite nedeniyle hastalara rutin önerilmemektedir (12). XLA'lı fare modellerinde gösterilen başarılı gen tedavileri ve diğer PİY'lerdeki gen

tedavi çalışmaları gelecekte bu hastalık açısından küratif tedavi için umut vadetmektedir (12,15).

Olguların yaşam oranların geçmişe göre belirgin artmıştır. Geçmişte mortalite oranları %17-25 iken, günümüzde bu oran yaklaşık %1'dir (12). Olguların çoğunlukla erişkinliğe ulaşması ön görülmektedir. İmmünoglobulin tedavisinin optimize edilmesi hastaların yaşam kalitesine olumlu etkilerde bulunmuştur. Yine de hastalar için morbidite ve mortalite nedeni olan, yaşam kalitesini azaltan bronşiektazi gelişimini önlemek için çalışmalar gerekmektedir (12).

XLA yenidoğan döneminde tarama programları ile yakalanabilir. Yaşamın 5. günü Guthrie kağıdına alınan örneklerle KREC (Kappa-deleting recombination excision circles) düzeyleri çalışılabilir. KREC'ler B lenfosit maturasyonu esnasında immünoglobulin gen yeniden düzenlenmesi sırasında oluşurlar ve XLA'lı hastalarda çok düşük düzeylerde saptanırlar. Hastaların erken tanınması ve erken tedaviye başlamaları gelecekteki olası komplikasyonları azaltacaktır (12).

Anahtar Noktalar:

- * Rekürren ağır seyirli bakteriyel enfeksiyonları olan erkeklerde XLA'dan şüphelenilmelidir.
- * XLA'lı hastalarda rekürren menenjit, ensefalomyelit görülebilmektedir. Bu hastalarda ataksi, parestezi, bilişsel yeteneklerde azalma, sensörinöral işitme kaybı gibi semptomlar enteroviral enfeksiyonu akla getirmektedir.
- * İmmünoglobulin replasman tedavisi XLA'da temel tedavidir.
- * Bu hastalarda erken tanı ve koruyucu immünoglobulin düzeylerinin sağlanması hayat kalitesini artırmakta; geri dönüşümsüz sekel olasılığını azaltmaktadır.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için gerekli izinler, yazarlarca yasal vasisinden yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Andrew BJ, David AH. Viral meningoencephalitis. In: Kliegman RM, ST Geme III JW, Blum NJ, Shah SM, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 21 st ed. Philadelphia: Elsevier, 2020:12554-64.
2. Rezaei N, de Vries E, Gambineri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds). Stiehm's Immune Deficiencies Inborn Errors of Immunity. 2nd ed. London: Academic Press, 2020:3-57.
3. Working definitions for clinical diagnosis of PID (Erişim tarihi: 21.02.2024) <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-1507.
5. Plebani A, Lougaris V. Agammaglobulinemia. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds). Stiehm's Immune Deficiencies Inborn Errors of Immunity. 2nd ed. London: Academic Press, 2020:443-66.
6. Chawla S, Jindal AK, Arora K, Tyagi R, Dhaliwal M, Rawat A. T cell abnormalities in x-linked agammaglobulinaemia: An updated review. Clin Rev Allergy Immunol. 2023;65(1):31-42.
7. Weber ANR, Bittner Z, Liu X, Dang TM, Radsak MP, Brunner C. Bruton's tyrosine kinase: An emerging key player in innate immunity. Front Immunol. 2017;8:1454.
8. Mamishi S, Shahm Mahmoudi S, Tabatabaie H, Teimourian S, Pourakbari B, Gheisari Y, et al. Novel BTK mutation presenting with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. Eur J Pediatr. 2008;167(11):1335-8.
9. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE. Enteroviruses in x-linked agammaglobulinemia: Update on epidemiology and therapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(6):1059-65.
10. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. World Allergy Organ J. 2019;12(3):100018.
11. O'Toole D, Groth D, Wright H, Bonilla AF, Cunningham-Rundles C, Sullivan K, et al. Outcomes among racial and ethnic minority groups with X-linked agammaglobulinemia from the USIDNET registry. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(6):1945-6.
12. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. Clin Immunol. 2017;183:54-62.
13. Jindal AK, Chaudhary H, Tyagi R, Rawat A, Suri D, Patra PK, et al. Meningoencephalitis in primary antibody deficiency: Our experience from northwest India. J Neuroimmunol. 2022;371:577952.
14. Yamazaki-Nakashimada MA, Herrera-Mora P, Mahr-Bracho A, López-Herrera G, Bustamante-Ogando JC, Scheffler-Mendoza SC. Combined treatment of progressive encephalitis in an x-linked agammaglobulinemia patient. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2023;22(5):504-9.
15. Bahal S, Zincola M, Moula SE, Whittaker, TE, Schejtman A, Naseem A, et al. Hematopoietic stem cell gene editing rescues B-cell development in X-linked agammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol. 2024;154(1):195-208.e8.

Otozomal Resesif Agamaglobulinemili Olgu

Doç. Dr. Ayça KIYKIM, Doç. Dr. Çiğdem AYDOĞMUŞ

OLGU

3 yaşında erkek hasta, aralarında birinci derece kuzen evliliği olan anne-babadan, 36. gebelik haftasında 2250 gram ağırlığında ikiz eşi olarak dünyaya gelmişti. Yenidoğan döneminde mekonyum tıkaçı ve konjenital pnömoni geçirdiği, 2 aylık iken de bronkopnömoni için tedavi gördüğü öğrenildi. Dört aylıkken hastanemize ateş, solunum sıkıntısı nedeniyle getirilen hastanın muayenesinde vücut ısı 38°C, boyu 3-10 persentil ve tartısı 3 persentilin altındaydı. Fizik bakıda lenf nodları ele gelmeyen hasta taşipneik olup dinlemekle her iki akciğer bazallerinde krepitan ralleri mevcuttu. Tam kan sayımı, akut faz göstergeleri ve akciğer grafisi planlanan hasta yatırılarak antibiyotik tedavisi başlandı. Tam kan sayımı ve akut faz göstergeleri normaldi. Akciğer grafisinde sağ bazalde pnömonik infiltrasyonu mevcuttu.

AYIRICI TANI

Öyküsünde mekonyum tıkaçı olması, bu yatışı ile birlikte 4 ay içinde 3 kez alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi, hastane yatışı ve ailede akrabalık olması üzerine ayırıcı tanıda kistik fibrozis veya primer immün yetmezlik olabileceği düşünülerek tetkikleri istendi.

Kistik fibrozis otozomal resesif kalıtmı bir hastalık olup mukus, ter ve sindirim sıvısı üreten hücreleri etkiler. Özellikle akciğer, sindirim sistemi ve vücudun diğer organlarına ciddi hasarlar verebilir. Dünya genelinde yaklaşık 70000 hasta vardır ve her yıl 1000 yeni vaka eklenmektedir. Kuzey Avrupa'da sıklık 1/2000-3000 canlı doğumken Asya-Amerikalarda 1/30000 canlı doğum olarak bildirilmektedir (1). En sık görülen belirtiler; yenidoğan döneminde ilk

2 günde gaita çıkaramama, uzamış sarılık, tekrarlayan hışıltı, akciğer enfeksiyonları, büyüme geriliği, kilo alamama, tekrarlayan ishaller, pankreatit, diyabet, idiopatik puberte gecikmesi ve infertilitedir. Tanı ter testi ve genetik testler ile konulur.

Primer immün yetmezlikler genetik olarak kalıtılan, heterojen klinik bulgularla seyreden hastalıklardır. Dünya genelinde sıklık 1/10000 – 1/20000 olarak belirtilse de akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda daha fazla görülmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite ve malignite ile karakterize olup özellikle tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında antikor eksikliği baskın tipleri ön planda düşünmek gerekir (2-4).

TETKİKLER

Hastanın tam kan sayımı ve akut faz göstergeleri normal olarak saptandı. Kistik fibroza yönelik yapılan ter testi normaldi. Primer immün yetmezliğe yönelik bakılan serum immünoglobulin düzeyleri çok düşüktü. Bunun üzerine lenfosit alt grupları istenen hastanın CD19+ B lenfosit oranı %2'nin altında bulundu (Tablo 1) (5).

Problem Listesi

1. Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları
2. Ebeveynler arasında akrabalık
3. Agamaglobulinemi düzeyinde serum immünoglobulin düzeyi düşüklüğü
4. Periferik kanda B lenfosit yokluğu

Tablo 1. Olgunun laboratuvar özellikleri

Tetkik	Sonuç	
Lökosit sayısı, 10 ⁹ /L	7,78	(N: 5,98-13,5)
Hemoglobin , gr/dl	11,4	(N: 10,1-12,5)
Mutlak lenfosit sayısı, 10 ⁹ /L	4100	(N: > 3000)
Mutlak nötrofil sayısı, 10 ⁹ /L	2400	(N: > 1500)
IgG gr/L	0,7	(N: 0.29-11,56)
IgA gr/L	0,1	(N: 0,13-0,72)
IgM gr/L	0,1	(N: 0,3- 1,5)
CD19 (%)	1,3 -1,1	(N: 10,3-31,1)
CD20 (%)	2,4 -2.2	(N: 14-44)
CD3 (%)	81,35	(N: 57,8-86,2)
CD4 (%)	50,4	(N: 31,6-57,9)
CD8 (%)	39,72	(N: 10,7-28,2)
CD16+56+ (%)	64,3	(N: 1,8-27,4)
Timustan göç eden en son T hücre (RTE) (%)	69,87	(N: 57-94)

Normalden sapan değerler koyu renk ile gösterilmiştir. N: normal (9)

KESİN TANI

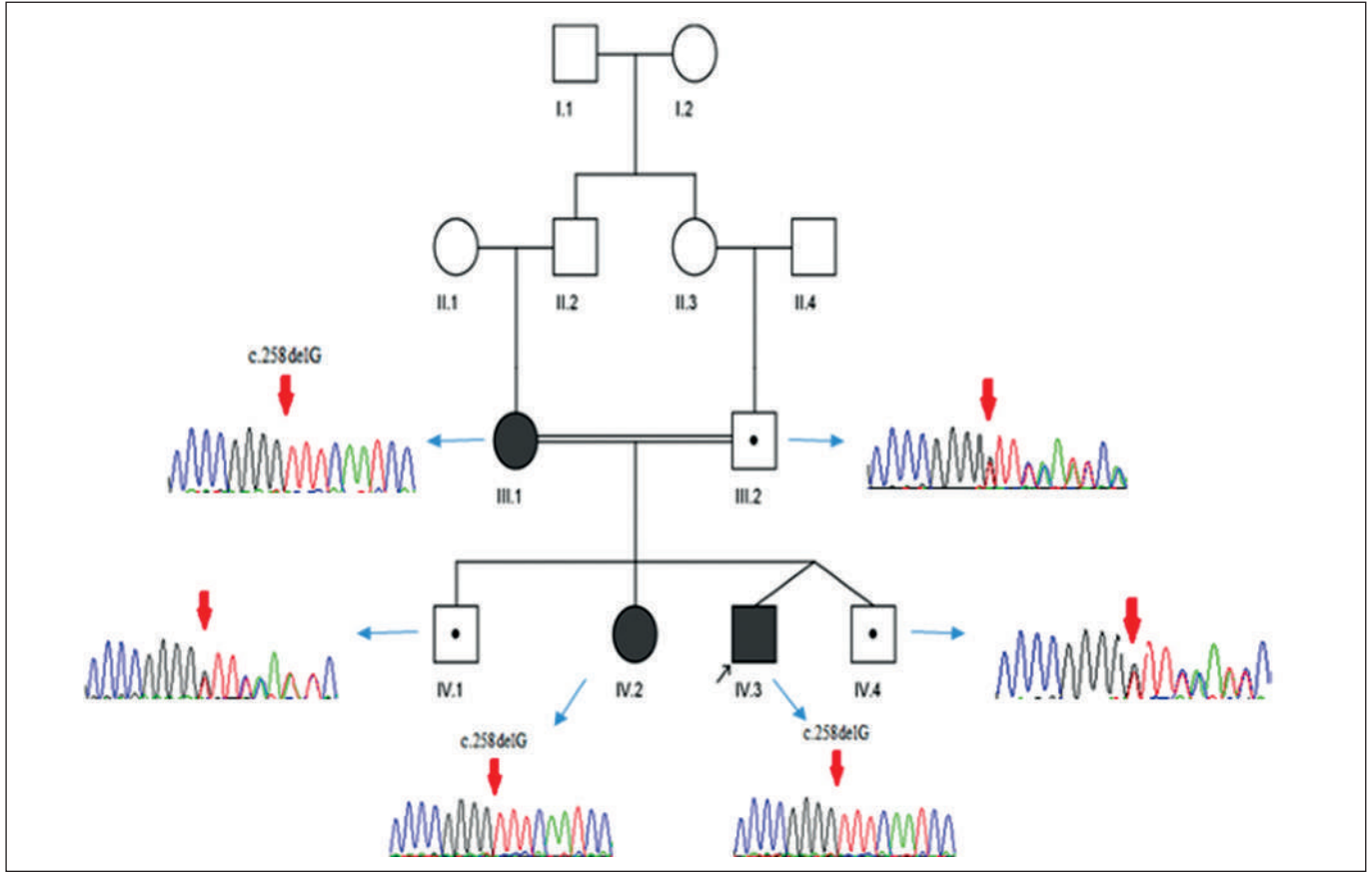
Mevcut klinik bulgular, agamaglobulinemi, periferik kanda B lenfosit yokluğu ve hastanın erkek cinsiyette olması sebebiyle ön planda X'e bağlı Agamaglobulinemi (XLA) düşünülerek genetik analiz yapıldı, ancak BTK geninde mutasyon saptanmayınca klinik ekzom analizi yapılması planlandı. Genetik analiz sonucunda hastanın IGLL1 (Immüoglobulin lambda like polypeptide 1) geninde (c.258delG) homozigot mutasyon saptanarak otozomal resesif agamaglobulinemi tanısı kesinleşti.

B hücrelerinin erken gelişim basamaklarındaki hatalar agamaglobulinemi ve periferik kanda B hücre yokluğuna yol açabilmektedir (6-13). Pre-B hücre reseptöründe μ ağır zincir, VpreB ve λ 5/14.1'den oluşan hafif zincir ile beraber Ig alfa ve beta yer alır (Şekil 2). IGLL1 geni lambda 5 ve VpreB hafif zincirini kodlamaktadır. Literatürde şimdiye dek 3 olgu bildirilmiş olup, bulgular ilk 6 ayda başlayabilmektedir (10-13). Tanımlanmış olgularda diğer agamaglobulinemilere benzer şekilde kapsüllü bakterilerle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir. Periferik kanda B hücreleri genellikle %2'nin altında olup, tüm immüoglobulin serileri düşük seyretmektedir. T hücrelerinin dağılımı, sayısı ve işlevlerinin normal olması gerekmektedir (6-13). Bildirilen olgu sayısının az olma-

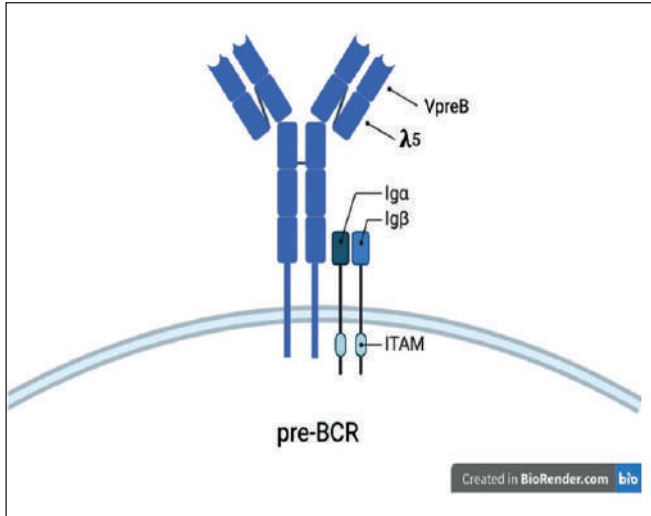
sı nedeniyle hastalık hakkındaki klinik bilgimiz sınırlıdır. Otozomal resesif agamaglobulinemiler için bir tanı kriteri tanımlanmamış olmakla beraber (7), tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarıyla gelen bir olguda, serumda özellikle tüm immüoglobulin serileri düşük saptandığında düşünülmeli ve periferik kanda B hücrelerinin varlığı araştırılmalıdır. Fizik bakıda çocuklarda lenf nodları ve tonsillerin saptanamaması önemli bir ipucudur.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Hastaya 0,4 – 0,6 gr/kg dozda 3-4 haftada bir olacak şekilde intravenöz immüoglobulin (İVİG) tedavisi başlandı. Klinik ve periyodik olarak laboratuvar tetkikleri ile takibe alındı. Ailenin diğer bireyleri de klinik, laboratuvar ve genetik açıdan değerlendirilerek taşıyıcı ya da etkilenen kişilerin varlığı araştırıldı. Anne ve kız kardeşi aynı mutasyonu homozigot, baba ve ikiz eşi ile bir erkek kardeşi de heterozigot olarak taşıyordu (Şekil 1). Anne ve kız kardeşinde IGLL1 homozigot olmasına rağmen anne asemptomatik, kız kardeşinde ise hafif klinik bulgular vardı, serum immüoglobulinleri hafif düzeyde düşük ve CD19+ ve CD20+ B lenfositleri %2 idi. Bu durum aynı aile içinde epigenetik faktörler etkisiyle farklı klinik prezantasyonlar olabileceğini göstermektedir. Yaklaşık 3 yıldır izlenen hastanın İVİG başladıktan sonra enfeksiyonları kontrol altına alındı,



Şekil 1. Aile ağacı ve varyasyonun segregasyonu



Şekil 2. Pre-B hücre reseptörü yapısı

hastane yatışı gerekmedi, serum IgG vadi eşik değeri > 600-700 mg/dl seyretmektedir.

Olgulara erken tanı konup immünoglobulin yerine koyma tedavisi ve gerekli durumlarda antibiyotik profilaksisi başlanarak kronik akciğer hasarının önlenmesi birincil hedef olmalıdır (3). Bu olgularda kemik iliği nakli ile ilgili veriler sınırlı olup kanıt düzeyi düşük olduğundan rutin tedavi izleminde önerilmemektedir (4).

Anahtar noktalar

1. Agamaglobulinemilerin yaklaşık %85'i X'e bağlı, %15'i otozomal resesif kalıtılmaktadır. Otozomal resesif tiplerden en sık görüleni m ağır zincir defekti (IGHM) iken IGLL1 defekti % 5'ini oluşturmaktadır.
2. Otozomal resesif kalıtılan formlarda klinik bulgular daha erken dönemde başlar ve daha gürültülü seyreder.

3. Agamaglobulinemi saptanan bir hastada cinsiyet erkek ise ön planda XLA düşünülmeli, kız ise otozomal resesif formlardan en sık görülen IGHM defekti araştırılmalıdır.
4. Tanıyı kesinleştirmek için mutlaka genetik analiz yapılmalıdır, ailenin diğer bireyleri de değerlendirilmelidir.
5. Immünoglobulin replasman tedavisi enfeksiyonların kontrolü için önemlidir. Serum IgG vadi eşik seviyesinin en az 600-700 mg/dL olması istenmekle beraber, hastanın enfeksiyonlardan korunduğu bireye özgü biyolojik doz klinik olarak daha önemlidir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Rafeeq MM, Aly Sayed MH. Cystic fibrosis: Current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 2017;15:84.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2022;42:1473-507.
3. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al.; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.e1-78.
4. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):158-180.e11.
5. Besci Ö, Başer D, Ögölür İ, Berberoğlu AC, Kiyıkım A, Besci T, et al. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. *Turk J Med Sci*. 2021;51(4):1814-24.
6. Silva P, Justicia A, Regueiro A, Farina S, Couselo JM, Loidi L. Autosomal recessive agamaglobulinemia due to defect in μ heavy chain caused by a novel mutation in the IGHM gene. *Genes Immun*. 2017;18(3):197-9.
7. Gemayel KT, Litman GW, Sriaroon P. Autosomal recessive agamaglobulinemia associated with an IGLL1 gene missense mutation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(4):439-41.
8. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agamaglobulinemia: From X-linked to autosomal forms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;9:1-14.
9. Lougharis V, Ferrari S, Cattalini M, Soresina A, Plebani A. Autosomal recessive agamaglobulinemia: Novel insights from mutations in Ig-Beta. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(5):404-8.
10. Minegishi Y, Coustan-Smith E, Wang YH, Cooper MD, Campana D, Conley ME. Mutations in the human λ 5 / 14.1 gene result in B cell deficiency and agamaglobulinemia. *J Exp Med*. 1998;187:71-7.
11. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, et al. Primary B cell immunodeficiencies: Comparisons and contrasts. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:199-227.
12. Plebani A, Lougharis V. Stiehm's immune deficiencies. In: Sullivan KE, Stiehm ER, eds. *Inborn Errors of Immunity*. 2nd ed. United Kingdom: Elsevier, 2020.
13. Moens LN, Falk-Sörqvist E, Asplund AC, Bernatowska E, Smith CI, Nilsson M. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: A sequencing capture approach. *PLoS One*. 2014;9(12):e114901.

Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi - Tedavisiz İzlenen Olgu

Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR

OLGU

Sık hastalanma şikâyeti ile dış merkeze başvuran 3 yaşındaki erkek hasta, IgM düşüklüğü nedeniyle Çocuk İmmünolojisi ve Alerji polikliniğine yönlendirildi. Kış aylarında daha sık üst solunum yolu enfeksiyonu olan, her hastalandığında antibiyotik tedavisi alan hastanın yaz aylarında ise hiç hastalık geçirmediği öğrenildi. 1 kere bronşiyolit nedeniyle hastane yatırışı olan hastanın daha öncesinde pnömoni, otit ve menenjit gibi hastalıkları geçirme öyküsü bulunmamaktaydı. Anne ile baba arasında akrabalık yoktu. Doğumu normal spontan vajinal yolla, miadında, 3230 gr olarak gerçekleşmişti. Sağlık Bakanlığı rutin aşı takvimine uygun aşılanmış olan hastanın BCG skarı bulunmaktaydı. Özgeçmişinde başka hastalık öyküsü yoktu. Aile öyküsünde özellik bulunmamaktaydı. Fizik muayenesi normal olan takip süresince hastalık öyküsü olmayan hastanın tetkiklerinin tekrar yapıp değerlendirilmesine karar verildi.

AYIRICI TANI

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SGH) tanısı, serum immünoglobulin (Ig) düzeylerinin zamanla normale dönmesi ile konulan geriye dönük bir dışlama tanısıdır. Beklerde şüphelenirse de kesin tanı için IgG seviyelerinin normale dönerek düşük seviyenin geçici olduğunun kanıtlanması gerekir. SGH'yi hipogamaglobulinemi ile seyreden diğer doğuştan bağışıklık kusuru (DBK) hastalıklarından ayıran özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ayırıcı ve kesin tanı, anamnez, klinik ve laboratuvar bulguların hep birlikte değerlendirilmesiyle yapılmaktadır (1-7).

Çok düşük IgG seviyesi veya tüm immünoglobulinlerde düşüş saptanması farklı bir DBK tanısına işaret edebilir (5,8-10).

Bu tür hastalarda, X'e bağlı (Bruton hastalığı) veya otozomal çekinik agamaglobulinemi gibi B hücre sorunları ve ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) türleri gibi kombine T- ve B- hücre sorunları da değerlendirmeye alınmalıdır.

Düşük IgG seviyesinin nedeni vücuttan kayba bağlı olabileceğinden; bazı gastrointestinal, kalp veya böbrek hastalıklarında normal IgG üretimi olsa da kayıp görülebilir. Bu nedenle tanı sırasında vücuttan IgG kaybı da araştırılmalıdır (11).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Hastadan alınan hemogram, IgG, IgA, IgM ve total IgE tetkikleri gönderildi. Serum IgG (426, n: 879±157 mg/dL) düzeyi yaşa göre >2SD düşük olarak saptanırken, IgA (43.8, n: 68±22 mg/dL) ve IgM (41, n: 86±35 mg/dL) yaş ortalamaya normal değere göre hafif alt sınırdaki total IgE düzeyi < 17,8 IU/ml olarak saptandı. Tam kan sayımında ise sitopeni lehine bulgu izlenmedi. Bir ay sonra tekrarlanan tetkiklerinde, serum IgG (506, n: 879±157 mg/dL) düzeyi yaşa göre >2SD düşük, IgA (53.1, n: 68±22 mg/dL) ve IgM (61, n: 86±35 mg/dL) yaş ortalamaya normal değere göre hafif alt sınırdaki olarak saptandı. 6 ay sonra tekrar kontrole çağrılan hastada bu süreçte hastalanma öyküsü olmadığı öğrenildi. Hastadan tam kan sayımı, IgG, IgA, IgM, total IgE, IgG subgrupları, anti-A ve anti-B titraj düzeyi, anti-HBs, anti-Rubella IgG ve anti-CMV IgG gönderilmesi planlandı. Tam kan sayımında sitopeni lehine bulgu saptanmayan hastanın kan grubu 0 Rh (+) pozitif olarak sonuçlandı. Lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde; T-, B- ve NK- hücre yüzde ve sayıları normal sınırlarda idi. Anti-A: 1/32 pozitif, anti-B: 1/256 pozitif; normal olarak sonuçlandı. Anti-HBs (37,70 mIU/ml) ve anti-Rubella IgG (41,4 mIU/ml) pozitif olarak sonuçlanırken anti-CMV IgG: negatif olarak sonuç-

landı. Hastanın serum IgG düzeyi (944, n: 879±157 mg/dL) yaşa göre normal olarak saptanırken, IgA (62.3, n: 68±22 mg/dL) ve IgM (72.0, n: 86±35 mg/dL) düzeylerinin de yaş ortalama normal değere göre normale yakın olduğu saptandı.

Sorun Listesi:

- Tekrarlayan Enfeksiyonlar
- Düşük Serum immünoglobulin düzeyleri

KESİN TANI

Tanı için en güncel European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2019 kriterleri esas alınabilir:

1. Yaşamın ilk üç senesinde en az 2 kez bakılan serum IgG seviyesinin yaşa uygun olması gereken değerin 2SD altında saptanması.
2. Bilinen hipogamaglobulinemi sebeplerinin dışlanmış olması.
3. Dört yaşı doldurana kadar immünoglobulin değerlerinin düzelmesi (12).
4. Dört yaşı doldurana kadar ve kendiliğinden bozukluk düzelene kadar, 'sınıflandırılmamış antikor eksikliği' olarak adlandırılıp, düzeldikten sonra SGH tanısı kesinleşmiş olur.

Yukarıdaki 4 kriter dışında bu hastalarda aşağıdaki hususlara da dikkat edilmelidir.

- IgG düzeyinin yaşla uyumlu beklenen düzeylerinin 2 standart sapma (SD) kadar altında olması (8,13) yanında bu hastalarda IgG düşüklüğüne %20-40 oranında IgA düşüklüğü, %12-20 arasında ise IgM düşüklüğü eşlik edebilmektedir (4).
- İzohemaglütinin düzeylerinin ve spesifik antikor yanıtlarının normal olması.
- Hücrel immünite değerlendirmesinin normal olması: Lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesinde: CD3+T-, CD4+-, CD8+-, CD19+ -B, CD16+/56+ - (NK) doğal öldürücü hücre sayıları ve in vitro lenfosit proliferasyonu normaldir (4).
- Tanıdan önce diğer DBK hastalıklarına ait klinik veya laboratuvar bulgularının olmaması.

- Serum immünoglobulin seviyelerinin zamanla normal düzeye gelmesi.

TEDAVİ PLANLAMASI

Bebeklik dönemindeki SGH 'nin tedavisi konservatif ve palyatiftir. Çocuklarda 2 aylıktan itibaren rutin bağışıklama için konjuge pnömokok aşısı da dahil olmak üzere rutin bağışıklamalar yapılmalıdır (14,15). Belirti göstermeyen SGH 'li çocuklarda tedavi gerekmez, ancak IgG seviyelerinin normale dönüp aşıya karşı koruyucu yanıt geliştirebildikleri görülene kadar takip edilmeleri gerekir.

Çocuklar sık enfeksiyon geçirmeye başlarsa profilaktik antibiyotiklerin kullanımı önerilebilir. Antibiyotik tedavisine rağmen yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlar veya tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gelişen hastalarda, immünoglobulin replasman tedavisinin başlanması gerekebilir. Olgu serilerinde %33 ile %79'una profilaktik antibiyotik tedavisi verilmiştir. Ağır ve sık tekrarlayan (her ay 1 ya da fazla ateşlenme vb.) enfeksiyon geçirmediikleri müddetçe intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisi önerilmemektedir. Farklı vaka serilerinde %6 ile %16 hastanın kısa süreli İVİG ihtiyacı olmuştur (5,10).

Belirti gösteren (semptomatik) çocuklarda yapılması gerekenler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Enfeksiyonların önlenmesi amaçlanır. Enfeksiyon riskini azaltmak için iyi el hijyeni sağlanmalı ve hasta kişilerle temastan kaçınılmalıdır.
- Sık veya ciddi bakteriyel enfeksiyon geçiren çocuklarda bazen önleyici olarak antibiyotik kullanılır. Hastaların özellikle solunum yolu kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlara yatkın olduğu düşünülmektedir. Profilaktik olarak Trimetoprim/sulfametoksazol veya amoksisilin vb. antibiyotikler kullanılabilir.
- Antibiyotik profilaksisine rağmen enfeksiyonların devam ettiği nadir durumlarda, İVİG tedavisi seçici olarak kullanılabilir.
- İVİG replasmanı SGH'nin doğal seyrini uzatmaz, ancak tanı sürecini geciktirebilir.
- Serum immünoglobulin seviyeleri ve aşı antikorlarının doğru değerlendirilmesi için İVİG tedavisinin 4-6 ay kesilmesi gerekir.
- Bu genellikle enfeksiyonların daha az görüldüğü ilkbahar ve yaz aylarında yapılır.

- Ancak SGH'li çocukların büyük çoğunluğu İVİG replasman tedavisine ihtiyaç duymaz (7).

Uzun Dönem İzlem (Prognoz):

SGH'nin prognozu immün yetmezliğin şiddetine bağlıdır. Semptomatik veya hafif hastalığı olanlarda prognoz iyidir ve önemli bir morbidite görülmez. Şiddetli SGH hastalığı olan hastalar fırsatçı enfeksiyonlar, atopi veya otoimmüniteden etkilenebilir ve daha karmaşık bir seyir izleyebilir, ancak tanım gereği SGH tamamen düzelmelidir.

SGH'de IgG değerinin düzelme üst sınır yaşı 48 ay olarak kabul edilse de, bazı çalışmalarda bu sürenin birçok hastada uzadığına dair bilgiler mevcuttur (2-5,16,17). Kana-riou ve ark. düşük IgG seviyelerinin 5 yaşına kadar devam ettiğini bildirmektedir (18). Dalal ve ark. %70 olguda immünoglobulin değerlerindeki düzelmenin 10 yıla kadar uzadığını bildirmişlerdir (16). Keleş ve ark. %25 olguda immünoglobulin değerlerinin 3 yaşından önce, %95'inde ise 10 yaştan önce normal düzeyleri yakalayabildiğini göstermiştir. Ortalama düzelme yaşını ise 68.87 ± 36.5 ay olarak saptamışlardır (7). Kılıç ve ark. olguları 5-60 ay boyunca izlemiş ve olguların çoğunluğunda immünglobülin seviyelerinde düzelmeyi 3 yaştan önce gözlemlemişlerdir (9). Yorulmaz ve ark. olguları 2-552 ay arasında takip etmişler ve %21.5 hastada, ortalama 12 (5-31) ayda immünoglobulin seviyeleri yaşla uyumlu normal seviyelere ulaşmıştır. %78.5 hastanın immünoglobulin seviyesindeki düşüklüğün ise hâlâ devam ettiği bildirilmiştir (19).

Çoğu hastada kendinden düzeldiği gibi, az sayıda hasta agamaglobulinemi ya da yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)'e benzer bir durum sergileyebilir ve ömür boyu antimikrobiyal ve İVİG tedavisi gerekebilir (20). Daha sonrasında bazen sadece basit bir IgA eksikliği veya immünglobulin G subgrup eksikliği olarak da devam edebilir.

Anahtar Noktalar:

- Yaşamın ilk 3 senesinde en az 2 kez bakılan serum IgG seviyesinin yaşa uygun olması gereken değerin altında saptanması.
- Bilinen hipogamaglobulinemi sebeplerinin dışlanmış olması.
- Yaklaşık 4 yaşı doldurduktan sonraki zamana kadar kendiliğinden immünoglobulin düşüklüğünün düzelmiş olması (12).

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. David C. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy, Don't Forget the Bubbles. 2019. Available at: <https://doi.org/10.31440/DFTB.17301>
2. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:693-8.
3. Karaman S, Gülez N, Bahçeci Erdem S, Nacaroglu HT. Five years of experience in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Derg.* 2016;6(3):209-14.
4. Kocacık Uygun DF, Filiz S, Yeğin O. Evaluation of patients prediagnosed with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Pediatr Res.* 2015;2(3):128-33.
5. Dogu F, İkinciogullari A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: Outcome of 30 cases. *Türk J Pediatr.* 2004;46(2):120-4.
6. Eroglu FK, Aerts Kaya F, Cagdas D, Özgür TT, Yılmaz T, Tezcan İ, et al. B lymphocyte subsets and outcomes in patients with an initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Scand J Immunol.* 2018;88(4):e12709.
7. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'Similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:843-51.
8. McGeedy SJ. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Need to reconsider name and definition. *J Pediatr.* 1987;110:47.
9. Kilic SS, Tezcan İ, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int.* 2000;42(6):647-50.
10. Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood - clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Pract.* 2004;5:23.
11. DeFelice M. Chapter 7. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. *IDF Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases.* 6 th Ed. 2019:33-34.
12. <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria> (18/03/2024 tarihinde erişilmiştir)
13. Tiller TL, Buckley RH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr.* 1978;92(3):347-53.

14. Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. *Clin Exp Immunol*. 2019; 198(2):224-32.
15. Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep*. 2013;5(3):e14.
16. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr*. 1998;133:144-6.
17. Yorulmaz A, Artaç H, Reisli I. Evaluation of patient follow-up with transient hypogammaglobulinemia in infancy diagnosis. *J Contemp Med*. 2019;9(1):15-20.
18. Kanariou M, Petridou E, Liatsis M, Revinthi K, Mandalenaki-Lambrou K, Trichopoulos D. Age patterns of immunoglobulins G, A & M in healthy children and the influence of breast feeding and vaccination status. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:24-9.
19. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Reisli İ. Primer immune yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Alerji İmmünoloji Dergisi* 2008;6:127-34.
20. JustizVaillantAA, WilsonAM. TransientHypogammaglobulinemia of Infancy. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 31335076.

Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi - Antibiyotik Profilaksisi İle İzlenen Olgu

Doç. Dr. Fatma DUKSAL, Doç. Dr. Hatice EKE GÜNGÖR

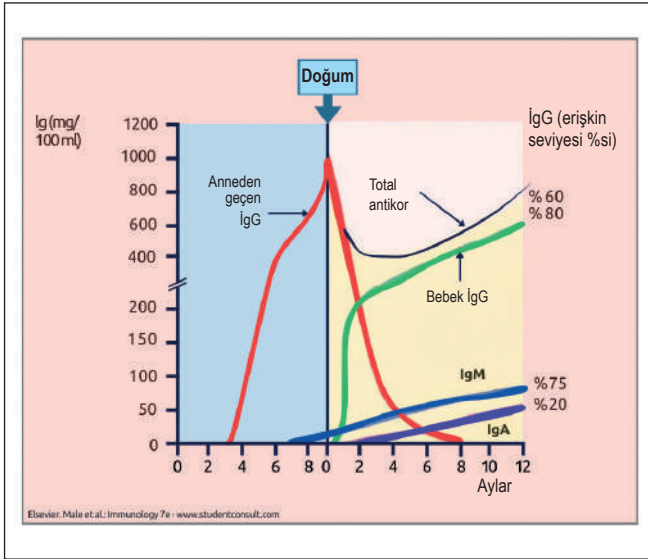
OLGU

Dokuz aylık erkek hasta öksürük, hırıltılı solunum nedeniyle çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine başvurdu. Öyküsünde 3 aylıktan beri ayda bir bronşiyolit, grip sonrası uzayan öksürük, hırıltılı solunumunun olduğu, ateşin eşlik ettiği ve bu dönemlerde antibiyotik kullanma ihtiyacı olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde ikiz eşi ve miad doğum olduğu, aşılarının aşı takvimine uygun yapıldığı, ikiz eşinde ve ailede benzer öykü olmadığı öğrenildi. Olgunun 5 aylıken bronşiyolit nedeniyle hastanede yatış öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı:9300 gram (25-50p), boy:72 cm (25-50p), baş çevresi: 45 cm (25-50p) idi. TA: 90/75 mmHg, vücut ısısı: 36.9 °C idi. Solunum sayısı: 48/dakika olup akciğerlerinde yer yer vizing duyuldu. Diğer sistem bulguları normaldi. Soy geçmişinde akrabalık ve ailede immün yetmezlik öyküsü yoktu.

AYIRICI TANI

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SGH), bebeklerde beklenen bir durum olan fizyolojik hipogamaglobulinemi sürecinin uzamasıdır. İmmünglobulin (İg) G plasentayı geçebilen tek İg olup fetüs tarafından altıncı aydan sonra düşük miktarlarda üretilmeye başlar (1,2). Üçüncü trimesterde anneden bebeğe geçen İgG nedeni ile genellikle bir bebeğin İgG düzeyi doğumda annesinin İgG düzeyine yakındır. Doğumdan sonra, anneden alınan İgG seviyeleri hızla düşer ve serum İgG seviyeleri, bebeğin İg üretiminin henüz tam olarak gelişmediği 6-12 aylık dönemde en düşük noktasına ulaşır. Bu olaylar dizisi fizyolojik hipogamaglobulinemi olarak kabul edilir, 6-12 aylıktan sonraki bu uzamaya SGH denir (3,4). Zamanla yükselen İgG seviyeleri genellikle yaşamın 30.-40. aylarında normal

düzeyle ulaşır (5) (Şekil 1). Bebeklik dönemindeki geçici hipogamaglobulineminin kesin nedeni bilinmemektedir. Olası mekanizmalar arasında anneden geçen İgG'lerin bebeğin İgG üretimini baskılanması düşünülmektedir. CD19 kompleksi ve bellek B hücrelerinin sayısında azalma, yardımcı T hücrelerinde (Th) geçici olgunlaşma ve fonksiyon kaybı, anormal sitokin üretimi, miyeloid türevli baskılayıcı hücreler ve T regülatuar hücrelerde artış diğer nedenler arasında sayılmaktadır. İmmün yetmezliğe yatkın ailelerdeki genetik farklılıklar da suçlanmaktadır (6-8). Yaygınlığı tam olarak bilinmemekle beraber %4-20 arasında olduğu bildirilmiştir. Erkekler kadınlara göre 2'ye 1 oranında daha fazla etkilenmektedir. Hastaların yarısından çoğuna bir yaş, geri kalan kısmına ise beş yaş sonrasında tanı konulur. Tanıların yaklaşık %60'ı 1 yaşına kadar, geri kalan %40'ı ise daha sonra, genellikle 5 veya 6 yaşına kadar konulmaktadır (9,10). Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinde bazı hastalar asemptomatik kalabilirken bazıları üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları geçirirler. Nadiren idrar yolu enfeksiyonları, gastroenterit ve invaziv enfeksiyonlar gözlenir. Fizik muayenede spesifik enfeksiyon bulguları vardır. Üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, tekrarlayan tonsillit, akut otitis media, artrit, septisemi, bronşektazi, aftöz stomatit, ishal, kilo kaybı, tekrarlayan apse, piyodermi, mantar enfeksiyonu ve viral enfeksiyonlar görülebilir (10). Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza ve Staphylococcus aureus olası patojenlerden en sık görülenlerdir. Alerjik hastalıklar, atopi eşlik edebilir (10). Serum İgG, İgG subgrupları (İgG1, İgG2, İgG3, İgG4), İgA, ve İgM düzeylerinin kantitatif tayini, hipogamaglobulinemi hastalarının tanınması için en faydalı laboratuvar ölçümüdür (11). Yaş gruplarına göre değişkenlik görüldüğü için her bir İg değerinin yaşa uyumlu sağlıklı kontrol ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi uygundur. Süt çocuğunun geçici hipoga-



Şekil 1. Fetüs ve yenidoğan çocuk serumunda immüoglobulinler

maglobulinemisinde IgG düzeyleri sağlıklı kontrollere göre en az iki standart sapma altındadır. IgA ve IgM değerleri normal veya düşük olabilir (10). En az 2 farklı zamanda Ig düzeyleri ölçülerek tanının doğrulanması gerekmektedir. Hastaların çoğu, difteri, tetanoz, hepatit A ve B aşılı, konjuge Haemophilus influenzae tip B, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılı dahil olmak üzere aşılarla karşı normal antikorlar üretir. İzohemaglutinin düzeyleri (Anti-A, Anti-B antikorları) da normaldir (11). Hücresel immün sistem genellikle sağlamdır. Ancak periferik kandan flow sitometrik inceleme ile T lenfositler (CD3, CD4 ve CD8 alt grupları), CD4/CD8 oranı, B lenfositler (CD19, CD20, CD21, CD81, CD225) ve Natural killer (NK) hücrelerinin değerlendirilmesi önerilir (2). Restrospektif olarak semptom ve laboratuvar bulgularının düzelmesi SGH kesin tanısını koydurur. Ayırıcı tanıda, B hücre yetmezlikleri başta olmak üzere hipogamaglobulinemi ile seyreden diğer immün yetmezlikler yer alır (1,2,10).

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olarak takip edilen ve benzer bulguları taşıyan hastalar, X geçişli agamaglobulinemi (XLA) ya da yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) gibi diğer immün yetmezliklere dönüşebilir (3,10). X'e bağlı (Bruton) agamaglobulinemisinde tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, tonsiller doku ve periferik kanda matür B hücrelerin olmaması, pozitif aile öyküsü, erkek çocukların etkilenmesi ve genetik çalışmalarda Bruton tirozin kinaz (BTK) mutasyonları vardır (10). Yaygın değişken immün yetmezlik genellikle yaşamın ilerleyen

dönemlerinde (ikinci-dördüncü dekad) ortaya çıkar. IgG seviyelerinde yaşla birlikte belirgin artış olmaması, ağır bakteriyel enfeksiyonlar, splenomegali, lenfadenopati ve kronik ishal gözlenebilir. Bu hastaların ilk bulguları sadece hipogamaglobulinemi olabilir ve SGH tanısı alabilir. Bu sebeple SGH'li hastalar IgG seviyeleri normale dönene kadar takip edilmelidir. SGH'yi YDİY'den ayıran diğer önemli bulgu B lenfosit alt gruplarının normal olmasıdır (10), ilk aşılama döngüsü yaşamın birinci yılından sonra sona erdiği için aşı antijenlerine karşı antikor yanıtı, SGH ve YDİY arasındaki ayırıcı tanıda önemli bir parametre olarak kabul edildiğinden (her ikisi de dolaşımdaki normal sayıda B hücresi ile karakterize edilir), 2-3 yaşından önce kesin olarak doğru teşhis konulamaz. İmmün yetmezlikler için pozitif aile öyküsünün varlığı yardımcı olabilir. Dolaşımdaki B hücrelerinin (CD19/20+ hücreleri) yokluğu, X'e bağlı veya otozomal resesif agamaglobulinemi formları ile uyumludur ve dolaşımdaki B hücresi sayısı normal olan YDİY ile ayırıcı tanının yapılmasını sağlar (11). İmmüoglobulin seviyeleri düşük ancak IgM düzeyleri yüksek olan olgularda, hiper IgM sendromu mutlaka ekarte edilmelidir. Selektif IgG alt grup eksikliği veya polisakkaritlere karşı spesifik antikor yanıtı bozukluklarında da tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gelişebilir ancak bu hastalarda total IgG düzeyleri genellikle normaldir. Tekrarlayan alt ve üst solunum yolu hastalıklarına alerji, anatomik anomaliler, kompleman eksiklikleri, silier disfonksiyon ve kistik fibrozis gibi durumlarda yatkınlık yaratabilir. Bu nedenle bu durumlar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca ilaç, enfeksiyon, malignite, protein kaybettiiren enteropati, nefrotik sendrom ve lenfoproliferatif hastalık gibi durumlara bağlı immün yetmezlikler de göz önüne alınmalıdır (1,2).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Olgunun laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin:13.1 gr/dl, lökosit sayısı: 7650/mm³, periferik yaymada %13,9 nötrofil (1070/mm³), %76,3 lenfosit (5840/mm³) saptandı. Akciğer grafisi normaldi. İmmüoglobulin değerleri: IgG: 174 (247-977) mg/dl, IgA:6 (6,68-114) mg/dl, IgM: 20 (24,2-162) mg/dl, IgE: 29 (2-34) IU/ml olarak ölçüldü. IgG, IgA ve IgM'de yaşa göre düşüklük saptandı (12,13). Flow-sitometrik analizinde lenfosit alt gruplarında CD3+T Lenfosit %77,8 (62,7-81,6), CD19+B lenfosit %16,2 (7,4-21,3), CD 16+ 56 + NK %5,7 (4,2-14,8), CD4+ T lenfosit %54,2 (42,8-65,7), CD8+ T Lenfosit %21,2 (15,0-23,0) olup yaşına göre normal sınırlardaydı (14). Kan grubu ORh(+) olan hastanın Anti-A ve Anti-B titresi 1/16 pozitif. Anti Hbs, 19,8IU/ml değerinde pozitif saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Olgunun laboratuvar bulguları

	Başvuruda 9 aylık	Başvurudan sonraki 5. ay 14 aylık	Başvurudan sonraki 11. ay 20 aylık	Başvurudan sonraki 15. ay 24 aylık
Hemoglobin/dl	13,1	13,2	13,2	13
Hematokrit %	36,5	38,2	38,5	41,6
Lökosit (#) mm ³	7650	7130	7750	8680
Lenfosit (#) mm ³	5840	4660	5040	3210
Nötrofil (#) mm ³	1070	1510	2010	4300
İgG mg/dl	174 (242-977)	252 (389-1260)	449 (389-1260)	489 (389-1260)
İgA mg/dl	6 (6,68-114)	19 (13,1-103)	16 (13,1-103)	30 (13,1-103)
İgM mg/dl	20 (24,2-162)	35 (38,6-195)	34 (38,6-195)	44 (38,6-195)
İgE IU/ml	29 (2-34)	7,29 (2-97)	22,1 (2-97)	26,6 (2-97)
CD3+ T Lenfosit (%)	77,8 (51,8-74,2)	60,8 (60,7-75,8)	61 (60,7-75,8)	64,4 (60,7-75,8)
CD19+ B lenfosit (%)	16,2 (7,4-21,3)	22,7 (14,3-28,2)	22,7 (14,3-28,2)	24,49 (14,3-28,2)
CD8+ T Lenfosit (%)	21,8 (15,0-23,0)	17,28 (16,1-29,4)	17,3 (16,1-29,4)	18,84 (16,1-29,4)
CD4+ T lenfosit (%)	54,2 (42,8-65,7)	41,71 (35,0-51,9)	41,7 (35,0-51,9)	42,53 (35,0-51,9)
CD 16+ 56 + NK (%)	5,7 (4,2-14,8)	14,52 (4,0-13,8)	14,5 (4,0-13,8)	10,44 (4,0-13,8)
AntiHbs (IU/mL)	19,8			
Tetanoz antikor (IU/mL)				0,44
ABO Rh tayini	ORh(+)			
Anti A-B titraji				Titre A: 1/16 Titre B: 1/16

Problem Listesi

- Tekrarlayan alt solunum yolu hastalıkları
- Bronşiolit nedeniyle hastaneye yatış öyküsü
- Sık ateş
- Tekrarlayan antibiyotik kullanma öyküsü
- İgG, İgA ve İgM değerinde yaşına göre düşüklük

KESİN TANI

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi kesin tanısı diğer nedenler ekarte edildikten sonra, retrospektif olarak serum İg düzeylerinin normale dönmesi ile konulabilir. Primer immün yetmezliklerin çoğunda (%70) hipogamaglobulinemi saptanmaktadır (2,9). Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisini ile seyreden diğer immün yetmezlik sendromlarından ayıran spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur; ayırıcı tanı, klinik ve laboratuvar bulgula-

rının birlikte değerlendirilmesiyle yapılır. Birçok çalışmada tanı kriterleri olarak aşağıdaki özellikler kullanılmıştır (1).

1. Başvuru sırasında düşük serum İgG düzeyleri olmasıyla birlikte, eşlik edebilen düşük İgA ve/veya İgM düzeyleri
2. Takibinde düşük İg seviyelerinin normale geldiğini görmek
3. İzohemaglutininlere karşı antikor yanıtının normal olması
4. Hücresel bağışıklığın normal olması

Olguda ayırıcı tanıları düşünülerek SGH yukarıdaki kriterlere göre konuldu. Olguda tekrarlayan alt solunum yolu hastalıklarının olması, ağır enfeksiyon geçirmemiş olması, T ve B hücrelerinin yeterli olması, İgG, İgA ve İgM değerinin yaşa göre düşük, fakat sonrasında bu değerlerde artış olmasıyla birlikte, izohemaglutininlere karşı antikor yanıtının normal ve aşı yanıtının normal olması nedeniyle hastada SGH düşünüldü.

TEDAVİ PLANLAMASI UZUN DÖNEM İZLEM

İmmünoglobulin G, 1 yaştan sonra yetişkin düzeyinin %80'ine, İgM yetişkin düzeyinin %75'ine ulaşır. İgA ise 1 yaşında erişkin düzeyinin ancak %20'si kadardır, yetişkin düzeylerine adölesan çağda ulaşır. (2,4). Bu durum X'e bağlı agamaglobulinemi dışlamamıza yardımcı olur. Ancak YDİY gibi diğer immün yetmezlikler, geçici dönem bite-ne ve İgG seviyeleri normale dönene kadar tamamen dışlanamaz. Tanı genellikle geriye dönük olarak doğrulanır.

Bebeklik dönemindeki geçici hipogamaglobulineminin prognozu, immün yetmezliğin ciddiyetine bağlıdır. Semptomatik olan veya hafif hastalığı olanların prognozu iyidir ve önemli bir morbidite yoktur. Şiddetli hastalığı olan hastalar, fırsatçı enfeksiyonlar, atopi veya otoimmüniteden etkilenebilir ve daha karmaşık bir seyir izleyebilir, ancak tanım gereği SGH tamamen düzelmelidir. Az sayıda hasta, X'e bağlı agamaglobulinemiye benzer bir durum gösterebilir ve ömür boyu antimikrobikler ve intravenöz immünoglobulin (İVİG) ile tedavi görmesi gerekir (1,10).

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisine yönelik spesifik bir tedavi yoktur. Asemptomatik olan veya sağlıklı yaşıtlarına benzer şekilde enfeksiyon geçiren hastalarda tedaviye gerek yoktur. Aileye bilgi verilip 2-3 aylık aralıklarla İg kontrolü için takibe alınmalıdır. Kalabalık ve kapalı ortamlardan uzak tutulmalı, kreşe başlama yaşı geciktirilmeli, enfeksiyonlardan koruyucu önlemler anlatılmalıdır. Tekrarlayan, tedaviye dirençli, parenteral tedavi ve hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon varlığında profilaktik dozda antibiyotik (trimetoprim/sulfametoksazol 5 mg /kg veya amoksisilin 40 mg/kg günlük) tedavisi önerilmelidir. Antibiyotik tedavisine rağmen ağır, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar veya tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları varlığında intravenöz immünoglobulin (İVİG) (400-800 mg/kg 3-4 haftada bir) 6-12 ay verilebilir (1,2,9). İki ay- lıktan itibaren çocuklarda rutin bağışıklama için konjuge heptavalan pnömokok aşısı da dahil olmak üzere rutin bağışıklamalar yapılmalıdır. Eşlik eden alerjik hastalıklar (alerjik rinit, astım) varlığında veya cerrahi tedavi gerektiren durumlarda (timpanostomi, kronik sinüzit cerrahisi) nedene yönelik tedaviler yapılmalıdır (10).

Olgumuza, sık enfeksiyon geçirmesi ve hastanede yatış öyküsü olması nedeniyle profilaktik antibiyotik (trimetop-

rim/sulfametoksazol 5 mg/kg) tedavisi başlandı. Tekrarlayan bronşiyolit nedeniyle aldığı inhaler tedaviye devam edildi. Takibinde enfeksiyon sıklığı ve atağında belirgin azalma saptandı. Son bakılan İg değerleri yaşına göre normal sınırlarda seyretmekte olup, olgumuz hâlen takip ve tedavi altındadır.

Sonuç olarak SGH'de tanı, klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle yapılır. Retrospektif olarak serum İg düzeylerinin normale dönmesi ile tanı konulabilir. SGH olarak takip edilen ve benzer bulguları taşıyan hastalar diğer immün yetmezliklere dönüşebilir. Bu sebeple SGH'li hastalar İgG seviyeleri normale dönene kadar takip edilmelidir.

Anahtar Noktalar

- Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, bebeklerdeki fizyolojik hipogamaglobulinemi sürecinin uzamasıdır.
- İgG seviyeleri genellikle yaşamın 30.-40. aylarında normal düzeylere ulaşır.
- Bazı hastalar asemptomatik olup, bazıları ise üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları geçirebilir.
- T ve B hücreleri yeterli, İgG, İgA ve İgM değeri yaşa göre düşük olup sonrasında artış olması, izohemaglutininlere karşı antikor yanıtının ve aşı yanıtının normal olması SGH'yi düşündürür.
- Retrospektif olarak semptom ve laboratuvar bulgularının düzelmesi SGH kesin tanısını koydurur.
- Ayırıcı tanıda, B hücre yetmezlikleri başta olmak üzere hipogamaglobulinemi ile seyreden diğer immün yetmezlikler yer alır.
- Tedavide profilaktik antibiyotik, ağır enfeksiyon varlığında ise intravenöz immünoglobulin verilebilir.
- Hastalar İgG seviyeleri normale dönene kadar takip edilmelidir.

İzin

Aileden yazılı ve sözlü izin alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1186-205.e1-78.
2. JustizVaillant AA, Wilson AM. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Antibody deficiencies. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA (eds). Immunologic Disorders in Infants & Children. 5 th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders, 2004:357-73.
4. Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. Clin Exp Immunol. 2019;198: 224–32.
5. Geha RS. Antibody deficiency syndromes and novel immunodeficiencies. Pediatr Infect Dis J. 1988;7(5 Suppl):S57-60.
6. Rutkowska M, Trzyna E, Lenart M, Szaflarska A, Pituch-Noworolska A, Kobylarz K, et al. The elevated number of circulating regulatory T cells in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy is not associated with any abnormalities in the genes encoding the TGF- β receptors. Clin Immunol. 2013;149:83-5.
7. Artac H, Kara R, Gokturk B, Reisli I. Reduced CD19 expression and decreased memory B cell numbers in transient hypogammaglobulinemia of infancy. Clin Exp Med. 2013;13: 257-63.
8. Emsen A, Uçaryılmaz H, Güler T, Artaç H. Regulatory T and B cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. Turk J Pediatr. 2022;64:228-38.
9. Justiz-Vaillant AA, Hoyte T, Davis N, Deonarinesingh C, De Silva A, Dhanpaul D, et al. A systematic review of the clinical diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. Children (Basel). 2023;10:1358
10. Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, Carsetti R, Marconi M, La Rocca M, et al. A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: Results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008;21:343-52.
11. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. Pediatric Allergy and Immunology. 2020;31(S24):11-2.
12. Bayram RO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. Turk J Med Sci. 2019;49:497-505.
13. Martins TB, Bandhauer ME, Bunker AM, Roberts WL, Hill HR. New childhood and adult reference intervals for total IgE. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:589-91.
14. Bucciol G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G, Plebani M. Lymphocytes subsets reference values in childhood. Cytometry A. 2015;87:81-5.

Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi - İmmunoglobulin Replasman Tedavisi İle İzlenen Olgu

Dr. Öğr. Üyesi Esra HAZAR, Prof. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER

OLGU SUNUMU

Güncel yaşı 4,5 olan erkek hasta 11 aylık iken tekrarlayan bronşiyolit atakları ve sık üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçirme şikâyetiyle başvurdu. Normal spontan vajinal yolla, miadında doğan bebeğin 6 aylıktan itibaren toplam 4 kez bronşiyolit nedeniyle hastaneye başvurduğu, sık antibiyotik kullandığı ve 2 kez yatarak tedavi edildiği öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Erken kardeş ölümü olmayan hastanın ailesinde bilinen immün yetmezlik öyküsü yoktu. Evde kreşe giden kardeşi mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı normal olan hastanın, immünoglobulin G (IgG) değeri düşük saptandı. İmmünoglobulin A (IgA) ve immünoglobulin M (IgM) değerleri normaldi. Aşılama programı yaşına uygun olan hastanın bakılan antikor yanıtlarından AntiHBs, Tetanoz IgG ve Kızamık IgG pozitif ve izohemaglutinin titresi normaldi. Lenfopenisi olmayan hastanın lenfosit alt grupları normaldi (Tablo 1). Tekrarlayan hışıltıya ve sekonder hipogamaglobulinemiye neden olabilecek durumlar dışlandıktan sonra hastaya oral antibakteriyel profilaksi ve inhale kortikosteroid tedavisi başlandı. İzlemde hastanın 4 ay içinde pnömoni tanısı ile 2 kez hastane yatışı olması ve IgG değerinin hâlen düşük seyretmesi nedeniyle intravenöz immunglobulin (İViG) replasman tedavisi (IgRT) başlandı. Altı ay süresince sadece 2 kez ÜSYE geçiren hastanın hipogamaglobulinemi açısından tekrar değerlendirilmek üzere yaz mevsiminde 3 ay süre ile tüm tedavilerine ara verildi. Hastanın 2,5 yaşında klinik bulgulara düzelmesine paralel olarak IgG değerlerinde yükselme trendi saptanması nedeniyle sadece antibakteriyel profilaksi ile izlemi yapıldı. Hasta 3 yaşında tekrar değerlendirildiğinde IgG değerinin yaşa göre normal aralıkta olması ve klinik bulguların gerilemesi nedeniyle antibiyotik profilaksisi de kesildi. Has-

tanın klinik izlemi ile eş zamanlı laboratuvar izlemi Tablo 1'de özetlenmektedir.

AYIRICI TANI

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SGH), 5-24 ay arasında başlayan IgG düzeylerinde geçici düşüşün görüldüğü bir primer immün yetmezliktir. Ayırıcı tanısında fizyolojik hipogamaglobulinemi, sekonder antikor eksiklikleri ve diğer primer antikor eksiklikleri yer almaktadır. Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi'nde erkekler kızlara göre 2 kat sıklıkta etkilenmekte olup, sıklığı ve nedeni tam olarak bilinmemektedir. Altı aylıktan sonra IgG düzeyleri önemli derecede düşük (iki standart sapma) kalır. Klinik olarak bazı hastalar asemptomatik olsa da, tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. IgA ve IgM düzeyleri yeterli ya da hafif derecede düşüktür. Diğer primer immün yetmezlikleri işaret eden klinik ve immünolojik belirti ve bulguların olmaması hâlinde kuvvetle akla gelmelidir. Kesin tanı ise genellikle klinik tablo ve IgG değerlerinin en geç 5 yaşa dek normale gelmesini takiben geriye dönük olarak konulabilir ve bu özelliği ile de çocukluk çağının sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemilerinden ayırt edilmektedir (1,2).

IgG plasentadan geçen tek immünoglobulin olup doğumda anne ile eşdeğerdir. Doğumdan kısa bir süre sonra bebek kendi immünoglobulinlerini üretmeye başlar ve IgG seviyesi kademeli olarak artarak 6 aylık civarında beklenen düzeye ulaşır. Bu süreç azalan maternal IgG düzeyleriyle örtüşmektedir. Fizyolojik hipogamaglobulinemi bebekte üretimin yeterli olmadığı ve anneden geçen maternal düzeylerin düştüğü 3 ile 6 aylık arası dönemde gözlenir. Bu fizyolojik yanıt klinik olarak önemsizdir. Bu özellikleri ile SGH'sinden ayırt edilmektedir.

Tablo 1. Hastanın klinik ve laboratuvar izlemine ilişkin özellikleri

Yaş	Klinik Seyir	Laboratuvar	Tedavi
11 aylık İlk başvuru	Tekrarlayan ÜSVE ve bronşiyolit	BK:11000/mm ³ Hb:11 gr/dl, MLS:4500/mm ³ , MNS: 3500/mm ³ , Plt: 270.000/mm ³ IgG: 240 mg/dl (463-1006 mg/dl), IgA:20 mg/dl (17-69 mg/dl), IgM: 50 mg/dl (45-159 mg/dl) IgE: 15 IU/ml Lenfosit alt grupları: CD3+: %70, CD4+: %45, CD8+: %25, CD19+: %20, CD16+56+: %6 Naif B hücre %: 85 (71-93) Sınıf çevrim yapmış bellek B hücre %: 5.3 (1.4-14.5) AntiHBs: >1000 IU/ml (≥10 IU/ml pozitif) Tetanoz IgG:0,2 IU/ml (≥0.1 IU/ml pozitif) Kızamık IgG: 20 IU/ml (≥15 IU/ml pozitif) Anti A:1/8, Anti B: 1/8 (≥1/4 pozitif) AFP: Normal	Antibiyotik profilaksisi, Düzenli inhaler tedavi
15 aylık	2 kez pnömoni ve hastane yatışı	TKS: Normal IgG: 300 mg/dl (605-1430 mg/dl), IgA:25 mg/dl (30-107 mg/dl), IgM: 70 mg/dl (66-228 mg/dl)	İgRT başlandı.
21 aylık	İgRT altında 2 kez ÜSVE	TKS: Normal IgG: 750 mg/dl (605-1430 mg/dl), IgA:30 mg/dl (30-107 mg/dl), IgM: 70 mg/dl (66-228 mg/dl)	İgRT dahil tüm tedaviler kesildi.
30 aylık	Tekrarlayan ÜSVE var, hastane yatışı yok	TKS: Normal IgG: 480 mg/dl (605-1941 mg/dl), IgA:35 mg/dl (26-296 mg/dl), IgM: 75 mg/dl (71-235 mg/dl)	Antibiyotik profilaksisi başlandı.
36 aylık	Sık tekrarlayan enfeksiyon yok	TKS: Normal IgG: 620 mg/dl (605-1941 mg/dl), IgA:45 mg/dl (26-296 mg/dl), IgM: 85 mg/dl (71-235 mg/dl)	Antibiyotik profilaksisi kesildi

AFP: alfa fetoprotein, **TKS:** tam kan sayımı, **MNS:** mutlak nötrofil sayısı, **MLS:** mutlak lenfosit sayısı, **ÜSVE:** üst solunum yolu enfeksiyonu, **İgRT:** immünoglobulin replasman tedavisi, **Plt:** trombosit

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık olan yaygın değişken immün yetmezlik (YDIY), farklı genetik ve/veya çevresel faktörlerin neden olabileceği çeşitli klinik ve laboratuvar fenotiplerini içerir. YDIY'li ve bilinen bir genetik bozukluğu olmayan bazı hastalarda B hücrelerinin sayısında belirgin azalma ve hipogamaglobulinemi görülür. Ancak tanı kriterlerinde 4 yaş üzerinde başlangıç yer aldığından özellikle geç yaşta başvuran ya da düzelmesi geciken SGH olgularında ayırıcı tanıda yer almalıdır. Tekrarlayan enfeksiyonlara IgG düşüklüğüyle beraber IgA ve/veya IgM düşüklüğü eşlik etmektedir. Bozulmuş antikor yanıtları, 4 yaşından sonra başlangıç olması ve eşlik edebilen otoimmünite ve lenfoproliferasyon ile SGH'den ayrılır (3). IUIS sınıflamasına göre YDIY benzeri fenotipe yol açan durumlar; Aktive p110 δ sendromu (APDS), PTEN eksikliği, CD19, CD20, CD21, CD81 eksikliği, TACI, BAFF reseptör, TWEAK, TRNT1, NFKB1, NFKB2, IKAROS, IRF2BP2, ATP6AP1, ARHGEF1, SH3KBP1 (CIN85), SEC61A1, RAC2, PIK3CG, BOB1 ve Mannosyl-oligosaccharide glucosidase

eksikliğidir. Ayrıca B hücrelerinin normal olduğu durumlarda Ig ağır zincir mutasyon ve delesyonları, kappa zincir eksikliği ayırıcı tanıda düşünülmalıdır (4).

Sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemide düşük IgG düzeylerine düşük ve/veya normal IgA/IgM düzeyleri eşlik etmekte olup, antikor yanıtları, immün fenotip ve hücresel immün sistem normaldir. Bu hastaların SGH'den farkı 5 yaşından sonra Ig düzeylerindeki düşüklüğün devam etmesidir (3).

İlk olarak 1961 yılında tanımlanan Hiper IgM Sendromu (HİGM)/ sınıf çevrim kusurları ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir immün yetmezlik olup, ilk mutasyon 1992'de CD40 ligand geninde tanımlanmıştır. Bugüne kadar B hücre sinyalizasyonu, Ig sınıf çevrimi, somatik hipermutasyon, DNA tamir mekanizmalarını etkileyen birçok mutasyonun HİGM neden olduğu görülmüştür. Bu mutasyonlardan bazıları; CD40L, CD40, nuclear factor-kappa-B essential modulator (NEMO/IKKγ), inhibitor of kappa light

chain gene enhancer in B cells, alpha (IkB α), nuclear factor kappa-B subunit 1 (NKFB1), activation-induced cytidine deaminase (AICDA), uracil-DNA glycosylase (UNG), ataxia telangiectasia mutated (ATM), post meiotic segregation increased 2 (PMS2), MutS Homolog 6 (MSH6), MutS Homolog 2 (MSH2), INO80, Nibrin/Nijmegen breakage syndrome 1 (NBS1/NBN), meiotic recombination 11-Like Protein A (MRE11), recombination activating gene 2 (RAG2), phosphatidylinositol 3-kinase catalytic delta (PIK3CD), phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit 1 alpha (PIK3R1), tumor necrosis factor receptor superfamily member 13B (TACI/TNFRSF13B), inducible T-cell costimulator (ICOS), CD19, B cell-activating factor receptor (BAFF-R/TNFRSF13C), LPS Responsive Beige-Like Anchor Protein (LRBA), phospholipase C gamma-2 (PLCG2), Bruton tyrosine kinase (BTK) ve signaling lymphocyte activation molecule-associated protein (SAP)'dır. HiGM sendromları düşük IgG, IgA ve normal ya da yükselmiş IgM ile karakterizedir. Hastalarda B hücre sayıları genelde normal olmakla birlikte, sınıf dönüşümü yapmış hafıza B hücreleri azalmıştır. Hastalarda genellikle süt çocukluğu ya da ikinci yılda tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar başlar. Tüm bulguların ortaya çıkması ilerleyen yıllarda olabilmektedir. Bu bulguları ile mutlaka SÇHG ayırıcı tanısında yer almalıdır. Ayrıca bu hastalarda nötropeni, pulmoner komplikasyonlar, gastrointestinal ve hematolojik manifestasyonlar, otoimmünite, lenfoproliferasyon ve malignitelere yatkınlık gözlenir. İgRT enfeksiyonları azaltmak için etkili bir tedavi olmasına rağmen, kombine immün yetmezlik kliniğinde olan hastalar için hematopoetik kök hücre nakli düşünülmelidir (5).

Nörodejeneratif ve otozomal çekinik kalıtılan bir hastalık olan Ataxia Telenjektazi (AT) bazen SGH kliniğinde prezante olabilir. Son yıllardaki yayınlarda nörolojik semptomlardan daha önce Ig sınıf dönüşüm kusurlarının saptandığı AT vakaları bildirilmektedir (6,7). Bu nedenle Ig düşüklüğü, tekrarlayan enfeksiyonları olan ancak nörolojik bulguları olmayan hastalarda ülkemiz koşullarında AT de ayırıcı tanıda düşünülmelidir ve tarama testi olarak SGH ayırıcı tanısında alfa fetoprotein testi değerlendirilmelidir.

SGH'si tanısı konulmadan önce mutlaka sekonder hipogamaglobulinemiye neden olabilecek cilt, renal, gastrointestinal ya da karaciğer hastalıkları, ilaç kullanımı, kronik hastalıklar, malnutrisyon, enfeksiyonlar dışlanmalıdır (Tablo 2).

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, diğer primer antikor eksikliklerinin ayırıcı tanısında ilgili kliniğe ait patognomonik belirti bulguların yanısıra aşağıdaki laboratuvar değerlendirme tablosu kullanılmalıdır (Tablo 3).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve bronşiyolit geçirme öyküsü olan hastada altta yatabilecek primer immün yetmezliği değerlendirmek için immünolojik tetkikler istendi. Total nötrofil ve lenfosit sayıları normal olan hastanın serum immünoglobulin düzeyleri; IgG: 240 mg/dl, IgA: 20 mg/dl, IgM: 50 mg/dl, IgE: 15 IU/ml olarak saptandı. IgG değeri yaşına göre düşük, IgA ve IgM değerleri yaşına göre normaldi. İzohemaglutinin titresi normal olan hastada, aşı antikor yanıtları yeterliydi. Periferik lenfosit alt grupları incelendiğinde; yüzde ve sayısal olarak normal saptandı. B lenfosit alt grupları değerlendirilen hastada naif B ve sınıf dönüşümü yapmış bellek B hücre sayılarında yaşa göre normal olduğu görüldü. Hastanın immünolojik tetkikleri Tablo 1'de ayrıntılı verilmiştir.

Fitohemaglutinin (PHA) ile yapılan T lenfosit proliferasyon yanıtı normal olarak saptandı. Sekonder immün yetmezlik ve hipogamaglobulinemi nedenleri dışlandı.

Sonuç olarak, son 5 aydır tekrarlayan üst ve alt solunumu yolu enfeksiyonları kliniği olan hastamızda serum IgG düşük ancak aşı antikor yanıtları, lenfosit alt grup sayı ve oranları ve B hücre alt grup sayı ve oranları normal saptandı ve T hücre yetmezliği dışlandı. Bu bulgularla hastamızda Ortadoğu ve Kuzey Afrika (MENA) doğuştan bağışıklık kusurları tanı ve tedavi rehberine göre geçici hipogamaglobulinemi düşünüldü. Bu kriterler aşağıda verilmiştir (3).

- I. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- II. Yaşa göre IgG düzeyinin en az 2 kez düşük (< 2 SD) saptanması, düşük IgA ve/veya IgM eşlik edebilir
- III. Beş yaşa kadar düzelme (bazı olgularda gecikebilir)
- IV. Normal antikor yanıtları ve immünfenotip
- V. Hücresel immün sistemin sağlam olması
- VI. Hipogamaglobulineminin sekonder nedenlerinin dışlanmış olması

Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği (IUIS- International Union of Immunological Societies) tarafından 2022 yılında yapılan güncellemedeki fenotipik sınıflandırmaya

Tablo 2: Sekonder hipogamaglobulinemi nedenleri (8)

İlaç ilişkili	Protein Kaybı	Hematolojik Hastalıklar
B Hücreleri Hedefleyen Tedaviler (AntiCD20, AntiCD22, AntiCD19, AntiCD52, AntiCD38, AntiBAFF) Kortikosteroidler Mikofenolat Alkilleyici ajanlar Sülfasalazin Altın D-penisilamin Klorpromazine Metotreksat Klozapin Tirozin kinaz inhibitörleri Purin analogları Atacicept Anti Epileptik İlaçlar (Fenitoin, Karbamazepin, Sodyum valproat, Lamotrijin)	Renal kayıp Nefrotik sendrom Gastrointestinal kayıp Chron Ülseratif kolit İntestinal lenfanjektazi Turner Sendromu Noonan Sendromu Klippel-Trenaunay Sendromu Hennekam Sendromu Çölyak Hastalığı Enterik enfeksiyon Menetrier Hastalığı Konstriktif perikardit Fontan operasyonu Ciltten Kayıp	Kronik Lenfositik Lösemi Lenfoma Myeloma Lösemi Myelodisplastik sendrom Waldenstorm makroglobulinemisi Amiloid solid tümörler Transplantasyon Böbrek transplantasyonu Kalp transplantasyonu Akciğer transplantasyonu Hematopoetik kök hücre nakli Karaciğer transplantasyonu İntestinal transplantasyon Diğer Plazma değişimi Artmış katabolizma Malnutrisyon HIV enfeksiyonu Periton diyalizi
Lenfatik sirkülasyon kusurları İntestinal lenfanjektazi Proteus Sendromu Yellow nail Sendromu Noonan Sendromu Şilotoraks	Ciddi yanık Ciddi dermatit	

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü**Tablo 3. Primer antikor eksikliklerinde SGH ve ayırıcı tanısında immünolojik tetkikler (9)**

IgG	IgA	IgM	IgG1-4	Aşı yanıtı	B hücre	Olası tanı
N	N	N	N	N	N	Normal
N	N	N	N	D	N	SAD
N	N	N	≥ 1 D	D	N	IGGSD
N	Yok	N	N	N/D	N	SIGAD
N	Yok	N	≥ 1 D	D	N	SIGAD+IGGSD
D	N	N		N	N	UHG, SGH
D	N/D	N/D		N	N/D	UHG, SGH
D	D	N/Y		D	N	HİGM
D	D	N/D		D	N/D	YDIY
Yok	Yok	Yok			Yok	Agamaglobulinemi

N: Normal, **D:** Düşük, **Y:** Yüksek, **SAD:** Spesifik antikor eksikliği, **IGGSD:** IgG alt grup eksikliği, **SIGAD:** Selektif IgA eksikliği, **UHG:** Sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi, **SGH:** Süt çocuğunun hipogamaglobulinemisi, **HİGM:** Hiper IgM Sendromu, **YDIY:** Yaygın değişken immün yetmezlik.

göre önceki adıyla primer immün yetmezlikler şimdiki adıyla Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK) 10 alt gruba ayrılmıştır. Bu sınıflamaya göre SGH primer antikor eksikleri grubunda yer almaktadır (4). Ayrıca ESID klinik PİY tanı kriterlerinde de SGH antikor eksiklikleri grubunda tanımlanmayan hipogamaglobulinemiler altında sınıflanmakta ve 4 yaşından sonra klinik ve laboratuvar bulguların düzelmesi şartıyla SGH olarak tanımlanmaktadır (10).

Geçici hipogamaglobulineminin tahmini sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte bazı çalışmalara göre çocukluk çağında en sık görülen IgG eksikliğidir (11). Kılıç ve ark.nın çalışmasına göre Türkiye’de primer immün yetmezliklerin %73,9’unu primer antikor eksiklikleri, primer antikor eksikliklerinin de %31’ini (primer immün yetmezliklerin %22,9’u) SGH oluşturmaktadır (12).

Hastalardaki en sık klinik bulgular; bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonlar ve diğer solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Nadiren sepsis, menenjit veya invaziv enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bu enfeksiyonlar bazı vaka raporlarında bildirilse de geniş hasta kohortları bunun nadir bir durum olduğunu göstermektedir. Bazı çocuklar asemptomatik olup aile öyküsü ya da diğer nedenlerle immünolojik değerlendirme sırasında tanı alırlar. Bazı hastalarda ise atopi ve otoimmün hastalıklar görülmektedir (9).

Problem Listesi:

- Süt çocukluğu döneminde başlayan tekrarlayan ÜSVE ve ASYE
- IgG düşüklüğü

KESİN TANI

SGH kesin tanısı ancak IgG, bazı durumlarda IgA, IgM veya her ikisi normale döndükten sonra konulabilir. Bu çocukların çoğunda iyi bir klinik seyirle birlikte IgG değerleri kendiliğinden düzelse de, bazılarında düzelme olmaz ve çocukluk çağının sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemisi, yaygın değişken immün yetmezlik, selektif IgA eksikliği veya diğer disgamaglobulinemi formları ortaya çıkabilir. SGH için bilinen bir genetik temel yoktur ancak diğer immün yetmezlikli hastaların bulunduğu ailelerde artmış bir insidans bildirilmiştir (9). Sonuç olarak SGH bir dışlama tanısıdır ve kesin tanı ancak izlemde tablonun düzelmesi ile konfirme edilebilir.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

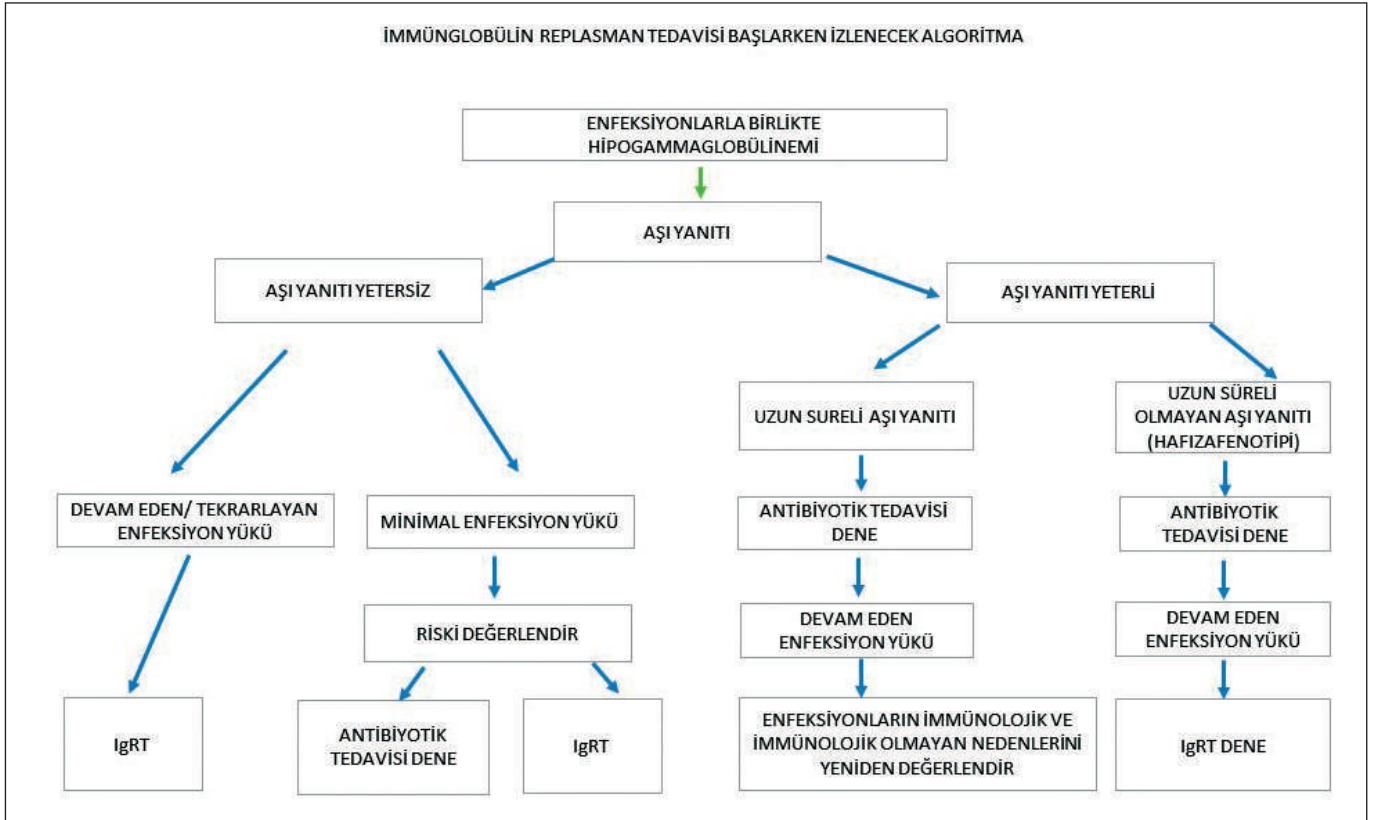
SGH için 3-6 ayda bir yakın takip ve aralıklı yeniden değerlendirme yapılmalıdır. Asemptomatik ya da hafif semptomatik olgular da olabileceğinden bir grup hastada sadece izlem yeterlidir. Sık enfeksiyon ve antibiyotik kullanımı olan vakalarda antibiyotik profilaksisi SGH için ilk önleyici tedavi olmalıdır. Başarısız olur ya da tolere edilemezse antibakteriyel profilakside kullanılan etken madde değiştirilerek tekrar denenmelidir. Ancak bazı hastalar özellikle alt solunum yolu enfeksiyonları geçiriyor ya da antibakteriyel profilaksi altında klinik seyir kötüleşiyor ise enfeksiyonların yoğun olduğu sezonlarda 3-6 ay süreyle İgRT’den fayda görebilirler (Şekil 1). Bu durumda da IgG dozu ve infüzyon aralıkları ile hastanın kendi IgG üretimindeki artış gözlenmelidir. İgRT başladığında eğer IgA ve IgM düzeyleri de düşükse, onlar da düzenli olarak izlenmelidir ve normal aralığa yükselme trendi net bir iyileşme göstergesi olarak kabul edilmelidir. Diğer bir öneri ise hastanın humoral bağışıklık sisteminin yeniden değerlendirilmesi için IgG replasman tedavisinin 3-6 ay sonra kesilmesi ve klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapılarak yukarıdaki ayırıcı tanıları açısından gözden geçirilmesidir (1,9, 13-15).

Anahtar Noktalar:

- SGH düşük IgG (en az 2 SD) seviyeleri ile karakterize, çocukluk çağının geçici bir primer immün yetmezliğidir.
- Tipik olarak yaşamın ilk yıllarında tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile karakterizedir.
- Ayırıcı tanıda, bu tabloya yol açabilecek sekonder hipogamaglobulinemi nedenleri ve diğer primer antikor eksiklikler yer almaktadır.
- SGH tanısı bir dışlama tanısıdır ve ancak IgG düzeyleri tedrici yükselerek normale geldiğinde retrospektif olarak konfirme edilebilir. Bu nedenle hastaların uzun dönem izlemi çok önemlidir. Şiddetli ve/veya tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalar için antibiyotik profilaksisi ve bazı durumlarda immünoglobulin replasman tedavisi gerekli olabilir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.



Şekil 1. İgRT kararı için izlenmesi önerilen algoritma (15)

KAYNAKLAR

- Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(5):843-51.
- Justiz Vaillant AA, Wilson AM. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):158-180.e11.
- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-20.
- Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol*. 2019;198:19-30.
- Mohammadinejad P, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Pourhamdi S, Ghosh S, Sadeghi B, et al. Class switch recombination process in ataxia telangiectasia patients with elevated serum levels of IgM. *J Immunoassay Immunochem*. 2015;36(1):16-26.
- Ghiassy S, Parvaneh L, Azizi G, Sadri G, Zaki Dizaji M, Abolhassani H, et al. The clinical significance of complete class switching defect in Ataxia telangiectasia patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):499-505.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. *Front Immunol*. 2019;10:33.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.e1-78.
- ESID Registry-Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. <http://esid.org/>
- Eroglu FK, Aerts Kaya F, Cagdas D, Özgür TT, Yılmaz T, Tezcan İ, et al. B lymphocyte subsets and outcomes in patients with an initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Scand J Immunol*. 2018;88(4):e12709.

12. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):74-83.
13. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: Characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol*. 2006;26(1):7-11.
14. Ozen A, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Outcome of hypogammaglobulinemia in children: Immunoglobulin levels as predictors. *Clin Immunol*. 2010;137:374-83.
15. Özen A, Karakoç Aydıner E. Primer immün yetmezliklerde immünglobulin replasman tedavisi: Güncel durum raporu 2019. Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik-Bronşektazi: Çocuk Olgu

Doç. Dr. İlknur KÜLHAŞ ÇELİK, Prof. Dr. Hasibe ARTAÇ

OLGU

On üç yaşında kız hasta son üç aydır devam eden balgamlı öksürük şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Çekilen iki yönlü akciğer grafisinde sol akciğerde lobar pnömoni ve sağ akciğer alt lobda infiltrasyon saptanarak Çocuk Enfeksiyon Servisi'ne yatırılan hasta primer immün yetmezlik (PiY) şüphesi ile tarafımıza konsülte edildi. Hastanın akciğer grafisi Şekil 1'de verilmiştir. Hastanın öyküsünde 12 yaşına kadar sık hastalanmadığı ancak son bir yıldır sık sinüzit ve otit geçirdiği öğrenildi. Anne baba arasında 2.derecede kuzen akrabalığı olan hastanın 15 yaşında sağ-sağlıklı bir ablası vardı. Erken kardeş ölümü olmayan hastamızın ailesinde bilinen immün yetmezlik öyküsü yoktu. Hastaya çekilen kontrastlı bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT) "sol akciğer alt lob parankiminde çevresel buzlu cam görünümünün eşlik ettiği konsolidasyonlar ile birlikte tübüler bronşektazilerin yanı sıra sağ akciğer parankimi üst lobda konsolidasyonlar ile birlikte bronşektaziler" saptandı (Şekil 2A-D).

AYIRICI TANI

Bronşektazi; tekrarlayan veya inatçı yaş/prodükatif öksürük, hava yolu enfeksiyonu ve enflamasyonu ile toraks BT'de anormal bronşiyal dilatasyonu içeren ve erken tespit edilip etkili tedavi edilirse kontrol altına alınabilen klinik bir sendrom için kullanılan şemsiye terimdir (1). Tekrarlayan veya kalıcı solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan birçok durumun sonucu olan bronşektazinin prevalansı ve nedenleri, çalışmaların yapıldığı coğrafi bölgeye ve yaş gruplarına göre değişmektedir. Kistik fibroz, Batı ülkelerinde bronşektazinin en yaygın nedenleri arasında yer alırken, kistik fibrozis dışı bronşektazi Asya ve gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır (2).

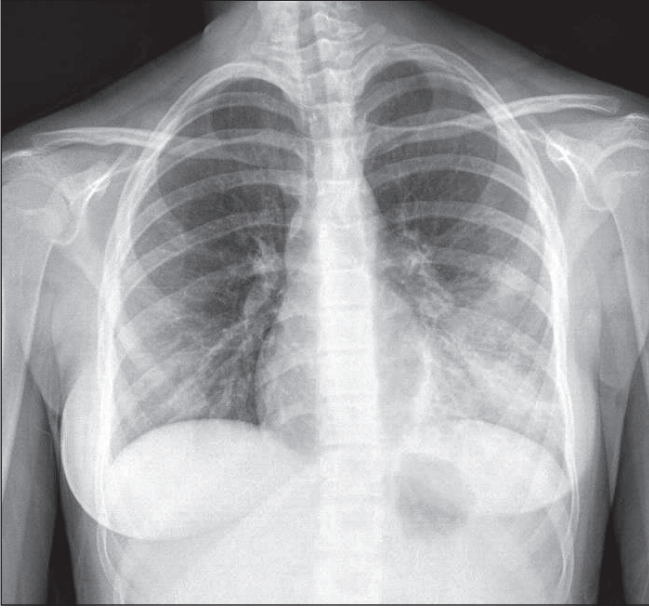
Ülkemizde yapılan çalışmalar kistik fibrozis dışı bronşektazi gelişimine neden olan etiyolojik faktörlerin hastaların yarısından fazlasında ortaya konulabildiğini göstermektedir. Bronşektazi gelişimine neden olan etiyolojik faktörler arasında enfeksiyonlar genellikle ilk sırada bildirilmekte, bunu sırasıyla primer siliyer diskinezi, astım ve immün yetmezlikler izlemektedir (3).

Hem primer hem de sekonder immün yetmezlikler bronşektazi gelişiminde rol oynayabilmektedir. Uluslararası kılavuzlar, bronşektazili hastalarda altta yatan etiyolojik nedenlerin immün yetmezlik açısından değerlendirmeyi de içerecek şekilde yapılmasını önermektedir (4).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Kistik fibrozis dışı bronşektazisi olan hastadan altta yatabilecek primer immün yetmezliği değerlendirmek için immünolojik tetkikler istendi. Total nötrofil ve lenfosit sayıları normal olan hastanın serum immünoglobulin düzeyleri; IgG: <143 mg/dl, IgA:<6.6 mg/dl, IgM:14.6 mg/dl, IgE: <19 mg/dl olarak saptanmış olup oldukça düşüktü. İzohemaglutinin titresi normal olan hastada, aşı antikor yanıt yetersizliği vardı (Tablo 1). Periferik lenfosit alt grupları incelendiğinde; NK hücrelerinin yüzdesi ve sayısı ile B hücre sayısı normal aralığın altında saptandı. Hastanın immünolojik tetkikleri Tablo 1'de verilmiştir. B lenfosit alt grupları değerlendirilen hastada Total bellek ve sınıf dönüşümü yapmış B hücre sayılarında yaşa göre düşüklük olduğu görüldü (Tablo 1) (Şekil 3).

Fitohemaglutinin (PHA) ile yapılan T lenfosit proliferasyon yanıtı normal olarak saptandı. Sekonder immün yetmezlik nedenleri dışlandı.

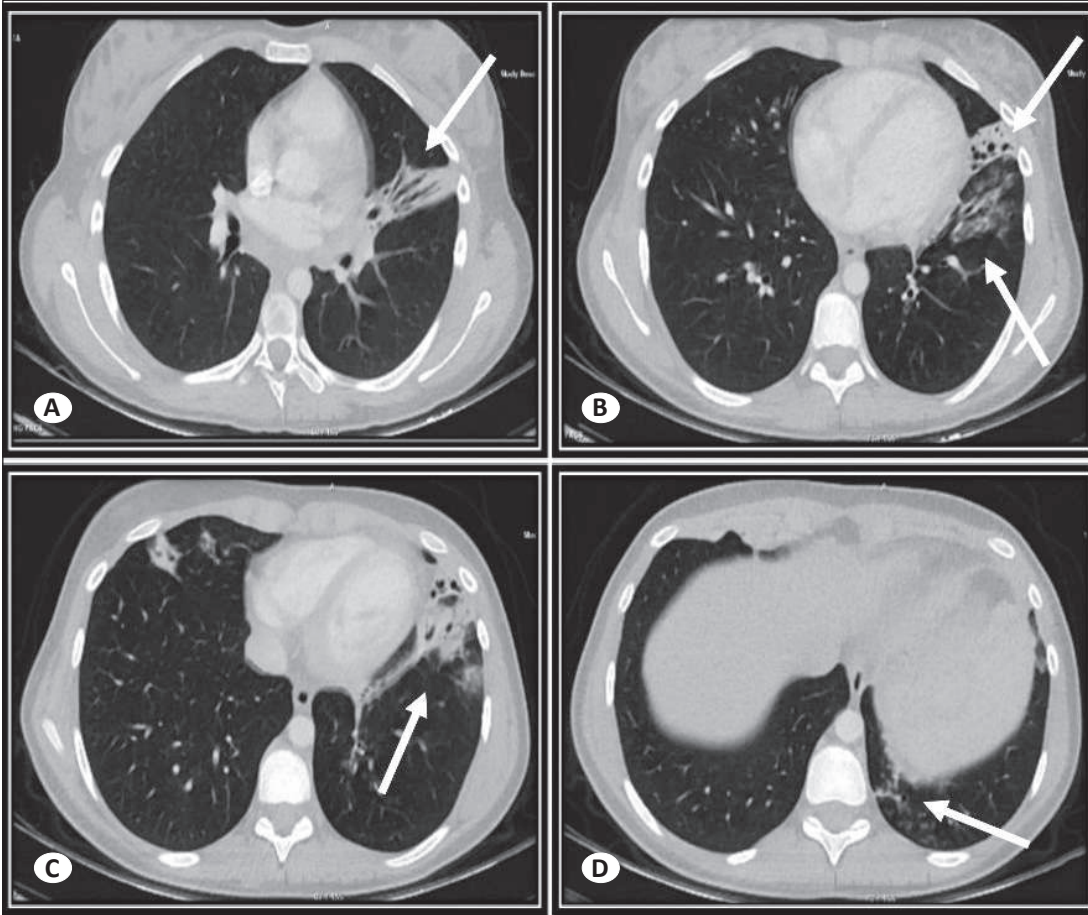


Şekil 1. Olgunun ön-arka akciğer grafisi görüntüsü

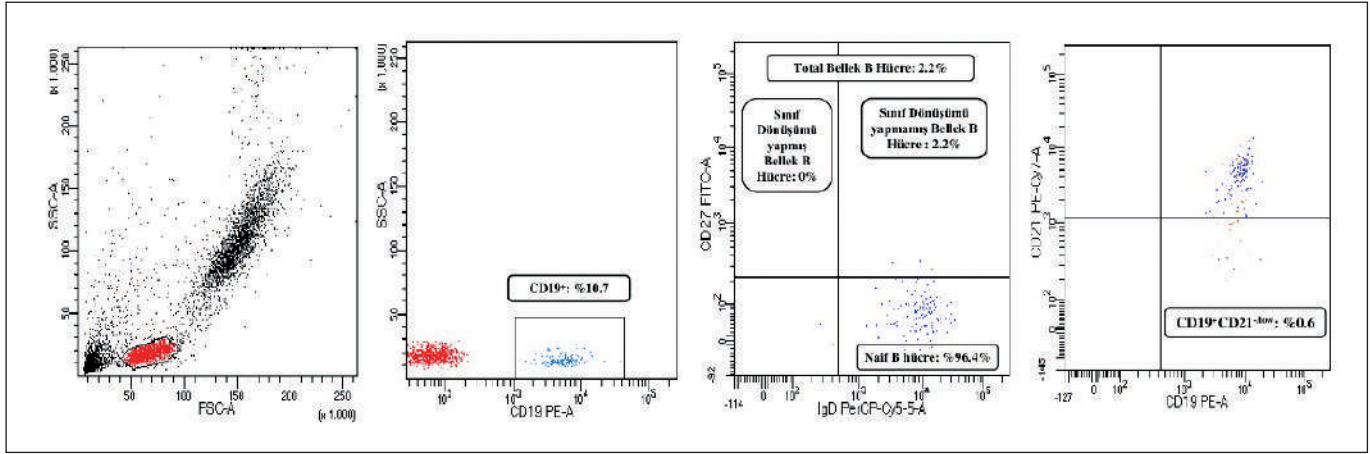
Sonuç olarak; son 1 yıldır tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları ve bronşektazisi olan 13 yaşındaki hastamızın; serum immünoglobulin düzeyleri düşük, aşılarla antikor yanıtları yetersiz ve sınıf dönüşümü yapmış bellek B hücre sayısı düşüktü. Hastamıza Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu’nun (ESID-European Society for Immunodeficiencies) kriterlerine göre Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDIY) tanısı konuldu. Bu kriterler aşağıda verilmiştir (5):

1. Aşağıdakilerden en az biri:

- Enfeksiyonlara duyarlılığın artması
- Otoimmün bulgular
- Granümatöz hastalık
- Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon
- Antikor eksikliği olan aile üyesi



Şekil 2. Olgudaki bronşektazik alanların bilgisayarlı toraks tomografi görüntüleri



Şekil 3. B lenfosit alt grup analizinin akımsitometrik görüntüleri

2. IgG ve IgA seviyelerinin önemli derecede düşük olmasının yanı sıra normal veya düşük IgM düzeyleri saptanan (en az iki kez ölçülecek; yaşa göre <-2SD olacak)
3. Aşağıdakilerden en az biri:
 - Aşılar karşı düşük antikor yanıtı (ve/veya izohemaglutininlerin olmaması)
 - İzotip dönüşümü yapmış hafıza B hücrelerinin düşük olması (yaşa göre normal değerlerin < %70 olması)
4. Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması (örneğin enfeksiyon, protein kaybı, ilaç tedavisi, malignite)
5. Hastanın dört yaşında büyük olması (ancak semptomlar daha erken başlayabilir)
6. Belirgin T hücre yetersizliğinin olmaması, aşağıdakilerden ikisi
 - CD4+ T hücre sayısının: 2-6 yaş için <300 /ml, 6-12 yaş için <250/ml, 12 yaş üstü için için <200 /ml olmaması
 - CD4+ Naive T hücre yüzdesinin 2-6 yaş için <%25, 6-16 yaş için <%20, 16 yaş üstü için < %10 olmaması
 - T hücre proliferasyon yanıtının bozuk olmaması

Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği (IUIS- International Union of Immunological Societies) tarafından 2022 yılında yapılan güncellemedeki fenotipik sınıflandırmaya göre önceki adıyla primer immün yetmezlikler şimdiki adıyla Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK) 10 alt gruba

ayrılmıştır. Bu sınıflamaya göre YDİY'ler primer antikor eksikleri grubunda yer almaktadır (6). Heterojen bir hastalık olan YDİY'de, hastalar arasında, klinik ve immünolojik açıdan farklılıklar görülmektedir. Bu yüzden son yıllarda, B hücre fenotiplendirilmesine dayanan sınıflandırmalar geliştirilmiştir. İlk olarak Warnatz ve ark. tarafından önerilen Freiburg Sınıflaması'nda hastalar, izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücre (CD19⁺CD27⁺IgM⁻IgD⁻) sayısı < % 0.4 olan ve normal olan olmak üzere iki ana gruba (sırasıyla grup I ve grup II) ayrılmış, grup I hastalar ise CD21'i düşük seviyede ifade eden B hücre (CD19⁺ CD21^{low} CD38^{low} IgM⁺) sayısı > %20 olan ve olmayan olarak iki alt gruba (sırasıyla Ia ve Ib) ayrılmıştır (7). Paris Sınıflandırması'nda, hastalar sadece hafıza B hücre (CD19⁺ CD27⁺) popülasyonları göre; MB0 (CD27⁺ B Hücre < %11), MB1 (CD27⁺ B Hücre Sayısı > %11, İzotip Dönüşümü Yapmış B Hücre Sayısı < %8) ve MB2 (MB0 ve/veya MB1'e Dahil Olmayanlar) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (8). Daha sonra ise Freiburg ve Paris Sınıflandırmalarını birleştiren EUROclass isimli daha kapsamlı bir sınıflandırma oluşturulmuştur (9).

Tüm PİY'ler arasında pulmoner komplikasyonlar en sık YDİY'de görülür. Amerika İmmün Yetmezlik Ağ'ına (USID-NET) kayıtlı 1.937 immün yetmezlik hastası incelendiğinde; YDİY'li hastalarının yaklaşık %58'inin (bronşektazi dahil) hava yolu hastalığına sahip olduğu bildirilmiştir (10). Ayrıca, yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada USIDNET'e kayıtlı 1.470 YDİY'li hastanın %13.4'ünde bronşektazi olduğu bildirilmiştir (11). Yaygın değişken immün yetmezlikli hastalarda gelişen bronş hasarının, tekrarlayan ve uzun süreli enflamasyona neden olan enfeksiyonların bir sekeli olduğu kabul edilse de altta yatan mekanizma tam aydınlatılamamıştır.

Tablo 1. Olgunun immünolojik tetkikleri

	13 yaş (ilk başvuru)	Normal Aralık
Total Lökosit sayısı (/mm ³)	5540	3500 – 10500
Nötrofil sayısı (/mm ³)	3290	1500 – 7000
Lenfosit sayısı (/mm ³)	1810	1500 – 4742
Eozinofil sayısı (K/uL)	160	50 – 500
Anti-HBs (IU/ml)	< 2	> 10
Anti-A izohemaglutinin titresi	1/8	>1/8
Anti-B izohemaglutinin titresi	1/16	>1/8
Anti-rubella IgG	Negatif	
Serum İmmüoglobulin Düzeyleri		
İgG (mg/dl)	<143 ve 201	636 - 1610
İgM (mg/dl)	14.6 ve 14	42.4- 197
İgA (mg/dl)	< 6.69 (2 kez)	36.4 - 305
İgE (IU/ml)	< 19.4	>100
İgG alt grupları		
İgG1 (mg/dl)	< 95.3	599.961– 697.45
İgG2 (mg/dl)	< 36.4	244.41 – 296.05
İgG3 (mg/dl)	< 6.8	69.49 – 93.28
İgG4 (mg/dl)	< 0.35	29.53 – 49.49
Periferik Lenfosit Alt Grup Analiz Sonuçları		
CD3 ⁺ T hücre		
%	70.2	57.8 – 86.2
Mutlak sayı	1271	1032 – 3303
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T hücre		
%	35.3	27.3 – 46.7
Mutlak sayı	639	505 – 1778
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T hücre		
%	29.2	16.5 – 39.4
Mutlak sayı	528	381 – 1312
CD19 ⁺ B hücre		
%	10.7	10 – 30
Mutlak sayı	194	200 – 1400
CD3 ⁺ CD56 ⁺ NK Hücre		
%	5.3	8 – 30
Mutlak sayı	105	200 – 1000
Naif B hücre, %	96.4	
Total Bellek B hücre, %	2.2	17.6 – 65.2
Sınıf Dönüşümü Yapmış Bellek B hücre, %	0	7.4 – 47.8
Sınıf Dönüşümü Yapmamış Bellek B hücre, %	2.2	2.1 – 20.1

Problem Listesi:

- Kistik fibrozis dışı bronşektazi
- Panhipogamaglobulinemi
- Aşıya antikor yanıt yetersizliği
- Sınıf dönüşümü yapmış bellek B hücre düşüklüğü

KESİN TANI

Tüm ekzom dizi analizinde interferon (IFN) düzenleyici faktör-2 bağlayıcı protein 2'de [(IRF2BP2) c.112C>T; p.Arg38Cys [NM_182972.3] heterozigot mutasyon saptandı.

Yaygın değişken immün yetmezlik, heterojen bir immün bozukluklar grubudur ve yalnızca %10-30'unda monogenik bir neden ile bulunabilmektedir (12,13). Şimdiye kadar YDİY'e neden olduğu düşünülmüş 20 gen varyantı arasında IRF2BP2'yi kodlayan IRF2BP2 de bulunmaktadır (14). IRF2BP2 önemli bir transkripsiyonel ko-faktördür ve hücre farklılaşmasında, hayatta kalmasında ve apoptozunda önemli roller oynamaktadır. Bu işlevler, özellikle kanser gelişiminde makrofaj regülasyonu, lenfosit aktivasyonu ve anjiyogenez üzerinde etkilidir. IRF2BP2 patojenik varyantlarının immün sistem fonksiyonlarını hangi mekanizma ile bozduğu hâlâ net bilinmemektedir.

Monogenik YDİY'ler arasında IRF2BP2 eksikliği bulunmasına rağmen bugüne kadar IRF2BP2'de yanlış anlamlı (missense) ve anlamsız (nonsense) varyantı olan ve otozomal dominant kalıtım paternine sahip çok az sayıda hasta bildirilmiştir (15,16). İlk olarak bildirilen bir ailedeki fenotipik spektrum, hipogamaglobulinemi ve enfeksiyonların eşlik ettiği YDİY benzeri bir tablonun yanı sıra psöriazis, kolit ve tip 1 diyabet ile karakterize edilmiştir (15). Daha sonra bildirilen başka bir ailede ise fenotip IPEX benzeri hastalık şeklinde olmuştur (16).

Heterozigot mutasyonu olan hastamızın sağlıklı anne ve babasında IRF2BP2 mutasyonu tespit edilmedi. Hastanın mutasyonu de novo mutasyon olarak kabul edildi. Bildiğimiz kadarıyla hastamız literatürde IRF2BP2 tanısı konulan en genç ikinci YDİY'li hastadır. Bizim hastamızda şu anda diğer hastalarda bildirilmiş olan tip 1 diyabet ve kolit gibi bulgular gözlenmemiştir.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Klinik heterojenliğin fazla olduğu YDİY'li hastalarda otoimmünite, otoenflamasyon, immün disregülasyon ve lenfoproliferasyon görülmekle birlikte, enfeksiyonlar ve enfeksiyöz komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleridir.

İmmünoglobulin replasman tedavisi (İgRT); YDİY'li hastalarda en önemli terapötik müdahale olup, tekrarlayan ve ciddi enfeksiyonların sıklığını ve bunların neden olduğu hastane yatışlarını azaltır. İgRT'nin enfeksiyonları ve enfeksiyona bağlı organ hasarının ciddiyetini ve görülme sıklığını sınırladığı kanıtlanmış olsa da, YDİY'deki otoimmün ve inflamatuvar bozuklukların kontrol edilmesindeki rolü kesin olarak gösterilememiştir (17). İntravenöz (İVİG) ve subkutan (SCİG) olarak uygulanır. Primer immün yetmezliklerde İVİG dozu başlangıçta 3-4 haftada bir 400-600 mg/kg planlanmakta, hastanın İgG düzeyleri ve klinik gerekliliğe göre doz arttırılabilmektedir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonları engellemek için gerekli İgG vadi değerinin 500 mg/dL üzerinde olması gerektiği bildirilmiştir. Ancak, başlangıçta çok düşük İgG düzeyi, tekrarlayan pnömoni ve yapısal akciğer hasarı olan (bronşektazi gibi) hastalarda daha yüksek serum İgG düzeyi (>800 mg/dL) gerekebilir (18). Bizim bronşektazisi olan hastamız 3 haftada bir 500-600 mg/kg İVİG tedavisi ile bir yılı aşkın süredir sorunsuz izlenmektedir.

Yeterli İgRT'ye rağmen tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan YDİY'li çocuklarda, profilaktik ko-trimoksazol, amoksisilin veya azitromisin önerilmektedir (17). YDİY'li hastalarda, oral polio, canlı zayıflatılmış influenza, sarı humma ve çiçek aşısı gibi canlı zayıflatılmış aşılardan kaçınılmalıdır. B hücre eksikliği olsa da CD4⁺ T hücre sayısı ≥ 500 hücre/ μ L, CD4⁺ T hücre sayısı ≥ 200 hücre/ μ L ve normal mitojen yanıtı olan YDİY'li çocuk hastalarda canlı kızamık ve su çiçeği aşılarının uygulanması risk-yarar oranı dikkate alınarak yapılabilir (19). Aşı nötralizasyonu nedeniyle etkisiz oldukları için İgRT alan YDİY hastalarında canlı zayıflatılmış kızamık ve su çiçeği aşılarının yapılması önerilmemektedir. İnaktive aşılarda YDİY'de güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği düşünülse de, hastaların çoğu aşılamadan arından koruyucu antikor yanıtı oluşturmaz. Ancak, immün yanıtların belirsizliğine rağmen, immünoglobulin preparatlarındaki antijen spesifik antikorların düşük olması ve pediatrik YDİY hastalarında yüksek morbidite riski nedeniyle pnömokok ve meningokok aşılarının yanı sıra inaktive ve influenza aşısının uygulanması önerilmektedir (17).

Tanı öncesi çocukluk çağı aşıları yapılmış olan hastamız İgRT'ne ek olarak ko-trimaksazol (5 mg/kg) profilaksisi almaktadır. Ayrıca hastamız YDİY'li hastalarda zaman içerisinde gelişebilecek otoimmün, lenfoproliferatif ve malign hastalıklar açısından yakın takip edilmektedir.

Anahtar Noktalar:

- Kistik fibrozis dışı bronşektazi tespit edilen hastalar alta yatabilecek DBK açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.
- Yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konulan bronşektazili hastalara akciğer hasarını en aza indirmek için zaman kaybetmeden İgRT başlanmalıdır
- Yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konulan hastalardan monogenik bozuklukları tespit etmek için mümkünse genetik tetkik istenmelidir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2002990.
2. Lee E, Kim K, Jeon YH, Sol IS, Kim JD, Min TK, et al. Evidence-based management guidelines for noncystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr*. 2024;67(9):418-26.
3. Bülbül Y, Ercen Diken Ö, Uğur Chousein EG. Bronchiectasis in Turkey: Under the light of national publications. *Tuberk Toraks*. 2020;68(1):48-65.
4. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: Diagnosis and treatment. *The Lancet*. 2018;392(10150):866-79.
5. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763-70.
6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
7. Warnatz K, Denz A, Dra R, Braun M, Groth C, Wolff-vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM-IgD-) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002;99(5):1544-51.
8. Piqueras B, Galicier L, Cruyssen FBDE. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol*. 2003;23(5):385-400.
9. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008;111(1):77-86.
10. Patrawala M, Cui Y, Peng L, Fuleihan RL, Garabedian EK, Patel K, et al. Pulmonary disease burden in primary immune deficiency disorders: Data from USIDNET Registry. *J Clin Immunol*. 2020;40(02):340-9.
11. Correa-Jimenez O, Restrepo-Gualteros S, Nino G, Cunningham-Rundles C, Sullivan KE, Fuleihan RL, et al. Respiratory comorbidities associated with bronchiectasis in patients with common variable immunodeficiency in the USIDNET registry. *J Clin Immunol*. 2023;43(8):2208-20.
12. Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: One diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016;53:575-90.
13. Maffucci P, Filion CA, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova JL, et al. Genetic diagnosis using whole exome sequencing in common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2016;7:220.
14. Ramalho-Oliveira R, Oliveira-Vieira B, Viola JPB. IRF2BP2: A new player in the regulation of cell homeostasis. *J Leukoc Biol*. 2019;106:717-23.
15. Keller MD, Pandey R, Li D, Glessner J, Tian L, Henrickson SE, et al. Mutation in IRF2BP2 is responsible for a familial form of common variable immunodeficiency disorder. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):544-50.
16. Baxter SK, Walsh T, Casadei S, Eckert MM, Allenspach EJ, Hagin D, et al. Molecular diagnosis of childhood immune dysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, and implications for clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):327-39.
17. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, et al. The pediatric common variable immunodeficiency-from genetics to therapy: A review. *Eur J Pediatr*. 2022;181:1371-83.
18. Gültekin Kılıç Ş, Keleş S, Aydın E. Multidisipliner Yaklaşımlarla İmmünoglobulin Tedavisi Rehberi, 2023.
19. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine*. 2014;32(30):3725-31.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik-Bronşektazi: Erişkin Olgu

Prof. Dr. Şadan SOYYİĞİT

OLGU

43 yaşında erkek hasta, çocukluğundan beri sık pnömoni, otit ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme nedeniyle başvurdu. Öyküsünde 17 yaşında vitiligo, 28 yaşında ise bilateral yaygın bronşektazi tanısı aldığı öğrenildi. 18 yaşında iken kulak zarı perforasyonu nedeniyle operasyon geçirdiği, 29 yaşında kronik solunum yetmezliği nedeniyle akciğer nakli adayı olduğu öğrenildi. 33 yaşında ise kronik ishallerinin de şikâyetlerine eklenmesi nedeniyle Çölyak hastalığı tanısı konularak gastroenteroloji hekiminin dikkati üzerine bir üniversite hastanesinin immünoloji kliniğine yönlendirilmişti.

AYIRICI TANI

Bronşektazi, hava yollarında dilatasyon ve bronşiyal duvar kalınlaşması ile karakterize primer antikor eksikliklerinin de neden olabildiği bir komplikasyondur (1). Erişkinde bronşektazi ayırıcı tanısında kistik fibroz, silyer disfonksiyon, alfa-1 antitripsin eksikliği ve sık aspirasyon gibi nedenler araştırılmalıdır.

Primer immün yetmezliklerde piyogenik etkenlerle sık akciğer enfeksiyonu bronşektazi gelişiminde ana faktör olarak karşımıza çıkarken enfeksiyon dışı nedenler (mukosilyer fonksiyon bozukluğu, hava yolu inflamasyonu ve immün disregülasyon vb.) de sebep olabilir. Özellikle primer antikor eksiklikleri (örn. X'e bağlı veya otozomal çekinik agamaglobulinemi, yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), bazı kombine immün yetmezlikler (örn. *PI3KD* mutasyonu) ve fagosit disfonksiyonu (örn. kronik granülomatöz hastalık) bronşektaziye neden olan hastalıklardır (2).

Primer antikor eksikliklerinde bronşektazi ile ilişkili faktörler arasında; geç tanı almak, pnömoni öyküsü, uzun süren akciğer enfeksiyonları, kronik prodüktif öksürük varlığı, yılda 3'ten fazla bronşit öyküsü, solunum fonksiyon testlerinde bozukluk, immunglobülin replasman tedavisine (İgRT) rağmen yetersiz IgG düzeyi, CD4+ T hücre <700 hücre/μL olması, düşük B ve bellek B hücre sayısı, YDİY'li hastalarda çok düşük IgA ve M seviyeleri yer almaktadır (3).

Bronşektazi erken dönemde geri dönüşlüdür, ancak ileri formları özellikle sakküler bronşektazi kalıcı hasara neden olur (4). Kronik öksürük ve nefes darlığı özellikle ataklarda sık görülmesine rağmen hastalar asemptomatik olabilir. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif, ileri dönemde restriktif bozukluk da saptanır. Tanıda posteroanterior (PA) akciğer grafisi kullanılabilmekle beraber, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) tanıda altın standarttır (5).

YDİY düşük serum IgG ve IgA ve/veya IgM düzeyleri, yetersiz spesifik antikor cevabı ve düşük/normal B hücre sayısı ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Bazı hastalarda CD4+ T hücre lenfopenisi eşlik edebilir. Tipik olarak hastalarda sinüzit, bronşit ve pnömoni gibi üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülür. Tekrarlayan enfeksiyonların yanında hastaların yaklaşık yarısında otoimmüniteye yol açan immüendisregülasyon bulguları, inflamatuvar hastalıklar ve malignite görülebilmektedir. Gastrointestinal sistem ve karaciğer hastalıkları, çeşitli organlarda granülomlar, lenfoid hiperplazi, splenomegali de diğer bulgular arasında yer almaktadır. Hastalık pek çok organ sistemini etkilediği için tanıda gecikme süresi ortalama %5-7 hastada bildirilmektedir (6).

Bronşektazi, YDİY tanılı hastalarda görülen en sık komplikasyondur ve hastaların yaklaşık %20’sinde rastlanır. Erişkin bronşektazili hastalarda yaşla ilgili mortalitenin genel popülasyona göre 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Mortalite için risk faktörleri, yaş, düşük FEV1, düşük beden kütle indeksi, sık hastane yatışı ve sık alevlenmelerdir (7).

YDİY’li hastaların %20’sinde inflamatuvar bağırsak hastalığı, pernisiyöz anemi, tirodit ve primer bilyer siroz gibi otoimmün hastalıklar görülebilir. Primer immün yetmezliklerde gastrointestinal (GİS) bulguları ise, en sık YDİY ve selektif IgA eksikliğinde görülür. Gastrointestinal sistem vücudun en büyük lenfoid organıdır ve PİY’ler GİS’in farklı bölgelerini etkiler. YDİY’li hastaların 1/3’ünde kronik diyare ve malabsorbsiyon görülürken, %19-32’sinde inflamatuvar bağırsak hastalığı ve çölyak hastalığı saptanmaktadır (8).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Dış merkezde hastaya yapılan değerlendirme sonrası yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konularak intravenöz İgRT başlanmış. 2019 yılında ise, hasta akciğer nakli adayı olduğu ve hastanemizde takip edilmek istediği için kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde dikkat çekici olarak ileri derecede kaşektik, tüm vücutta yaygın vitiligosu olan, tekerli sandalyede ve yürüyemeyen, mobil oksijen tedavisi alan bir hastaydı. Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral alt alanlarda özellikle sağda belirgin bronşektaziler ve bilateral hiler dolgunluk mevcuttu (Şekil 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde ise, her iki akciğerde alt loblarda belirgin olmak üzere yaygın kistik-variköz bronşektaziler, her iki akciğer apeksinde plevral çekintiler ve traksiyon bronşektazileri, her iki akciğer üst loblarda interlobüler septal kalınlaşmalar ve buzlu cam dansite artımları saptandı (Şekil 2). Ayrıca pulmoner hipertansiyona ait bulgular (ana pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner arter çap artışı) görüldü. Arter kan gazında ise oda havasında hipoksisi (pO₂: 49 mmHg, sO₂: %78.9) mevcut idi. EKO’da pulmoner arter basıncı 65 mm/Hg saptandı. Hastanın immünolojik değerlendirilmesinde; IgG: 3.51 g/L, IgA : 0.259 g/L, IgM: 0.18 g/L, IgE<1.5 IU/ml oldukça düşük bulundu. Periferik lenfosit alt grupları incelendiğinde; B hücre yüzdesi normal aralığın altında bulundu (Tablo 1).

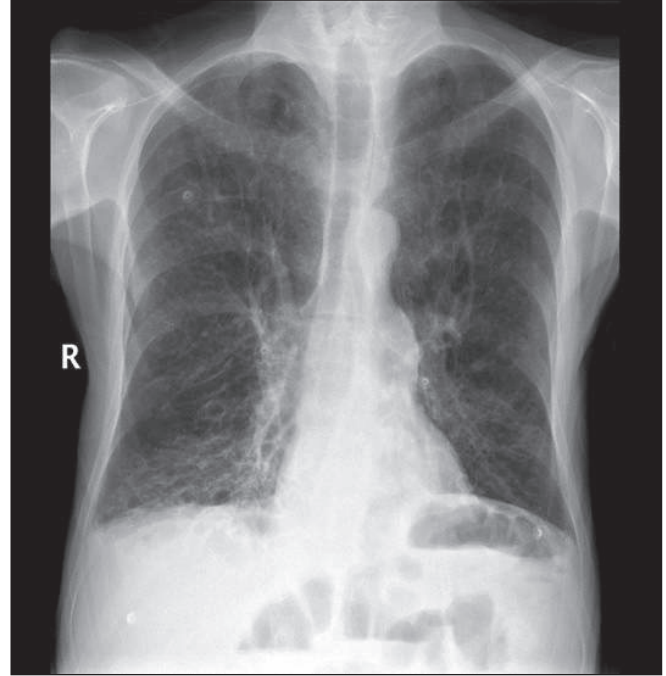
Problem Listesi:

1. Primer immün yetmezlik (PİY) açısından geç tanı konulması

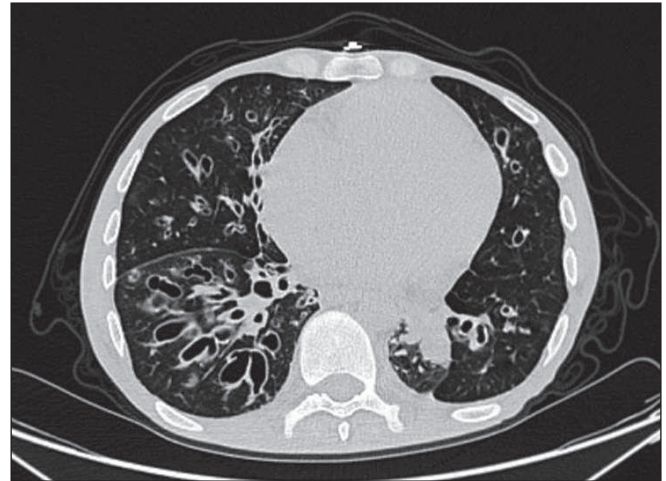
2. Geç dönemde bronşektazi gibi ağır bir komplikasyonla erişkin poliklinik başvurusu
3. Mevcut klinik durumu ile akciğer nakli adayı olması, ancak başarı şansının çok düşük olması

KESİN TANI

Hastanın genetik taramasında bilinen herhangi bir mutasyon saptanmadı. Ancak dış merkezde YDİY tanısı alan hastada yaptığımız immünolojik tetkikler ile tanı doğrulandı.



Şekil 1. Olgunun PA akciğer grafisi



Şekil 2. Olgunun yüksek rezolüsyonlu akciğer bilgisayarlı tomografisi (Bilateral yaygın bronşektazi)

Tablo 1. Başvuru anındaki tetkikler

Hemogram	Değer	Normal aralık
Total Lökosit Sayısı (/mm ³)	8160	3900-10200
Nötrofil (/mm ³)	4220	1500-7700
Lenfosit (/mm ³)	2660	1100-4500
Eozinofil (k/uL)	350	20-500
Serum İmmünglobülin Düzeyleri		
IgG (g/L)	3.51	7-16
IgA (g/L)	0.259	0.7-4
IgM (g/L)	0.18	0.4-2.3
IgE (g/L)	<1.5	<100
Periferik Lenfosit Alt Grup Analizi		
CD3+ (%)	89	52.3-84.6
CD3+CD4+ T hücre (%)	14	30-60.4
CD3+CD8+ T hücre (%)	71	17.8-39.9
CD19+ B hücre	0.86	3.9-20.8
CD16-56+ NK hücre	19	0.1-13.2

Hasta bronşektazi ve kronik solunum yetmezliği tanısı ile göğüs cerrahisi konseyinde görüşüldü, yüksek riskli olarak akciğer nakli listesine alındı. 2020 yılında ise, COVID-19 pandemisi nedeniyle İgRT için hastane başvurusundan kaçınan hasta 2021 yılında akut solunum yetmezliği ve ARDS nedeniyle kaybedildi. Ancak hastanın bu süreçteki takibinde defalarca pnömoni ve solunum yetmezliği nedeniyle acil başvurusu ve yoğun bakım yatışları oldu. Dikkat çekici olarak, acil başvurularında kaşektik, özellikle baş boyun bölgesinde vitiligo ve alopesi nedeniyle ilk tanıda malignite düşünüldü. Kronik solunum yetmezliği, bronşektazi ve otoimmün deri bulguları olan ve özellikle alt solunum yolu enfeksiyonları ile acile başvuran erişkin hastalarda primer immün yetmezliğin ayırıcı tanıda düşünülmesi oldukça önemlidir. Bronşektazi gibi ciddi bir morbiditeye sahip olan hastalar tanıda gecikme nedeniyle akciğer nakli adayı olarak immünoloji polikliniklerine başvurabilmektedirler.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Bronşektazinin yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve en önemli hedef, hava yollarındaki hasarı azaltmaktır. Günümüzdeki yaklaşım, inhale pro-mukojenik ve antibiyotik tedavileri, inhale bronkodilatörler, kronik anti-inflamatuar ilaçlar, solunum fizyoterapisi, pulmoner rehabilitasyon ve uygun vakalarda cerrahidir (7).

Primer immün yetmezliklerde, sık geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının bronşektazinin progresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu hastalarda İgRT hem enfeksiyonları engellemek hem de bronşektazi gelişimini yavaşlatmak için oldukça değerlidir. Yüksek IgG seviyelerinin pnömoniden korunma sağlaması yanında sessiz bronşektazi progresyonunu da engellediğinden bu hastalarda IgG seviyesinin >1000 mg/dl'nin üzerinde olması ve İgRT'inin en az 0.6 g/kg/ay dozunda başlanması önerilmektedir (9). Ancak, agamaglobulinemi ve YDİY hastalarında İgRT'e rağmen kronik akciğer hastalığı gelişebilir ve profilaktik antibiyotik tedavisi başlanması gerekebilir. Yılda İgRT'e rağmen 3'ten fazla enfeksiyon geçiren hastalara profilaktik antibiyotik başlanmalıdır. Makrolid antibiyotikler, ek anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle profilaksi için uygun antibiyotiklerdir. Erişkinlerde önerilen doz haftada 3 gün, 250 mg/gün'dür. Ancak antimikrobiyal direnç nedeniyle kesin kanıt bulunmamakla beraber 3-6 aydan daha uzun süreli kullanılması önerilmemektedir. Makrolid başlamadan önce mutlaka tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyon olmadığından emin olunmalıdır (10).

Bronşektazili hastalarda ekstrapulmoner komorbiditeler de gelişebilir. Primer antikor eksikliği olan hastalarda egzersiz intoleransı ve nefes darlığı mevcutsa pulmoner hipertansiyon açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Aynı zamanda sinonazal hastalık ve dental hastalıklar açısından da hastalar araştırılmalıdır (7).

Akciğer transplantasyonu, 65 yaş altında, FEV1<%30 olan veya pulmoner hipertansiyon gelişmiş, masif hemoptizi veya kronik solunum yetmezliği olan hastalarda önerilebilir. YDİY'li hastalarda ise, başarı şansı için literatürde değişken sonuçlar bildirilmiştir (7).

Bronşektazisi olan ve primer antikor eksikliği olan hastaların takibi ile ilgili olarak bir uzlaşma olmamakla beraber, yılda en az 4 defa solunum fonksiyon testi, balgam mikrobiyolojisi ve akciğer grafi kontrolü yapılmalıdır. Uygun hastalarda ve kontrendikasyon yoksa, influenza, pnömokok ve boğmaca aşılı yapılmalıdır (11).

Anahtar Noktalar:

1. Sık enfeksiyon öyküsü ve immün disregülasyon bulguları olan hastalar hekim ve hasta farkındalığının az olması nedeniyle geç tanı alabilmektedir.
2. Olgumuzda olduğu gibi erişkin yaşta hastalar polikliniklerimize bronşektazi gibi ölümcül olabilen komplikasyonlarla başvurabilmektedirler.
3. Primer immün yetmezliklerde erken tanı komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir.
4. Özellikle bilateral bronşektazisi olan hastalar primer immün yetmezlik açısından mutlaka araştırılmalıdır.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, olgunun kendisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Chang AB, Byrnes CA, Everard ML. Diagnosing and preventing chronic suppurative lung disease (CSLD) and bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12:97-103.
2. Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, Moazzami K, Alizadeh H, Gharagozlou M, et al. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology.* 2010;15(2):289.
3. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:45.
4. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(2):147.
5. Lee E, Kim K, Jeon YH, Sol IS, Kim JD, Min TK, et al. Evidence-based management guidelines for noncystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr.* 2024;67(9):418-26.
6. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1763.
7. Wall LA, Wisner EL, Gipson KS, Sorensen RU. Bronchiectasis in primary antibody deficiencies: A multidisciplinary approach. *Front Immunol.* 2020;11:522.
8. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballou M. Diagnosing primary immunodeficiency: A practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:697-706.
9. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010;137:21-30.
10. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al.; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-205.e1-78.
11. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax.* 2019;74(Suppl 1):1-69.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Otoimmünite: Çocuk Olgu

Doç. Dr. Dilara Fatma KOCACIK UYGUN, Prof. Dr. Safa BARIŞ

OLGU

Altı yaş erkek hasta, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvurdu. Öyküsünde özellikle son iki yıldır tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak parenteral tedavi ihtiyacının olduğu öğrenildi. Annenin 1. gebeliğinden 1. çocuk ve ebeveynleri arasında akrabalık bulunmamaktaydı. Ailede bilinen bir hastalık öyküsü yoktu. Kan tahlillerinde hipogamaglobulinemisinin tespit edilmesi üzerine olguya intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisi başlanarak takibe alındı. On yaşında saçlarda dökülme nedeniyle alopesi tanısı aldı. Topikal steroid tedavisi önerildi. Hastanın 12 yaşındayken, tekrarlayan kanlı ishal şikâyetlerinin gelişmesi üzerine pediatrik gastroenteroloji bölümü ile konsülte edilerek Crohn hastalığı tanısı konularak 5-aminosalisilik asit ve azotiopürin tedavisi başlandı.

AYIRICI TANI

Antikor eksikliklerine bağlı immün yetersizlikler arasında en sık görüleni selektif İgA eksikliği (sİgAE) olup, sıklıkla hastalarda klinik bulgu yoktur. Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) ise, antikor eksikliklerine bağlı immün yetersizlikler arasında en semptomatik olan formdur. Hastalığın başlangıcı (erken veya geç) ve klinik belirtileri (farklı fenotipler) heterojendir. Klinik fenotipteki bu değişkenlik ve hastalığın geç başlaması, tanıda gecikmeye yol açabilir. YDİY herhangi bir yaşta tanı alabilir, ancak en sık genç-orta yaşlı yetişkinlik döneminde tanı almaktadır. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, sitopeniler, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve otoimmünite bulguları ile başvurur-

lar. YDİY'e neden olan birçok gende mutasyonlar tanımlanmıştır ancak henüz tanımlanamamış genetik formları olduğu da bilinmektedir (1).

YDİY'li çocuklarda, yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocuk hastaların %73'ünde pnömoni en sık görülen enfeksiyon olup, %65'inde otitis media, farenjit ve tonsillit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları ve %44'ünde gastrointestinal enfeksiyonlar görülmektedir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlar hastalığın ağır seyri ile ilişkilendirilmiştir (2).

Otoimmün hastalıklar, YDİY'de enfeksiyonlardan sonra sistemik veya organa özgü immünopatolojinin ikinci belirtisidir ve etkilenen hastaların %10-30'unda görülür (2). ICOS, LRBA, CTLA-4, NF-kappa B1 ve NF-kappa B2 eksiklikleri sıklıkla otoimmün hastalıklarla ilişkilidir (2,3).

Pediyatrik YDİY'de en yaygın otoimmün bozukluk sitopeni; otoimmün trombositopeni (ITP), otoimmün hemolitik anemi (OİHA), Evans sendromu ve nötropenidir; bunu otoimmün tiroidit, poliartrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), Çölyak hastalığı, Sjögren sendromu, dermatomyozit, alopesi ve psoriasis gibi çoklu klinik tanılar takip eder (4,5). Otoimmün hastalıklar yaşayan çocukların granülomatöz hastalık, lenfoproliferasyon ve organa özgü immünopatoloji gibi YDİY'nin diğer komplikasyonlarını geliştirmeye de yatkın olduğu belirtilmiştir (6).

Tekrarlayan enfeksiyonları olan, otoimmünite bulguları olan veya açıklanamayan lenfoproliferasyonu olan dört yaştan büyük hastalarda YDİY akla gelmelidir.

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME**Laboratuvar değerlendirmesi;**

Tam Kan Analizi	Sonuç	Normal Aralık
Hemoglobin (g/dL)	11.8	12-16
Total Lökosit Sayısı (/mm ³)	6540	4300-11000
Lenfosit (/mm ³)	2720	1500-8500
Nötrofil (/mm ³)	3320	1500-8000
Monosit (/mm ³)	429	200-1000
Eozinofil (/mm ³)	210	0-500
Trombosit Sayısı (/mm ³)	253000	150000-450000
Biyokimyasal Parametreler		
Glukoz (mg/dL)	97	74-106
BUN (mg/dL)	14.63	9-23
Kreatinin (mg/dL)	0.45	0.7-1.3
Ürik Asit (mg/dL)	3.01	3.7-9.2
ALT (U/L)	21	10-49
AST (U/L)	35	<34
GGT (U/L)	10	<73
LDH (U/L)	219	120-246
Albumin (g/L)	49.05	38-54
Hormon ve Antikorlar		
sT4 (ng/dL)	1.16	0.97-1.67
TSH (mIU/L)	2.32	0.6-4.84
Anti-TPO (IU/mL)	< 9	<18
Anti-HTG (IU/mL)	11.9	<37
Doku Transglutaminaz A (RU/mL)	< 2	< 20
Doku Transglutaminaz G (RU/mL)	0.06	< 1
ANA	Negatif	
Anti-Endomisyal Ab	Negatif	
Seroloji		
Anti HIV	Negatif	
Anti HCV	Negatif	
HbsAg	Negatif	
Anti HBs	Negatif	

ALT: Alanin aminotransferaz **AST:** Aspartat aminotransferaz, **GGT:** Gama-glutamil transferaz, **LDH:** Laktat Dehidrojenaz, **TSH:** Tiroid stimulan hormon, **TPO:** Tiroid peroksidaz, **HTG:** İnsan Tiroglobin, **Ab:** Antikor, **HIV:** Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün yetmezlik Virüsü), **HCV:** Hepatit C Virüs, **HBsAg:** Hepatit B yüzey antijeni, **Anti HBs:** Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti-Hbs)

İmmünolojik Değerlendirme

Serum İmmünoglobulin Düzeyleri	Sonuç	Normal Aralık (7)
İgG (mg/dL)	390 ve 445	528-1490
İgM (mg/dL)	30.5 ve 26	33.3-207
İgA (mg/dL)	21 ve 17	23-205
İgE (kIU/L)	4.21 ve 1.28	<100
Periferik Lenfosit Alt Grupları (8)		
CD3 ⁺ T hücre %	82	55-86
Mutlak sayı	2214	971-3685
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T hücre %	40	22-49
Mutlak sayı	1080	445-1918
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T hücre %	40	17-47
Mutlak sayı	1080	379-2084
CD19 ⁺ B hücre %	6	7-20
Mutlak sayı	162	122-755
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK Hücre %	7	4-29
Mutlak sayı	189	105-1107
B hücre alt grup analizi	Değerlendirilemedi	

Problem Listesi

- Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları
- Alopesi (otoimmünite varlığı)
- Crohn hastalığı (otoimmünite varlığı)
- Panhipogamaglobulinemi (sekonder nedenlere bağlı olmayan hipogamaglobulinemi)
- B hücre lenfopenisi

KEŞİN TANI

İmmün yetmezliklere yönelik yapılan hedeflenmiş gen panel dizi (TGP) analizinde *NFKB1*: c.169C>T, Arg57Cys; *TNFRSF13B*: c.310T>C, p.Cys104Arg heterozigot mutasyon saptanmıştır (NFKB1 nuclear factor kappa B subunit 1(NFKB1): OD, YDİY ve TNF receptor superfamily member 13B (TNFRSF13B): OD, OR YDİY ile ilişkilidir).

YDİY en yaygın semptomatik primer immün yetmezliktir. Hipogamaglobulinemi ve spesifik immünoglobulin (İg)

üretiminde bozulma ile karakterizedir. Hastalar tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmünite, interstisyel akciğer hastalığı, enteropati, lenfoproliferasyon, malignite ve alerjik hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli klinik belirtiler gösterir. YDİY, çeşitli klinik ve immünolojik özelliklere sahip heterojen bir tablo ile karşımıza çıkabilir. Klinik özelliklerin tanımlanması, immünolojik ve genetik analiz tanıda en önemli adımlardır. YDİY hastalarındaki klinik heterojenlik, tanısal zorluklara ve uygun tedavinin belirlenmesinde güçlükler yol açmaktadır (9).

Genel olarak, hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan enfeksiyonlar YDİY için ayırt edici özelliklerdir. Malnütrisyon, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, maligniteler ve immünsüpresif tedavi gibi hipogamaglobulineminin sekonder nedenlerinin dışlanması, YDİY'nin kesin tanısının önemli bir parçasıdır. YDİY tanısı için bugüne kadar, klinik belirtilere ve laboratuvar verilerine dayalı olarak çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Tanı kriterleri 1999 yılında Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği (ESID) tarafından önerilmiş ve daha sonraki yıllarda hem laboratuvar bulgularına hem de klinik semptomlara dayalı olarak yeniden tanımlanmıştır (10). Freiburg sınıflandırması 2002 yılında Warnatz ve ark. (11) tarafından değiştirilmiş bellek ve CD21^{düşük} B hücrelerine dayalı olarak oluşturulmuştur. Daha sonra Piqueras ve ark. (12) yalnızca bellek B hücresi popülasyonlarına dayanan Paris sınıflandırmasını önermiştir. 2008 yılında Wehr ve ark. (13) şu anda EUROclass olarak bilinen kapsamlı bir sınıflandırma oluşturmuştur. B hücresi alt grup anormalliklerine dayalı dördüncü bir sınıflandırma yakın zamanda Driessen ve ark. (14) tarafından önerilmiştir.

YDİY tanısı için en yeni ESID kriterleri (2019);

Aşağıdakilerden en az 1 tanesi:

- Enfeksiyona karşı artan duyarlılık
- Otoimmün belirtiler
- Granümatöz hastalık
- Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon
- Antikor eksikliği olan etkilenmiş aile üyesi

VE İgG'de belirgin azalma ve beraberinde belirgin düşük İgA. Bunlarla beraber düşük veya normal İgM seviyeleri (ölçümler en az 2 defa yapılmalı ve -2SD < olmalıdır).

VE aşağıdakilerden en az 1 tanesi:

- Aşılarla karşı zayıf antikor yanıtı (ve/veya izohemaglutininin yokluğu)
- Düşük bellek B hücreleri (yaşa bağlı normal değerinin <70'i)

VE hipogamaglobulineminin sekonder nedenleri dışlanması

VE tanı yaşamın dördüncü yılından sonra konulur (septomlar daha erken ortaya çıkabilir)

VE aşağıdakilerden 2'si olarak tanımlanan derin T-hücresi eksikliği kanıtının olmaması:

- CD4 hücreleri/ μ L: 2-6 yaş <300, 6-12 yaş <250, >12 yaş <200
- Naif CD4 yüzdesi: 2-6 yaş <25, 6-16 yaş <20, >16 yaş <10
- T hücre proliferasyon yokluğu

YDİY tanısında ilk basamak immünolojik tetkikler arasında tam kan sayımı, lenfosit alt tipleri analizi ve serum immünoglobulin ölçümü yer alır. YDİY hastalarında düşük serum İg seviyeleri ve/veya aşılama azalmış yanıt vardır (15, 16). Serum İg seviyeleri yaşa göre değiştiğinden, immünoglobulin testi yapılırken yaşa özgü sınır değerler kullanılmalıdır. Serumda düşük İg bulunan hastalarda protein kaybı da göz önünde bulundurulmalıdır; bu nedenle, bu durumdan şüphelenildiğinde serum albümin seviyeleri kontrol edilmelidir, çünkü düşük albümin böbrek yoluyla protein kaybına veya bağırsakta protein emilim bozukluğuna işaret eder. Spesifik antikor yanıtını belirlemek için aşı antijenlerine karşı İgG antikor titreleri kontrol edilebilir. Hem protein hem de polisakkarit antijenleri değerlendirme için yaygın olarak kullanılmaktadır. Protein antijenleri içeren aşı yanıtı her yaş grubunda kontrol edilebilirken, polisakkarit antijenleri içeren aşı yanıtları yalnızca hasta 2 yaş veya üzerindeyse değerlendirilmelidir. Eğer konjuge pnömokok aşısı kullanıldıysa, spesifik serotiplere karşı İgG antikor titreleri ölçülmelidir (16).

İkinci basamak değerlendirmede serum İg seviyeleri ve lökosit ve lenfosit alt tipleri gibi spesifik olmayan özelliklerin ölçümü yoluyla immün sistemin genel değerlendirmesine ek olarak, spesifik immün yanıtların değerlendirilmesi esastır. İlk basamakta değerlendirilen tetkikler humoral bağışıklık ile ilişkili anormalliklerden şüphelendiğinde ileri testler önerilir. Bunlar arasında İgG alt grup (İgG1,

İgG2, İgG3, İgG4) analizi, B-hücre alt gruplarının (örn. naif ve izotip değişim yapmış bellek B hücreleri) akış sitometrisi ile değerlendirilmesi, mitojenlere ve/veya diğer uyarılara yanıt olarak in vitro immünoglobulin üretimi ve aşılama spesifik antikor yanıtı yer alır (1).

Son basamakta genetik testler kullanılmaktadır. Genetik testler tanıda, prognoz belirlenmesinde, hastalığın takibinde ve uygun genetik danışmanlığın verilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Hastamız tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle başvurmuştur. Yapılan tetkiklerinde immünoglobulin değerleri yaşına uygun normal referans değerlerinden düşük bulunmuş ve B hücre lenfopenisi saptanmıştır. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hipogamaglobulineminin sekonder nedenleri dışlanmıştır. Ancak teknik nedenlerden dolayı immünoglobulin alt grup ve B hücre alt grup analizi yapılamamıştır. Hastanın tekrarlayan enfeksiyonlarının olması nedeniyle intravenöz immünoglobulin tedavisi başlanarak izleme alınmıştır. Hastamızda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon varlığı dışında izlemde otoimmünite bulgularının gelişmesi nedeniyle genetik analiz gönderilmiştir. YDİY tanısı konularak izleme alınmıştır. Açıklanamayan hipogamaglobulinemisi olan olguların klinik bulgularının dikkatli takibi ve uzun dönem izlemi heterojen kliniğe sahip hastalar açısından önem taşımaktadır.

Genetik olarak YDİY'e neden olan olası varyantların analizi

Genel olarak hastaların tanısı sonrası immün yetmezliğin genetik nedenin anlaşılması için sıklıkla yeni nesil DNA dizileme analizleri kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında, genetik testler için çeşitli seçenekler mevcuttur. Klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılan testler: Sanger Dizileme, Kromozomal Mikrodizi Analizleri, Hedeflenen Gen Panelleri, Tüm Ekzom Sekanslama ve Tüm Genom Sekanslamadır (17). Hedeflenen gen paneli, varyantların belirli bir primer immün yetmezlik (PİY) ile ilişkili olduğu bilinen ya da daha geniş anlamda fagositleri, T hücrelerini, B hücrelerini veya doğuştan gelen bağışıklığı etkileyen kombine immün yetmezlik veya otoinflamatuar hastalık gibi durumlara neden olan çok sayıda geni kapsayan ve birden fazla genin eşzamanlı incelenmesine olanak sağlayan yöntemdir. Örneğin, düşündürücü bir öykü ve/veya anormal fonksiyonel analiz yoluyla spesifik bir bağışıklık bozukluğu tanımlandığında (örneğin, katalaz pozitif bir organizma ile enfeksiyon öyküsü ve kronik granülomatöz

hastalığı düşündüren anormal bir nötrofil solunum patlaması) TGP'ler spesifik bir moleküler tanıyı doğrulamak ve genotipi tanımlamak için faydalıdır. Olgumuz bazında değerlendirme yapacak olursa, YDİY ile ilgili *NFKB1* ve *TNFRSF13B* genlerinde saptanan heterozigot varyantların daha önceden hastalık yapıcı etkisi yayınlarında gösterilmiştir (18, 19). Bu tanı aşamasından sonra her iki varyantın aile içinde dağılımının gösterilebilmesi amacıyla Sanger sekanslama yapılmalıdır. Aile içi varyant dağılımının değerlendirilmesi, hem olası başka olguların tanımlanmasını sağlayacak hem de aileye genetik danışmanlık verilmesi için önemli bir basamak olacaktır. Olgumuzda primer olarak *NFKB1* haploinsufficiency tanısı düşünülmüştür. Olgumuzda görülen diğer *TNFRSF13B* varyantı genellikle YDİY ile ilişkilendirilmiş ve son yıllarda hastalığın çıkmasında modifiye faktör olarak kabul edilmektedir.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Primer antikor yetmezliği olan çocukların optimal aşılama durumu, bu hasta grubunda enfeksiyonlara ve enfeksiyöz komplikasyonlara karşı temel bir önleyici rol oynamaktadır. Özellikle enfeksiyonlara yatkın olan bu hastaların aşılarının optimize edilmesi önemlidir. YDİY'de antikor üretim bozukluğu ve B hücresi işlev bozukluğunun yanı sıra T hücreleri, natural killer (NK) hücreleri ve doğal immün sistem hücrelerinde değişken düzeyde eksiklikler gözlemlenebilir. YDİY hastalarında bağışıklık yanıtındaki bu değişken sonuçlar nedeniyle hem inaktive hem de canlı zayıflatılmış aşılarda uygulanmasına yönelik önerilerin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir. YDİY'de, oral poliomyelit aşısı (OPV), canlı zayıflatılmış influenza aşısı, sarı humma, çiçek hastalığı ve *Salmonella typhi* (Ty21a) gibi canlı bakteriyel aşılar gibi canlı zayıflatılmış aşılar, aşılama sonrası yan etki riski taşıdıkları için kontrendikedir (2). B hücresi eksikliğine rağmen > 500 hücre/mcL CD4⁺ T hücre ve > 200 hücre/mcL CD8⁺ T hücre sayısını koruyabilen ve normal mitojen yanıtı olan pediatrik YDİY hastalarında canlı kızamık ve suçiçeği aşısı uygulamasının risk-yarar oranı dikkate alınmalıdır. İnaktive aşılarda YDİY'de güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği düşünülmektedir, ancak etkilenen hastaların çoğu aşılama takibini koruyucu bir antikor yanıtı oluşturmamaktadır. Bununla birlikte, immün yanıtlarının belirsizliğine rağmen, immünoglobulin preparatlarındaki düşük antijen spesifik antikorlar ve pediatrik YDİY hastalarında yüksek morbidite riski nedeniyle inaktive influenza aşısının yanı sıra pnömokok ve meningokok aşılarının uygulanması şiddetle tavsiye edilmektedir.

YDİY hastalarında hipogamaglobulineminin bulunması nedeniyle öncelikle immünoglobulin replasman tedavisi (İgRT) başlanmalıdır. İgRT, tekrarlayan ve ciddi enfeksiyonların sıklığını ve hastaneye yatışları azaltmaktadır. Belirli genetik kusurları olan seçilmiş bir grup YDİY hastasında hedefe yönelik yeni immünomodülatuar tedaviler uygulanabilir (20).

YDİY hastaları otoimmünite, lenfoproliferasyon gibi enfeksiyöz olmayan komplikasyonlara yatkın olduğundan, ilgili hekim bu belirtilerin ortaya çıkışını sürekli olarak izlemelidir.

Anahtar Noktalar

Tekrarlayan enfeksiyon, otoimmünite, sitopeni, lenfoproliferasyon varlığında YDİY akla gelmelidir.

Sekonder nedenler dışlandıktan sonra açıklanamayan hipogamaglobulinemi tespit edilen hastalar izleme alınmalıdır.

YDİY şüphesi bulunan hastalarda spesifik yolak tedavileri planlanabileceğinden genetik analiz yapılmalıdır.

İzinler

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (BGOF) alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34.
2. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, et al. The pediatric common variable immunodeficiency - from genetics to therapy: A review. *Eur J Pediatr*. 2022;181(4):1371-83.
3. Asgardoost MH, Azizi G, Yazdani R, Sohani M, Pashangzadeh S, Kalantari A, et al. Monogenic primary immunodeficiency disorder associated with common variable immunodeficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(9):706-14.
4. Azizi G, Abolhassani H, Kiaee F, Tavakolinia N, Rafiemanesh H, Yazdani R, et al. Autoimmunity and its association with regulatory T cells and B cell subsets in patients with common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(2):127-35.
5. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune cytopenias and associated conditions in CVID: A report from the USIDNET registry. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):28-34.
6. Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R, Mohammadi H, Mirshafiey A, et al. Autoimmunity in primary antibody deficiencies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3-4):180-93.
7. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugol Z, Kutukcular N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turkish J Pediatr*. 2005;47:19-24.
8. Besci O, Baser D, Ogulur I, Berberoglu AC, Kiykim A, Besci T, et al. Reference values for T and B lymphocyte subpopulation in Turkish children and adults. *Turkish J Med Sci*. 2021;51:1814-24.
9. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):116-26.
10. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;93(3):190-7.
11. Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+) IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: A new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002;99(5):1544-51.
12. Piqueras B, Lavenue-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol*. 2003;23(5):385-400.
13. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008;111(1):77-85.
14. Driessen GJ, van Zelm MC, van Hagen PM, Hartwig NG, Trip M, Warris A, et al. B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2011;118(26):6814-23.
15. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The middle east and north africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):158-80.
16. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):147-55.

17. Chinn IK, Chan AY, Chen K, Chou J, Dorsey MJ, Hajjar J, et al. Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: A working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):46-69.
18. Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, Frede N, Proietti M, Bulashevskaya A, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):901-11.
19. Salzer U, Grimbacher B. TACI deficiency - a complex system out of balance. *Curr Opin Immunol.* 2021;71:81-8.
20. Romberg N, Lawrence MG. Birds of a feather: Common variable immune deficiencies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(5):461-7.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Otoimmünite: Erişkin Olgu

Doç. Dr. Derya ÜNAL, Doç. Dr. Semra DEMİR, Prof. Dr. Aslı AKKOR

OLGU SUNUMU

Otuz beş yaşında erkek hasta, kronik ishali ve çocukluktan beri devam eden sık enfeksiyon geçirme öyküsü olması üzerine alerji ve immünoloji polikliniğimize başvurdu. Sekiz yaşından beri yılda 3-4 kez tekrar eden otitis media, sinüzit ve bronşit nedeni ile çeşitli antibiyotik tedavileri aldığı ve antibiyotik tedavisinden sonra şikâyetlerinde geçici süreli olarak gerileme olduğu öğrenildi.

Yirmi yaşında vitiligo tanısı ve 26 yaşında hashimoto tiroiditi tanısı alan hastanın, 33 yaşında ishal şikâyeti başlamış ve hastanın şikâyetinin kronikleşmesi üzerine gastroskopi ve kolonoskopi yapılmıştı. Gastroskopide terminal ileumda nodüler görünüm, patoloji sonucunda ise yaygın nodüller lenfoid hiperplazi tespit edilmiş ancak spesifik bir tanı konulamamıştı. Daha sonra ishali devam eden, sık enfeksiyon öyküsü olan hasta immünolojik değerlendirme için tarafımıza yönlendirildi.

Öz geçmiş: Özellik yok

Soy geçmiş: Ailede immün yetmezlik, hematolojik hastalık ve neoplazm öyküsü yok. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu.

FİZİK MUAYENE

Fizik bakıda; deride solukluk ya da sarılık izlenmedi. Ağız içinde mantar enfeksiyonu, ülser ve gingivostomatit saptanmadı. Tonsil dokusu atrofik izlendi. Tekrarlayan otite bağlı timpanik membranda skar görüldü. Lenfadenomegali palpe edilmedi. Solunum sistemi muayenesinde, her iki akciğer solunuma eşit katlıyordu. Ral ya da ronküs duyulmadı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde, S1, S2 nor-

mal, ek ses ve üfürüm duyulmadı. Karın muayenesinde, hepatosplenomegali ve asit saptanmadı. Genito-üriner sistem muayenesinde, genital bölgede vitiligo ile uyumlu lezyon izlendi. Ekstremiteler muayenesinde, eklem hareketleri normal, artrit ya da artrit sekeli ile ilişkili bulgu izlenmedi. Nörolojik muayene, normal olarak değerlendirildi.

AYIRICI TANI

- Sekonder immün yetmezlik nedenleri
- Alerjik rinosinüzit
- Kronik ishal ile seyreden enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenler (mikroskopik kolit, bakteriyel aşırı çoğalma, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı, kronik pankreatit, otoinflamatuvar hastalıklar, metabolik hastalıklar, endokrin nedenler, protein kaybettiren enteropatiler, gastrointestinal lenfomalar)

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Temel laboratuvar testleri: Tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri (serum albümini dahil) böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, inflamatuvar belirteçlerden C-reaktif protein ve eritrosit çökme hızı, parathormon (PTH), kalsiyum gibi tetkiklerde özellik saptanmadı. Kronik ishal etiyolojisini araştırmak üzere üç kere yinelenen dışkıda parazit ve dışkı kültürü negatif saptandı. Dışkı kalprotektin seviyesi normal bulundu.

Serum immünoglobulin (Ig) seviyeleri ölçümü: IgG: 40 mg/dL (düşük), IgA <1 mg/dL (düşük), IgM: 4 mg/dL (düşük), total IgE <10 IU/mL (düşük) olarak saptandı (1). En az 2 ölçüm sonrasında sonuçlar doğrulandı.

Tablo 1. Hastanın tanı anındaki immünoglobulin ve lenfosit alt grup analiz sonuçları

İmmünoglobulin	Sonuç	Yaşa göre referans aralığı
IgG	40 mg/dL	700-1600 mg/dL
IgA	<1 mg/dL	70-40 mg/dL
Ig M	4 mg/dL	40-230 mg/dL
IgE	<10 IU/mL	<100 IU/mL
Lenfositler ve alt grupları	Sonuç (%)	Yaşa göre referans aralığı
B lenfosit (CD19+) %	11.8	6.0-23.0
T lenfosit (CD3+) %	81.6	62.0-87.0
NK-lenfosit (CD3-CD16+CD56+) %	6.2	4.0-26.0
B lenfosit (naif, CD19+CD27-IgD+) %	95.1	29.0-93.0
B lenfosit (bellek CD19+CD27+) %	<1	6.3-52.8
B lenfosit (sınıf değişimi yapmamış bellek CD19+CD27+IgM+ IgD+) %	28.9	1.7-29.3

İmmünoglobulin düşüklüğüne albümin düşüklüğü eşlik etmediği için ve ek olarak dışkıda kalprotektin seviyesi normal olduğu için protein kaybettiren enteropati düşünülmeydi. Ayrıca tam idrar tetkikinde proteinüri saptanmadığı için nefrotik sendrom gibi protein kaybettiren hastalıklar dışlandı.

Akciğer grafisi: Normal izlendi.

Solunum Fonksiyon testi: Normal (Obstrüksiyon ya da restriksiyon düşündürtecek bulgu saptanmadı.)

Antikor fonksiyonlarının ölçülmesi

Hatırlama (recall) antikor varlığını değerlendirmek için çocukluk aşılıları tam olan hastada bakılan anti-kızamık, anti-kızamıkçık ve anti-kabakulak IgG negatif idi. Enfeksiyonel bir patojene cevap olarak üretilen antikor titrelerinden VZV IgG, kızamık IgG, EBV viral kapsid antijen IgG negatif saptandı. Doğal antikor yanıtını değerlendirmek için kan grubu B olan hastada izohemaglutinin antikor titresi anti-A IgM: ¼ (düşük) bulundu (2,3).

Lenfosit alt grupları ölçümü

İmmünoglobulin değerleri çok düşük olan hasta, CD19+ B lenfosit oranının %11.8 (normal) olması nedeni ile bruton agamaglobulinemisi veya otozomal çekinik agamaglobulinemilerden ayırt edildi.

Lenfosit alt grupları tayininde T ve B lenfosit sayısı normal izlenirken sınıf dönüşümü yapmış bellek B hücreleri %1 oranında düşük saptandı (4).

Problem Listesi

Problem 1: Kronik ishal

Bazı parazit ve bakteriyel ajanlar kronik enfeksiyon ve ishal yol açarak protein kaybettiren enteropati ve büyüme-gelişme geriliğine neden olabilmekte ve bu nedenle yaygın değişken immün yetmezliğin (YDİY) gastrointestinal tutulumuna bağlı olarak gelişen bulgularla karışabilmektedir. *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* ve Enteropatojenik *E. Coli*, *Blastocystis hominis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, Strongyloidiazis, *Trichinella* enfeksiyonu kronik ishale yol açabilen parazit ve bakterilerdir. Bu ajanları tespit etmek için yapılan dışkı mikroskopisi, dışkı kültürü ve serolojik tetkikler yeterli olmayabilir. Bu nedenle hastamıza ampirik olarak metranidazol tedavisi verildi. Metranidazol tedavisinden sonra hastanın ishal şikâyeti geriledi.

Problem 2: Otoimmünite

Hastada Hashimoto tiroiditi ve vitiligo gibi farklı iki otoimmün hastalığın birlikte olması ve YDİY'de gluten enteropatisine yatkınlık olabilmesi nedeniyle çölyak hastalığı araştırıldı. Antikor seviyeleri düşük olduğu için anti-gliadin IgA/IgG, anti-endomisyum IgA/IgG ve doku transglutaminaz IgA/IgG seviyelerinin negatif olması gluten enteropatisini dışlamamaktaydı ancak; mide-duodenum biyopsisinde villöz atrofi ve kript hiperplazi olmaması, lenfositik infiltrasyonun %40'ın altında ve HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 sonucunun negatif olması nedeniyle çölyak hastalığı dışlandı. Ayrıca

ampirik metronidazol tedavisi sonrasında ishal şikâyetinin gerilemesi de bu görüşü destekledi. Hastada diğer otoimmün hastalık belirtileri ayrıntılı olarak sorgulandı ve genel laboratuvar testlerinde patolojik bulgu saptanmadı (kalsiyum ve PTH ve bazal kortizol seviyeleri normaldi). Otoimmün hastalığa işaret edebilecek olan ANA testi negatif bulundu.

KESİN TANI

Primer immün yetersizliklerde kesin tanı fenotip yani klinik bulgular ile uyumlu genetik patojenik varyantın gösterilmesi ile konulmaktadır. Ancak genetik testlere erişim maliyet ve imkânlar doğrultusunda her zaman mümkün olamamaktadır. Hastamızda da genetik analiz yapılamadı.

IUIS YDİY tanı kriterlerine göre; eşlik eden klinik bulgularla beraber (enfeksiyona yatkınlık, çoklu otoimmün hastalık), en az 2 serum immünoglobulin izotipinde ciddi azalma, izohemaglutinin yetersizliği ve dönüşümünü tamamlamış hafıza B hücre düşüklüğü, sekonder immün yetmezlik nedenlerinin bulunmaması, hastanın 4 yaşından büyük olması ve belirgin T hücre kusuru saptanmaması ile YDİY tanısı konuldu (5).

YDİY’ li hastaların uzun dönem izlenmesine ilişkin öneriler ve sunulan olgunun izlemi

Hastaya yapılan tetkik ve incelemeler sonucunda YDİY tanısı konuldu. Ampirik olarak başlanan metranidazol tedavisinden sonra hastanın ishal şikâyeti olmadı. Üç haftada bir 500 mg/kg/gün dozda intravenöz immünoglobulin (İVİG) replasman tedavisi başlandı. Tedavi sırasında İVİG dozu, kandaki IgG düzeyi ve hastanın klinik durumuna göre periyodik olarak ayarlandı.

Önceki yıllarda YDİY de uzun dönem izlem, immünoglobulin replasmanını ve/veya antibiyotik profilaksisini içermekteydi. Son yıllarda özellikle enfeksiyöz olmayan komplikasyonları olan hastalarda fikir birliği eksikliği nedeniyle uzun dönem izlemin nasıl ve ne süre aralıklarla yapılması gerektiğine dair net bir öneri yoktur.

Enfeksiyonların önlenmesinde profilaktik antibiyotiklerin etkinliği, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmış, faydalı bulunmuş ve özellikle bronşektazisi olan, sık alevlenen ve akciğer fonksiyonlarında kayıp olan hastalarda önerilmiştir (6). Hastamızın İVİG replasmanı altında enfeksiyonlarında anlamlı bir yineleme olmadığı için profilaktik antibiyotik tedavisi gerekli görülmedi.

Canlı aşılardan (oral polio, canlı zona, çiçek hastalığı, canlı zayıflatılmış grip aşısı, sarı humma veya canlı oral tifo aşısı) YDİY’ li hastalara uygulanması önerilmemektedir. Bunun yanında YDİY’ li hastaların evde birlikte yaşadığı aile üyelerine canlı aşılardan uygulanabilmektedir (7). Bu konu ile ilgili hasta bilgilendirildi.

YDİY’li hastalarda inaktive edilmiş aşılardan kullanımı kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Bu hastaların aşı yanıtları zayıftır; ancak aşılamanın, spesifik antikor oluşumunu tetiklemenin yanı sıra, T hücresinin sitokin yanıtlarını artırması nedeni ile viral ajanlara karşı T hücresi bağışıklığını güçlendirdiği düşünülmektedir. Genel aşılama kılavuzları da YDİY’ li hastalara rutin olarak inaktif influenza aşısı uygulanmasını desteklemektedir (8). Hastamıza da her yıl kasım ayında influenza aşısı yaptırılması önerildi.

Klinik değerlendirme

YDİY hastalarını klinik izleme sıklığı üzerinde görüş birliği olmasa da; her 6-ayda bir kilo takibi, her 6-12 ayda bir lenf nodu muayenesi ve karın muayenesi önerilmiştir (9). Hastanın 3-6 ay aralar ile klinik değerlendirmesi yapılmaktadır.

Laboratuvar testi

Çoğu çalışma ve uzlaşılı kılavuzu önerisi, komplike olmayan YDİY’li hastalarda kan tetkiklerinin her 6-12 ayda bir tekrarlanması yönündedir. İmmünoglobulin düzeyi, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin ölçülmesi önerilmektedir (10). Bunun yanında enfeksiyon sayısı artan, kilosunda belirgin değişiklik olan, immünoglobulin ürününü değiştiren veya immünoglobulin verilisi yolunda değişiklik olan hastalarda immünoglobulin düzeyleri daha sık tekrarlanmalıdır (9). Hastamızda her 6 ayda bir kan tetkikleri kontrol edilmektedir.

Görüntüleme

Görüntüleme ile izlemenin sıklığı, kapsamı ve yöntemi farklı olabilmektedir. Öneriler genellikle solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığına veya risk gruplarına göre sınıflandırmaya bağlı olarak toraks bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının her 2-5 yılda bir tekrarlanması şeklindedir (11). Hastamızın pnömoni öyküsü olmasa da bazal değerlendirme için toraks BT çekildi. Patolojik bulgu saptanmadı. Komplikasyonsuz YDİY’li hastaların izlenmesinde abdominal görüntülemenin kullanılmasına ilişkin öneriler sınırlıdır. Abdominal görüntüleme açıklanamayan karaciğer en-

zim yüksekliği olan hastalar için özellikle önemlidir ve görüntüleme sıklığına, 1-2 yılda bir veya hastanın kliniğine göre karar verilmelidir (12). Gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerinin taranmasında üst ve/veya alt GİS endoskopi yapılmasının zaman aralığı için öneriler, her 2 yılda bir rutin veya endike olduğunda daha erken bir zamanda yapılması şeklindedir (11,13). Hastamızda da bu sürelerle uygun olarak üst ve/veya alt GİS endoskopi yapılmaktadır.

Solunum fonksiyon testi

YDİY'li hastalarda kronik havayolu hastalığı tanı ve takibi için solunum fonksiyon testi (SFT) ilk başvuruda, yılda bir, 3 yılda bir veya gerektiğinde yapılması şeklinde önerilmektedir (14-16). Hastamızın ilk başvuru ve 1.yıl SFT ölçümleri normal bulunmuştur. Gereklik hâlinde tekrarlanması planlanmıştır.

Anahtar Noktalar

Birden fazla otoimmün bulgunun varlığında ayırıcı tanıda primer immün yetmezlikler düşünülmelidir.

Otoimmünite tek başına görülebileceği gibi, enfeksiyonlara yatkınlık, alerji, inflamasyon, ve maligniteye yatkınlık gibi diğer PİY bulgularına eşlik edebilir.

Otoimmünite varlığında diğer organ/hücrelere karşı antikorlar da taranmalıdır.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, olgunun kendisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Gollapudi D, O'Donnell M, NeSmith M, Kent K, Hunter AJ. Recurrent sinopulmonary infections in a patient whose hiv masked common variable immunodeficiency. *J Gen Intern Med.* 2020;35(1):341-4.
- Perazzio SFL, Palmeira P, Moraes-Vasconcelos D, Rangel-Santos A, de Oliveira JB, Andrade LEC, et al. Critical review on the standardization and quality assessment of nonfunctional laboratory tests frequently used to identify inborn errors of immunity. *Front Immunol.* 2021;12:721289.
- Schaballie H, Vermeulen F, Verbinnen B, Frans G, Vermeulen E, Proesmans M, et al. Value of allohaemagglutinins in the diagnosis of a polysaccharide antibody deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(2):271-9.
- Van Schouwenburg P, Unger S, Payne KJ, Kaiser FMP, Pico-Knijnenburg I, Pfeiffer J, et al. Deciphering imprints of impaired memory B-cell maturation in germinal centers of three patients with common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2022;6:13:959002
- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Alherz W, et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508-20.
- Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):584.
- Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):961.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):44.
- Lee EY, Betschel S, Grunebaum E. Monitoring patients with uncomplicated common variable immunodeficiency: A systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):21.
- Buckley RH. Immune Deficiency Foundation Diagnostic and Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, 3rd ed. Immune Deficiency Foundation, 2015
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007;27(3):308-16.
- Azzu V, Fonseca M, Duckworth A, Kennard L, Moini N, Qurashi M, et al. Liver disease is common in patients with common variable immunodeficiency and predicts mortality in the presence of cirrhosis or portal hypertension. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2484-6.
- Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospitalbased intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1180-92.
- Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood.* 2010;116(1):7-15.
- Bethune C, Egner W, Garcez T, Huissoon A, Jolles S, Karim Y, et al. British Society for Immunology/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network consensus statement on managing non-infectious complications of common variable immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol.* 2019;196(3):328-35.
- Janssen WJM, Mohamed Hoesein F, Van de Ven AAJM, Maarschalk J, van Royen F, de Jong PA, et al. IgG trough levels and progression of pulmonary disease in pediatric and adult common variable immunodeficiency disorder patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):303-6.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Sitopeni: Çocuk Olgu

Doç. Dr. Betül KARAATMACA, Prof. Dr. Ayşe METİN

OLGU SUNUMU

11 yaş 8 aylık erkek hasta, hastanemize 1 haftadır gluteal bölgeden başlayıp vücudun farklı yerlerine dağılan, travmadan bağımsız morarma şikâyetiyle başvurdu. Dış merkezde yapılan tam kan sayımında (TKS) trombosit sayısı:19.000/mm³ olarak ölçülmüş ve ileri tetkik için tarafımıza refere edilmişti.

Hastanın öyküsünde bilinen bir kan hastalığı yoktu, sünnnet sonrası kanama görülmemişti. Lezyonlar öncesinde yakın zamanda aşı yapılmamıştı. Çocukluk çağı aşıları düzenli yapılmış, aşı sonrası yan etki olmamıştı. COVID-19 pandemisi döneminde başvuran hastanın öksürük, ateş ve miyalji gibi şikâyetleri yoktu.

Özgeçmişinde; miadında, 3600 gram, normal spontan vajinal yolla doğmuş, postnatal sorunsuz olarak taburcu edilmişti. Daha öncesinde hastane yatışı, sık hastalanma, oral kandidiazis, kronik ishal, apse ve osteomiyelit öyküsü yoktu.

Soy geçmişinde; ailede bilinen kan hastalığı, kanama bozukluğu ve anne baba arasında akrabalık yoktu. Diğer dört kardeşi sağlıklıydı.

Fizik muayenesinde üst ekstremitelerde peteşileri, sağ omuz ve humerus ortasında, gluteus maksimusta ve alt ekstremitelerde yaygın ekimotik lezyonları vardı. Hepatosplenomegali (HSM) ve lenfadenopati (LAP) palpe edilmedi. Sol temporozigomatik bölgede yaklaşık 3x3 cm'lik hareketli, sert kitle vardı, ailesi 2-3 yıldır var olduğunu ve büyüme göstermediğini bildirdi. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Hastamız yapılan kontrol TKS'da trombosit:28.000 olması ve COVID-19 PCR bakılıp negatif bulunması üzerine ileri tetkik ve tedavi için hematoloji servisine yatırıldı.

AYIRICI TANI

Trombositopeni; trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'den düşük olmasıdır immün ve immün olmayan nedenlerden kaynaklanabilir. Trombosit yapımında azalma veya yıkımında artış trombositopeniye neden olur. İlaçlar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, otoimmün nedenler, maligniteler ve primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları trombositopeniye neden olabilir (1).

İmmün trombositopeni (İTP); izole, $100 \times 10^9/L$ 'den daha düşük trombosit sayısı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Antiplatelet otoantikorlarının oluşumu ve defektif megakaryopoiesis kaynaklı trombosit üretiminin azalması nedeniyle trombositlerin otoimmün yıkımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hem B hem T aracılı immün yanıtlar İTP patogeneğinde önemli rol oynar (2).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Hastamızın önceki tetkikleri incelendiğinde 3 yıl önce trombosit:45.000/mm³, 2 yıl önce trombosit:50.000/mm³ sonuçları görüldü, ancak ileri araştırma yapılmamıştı. Periferik yayması TKS ile uyumluydu, atipik lenfosit görülmedi. İndirekt Coombs negatif, direkt Coombs (DC) 3+ saptandı. Viral seroloji, Salmonella ve Brucella serolojileri, vitamin düzeyleri ve romatolojik tetkikleri gönderildi. Öyküde ilaç kullanımı yoktu. Takibinde trombosit:40.000/mm³'e yükseldi. Kemik iliği aspirasyonu (KİA) ve biyopsisi yapıldı. Her seriden her evrede hücre görüldü. Megakaryositleri vardı, atipik lenfositler görülmesi üzerine akan hücre ölçerde he-

matagon ve miyelodisplastik sendrom paneli gönderildi. Kemik iliği biyopsisi; "Normosellüler kemik iliği, miyeloid/eritroid oranı ve megakaryosit sayısı normaldir. Blast oranı %5'in altındadır. Her 3 seriye ait hematopoetik hücrelerde displazi saptanmamıştır." olarak raporlandı.

Trombositopeni PİY hastalıklarının başlangıç bulgusu veya hastalığın seyrinde gelişen otoimmün sitopeni olarak görülebilir. Kombine immün yetmezlikler (KİY), sendromik özelliklere sahip KİY, antikor eksiklikleri özellikle yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) ve immün disregülasyon hastalıkları özellikle otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) ve kemik iliği yetmezlikleri trombositopeninin eşlik edebildiği PİY hastalıklarıdır (1,3).

Hastamızın immünolojik değerlendirilmesinde IgG: 984 mg/dl, IgA: 20 mg/dl, IgM: 45 mg/dl ve IgE: 15 IU/ml, IgA ve IgM düzeyleri yaşına göre düşük, IgG ve alt grupları normaldi. C3 ve C4 kompleman düzeyleri ve lenfosit alt grubu dağılımı normaldi (Tablo 1). Double negatif T hücre [DNT (CD3+ CD4-CD8- TCRab+)] oranı %3,43 olup hafif yüksek saptandı, ancak ALPS tanı ölçütlerini (Tablo 2) karşılamaması üzerine tanıdan uzaklaşıldı (4).

Takiplerinde lenfosit sayısı 1200-1600/mm³ arasında seyretti, nötropeni görülmedi. Vitamin düzeyleri normal, antinükleer antikor ve anti-dsDNA negatif bulundu. Serolojik değerlendirilmesi *Epstein-Barr* virüs (EBV) dışında negatifti. EBV EBNA Ig G: 96,6 RU/ml ve EBV VCA Ig G: 54,2 RU/ml pozitif, EBV-EA IgG ve EBV-VCA IgM negatif, EBV DNA PCR: 372 kopya/ml olarak sonuçlandı. Abdomen ultrasonografi (USG) ile hepatosplenomegali (HSM) ve dalakta en büyüğü 5 mm olan çok sayıda hipoekoik lezyonlar saptandı. Hastanın aktif kanamasının olmaması ve trombosit:36.000/mm³'e yükselmesi nedeniyle ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi, takiplerinde trombosit: 90.000/mm³'lere yükseldi.

Hastamızın takiplerinde IgG'de de düşme olması ve sınıf değişimi yapmış hafıza B hücre (CSB) sayısının düşük saptanması (Tablo 1) üzerine Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu [European Society for Immunodeficiencies (ESID)] tanı ölçütlerine göre YDİY tanısı konuldu (5) (Tablo 3) ve aylık 0,5 gr/kg immünoglobulin replasman tedavisi (İgRT) başlandı (6).

Sol temporozigomatik bölgedeki kitlenin trombosit>50.000/mm³'e olunca eksizyonu planlandı, USG'de kalsifik lezyon görüldü. Biyopsi sonucu benign lezyon pilomatriksoma olarak raporlandı.

Bir ay sonraki kontrolünde trombosit:37.000/mm³'e düşmesi ve EBV PCR kopya sayısında 10 katlık artış olması nedeniyle EBV reaktivasyonu düşünüldü. Dört günlük pulse steroid sonrası trombosit:218.000/mm³'e yükseldi.

EBV enfeksiyonu çocukluk döneminde immün kompetan bireylerde asemptomatik veya hafif semptomlarla, daha büyüklerde ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve yorgunluk bulgularının eşlik ettiği enfeksiyöz mononükleoz kliniğiyle geçirilir. Erişkin bireylerin %90'ı enfeksiyonu geçirmiştir ve yaşam boyu latent olarak kalır. EBV enfeksiyonuna karşı immün yanıtta doğal öldürücü (NK) hücreler, NKT hücrelerinin yanı sıra CD4+ ve CD8+ T hücreleri görev alır. Sitotoksik CD8+ T hücreleri EBV'ye karşı immün yanıtta enfeksiyonun hem litik hem de latent aşamalarında rol alır (7). İmmün yetmezliklerde EBV'ye karşı immün yanıt yetersiz olup, kronik EBV enfeksiyonu immün disregülasyon ve malignitelere yol açabilir. İmmün disregülasyon hastalıkları, KİY ve YDİY kronik EBV enfeksiyonuna predispozisyon yaratabilir (8).

Hastanın ilk başvurusundan yaklaşık 14 ay sonra yapılan kontrol abdomen USG'de HSM devam ediyordu, batin içi heterojen ekoda izlenen ve dalak parankimindekilere benzer şekilde korteksinde küçük hipo-anekoik alanlar barındıran, 18x37 mm ve 14x27 mm boyutlarında 2 adet patolojik görünümde LAP saptandı. Dalaktaki hipoekoik lezyonların boyutlarında da artış vardı. Hasta onkoloji, hematoloji ve cerrahi ile lenf nodu biyopsisi açısından konsyde görüşüldü, 1 ay sonra lezyonların büyümesi açısından kontrol görüntüleme, gereklilik durumunda toraks ve boyun için görüntüleme yapılması planlandı. Bir ay sonraki kontrol abdomen USG'de lenf nodlarının görülmemesi ve muayenede LAP palpe edilmemesi nedeniyle biyopsi ertelendi.

Pandemi nedeniyle takiplerine düzenli devam edemedi. EBV PCR ve trombosit sayıları dalgalı seyretti (Tablo 1). YDİY tanısıyla İgRT düzenli devam edilen ve 2. yılı dolmak üzere olan hasta sık enfeksiyon geçirmedi.

En son yapılan abdomen USG'de; portal ven çapı ve duvar kalınlığı doğaldı, intrahepatik safra yolları genişlememişti, hepatik parankim ekojenitesi heterojen, splenomegali mevcuttu. Splenik hilus komşuluğunda en büyüğü 20 mm boyutunda LAP'lar izlendi, hastanın yakın takip edilmesi önerildi.

Boyun USG'de bilateral servikal en büyüğü 21x7 mm reaktif lenf nodları görüldü. Toraks BT'de paratrakeal, sub-

Tablo 1. Olgunun immünolojik tetkikleri

	İlk başvuru	4 ay sonra	Ritüksimab öncesi	Ritüksimab sonrası
Total Lökosit Sayısı (/mm ³)	5390 (4800-1200)	5660 (4500-11400)	1620 (4500-11400)	3770 (4500-11400)
Nötrofil (/mm ³)	3110 (1700-8100)	3360 (1700-7900)	720 (1700-7900)	1990 (1700-7900)
Lenfosit (/mm ³)	1690 (1500-6000)	1690 (1200-5000)	720 (1200-5000)	1190 (1200-5000)
Eozinofil (/mm ³)	90 (20-700)	140 (20-650)	40 (20-650)	110 (20-650)
HGB (g/dl)	11,8 (11,2 - 14,6)	13 (12,5-16)	8,9 (12,5-16)	14,1 (12,5-16)
Trombosit (x10 ⁹ /L)	28 (180 – 415)	157 (170-400)	89 (170-400)	183 (170-400)
C3 (g/L)	1 (0,9-1,8)			
C4 (g/L)	0,1 (0,1-0,4)			
CMV DNA PCR (kopya/ml)	<80	Negatif	Negatif	Negatif
EBV DNA PCR (kopya/ml)	372	794	25810	Negatif
Anti-HBs	6,37 (Negatif)			
Anti-rubella IgG	25,35 (Pozitif)			
Anti-B izohemaglutinin titresi	1/16 (Pozitif)			
Serum İmmunoglobulin Düzeyleri*				
IgG (mg/dl)	984 (835-2094)	630 (835-2094)	1340 ^e (907-1958)	820 ^e (907-1958)
IgM (mg/dl)	45 (47-484)	40 (47-484)	39 (83-282)	<18,4 (83-282)
IgA (mg/dl)	20 (67-433)	10 (67-433)	<23,6 (96-465)	<23,6 (96-465)
IgE (IU/ml)	15	31	12	5
IgG alt grupları				
IgG1 (mg/dl)	759 (519-2028)			
IgG2 (mg/dl)	138 (107-437)			
IgG3 (mg/dl)	74,9 (28-287)			
IgG4 (mg/dl)	6			
Periferik Lenfosit Alt Grup Analiz Sonuçları**				
CD3 ⁺ T hücre				
%	64,8 (57,8-86,2)	65,4 (57,8-86,2)	66,8 (57,8-86,2)	79,6 (57,8-86,2)
Mutlak sayı	1095 (1032 – 3303)	1105 (1032 – 3303)	481 (1032 – 3303)	947 (1032 – 3303)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T hücre				
%	59,2 (27,3 – 46,7)	31,6 (27,3 – 46,7)	46,5 (27,3 – 46,7)	46,4 (27,3 – 46,7)
Mutlak sayı	1000 (505 – 1778)	534 (505 – 1778)	335 (505 – 1778)	552 (505 – 1778)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T hücre				
%	33,1 (16,5 – 39,4)	27,8 (16,5 – 39,4)	19 (16,5 – 39,4)	32,2 (16,5 – 39,4)
Mutlak sayı	559 (381 – 1312)	470 (381 – 1312)	137 (381 – 1312)	254 (381 – 1312)
CD19 ⁺ B hücre				
%	16,5 (10 – 30)	17,2 (10 – 30)	19,6 (10 – 30)	0,61 (10 – 30)
Mutlak sayı	278 (200 – 1400)	290 (200 – 1400)	141 (200 – 1400)	7 (200 – 1400)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ NK Hücre				
%	15,3 (8 – 30)	12,8 (8 – 30)	9,85 (8 – 30)	12,6 (8 – 30)
Mutlak sayı	105 (200 – 1000)	216 (200 – 1000)	70 (200 – 1000)	150 (200 – 1000)

Tablo 1. Devam

	İlk başvuru	4 ay sonra	Ritüksimab öncesi	Ritüksimab sonrası
Naif B hücre, %		75,5 (43,6-87,8)	90,8 (43,6-87,8)	
Sınıf Dönüşümü Yapmamış Bellek B hücre, %		23,7 (2,4-22,3)	4,61 (2,4-22,3)	
Sınıf Dönüşümü Yapmış Bellek B hücre, %		0 (2,7-29)	1,33 (2,7-29)	
Oto-reaktif B hücreleri (CD21low CD38low)		5,67 (1,4-14,6)	4,36 (1,4-14,6)	
CD3+ CD4-CD8- TCRab+)	%3,43	%2,5	%2,39	

* I Tezcan, Al Berkel, F Ersoy, O Sanal. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1996.

Berkel Al, Tezcan I , Ersoy F , Sanal O. Serum immunoglobulin G subclass values in healthy Turkish children and adults. The Turkish Journal of Pediatrics, 01 Jul 1994, 36(3):197-204.

** Besci O, et al. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. Turk J Med Sci . 2021 Mar 23.

€ İgRT sonrası;

C: Kompleman; CD: Cluster of Differentiation; CMV: Sitomegalovirüs; dl: Desilitre; EBV: Epstein-Barr virüs; g: Gram; HGB: Hemoglobin; Ig: İmmünoglobulin, L: Litre, mg: Miligram

Tablo 2. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom tanı ölçütleri

(Kesin tanı için iki gerekli kriter ve bir primer yardımcı kriter gereklidir; muhtemel tanı ise iki gerekli kriter ve bir sekonder yardımcı kriterle konur.)

Gerekli Kriterler:

1. Kronik (> 6 ay), enfeksiyöz ve malign olmayan lenfadenopati ve/veya splenomegali
2. Normal veya artmış lenfosit sayısı ile birlikte, CD3+TCRαβ+CD4-CD8- (DNT) hücre sayısında artış (total lenfosit sayısının > %1,5 veya CD3+ lenfosit sayısının > %2,5)

Primer Yardımcı Kriterler:

1. Lenfosit apoptozis defekti
2. FAS, FASL veya CASP10'da somatik veya germline mutasyonlar

Sekonder Yardımcı Kriterler:

1. Plazma solubl FasL seviyesinde artış (>200 pg/ml), IL-10 seviyesinde artış (>20 pg/ml), serum B12 seviyesinde artış (>1500 ng/ml) veya plazma IL-18 seviyesinde artış
2. Tipik immünohistopatolojik bulgular
3. Otoimmün sitopeni ve serum IgG seviyesinde artış (poliklonal hipergamaglobulinemi)
4. Pozitif aile hikayesi

karinal, bilateral hiler bölgede en büyüğü 10x22 mm olan büyümüş LAP'ler ve akciğer parankimi içinde en büyüğü 7 mm çapında hipoekoik nodüller tespit edildi (Şekil 1A,B,C).

Göğüs hastalıklarına danışıldı. İmmün yetmezlik/YDİY zemininde gelişen interstisyel akciğer hastalığı, malignite ve enfeksiyon sekeli açısından bronkoskopi yapıldı(9), bronkoalveolar lavajdan seroloji ve kültürleri gönderildi. Tüberküloz tetkikleri normal bulundu, kültürlerinde üreme olmadı. Serolojik tetkikleri normal saptanan hastanın aktif şikâyeti olmadığından pulmoner nodüller için takibi önerildi.

Kronik İTP/ YDİY/ EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık tanılarıyla izlemine devam edilen hastanın ebeveynlerinde akrabalık olmaması ve EBV taşıyıcılığı nedeniyle Duncan

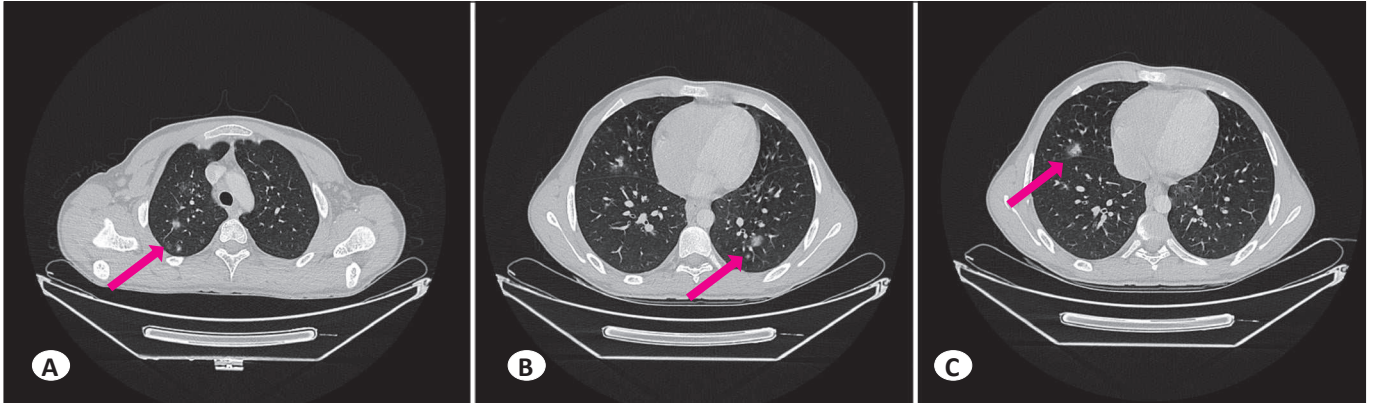
sendromu düşünülerek bakılan *SH2D1A* geninde mutasyon saptanmaması üzerine *CD27*, *RASGRP1*, *MAGT1*, *XIAP*, *PIK3CD* ve *PIK3R1* gen mutasyonlarına sırasıyla bakılması planlandı (7).

Problem Listesi

- Kronik İTP
- Hipogamaglobulinemi
- Sınıf dönüşümü yapmış hafıza B hücre düşüklüğü
- Kronik EBV enfeksiyonu
- Hepatosplenomegali
- Lenfadenopatiler

Tablo 3. Yaygın değişken immün yetmezlik tanı ölçütleri

1. Aşağıdakilerden en az biri: • Enfeksiyonlara duyarlılığın artması • Otoimmün bulgular • Granülomatöz hastalık • Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon • Antikor eksikliği olan aile üyesi
2. IgG ve IgA seviyelerinin önemli derecede düşük olmasının yanı sıra normal veya düşük IgM düzeyleri saptanan (en az iki kez ölçülecek; yaşa göre <-2SD olacak)
3. Aşağıdakilerden en az biri: • Aşılar karşı düşük antikor yanıtı (ve/veya izohemaglutininlerin olmaması) • İzotip dönüşümü yapmış hafıza B hücrelerinin düşük olması (yaşa göre normal değerlerin < %70 olması)
4. Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması (örneğin enfeksiyon, protein kaybı, ilaç tedavisi, malignite)
5. Hastanın dört yaşında büyük olması (ancak semptomlar daha erken başlayabilir)
6. Belirgin T hücre yetersizliğinin olmaması, aşağıdakilerden ikisi • CD4+ T hücre sayısının: 2-6 yaş için <300 /ml, 6-12 yaş için <250/ml, 12 yaş üstü için <200 /ml olmaması • CD4+ Naive T hücre yüzdesinin 2-6 yaş için <%25, 6-16 yaş için <%20, 16 yaş üstü için < %10 olmaması • T hücre proliferasyon yanıtının bozuk olmaması



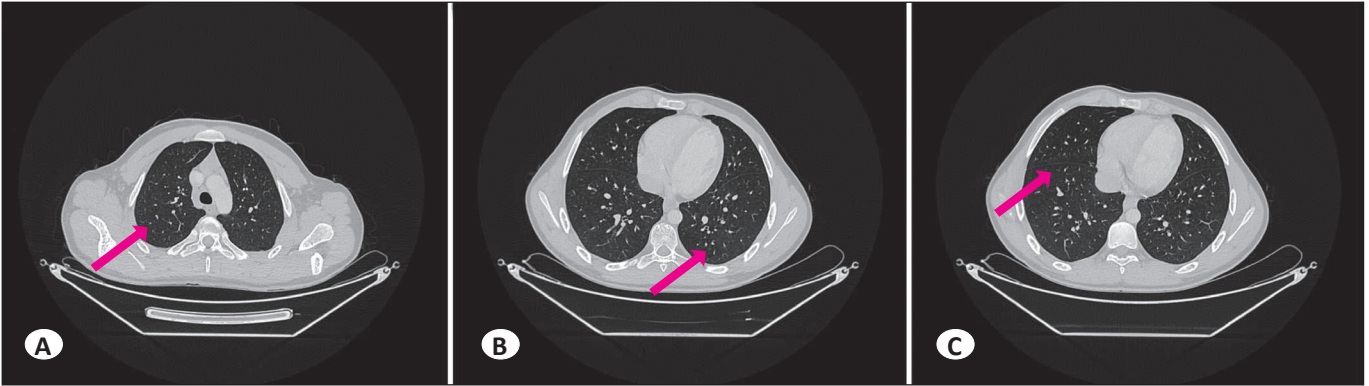
Şekil 1A.B.C. Ritüksimab tedavisi öncesi pulmoner lezyonların bilgisayarlı toraks tomografi görüntüleri

- İnterstiyel akciğer hastalığı
- Pulmoner nodüller

KESİN TANI

Bronkoscopiden 3 ay sonra hasta halsizlik, bulantı, yemek yiyememe, aralıklı ateş ve öksürük şikâyetleriyle başvurdu. HSM'de artış, sol submandibuler bölgede en büyüğü 2x2 cm ve sol supraklavikuler bölgede 1x1 cm LAP saptandı. Pansitopenisi olan hasta enfeksiyon, malignite ve lenfoproliferasyon açısından ileri tetkik ve tedavi için servise yatırıldı. Yatışında KiA ve biyopsi tekrarlandı, malignite, displazi ve hemofagositoz bulgusu saptanmadı. Kan EBV DNA PCR: 25810 kopya/ml, kemik iliği EBV DNA PCR: 22429 kopya/ml olarak sonuçlandı.

Hepatosplenomegali, LAP boyutlarıyla birlikte EBV kopya sayısındaki artış ve akciğerlerde interstiyel lenfositik infiltrasyon ve nodüler görünümde artış (Şekil 1A/B/C) olması nedeniyle YDIY/ EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık/ interstiyel akciğer hastalığı tanısıyla ritüksimab 375mg/m², 4 hafta, haftada 1 tedavisine ve tüm ekzon dizilemesi (WES) yapılmasına karar verildi. WES'te Nuclear factor kappa B subunit 2 (*NFKB*)2 geninde, heterozigot, novel mutasyon saptandı.



Şekil 2A,B,C. Ritüksimab tedavisi sonrası pulmoner lezyonların bilgisayarlı toraks tomografi görüntüleri

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Hastamızın ritüksimab tedavisi sonrası HSM ve LAP boyutlarında küçülme, pansitopenisinde ve akciğer lezyonlarında düzelme (Şekil 2A/B/C) görüldü. EBV DNA PCR negatifleşti.

Monogenik YDİY'ler tüm grupta yaklaşık %10-30 sıklıkta yer almaktadır (10). NF- κ B yolağı, hormonlar gibi çeşitli uyarıcı moleküller tarafından aktive olan ve çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenleyen sinyal yolağı olarak görev yapar. İmmün sistemdeki rolünün yanı sıra, NF- κ B hücre sağkalımını, farklılaşmasını ve çoğalmasını etkileyen gen ekspresyon olaylarını etkileyen geniş çapta role sahiptir (11).

NFKB2 eksikliği; otozomal dominant (OD) kalıtmı, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, alopesi ve endokrinopatilerle karakterize YDİY grubu hastalıklardandır. Bizim hastamızda olduğu gibi otoimmün sitopeniler, HSM, LAP, lenfositik organ infiltrasyonları, fırsatçı enfeksiyonlar, Sitomegalovirüs (CMV) ve EBV gibi kronik viral enfeksiyonlar eşlik edebilir. *NFKB2* eksikliği olan hastaların diğer antikor eksikliklerine göre daha ağır klinik bulgularla seyrettiği literatürde bildirilmiştir. Tekrarlayan veya ağır *Herpes* grubu virüs enfeksiyonlarına yatkınlık T hücre disfonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (12).

Elli hastalık geniş bir kohorttaki hastalar incelendiğinde; ikisinde asemptomatik taşıyıcılık, bir hastada izole romatoid artrit, başka bir hastada izole adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği, diğer 46 hastada erken başlangıçlı PİY bulguları mevcuttu. Bu kohorttaki hastalardan dördüne lösemi, lenfoma ve karsinom gibi malignitele-

rin eşlik etmesi nedeniyle hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmıştı (12).

NFKB2 geni için bakılan parental segregasyon analizinde babasında da heterozigot mutasyon saptandı. Hastamızda EBV ilişkili lenfoproliferasyonun olması ve malignite riski nedeniyle küratif tedavi olarak kemik iliği nakil konseyinde görüşülerek HKHN planlandı, çocuk ve aileden Human Leucocyte Antigen (HLA) doku grupları gönderildi. Ağabeyinin HLA doku grubu tam uyumlu bulundu, ancak nakil öncesi bakılan *NFKB2* geninde heterozigot mutasyon saptanması üzerine Türkkök'den aile dışı tarama başlatıldı ve tam uyumlu donörden nakil yapılması planlandı.

Anahtar Noktalar

- İmmün trombositopeni PİY açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.
- Yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konulan hastalara enfeksiyonlardan ve akciğer hasarından korumak için İgRT başlanmalıdır.
- Kronik EBV enfeksiyonu PİY açısından uyarıcı bir bulgudur.
- Yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konulan hastalarda altta yatan genetik kusuru tespit etmek için genetik analiz önemlidir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Mohtashami M, Razavi A, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Yazdani R. Primary immunodeficiency and thrombocytopenia. *Int Rev Immunol*. 2022;41(2):135-59.
2. Sandal R, Mishra K, Jandial A, Sahu KK, Siddiqui AD. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):553-68.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
4. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): Report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(14):e35-e40.
5. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol In Practice*. 2019;7(6):1763-70.
6. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, et al. The pediatric common variable immunodeficiency-from genetics to therapy: A review. *Eur J Pediatr*. 2022;1-13.
7. Lino CNR, Ghosh S. Epstein–Barr virus in inborn immunodeficiency—more than infection. *Cancers*. 2021;13(19):4752.
8. Tangye SG. Genetic susceptibility to EBV infection: Insights from inborn errors of immunity. *Human Genetics*. 2020;139(6):885-901.
9. Casal A, Riveiro V, Suárez-Antelo J, Ferreiro L, Rodríguez-Núñez N, Lama A, et al. Pulmonary manifestations of primary humoral deficiencies. *Canadian Respiratory J*. 2022;2022(1):7140919.
10. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: One diagnosis to rule them all? *J Med Genetics*. 2016;53(9):575-90.
11. Fathi N, Mojtahedi H, Nasiri M, Abolhassani H, Yousefpour Marzbali M, Esmaeili M, et al. How do nuclear factor kappa B (NF- κ B) 1 and NF- κ B2 defects lead to the incidence of clinical and immunological manifestations of inborn errors of immunity? *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(3):329-39.
12. Klemann C, Camacho-Ordonez N, Yang L, Eskandarian Z, Rojas-Restrepo JL, Frede N, et al. Clinical and immunological phenotype of patients with primary immunodeficiency due to damaging mutations in NFKB2. *Front Immunol*. 2019;10:297.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Sitopeni: Erişkin Olgu

Doç. Dr. Tuba ERDOĞAN, Prof. Dr. Uğur MUŞABAK

OLGU SUNUMU

50 yaşında kadın hasta 2014 yılında multinodüler guatr nedeniyle yapılan tetkiklerinde lökosit sayısı 4100/μl, hemoglobin 12,7 g/dl, MCV:79 ve trombosit sayısı 16900/μl saptanması üzerine hematoloji polikliniğine sevk edilmiş. Hastanın eş zamanlı vücutta ekimozları olması nedeniyle immün trombositopenik purpura (ITP) tanısı konularak metilprednisolon 64mg/gün başlanmıştır. Sistemik steroid tedavisine yanıtı geç olmuş ve doz azaltılma aşamasında tekrar trombositopenisi gelişmiştir. Bu nedenle hasta bir yıl süreyle sistemik steroid aldıktan sonra ilacı kesilmiştir. Hastanın takiplerinde anemisi (Hg: 11,2mg/dl) ve lökopenisi (lökosit: 2900/μl, nötrofil:1400/μl, lenfosit:1100/μl) gelişmesi üzerine hematoloji kliniğince ayırıcı tanı için yapılan testlerde hipogamaglobulinemisi saptanmıştır. Serum protein elektroforezi, serum immün fiksasyon ile kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmıştır. Kemik iliği biyopsi sonucu normoselüler kemik iliği, myeloid seride yer yer hipogranülasyon gibi hafif displazi bulguları olarak yorumlanmıştır. Ancak hastanın takiplerinde yapılan abdominal ultrasonografisinde başlangıçta olmayan hepatomegali (MCH uzunluğu 170mm), splenomegali (uzun aksı 164mm) saptanmıştır. Boyun ultrasonografisinde ise servikal zincirde 10*6mm, sağ supraklaviküler bölgede 12*9mm boyutunda birkaç adet patolojik lenf nodu saptanmış, eksizyonel biyopsi patoloji sonucu reaktif lenfoid hiperplazi (folliküler hiperplazi, fokal folikülozis ve parakortikal hiperplazi) olarak raporlanmıştır. Malignite taraması yapılmış, torakoabdominal bilgisayarlı tomografi, endoskopi ve kolonoskopi yapılmış, endoskopide atrofik gastrit saptanması dışında patoloji saptanmamıştır. Hastanın tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve ishali olması üzerine Aralık 2017'de immünoloji polikliniğe yönlendirilmiştir.

Bilinen hipertansiyon, hipotroidi ve diabetes mellitusu olan hasta metformin, levotiroksin ve metoprolol kullanmaktaydı. Sigara ve alkol kullanımı yoktu. Ailede hipertansiyon ve diabetes mellitus dışında hastalık yoktu. Aile öyküsünde tekrarlayan enfeksiyon ve erken yaşta ölüm öyküsü yoktu.

Fizik muayenede traube kapalı olması dışında bulgu saptanmadı.

Laboratuvar test sonuçları Tablo 1 de gösterilmiştir.

AYIRICI TANI

İmmün trombositopenik purpura tedavisi alan 50 yaşında kadın hastanın takiplerinde lökopenisi gelişmiş ve tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve ishali olmaya başlamıştır. Splenomegalisi ve yaygın lenfadenopatileri gelişen hastanın biyopsi sonucu lenfoid hiperplazi olarak yorumlanmıştır. Hipogamaglobulinemisi olan malignite taramalarında patoloji saptanmayan hastada hipogamaglobulinemi, splenomegali ve lökopeni ayırıcı tanısı yapılmıştır.

Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzlarına göre uzun süreli ITP (>3 ay) tanısı olan hastalarda öncelikle olası HIV-HCV enfeksiyonlarının araştırılması, diğer serilerin değerlendirilmesi (tam kan sayımı, periferik yayma gb) önerilmektedir (1). Trombosit dışındaki serilerde düşüklük saptanması durumunda ayırıcı tanı genişletilmelidir.

Erişkin yaşta sitopeni, splenomegali ve hipogamaglobulinemi ile seyreden durumlar göz önüne alındığında en sık karşımıza çıkabilecek hastalıklar;

- Kronik lenfositik lösemi (KLL),

- Non-Hodgkin lenfomalar,
- Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS),
- İmmün yetmezlik sendromları (primer immün yetmezlikler (CVID, X-bağılı agamaglobulinemi gibi) ve sekonder immün yetmezlikler (ilaç kullanımı, radyasyon tedavisi, malignite vb.))
- Enfeksiyonlar (kronik viral enfeksiyonlar (özellikle HIV, hepatit C),
- Granülomatöz enfeksiyonlardır (tüberküloz, fungal enfeksiyonlar) (2).

Bizim hastamız uzun dönem hematoloji kliniğinde takip edilmiş yukarıda belirtilen olası nedenler açısından ayrıntılı bir şekilde araştırılmış ve herhangi bir hematolojik hastalık tanısı konulamamıştır.

Yaygın değişken immün yetmezlik, erişkin yaşta en yaygın görülen semptomatik primer immün yetmezliktir, her yaşta görülebilir (3). YDİY, heterojen bir grup hastalığı kapsamaktadır ve en önemli özelliği immün globülin düzeylerindeki düşüklüktür. Düşük immünoglobulin düzeyleri

tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Klinik tablo otoimmün sitopeniler, lenfoproliferasyon, kanser ve granülomatöz hastalıklar şeklinde olabilir.

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

İmmün trombositopeni tanısıyla takip edilirken, pansitopenisi gelişen, tekrarlayan ishal ve üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastanın altta yatan hematolojik hastalıklar ayırıcı tanısı için bakılan serum immünoglobulin düzeyleri; Ig A <0,003 g/L, Ig G 2,85 g/L, Ig M <0,1 g/L olarak saptanmış olup oldukça düşüktü. Aşı antikor yanıtı yoktu (Tablo 1). Periferik lenfosit alt grupları incelendiğinde NK hücrelerinin sayısı ve yüzdesi ile B hücre sayıları normal aralıkta saptandı (Tablo 1). Trombositopeninin sekonder nedenleri açısından bakılan HCV ve HIV serolojileri negatif, antikardiyolipin antikor ve lupus antikoagulanı(LA) negatif saptandı. Serum protein elektroforezi: gama bandı belirgin düşük, serum immün elektroforezi normal sınırlarda bulundu. Tetkiklerinde PNH paneli negatif izlendi.

İTP, otoimmün mekanizmalar ile trombosit yıkımının artışı ve yapımının bozulması ile karakterize bir hastalıktır.

Tablo 1. Olgunun laboratuvar tetkik sonuçları

	Başvuru anındaki sonuçlar	Referans aralığı
Hemoglobin (g/dl)	12,6	12-16
Lökosit (µl)	3340	4500-11000
Nötrofil (µl)	1700	2000-7800
Lenfosit (µl)	1280	1000-4000
Trombosit (bin/µl)	161	150-400
Anti Hbs	negatif	
Anti rubella IgG	negatif	
ANA	1/100	
Serum İmmünoglobulin düzeyleri		
Ig A (g/L)	<0,003 ve <0,05	0,65-4,21
Ig G (g/L)	2,85 ve 2,72	5,52-16,31
Ig M	<0,1 ve <0,25	0,33-2,93
Total IgE	<1 ve <1	<100
Periferik Lenfosit Alt Grupları		
CD3 (%)	71,2	59-85
CD4 (%)	39,2	29-61
CD8 (%)	27,4	11-38
CD19 (%)	14,2	6,4-23
CD45 (%)	100	88-100
CD16+/56+/3- (%)	10,9	5,6-31

Primer ITP, izole trombositopeni ile giden, altta yatan başka sebebin olmadığı otoimmün bir hastalıktır. Diğer tüm immün-ilişkili trombositopeniler sekonder İTP olarak adlandırılır. Romatizma hastalıkları (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus), enfeksiyonlar, hematolojik hastalıklar, karaciğer hastalıkları, ilaçlar ve immün yetmezlikler (primer ve sekonder) sekonder ITP nedeni olabilir. İTP tanısı için kesin bir klinik veya laboratuvar bulgusu yoktur, tanı YDİY’te olduğu gibi trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. YDİY hastalarında en sık görülen otoimmün hematolojik bozukluk ITP dir ve yaklaşık %14 oranında görülür (anemi %7, nötropeni%1) (3). Bu komplikasyonlar sıklıkla splenomegali ile ilişkilidir. YDİY hastalarının %60’ında hipogamaglobulinemi gelişmeden yıllar öncesinde sitopeni tanıları mevcuttur (4). Ancak YDİY hastalarında otoimmün sitopenilere neden olan patofizyolojik mekanizma net olarak bilinmemektedir.

Problem Listesi

- ITP
- Anemi ve lökopeni
- Panhipogamaglobulinemi
- Yaygın reaktif lenfadenopati
- Splenomegali
- Tekrarlayan enfeksiyonlar

KESİN TANI

İmmün sistemin doğuştan gelen kusurlarının fenotipik sınıflamasına göre yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) tanısı için

- Düşük serum IgG ve IgA ve/veya IgM (yaşa göre normalin 2SD’nin altında olması)
- 2 yaş üstü çocuklarda ve erişkinlerde aşılarla antikor yanıtı oluşmaması
- Sekonder nedenlerin dışlanması
- Klinik olarak enfeksiyon, otoimmünite ve/veya lenfoproliferasyon bulunması kriterleri ile konulur (5-7).

Hastamız immün trombositopeni ile takip edilmiş, takiplerinde anemi ve lökopenisi gelişmesi üzerine sekonder

nedenleri dışlamak açısından otoimmün hastalıklar, kronik enfeksiyonlar ve malignite açısından araştırılmış ancak herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Hastamızda genetik mutasyon bakılamamıştı ancak Tangye ve ark.nın yayınlamış olduğu uzman görüşü raporuna göre antikor eksikliği ile seyreden YDİY fenotiplerinde ‘spesifik genetik mutasyonu bilinmeyen yaygın değişken immün yetmezlikler’ olarak tanımlanan hastalık alt fenotip bulunmaktadır (8). Yaygın değişken immün yetmezlikler, heterojen bir immün bozukluk grubudur ve şemsiye tanıdır. Hastaların yalnızca %10-30’unda monogenik bir neden bulunabilmektedir (9). Hastanın klinik ve laboratuvar verileri göz önüne alınarak yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konulmuştur.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Hastaya yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konularak intravenöz immunoglobulin (600mg/kg 3 haftada bir) tedavisi başlandı. Yaklaşık 6 yıldır takip edilen hastanın trombosit ve lökosit sayıları normal sınırlarda seyretmektedir. Splenomegalisi tanı anındaki ile aynı boyutlardadır. Hastane yatışı ya da intravenöz antibiyotik kullanmasını gerektirecek ciddi enfeksiyonu olmamıştır.

Anahtar Noktalar

- Dirençli kronik trombositopenisi olan olgular, uzun dönem takiplerinde gelişebilecek aplastik anemi, myelodisplastik sendrom, hematolojik malignite ve immün yetmezlik açısından takip edilmelidir.
- Klinik olarak dirençli trombositopenisi olan hastalarda, eşlik eden otoimmün hastalık varlığı ve/veya diğer kan hücre serilerinde düşüklük gelişmesi ya da tekrarlayan enfeksiyonların görülmesi durumunda immün yetmezlik akla getirilmelidir.
- Erişkin yaş grubunda sekonder immün yetmezlik sebepleri araştırılıp ekarte edildikten sonra primer immün yetmezlik tanısı konularak uygun tedaviler başlanması mortalite ve morbiditelerin önlenmesi açısından önemlidir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazar/yazarlar tarafından, kendisinden ve/veya yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-66.
2. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev.* 2018;32(5):361-7.
3. Tinazzi E, Osti N, Beri R, Argentino G, Veneri D, Dima F, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia in common variable immunodeficiency. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102616.
4. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2012;3:189.
5. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508-20.
6. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al.; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-205.e1-78.
7. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):158-180.e11.
8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507.
9. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: One diagnosis to rule them all? *J Med Genet.* 2016;53(9):575-90.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Malignite: Çocuk Olgu

Doç. Dr. Caner AYTEKİN

OLGU

On beş yaşındaki erkek hasta öksürük, balgam çıkarma ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeni ile başvurdu. Hastanın yedi yıldır yakınmalarının olduğu ve akciğer enfeksiyonu nedeniyle sık sık hastaneye yattığı öğrenildi. Aşılı tam olan hastanın okul başarısı orta idi. Hastanın anne-babası arasında birinci dereceden akrabalık ve sağlıklı dört kardeşi vardı. Hastanın babasının çocukluk döneminde bilinmeyen nedenlerle kaybedilen dört kardeşi olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta ve halsiz görünümde idi. Vücut ağırlığı 44 kg (-1.91 SD) ve boyu 165 cm (-0.6 SD) idi. Tonsil dokusu mevcut ve sağ submandibular bölgede 1x1 cm çapında lenfadenopati saptandı. Solunum sesleri bilateral kaba olarak duyuldu. Kardiyak muayene, karaciğer ve dalak muayenesi normaldi. Parmaklarda çomak parmak görünümü izlendi. Ciltte döküntü, egzema, kronik viral enfeksiyona ait belirti yoktu.

AYIRICI TANI

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve akraba evliliği öyküsü primer immün yetmezlikleri düşündürür. Özellikle hipogamaglobulinemiler ve kronik granüloamatöz hastalık ilk başta akla gelmelidir. Antikor eksikliğine neden olan sekonder immün yetmezlikler de değerlendirilmelidir. Kronik öksürük, balgam çıkarma, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve çomak parmak bulguları bronşiektazi düşündürür. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, balgam çıkarma ve çomak parmak bulguları kronik akciğer hastalığına neden olmuş kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi ve alfa-1 antitripsin eksikliğinin de bulgularıdır. Çomak parmak ve solunum sistemi yakınmaları bazı konjenital kalp hastalıklarının bir belirtisi olabilir. Bu ön tanıları dışında akciğerin konjenital

anomalileri, daha nadir görülen genetik ve metabolik hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır.

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 12 g/dl, lökosit 10,100/mm³, total nötrofil sayısı 5,700/mm³, total lenfosit sayısı 3,700/mm³, sedimantasyon 10 mm/saat ve CRP 2 mg/L ölçüldü. Rutin biyokimyasal testleri total protein ve albumin dahil normal, idrar tahlili ve dışkı analizi normal idi. İmmünolojik incelemelerinde serum IgG (474 mg/dL; normal: 773-1,188) ve IgM düzeyleri (35 mg/dL; normal: 50-149) düşük, IgA düzeyi (<6.67 mg/dL; normal: 80-139) ölçülemeyecek kadar düşük bulundu. İzohemaglutinin titresi, antiHBs, rubella ve polio virüs aşı titreleri negatif saptandı. Periferik kan lenfosit alt gruplarından CD3+CD16-56-, CD3+CD4+, CD3+CD8+ T hücreler, CD3-CD16+CD56+ NK hücreler, CD19+ ve CD20+ B hücreler ile HLA-DR ekspresyonu normal idi. İzotip dönüşümü yapmış hafıza B hücreler (CD19+CD27+IgM-IgD-) düşük bulundu. Fitohemaglutinin (PHA) ile T hücre proliferasyon yanıtı normal idi. Dihidrorodamin 123 (DHR) testi ile denetlenen nötrofil fonksiyonları normal saptandı. Hastanın immünolojik incelemeleri Tablo 1'de sunulmuştur. Dış merkezde yapılan ter testi, alfa-1 antitripsin düzeyi ve ekokardiyografi normal olarak raporlanmıştı.

Akciğer grafisinde sağ akciğer orta-alt zonda ve sol akciğer alt zonda dansite artımları, sağ yan akciğer grafisinde posterior mediastende yaygın dansite artımları izlendi (Şekil 1). Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde sağ akciğer alt lob superior ve posterior segmentte konsolidasyon, yer yer buzlu cam opasitesinde infiltrasyon, alt lob medial segmentte birkaç adet kistik bronşiektazi, sol akciğer inferior lingual segmentte bronşiektazi izlendi (Şekil 2).

Total lenfosit sayısının, CD3+, CD4+, CD8+ T hücre değerlerinin ve in-vitro T hücre fonksiyonlarının normal olması T hücre bozukluğu ile seyreden kombine immün yetmezlikleri dışlamıştır. Nötrofil sayı ve fonksiyonlarının normal olmasıyla nötrofil sayı ve fonksiyon bozukluğu ile seyreden

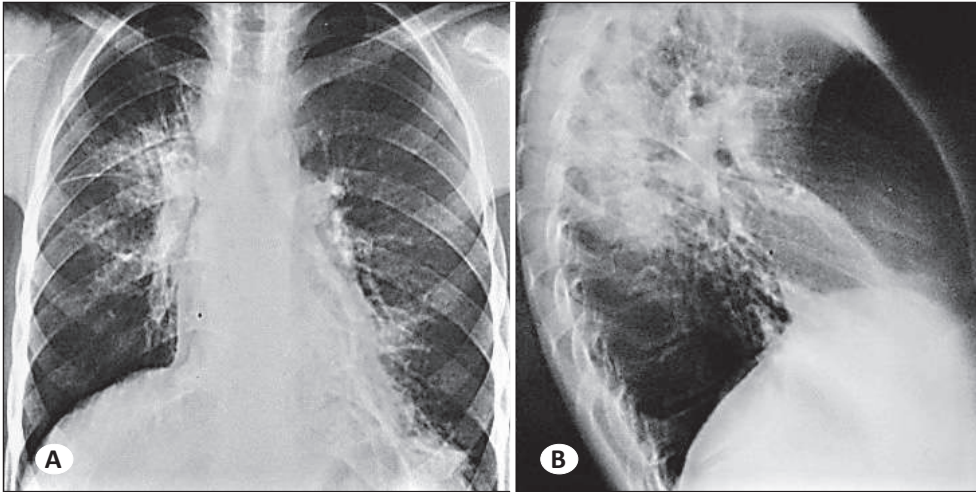
Tablo 1. Hastanın immünolojik incelemeleri

	Hasta	Normal
Total lenfosit sayısı (mm ³)	3,700	>1,500
IgG (mg/dl)	474	773-1,188
IgA (mg/dl)	<6.67	80-139
IgM (mg/dl)	35	50-149
IgE (IU/ml)	<5	<100
CD3+CD16-56- (%)	78	58-82
CD3+CD4+ (%)	28	26-48
CD3+CD8+ (%)	53	16-32
CD3-CD16+56+ (%)	22	8-30
CD19+ (%)	12	10-30
CD20+ (%)	10	9-28
CD4+CD45RA+ (%)	18	16-40
CD4+CD45RO+ (%)	10	8-26
HLA-DR+ (%)	35	16-35
TCR gamma/delta (%)	5	
CD19+CD27-IgM+IgD+ (%)	76	62.2-76.2
CD19+CD27+IgM+IgD+ (%)	22	7.2-30.8
CD19+CD27+IgM-IgD- (%)	2	6.5-29.2
CD19+CD38LowCD21Low (%)	7	1.1-6.9
T lenfosit aktivasyonu (PHA)		
CD3+CD25+ (%)	83	46-89
CD3+CD69+ (%)	88	50-76

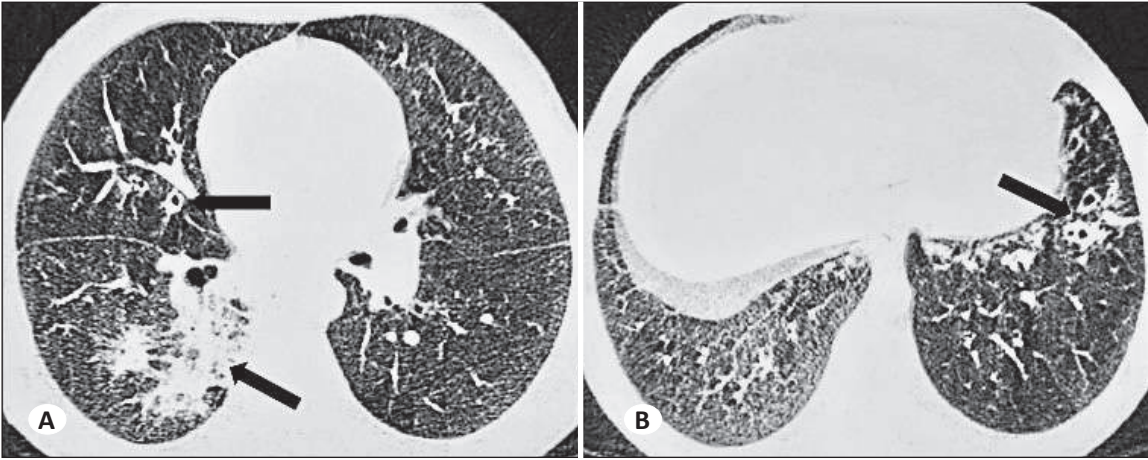
den primer immün yetmezliklerden uzaklaşmıştır. Pan-hipogamaglobulinemisi olan hastanın serum total protein ve albumin değerlerinin normal olması, idrar ve dışkıda protein kaybı olmaması sekonder antikor eksikliklerini (örn: kronik ishal, nefrotik sendrom, intestinal lenfanjektazi gibi) dışlamıştır. Periferik kan lenfosit alt gruplarından CD19+ ve CD20+ B hücrelerinin normal olması nedeniyle X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı), otozomal resesif agamaglobulinemiler (μ ağır zincir eksikliği, λ 5 eksikliği, Ig α eksikliği, Ig β eksikliği, BLNK eksikliği), CD19 veya CD20 eksikliği düşünülmemiştir. Hiper IgM sendromu tanı kriterlerinden birisi olan serum IgM düzeyinin normal veya yüksek olması gerektiği için serum IgM düzeyi düşük olan hastada hiper IgM sendromu düşünülmeydi. Hastada splenomegali ve büyük lenfadenopatiler olmaması nedeniyle hipogamaglobulinemi ile birlikte lenfoproliferasyonla seyreden primer immün yetmezliklerden uzaklaşıldı (1).

Kistik fibrozis çocukluk çağında bronşiektazinin en sık nedenidir. Non-kistik bronşiektazi ise çok çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Bir meta analizde değerlendirilen 989 non-kistik bronşiektazili çocuk hastanın %13'de spesifik bir primer immün yetmezlik saptanmış ve bu hastaların da %73'de antikor eksikliği ile seyreden primer immün yetmezlikler bulunmuş (2). Ülkemizden yapılan bir çalışmada non-kistik bronşiektazili hastaların %16'da primer immün yetmezlik rapor edilmiştir (3). Bundan dolayı non-kistik bronşiektazili olgularda primer immün yetmezlikler araştırılmalıdır.

Tablo 2'de hastanın özet olarak sunulan verileri ile Tablo 3'de sunulan Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneğinin (ESID) genetik tanısı olmayan hastalar için belirlediği yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) tanı kriterlerine göre hastaya YDİY tanısı konulmuştur (1).



Şekil 1. A) Akciğer grafisinde sağ akciğer orta-alt zonda ve sol akciğer alt zonda dansite artışı **B)** Sağ yan akciğer grafisinde posterior mediastende yaygın dansite artışı



Şekil 2. A) Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde sağ akciğer alt lob superior ve posterior segmentte konsolidasyon, yer yer buzlu cam opasitesinde infiltrasyon (ok) , alt lob medial segmentte birkaç adet kistik bronşiektazi (ok) **B)** sol akciğer inferior lingular segmentte bronşiektazi (ok)

Tablo 2. Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının özeti

• Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları
• Panhipogamaglobulinemi
• İzohemaglutinin titresinin negatif olması
• Aşıya karşı antikor yanıtlarının bozuk olması
• İzotip dönüşümü yapmış hafıza B hücrelerin düşüklüğü
• Sekonder antikor eksikliklerinin dışlanması
• Kliniğin dört yaşından sonra başlaması
• T hücre yetmezliğinin kanıtlarının olmaması

Problem Listesi:

- Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları
- Büyüme geriliği
- Bronşiektazi
- Panhipogamaglobulinemi
- İzohemaglutinin titresinin negatif olması
- Aşıya karşı antikor yanıtlarının bozuk olması
- İzotip dönüşümü yapmış hafıza B hücrelerin düşüklüğü

KESİN TANI

Hastanın tanısı klinik, laboratuvar ve ESID genetik tanısı olmayan hastalar için belirlediği YDİY tanı kriterlerine göre konulmuştur. Altta yatan olası bir tek gen hastalığı için moleküler genetik analiz yapılması gereklidir. Burada sunulan hastaya genetik analiz yapılmamıştır.

YDİY geç başlangıçlı antikor eksikliklerini agamaglobulinemi veya kombine immün yetmezlikler gibi erken başlangıçlı hastalıklardan ayırmak için oluşturulmuş heterojen bir hastalık kategorisidir. Temel özelliği bozulmuş B hücre farklılaşması ile ilişkili germinal merkezde izotip dönüşümü yapmış ve afinite maturasyonunu sağlamış antikorların yapım bozukluğudur (4). YDİY en sık semptomatik immün yetmezliktir. Klinik herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak yeni tanı konulan hastaların çoğu 20-40 yaş arasındadır. Hastaların sadece %25-30'da altta yatan genetik neden saptanmıştır (5).

YDİY'in en temel özelliği enfeksiyon riskinde artışa neden olan hipogamaglobulinemidir. Klinik bulgular değişkendir ve sağlıklı bir dönemden sonra tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon, otoimmünite (özellikle immün aracılı sitopeniler), akciğer hastalığı (bronşiektazi, granümatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı), karaciğer hastalığı (nodüler rejeneratif hiperplazi, otoimmün hepatit), enteropati (kronik ishal, inflamatuvar bağırsak hastalığı), granülomlar ve artmış malignite riski ile karakterizedir. YDİY tanı kriterleri Tablo 3'de sunulmuştur. Akut ve kronik enfeksiyonlar YDİY'in en sık klinik belirtisi ve ayırt edici özelliğidir. Enfeksiyonlar hastaların %90'ından fazlasını etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. En sık üst ve alt solunum yolları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları görülür. En sık görülen patojenler *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *mycoplasma* türleridir. Akciğer enfeksiyonlarında ampirik antibiyotik tedavisi bu patojenleri kapsamalıdır. Bronşiektazi, YDİY'de en sık görülen pulmoner komplikasyondur,

Tablo 3. ESID yaygın değişken immün yetmezlik kriterleri (1)

Aşağıdakilerin en az birisi:	
• enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık • otoimmün bulgular • granümatöz hastalık • açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon • antikor eksikliği olan aile bireyi	
VE	Belirgin IgG ve IgA düşüklüğü ve/veya IgM düşüklüğü (en az iki ölçüm)
Aşağıdakilerin en az birisi:	
VE	• aşılarla zayıf antikor yanıtı (aşılama rağmen koruyucu düzeylerin olmaması) ve/veya izohemaglutininlerin yokluğu • izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücre düşüklüğü (yaşa göre normal değerlerin < %70'i)
VE	Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması (örn. enfeksiyon, protein kaybı, ilaç tedavisi, malignite)
VE	Tanı dört yaşından sonra konulur (ancak belirtiler daha önce başlayabilir)
T hücre yetmezliğinin kanıtlarının olmaması, aşağıdakilerin 2'si olmayacak:	
VE	• CD4+ T hücre sayısı/mikrolitre: 2-6 yaş <300, 6-12 yaş <250, >12 yaş <200 • CD4+ naif T hücre oranı: 2-6 yaş <%25, 6-16 yaş <%20, >16 yaş <%10 • T hücre proliferasyonunun olmaması

hastaların %30'undan fazlasında görülür ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının sonucu gelişir. Gastrointestinal enfeksiyonlarda semptomlar genellikle akut ancak dirençli, kronik veya tekrarlayıcı olabilir. En sık patojenler Giardia lamblia, norovirus, salmonella türleri ve Campylobacter jejuni'dir (6).

Non-enfeksiyöz komplikasyonlardan granümatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı %10-25 oranında görülür. Diffüz bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Yüksek çözünürlüklü akciğer BT'de mediastinal adenopati, buzlu cam görünümü, konsolidasyon alanları ve nodüller vardır. Tanı akciğer biyopsisi ile konulur. Patolojide peribronşiyal ve interstisyel lenfoid infiltrasyonu, granülom, organize pnömoni ve değişken miktarlarda fibrozis vardır. Tedavide immünsupresanlar kullanılır ve tedavi edilmezse ilerleyici pulmoner fibrozis gelişir (7,8).

Otoimmünite özellikle çocuklarda ilk belirti olabilir. Otoimmün durumlar hastaların %10-30'unda görülür. İmmün trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün nötrojeni, Hashimoto tiroiditi, inflamatuvar bağırsak hastalığı en sık görülen otoimmün hastalıklardır. (9, 10).

Poliklonal lenfoproliferasyon periferik, pulmoner ve abdominal lenfadenopati şeklinde görülebilir. Malignite riski artmıştır, en sık lenfoid (non-Hodgkin B hücreli lenfoma) ve gastrik maligniteler görülür. Maligniteler enfeksiyonlardan sonra ikinci ölüm nedenidir (6,10).

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Hastaya intravenöz immünglobulin replasman tedavisi 3 haftada bir 600 mg/kg/dozunda ve 5 mg/kg/dozunda haftada 3 gün TMP/SMX profilaksisi başlandı. Hastanın üç yıllık izleminde hastaneye yatmasını gerektiren enfeksiyon hastalığı olmadı. Hastanın izleminde yeterli boy uzaması ve kilo alımı gözlemlendi, yaşına göre normal değerlere ulaştı. Büyüme geriliğinin geçirdiği enfeksiyon hastalıklarına bağlı olduğu düşünüldü.

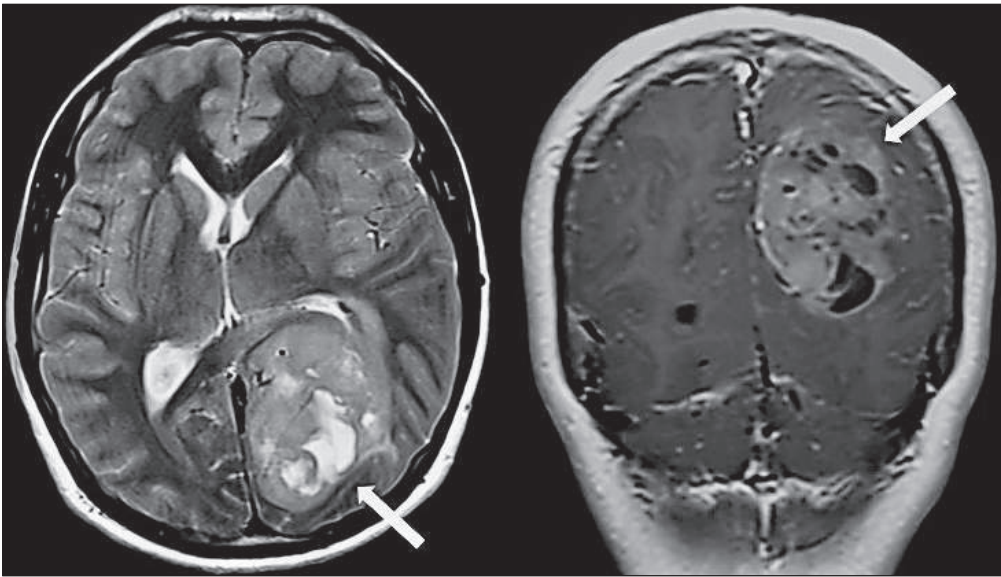
YDİY tedavisinin temelini immünglobulin replasman tedavisi (İgRT) oluşturur. İgRT intravenöz (İViG), subkütan (SKiG) veya kolaylaştırılmış subkütan immünglobulin (KSKiG) preparatlar ile yapılır. İViG 400-600 mg/kg dozunda ve 3-4 haftada bir uygulanır. Hedef preinfüzyon IgG düzeyini >500 mg/dl'de tutmaktır, ideal IgG düzeyi ise 650-1,000 mg/dl'dir (ortalama: 800 mg/dl). Bazı özel durumlarda (kronik akciğer hastalığı, bronşiektazi) İViG dozu 800 mg/kg olarak önerilmektedir. SKiG 100-150 mg/kg dozunda haftalık olarak uygulanır ve daha kararlı bir serum IgG düzeyi sağlar (11). KSKiG tedavisinde ise intravenöz formda olduğu gibi immünglobulin 400-600 mg/kg dozunda ve 3-4 hafta bir tek seferde subkütan uygulanır. İstenilen volumdeki immünglobulini subkutan alana verebilmek için işlem öncesinde rekombinant insan hiyaluronidazı ile cilt altı dokuda yer açılır ve immünglobulin bu boşluğa uygulanır (12). İgRT'de asıl hedef enfeksiyonların kontrol altına alınması ve sonlanması olmalıdır. Tedavi bireyseldir, doz ve doz aralığı hastanın kliniğine göre düzenlenir (13). Bazı

hastalarda ek olarak antibiyotik (TMP/SMX, azitromisin, amoksisilin) profilaksisi de gerekebilir (14). İmmünglobulin preparatları şu anda dolaşımda olan influenza ve HPV gibi belirli viral ajanlar dışında aşıyla önlenemez birçok viral ajana karşı yüksek antikor titresine sahiptir. Bu nedenle yıllık inaktif influenza ve HPV aşısı yapılmalıdır (15, 16). COVID-19 aşılarının güvenli ve COVID-19 şiddetini hafiflettiği gösterilmiştir (17). İgRT ile immünglobulin preparatları içindeki otoantikorlar pasif olarak hastaya geçmektedir. Bu otoantikorlar hastada yanlış tanıya neden olabilir. Bu nedenle İgRT başlanmadan önce bazı otoantikorların (ANA, antidsDNA, anti-TPO, antiTG, doku transglutaminaz IgA/G gibi) taranması önerilebilir. İmmünglobulin preparatları %95'in üzerinde IgG içerdiği için aşılar ve enfeksiyon ajanlarına karşı IgG ölçümü doğru sonuç vermeyecektir (18).

Hastanın izleminin üçüncü yılında baş ağrısı ve görme bozukluğu yakınmaları oldu. Hastanın beyin MR'da posterior fossada kitle saptandı (Şekil 3). Total kitle eksizyonu uygulandı ve patolojide dev hücreli glioblastoma multiforme WHO grade IV olarak rapor edildi. Hastaya radyoterapi (60 Gy) ve eş zamanlı ilk 75 mg/m²/gün dozunda oral temozolomid tedavisi başlandı. Radyoterapi bittikten sonra adjuvan temozolomid tedavisi ilk kürde 150 mg/m² dozunda haftada 5 gün uygulandı, daha sonraki kurlere 28 günde bir 200 mg/m² dozunda haftada 5 gün olarak devam edildi ve tedavi 6 küre tamamlandı. Hastanın bu tedavi ile santral sinir sistemi bulguları belirgin düzeldi. Hastanın kemoterapisi bittikten iki ay sonra rektal kanaması oldu. Kolonoskopide anal kanalda proksimali rektoanal bileşkeyi kapatan polipoid lezyonlar görüldü ve patolojide az diferansiye

adenokarsinom rapor edildi. Bu süre içinde hastanın genel durumu hızla bozuldu ve bilinci kapandı. Beyin MR'da her iki frontal lobu ve korpus kallozum genusu infiltrate eden kistik alanlar ve kanama odağı içeren kitle lezyonu, lateral ventriküllerde belirgin genişleme, periventriküler beyin ödemi saptandı. Hasta yoğun bakım ünitesinde bir süre izlendikten sonra kaybedildi.

YDİY'de malignite riski artmıştır. En sık kanserler lenfoid ve gastrik malignitelere dir. Poliklonal lenfadenopatisi olan hastalarda lenfoid malignite, özellikle de B hücreli non-Hodgkin lenfoma riski yüksektir. Epstein-Barr virüsü ve Helicobacter pyloriye karşı bağışıklığın bozulması, kronik atrofik gastrit ve mide metaplazisi mide kanserine yatkınlık yarattığı düşünülmektedir (6). Ülkemizde çok merkezli yapılan bir çalışmada 205 YDİY tanılı çocuk hastanın 11'de (%5.4) malignite rapor edilmiştir. Bu hastaların %73'ünü Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar oluşturmuştur (19). Erişkin hastaların ağırlıkta olduğu iki farklı çalışmada YDİY tanılı hastalarda malignite %7.4-12.3 oranında bildirilmiştir. Yine bu çalışmalarda en sık lenfomalar, gastrik ve kolorektal kanserler rapor edilmiştir (20, 21). YDİY'de dev hücreli glioblastoma multiforme daha önce tanımlanmamıştır. Literatürde glioblastoma multiforme ile YDİY birlikteliği olan sadece bir olgu sunumu vardır (22). YDİY'de özellikle erişkin hastalarda gastrik ve kolorektal kanserler sıktır (6, 10). Ancak YDİY'de anal adenokarsinoma daha önce bildirilmemiştir. Burada sunulan YDİY tanılı olgu literatürde daha önce bildirilmemiş iki farklı malignitesi ile oldukça dikkat çekicidir.



Şekil 3. Beyin MR'da posterior fossada kitle (ok)

Anahtar Noktalar:

- YDİY en sık semptomatik primer immün yetmezliktir.
- Hastaların sadece %20-30’da altta yatan genetik neden gösterilmiştir.
- YDİY’in en temel özelliği enfeksiyon riskinde artışa neden olan hipogamaglobulinemidir.
- Hipogamaglobulinemi ve zayıf aşı yanıtları başlıca laboratuvar özelliğidir.
- Klinik herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak en yüksek insidans 20-40 yaş arasındır.
- Hastalar immünoglobulin replasmanı ile tedavi edilir.
- YDİY’de pulmoner ve gastrointestinal semptomlar dahil olmak üzere enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz komplikasyonlar, artmış otoimmünite ve kanser riskinde artış vardır.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1763-70.
2. Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: A systematic review of 989 subjects. *BMC Pediatr.* 2014;14:4.
3. Satrer O, Mete Yesil A, Emiralioglu N, Tugcu GD, Yalcin E, Dogru D, et al. A review of the etiology and clinical presentation of non-cystic fibrosis bronchiectasis: A tertiary care experience. *Respir Med.* 2018;137:35-9.
4. Romberg N, Le Coz C. Common variable immunodeficiency, cross currents, and prevailing winds. *Immunol Rev.* 2024;322:233-43.
5. Cunningham-Rundles C, Casanova JL, Boisson B. Genetics and clinical phenotypes in common variable immunodeficiency. *Front Genet.* 2024;14:1272912.
6. Remiker A, Bolling K, Verbsky J. Common variable immunodeficiency. *Med Clin North Am.* 2024;108:107-21.
7. Lopes JP, Ho HE, Cunningham-Rundles C. Interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2021;12:605945.
8. Rao N, Mackinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: A spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency—histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol.* 2015;46:1306-14.
9. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, et al. The pediatric common variable immunodeficiency - from genetics to therapy: A review. *Eur J Pediatr.* 2022;181:1371-83.
10. Agarwal S, Cunningham Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:454-60.
11. Navarro RP, Ballow M, Fenrick B, Pezalla EJ. Considerations for the optimal use of immunoglobulin. *Am J Manag Care.* 2012;18:S67-78.
12. Wasserman RL. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin infusion in primary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy.* 2017;9:1035-50.
13. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010;137:21-30.
14. Baloh CH, Chong H. Inborn errors of immunity. *Med Clin North Am.* 2024;108:703-18.
15. Mieves JF, Wittke K, Freitag H, Volk HD, Scheibenbogen C, Hanitsch LG. Influenza vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:78.
16. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:474-81.
17. McDonnell J, Cousins K, Younger MEM, Lane A, Abolhassani H, Abraham RS, et al. COVID-19 vaccination in patients with inborn errors of immunity reduces hospitalization and critical care needs related to COVID-19: A USIDNET Report. *J Clin Immunol.* 2024;44:86.
18. Özer M, Tekeli S, Doğan S, Çetin S, Selen R, Aytekin C. Assessment of autoantibodies associated with intravenous immunoglobulin replacement therapy in children with primary immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 2024;7:e13396.
19. Cekic S, Metin A, Aytekin C, Edeer Karaca N, Baris S, Karali Y, et al. The evaluation of malignancies in Turkish primary immunodeficiency patients; a multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:528-36.
20. Kralickova P, Milota T, Litzman J, Malkusova I, Jilek D, Petanova J, et al. CVID-associated tumors: CZECH nationwide study focused on epidemiology, immunology, and genetic background in a cohort of patients with CVID. *Front Immunol.* 2019;9:3135.
21. Bruns L, Panagiota V, von Hardenberg S, Schmidt G, Adriawan IR, Sogka E, et al. Common variable immunodeficiency-associated cancers: The role of clinical phenotypes, immunological and genetic factors. *Front Immunol.* 2022;13:742530.
22. Larysz M, Becht R, Falco M, Nowacki P, Kojder I. Glioblastoma multiforme in a patient with common variable immunodeficiency and multiple malignancies - a case report. *Pomeranian J Life Sci.* 2017;63:46-9.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Malignite: Erişkin Olgu

Doç. Dr. Ceyda TUNAKAN DALGIÇ, Prof. Dr. Ömür ARDENİZ

OLGU

66 yaşında erkek olgu, 40 yaşından itibaren Tip 2 Diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği (üre164 mg/dl, kreatinin: 3.08 mg/dl, ürik asit:12.4 mg/dl) nedeniyle hemodializsiz izlemdeydi. Özgeçmişinde her yıl sinüzit ve bir kez de bronşit geçirme dışında atipik/ fırsatçı enfeksiyon, malignite ve otoimmün/otoinflamatuvar hastalık öyküsü mevcut değildi. İlk kez 7 yıl önce geçirdiği pnömoni nedeniyle moksifloksasin tedavisi uygulanmış ve biyopsi ile doğrulanan ilaca sekonder jeneralize dermatit tanısı almıştı. Takiplerinde, periferik kan lenfopenisi (lökosit:7520/mm³, lenfosit:560/mm³, nötrofil:5130/mm³, Hb:11.6 g/dl, Htc:%31.5 trombosit:204000/mm³) karaciğer fonksiyonların bozulma (AST:56 U/L, ALT:48 U/L, ALP:269 U/L, GGT:329 U/L, total bilirubin:2.24 mg/dl, direk bilirubin:2 mg/dl) ve hipogamaglobulinemi gelişmesi üzerine (total protein:5.5 gr/l globulin:2 gr/l) kliniğimize başvurdu.

Olgunun ilk değerlendirmesinde derin panhipogamaglobulinemi (IgG:<142 mg/dl, IgA:<27 mg/dl, IgM:<18 mg/dl, Total IgE:<18 KU/L, IgG1:99,7 mg/dl, IgG2:36,4 mg/dl, IgG3:7,04 mg/dl IgG4:<5,8 mg/dl) (Tablo 1) ve periferik kan B lenfopenisi (Tablo 2), IgM+ hafıza B hücreleri ve izotip değişimi yapmış hafıza B lenfopenisi (izotip switch memory B) beraberinde naif B lenfosit ve CD21-low B hücrelerinde yükseklik (Tablo 3) saptanması ve öyküsünde sekonder immün yetmezliğe neden olacak ilaç kullanımı veya hastalık olmaması üzerine (serum protein elektroforezinde gama bandı düşüklüğü doğrulandı ve immün fiksasyon elektroforezinde ağır ve hafif zincir hastalıkları dışlandı) primer immün yetmezlik tanısı konuldu. İntravenöz immünoglobulin (İViG) tedavisi (400-800 mg/kg/21günde

bir, olgu:60 kg, total doz 40 gram/21 günde bir başlangıçta,50 gram/21 günde bir idamede) başlandı. Olgunun T hücre fonksiyon analizleri olağan saptandı (fitohemaglutinin; PHA ile). Eş zamanlı bakılan viral serolojisi (HIV RNA, HBV DNA, HCV RNA, CMV DNA, EBV DNA) negatifti. Primer immün yetmezlik paneli genetik analizinde NGS (next generation sequencing: yeni nesil sekanslama) metodu ile mutasyon saptanamadı.

Periferik lenfadenopati taramasında sağ aksiller bölgede, en büyüğü 15x17mm, 3 adet, reaktif özellikte lenf nodu izlendi. Eylül 2017'de çekilen yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde (HRCT) bilateral aksillar ve inguinal yağlı hilusları seçilen lenf nodları ve anterior mediastende prevasküler yerleşimli timik kitle saptandı (Şekil 1). Ekim 2017'de Toraks MRG'de anterior mediastende, sağ akciğerde mediastinal plevrada konveksteğe yol açmış solid kitlesel lezyon izlenerek timoma olasılığı rapor edildi (Şekil 2).

B2-mikroglobulin değeri de yüksek saptanması nedeniyle (12158 mg/dl) primer hematolojik malignite şüphesi ile hem lenf bezi hem de timik kitle eksizyonu önerilen olgu, timik kitle eksizyonunu kabul etmedi. Ağustos 2017'de aksiller LAP eksizyonel biyopsisi ile dermatopatik lenfadenopati (Langerhans hücreleri, histiyosit ve küçük lenfosit-ten zengin lenfoid hücreler ve immünoblastlardan oluşan kesitler, EBER negatif, CD4 yoğun pozitif) tanısı aldı.

Olgunun takibinde, Kasım 2019'da sol göz kapağında şişlik başladığı gözlenmesi üzerine Şubat 2020 tarihli Orbita manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol superior oblik kas lokalizasyonunda 32x12x12 mm boyutunda düzensiz sınırlı kitle lezyonu saptandı (Şekil 3). Olgunun bir yıl içindeki izleminde sol gözde protrüzyonunun artması

Tablo 1. Olgunun tanıda serum immünoglobulin düzeyleri

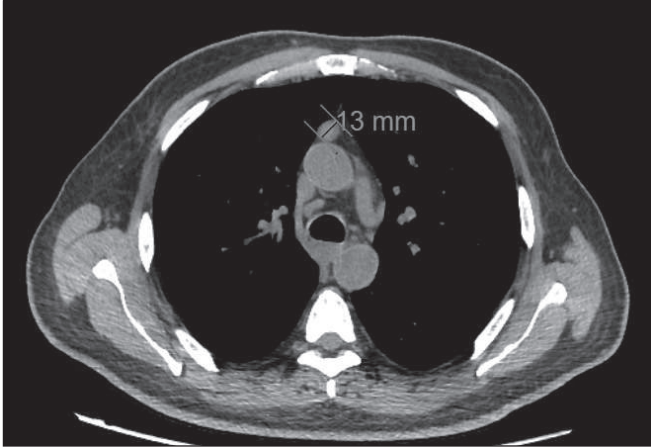
İmmünglobulin (mg/dl)	Temmuz 2017	Ege ÜTF Referans
IgG	<142	650-1600
IgA	<27	40-350
IgM	<18	50-300
IgE (kU/L)	2,46	<100
IgG1	99,7	490-1140
IgG2	36,4	150-640
IgG3	7,04	11-85
IgG4	<5,81	

Tablo 2. Olgunun tanıda periferik lenfosit akım sitometrisi

Lenfosit subtipi	Temmuz 2017 (Total lenfosit sayısı: 560/mm ³)		Ege ÜTF Referans
	%	Mutlak sayı	
CD3+	77	430	% 55-83/ 700-2100
CD19+	10	56	% 6-19/ 100-500
CD4+	21	117	% 28-57/ 300-1400
CD8+	49	380	% 10-39/ 200-900
CD16+56+	11	57	% 7-31/ 90-600

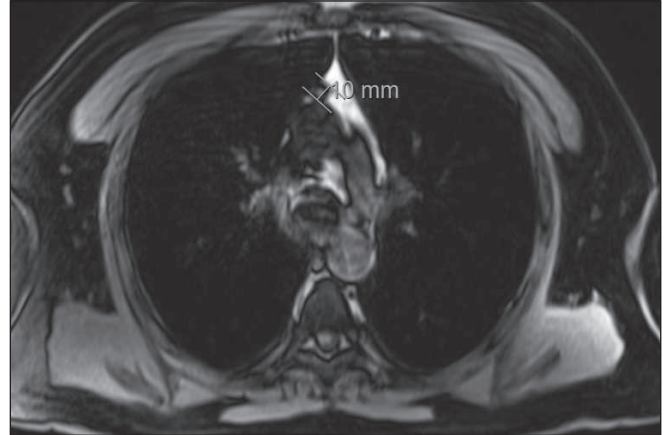
Tablo 3. Hafıza B hücre analizi

B POPULASYONU	Mart 2019	Ege ÜTF Referans Aralığı (%)
CD19+	5,9	67.3-91.8
IgD+CD27- (naïve)	89,4	43.2-82.4
IgD+CD27+ (IgM memory)	3,1	7.2-30.8
IgD-CD27+ (switched memory)	0,2	6.5-29.2
CD21-CD38- (CD21 low)	36,7	0.8-7.7
IgM++IgD++CD38++CD24++(Transisyonel)	0,4	0.6-3.5
IgM-/-CD24-CD38+++CD27++CD19+ (Plazmoblast)	0	0.4-3.6

**Şekil 1.** Anterior mediastende prevasküler yerleşimli timik kitle (Eylül 2017, HRCT)

ve laterale kayma olması nedeniyle Mart 2021 tarihli Orbita MRG’da sol süperior palpebral düzeyden başlayarak orbitada ekstra konal alanda süperior ve medialde devamlılık gösteren yer kaplayan kitle lezyonu (lenfoma?) rapor edildi (Şekil 4).

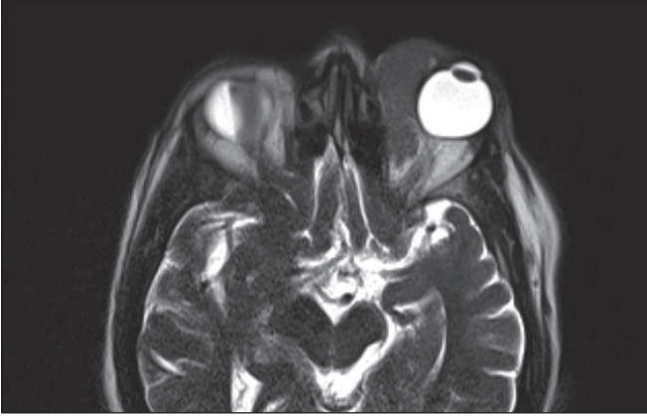
Kitle eksizyonu yapılarak mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması tanısı konuldu (Bcl-2,

**Şekil 2.** Anterior mediastinal plevrada konveksiteye yol açmış solid kitlesel lezyon (Timoma?) (Ekim 2017, Toraks MRG)

CD19, CD20, IgG, IgM pozitif, Ki67 (MIB1) %18). Olguya 6 hafta boyunca (5gün/hafta) radyoterapi uygulandı. Olgu hematoloji ve radyasyon onkolojisi ile düzenlenen multidisipliner ekip tarafından izleme alındı.

KESİN TANI

Primer immün yetmezlikler, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve kansere yatkınlık sağlayan doğal



Şekil 3. Sol superior oblik kas lokalizasyonunda kitle lezyonu (Şubat 2020, Orbita MRG)



Şekil 4. Sol süperior palpebradan başlayan ekstrakonal alanda süperior ve medialde devamlılık gösteren yer kaplayan kitle lezyonu (lenfoma?) (Mart 2021, Orbita MRG)

ve edinsel immün sistemi etkileyen genetik olarak kalıtılan/ epigenetik mutasyonlarla ortaya çıkan hastalıkların heterojen bir grubudur. İmmünglobulin replasman tedavisi (İgRT) enfeksiyon sayısını büyük ölçüde azaltsa ve sağkalımı artırsa da özellikle lenfoma olmak üzere kanser gelişimini etkilememektedir.

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), erişkinlerde en sık görülen semptomatik primer antikor defektidir ve klinik olarak önem arz eder (1,2). Hipogamaglobulinemi ve

aşılama spesifik antikor üretme defekti ile karakterize, heterojen klinik bulgular ile klinikte bulgu verir (3,4). YDİY sıklığı 1:10.000-1:50.000-100.000 arasında değişebilir (5-7).

YDİY kohortunda ortalama 25 yıl takip süresince incelenen olgular; enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, poliklonal lenfositik infiltrasyon, enteropati ve lenfoid malignitelerle bulgu verenler olmak üzere beş fenotipe ayrıldı. Poliklonal lenfositik infiltrasyon (akciğerde, lenf nodunda, dalakta) varlığı lenfoid malignite riskinin artmasıyla ilişkilendirildi (1). Lenfoid malignitelerin YDİY'deki insidansı yaklaşık %10 kadardır ve genellikle yaşamın 5./6. dekatında görülür ve genel popülasyona göre 10 kattan fazla risk mevcuttur (8-12).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir kohort çalışması raporuna göre 248 YDİY olgusu 1 ila 25 yıl boyunca takip edilmiş (3-79 yaş arasında) ve olguların tamamı B hücreli lenfoid malignite olmak üzere %8'inde lenfoma saptanmıştır. Non-Hodgkin B hücreli lenfomalar en yaygın olmak üzere ve bunlar arasında mukozaya ile ilişkili lenfoid doku (MALT-mucosa associate lymphoid tissue) lenfoma, marginal zon B hücreli lenfoma ve EBV ile ilişkili lenfomalar en sık olmak üzere monoklonal B lenfositozu da kaydedilmiştir (13,14).

YDİY olgularında lenfoid hiperplazi malign lenfoproliferyondan daha sık olmak üzere olguların yaklaşık yarısında lenfadenopati, splenomegali ve/veya intestinal nodüler lenfoid hiperplazi ile görülür. YDİY olgularında, non-gastrik MALT lenfomalar sıklıkla bildirilmektedir (15,16). Bu lokalizasyonlar akciğer ve tükürük bezleri gibi bölgeler olabilir (17-19). İmmün yetmezlik olgularında lenfomalar, immünokompetan olgularda görülenlerden farklıdır (20).

YDİY'de lenfadenopati çok yaygındır ve doğasını belirlemek için biyopsi gerekebilir. Lenfomalar ise daha sıklıkla ekstranodaldır, kemik iliği biyopsileri her zaman yardımcı olmayabilir. Ayrıca, YDİY olgularında hâlihazırda gelişen lenfoid dokuların doğal yapısındaki bozulmalar, lenfoma tanısını da zorlaştırmaktadır. Bu sebeple immüngenotiple ve moleküler yollarla klonalite analizleri yapılması ve bazı hallerde sitogenetik çalışmalar gerekli olabilir. Bazı çalışmalarda, daha yüksek bazal serum İgM düzeyleri, lenfoma riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. YDİY olgularında kadın cinsiyet, yüksek serum İgM seviyeleri, daha fazla sayıda izotip-dönüşümü yapmış B hücresinin fazla olması gibi durumlar daha sıklıkla B hücreli lenfoma oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (3,13,14,21).

YDİY olgularında lenfoproliferatif hastalığın patogenezi karmaşıktır. Genetik yatkınlık yaratan mutasyonların varlığı, immün disregülasyon ve/veya radyosensitivite varlığı ve Helikobacter pylori, EBV, HHV-8 (human herpes virüs-8) ve CMV (sitomegalovirüs) gibi kronik enfeksiyonlar sayılabilir (22). Bunların yanında, düşük CD4+ T hücreleri ve NK (doğal öldürücü) hücreler, YDİY hastalarında daha sonra malignite geliştirme riskiyle ilişkilendirilmiştir (22).

Olgumuzda tanı anında mevcut kolestatik enzim yüksekliğine yönelik karaciğer biyopsisi ve timik kitleye yönelik biyopsi önerilmiş ancak kabul etmediğinden yapılamamıştır. Lenf bezi biyopsi sonucu malignite ile uyumlu olmadığından takibe alınan olgumuzda progresif gelişen orbital protrüzyon nedeniyle çekilen orbita MRG'da çevre dokulara invaze kitle lezyonu gözlemlendi ve patolojik olarak doğrulanarak orbital MALT lenfoma kesin tanısı konuldu.

AYIRICI TANI

YDİY olgularında görülen maligniteler arasında solid tümörlerden gastrik adenokarsinomlar ve lenfoproliferatif tümörlerden lenfomalar, özellikle NHL (non-Hodgkin Lenfoma) ön sıralara çıkmaktadır (23,24).

YDİY olgularında mediastinal LAP varlığına, periferik atipik natürde, PET-CT'de FDG tutulumu yüksek olabilen ancak patolojik olarak klonalite göstermeyen benign lenfoproliferasyonlar eşlik edebilmektedir (25). Olgularda karşılaşılan akciğer tomografisindeki değişiklikler arasında öncelikle mediastinal LAP'lar klinikte sarkoidoz ile ayrımı yapılması gerekli durumlar arasındadır.

Bunun yanında, YDİY olgularının lenfoproliferasyon ile seyreden alt grubunda hepatosplenomegali de tabloya eşlik etmektedir (26). Olgumuzda karaciğer fonksiyon testlerinde kolestatik tipte yükseklik mevcuttu. YDİY olgularında hiperbilirubineminin eşlik etmediği yalnız kolestatik tablosunda ilk planda YDİY olgularına spesifik bir karaciğer tutulumu olan nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) akla gelmelidir. Karaciğere spesifik MRG ile tanısı desteklenen bu tablonun kesin tanısı doku biyopsisi ile konulabilir (27). Olgumuz, karaciğer biyopsisini kabul etmemiştir. Bu sebeple medikal tedavi ile izleme alınmıştır.

NRH dışında, karaciğer testlerinde yükseklik yapan diğer sebepler arasında ilk sırada otoimmün hepatit ve karaciğerin viral enfeksiyonları (hepatit virüsleri, CMV, EBV, vb) gelmektedir. Bunlar dışında primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit gibi otoimmün/otoinflamatuvar patolojiler, toksik-iskemik karaciğer hastalıkları, sirotik karaciğer

hastalığı, granüloamatöz hastalıklar ve sistemik patolojilerin karaciğer invazyonları (solid tümör/ lenfoid malignite) da YDİY olgularında gözlemlenebilir (27).

Karaciğer biyopsisini ve ön mediastinal kitle biyopsisini kabul etmeyen olgumuzda periferik LAP biyopsisi non-malign sonuçlanması üzerine takibe alındı. İzlemde orbital protrüzyon gelişmesi üzerine göz içi yer kaplayan oluşum (malignite, granülom, abse, vb) nedeniyle biyopsi yapılmış ve MALT lenfomanın nadir gözlenen bir yerleşimi ile bulgu veren orbital MALToma tanısı konulmuştur.

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Periferik patolojik özellikler gösteren LAP'ları ve hepatosplenomegalisi dışında akciğerde patolojik bulguların mevcudiyeti (mediastinal LAP, plevral effüzyon, bronşiektazi, pnömonik infiltrasyon ve ön mediastinal kitle- timoma?) olan olgunun altta yatabilecek primer immün yetmezliği değerlendirmek için immünolojik tetkikleri istendi. Total nötrofil ve lenfosit sayıları normal olan hastanın serum immünglobulin düzeyleri; IgG:<142 mg/dl, IgA:<27 mg/dl, IgM:<18 mg/dl, Total IgE:<18 KU/L olarak saptanmış olup oldukça düşüktü (Tablo 1). Periferik lenfosit alt grupları incelendiğinde; belirgin B hücre lenfopenisi varlığı gözlemlendi (CD19+ B hücre mutlak sayısı:42) (Tablo 2).

B lenfosit alt grupları değerlendirilen hastada total hafıza B hücresi (IgM memory B) ve izotip sınıf dönüşümü yapmış B hücrelerinin düşük, CD21low B hücrelerinin yüksek olduğu görüldü (Tablo 3). Fitohemaglutinin (PHA) ile yapılan T lenfosit proliferasyon yanıtı normal olarak saptandı. Sekonder immün yetmezlik nedenleri dışlandı.

Sonuç olarak; bilinen HT, Tip2 DM, KBY tanıları olan ve lenfoproliferasyon bulguları (periferik atipik benign yapıda LAP ve HSM) mevcut olan 66 yaşındaki erkek olgumuzun, serum immünglobulin düzeyleri düşük, mutlak B hücre sayısı ve sınıf dönüşümü yapmış bellek B hücre sayısı düşük saptandı. Olgumuz, Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu'nun (ESID-European Society for Immunodeficiencies) kriterlerine göre Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY) tanısı aldı (28).

Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği (IUIS- International Union of Immunological Societies) tarafından 2022'de yayınlanan fenotipik sınıflandırmaya göre Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK) 10 alt gruba ayrılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre YDİY'ler primer antikor eksikleri grubunda yer almaktadır (29,30).

YDİY inceleyen kohortlarda malignite ve lenfoma kesin tanısında yaşanan zorluklara ve tanıda kullanılması gerekli metodlara özellikle vurgu yapılmaktadır. Bu metodlar arasında başı çeken periferik kan ve dokudan klonalite analizleri ile monoklonalitenin gösterilmesi ve immünofenotipleme ile malign özelliklerin kesinleştirilmesidir.

YDİY olgularında B hücreli non-Hodgkin lenfomalar ön plana çıkmaktadır. NHL'lar içinde MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lenfomalar en sık midede lokalize olmaktadır (30,31). Ancak, olgumuzda gözleendiği şekilde orbita lokalize MALTomaya çok nadir rastlanılmaktadır (32).

Problem Listesi

- Lenfoproliferatif patern: Atipik/benign lenfadenopatiler (periferik ve mediastinal) ve hepatosplenomegali
- Ön mediastial kitle (timoma?)
- Kolestatik tipte açıklanamayan karaciğer fonksiyon testi yüksekliği
- Panhipogamaglobulinemi
- Bilinen KBY ve Tip2 DM
- Mutlak total B hücre ve hafıza ve sınıf dönüşümü yapmış bellek B hücre düşüklüğü
- Orbitada lokalize MALT lenfoma

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Klinik heterojenliğin fazla olduğu YDİY'li hastalarda sadece enfeksiyonların değil, otoimmünite, immün disregülasyon, lenfoproliferasyon ve solid tümör tablolarının da DBK'larının doğasına uygun tedavisi yapılmalıdır (33).

Olgumuzda öncelikle, tanı anında derin panhipogamaglobulinemi mevcut olduğundan immünooglobulin replasman tedavisi (İgRT); enfeksiyonları ve enfeksiyona bağlı organ hasarının ilerlemesinin önlemek amaçlı 21 günde bir 400-800 mg/kg dozunda hayat boyu düzenli tedavi şeklinde planlanmıştır (34). Otoimmün sitopenileri, immün disregülasyonu ve yaygın bronşiektazileri olan olgularda İgG dip değerlerinin (İgRT'nden hemen önce ölçülen serum İgG) hastalık kontrolü için >1000 mg/dl, diğer tutulumları olan primer immün yetmezlik olgularında ise hedef İgG dip düzeylerinin >800 mg/dl tutulması önerilmektedir.

İgRT, intravenöz tedavi (İVİG) haricinde subkutan (SCİG) da planlanabilir. Ancak SCİG tedavisi için, hem olgu bu tedaviyi eğitimi alabilecek sosyokültürel düzeyde olmalı hem de hijyenik bir ev ortamında uygulayabilmelidir (35). Bunun dışında İVİG, özellikle katabolizması hızlı, immün-disregülasyon, enteropati ve malignitesi olan olgularda tercih edilmekteyken, protein kaybettiren enteropati ve/veya enfeksiyonlarla prezante olan primer antikor defektlerinde SCİG tercih edilebilir (36).

Yeterli İgRT'ye rağmen tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan ve CD4+T hücre lenfopenisi eşlik eden olgularda profilaktik ko-trimoksazol, amoksisilin veya azitromisin önerilmektedir (37,38).

YDİY'li hastalarda, canlı aşılar kontrendikedir. İnaktive aşılardan iyi tolere edildiği düşünülse de, aşılamanın ardından koruyucu antikor yanıtı elde edilmesi zordur. Ancak, immünooglobulin preparatlarındaki antijen spesifik antikorların düşük olması nedeniyle pnömokok, meningokok ve inaktive influenza aşısının uygulanması önerilebilir (39).

Olgumuzun, İgRT ve profilaktik antibiyoterapi uygulaması yanında, karaciğer patolojisine yönelik, anti-diabetik ve anti-hipertansif tedavileri ve KBY açısından izlemi sürmektedir. İgRT için preparat seçiminde eşlik eden komorbiterler mutlaka göz önüne alınmalıdır. Böbrek yetmezliği eşlik eden olgularda fruktoz formülasyonlu, diabetik olgularda maltoz/ sükröz gibi şeker formülasyonlu, hipertansif olgularda sodyum içeriği yüksek ve %5 konsantrasyonlu, kalp yetmezliği gibi hipervolemik olabilecek olgularda %5 konsantrasyonlu ürünlerden volüm fazlalığı oluşturacağı için uzak durulmalıdır. Bununla beraber, IgA seviyesi çok düşük olgularda özellikle düşük IgA içerikli ürünler, alerjik reaksiyonlardan uzak durma amaçlı, tercih edilmelidir (40).

Bizim olgumuzda hem hipertansiyon ve KBY hem de diabetik olduğundan düşük sodyum içerikli ve aminoasit formülasyonlu ürün seçimi yapıldı. Bunun yanında orbitada lokalize MALT lenfoma tanısı sonrası, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi ile değerlendirilen olguya lokal radyoterapi kararı verilmiştir. Radyoterapi, sistemik immün supresyona en az sebep olacağından YDİY olgusunda sistemik kemoterapiye göre yan etkiler açısından daha güvenli bulunmaktadır.

Anahtar Noktalar

- YDİY tanısı sıklıkla 20-40 yaşlarında konulmakta iken, enfeksiyonlarla bulgu vermeyen olguların tanısı farklı yaş gruplarında karşımıza çıkmaktadır.

- Özellikle enfeksiyonlarla bulgu vermeyen olgularda tanı için immünoloji dışı branş hekimlerinin (göğüs hastalıkları, iç hastalıkları, hematoloji, romatoloji, nefroloji, nöroloji gibi) farkındalığı önem arz etmektedir.
- YDİY olgularında IgG seviyesi <500 mg/dl ve aşılara antikor defekti mevcutsa bir an önce IgRT başlanması düşünülmeli ve eğer IgG<300 mg/dl ise acil IgRT başlanması gereği ortaya çıkmaktadır.
- YDİY olgularında, genel popülasyona göre gastrik adenokarsinom olmak üzere solid tümörlerin ve lenfoid malignitelerin sıklığı arttığından mutlaka lenf bezi ve doku biyopsileri yapılmalıdır.
- YDİY olgularında gözlenen non-malign lenfadenopatiler PET-CT'de yüksek SUV tutulumu gösterdiğinden malignite tanısında, klonalite analizleri ve doku örneklemesi gerekli olmaktadır.
- Yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konulan hastalardan monogenik bozuklukları tespit etmek için mümkünse genetik tetkik istenmelidir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112:277-86.
2. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010;116:7-15.
3. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92:34-48.
4. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:825-32.
5. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 2000;120:225-31.
6. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol*. 2009;145:709-27.
7. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol*. 1999;118(Suppl 1):1-28.
8. Mellemkjær L, Hammarström L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: A combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol*. 2002;130:495-500.
9. Hermans PE, Huizenga KA. Association of gastric carcinoma with idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. *Ann Intern Med*. 1972;76:605-9.
10. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119:1650-7.
11. Fernández Romero DS, Juri MC, Paolini MV, Malbrán A. Inmunodeficiencia común variable epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. *Medicina (Buenos Aires)* 2013;73:315-23.
12. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev*. 2006;5:156-9.
13. Cunningham-Rundles C, Lieberman P, Hellman G, Chaganti RS. Non-Hodgkin lymphoma in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. 1991;37:69-74.
14. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1987;7:294-9.
15. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, Vecchione A, Tomao S, Aiuti F, et al. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut*. 1999;45:77-81.
16. Desar IM, Keuter M, Raemaekers JM, Jansen JB, van Krieken JH, van der Meer JW. Extranodal marginal zone (MALT) lymphoma in common variable immunodeficiency. *Neth J Med* 2006; 64:136-40.
17. Reichenberger F, Wyser C, Gonon M, Cathomas G, Tamm M. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Respiration*. 2001;68:109-12.
18. Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. 2002;69:171-8.
19. Tcheurekdjian H, Jenkins O, Hostoffer R. Simultaneous nonparotid cranial mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and common variable immunodeficiency. *Ear Nose Throat J*. 2004;83:352-4.
20. Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin Diagn Pathol*. 1997;14:35-47.
21. Sánchez-Ramón S, Radigan L, Yu JE, Bard S, Cunningham-Rundles C. Memory B cells in common variable immunodeficiency: Clinical associations and sex differences. *Clin Immunol*. 2008;128:314-21.

22. Chua I, Quinti I, Grimbacher B. Lymphoma in common variable immunodeficiency: Interplay between immune dysregulation, infection and genetics. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:368-74.
23. Gangemi S, et al. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leukemia Res*. 2015;39:389-96.
24. Yakaboski E, et al. Lymphoproliferative Disease in CVID: A report of types and frequencies from a US patient registry. *J Clin Immunol*. 2020;40:524-30.
25. Bang Tami J, et al. Pulmonary manifestations of common variable immunodeficiency. *J Thoracic Imaging*. 2018;33:377-83.
26. Song J, et al. Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55:340-51.
27. Pecoraro A, et al. Heterogeneity of liver disease in common variable immunodeficiency disorders. *Front Immunol*. 2020;11:338.
28. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763-70.
29. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-1507.
30. Franzblau LE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, Wysocki CA. CVID-associated intestinal disorders in the USIDNET registry: An analysis of disease manifestations, functional status, comorbidities, and treatment. *J Clin Immunol*. 2023;44:32.
31. Allain V, Grandin V, Meignin V, Bertinchamp R, Boutboul D, Fieschi C, et al. Lymphoma as an exclusion criteria for CVID diagnosis revisited. *J Clin Immunol*. 2023;43:181-91.
32. Parikh VS, Jagadeesh D, Fernandez JM, Hsi ED, Singh AD. Orbital diffuse large B-cell lymphoma with combined variable immunodeficiency. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;36:340-3.
33. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Investigat Allergol Clin Immunol*. 2020;30:14-34.
34. Jolles S, Chapel H, Litzman J. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: A practical approach. *Clin Experiment Immunol*. 2017;188:333-41.
35. Pulvirenti F, Cinetto F, Pecoraro A, Carrabba M, Crescenzi L, Neri R, et al. Health-related quality of life in patients with CVID under different schedules of immunoglobulin administration: Prospective multicenter study. *J Clin Immunol*. 2019;39:159-70.
36. Hassini S, Samuel S, Shibul S, Al-Nesf M. SCIG administration: A promising and patient convenient alternative for those receiving long-term IVIG. *Qatar Med J*. 2022;2:29.
37. Baxter SK, Walsh T, Casadei S, Eckert MM, Allenspach EJ, Hagin D, et al. Molecular diagnosis of childhood immune dysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, and implications for clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):327-39.
38. Szaflarska A, Lenart M, Rutkowska-Zapała M, Siedlar M. Clinical and experimental treatment of primary humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2024;216:120-31.
39. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine*. 2014;32(30):3725-31.
40. Gültekin Kılıç Ş, Keleş S, Aydın E. Multidisipliner Yaklaşımlarla İmmünoglobulin Tedavisi Rehberi, 2023.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Gastrointestinal Sistem Tutulumu: Çocuk Olgu

Dr. Öğr. Üyesi Elif SOYAK AYTEKİN, Prof. Dr. Deniz N. ÇAĞDAŞ AYVAZ

On iki yaşında erkek hasta, sık enfeksiyon geçirme nedeniyle başvurdu. Öyküsünden hastanın iki yaşından sonra sık sinüzit, otitis media, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği, bu nedenlerle sık antibiyotik kullanma ihtiyacı olduğu ve tekrarlayan hastane yatışları olduğu öğrenildi. Özgeçmişinden miadında 3750 gr doğduğu, aşılarının ulusal aşı takvimine uygun yapıldığı, iki yaşından sonra büyümesinin azaldığı; soygeçmişinden anne babanın birinci derece kuzen olduğu, ailede primer immün yetmezlik öyküsünün olmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde, büyüme geriliği (VA=22kg (<3p), boy=127cm (<3p), vücut kütle indeksi=13.6 (<3p)) ve malnütrisyonu dikkat çeken hastanın her iki akciğer bazal kısımlarında raller duyuldu, diğer sistem muayenesinde dikkati çeken birşey olmadı. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yaşına göre normal aralıkta, serum kantitatif immünoglobulin A (İgA), İgM ve İgG yaşına göre belirgin olarak düşük olarak değerlendirildi, aşı yanıtları ve izohemaglutinin titresi düşüktü (Tablo 1). Akım sitometri ile lenfosit alt grupları değerlendirildiğinde; CD4+ T hücre yüzdesi hafif düşük, B hücre yüzdesi düşük, CD8 ve NK hücre yüzdesi yaşına göre normal aralıktaydı. B lenfosit alt gruplarından naif B hücreleri yüksek düzeyde, total bellek ve sınıf dönüşümü yapmış B hücre sayıları yaşa göre düşük düzeydeydi. T lenfosit alt gruplarında CD4+ ve CD8+ santral bellek T hücreleri hafif düşük, efektör bellek B hücreleri ise hafif yüksek, lenfosit aktivasyon testi ise kontrole göre normal bulundu. Yüksek çözünürlüklü torakal tomografide (High-Resolution Computerized-Tomography (HRCT)) yaygın küçük bronşiektatik değişiklikler gözlemlendi. Hastaya yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) tanısı ile intravenöz immünoglobulin (İViG) tedavisi (500mg/kg) ve trimetoprim

sulfametoksazol profilaksisi başlandı. Takipte, enfeksiyon sıklığı azaldı ve hastanın kilo aldığı görüldü. Monogenik YDİY ön tanısı ile yapılan tüm ekzom analizi sonucunda klinik bulgularını açıklayan bir moleküler genetik defekt saptanmadı.

Tanı ve tedaviden sonra şikâyetleri düzelen hasta, takibinin ikinci yılında birkaç aydır olan karın ağrısı nedeniyle başvurdu. Karın ağrısının nerede ise her gün ve kramp şeklinde olduğu, bazen mukus ve ishalin eşlik ettiği ve şiddetli karın ağrısı atakları nedeniyle acil başvurularının olduğu öğrenildi. Hastanın tam kan sayımında anemi (Hb 10.5 gr/dl (11-15gr/dl)) ve trombositoz (558.000 hücre/mm³ 150.000-450.000 hücre/mm³) mevcuttu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR, 23mm/saat, <15 mm/saat) ve C-reaktif protein düzeyi (CRP, 13 mg/dl, <3 mg/dl) yüksekti. Serum İgG değeri ise düzenli İViG tedavisine rağmen düşük (405 mg/dl, 907-1958) saptandı.

AYIRICI TANI

a. Gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonları

Giardia lamblia, *Cryptosporidium*, *Clostridium difficile*, Norovirus, *Campylobacter jejuni*, CMV, Rotavirüs, *Salmonella spp.*, GİS tüberkülozu

b. Enfeksiyöz olmayan GİS hastalıkları

YDİY enteropatisi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)

Atrofik gastrit

Çölyak hastalığı

Tablo 1. Olgunun immünolojik değerlendirmesi

	Olgu	Normal
Hemoglobin (g/dl)	13.2	(12-14)
Total lökosit sayısı (/mm ³)	7200	4,500-13,000
Nötrofil sayısı (/mm ³)	2000	1,500-8,000
Eozinofil sayısı (/mm ³)	300	0,00-500
Lenfosit sayısı (/mm ³)	5000	1,500-6,500
Trombosit sayısı (/mm ³)x10 ³	202	150-450
İgG (mg/dl)	405 ve 435	907-1958
İgA (mg/dl)	40 ve 34	96-465
İgM (mg/dl)	32 ve 34	83-282
İgE (IU/ml)	2,8 ve 2.6	<100
Anti-HBs	Negatif	
Anti A: (kan grubu B Rh +)	1/2	
CD3+CD16-56- (%)	76	55-79
Mutlak sayı	3800	1200-2600
CD3+CD4+ (%)	24	26-49
Mutlak sayı	1200	650-1500
CD3+CD8+ (%)	41	9-35
Mutlak sayı	2050	370-1100
CD3-CD16+56+ (%)	17	5-28
Mutlak sayı	850	100-480
CD19+ (%)	7	11-31
Mutlak sayı	350	270-860
CD4+CD45RA+ (%)	57	20-41
CD4+CD45RO+ (%)	43	8-42
CD4+CD45RA+CD31+(%)(RTE)	47	31-81
TCR α/β+CD4-CD8- (%)	1,03	<2.5
Naif B hücresi (%)	86,4	51-82
Hafıza B hücresi (%)	5.4	13.3-47.9
Sınıf dönüşümü yapmış bellek B hücre (%)	4.6	8.3-27
Sınıf dönüşümü yapmamış bellek B hücre (%)	7.1	4.6-18.2
CD4+Naif T hücre (%)	78.7	(57.1-84.9)
CD4+Santral bellek (%)	7.8	(11.3-26.7)
CD4+Efektör bellek (%)	18.5	(3.3-15.2)
TEMRA CD4+ (%)	2.2	(0.4-2.6)
TREC (%)	46	(7-100)
CD8+ Naif T hücre (%)	30.0	(2.4-30.6)
CD8+ Santral bellek (%)	0.9	(1.0-4.5)
CD8+ Efektör bellek (%)	54.6	(6.2-29.3)
TEMRA CD8+ (%)	21.9	(9.1-49.1)
T hücre aktivasyonu (%)		
CD25	88	(66-98)
CD69	86	(70,6-83,2)

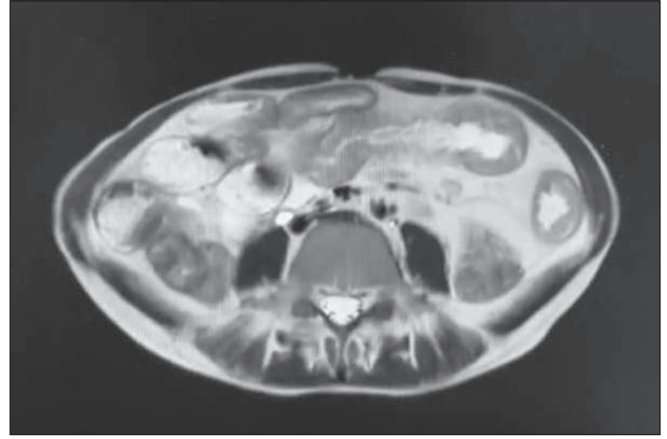
GIS’in malign ya da benign hastalıkları (gastrik ve kolon adenokanserleri, lenfoma, nöroendokrin tümörler, nodüler lenfoid hiperplazi)

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar

GIS vaskülit

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Hastadan yapılan dışkı parazit incelemesinde giardia yumurtaları tespit edilmesi üzerine metronidazol tedavisi başlandı, İgG düzeyi düşük olduğu için doz artırılarak subkutan immünoglobulin replasman tedavisine geçildi. Fakat iki yıllık takibinde metronidazol tedavisi almadığı dönemlerde tekrarlayan karın ağrısı, ateş ve ishal atakları nedeniyle ayda ikiden fazla antibiyotik kullanımı, takibinde oral metronidazol tedavisine yeterli cevap alınamaması, parenteral metronidazol gereksinimi, bir süre sonra da parenteral metronidazol tedavisine yanıtızsızlık gözlemlendi. Bunun üzerine GIS’in inflamatuvar ya da otoimmün hastalıkları zemininde gelişen dirençli giardiyazis ön tanıları ile endoskopi/kolonoskopi manyetik rezonans (MR) enterografi uygulandı. Duodenum biyopsisinde giardiyazis, enterografide ise distal jejunal anslarda diffüz duvar kalınlaşması saptandı. Diffüz duvar kalınlaşmasının giardiyazise sekonder olduğu düşünüldü. Antibiyogramda metronidazol direnci geliştiği gözlenmesi üzerine paramomisin başlandı ve tedaviye yanıt alındı. Fakat bir yıl boyunca karın ağrısı ataklarının devam etmesi, ek olarak günde 4-5 kez ishalin başlaması, tedaviye dirençli anemi, trombositoz ve akut faz reaktanlarında progresif yükseklik gelişmesi nedeniyle YDIY enteropatisi, İBH ve GIS malignitesi açısından değerlendirilmek üzere endoskopi/kolonoskopi incelemeleri ile MR enterografi görüntülemeleri tekrarlandı. GIS biyopsilerinde duodenumda giardiyazis ve aktif kolit, görüntülemelerde ise distal jejunal anslardaki difüz duvar kalınlaşmasında ve mezenterik lenf nodu boyutlarında bir önceki seneye göre progresif artış gözlemlendi (Şekil 1). Hastada kronik giardiyazise sekonder GIS inflamatuvar hastalığı/enteropatisi düşünülerek metilprednizolon 2mg/kg/gün başlandı. Steroid tedavisinin birinci haftasında karın ağrısı ve ishal şikâyetleri, akut faz reaktanları ve trombositozu gerileyen hastanın steroid kesilmesi sonrası şikâyetleri tekrarladı. Altı ay sonra yapılan endoskopi kolonoskopide jejunumda distale doğru uzanım gösteren yer yer polipoid lezyonlar, mukozada düzensizlikler ve üzeri beyaz eksuda ile kaplı ülser alanlar izlendi, biyopside duodenumda lenfositik infiltrasyon saptanması üzerine has-



Şekil 1. Distal jejunal anslarda difüz duvar kalınlaşması ve kontrastlanma artışı

ta İBH kabul edilerek infliksimab tedavisi (altı haftada bir) başlandı. Dördüncü doz infliksimab tedavisi sonrasında tedavi başlanmasından sonra karın ağrısı nedeniyle acil başvurusu ya da hastane yatışı olmadığı öğrenildi, abdomen bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde bağırsak anslarındaki duvar kalınlaşmasında ve mezenterik lenf nodları boyutlarında belirgin azalma gözlemlendi.

Problem listesi

- Hipogamaglobulinemi
- Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- Tedaviye dirençli ve tekrarlayan ishal
- Kronik giardiyazis
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı

KESİN TANI

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Kronik giardiyazis

İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDIY), en sık görülen semptomatik primer immün yetmezliktir (PIY). Çoğu vaka sporadik gelişmekle birlikte, hastaların düşük bir kısmında monogenik YDIY görülmektedir.

Bazı semptomlar çocukluk döneminde ortaya çıkmakla birlikte çoğu hasta erişkin dönemde tanı almaktadır. Hastalarda en sık görülen bulgu tekrarlayan üst ve alt solu-

num yolu enfeksiyonlarıdır. En sık kapsüllü bakteriler ile (*H. influenzae* ve *S.pneumoniae*) daha az sıklıkta *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* gibi atipik bakteriler ve fırsatçı ajanlar ile enfeksiyonlar gözlenmektedir. Enfeksiyonların haricinde otoimmün hastalıkların (sıklıkla otoimmün sitopeni ve endokrinopatiler), granümatöz hastalıkların ve lenfoproliferatif hastalıkların sıklığı artmıştır. Adölesan ve erişkin dönemde toplumdan daha sık oranda lenforetiküler ve gastrointestinal malignite görülmektedir.

YDİY için tanı kriterleri şunlardır (1):

Aşağıdakilerden en az biri:

- Enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık
 - Otoimmün bulgular
 - Granümatöz hastalık
 - Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon
 - Antikor eksikliği olan aile bireyi
1. Belirgin İgG ve İgA düşüklüğü VE düşük veya normal İgM (en az iki ölçüm)
 2. Aşağıdakilerden en az biri:
 - Aşılarla karşı düşük antikor yanıtı (ve/veya izohemaglutininin eksikliği)
 - İzotip dönüşümü yapmış hafıza B hücre düşüklüğü (<%70)
 3. Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması (örneğin enfeksiyon, protein kaybı, ilaç tedavisi, malignite)
 4. Hastanın dört yaşından büyük olması (ancak semptomlar daha erken başlayabilir)
 5. T hücre yetersizliğinin kanıtlarının olmaması, (aşağıdakilerden ikisinin olmaması)
 - CD4+ T hücre sayısının: 2-6 yaş için <300 /ml, 6-12 yaş için <250/ml, 12 yaş üstü için <200 /ml olması
 - CD4+ Naif T hücre yüzdesinin 2-6 yaş için <%25, 6-16 yaş için <%20, 16 yaş üstü için < %10 olması
 - T hücre proliferasyon yanıtının bozuk olması

Gastrointestinal sistem hastalıkları YDİY'de en sık görülen komplikasyonlardandır ve yaklaşık %20-60 oranında bildirilmektedir (2,3). Gastrointestinal sistem hastalıklarının eşlik ettiği YDİY olgularında nutrisyonel destek ihtiyacı, otoimmün ve malign hastalık oranı yüksektir, yaşam kalitesi düşüktür (3). YDİY'de en sık görülen GİS komplikasyonlarından biri enfeksiyonlardır. *Giardia lamblia* YDİY'de en sık görülen enfeksiyon ajanıdır. Giardiyazis asemptomatik seyredebileceği gibi, kronik ishal, yağlı dışkılama, malabsorbsiyon ve kilo kaybına, bağırsaklarda patolojik olarak villöz küntleşme, intraepitelyal lenfositlerde artış ve nodüler lenfoid hiperplazi gibi anormalliklere neden olabilmektedir. Klasik tanı, dışkı örneklerinde trofozoit veya kistlerin mikroskopik tespiti ile yapılır, ancak son yıllarda hızlı immünokromatografik antijen testleri ve daha duyarlı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) panelleri ortaya çıkmıştır.

Enfeksiyöz ve inflamatuvar bulgulara ek olarak YDİY'de antibiyotik kullanımına bağlı olarak psödömembranöz kolit; *Kriptosporidiozis*, *Campylobakter*, *Salmonella*, viral ve fungal ajanlarla da enfeksiyonlar görülebilmektedir.

Yaygın değişken immün yetmezlikte enteropati sık bildirilen GİS komplikasyonlarından ve multifaktöriyeldir. Enfeksiyonlar, immün disregülasyon, otoimmünite, bağırsak mikrobiyatasındaki değişim, benign ya da malign proliferasyon ve genetik yatkınlık enteropatiye neden olabilmektedir (4). Otoreaktif İgM antikorları üreten ve periferik inflamatuvar dokulara (bronkoalveolar boşluk ve sinovyum) yerleşme özelliği bulunan CD21düşük B hücrelerin YDİY'de arttığı gösterilmiştir (5). Hastalarda bağırsakta mikrobiyota çeşitliliğinin azalması ve bariyer fonksiyonunun bozulması mikrobiyal translokasyona ve kronik immün aktivasyona yol açabilmektedir (6). Hastaların % 42-83'ünde immün-disregülasyona bağlı olarak duodenum mukozasında plazma hücrelerinde azalma gözlenmiştir (7-9). Ayrıca uzamış T hücre aktivasyonu ile regülatör T hücre fonksiyonlarında azalma otoimmünite ve inflamasyona neden olmaktadır.

Yaygın değişken immün yetmezlikte enfeksiyona bağlı olmayan enteropatiler %9-17 oranında bildirilmiştir (10, 11). Kilo kaybı, malnutrisyon, parenteral beslenme ihtiyacı ve ağır İgG kaybı yaşayan hastalar ağır YDİY enteropatisi olarak sınıflandırılmaktadır. Bu gruptaki hastalarda özellikle norovirüs ve *Giardia lamblia* ile GİS enfeksiyonları görülmektedir. Bu vakalarda enfeksiyonun ağır enteropatinin primer nedeni olduğundan ziyade, ağır enteropatinin enfeksiyona neden olduğu düşünülmektedir(4). Enfeksi-

yonla birlikte enteropati gelişen olgularda antibiyotik tedavilerine ek olarak İVİG ve sistemik steroid tedavilerinden fayda gören hastalar raporlanmıştır (12,13). Norovirüs PCR pozitifliği saptanan olgularda ise immünoglobulin replasman tedavisine (İgRT) ek olarak ribavirin de uygulanabilmektedir.

Yaygın değişken immün yetmezlik enteropatisi olan bazı hastalarda görülen lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu, intraepitelyal lenfositlerde artış, villus atrofi gibi bazı histopatolojik bulgular çölyak hastalığı ile oldukça benzerlik göstermektedir (14). Fakat YDİY'de klasik çölyak hastalığı ile karşılaştırıldığında; intraepitelyal lenfositlerde artış daha azdır, plazma hücre infiltrasyonu çok azdır veya yoktur (8,15,16). CD21düşük B hücrelerde artış, duodenumda nötrofil infiltrasyonu ve foliküler lenfoid hiperplazi gözlenebilmektedir.

Yaygın değişken immün yetmezlikte inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) %2-14 oranında bildirilmektedir (7,17,18). Patolojik bulgular oldukça heterojendir: intraepitelyal ya da subepitelyal lenfositoz, apoptoz, granülom ve kript distorsiyonu, ülserler, graft versus host hastalığı benzeri lezyonlar, lamina propriada plazma hücrelerinin yokluğu görülebilir (19). Plazma hücrelerinin azalması/yokluğu YDİY'e bağlı İBH'yi klasik İBH'den ayırmaktadır. Ayrıca bu durum plazmada monositlerde ve T hücre aktivasyonunda artışa ve daha inflamatuvar bir fenotipe neden olmaktadır.

İnflamasyon YDİY'de klasik İBH'dan farklı olarak farklı yollar aracılığı ile olabilmektedir. Hastalar genellikle İBH tanı kriterlerini tam olarak karşılayamaz ve tanıda gecikme yaşanabilir. Hastalarda kolon görünümü makroskopik olarak normal olsa dahi patolojik olarak mikroskopik kolit görülebilmektedir, bu nedenle klinik bulguları olan hastalardan biyopsi alınması önerilmektedir (4). Çoğu merkezde klasik İBH tedavisi uygulanmaktadır, fakat tedaviye yanıt muhtemelen farklı inflamasyon yollarının aktivasyonuna bağlı olarak klasik İBH'den daha kötüdür. Örneğin YDİY tanılı hastaların lamina propriasındaki mononükleer hücrelerin, klasik Crohn kolitiyle karşılaştırıldığında muhtemelen farklı bir inflamasyon yolağının aktif olması nedeniyle önemli ölçüde daha fazla IL-12 ve IFN-g ürettiği ancak IL-23 ve IL-1 üretmediği gösterilmiştir (20,21).

Gastrointestinal sistemde gelişen nodüler lenfoid hiperplazi immün kompetan bireylerde çoğunlukla enfeksiyon ile ilişkilendirilse de YDİY'de oldukça sıktır ve %38-53 oranında rapor edilmiştir (7,22). Dolaşımdaki B hücre sayılarının

artması ile ilişkilidir. Çoğunlukla giardiyazis ile ilişkilendirilse de giardiyazis olmayan hastalarda da gözlemlendiği için YDİY'de immüdisregülasyona bağlı gelişen splenomegali ve lenfadenopati gibi lenfoid hiperplazi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4).

Gastrointestinal kanserler YDİY'de topluma göre daha sık görülmektedir. Bu durum immüdisregülasyon, persistan inflamasyon ve oksidatif strese bağlı DNA hasarı ve epigenetik değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir (7). YDİY'de atrofik gastrit %3-20 oranında görülmektedir ve pernisiyöz anemi eşlik edebilir (23-25). Atrofik gastrit ile intestinal metaplazi insidansının artması gastrik adenokanser ile ilişkilidir. Biyopside intratümöral lenfositlerde artış ile nodüler lenfoid hiperplazi ve plazma hücrelerinde azalma gözlenmektedir (26). Daha az sıklıkla YDİY'de 'marjinal zone lenfoma'da görülebilmektedir. Gastrointestinal kanserler monogenik YDİY'de daha sık görüldüğü için bu hastalara genetik inceleme önerilmektedir.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Yaygın değişken immün yetmezlikte tedavide ilk amaç mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan enfeksiyonların önlenmesidir. İgRT ve antibakteriyel profilaksi enfeksiyonların önlenmesinde etkili olup tedavinin temelini oluşturmaktadır. İgRT başlanan hastalarda İgG düzeyleri ve klinik gerekliliğe göre doz artırılıp azaltılabilmektedir. İVİG tedavisini tolere edemeyen, venöz ulaşım yolu olmayan ve protein kaybettiren enteropatisi olan olgularda subkutan immünoglobulin replasman tedavisi tercih edilebilmektedir. Olgumuzda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar olması nedeniyle tanıdan itibaren aylık İgRT ve trimetoprim sulfametoksazol profilaksisi başlanmıştı. Takibinde kronik ishal ve emilim bozukluğuna bağlı olarak İgG değerinde düşüklük gözlenmesi üzerine immünoglobulin replasman tedavisi dozu artırıldı ve daha stabil bir serum İgG düzeyi sağlamak için subkutan immünoglobulin replasman tedavisine geçildi.

Yaygın değişken immün yetmezlikte GİS'te en sık enfeksiyon etkeni olan giardiyazis için ilk basamak tedavi 5-nitroimidazol türevleridir (metronidazol, tinidazol). Olguların büyük bir kısmı metronidazole tek başına yanıt vermektedir (27). Tinidazol metronidazolden etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Metronidazol ve albendazol kombinasyonunun ise tek başına albendazoldan daha etkili olabilir (28). Son yıllarda ilaç direnci veya konağa bağlı faktörler nedeniyle (immün yetmezlik, malabsorbsiyon

gibi) re-enfeksiyon ya da tedaviye dirençli enfeksiyonlar görülebilmektedir (29). Dirençli giardiyaziste kinakrin ve paramomisin monoterapi olarak veya birlikte kullanılabilir (29). Olgumuzda ilk dönemde metronidazol giardiyazis tedavisinde tek başına etkiliyken, sonrasında ilaç direnci gelişmiş ve paramomisin tedavisi ile giardiyazis tedavi edilmiştir. Olgumuz YDİY tanılı hastalarda persistan GIS enfeksiyonunun kontrol altına alınamayan enteropati ya da kolite neden olabileceğini ve bu duruma yönelik tedavi de planlanması gerektiğini göstermektedir.

Kronik norovirüs enfeksiyonu YDİY'de morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir. Hastaların büyük kısmı hospitalizasyonun, parenteral nutrisyon desteğinin ve İgG atılımının artması nedeniyle daha yüksek dozlarda İgRT'ye ihtiyaç duyar (30). Tedavide ribavirin ve nitazoksanidin az sayıda PİY tanılı vakada etkinliği gösterilmiştir. Enteral İVİG uygulamasının ise etkinliği tartışmalıdır (31).

Yaygın değişken immün yetmezlikte otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda immünsüpresifler, biyolojik ajanlar veya kortikosteroidler kullanılabilir. YDİY'de görülen İBH'de tedavide genel yaklaşım düşük doz budesonid (3-9mg/gün) veya prednizon'un (<10 mg) 5-amilosalisilik asit ve anti-TNF ile (infliksimab 6 haftada bir ya da adalimumab 2 haftada bir) kombine edilmesidir. Vedolizumabın az sayıda hastada etkili olduğu bildirilmiştir (32,33). Monogenik YDİY'de inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar daha yüksek oranda görülmektedir (3). Bazı monogenik PİY tanılı hastalarda hedefe yönelik tedaviler ile GIS'in inflamatuvar hastalıkları kontrol altına alınabilmektedir. Bu nedenle ağır, atipik GIS hastalıkları ile seyreden YDİY hastalarına hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ya da tüm ekzom sekanslama önerilmektedir. CTLA-4 eksikliğinde abatacept, STAT3 fonksiyon kazanımı sağlayan mutasyonunda tocilizumab tedavileri inflamatuvar bulguları azaltabilmektedir (3). Böylece monogenik YDİY tanısında hedefe yönelik tedavi uygulanarak klinik yanıt alınabilmektedir. Ayrıca ağır otoimmün, inflamatuvar bulgular veya malignite ile seyreden bazı monogenik YDİY hastalarında hematopoietik kök hücre nakli de uygulanabilmektedir.

Enfeksiyon ve İBH olmadan gelişen YDİY enteropatisi sistemik steroide yanıt verebilmektedir (8). Anti-TNF- α ile kombine edilen azatioprin tedavisi ve vedolizumabın az sayıda hasta grubunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi bu tedavilere yanıt vermeyen vakalar da bildirilmiştir (33-36). Genel olarak YDİY enteropatisinde tedaviye yanıt oldukça düşük ve kısa sürelidir.

Çölyak benzeri histopatolojik bulguları olan YDİY hastalarında glutenden fakir diyetin uygulanması oldukça tartışmalıdır. Az sayıda hasta grubunda glutenden fakir diyetin etkili olduğu gösterilmiştir (8,16). Fakat bu durumun diyet ile mikrobiyotadaki değişime bağlı olabileceği ya da plasebo etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü güncel literatür verileri bu hastalarda intraepitelyal lenfositlerde artışın gluten hassasiyetinden değil immün-disregülasyon zemininde geliştiğini göstermektedir (14, 15). Ayrıca kilo kaybı ve malnütrisyonun sıkça görüldüğü bu hasta grubunda gereksiz yapılan diyet nutrisyonel eksiklikleri daha da artırabilmektedir.

Sonuç olarak PİY ve YDİY tanılı hastalarda toplumdan daha sık görülen GIS enfeksiyonları, GIS'in inflamatuvar ve otoimmün hastalıkları ve maligniteleri ağır morbidite ve mortaliteyle seyretmektedir. Bu hastaların hem GIS hastalıklarının gelişimi hem de GIS hastalıklarının neden olabileceği nutrisyonel eksiklikler, anemi, malnütrisyon ve osteoporoz gibi komplikasyonlar açısından yakın takibi ve taranması önem ve gereklilik arz etmektedir.

Anahtar Noktalar:

- YDİY tanılı hastalarda GIS enfeksiyonları, GIS enteropatisi ve İBH sıklığı artmıştır.
- YDİY'de en sık görülen enfeksiyon giardiyazis olup, malnütrisyon, kilo kaybı ve villüs atrofisine neden olabilmektedir.
- Enfeksiyon dışı YDİY enteropatisi, immün disregülasyon, otoimmünite, bağırsak mikrobiyotasındaki değişim, benign ya da malign proliferasyon ve genetik yatkınlık zemininde gelişmektedir. Tedaviye klinik yanıt oldukça düşük ve kısa sürelidir.
- YDİY zemininde gelişen İBH'de klasik İBH'den farklı olarak lamina propriada plazma hücrelerinin yokluğu tipiktir. Ayrıca muhtemelen farklı inflamatuvar yollar rol aldığı için standart tedaviye yanıt iyi değildir.
- YDİY zemininde gelişen enteropati ve İBH'de monogenik mutasyonlar daha sıktır, ayrıca bu grup hastalıklar hedefe yönelik tedavilerden fayda görebileceği için erken genetik çalışma yapılması önerilmektedir.

İzinler

Olgumuzun tıbbi bilgileri için kendisinden ve/veya yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır

KAYNAKLAR

- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Practice*. 2019;7(6):1763-70.
- Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal disorders associated with primary immunodeficiency diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:145-65.
- Franzblau LE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, Wysocki CA. CVID-associated intestinal disorders in the USIDNET registry: An analysis of disease manifestations, functional status, comorbidities, and treatment. *J Clin Immunol*. 2024;44(1):32.
- Andersen I, Jørgensen S. Gut inflammation in CVID: Causes and consequences. *Exp Rev Clin Immunol*. 2022;18(1):31-45.
- Rakhmanov M, Keller B, Gutenberger S, Foerster C, Hoenig M, Driessen G, et al. Circulating CD21 low B cells in common variable immunodeficiency resemble tissue homing, innate-like B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(32):13451-6.
- Jørgensen S, Trøseid M, Kummen M, Anmarkrud J, Michelsen A, Osnes L, et al. Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation. *Mucosal Immunol*. 2016;9(6):1455-65.
- Jørgensen SF, Fevang B, Aukrust P. Autoimmunity and inflammation in CVID: A possible crosstalk between immune activation, gut microbiota, and epigenetic modifications. *J Clin Immunol*. 2019;39:30-6.
- Malamut G, Verkarre V, Suarez F, Viallard JF, Lascaux AS, Cosnes J, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: The delineated frontiers with celiac disease. *J American College Gastroenterol*. 2010;105(10):2262-75.
- Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): A clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(12):1800-12.
- Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious complications of common variable immunodeficiency: Updated clinical spectrum, sequelae, and insights to pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:149.
- Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). *Curr Gastroenterol Reports*. 2016;18:1-12.
- van de Ven AA, Douma JW, Rademaker C, van Loon AM, Wensing AM, Boelens JJ, et al. Pleconaril-resistant chronic parechovirus-associated enteropathy in agammaglobulinemia. *Antiviral Therapy*. 2011;16(4):611-4.
- Jain P, Mishra A, Gupta D, Kulkarni S. Chronic enteropathy-related malabsorption syndrome in an adult with common variable immunodeficiency and symptomatic norovirus infection of the gut. *BMJ Case Reports CP*. 2021;14(5):e241752.
- Jørgensen SF, Reims HM, Aukrust P, Lundin KE, Fevang B. CVID and celiac disease. *J Am College Gastroenterol*. 2017;112(2):393.
- Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, Holm K, Paulsen V, Michelsen AE, et al. A cross-sectional study of the prevalence of gastrointestinal symptoms and pathology in patients with common variable immunodeficiency. *J Am College Gastroenterol*. 2016;111(10):1467-75.
- Venhoff N, Emmerich F, Neagu M, Salzer U, Koehn C, Driever S, et al. The role of HLA DQ2 and DQ8 in dissecting celiac-like disease in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33:909-16.
- Pikkarainen S, Martelius T, Ristimäki A, Siitonen S, Seppänen MR, Färkkilä M. A high prevalence of gastrointestinal manifestations in common variable immunodeficiency. *J Am College Gastroenterol*. 2019;114(4):648-55.
- Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham D, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: A systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(3):410-23.
- Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1050-63.
- Mannon PJ, Fuss IJ, Dill S, Friend J, Groden C, Hornung R, et al. Excess IL-12 but not IL-23 accompanies the inflammatory bowel disease associated with common variable immunodeficiency. *Gastroenterology*. 2006;131(3):748-56.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-605.
- Maarschalk-Ellebrog L, Oldenburg B, Mombers I, Hoepelman A, Brosens L, Offerhaus G, et al. Outcome of screening endoscopy in common variable immunodeficiency disorder and X-linked agammaglobulinemia. *Endoscopy*. 2013;45(04):320-3.
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007;27:308-16.
- Van der Poorten DK, McLeod D, Ahlenstiel G, Read S, Kwok A, Santhakumar C, et al. Gastric cancer screening in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2018;38:768-77.
- Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112(2):277-86.
- Pulvirenti F, Pecoraro A, Cinetto F, Milito C, Valente M, Santangeli E, et al. Gastric cancer is the leading cause of death in Italian adult patients with common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2018;9:2546.

27. Adam RD. *Giardia duodenalis*: Biology and pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(4):e00024-19.
28. Carter E, Nabarro L, Hedley L, Chiodini P. Nitroimidazole-refractory giardiasis: A growing problem requiring rational solutions. *Clin Microbiol Infection.* 2018;24(1):37-42.
29. Díaz-Alberola I, Gutiérrez-Bautista JF, Espuch-Oliver A, García-Aznar JM, Anderson P, Jiménez P, et al. Incidence, management experience and characteristics of patients with giardiasis and common variable immunodeficiency. *J Clin Med.* 2022;11(23):7007.
30. Rolfes M, Sriaroon P, Saldaña BD, Dvorak C, Chapdelaine H, Ferdman R, et al. Chronic norovirus infection in primary immune deficiency disorders: An international case series. *Diagnostic Microbiol Infect Dis.* 2019;93(1):69-73.
31. Brown LAK, Clark I, Brown JR, Breuer J, Lowe DM. Norovirus infection in primary immune deficiency. *Rev Med Virol.* 2017;27(3):e1926.
32. Patel S, Wilhoit C, Williams K, Forster E. Vedolizumab as treatment for common variable immune deficiency (CVID): A case series and brief review of the literature. *Inflammatory Bowel Dis.* 2022;28(Supplement_1):S111-S.
33. Sifers T, Hirten R, Mehndru S, Ko HM, Colombel JF, Cunningham-Rundles C. Vedolizumab therapy in common variable immune deficiency associated enteropathy: A case series. *Clin Immunol.* 2020;212:108362.
34. Arieira C, Dias de Castro F, Moreira MJ, Cotter J. Common variable immunodeficiency-associated inflammatory enteropathy: The new era of biological therapy. *GE-Portuguese J Gastroenterol.* 2018;25(6):322-6.
35. Chua I, Standish R, Lear S, Harbord M, Eren E, Raeiszadeh M, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2007;150(2):306-11.
36. Akhtar HJ, Markandey B, Ma C, Ramsewak D, Walsh JC, Jairath V. Vedolizumab induced clinical, endoscopic, and histological improvement in common variable immunodeficiency disease-associated intestinal enteropathy. *Inflammatory Bowel Dis.* 2020;26(4):e22-e3.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Gastrointestinal Sistem Tutulum: Erişkin Olgu

Doç. Dr. Ali SELÇUK

OLGU

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta son üç aydır devam eden ishal ve halsizlik şikâyetleri ile başvurduğu hastanemizin Gastroenteroloji kliniğine ileri tetkik ve tedavi için yatırıldı. Yapılan tetkikleri sonrasında immün yetmezlik şüphesi ile kliniğimize danışılan hastanın öyküsünde on beş yıldır ortalama 3-4 hafta süren ve yılda yaklaşık 6 kez tekrarlayan ishal atakları mevcuttu. Bu ataklar sırasında karın ağrısı ile beraber nadiren ateş yüksekliği de olan hastanın enfeksiyona bağlı gastroenterit düşünülerek birçok kez antibiyoterapi aldığı öğrenildi. Çocukluğundan beri kilo alamayan (boy:167 cm, vücut ağırlığı: 42 kg) hasta kendi uyguladığı ishal diyetlerinden ise kısmen fayda gördüğünü ifade etti. Zorunlu askerlik görevine başladıktan sonra bu diyeti yapamayan hastanın günde 4-5 kez sulu dışkılaması ve genel halsizliği mevcuttu. Ayrıca hastanın 8 ve 11 yaşında menenjit tanısıyla hastaneye yatırılarak tedavi aldığı ve son bir yıl içinde toplam 6 kez sinüzit, farenjit ve otit tanılarıyla antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Ebeveynleri arasında akrabalık olmayan hastanın babasının otuz beş yaşında immün trombositopenik purpura nedeniyle öldüğü öğrenildi. Yapılan endoskopi ve kolonoskopi sonucunda hasta da “inflamatuvar bağırsak hastalığı ve gastrit” saptandı.

AYIRICI TANI

Kronik diyare, en az dört hafta süren ve günde üçten fazla sıvı dışkılama olarak tanımlanmaktadır. Tekrarlayan kronik diyaresi olan hastalarda başlıca etiyolojik nedenler; irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, malabsorpsiyon sendromları (laktöz intoleransı, çölyak hastalığı gibi) ve kronik enfeksiyonlardır (1). Özellikle immün yetmezliği olan hastalarda bazı persistan enfeksiyon-

lar (Giardia, sitomegalovirüs (CMV), Clostridium difficile, Campylobacter, Cryptosporidium) görülebilir (2).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) en yaygın görülen tipleri ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır. Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) gibi bazı immün yetmezliklerde spesifik olmayan enteropati İBH’nin klinik seyrine benzer şekilde ishal, malabsorpsiyon ve kilo kaybı ile kendini gösterir. Etkilenen kolonun histopatolojik bulguları genel olarak İBH ile uyumludur. Ancak YDİY hastalarında apoptotik hücrelerin fazlalığı, lamina propriada plazma hücrelerinin yokluğu ve immün yetmezliği olmayan İBH hastalarında görülebilen eozinofillerin daha düşük olması gibi bazı farklılıklar gözlenebilir (3).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Yapılan endoskopik ve kolonoskopik biyopsilerin değerlendirilmesi sonrasında İBH tanısı alan hastadan sık enfeksiyon öyküsü nedeniyle olası primer immün yetmezlik (PİY) tanısı için tetkikler istendi. Olgumuzdaki gibi İBH ve sık enfeksiyon öyküsüne ek olarak ailesinde otoimmün hastalık (babası immün trombositopenik purpura) olanların PİY açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (4). Hemogramda lenfosit sayısı düşük olan hastanın serum immünoglobulin düzeyleri iki kez kontrol edildiğinde IgG ve IgA seviyeleri düşük saptanırken IgM seviyeleri normaldi. Periferik lenfosit alt gruplarının analizinde ise B hücrelerinin yüzdesi ve sayısı düşük saptandı. Hastanın laboratuvar tetkikleri Tablo 1’de verilmiştir. Ayrıca, hastanın klinik öyküsü ve immünolojik tetkikler sonrasında yapılan toraks tomografisinde; her iki akciğer alt loblarda bronşektazik değişiklikler saptandı.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar testleri

	İlk Başvuru	Normal Aralık
Lökosit (/mm ³)	6500	4000 – 10000
Nötrofil (/mm ³)	4830	1650 – 4970
Lenfosit (/mm ³)	1280	1170 – 3170
Eozinofil (/mm ³)	50	50 – 320
Hemoglobin (g/dL)	12.5	13 – 17
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	170	150 – 400
Anti-A izohemaglutinin titresi	1/8	> 1/8
Anti-B izohemaglutinin titresi	1/16	> 1/8
CMV-PCR	Negatif	
Anti-CMV IgM	Negatif	
Anti-CMV IgG	Pozitif	
Serum İmmünoglobulin Sonuçları		
IgG (g/L)	4.59 ve 3.93	7.0 – 16.0
IgM (g/L)	0.84 ve 0.63	0.4 – 2.30
IgA (g/L)	< 0.21 (iki kez)	0.7 – 4.0
IgE (IU/mL)	0.86 ve 0.01	0.0 – 85.0
IgG alt grupları		
IgG1 (g/L)	2.21	3.82 – 9.29
IgG2 (g/L)	1.33	2.42 – 7.0
IgG3 (g/L)	0.43	0.218 – 1.76
IgG4 (g/L)	< 0.03	0.039 – 0.864
Periferik Lenfosit Alt Grup Sonuçları		
CD3 ⁺ T hücre		
%	75.7	62.8 – 85
Mutlak sayı	820	700 – 1900
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T hücre		
%	40.6	34 – 63.8
Mutlak sayı	440	400 – 1300
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T hücre		
%	33.3	19 – 48
Mutlak sayı	360	200 – 700
CD19 ⁺ B hücre		
%	6.2	7 – 23
Mutlak sayı	41	100 – 400
CD3 ⁺ CD56 ⁺ NK hücre		
%	14.9	6 – 29
Mutlak sayı	100	40 – 200

Tüm PİY hastaları değerlendirildiğinde gastrointestinal sistem (GİS) ile ilgili bulgular hastaların yaklaşık yarısını etkiler (5,6). GİS tutulumunun en sık semptomu diyare olup malabsorpsiyon bulguları ve kilo kaybı da görülebilmektedir. Daha ağır hastalarda ise vitamin ve elektrolit eksiklikleri ortaya çıkabilir (7,8). YDİY hastalarında diyarenin en

önemli nedeni Giardia ile CMV'nin sorumlu olduğu akut ve kronik enfeksiyonlardır (9). Enfeksiyonlar dışında İBH, otoimmün enteropati, glutensiz diyetle yanıt vermeyen çölyak benzeri hastalık ve nodüler lenfoid hiperplazi başlıca diyare nedenleridir (5,10,11). YDİY tanısı alan hastalarda görülen İBH'nin patogenezi tam olarak açıklanamama-

sa da genellikle artmış inflamatuvar bir süreç ile IL-4, IL-5, IL-13 ve IL-15 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin ve normal bağırsak florasına karşı bozulmuş immün reaksiyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir (12). YDİY'li hastalarda görülebilen diğer GİS tutulumları arasında hepatomegali, lenfadenopati, portal hipertansiyon, otoimmün hepatit, siroz, lenfoma ve gastrik adenokarsinom bulunmaktadır (10,11,13,14).

Problem Listesi

- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Kronik diyarenin neden olduğu kilo azlığı ve malabsorbsiyon bulguları
- Bronşektazi
- Hipogamaglobulinemi

KESİN TANI

Klinik öykü ve laboratuvar bulguları sonrasında olası sekonder hipogamaglobulinemi sebepleri dışlandı ve tanımlanmış güncel kriterlere göre hastaya YDİY tanısı konuldu (4,15). Hastanın yapılan tüm ekzom dizi analizinde sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) geni ekzon 2'de [GCGG>TT (c.256_259 delinsTT)] heterozigot mutasyon saptandı. YDİY tanısı için genetik testler gerekli olmamakla birlikte hastalığın genetik özelliklerini anlamak, aile planlaması ve bazı spesifik tedavilerden fayda görebilecek hastalar için gerekli olabilir (16). YDİY için birçok genetik defekt tanımlanmasına rağmen hastaların yaklaşık %25'inde spesifik moleküler defektler gösterilebilmektedir (15,17,18). Literatürde tanımlanan bu genlerden biri olan CTLA-4 geni, regülatuar T hücrelerinde eksprese edilen inhibe edici bir sinyal ileten proteini kodlamaktadır (18,19).

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

YDİY'de görülen klinik semptomların oldukça heterojen olması farklı branştaki klinisyenler tarafından değerlendirilmesine yol açmaktadır. Ancak hastalık farkındalığının düşük olması hem tanı koymada gecikmelere hem de morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (20). YDİY hastalarında klinik immünoloğun merkezde olduğu multidisipliner bir yaklaşım tanıda olduğu gibi tedavi planlaması ve izlemde de gerekmektedir.

YDİY'de tedavinin en önemli basamağı intravenöz (İViG) veya subkutan olarak uygulanabilen immünoglobülin replasman tedavisi (İgRT) olup özellikle sinopulmoner enfeksiyonları, antibiyotik kullanımını ve hastane yatışları azaltmaktadır. Ancak GİS enfeksiyonlarının önlenmesinde yeterli olmadığı ve enfeksiyöz olmayan GİS komplikasyonlarını azaltmadığı düşünülmektedir (20,21). İViG için başlangıç dozu genellikle 3-4 haftada bir 400-600 mg/kg'dır. Bronşektazi ve enteropatisi olan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilir. Ayrıca devam eden sinopulmoner enfeksiyonlar, kronik akciğer hastalığı veya otoimmün hematolojik bozuklukları olan YDİY hastaları için daha yüksek dozlarda (600-800 mg/kg) İgRT önerilebilir (22,23). Kararlı serum IgG seviyelerine genellikle İgRT sonrası 3-6 ayda ulaşılır. IgG'nin çukur seviyeleri ilk dozdan 6 ay sonra ve sonraki her 6 ayda bir ölçülür. IgG seviyesi normal aralığın ortasına yakın olmalı ve enfeksiyonlarda belirgin bir azalma yaşanmalıdır (22). Bronşektazi ve İBH'si olan hastamıza 3 haftada bir 600 mg/kg dozunda İViG tedavisi başlandı. Tanı konulduktan sonra 1 yıl içinde hastamıza bir kez sinüzit tanısıyla antibiyoterapi verildi. Takiplerinde serum IgG vadi seviyelerinin 800 mg/dl'nin üzerinde olmasına dikkat edildi.

Genel olarak YDİY tanılı hastalarda İBH'nin tedavisinde mesalamin gibi antiinflamatuvar ilaçlar veya oral budesonid, diğer kortikosteroidler, azatioprin ve 6-merkaptopürin gibi immünosupresif tedaviler kullanılabilir. İnfliksımab ise daha şiddetli enteropatisi olan hastalarda başarılı olabilir. Vedolizumab ve ustekinumab ise YDİY enteropatisinde yakın zamanda kullanıma giren diğer ilaçlardır (5,24,25). Hastamızda başlangıçta daha az yan etkisi olduğu için oral mesalamin tedavisine başladık. Ancak yeterli klinik yanıt alamadığımız için oral budesonid (günlük 9 mg, 4 hafta süreyle) verildiğinde belirgin iyileşmesi oldu. Oral budesonid temin edilemediğinde ise ikinci seçenek olarak oral metil prednizolon (günlük 32 mg, 2 hafta süreyle) verildi. Tanı konulduktan sonra bir yıl içinde toplam üç kez İBH nedeniyle tedavi alan hastanın aynı süre içinde vücut ağırlığı 6 kg arttı.

Kronik diyareli hastalarda yağda çözünen vitaminler, demir, kalsiyum ve vitamin B12'nin malabsorpsiyonu nedeniyle hastalar bu eksiklikler açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda osteoporoz ve nörolojik bozukluklar gibi komplikasyonlara yol açabileceği için vitamin, demir ve çinko gibi destekleyici tedavilere ihtiyaç olabilir (5,26). Hastamıza da diyaresi olmadığı dönemlerde oral demir, çinko, kalsiyum, B12, A ve D vitamini takviyesi kan düzeylerine dikkat edilerek yapıldı.

Profilaktik antibiyotik kullanımı YDİY hastalarında, sino-pulmoner enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltmayı amaçlamaktadır (27). Uzun süreli tedavilerde gelişebilecek yan etkiler ve ilaç direnci nedeniyle profilaksi için kullanılan antibiyotik her 3-6 ayda bir benzer etki spektrumlu ancak etki mekanizması farklı başka bir antibiyotik türüyle değiştirilmesi uygun olabilir. Genel olarak profilaksi amacıyla amoksisilin, trimetoprim-sülfametoksazol veya makrolidler en sık kullanılan antibiyotiklerdir (28). Bizim hastamızda kış aylarında amoksisilin veya azitromisini, yaz aylarında ise trimetoprim-sülfametoksazolu profilaksi amacıyla kullandık.

YDİY hastaları için genel olarak inaktif aşılardan etkinliği düşük olmakla birlikte çoğu zaman inaktif influenza aşılarının rutin olarak uygulanması önerilmektedir. Öte yandan, aşılara bağlı ciddi enfeksiyon riski nedeniyle canlı zayıflatılmış aşılardan yapılması önerilmemektedir. YDİY gibi antikor eksikliği olan hastalar için konjuge pnömokok aşısı yapılmasının uygun olduğu düşünülmektedir (29,30). Hastamıza yıllık tek doz influenza aşısı ve 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı uyguladık.

Ayrıca, YDİY tanısı konulduktan sonra gelişebilecek otoimmün, granülomatöz ve malign hastalıklar başta olmak üzere olası komplikasyonlar için takibe alındı.

Anahtar Noktalar

- İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar ayrıntılı sorgulanmalı ve altta yatan primer immün yetmezlikler için değerlendirilmelidir.
- Yaygın değişken immün yetmezlik hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığının histopatolojik bulguları deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.
- Yaygın değişken immün yetmezlik tanısıyla İgRT alan hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı için yapılacak ek tedavilere yakın gözlem ve uygun dozlar göz önünde bulundurularak başlanmalıdır.
- İnflamatuvar bağırsak hastalığının neden olabileceği vitamin, mineral ve elektrolit eksiklikleri için uygun replasman tedavileri verilmelidir.
- Antimikrobiyal profilaksi ve aşılamada her hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre karar verilmelidir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazar tarafından, kendisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut. 2018;67:1380-9.
2. Lo Vecchio A, Conelli ML, Guarino A. Infections and chronic diarrhea in children. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:e255.
3. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:1050-63.
4. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa Diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11:158-80.
5. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal manifestations and complications of primary immunodeficiency disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2019;39:81-94.
6. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: A systematic review. Clin Exp Immunol. 2007;149:410-23.
7. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). Curr Gastroenterol Rep. 2016;18:17.
8. Pikkarainen S, Martelius T, Ristimäki A, Siitonen S, Seppänen MRJ, Färkkilä M. A High prevalence of gastrointestinal manifestations in common variable immunodeficiency. Am J Gastroenterol. 2019;114:648-55.
9. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. Clin Infect Dis. 2008;46:1547-54.
10. Lai KK, Lamps LW. Enterocolitis in immunocompromised patients. Semin Diagn Pathol. 2014;31:176-91.
11. Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Mahjoob F, Bashashati M, et al. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. Dig Dis Sci. 2007;52:2977-83.
12. Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, Graham SJ, Marks DJ, Sewell GW, et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. J Exp Med. 2009;206:1883-97.
13. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal disorders associated with primary immunodeficiency diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;57:145-65.

14. Gangemi S, Allegra A, Musolino C. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leuk Res* 2015;39:389-96.
15. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1763-70.
16. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349:436-40.
17. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:38-59.
18. Bogaert DJA, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016;53:575-90.
19. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science*. 2014;345:1623-7.
20. Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH; Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:116-26.
21. van Wilder P, Odnoletkova I, Mouline M, de Vries E. Immunoglobulin Replacement Therapy is critical and cost-effective in increasing life expectancy and quality of life in patients suffering from Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID): A health-economic assessment. *PLoS One*. 2021;16:e0247941.
22. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1354-60.
23. Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighpour L, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39:114-20.
24. Sifers T, Hirtten R, Mehandru S, Ko HM, Colombel JF, Cunningham-Rundles C. Vedolizumab therapy in common variable immune deficiency associated enteropathy: A case series. *Clin Immunol* 2020;212:108362.
25. Ruiz de Morales JG, Muñoz F, Hernando M. Successful treatment of common variable immunodeficiency-associated inflammatory bowel disease with ustekinumab. *J Crohns Colitis* 2017;11:1154-5.
26. Aslam A, Misbah SA, Talbot K, Chapel H. Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: Two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency. *Clin Immunol* 2004;112:24-9.
27. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:525-30.
28. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1462-70.
29. Hanitsch LG, Löbel M, Mieves JF, Bauer S, Babel N, Schweiger B, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine*. 2016;34:2417-23.
30. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1066-75.

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik - Granülomatöz Lenfositik İnterstitiyel Akciğer Hastalığı: Erişkin Olgu

Doç. Dr. Fatma Merve TEPETAM, Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

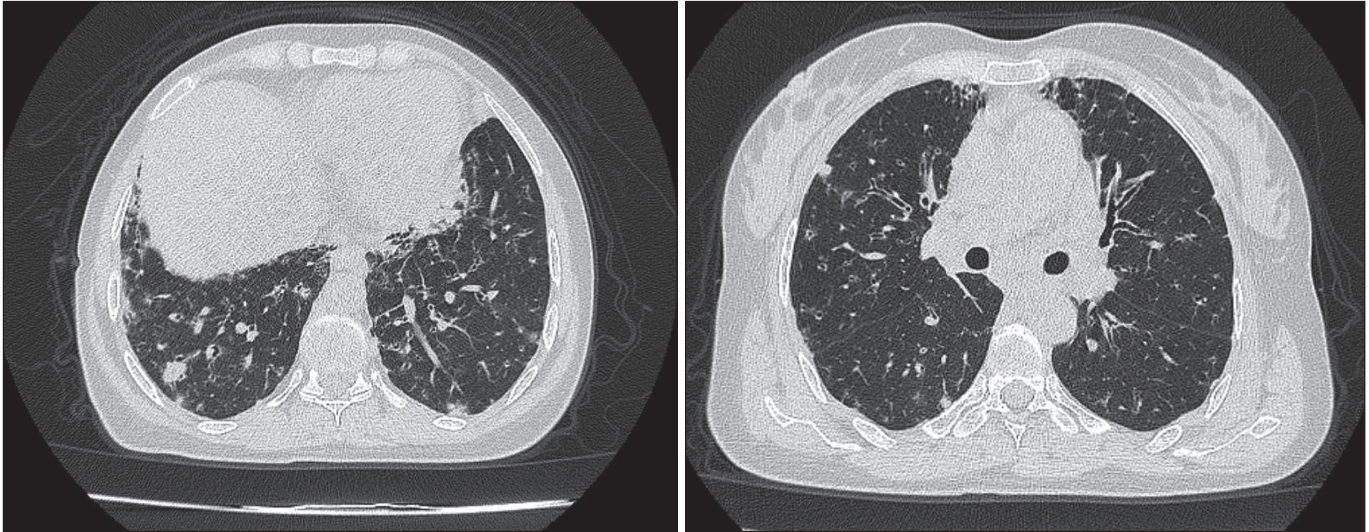
OLGU SUNUMU

44 yaşında kadın hasta; ilk olarak Mayıs 2008'de öksürük, halsizlik, gece terlemesi şikâyeti ile dış merkezde göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Mevcut klinik tablo ile hastada alt solunum yolu enfeksiyonu düşünülerek nonspesifik antibiyotik tedavisi düzenlenmişti. Hastanın özgeçmişinde çocukluk çağından itibaren belirli periyotlarda özellikle mevsim geçişlerinde artan kuru öksürük, halsizlik, yorgunluk yakınmasıyla sık hastane başvurusu olduğunu belirtiyordu. Takipleri sırasında karın ağrısı nedeni ile acil servise başvuran hastanın Haziran 2008'de abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde kolelitiasis, abdominal lenfadenomegali (LAM) ve splenomegali saptanması üzerine hematolojik maligniteden şüphelenilip hastaya splenektomi önerilmiş. Splenektomi sonrası patoloji sonucu granülomatöz splenit olarak raporlanmış ve tüberküloz (Tbc) ön tanısı ile 4'lü Anti Tbc tedavi (izo niyazid+rifampisin+etambutol+pirazinamid)başlanarak 9 ay boyunca tedaviye devam edilmesi planlanmıştır. Aralık 2008'de hâlen anti tbc tedavi almakta iken şikâyetlerinin sebat etmesi üzerine göğüs hastalıkları polikliniğine tekrar başvuran hastanın fizik muayenesi doğal; hemogram, biyokimya ve sedimentasyon değerleri normal sınırdıydı. Balgam ARB 3 kez negatif, balgam kültürü ve Quantiferon testi negatifti. Ocak 2009'da çekilen toraks BT'de medias-tende en büyüğü 16X22 mm boyutunda olmak üzere 4 L, 5, 6, 7, 10 ve 11 no'lu lenf nodu istasyonlarında yer yer birbirinden ayırt edilemeyen sayıda artmış LAM saptandı. Yine akciğer parankiminde dağınık yerleşimli asinonodüller infiltrasyon, yaygın tübüler bronşektazi ve peribronko-vasküler kalınlaşmalar izlendi (Şekil 1 ve 2). Aynı tarihlerdeki Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET-CT) boyunda mediastende, her iki aksillada batında ve pelviste artmış

F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) tutulumu gösteren lenf nodları aktif granülomatöz hastalığa sekonder olarak yorumlanmıştı. Hasta bu süre içerisinde 9 aylık anti tbc tedavisini tamamlamıştı. Tüm bu bilgiler ışığında hastaya Mart 2009'da klinik ve radyolojik olarak sarkoidoz tanısı konulup sistemik steroid tedavisi başlandı. 9 aylık tedavinin sonunda steroid dozu azaltılarak kesildi, ilaçsız takip edildiği 2 aylık dönemde tekrar şikâyeti artması üzerine Haziran 2010'da toraks BT tekrarlandı. Toraks BT'de progresyon saptanan hastaya tekrar sistemik steroid başlanıp 2019 yılına kadar nüks ve düzensiz ilaç kullanımı nedeniyle steroid dozu titre edilerek medikal tedavisi devam edildi. 2019-2022 yıllarında hastane başvurusu olmayan hasta, 2022 yılında sırt ağrısı nedeni ile dış merkeze başvurmuş. O dönem tekrarlanan toraks BT'de (Şekil 1) subkarinalde en büyüğü yaklaşık 2,5 cm olan lenf nodları ve her iki akciğerde peribronşial kalınlaşmaya eşlik eden nodüler buzlu cam dansiteleri görülmüş. Temmuz 2022'de subkarinal bölgeden yapılan Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS) patoloji sonucu bening lenfoid aspirat olarak raporlanmış. Soygeçmişi irdelendiğinde ise anne ve babasının akraba olduğu (amca çocukları), teyzesinde TBC öyküsü olduğu ve kızkardeşinin de benzer şikâyetleri olması nedeni ile sarkoidoz tanısı ile dış merkezden takip edildiği öğrenildi. Ancak kızkardeşinin tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile immün yetmezlik açısından tetkik edilmiş yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) tanısı konulmuş olduğu öğrenildi. Bunun üzerine hasta immün yetmezlik açısından değerlendirilmek üzere immünoloji ve alerji kliniğimize refere edildi. Tam kan sayımında lenfopenisi olan (lenfosit 1090 hücre/ μ L) hastanın immün panelinde IgG<3,2g/L, IgA<0,25g/L, IgM< 0,82g/L olarak düşük, izohemaglutinin değeri 1/4 (düşük), Anti toxoplazma IgG: 0 IU /mL (negatif), Anti rubella IgG: 93,1 IU/mL (pozitif),



Şekil 1. Granümatöz lenfositik intertisyal akciğer hastalığı (GLILD) tanısı alan hastanın toraks BT mediastinal kesitleri



Şekil 2. Granümatöz lenfositik intertisyal akciğer hastalığı (GLILD) tanısı alan hastanın toraks BT parankim kesitleri

Anti rubeola IgG: 97,3 (pozitif), Anti tetanoz IgG:0,05 IU/mL (negatif), Anti difteri Ig G: 0,05 IU/mL (pozitif) Anti CMV IgG:127,5 IU/mL (pozitif) ve Anti HAV IgG: 0 IU/mL (negatif) tesbit edildi. Bunun üzerine lenfosit alt grup analizi istendi. Flow sitometri incelemesinde sonucunda

CD3: %67 (normal),CD4: %26,2 (düşük), CD8: %50,2 (yüksek), CD16-56: %14,5 (normal), CD19: % 5,4 (sınırdan) ve Switch memory B CD19+ CD27+ IgD - IgM - (CSM B) %3,59 (düşük) saptandı. Laboratuvar ve klinik bulgular eşliğinde hastaya YDİY tanısı konuldu ve İVİG tedavisi başlandı.

Hasta akciğer tutulumu da değerlendirildiğinde YDİY tanılı hastalarda gelişen parankimal akciğer hastalığının bir formu olan granülomatöz ve lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GLILD) olarak tanımlandı. Klinik olarak daha stabil olan hasta takibe alındı.

AYIRICI TANI

GLILD ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken durumlar şunlardır:

- Sarkoidoz,
- İntersiyel akciğer hastalıkları ile komplike olabilen romatizmal hastalıklar (örneğin; Sjögren sendromu, romatoid artrit),
- Hipersensitivite pnömonisi,
- Organize pnömoni,
- Yüksek ve düşük dereceli lenfomalar
- Mycobacteria ve mantar gibi organizmalardan kaynaklanan granülomatöz enfeksiyonlar (1-3).

Hem GLILD hem de sarkoidoz, genellikle hilus ve/veya mediastinal LAM ile birlikte görülen non-nekrotizan pulmoner granülomlarla karakterizedir. Ancak sarkoidozu, GLILD’ten ayıran birkaç özelliği vardır; bunlar arasında normal veya yüksek serum immünoglobulin seviyeleri, sık spontan remisyonlar ve genellikle akciğerin üst bölgelerinde bulunan mikronodüler görünümdür. Buna karşılık, GLILD’te akciğer alt bölgelerinde mikro ve makronodülerin yanı sıra splenomegali ve immün sitopeniler gibi otoimmün komplikasyonlar çok daha yaygındır (2).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) taramasında GLILD ile uyumlu bulgular arasında mikronodüler ve makronodüler görünüm ile buzlu cam opasiteleri sıkça görülür ve bu anormallikler genellikle akciğerin alt bölgelerinde lokalize olur. Bu hastalarda olağan enfeksiyonları dışlamak için fiberoptik bronkospi (FOB) eşliğinden bronkoalveoler lavaj (BAL) yaparak örnek alınmalıdır (bakteriyel, mikobakteriyel ve mantar kültürleri; viral patojenler için PCR) (4). Daha önce yapılmamışsa, GLILD’li hastalarda batın BT ile tarama yapmak gerekir. Çünkü bu hastalar genellikle splenomegali ve batın içinde yaygın LAM’a sahiptir ve lenfoma geliştirme riski artmıştır. Granülomlar dalağın yanı sıra lenf nodları, karaciğer, kemik iliği, gastrointesti-

nal sistem, deri ve diğer organlarda bulunabilir (5). Ayrıca, GLILD’li hastalarda dalak boyutunu (fizik muayene ile) ve karaciğer fonksiyon testlerini (KCFT) yıllık olarak takip etmek gerekir.

Problem Listesi

- Akriba evliliği
- Kardeşte YDİY öyküsü
- Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoniye sekonder bronşektazi
- Splenomegali nedeniyle splenektomi (patoloji granülomatöz splenit)
- Mediastende, aksilada ve pelviste LAM’ler
- Lenfopeni
- IgG ve IgA düşüklüğü
- CD4/CD8 tersine dönmüş
- CSM B düşük
- İzohemaglutinin düşük
- GLILD ile uyumlu HRCT bulguları: hilus ve/veya mediastinal adenopati ile birlikte özellikle alt loblarda buzlu cam ve mikro-makro nodüler opasiteler

KESİN TANI

GLILD, 2017 tarihli bir İngiliz konsensüs bildirisinde “YDİY’li hastalarda görülen, lenfositik infiltrat ve/veya akciğer granülomu ile ilişkili ve diğer koşulların dikkate alındığı ve mümkün olduğunca dışlandığı belirgin bir klinik-radyo-patolojik interstisyel akciğer hastalığı” olarak tanımlanmıştır (4). Splenomegali ve diffüz lenfadenopati eşlik eden YDİY’li hastalarda, GLILD multisistem granülomatöz, lenfoproliferatif bir bozukluğun akciğerdeki tezahürü olarak karşımıza çıkar (6).

YDİY Tanı Kriterleri

1. Aşağıdaki klinik belirtilerden en az biri

- Kapsüllenmiş bakterilerle tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, tekrarlayan gastrointestinal enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık
- Otoimmünite

- Granülomatöz hastalık
 - Açıklanamayan poliklonal proliferasyon
 - Aile üyelerinde antikor eksikliğinin olması ve
2. Ig G düzeyinde belirgin düşüş ve
 3. Düşük IgA ve/veya IgM seviyeleri ile ilişkili olması ve
 4. En az birinin varlığı
 - Aşılarla zayıf antikor cevabı (Pnomokok, polisakkarit aşı gibi T hücre bağımsız aşılar, difteri tetanoz gibi T hücre bağımlı aşı) ve/veya
 - İzohemaglutinin yokluğu veya
 - Switch memory B (CD19+ CD27+ IgD - IgM -) hücrelerinin düşük değerleri ve
 5. Hipogamaglobulineminin sekonder nedenlerinin dışlanması ve
 6. Tanının 4 yaşından sonra konulmuş olması ve
 7. Ciddi T hücre eksikliğinin (CD4+ T hücre sayısı >200/mm³) dışlanması gereklidir.

Nekrotizan olmayan granülomlar dalakta, lenf düğümlerinde, karaciğerde, kemik iliğinde, gastrointestinal sistemde, ciltte ve diğer organlarda bulunabilir. GLILD'in histopatolojik kesin tanısı, tercihen video destekli torakoskopik cerrahi (VATS) ile akciğerden örnekleme yapılmadısır. VATS, daha az örnekleme hatası olması, yeterli doku örneklemesine olanak vermesi gibi avantajları ile transbronşiyal biyopsiye (TBB) tercih edilir. Ayrıca TBB ile lenfoma gibi tanılar atlanabilir (6). Potansiyel bir alternatif olarak ise, cerrahi biyopsiden daha az invaziv olan kriyobiopsi, GLILD'in tanısında umut vaat etmektedir (7). GLILD'in histopatolojisi, lenfositik interstisyel akciğer hastalığı ve/veya non-nekrotizan granülomaların varlığı ve peribronşiyoller lenfositik inflamasyon ile karakterizedir. Organize pnömoninin, tipik histopatolojik özellikler olan matür lenfositler ve non-nekrotizan granülomalar ile nodüler peribronşiyal inflamasyonun yanı sıra belirgin bir bulgudur. Bu dört tipik histolojik bulgudan üçünün bir kombinasyonu (lenfositik ve peribronşiyal inflamasyon, non-nekrotizan granülom ve organize pnömoni) GLILD tanısı için çok destekleyicidir (8). Biyopsi örnekleri, CD3, CD4, CD8 ve CD20 için immün boyanmalı ve Mycobacteria ve mantarlar için test edilmelidir. Lenfositler genellikle CD4+ T hücrelerinin bir karışımı,

daha az sayıda CD8+ T hücresi ve CD20+ B hücreleridir (5). Histopatoloji malignite açısından endişe verici ise, lenfoma dışlamak için B hücre klonalite çalışmaları yapılmalıdır.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

GLILD tedavisi genellikle Ig replasman tedavisi (İgRT) ile eş zamanlı immünsüpresif ilaçlarla yapılır. İngiliz Akciğer Vakfı/Birleşik Krallık Primer İmmün Yetmezlik Ağı Konsensus Bildirgesi'ne göre, glukokortikoidler GLILD için ilk basamak tedavi olarak önerilir (9). Ancak, glukokortikoidler etkisiz olduğunda veya yan etkilerinden dolayı kullanımları azaltılmaya çalışıldığında, çoğu klinisyen azatiyoprin, mikofenolat mofetil (MMF) ve rituksimab gibi ilaçları ikinci basamak seçenekler olarak kabul eder. Mevcut GLILD yaklaşımları bilimsel kılavuzlardan ziyade uzman görüşlerine dayanmaktadır.

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler İngiliz Akciğer Vakfı/Birleşik Krallık primer immün yetmezlik ağı (2017) tarafından GLILD için ilk basamak tedavi olarak tanımlanmıştır (4).

Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici AntiRomatizmal İlaçlar (DMARDs)

Glukokortikoidlerin yanı sıra, diğer immünosupresanlar GLILD tedavisi değerlendirilmiştir. Literatürde karşılaşılan örnekler arasında metotreksat (MTX), siklofosamid, mikofenolat (MMF), azatioprin, siklosporin, hidroklorokin, takrolimus ve sirolimus yer almaktadır (4,8,9).

Biyolojik ajanlar

Rekombinant DNA teknolojileri ile üretilen biyolojik ajanlarda GLILD tedavisinde kullanılabilir. Bu ajanlar: infliximab, rituximab ve abataceptir (4).

- infliximab

İnfliksimum, TNFα'ya bağlanan monoklonal bir antikordur. Thatayatikom ve ark. 22 yaşında bir YDİY ve yaşamı tehdit eden GLILD hastası olan ve ilk olarak glukokortikoidlerle tedavi edilen ancak başarılı olunamayan hastada 9 ay boyunca infliksimum ile tedaviden sonra remisyon sağlamışlardır (10). Ayrıca, Franxman ve ark.; üç farklı GLILD tanılı 4,8 ve 5 ay sonra hem BT taramalarında hem de solunum fonksiyon testi (SFT) parametrelerinde infliximab ile remisyon olduğunu göstermişlerdir (11).

• Rituximab

Rituximab, B hücrelerini yüzeyindeki CD20 molekülüne bağlanan ve B hücrelerini tüketen monoklonal bir antikordur. Arraya, Cereser, Ng ve Tessarin; YDİY ve GLILD tanılı vakaları olan hastaların rituximab monoterapisi ile başarıyla tedavi edildiğini bildirmişlerdir (haftada 375 mg/m² dozunda dört hafta boyunca) (12-15) Maglione ve ark., 18 ay boyunca 73 hastayı takip etmiştir: 44 hastada yalnızca YDİY vardı, 14'ünde eşzamanlı stabil GLILD ve 15'inde eşzamanlı progresive GLILD tanısı vardı. Progresive GLILD'ı olan 15 hastanın 11'i, haftada 375 mg/m² dozunda dört hafta boyunca rituximab ile tedavi edildi: Tümü tedavi süresi boyunca hastalık aktivitesinde stabilizasyon veya iyileşme yaşadı, ancak tedavinin tamamlanmasından 18 ay sonra dört hasta nüks etti (16).

• Abatacept

Abatacept, immunoglobulin IgG1'in Fc bölgesinden oluşan CTLA-4'e bağlı bir protein ile CTLA-4'ü birleştirir ve bu nedenle aşırı T lenfosit proliferasyonunu engelleyen bir CTLA-4 füzyon proteinini olarak görev yapar. GLILD tedavisi için abatacept kullanımını öneren makaleler vardır (17).

• Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HSCT)

HSCT, sadece GLILD ile ilişkili semptomları hafifletmek yerine temel immün yetmezliği ve ilişkili GLILD'yi düzeltebileceğinden, GLILD için kesin bir tedavi olma vaadi taşır. Ancak, Greft versus Host Hastalığı (GvHD) ve ciddi enfeksiyonlar gibi önemli risklerle ilişkilidir (17).

Anahtar Noktalar

- YDİY en sık görülen primer immün yetmezliklerden (PİY) biridir ve hastaların %30 kadarında GLILD gelişebilir.
- Akciğer hastalığı gelişimi açısından PİY tanılı tüm hastaların rutin olarak takip edilmesi esastır.
- Tedaviye cevap vermeyen veya nüks eden sarkoidoz hastaları ile klinik radyolojik olarak anti tbc tedavi başlanan hastalar tedaviye yanıtız olduklarında GLILD ayırıcı tanı olarak akılda tutulmalıdır.
- GLILD tedavisinde Ig replasmanının yanı sıra diğer immünsupresif tedavi alternatiflerinin de olduğu unutulmamalıdır.

İzinler

Hastanın kendisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bouvry D, Mouthon L, Brillet PY, Kambouchner M, Ducroix JP, Cottin V, et al. Groupe Sarcoidose Francophone. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: A case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):115-22.
2. Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: Similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(3):330-5.
3. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, Wood RA, Jones SM, Johns CJ, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(5):251-6.
4. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary immunodeficiency network consensus statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):938-45.
5. Rao N, Mackinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: A spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency-histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol*. 2015;46(9):1306-14.
6. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, Waukau JK, Tomita-Mitchell A, Casper JT, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (YDİY). *J Clin Immunol*. 2013;33(1):30-9.
7. Doan J, Rao N, Kurman JS, Routes JM, Benn BS. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease diagnosed by transbronchial lung cryobiopsy. *Cryobiology*. 2020;97:231-4.
8. Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, Feng M, Barbeau J, Rao N, et al. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):704-712.e17.
9. Androdias G, Maillat D, Marignier R, Pinède L, Confavreux C, Broussolle C, et al. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. *Neurology*. 2011;76(13):1168-72.
10. Thatayatikom A, Thatayatikom S, White AJ. Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: A case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(3):293-300.
11. Franxman TJ, Howe LE, Baker JR Jr. Infliximab for treatment of granulomatous disease in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2014;34(7):820-7.

12. Arraya M, Castro Y, Navarro J, Sarmiento E, Fernández-Cruz E, Carbone JC. Rituximab for granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in a patient with common variable immunodeficiency. Is single therapy enough? *Int J Clin Rheumatol*. 2018;13(1):38–42.
13. Cereser L, De Carli R, Girometti R, De Pellegrin A, Reccardini F, Frossi B, et al. Efficacy of rituximab as a single-agent therapy for the treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Practice*. 2019;7:1055–57.e2.
14. Ng J, Wright K, Alvarez M, Hunninghake GM, Wesemann DR. Rituximab monotherapy for common variable immune deficiency-associated granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease. *Chest*. 2019;155: E117–E21.
15. Tessarin G, Bondioni MP, Rossi S, Palumbo L, Soresina A, Badolato R, et al. Rituximab as a single agent for granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immune deficiency. *J Investigational Allergol Clin Immunol*. 2019;29:470–1.
16. Maglione PJ, Gyimesi G, Cols M, Radigan L, Ko HBM, Weinberger T, et al. BAFF-driven B cell hyperplasia underlies lung disease in common variable immunodeficiency. *JCI Insight*. 2019;4(5):1–15.
17. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349(6246):436–40.

Hiper-IgM Sendromlu Olgu

Prof. Dr. Neslihan Edeer KARACA

OLGU

On bir yaşında erkek hasta, 8 aylıktan itibaren tekrarlayan üst ve alt solunum enfeksiyonu, iştahsızlık ve kilo alamama yakınmalarıyla başvurdu. Miadında doğan, çocukluk çağı aşıları sorunsuz uygulanmış ve motor mental gelişim basamakları yaşına uygun olan olguya, 2 yaşındayken tekrarlayan enfeksiyonları nedeniyle o dönem yaşadıkları Almanya’da disgamaglobulinemi tanısıyla 3 haftada bir intravenöz immünoglobulin G (İVİG) tedavisi başlandığı öğrenildi. İki yaşında apendektomi, 2.5 yaşında adenoidektomi uygulanmıştı. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan olgunun 3 kız ve 1 erkek kardeşi sağlıklıydı. Olgunun ilk başvuru fizik muayenesinde vital bulguları stabil, ağırlık ve boy persentilleri %10 olup, baş-boyun bakısında evre 2 tonsiller hipertrofi, adenoid yüz görünümü, sağ maksiller sinüste duyarlılık, bilateral servikal mobil, düzgün kenarlı, ağrısız multipl 2x2 cm ve 1x1 cm boyutlarında lenfadenopatileri saptandı. Telenjektazi yoktu. Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, karın, kas iskelet sistem muayenesi ve nörolojik muayene olağandı.

AYIRICI TANI

Altı aylıktan sonra ortaya çıkan tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, lenfadenopati, disgamaglobulinemi ve ak-raba evliliği olan olguda antikor eksikliklerinin ön planda olduğu immün yetmezlikler düşünüldü. Humoral immün yetersizlikler genellikle üst ve alt solunum yolunu ilgilendiren tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla prezante olur. Gastrointestinal enfeksiyonlar, piyogenik deri enfeksiyonları, nadiren menenjit, osteomyelit ve diğer sistemleri ilgilendiren invaziv ağır enfeksiyonlar da görülebilmektedir. Enfeksiyon etkenleri en sık *Streptococcus pneumoniae*,

Haemophilus influenzae, *Moraxella catharrhalis*, *Staphylococcus aureus* ve *Neisseria meningitidis* gibi kapsüllü bakterilerdir (1,2). T hücre immün yetmezliği olan hastaların aksine primer antikor eksikliklerinde fırsatçı viral ve fungal mikroorganizmalara artmış duyarlılık söz konusu değildir. Bununla birlikte X’ e bağlı agamaglobulinemide kronik enteroviral ensefalomyelite yol açabilen enteroviral enfeksiyonlara yatkınlık ve hiper-immünoglobulin M sendromlarında *Cryptosporidium parvum*’ a bağlı uzamış ishal ve sklerozan kolanjit görülebilir.

Panhipogamaglobulinemi ve disgamaglobulinemi şeklinde görülebilen antikor eksikliği durumu primer ve sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir. Primer immün yetmezlik dışı antikor eksikliğine neden olabilen bazı patolojiler Tablo 1’de gösterilmiştir (2). Olguda romatizmal hastalık veya epilepsi gibi nedenlere bağlı uzun süreli ilaç kullanımının olmaması, sendromik bulguların eşlik etmemesi, kronik ishal gibi protein kaybına neden olabilecek yakınmaların olmaması nedeniyle ön planda primer antikor eksiklikleri düşünüldü.

Primer antikor eksiklikleri B lenfosit varlığı veya yokluğu, immünoglobulin düzeyleri ve spesifik antikorların yetersizlik durumuna göre 4 alt grupta değerlendirilebilir (3,4).

1. Tüm serum immünoglobulinlerinde düşüklük ve B lenfositlerin yokluğu (Agamaglobulinemi)
2. Normal veya düşük B lenfosit ile en az 2 serum immünoglobulin izotipindeki (özellikle IgG ve IgA) düşüklük (Yaygın değişken immün yetmezlik fenotipi)
3. Normal B lenfosit düzeyi ile beraber serum IgG ve IgA değerlerinin düşüklüğü ve normal/yüksek IgM varlığı

Tablo 1. Primer immün yetmezlik dışı hipogamaglobulinemi nedenleri

İlaç ilişkili hipogamaglobulinemi	Antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin, valproat, lamotrijin) İmmünoşüpresif ve modülatörler (mikofenolat mofetil, sulfasalazine, klorokin, siklofosamid, rituksimab) Glukokortikoidler (yüksek dozlarda) Diğerleri: Fenklofenak, kaptopril, imatinib
Genetik sendromlar	Monozomi 22, Kromozom 18q sendromu, Trizomi 8, Down sendromu, Kabuki sendromu
Enfeksiyonlar	HIV, CMV, toxoplasmosis, rubella, EBV
Malignite	Kronik lenfositik lösemi, non-Hodgkin lenfoma, timoma, multipl myeloma, B hücreli lenfoma
Protein kaybı	Nefrotik sendrom, intestinal lenfanjiyektazi, malabsorpsiyon, geniş yarık

(İmmünoglobulin izotip dönüşüm bozuklukları, intrensek B hücre defektleri)

- Normal sayıda B hücresi ile diğer immünoglobulin izotip veya hafif zincir eksiklikleri (Selektif IgA eksikliği, IgG subgrup eksikliği, IgA eksikliği ile birlikte IgG subgrup eksikliği, normal Ig düzeyi ile seyreden spesifik antikor eksikliği, süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi)

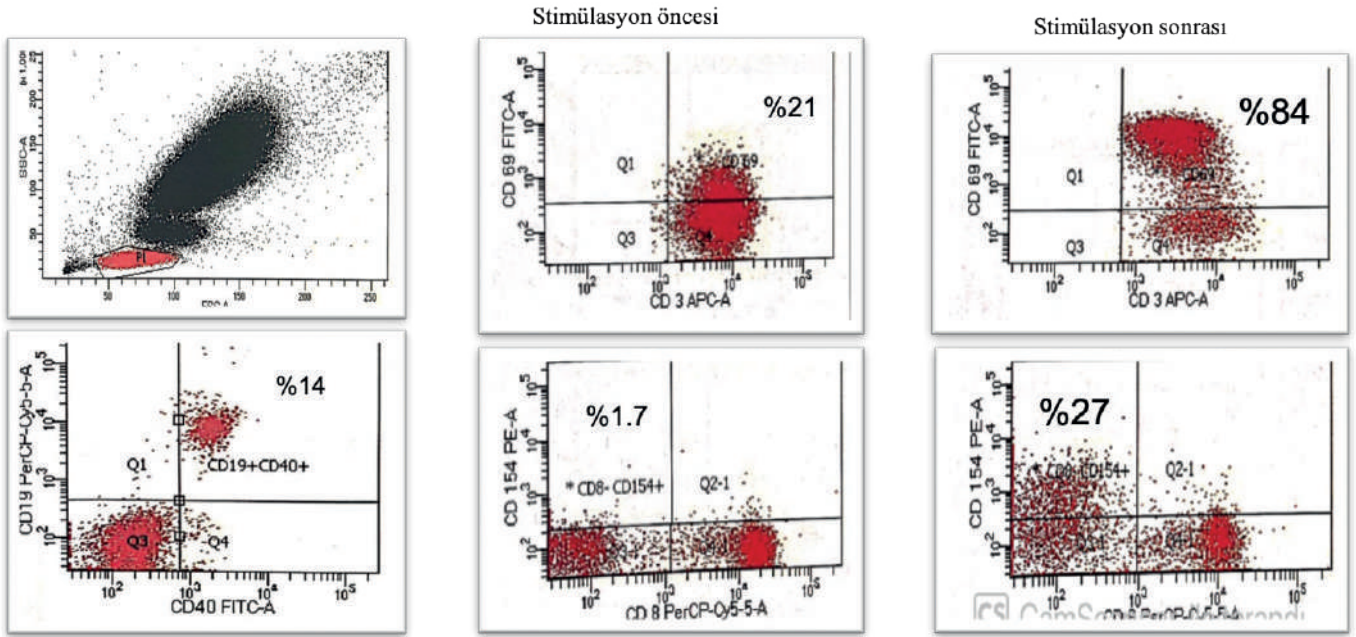
TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Olgunun hemogramında lökosit sayısı 7100/mm³ (mutlak nötrofil sayısı 3800/mm³, mutlak lenfosit sayısı 2850/mm³), hemoglobin 11.6 g/dl, hematokrit %35.4, trombosit 220.000/mm³ saptandı. Periferik yaymada atipik ya da blastik hücre izlenmedi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, total protein ve albümin düzeyleri normaldi. Disgamaglobulinemi tanısıyla düzenli İVİG replasmanı alarak kliniğimize gelen hastada, replasmandan yaklaşık 2 hafta bakılan IgG 808 mg/dl, IgM 1168 mg/dl (yüksek), IgA <5 mg/dl (ölçülemeyecek kadar düşük), IgE <2 U/l saptandı. Kan grubu AB pozitif. Düzenli İVİG tedavisi alması nedeniyle, aşıya spesifik antikor yanıtları bakılamadı. Lenfadenopati ayırıcı tanısı için bakılan serolojik incelemelerde EBV-VCA IgM ve CMV IgM (-), HIV-RNA (-), Toxoplasma IgM (-), PPD anerjik saptandı. Boğaz kültüründe üreme olmadı. Periferik lenfosit alt grupları incelendiğinde; CD3⁺CD4⁺ T helper ve CD3⁺CD8⁺ T sitotoksik hücre oranının ters dönmesi dışında CD3⁺ T lenfosit, CD19⁺ B lenfosit, CD3⁺CD16/56⁺ NK lenfosit yüzde ve sayısı normaldi. Belirgin IgM yüksekliği olan olgunun flow sitometrik incelemelerinde aktive edilmiş T helper lenfositlerde CD40 ligand (CD40L, CD154) ekspresyonu normal, B lenfositlerde CD40 ekspresyonu normaldi (Şekil 1). B lenfosit alt grupları değerlendirilen hastada CD19⁺CD27⁺ hafıza B hücreler normal, izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücre sayıları-

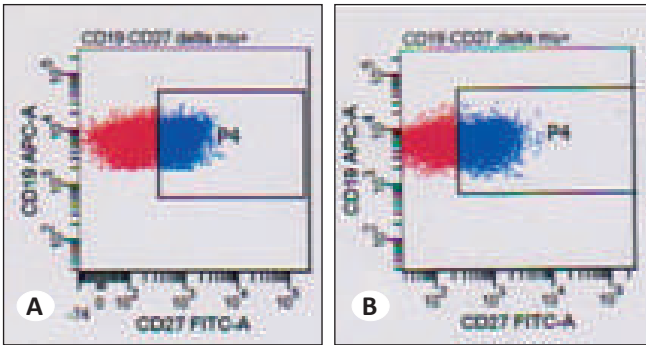
nın yaşa göre düşük olduğu görüldü (Şekil 2-3, Tablo 2). Karın ultrasonografisi (USG) normaldi, boyun USG' de üst juguler zincirde solda 22.9 mm, sağda 20x20 mm çapında hipoekoik lenfadenopatiler izlendi.

İlk laboratuvar incelemeleriyle beraber olgu tekrar değerlendirildiğinde B lenfosit düzeyinin normal olması, tonsiller ve lenfoid atrofinin olmamasıyla X'e bağlı agamaglobulinemi dışlandı. IgM düzeyi belirgin yüksek, diğer Ig izotipleri düşük olan olguda immünoglobulin izotip dönüşüm (Ig-CSR, class-switch recombination) bozuklukları, diğer ismiyle hiper-immünoglobulin M (HİGM) sendromları ayırıcı tanıda düşünüldü.

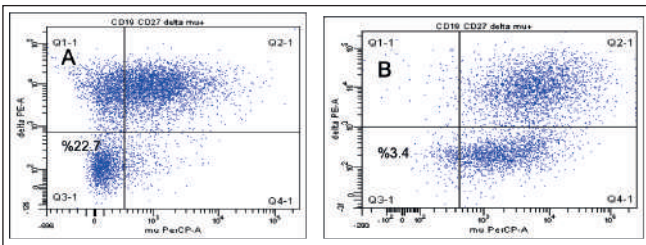
İmmünoglobulin izotip dönüşüm bozuklukları/HİGM sendromları, ilk olarak 1960'lı yılların başında, 15 yaşında tekrarlayan pnömoni, menenjit ve lenfadenopatileri olan bir erkek olguda tarif edilmiştir (5). Farklı genetik bozukluklar HİGM sendromlarından sorumlu tutulmaktadır. Tüm HİGM tiplerinde ortak defekt B lenfositlerde IgM' den IgG, IgA ve IgE gibi diğer izotiplere dönüşüm bozukluğudur (6-9). En sık görülen X'e bağlı kalıtlı CD154 (CD40 ligand, CD40L) gen mutasyonlarının sorumlu olduğu HİGM tip 1'dir. CD154 aktive T helper hücreler üzerinde ekspres olur ve eksikliğinde T hücreden B hücreye sinyalizasyon bozukluğu sonucu izotip dönüşümü (CSR) ve somatik hipermutasyon (SHM) etkilenir. HİGM tip 2 aktivasyon ile indüklenen sitidin deaminaz (AID, AICDA) mutasyonları sonucu görülür, otozomal resesif kalıtlıdır. Bozulmuş CSR ve SHM ile karakterizedir. Bu hastalarda belirgin lenfoid hiperplazi ve dev germinal merkezler görülmektedir. CD40 gen mutasyonları otozomal resesif kalıtlıdır ve HİGM tip 3'e neden olur. HİGM tip 1 ve 3 kombine immün yetmezlik kliniği ile karşımıza çıkar. Oldukça nadir olan Urasil DNA glikozilaz (UNG) gen mutasyonları otozomal resesif kalıtlıdır. Ektodermal displazi ile ilişkili nükleer faktör- κβ (NF-κβ)



Şekil 1. Olguya ait akım sitometrik CD40 ve CD40L ekspresyonu



Şekil 2. B hücre diferansiyasyon testlerinde akım sitometrik olarak sağlıklı kontrole göre normal CD19+CD27+ bellek B lenfosit oranı (A. Sağlıklı kontrol, B. Hasta)



Şekil 3. CD19+CD27+ B lenfosit kapısında IgM ve IgD ekspresyonu. Hasta örneğinde switch yapmış (CD19+CD27+IgM-IgD-) B hücre oranı düşüktür (Q3-1) (<%10). (A. Sağlıklı kontrol, B. Hasta)

esansiyel modulator (*NEMO*, *IKK γ*) mutasyonu da X'e bağlı kalıtılarak HİGM fenotipine neden olmaktadır. Genetik defekti net olarak tanımlanmış yukarıda adı geçen HİGM tiplerine ek olarak, fenotipi HİGM tip 2' ye benzeyen, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ile prezante olan, lenfoid hiperplazi görülebilen ancak dev germinal merkezlerin görülmeyen, CSR bozuk, SHM' un normal olduğu, alta yatan genetik defektin net olarak aydınlatılmadığı, HİGM tip 4 olarak adlandırılan HİGM alt grubu daha bulunmaktadır. Günümüzde numaralandırılmış HİGM tip 1-6 terminolojisi yerine etkilenen gen defektine bağlı Ig-CSR bozukluğu ile tanımlama yapılmaktadır (Tablo 3). Ek olarak, Hiper IgM sendromları terimi olgular arasında normal/düşük IgM düzeyi olanlar olduğu için “İmmünglobulin sınıf dönüşümü rekombinasyon bozuklukları” ya da “Ig izotip dönüşüm bozuklukları” terimi kabul edilmiştir.

Tablo 2. Olgunun önemli laboratuvar verileri

	İlk başvuru (11 yaş)	İzlem 6. ay	İzlem 1. yıl	İzlem 3. yıl
Lökosit sayısı (/mm ³)	7100			5850
Lenfosit (/mm ³)	2850			3744
Nötrofil (/mm ³)	3800			1638
Hb (g/dl)	11.6			11.7
Trombosit (/mm ³)	220.000			203.000
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/s)	30			28
IgG (mg/dl)	808 (İvİG'den 2 hafta sonra)	603 ↓	993	405 ↓
IgM (mg/dl)	1168 ↑ ↑	552 ↑	773 ↑	1020 ↑ ↑
IgA (mg/dl)	<5 ↓	<5 ↓	<5.8 ↓	<5.8 ↓
IgE (kU/l)	<2 ↓		<2	
CD3 ⁺ T hücre %	70			
Mutlak sayı	1995			
CD19 ⁺ B hücre %	14			
Mutlak sayı	399			
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T hücre %	34			
Mutlak sayı	969			
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T hücre %	39			
Mutlak sayı	1112			
CD3 ⁺ CD56 ⁺ NK Hücre %	10			
Mutlak sayı	285			
CD19+CD40+ %	14			
CD3+CD8-CD154+ % (aktivasyon öncesi – sonrası)	1.7 -27			
Total Hafıza B hücre, CD19+CD27+ %	%35			
Sınıf Dönüşümü Yapmış Hafıza B hücre ,CD19+CD27+IgM-IgD-, %	%3.4 ↓			
Otoantikor (ANA, Direkt coombs test, RF)		(-)	(-)	(-)

• Yaşa göre normal değerlerden farklılık (düşük/yüksek) gösteren değerler ↑ ve ↓ sembolleri ile işaret edilmiştir (18,19).

Tablo 3. İmmünoglobulin izotip dönüşüm bozuklukları (hiper-immünoglobulin M sendromları)

HİGM Sendromları	Kalıtım	Kromozomal lokalizasyon	Defektif gen ürünü	Klinik fenotip
CD40 aracılı sinyalizasyon bozukluğu ve germinal merkezlerde defektif T:B kooperasyonuna bağlı HİGM sendromları	HİGM Tip 1	X' e bağlı	Xq26-27	CD40L/TNFSF5
	HİGM Tip 3	OR	20q12-13.2	CD40/TNFRSF5

Kombine immün yetmezlik

Tablo 3. Devam

	HİGM Tip 2	OR, nadiren OD	12p13	AID	Humoral immün yetmezlik, bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık, lenfoproliferasyon, germinal merkezlerde hiperplazi, otoimmünite
	HİGM Tip 5	OR	12q23-24.1	UNG	Lenfoproliferasyon, germinal merkezlerde hiperplazi,
İntrensek B hücre defektlerine bağlı HİGM sendromları	Moleküler defekti net aydınlatılmamış CSR defektleri (HİGM Tip 4)	OR ?			Humoral immün yetmezlik
	INO80 eksikliği	OR	15q15.1	INO80	Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar
	MSH6 eksikliği	OR	2p16.3	MSH6	Ailede ve etkilenen bireyde kanser öyküsü
B hücre aracılı sinyalizasyon defektleri	HİGM Tip 6	X' e bağlı	Xq28	NEMO (IKBKG)	İmmün yetmezlik, ektodermal displazi
	APDS1	OD (GOF)	1p36.22	PIK3CD	Bakteriyel enfeksiyonlar, EBV-CMV viremişi, lenfadenopati, lenfoproliferasyon, lenfoma

Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu'nun (ESID - European Society for Immunodeficiencies) Ig-CSR (HİGM) bozuklukları için tanı kriterleri aşağıda verilmiştir (4);

Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- Enfeksiyonlara artmış yatkınlık (tekrarlayan ve/veya fırsatçı enfeksiyonlar, *Cryptosporidium* dahil)
- İmmün disregülasyon (otoimmünite, lenfoproliferasyon, sklerozan kolanjit)
- Sitopeni (nötropeni)
- Malignite (lenfoma)
- Etkilenmiş aile bireyi

Ve IgG düşüklüğü (en az 2 ölçüm)

Ve Normal veya yüksek IgM (en az 2 ölçüm)

Ve Hipogamaglobulineminin diğer nedenlerinin dışlanması

Ve belirgin T hücre eksikliği kanıtlarının olmaması

- CD4⁺ sayısı /mm³: 0-6 ay <1000, 6 ay-1 yaş <800, 1-2 yaş <500, 2-6 yaş <300, 6-12 yaş <250, >12 yaş <200
- Naive CD4⁺ %: 0-2 yaş <%30, 2-6 yaş >%25, 6-16 yaş >%20, >16 yaş >%10
- Yetersiz T lenfosit proliferasyonu

Ve Ataksi-telenjiyektazi bulgularının (*cafe-au lait* lekesi, ataksi, telenjiyektazi, alfa-feto protein yüksekliği) olmaması

Olgumuzda IgM yüksekliğinin eşlik edebildiği otozomal resesif kalıtılan ataksi-telenjiyektazi, progresif serebellar bozukluk gibi nörolojik bulgular ve telenjiyektazilerin eşlik etmemesiyle dışlandı. Flow sitometrik incelemelerde CD40L ve CD40 ekspresyonunun normal olması ve klinik olarak T hücrelerin de etkilendiği kombine immün yetmezlik fenotipinin olmamasıyla HİGM tip 1 ve 3 dışlandı. Olgu normal B lenfosit düzeyi ile beraber serum IgG ve IgA değerlerinin düşüklüğü ve yüksek IgM varlığı, immüno-globulin izotip dönüşüm bozuklukları, intrinsek B hücre defektlerine bağlı HİGM sendromu ön tanısıyla izleme alındı. Düzenli İVİG replasmanına 3-4 hafta aralıklarla devam edildi.

Problem Listesi:

- Sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu
- Kronik sinüzit
- İştahsızlık
- Disgamaglobulinemi (IgM yüksekliği, IgG-IgA-IgE düşüklüğü)
- İzotip dönüşümü yapmış bellek B hücre düşüklüğü

KESİN TANI

AID geninin moleküler genetik analizi sonucunda c.415A>G (p.Met139Val) patojenik mutasyonu saptandı. Yapılan segregasyon analizi sonucunda aynı mutasyon ailesinden anne ve babanın taşıyıcı olduğu gösterildi.

Aktivasyon İle İndüklenen Sitidin Deaminaz (activation-induced cytidine deaminase, *AICDA*, *AID*) Eksikliğine Bağlı Hiper IgM Sendromu (HİGM Tip 2), sıklıkla otozomal resesif, nadiren otozomal dominant geçişli olup, artmış IgM ve düşük IgG ve IgA düzeyleri, dev germinal merkezlerin olduğu lenfoid hiperplazi ve normal hücrel immünite ile karakterizedir. İnsanlarda *AID* geni sekonder lenfoid organlarda ve izotip dönüşümü yapan periferik B hücrelerinde görülür. *AID* RNA transkriptleri sadece germinal merkezlerde CSR veya SHM'a uğrayan B lenfositlerde gösterilebilmiştir (10-13). *AID* geni, 12p13 kromozom lokalizasyonunda, 5 ekzon ve 4 introndan oluşan 10kb genomik DNA parçasıdır. *AID* S ve V bölgelerinde selektif olarak sitozin rezidülerini urasile çevirir (10). *AID* eksikliği olan olgularda hem CSR hem de SHM' un defektif olması *AID*' ın B hücre terminal diferansiasyonundaki kritik önemini göstermektedir (12,14).

AID eksikliğinde semptomlar genellikle ilk 5 yaşta, erken çocukluk döneminde ortaya çıkmakla beraber tanı genelde daha ileri yaşlarda konulur (11,15). En sık görülen klinik bulgular tekrarlayan solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlardır. T hücre bozukluğu işareti olan fırsatçı enfeksiyonlar görülmez. Olgularının yaklaşık %75'inde belirgin lenfoid hiperplazi mevcuttur (11,15). Hepatosplenomegali %10 olguda bildirilmiştir. Diğer bulgular arasında artrit (%12) ve otoimmün/inflamatuar bulgular (hemolitik anemi, trombositopeni, otoimmün hepatit, inflamatuvar bağırsak hastalığı) (%21) yer almaktadır (15,16).

AID defekti olan olgularda immünizasyon sonrası IgG yanıtı oluşmazken, IgM izohemaglutinin titreleri normaldir. Periferik kan T hücre alt grupları ve *in vitro* ortamda mitojen ve antijenlerle T hücre proliferasyonu normaldir. CD19+ B hücre sayıları ve CD40 ekspresyonu normaldir. *in vitro* solubl CD40L ile indüklenen B hücre proliferasyonu normaldir. Ancak, CD40L ve IL-4 ile indüklenen, IgE üretimine neden olan B hücre aktivasyonu defektiftir (7,12). CD19+CD27+ bellek B hücre oranları normal olmasına rağmen, bu hücrelerde SHM sıklığı oldukça düşüktür (13).

Büyümüş sekonder lenfoid organların (özellikle tonsiller, servikal lenf nodları) histolojisi, belirgin foliküler hiperplazi göstermektedir. Germinal merkezler, kontrol reaktif lenf nodlarına göre 5-10 kat daha büyüktür (11). Foliküler hiperplazi *AID* enzim yokluğunda, SHM gerçekleşmeksizin B hücrelerinin antijenle uyarmı sonucu sürekli proliferolmaları ile açıklanabilir. Dev germinal merkezler normal foliküler dendritik ağ ve CD38+, CD23+, CD83+, CD95+, CD40+,

IgM+, Bcl2+ ve Ki67+ B hücreler içerir (11,15). Bu hastalarda, lenfoid proliferasyon görülmekle beraber günümüze kadar malign transformasyon bildirilmemiştir (14,16,17).

HİGM tip 2 kesin tanısı için *AID* gen mutasyonunun gösterilmesi gerekir.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Genetik analizle *AID* eksikliği tanısı kesinleşen olgunun izleminde düzenli İVİG replasmanı ile enfeksiyon sıklığında azalma gözlemlendi. İlk başvuruda ağırlık ve boy %10 persentilde iken izleminin 2. yılında persantilleri %50-75'e ulaştı. Belli aralıklarla yapılan gaitada parazit bakılarında *Cryptosporidium parvum* saptanmadı. Otoimmün bulgu gelişmedi. Takibinin 3. yılında sağ ön servikal bölgede 33 cm boyutlarında sert, hareketsiz lenfadenopatiyle başvurdu. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi yakınmalar olmayan, hepatosplenomegali eşlik etmeyen olgunun incelemelerinde periferik yaymada atipi, ve blast izlenmedi. Akciğer grafisinde mediasten genişliği yoktu. Karın USG normaldi. Boyun USG' de bilateral submandibuler, en büyüğü 38mm olan, çok sayıda, yağlı hilusu seçilen, kalın korteksli lenfadenopatiler izlenen olguya lenf nodu eksizyonu uygulandı. Histopatolojisinde lenf nodunda genişlemiş germinal merkezler içeren, folikül mesafelerinde CD20+, parakortikal mesafede CD3+, medüller mesafede belirgin artış gösteren plazma hücreleri CD38+, non-spesifik reaktif hiperplazi olarak yorumlandı. *AID* eksikliğinde görülen lenfoid hiperplaziyle uyumlu bulundu.

İmmünoglobulin izotip dönüşüm bozukluklarından *AID* eksikliğinin tedavisinde düzenli aralıklarla immünoglobulin replasman tedavisi (İgRT) yer alır (11, 17). Düzenli İgRT ile enfeksiyonların şiddeti ve sıklığı azalmakta, IgM düzeyleri azalarak normal seviyelere inebilmektedir. Ancak, lenfoid hiperplazi İVİG tedavisinden etkilenmemektedir. HİGM tip 2' deki bozukluk B hücrelere özgü olduğundan *Pneumocystis carinii* ve *Cryptosporidium* türlerine karşı profilaksi gerekmemektedir. Yeterli İgRT'ye rağmen tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları olan çocuklarda, profilaktik trimetoprim-sulfametaksazol, amoksisilin veya azitromisin önerilmektedir. Oral polio, canlı zayıflatılmış influenza, sarı humma ve çiçek aşısı gibi canlı zayıflatılmış aşılar ve *Salmonella typhi* (Ty21a) gibi canlı bakteriyel aşılar kontrendikedir. İnaktive aşılar güvenli olsa da hastaların çoğu aşılamanın ardından koruyucu antikor yanıtı oluşturamaz.

Olgu gelişebilecek otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar açısından yakın takip edilmektedir.

Anahtar Noktalar:

- Tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, lenfoproliferasyon ve IgM yüksekliği varlığında Hiper IgM sendromu akla gelmelidir.
- Otoimmünite ile prezante olabilir veya izlemde otoimmün/inflamatuvar komplikasyonlar gelişebilir.
- IgM her zaman yüksek değildir, IgG ve IgA ölçülebilir düzeylerde olabilir
- AID eksikliği kesin tanısı genetik analizle konulur.
- Düzenli İgRT uygulanmalıdır.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Marsh RA, Orange JS. Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency: A practical review for the clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:444-53.
2. Min Q, Meng X, Wang JY. Primary antibody deficiencies. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1254:117-44.
3. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Practice.* 2019;7(6):1763-70.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507.
5. Rosen FS, Kevy SV, Merler E, Janeway CA, Gitlin D. Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia: Deficiency of 7S gammaglobulins in the presence of elevated 19S gammaglobulins. Report of two cases. *Pediatrics.* 1961;28:182-95.
6. Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM. *Immunodef Rev.* 1992;3:101-22.
7. Durandy A, Kracker S. Immunoglobulin class-switch recombination deficiencies. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):218.
8. Tangye SG, Nguyen T, Deenick EK, Bryant VL, Ma CS. Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function. *J Exp Med.* 2023;220(7):e20221105.
9. Durandy A, Taubenheim N, Peron S, Fischer A. Pathophysiology of B-cell intrinsic immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Adv Immunol.* 2007;94:275-306.
10. Muramatsu M, Sankaranand VS, Anant S, Sugai M, Kinoshita K, Davidson NO, et al. Specific expression of activation-induced cytidine deaminase (AID), a novel member of the RNA-editing deaminase family in germinal center B cells. *J Biol Chem.* 1999;274(26):18470-6.
11. Revy P, Muto T, Levy Y, Geissmann F, Plebani A, Sanal O, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell.* 2000;102(5):565-75.
12. Notarangelo LD, Lanzi G, Peron S, Durandy A. Defects of class-switch recombination. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:855-64.
13. Erdos M, Durandy A, Maródi L. Genetically acquired class-switch recombination defects: The multi-faced hyper-IgM syndrome. *Immunol Lett.* 2005;97:1-6.
14. Dirks J, Haase G, Cantaert T, Frey L, Klaas M, Rickert CH, et al. A novel AICDA splice-site mutation in two siblings with HIGM2 permits somatic hypermutation but abrogates mutational targeting. *J Clin Immunol.* 2022;42(4):771-82.
15. Quartier P, Bustamante J, Sanal O, Plebani A, Debré M, Deville A, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol.* 2004;110(1):22-9.
16. Durandy A, Cantaert T, Kracker S, Meffre E. Potential roles of activation-induced cytidine deaminase in promotion or prevention of autoimmunity in humans. *Autoimmunity.* 2013;46(2):148-56.
17. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol.* 2019;198:19-30.
18. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: A study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr.* 2006;48:19-24.
19. Besci Ö, Başer D, Öğülür İ, Berberoğlu AC, Kıyıkım A, Besci T, et al. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. *Turk J Med Sci.* 2021;51:1814-24.

Selektif IgA Eksikliği - Çocuk Olgu

Doç. Dr. Esra YÜCEL, Prof. Dr. Özlem KESKİN

OLGU SUNUMU

Öksürük, burunda tıkanıklık, hapsirik ve geniz kaşıntısı yakınması ile Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları bölümüne başvuran 7 yaş kız hastanın öyküsünde; 3 yaşında kreşe başladıktan sonra ayda en az bir kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği, bu enfeksiyonların çoğunda hışıltılı ataklarının olduğu ve acile başvurup nebül ile ilaç uygulandığı öğrenildi. Bu zamana kadar iki kez sinüzit, bir kez akut otitis media geçiren hasta pnömöni geçirmemişti. Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon öyküsü olmayan hastanın iki yıldır haftada bir gün gece uyandıran kuru öksürük, efor ile tetiklenen öksürük ve göğüste sıkışma yakınması mevcuttu. Bu yakınmaların inhaler salbutamole cevabı pozitif. Yine iki yıldır burun akıntısı, burun tıkanıklığı, sabahları hapsirik ve geniz kaşıntısı öyküsü mevcuttu. Kronik ishal öyküsü olmayan hastanın büyüme ve gelişmesinde sorun yoktu. Miadında sezaryan ile doğan hastanın düzenli kullandığı ilaç yoktu. Soy geçmişinde ailede atopi yok. Annede tiroid papiller kanser tanısı ile total tiroidektomi öyküsü mevcuttu. Akraba evliliği yok, sağlıklı bir ablası vardı. Pasif sigara maruziyeti ve evde evcil hayvan yoktu.

Fizik muayenesinde boy 118 cm (25p), tartı 25 kg (75p) dı. Kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi muayenesi doğaldı. Hepatomegali ve splenomegali yoktu. Bilateral submandibuler 1 cm'den küçük lenf nodu palpe edildi. Atipik yüz görünümü yoktu. Nörolojik muayenede patoloji saptanmadı. Tırnaklarda pitting, diz üstünde ve dirseklerde kaşıntısız, sınırları düzensiz, üzerinde beyazımsı ince kabuklanma olan psöriyazis ile uyumlu olabilecek plak şeklinde lezyonlar mevcuttu.

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Hastanın tetkiklerinde tam kan sayımında anemi, trombositopeni, lenfopeni, nötropeni yoktu. Eozinofili mevcuttu. Serum İmmünoglobulin (Ig) A düzeyi <6 mg/dl idi. Diğer immünoglobulin düzeyleri yaşına göre normal aralıktaydı (1-3). IgG alt grupları yaşına göre normal aralıktaydı (1-3). Yapılan immünfenotiplemede B lenfosit yüzdesi ve T lenfosit alt grupları yaşına göre normaldi (4). Polisakkarit pnömokok aşısı yanıtı için aşı öncesi kan örneği alındı. Anti HBs 245 mIU/mL olarak saptandı. Kızamık IgG, Suçiçeği IgG pozitif olarak sonuçlandı. Aeroalerjen ile yapılan deri prik testinde ev tozu akarı alerjisi saptandı. Yapılan spirometrik incelemede FVC%115, FEV1%128, FEV1/FVC%112, PEF%104 olarak saptandı. Efor ile yakınması olduğu için yapılan egzersiz testinde FEV1'de %16'lık azalma mevcuttu. Serbest T4, TSH normal, anti tiroid peroksidaz (TPO) ve anti Tiroglobulin (Tg) normal saptandı. Doku Transglutaminaz IgG ve Anti Endomisyum IgG negatif saptandı (Tablo 1). Hasta tırnak lezyonları ve ekstremitedeki lezyonları için Dermatoloji'ye danışıldı ve psöriyazis düşünüldü. Dermatoloji'nin önerdiği kalsipotriol ve betametazon içeren topikal tedavi (Psorcutan® merhem) başlandı. Kış dönemi 4 ayda bir, yazın semptomlarının durumuna göre 6 ay ara ile izlem planlandı. Takipte bakılan IgA düzeyi 0.7 mg/dl olarak saptandı, eş zamanlı diğer immünoglobulin düzeyleri yaşına göre normal aralıkta idi. Toraks tomografisinde bronşiektazi saptanmadı.

TANI VE AYIRICI TANI

Selektif IgA eksikliği en sık görülen primer immün yetmezliktir. Etkilenen bireylerin çoğu asemptomatik olsa da primer antikor eksiklikleri arasında sınıflandırılmıştır (5).

Prevalansının 100'de 1 ile 1000'de 1 arasında değiştiği düşünülmektedir (6). Selektif IgA eksikliğinin muhtemelen çeşitli patojenik mekanizmalarla ortaya çıkan heterojen bir bozukluk olduğuna inanılmaktadır. Kesin moleküler kusurlar bilinmemektedir. IgA'nın mukozal bağışıklıkta ki belirgin önemine rağmen, IgA eksikliği olan hastaların büyük çoğunluğunda daha sık veya şiddetli enfeksiyonlar görülmemesi örneğin salgısal IgM aynı işlevleri yerine getirmesi gibi muhtemelen konağı koruyan immünolojik mekanizmaların varlığı ile açıklanmaktadır (6).

Selektif IgA eksikliği ayırıcı tanısında süt çocuğu geçici hipogamaglobulinemisi ve yaygın değişken immün yetersizlik başta olmak üzere diğer primer immün yetmezlikler yer almaktadır (6,7). Hastanın diğer immünoglobulin düzeylerinin normal olması, aşı yanıtı olması ile bu tanılar dışlanmıştır. T lenfopeni olmaması, immünfenotiplemenin normal saptanması ile de düşük IgA seviyesi ile prezante olacak diğer immün yetmezlikler ekarte edilmiştir.

Sekonder ilaç ilişkili IgA düşüklükleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir (6). Özellikle sikloprolin, antiepileptik ilaçlar

Tablo 1. Hastanın laboratuvar bulguları

Tetkik	Hastanın değerleri	Normal değerler
Tam kan sayımı		
Hemoglobin g/dl	12.6	12-18
MCV fL	89	80-99
Beyaz küre mm ³	9160	5200-12400
Nötrofil sayısı mm ³	5050	1900-8000
Lenfosit sayısı mm ³	2700	1000-5200
Eozinofil mm ³	700	0-500
Trombosit mm ³	272000	130000-400000
İmmünoglobulin düzeyleri		
IgG mg/dl	1713	745-1804
IgM mg/dl	87	78-261
IgA mg/dl	<6	52-282
IgA kontrol	0.7 mg/dl	52-282
IgE U/L	65	
IgG1 mg/dl	1420	447-1224
IgG2 mg/dl	243	75-350
IgG3 mg/dl	48.6	28-118
İmmünfenotipleme		
CD3 %	71	55-86
CD4 %	35.7	23-48
CD8 %	35.2	16-46
CD19 %	16	6-20
CD16-56 %	16	4-29
CD45 RA %	50	41-77
CD45 RO %	49	20-46
Aeroalerjen deri prik testi		
	Histamin: 6 mm D.farinaea: 7 mm D.pteronysinus: 8 mm Diğer alerjenler (-)	
Anti Hbs mIU/mL	245	>10
Anti Transglutaminaz IgG U/ml	7.48	<12
Anti Endomisyum IgG U/ml	(-)	(-)
Serbest T4 ng/ml	1.56	0.98-1.63
TSH IU/ml	2.81	
Anti TPO IU/ml	25.2	0-115
Anti Tg IU/ml	14.3	0-34

(karbamazepin, lamotrijin, fenitoin ve valpoik asit), D penisilamin, kaptopril, sulfosalazin kullanımı IgA düzeylerini düşürebilir. Hastamızın düzenli kullandığı bir ilacı bulunmamaktadır.

Problem Listesi

- Sık üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit ve bir defa akut otitis media geçirmesi
- Yineleyen hışıltı atakları, gece öksürüğü, efor ile tetiklenen öksürük, nefes darlığı
- Acilde yineleyen nebül ile salbutamol alma gereksinimi ve salbutamole pozitif yanıtının olması
- Nazal semptomlar (burun akıntısı, hapşıрма, burun tıkanıklığı)
- Tırnaklarda pitting ve diz üstünde ve dirseklerde kaşıntısız, düzensiz sınırlı, beyazımsı ince kabuklanma olan psöriyazis ile uyumlu plak şeklinde lezyonlar
- Eozinofili
- Serum IgA düzey düşüklüğü
- Deri prik testinde ev tozu akar duyarlılığı saptanması
- Spirometrik incelemede efor ile FEV1’de %16 düşme olması

KESİN TANI

Hastanın kesin tanısı Astım, Alerjik Rinit ve Selektif IgA eksikliğidir. IUIS ve MENA bölgesi tanı rehberlerine göre Selektif IgA eksikliği tanısı koymak için gerekli koşullar aşağıda sıralanmıştır (5,8,9);

- Dört yaşından büyük çocuklarda
- Enfeksiyon ve/veya otoimmün belirtilere karşı artmış duyarlılık, ancak hastaların çoğu asemptomatik olmaktadır.
- Çok düşük serum IgA düzeyi (4 yaşından sonra <7 mg/dL)
- IgG ve IgM seviyelerinin yaşa göre normal aralıkta olması
- Antikor yanıtlarının normal olması ve immünofenotiplemenin normal olması

- IgA düşüklüğüne neden olabilecek ikincil nedenlerin dışlanmış olması
- Hücresel bağışıklığın normal olması

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Selektif IgA eksikliği heterojen bir hastalıktır ve kesin bir tedavisi yoktur bu nedenle her hasta bireysel bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Önerilen tedavi planı hastanın düzenli aralıklarla (4-6 ayda bir) izlemi, sık enfeksiyon geçiren hastalarda antimikrobiyal profilaksi ve enfeksiyonların antibiyotiklerle tedavi edilmesi şeklindedir (6,7). Solunum yolu enfeksiyonu tedavisinde seçilecek ampirik antibiyotığın özellikle *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenza*’ya etkin olması akılcı bir yaklaşımdır (6).

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda alerjik ve otoimmün hastalıklar sıklıkla eşlik etmektedir ve hastalığa özgü tedavi edilmelidir (10-12). Selektif IgA eksikliği olan hastalarda immünoglobulin replasman tedavisi tartışmalıdır ve çoğu hastada gerekmemektedir. Ancak profilaktik antimikrobiyal tedaviye rağmen enfeksiyon sıklığı azalmayan, bronşiektazisi olan hastalar için düşünülebilir (7).

Yine hastalarda *Giardia lamblia*’ya bağlı gastrointestinal enfeksiyon riskinin arttığı, kronik diyare, malabsorpsiyon ve hatta nodüler lenfoid hiperplaziye neden olduğu bildirilmiştir (6,7).

Asemptomatik olsalar bile tüm Selektif IgA eksikliği olan hastalara pnömokok ve influenza aşılırları önerilmelidir. Oral polio aşısı, Bacille-Calmette-Guerin (BCG) ve sarı humma gibi canlı aşılardan kaçınılmalıdır. Hastalarda önerilmemektedir (8).

Hastaların izlemlerinde gelişebilecek Hashimoto hipotiroiditi, Çölyak hastalığı, vitiligo, Tip 1 Diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklar açısından dikkatli olunmalı, bu açıdan semptom sorgulaması ve fizik muayene bulgularına dikkat edilmelidir (12,13). Aralıklı olarak tiroid otoantikorları, çölyak hastalığı için Doku Transglutaminaz IgG, Antiendomisyum IgG düzeyleri kontrol edilebilir. Solunum fonksiyonları açısından değerlendirme ve izlem özellikle yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve astım eşlik eden hastalarda yapılmalıdır.

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda IgA’ya karşı IgE ve IgG yapıda otoantikorlar olabilir. Bu hastalarda kan ürünü transfüzyonları (taze donmuş plazma, tam kan, trombosit ve granülosit süspansiyonu, kriyopresipitat ve immüno-

lobulin preparatları) sistemik alerjik reaksiyonlara neden olabilir bu açıdan dikkatli olunmalıdır ve hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. Böyle bir durumda vericinin de Selektif IgA eksikliği olması ya da yıkanmış ürün kullanılması bu durumu engelleyebilir. Hastanın immünoglobulin tedavisi alması gereken bir durum söz konusu olduğunda IgA içermeyen preparatlar tercih edilmelidir (6,7).

Yukarıda sunulan hastaya astım ve alerjik rinit tanısı ile ölçülü doz inhaler ve ara parça ile inhale kortikosteroid, lüzum hâlinde salbutamol inhaler, nazal mometazon tedavisi başlandı. Toraks BT incelemede bronşiektazi saptanmadı. Kış döneminde profilaktik antibiyotik önerildi ve enfeksiyon sıklığı açısından takibe alındı. Sezon başlamadan influenza aşısı önerildi. Hasta eşlik edebilecek ve izlemde gelişebilecek otoimmün hastalıklar açısından dikkat etmesi gereken semptomlar konusunda bilgilendirildi. Dermatoloji bölümü, cilt lezyonları ve tırnak bulgularını psöriyazis ile uyumlu bulduğundan topikal betametazon ve beta kalsipotriol içeren merhem önerisi ile hastayı izleme aldı.

Anahtar Noktalar

- Selektif IgA eksikliği asemptomatik bireyler olduğu kadar alerjik hastalıklar, yineleyen solunum yolu enfeksiyonları ve eşlik eden otoimmün hastalıklar gibi farklı klinik bulguların eşlik edebildiği heterojen bir hastalıktır.
- Hastalar, 4 yaş üstünde IgG ve IgM normalken serum IgA düzeyinin 7 mg/dl nin altında olması, sekonder nedenlerin ekarte edilmesi ve hücresel immünitenin normal olması ile tanı alır.
- Hastalarda eşlik eden otoimmün hastalık, alerjik hastalık, bronşiektazi gibi bir durum yoksa prognoz genellikle iyidir.
- Selektif IgA eksikliği olan bir hasta tanı aldıktan sonra izlemde eşlik edebilecek hastalıklar açısından düzenli olarak takip edilmelidirler (6,7,14).
- Heterojen klinik bulgular olması nedeniyle hastaya özgül tedavi ve takip önemlidir. Tekrarlayan ve ağır enfeksiyon geçirenlerde antibiyotik profilaksisi ve nadir olgularda immünoglobulin replasman tedavisi gerekli olabilir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bayram RO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgAandIgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk Med Sci.* 2019;49(2):497-505.
2. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Serum immunoglobulin levels with turbidimetric method in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr.* 1996;39:649-56.
3. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: A study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr.* 2006;48(1):19-24.
4. Besçi Ö, Başer D, Ögülür İ, Berberoğlu AC, Kıyıkım A, Besci T, et al. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. *Turk Med Sci.* 2021;51(4):1814-24.
5. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508-20.
6. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol.* 2017;85(1):3-12.
7. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.
8. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):158-180.e11.
9. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1763-10.
10. Vosughimotlagh A, Rasouli SE, Rafiemanesh H, Safarirad M, Sharifinejad N, Madanipour A, et al. Clinical manifestation for immunoglobulin A deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023;19(1):75.
11. Cinicola BL, Pulvirenti F, Capponi M, Bonetti M, Brindisi G, Gori A, et al. Selective IgA deficiency and allergy: A fresh look to an old story. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(1):129.
12. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B, et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):112-9.
13. Odineal DD, Gershwin ME. The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(1):107-33.
14. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(2):87-92.

Selektif IgA Eksikliği - Erişkin Olgu

Doç. Dr. Sait YEŞİLLİK, Prof. Dr. Özgür KARTAL

OLGU

Yirmi yedi yaşında kadın hasta, son 6 ayda en az iki kez antibiyotik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara yanıt vermeyen farenjit, tonsillit ve sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) nedeni ile aile hekimi ve iç hastalıkları uzmanlarına başvurmuş. Sık ve tekrarlayan ÜSYE olan hasta, altta yatan bir immün yetmezlik şüphesi ile iç hastalıkları uzmanı doktoru tarafından polikliniğimize yönlendirildi. Hastada pnömoni, otitis media ve menenjit öyküsü yoktu. Hastanın karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal semptomları yoktu. Son altı ay öncesine kadar kronik bir hastalık, sivilceleri için kullanmış olduğu izotretinoin dışında kullanmış olduğu düzenli bir ilaç öyküsü yoktu. Hastanın aile geçmişi araştırıldığında ailede immün yetmezliği düşündüren herhangi bir tablo görülmedi.

AYIRICI TANI

Selektif IgA eksikliği (slgAE) hastalarının bir kısmının yaygın değişken immün yetmezlik hastalığına (YDİY) dönüşme riski nedeni ile IgA, IgG, IgM tetkiklerinin yanı sıra lenfosit ve IgG alt grupları bu hastaların tanılarının başlangıcında olduğu gibi bu hastalığın takibinde de tekrarlanmalıdır (1).

Bu hastalardan otoimmün hastalığı olan veya sonradan IgG alt grup eksikliği olanlar daha yakından takip edilmelidir (2). Selektif IgA eksikliği ve YDİY hastalarda ortak mutasyonların (TACI, BAFF, APRIL vb.) görülmesi bu iki hastalığın aynı immün yetmezlik yelpazesi içindeki aynı hastalığın iki farklı bölümü olabileceğini düşündürmektedir (3,4).

Bazı virüs enfeksiyonları (Ebstein Bar, hepatit C) ve kullanılan ilaçlar (tiroksin, siklosporin, anjiyotensin reseptör inhibitörleri, antiepileptik ilaçlar, nonsteroid antiinflama-

tuar ilaçlar) sonrası slgAE görülebilmektedir. Bu durumdaki sekonder slgAE olan hastaların büyük çoğunluğunda etken ortadan kalkınca IgA seviyeleri normale dönmektedir. Sekonder slgAE yapabilecek ilaçlar ve enfeksiyonlar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2,5).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Primer immün yetmezlik şüphesi ile polikliniğimize başvuran hastada öncelikle tam kan, rutin biyokimya, sedimentasyon ve CRP gibi inflamasyon testleri ile birlikte serum IgA, IgG, IgM bakıldı. Test sonuçlarında hastada serum IgA, düşük saptandı. Selektif IgA eksikliği tanısı koymak ve diğer primer immün yetmezlik tanılarını dışlamak için lenfosit alt grupları, IgG alt grupları istendi. Serum IgA eksikliği dışındaki tüm tetkikler normal idi. Hastanın test sonuçları Tablo 1’de gösterilmiştir. Eğer mümkünse tüm slgAE olan hastalarda aşılara karşı verilen immün yanıtlar ve genetik çalışmalar yapılmalıdır. Bu hastalarda ayrıca klinik bulgulara göre eşlik edebilecek otoimmün ve alerjik hastalıkları takip edecek özgül testler istenebilir.

Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliği (IUIS- International Union of Immunological Societies) 2022 yılında yayınladığı yeni fenotipik sınıflandırmaya göre Doğuştan Bağışıklık Kusurları’nın 3. tablosundaki baskın antikor eksikliğinin 4. alt grubunda (normal B hücre sayısına sahip; izotip, hafif zincir veya fonksiyonel eksiklikler) yer almaktadır. Bu hastalarda serum IgA düşük saptanırken, diğer antikorlar, IgG alt grupları ve spesifik antikorlar normal değerler arasındadır. Hastaların çoğu asemptomatik iken, bakteriyel enfeksiyon ve otoimmün hastalıklarda hafif artış saptanabilir (6).

Tablo 1. Tetkik sonuçları

	İlk başvuru	Normal Aralık
WBC (/mm ³)	6160	4490 – 10090
Nötrofil (/mm ³)	3980	2000 – 7150
Lenfosit (/mm ³)	1680	1160 – 3180
Eozinofil (/mm ³)	140	30 – 270
Serum İmmünoglobulin Düzeyleri		
IgG (mg/dl)	1075	700 – 1600
IgM (mg/dl)	167.7	40 – 230
IgA (mg/dl)	5.2	70 – 400
IgG alt grupları		
IgG1 (g/L)	6.5	4.05 – 10.11
IgG2 (g/L)	3.02	1.69 – 7.86
IgG3 (g/L)	0.16	69.49 – 93.28
IgG4 (g/L)	0.041	0.030 – 2.010
Periferik Kan Lenfosit Alt Grup Analiz Sonuçları		
CD3 ⁺ T hücre		
%	73.7	62.8 – 85
Mutlak sayı	1238	700 – 1900
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T hücre		
%	35	34 – 63.8
Mutlak sayı	450	400 – 1300
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T hücre		
%	40	19 – 48
Mutlak sayı	455	200 – 700
CD19 ⁺ B hücre		
%	19.5	7 – 23
Mutlak sayı	327	100 – 400
CD3 ⁺ CD56 ⁺ NK Hücre		
%	6.5	6 – 29
Mutlak sayı	109	40 – 200

Selektif IgA Eksikliği (slgAE), 4 yaş üstü bireylerde, diğer primer ve sekonder immün yetmezlik tanıları dışlandığında, kanda IgG, IgM ve Ig E seviyeleri normal iken serum IgA düzeyi 7 mg/dl altında olması ve aşılarla normal yanıt verilmesi olarak tanımlanır (6,7). İnsanlarda en sık görülen primer immün yetmezlik hastalığıdır. Toplumlara göre görülme sıklığı değişir (1/142- 1/18550) (8). Hastalarda çoğunlukla tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar öyküsü olmasına rağmen, slgAE tanısı alana kadar hastaların büyük bir bölümü asemptomatik olabilmektedir. Sinopulmoner enfeksiyonlar gastrointestinal enfeksiyonlardan daha sık görülür. Daha çok sinüzit, pnömoni, otitis media görülmektedir. Pnömoni daha nadir olmakla birlikte bu hastalarda komplikasyon olarak bronşektazi gelişebilmektedir. Etkenlerin büyük bölümü

viraldir, küçük bir kısmını *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakteriler oluşturmaktadır (9,10).

Gastrointestinal tutulumunda *Giardia intestinalis* enfeksiyonunun yanında laktöz intoleransı ile çölyak hastalığı normal topluma göre daha sık izlenmektedir. Bu hastalarda ayrıca kanser, otoimmün ve alerjik hastalıklarla birlikte kan ve kan ürünleri transfüzyonları sırasında anafilaktik şok öyküleri de görülmektedir (11-18). Otoimmün hastalıklar normal popülasyona göre daha sık eşlik etmektedir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit en sık görülmekle birlikte, vitiligo, tiroitit, tip 1 diabetes mellitus, otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün durumlar da bu hastalara eşlik etmektedir (8,9,19).

Kan ürünleri transfüzyonu sonrası bazı sIgAE olan hastalarda hayatı tehdit edebilen anafilaktik şok reaksiyonları görülebilir. Bunun sIgAE hastalarının yaklaşık % 20 ile 40’ında bulunan IgE ve/veya Ig G yapısındaki anti IgA antikorları neden ile olduğu bilinmektedir (20). Yaklaşık 20 bin ile 50 bin transfüzyonda bir görülebilir (21).

Selektif IgA Eksikliği olan hastalarda kanser insidansı net olmamakla birlikte daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan bir çalışmada sIgAE hastalardaki gastrointestinal adenokarsinoma riski artmış bulunmuştur (11).

Problem Listesi:

- Sık tekrarlayan farenjit, tonsillit ve sinüzit
- Antibiyotiklere beklenen yanıt alınamaması ve sık kullanım ihtiyacı
- Ig A eksikliği

KESİN TANI

Serum IgA düşük saptanırken, diğer antikorlar, IgG alt grupları, spesifik antikorlar normal değerler arasındadır. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte temelde B hücre yetersizliği, T hücrelerin yetersizliği ile B ve T hücreler arasındaki etkileşim bozukluğuna bağlı gelişebilen humoral immün yetmezlik sonucu olduğu düşünülmektedir. Sadece immün sistemdeki hücrelerin düşüklüğü saptanmaz, ayrıntılı yapılan akım sitometri çalışmasında CD21^{düşük} B hücresi ve CD4⁺ T hücresindeki artışlar kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (22). Hastaların büyük bir bölümünde IgA eksikliğine rağmen şiddetli enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar görülmez, bu durum immün sistemde sayısı az ve/veya fonksiyonu bozuk olan bir hücre veya antikorun görevinin immün sistemin diğer hücre ve elamanlarının sayı ve/veya fonksiyonlarını artırabilmesi özelliğine bağlanabilir (23). B hücrelerinin izotip/sınıf değişimlerinde, plazma hücresine dönüşümünde, hafıza B hücrelerinde ve bu hücrelerin yaşam sürelerinde azalma izlenmektedir (1). Hastaların serumlarında T regülatuar hücre sayılarının normal popülasyona göre düşük olduğu ve bu düşüklüğünün enfeksiyon ve otoimmünite açısından kötü prognoza işaret edebileceğini gösterilmiştir (24). Bazı sınıf 1 ve 2 insan lökosit antijeni (HLA)’lara sahip olmak (HLA A1,HLA B8, HLA DR3, HLA DQ2) ve 18. ve 14. kromozomlardaki delesyonlar gibi bazı genetik anomalilerde sIgAE yatkınlık olabilmektedir (25,26). Bunun yanında HLA DR2’ye sahip kişilerde sIgAE olma riski düşük bulunmuştur (27).

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Selektif IgA eksikliğinin spesifik bir tedavisi yoktur. Asıl tedavi enfeksiyonlar ile birlikte varsa komorbidite ve bronşektazi gibi komplikasyonların da tedavi edilmesine dayanmaktadır. Hastalara gerektiğinde özellikle sonbahar ve kış aylarında profilaktik antibiyotik verilebilir. Burada amaç hastaların iş, okul ve sosyal hayatındaki yaşam kalitesi artırırken, hem kişisel hem de devletin sağlık harcamalarını azaltmaktır.

Bu hastalar, özellikle YDİY hastalığına dönüşüm riski açısından belli periyotlarda kontrole çağrılmalıdır. Hastaya eşlik eden komorbiditeler; otoimmünite ve alerjik hastalıklar, prognozu iyileştirmek adına mutlaka tedavi edilmelidir. Komplikasyonlar için gerekirse profilaktik antibiyotik verilmelidir.

Asemptomatik sIgAE olan hastalara pnömokok ve influenza aşılıları uygulanabilir. Sonradan gelişebilecek ciddi enfeksiyonlar nedeni ile sIgAE olan hastalarda atenüe-canlı aşılar kontrendike olarak düşünülmektedir (28).

Kan ve kan ürünleri transfüzyonları öncesi sIgAE hastalarının durumu hakkında mutlaka kan bankası doktoru ile görüşülüp bilgi verilmelidir. İşlem sonrası anafilaktik şok geçirenlerde anti IgA seviyelerine bakılır, yüksek olan alıcılar için, tekrar transfüzyon gerektiğinde, kan ürünleri yıkanarak verilebilir. İmmünglobulin replasmanı yapılacak hastalara mümkünse daha az anafilaktik reaksiyon gözlenen subkutan yolla ve/veya IgA seviyesi en düşük ürün ile verilebilir. Literatürde zengin IgA içeren immünoglobulin ürünleri ile başarılı desensitizasyon bildirilmiştir (29).

Anahtar Noktalar:

- Hastaların büyük bir bölümü asemptomatiktir.
- Spesifik bir tedavisi yoktur. Enfeksiyonlarla birlikte varsa komorbiditeler de tedavi edilmelidir.
- Kan transfüzyonları öncesinde olası reaksiyonları önleyebilmek için kan bankası doktoruna hastanın durumundan bahsedilmelidir.
- Endike olan aşılar bu hastalara uygulanmalıdır. (Ciddi seyreden hastalarda atenüe-canlı aşılar hariç).
- Otoimmünite, alerjik ve malign hastalıkların eşlik etmesi prognozu kötü yönde etkileyebilir.

- Hastaların küçük bir kısmında YDİY'e dönüş görülebilir.
- Hastaların büyük bir bölümünde beklenen yaşam beklentisi sağlıklı toplumla aynıdır.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgilerinin bu bilimsel yayında kullanılması için yazarlar tarafından, kendisinden gerekli izinler yazılı ve sözlü olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Szaflarska A, Lenart M, Rutkowska-Zapała M, Siedlar M. Clinical and experimental treatment of primary humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2024;216:120-31.
2. Morawska I, Kurkowska S, Bębnowska D, Hryniewicz R, Becht R, Michalski A, et al. The epidemiology and clinical presentations of atopic diseases in selective IgA deficiency. *J Clin Med*. 2021;10:3809.
3. Castigli E, Geha RS. TACI, isotype switching, CVID and IgAD. *Immunol Res*. 2007;38:102-11.
4. Jin R, Kaneko H, Suzuki H, Arai T, Teramoto T, Fukao T, et al. Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency. *Int J Mol Med*. 2008;21:233-8.
5. Seager J. IgA deficiency during treatment of infantile hypothyroidism with thyroxine. *Br Med J*. 1984;288:1562.
6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2022;42:1473-507.
7. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1186-205.
8. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B, Arandi N, et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:112-9.
9. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, Sigurdardottir STH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: A case-control study. *J Clin Immunol*. 2013;33:742.
10. Yazdani R, Latif A, Tabassomi F, Abolhassani H, Azizi G, Rezaei N, et al. Clinical phenotype classification for selective immunoglobulin A deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:1245-54.
11. Ludvigsson JF, Neovius M, Ye W, Hammarstrom L. IgA deficiency and risk of cancer: A population-based matched cohort study. *J Clin Immunol*. 2015;35:182-8.
12. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (sIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 2000;120:225-31.
13. Moschese V, Chini L, Graziani S, Sgrulletti M, Gallo V, DiMatteo G, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. *Eur J Pediatr*. 2019;178:51-60.
14. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30:10-6.
15. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol*. 2017;85:3-12.
16. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: A review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:261-9.
17. Ağralı N, Köse SŞ, Asilsoy S, Anal Ö. İmmünglobulin A eksikliğinde atopik hastalıkların sıklığı. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg*. 2020;10:15-21.
18. Hua L, Guo D, Liu X, Jiang J, Wang Q, Wang Y, et al. Selective IgA deficiency with multiple autoimmune comorbidities: A case report and literature review. *Iran J Immunol*. 2023;20:232-9.
19. Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58:107-33.
20. Klartag A, Chen CC, Dougherty JP, Ron Y. Cross-reactive antibodies induced by xenogeneic IgA can cause selective IgA deficiency. *Autoimmunity*. 2010;43:164-171.
21. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: Transfusions. *Oncologist*. 2011;3:12-8.
22. Yasser Bagheri Y, Shad TM, Namazi S, Zavareh FT, Azizi G, Salami F, et al. B cells and T cells abnormalities in patients with selective IgA deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023;19:23.
23. Brandtzaeg P, Nilssen DE, Rognum TO, Thrane PS. Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency. *Gastroenterol Clin North Am*. 1991;20:397.
24. Nechvatalova J, Pikulova Z, Stikarovska D, Pesak S, Vlkova M, Litzman J. B-lymphocyte subpopulations in patients with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2012;32:441.
25. Urbonas V, Sadauskaite J, Cerkauskienė R, Kaminskas A, Mäki M, Kurppa K. Population-based screening for selective immunoglobulin A (IgA) deficiency in lithuanian children using a rapid antibody-based fingertip test. *Med Sci Monit*. 2016;22:4773-4.
26. Cunningham-Rundles C, Fotino M, Rosina O, Peter J. Selective IgA deficiency, IgG subclass deficiency, and the major histocompatibility complex. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991;61:S61-S69.
27. Martínez A, Gual L, Fernández-Arquero M, Nogales A, Ferreira A, Garcia-Rodriguez MC, et al. Epistatic effects occurring among susceptibility and protective MHC genes in IgA deficiency. *Genes Immun*. 2003;4:316-20.
28. Rawla P, Killien RB, Joseph RI. Selective IgA deficiency. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
29. Kiani-Alikhan S, Yong PFK, Grosse-Kreul, Height SE, Mijovic A, Suddle AR, et al. Successful desensitization to immunoglobulin A in a case of transfusion-related anaphylaxis. *Transfusion*. 2010;50:1897-901.

IgG Alt Grup Eksikliği - Çocuk Olgu

Doç. Dr. Fatih ÇELMELİ, Prof. Dr. Mehmet KILIÇ

OLGU SUNUMU

Sekiz yaşında erkek hasta, 3 yaşından itibaren başlayan tekrarlayan sinüzit ve otit ile başvurdu. Öyküsünde yılda 6-7 kez antibiyotik tedavisi ihtiyacı olduğu ve bunların dışında sağlıklı olduğu öğrenildi. Kronik hastalığı ve kullandığı ilacı yoktu. Özgeçmişinde alerjik rinit nedeniyle nazal steroid kullanımı ve 4 yaşında bronkopnömoni nedeniyle hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Soygeçmişinde ailede akrabalık ve bilinen immün yetmezlik öyküsü yoktu. Çocukluk çağı aşılarının eksiksiz yapıldığı öğrenildi.

Fizik muayenede; genel durumu iyi, bilinci açık, ateş: 36.7°C, nabız: 92/dk, solunum sayısı: 20/dk, kan basıncı: 100/60 mmHg idi. Baş-boyun muayenesinde; burun mukozası hiperemik, her iki kulak zarı mat ve retrakte görünümdeydi. Orofarenks doğaldı ve tonsilleri hipertrofik değildi. Solunum sistemi muayenesinde; dinlemekle her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor, ral veya ronküs duyulmadı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit: 7800/mm³, hemoglobin: 12,8 g/dL, trombosit: 374000/mm³, Mutlak lenfosit sayısı, mutlak nötrofil sayıları normal sınırlardaydı. C-reaktif protein <3,2 mg/L saptandı. Postero-anterior akciğer ve Waters grafipleri normal olarak değerlendirildi. Serum immünoglobulin düzeyleri değerlendirildiğinde; IgG: 782 mg/dL (764-2134), IgA: 84 mg/dL (78-383), IgM: 128 mg/dL (69-387) olarak saptandı. IgG alt grupları incelendiğinde; IgG1: 648 mg/dL (468-1262), IgG2: 38 mg/dL (85-430), IgG3: 61 mg/dL (32-191), IgG4: 44 mg/dL (37-64) olarak bulundu. Total protein: 6.8 g/dL (6-8), albümin: 4.2 g/dL (3.5-5) olarak ölçüldü.

İnhalan alerjenler ile yapılan deri testinde ev tozu akarı ve alerjen spesifik IgE düzeylerinde ot polenleri ile pozitiflik saptandı. Kan grubu A Rh pozitif olan hastanın anti-B titresi 1/32 idi.

AYIRICI TANI

İkincil immün yetmezlikler (viral enfeksiyonlar, malignite, ilaçlar, protein kayıpları)

Alerjik rinit

Selektif IgA eksikliği

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)

IgG alt grup eksikliği

Spesifik antikor eksikliği

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Hastanın laboratuvar tetkikleri değerlendirildiğinde, bir ay ara ile iki kez bakılan IgG2 düzeyinin belirgin düşük olduğu görüldü (38 mg/dL, normal aralık: 85-430) (1). Aşılarla karşı antikor yanıtı incelendiğinde, Hepatit B virüs, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği virüs ve tetanoz aşılmasına koruyucu düzeyde antikor yanıtı saptandı. Pnömonokok polisakkarit aşısına yanıt değerlendirildiğinde, aşı öncesi pnömonokok IgG düzeyi düşük (88 mg/L, normal aralık: 270-1930) iken, aşı sonrası 6. haftada 4.3 kat artış gösterdi ve 380 mg/L'ye yükseldi (2). Ancak hastada pnömonokok serotiplerine karşı alt gruplarda değerlendirme yapılamadı.

Lenfosit alt grupları normal sınırlardaydı. B hücre alt gruplarında sınıf değişimi yapmış hafza B hücreleri (CD19⁺CD27⁺IgM⁺IgD⁺) normal sınırlarda idi.

İnhalan alerjenler ile yapılan deri testinde ev tozu akarı ve ot polenleri ile pozitiflik saptanması, hastada alerjik rinitin eşlik ettiğini düşündürmektedir.

Bu bulgular, hastada IgG2 alt grup eksikliği tanısını desteklemektedir. IgG2 alt grup eksikliği, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ile karakterize bir primer immün yetmezliktir (3).

Problem Listesi

- Tekrarlayan sinüzit, otit atakları
- Alerjik rinit
- Bronkopnömoni öyküsü
- Düşük serum IgG2 düzeyi

KESİN TANI

Hastaya IgG2 alt grup eksikliği tanısı konuldu (IUIS rehberine göre) (4).

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Hastaya IgG2 alt grup eksikliği tanısı konularak, oral antibiyotik profilaksisi (trimetoprim-sulfametoksazol, 5 mg/kg/gün) ve 23-valanlı pnömokok polisakkarit (Pneumovax 23®) aşısı uygulandı. Alerjik rinit için nazal steroid ve antihistaminik tedavisi başlandı. Ayrıca, hastaya yıllık influensa aşısı yapılması ve düzenli poliklinik takibi önerildi.

Bir yıllık takip süresince, sinüzit ve otit atak sıklığında belirgin azalma gözlemlendi. Hastanın acil servis başvuruları ve antibiyotik kullanım gereksinimi azaldı. Yaşam kalitesi anketinde belirgin iyileşme kaydedildi.

Primer immün yetmezlikler arasında antikor eksiklikleri en geniş grubu oluşturur ve İmmünoglobulin G alt grup eksikliği, çocuklarda en sık görülen dört primer immün yetmezlik hastalığından biridir (2). IgG düzeyinin normal veya normale yakın olmasına karşın, dört IgG alt grubundan en az birinin yaşa göre normal aralığın 2 SD (standart deviasyon) altında olması olarak tanımlanır. Ancak hastalık tanısı için ölçümün 2-4 hafta sonra tekrarlanması ve klinik tekrarlayan enfeksiyonlar ve aşı yanıtının bozulması gereklidir (5). IgG alt grup antikorlarının çocukluk yaşlarında düzeylerinin arttığı ve genellikle beş yaş civarında normal seviyelere ulaştığı bilinmektedir (6-8). Bu nedenle bebeklerde ve iki yaşından küçük çocuklarda IgG alt grup düzeyinin ölçümü önerilmemektedir. Kesin tanı için kriterlerde 4 yaş ve

üzerindeki hastalarda düşünülmesi öngörülmektedir. Aynı zamanda çocuklarda, IgG alt grup eksiklikleri erkeklerde 3:1 oranında daha yaygındır. Buna karşılık, 16 yaşından sonra kadınların baskınlığı vardır. Cinsiyet dağılımındaki bu değişim, bağışıklık sisteminin gelişimi ve olgunlaşması üzerindeki hormonal etkilerden kaynaklanabilir (9,10).

IgG2 alt grup eksikliği çocuklarda en yaygın alt tiptir. IgG2 alt grup eksikliği olan hastalarda, asemptomatik bireyler olduğu gibi, erken çocukluk döneminden itibaren tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar sık görülebilmektedir (11). Normal immünoglobülin ve normal IgG alt grup düzeylerine sahip çocuklarda dahi enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık olabilir ve bu durumda spesifik antikor eksikliği (SAE) olarak adlandırılan tabloda polisakkarit antikor yanıtları yetersizdir. IgG alt grup eksikliği olan vakalarının %42'sinde SAE'nin yandaş olduğunu gösterilmiştir. Dikkatli bir öykü, fizik muayene ve IgG alt grup düzeylerinin ölçümü ile birlikte spesifik bağışıklamaya (protein ve/veya polisakkarit antijenlerine) yanıt verme yeteneğinin değerlendirilmesi IgG alt grup eksikliğini tanı için esastır. Polisakkarit aşı yanıt eksikliği olan hastalar konjuge aşılar ile aşılanmalıdır (12,13).

IgG alt grup eksikliği izole veya diğer IgG alt grup eksiklikleri ile birlikte görülebilir. Özellikle de IgG3 eksikliği olanlarda IgG1 eksikliği, IgG2 eksikliği olanlarda IgG4 ile birliktelik bulunabilir. Ayrıca, IgG alt grup eksikliği, selektif IgA, IgM, Spesifik antikor yanıt eksikliği gibi ve diğer primer immün yetmezliklerle birlikte olabilir (14).

IgG2 eksikliği, kapsüllü bakterilerle enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık ve polisakkaritlere karşı azalan antikor yanıtları ile ilişkili rapor edilmiştir. Enfeksiyonlar sinüs ve akciğer görüntüleme, tam kan sayımı ve kültür verileri yoluyla doğrulanmalıdır. IgG2 eksikliği hastalarda tipik olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip B, *Neisseria meningitidis* ve tiplendirilemeyen suşların neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları görülür. IgG3 eksikliğinde ise, viral ve bakteriyel (özellikle *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pyogenes*) etkenleri ile tekrarlayan üst veya alt solunum yolu enfeksiyonları görülür (15-18).

IgG alt grup eksikliğini tanıyan mekanizmanın tıpkı süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisinde olduğu gibi immünolojik olgunlaşma gecikmesi olabileceği görüşü vardır (15,19). Ancak gen silmeleri, transkripsiyon hataları, sitokin düzensizliği, immünosüpresif tedavi ve allotipik varyasyonlar tanımlanmış bazı mekanizmalardır.

IgG2 alt grup eksikliğinin patogeneğinde T hücre disfonksiyonu ve B hücre diferansiyasyonunda bozukluk gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (20-22).

IgG alt grup eksikliklerinin prognozu genellikle iyidir. Seyir değişkenlik gösterebilir de IgG alt grupları zamanla düzelebilir, uzun süre devam edebilir (özellikle IgG2 eksikliğinde) veya yaygın değişken immün yetmezliğe dönüşebilir. Özellikle IgG3 eksikliğinin altı yaşına kadar normale dönme olasılığı nispeten yüksektir. IgG2 eksikliği düşük seyretme eğiliminde olabilir. Altı yaşından sonra devam edenler süreğenlik gösterebilir (23-25). Bazı hastalarda immünolojik anormallik devam etse bile enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti zamanla azalabilir. Öte yandan IgG alt grup anomaliliği düzelen bazı hastalarda da enfeksiyonlar devam edebilir. Ayrıca, erişkin dönemde spesifik antikor eksikliği ile seyreden IgG alt grup eksikliği bronşektazi gelişimi için risklidir ve yaygın değişken immün yetmezlik gelişimi açısından izlenmelidir.

Bu nedenle, hastaların yakın takibi ve uygun tedavi yaklaşımları önem taşımaktadır. Antibiyotik profilaksisi patojene uygun ve toplum kaynaklı direnç düşünülmeyen ajan ile verilebilir. Konjuge ve polisakkarit aşılarda aşılanma ve gerektiğinde İgRT (Genellikle ciddi ve tekrarlayan enfeksiyonları olan, antibiyotik profilaksisine yanıt vermeyen ve polisakkarit yanıtı yetersiz IgG2 eksikliği olgularında), enfeksiyon sıklığını azaltmada etkilidir (8,26,27). İmmünoglobülin tedavisi hastanın yanıtına göre bir ile iki yıl boyunca intravenöz veya subkutan uygulanabilir. İmmünoglobülin tedavisi kesimi için enfeksiyon sıklığının azaldığı aylar seçilmelidir. Üç dört ay sonra bağışıklık testleri değerlendirilmelidir. Ayrıca, altta yatan atopi varlığında uygun tedavi yaklaşımları da önerilmektedir (8,28).

Hastalar; olası komplikasyonlar, otoimmünite ve alerjik hastalık gelişme riski açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmeli ve uzun dönem izlenmelidir (8,28). Ayrıca, hastaların büyüme ve gelişmesinin yakından izlenmesi, enfeksiyonların erken tanı ve tedavisi açısından önemlidir. İmmünoglobülin düzeylerinin ve aşı yanıtlarının periyodik olarak kontrolü, tedavi yanıtını değerlendirmede yol göstericidir (11).

Anahtar Noktalar

- Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ile başvuran hastalarda, primer immün yetmezlikler ayırıcı tanı da düşünülmelidir.

- IgG alt grup eksiklikleri, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlara yol açabilen bir primer immün yetmezliktir.
- IgG alt grupları yaşla giderek artarak beş yaşına kadar erişkin düzeylere yükselir. IgG2 nin yükselmesi daha geç olabilir. Altı yaşından sonra devam etmesi hayat boyu kalıcılığı işaret edebilir.
- Çocuklarda en sık IgG2 alt grup eksikliği görülür. Aşı yanıtları semptomatik bireylerin değerlendirilmesinde önem taşır. Polisakkarit aşı yanıt eksikliği olan hastalar konjuge aşılarda aşılanmalıdır.
- Erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları, hastalarda enfeksiyon sıklığını azaltmada ve komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.
- Antibiyotik profilaksisi, aşılanma ve gerektiğinde İmmünoglobülin replasman tedavisi, IgG alt grup eksikliği olan hastalarda tedavide etkilidir.
- Primer immün yetmezlik tanısı alan hastaların yakın takibi ve uzun dönem izlemi, komplikasyonların erken saptanması ve tedavisi açısından önem taşımaktadır.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(3):281–3.
2. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3 Suppl).
3. Barlan IB, Geha RS, Schneider LC. Therapy for patients with recurrent infections and low serum IgG3 levels. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(2):353–5.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):129–43.
5. Hamilton RG. Human IgG subclass measurements in the clinical laboratory. *Clin Chem.* 1987;33(10):1707–25.

6. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):581-91.
7. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Pentoś K. Disorders of humoral immunity in children with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory infections. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1108:99-106.
8. Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, Kutukculer N. Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2009.
9. Söderström T, Söderström R, Avanzini A, Brandtzaeg P, Karlsson G, Hanson L. Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int Arch Allergy Appl Immunol [Internet].* 1987;82(3-4):476-80.
10. Hanson LA, Söderström R, Avanzini A, Bengtsson U, Björkander J, Söderström T. Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7(5 Suppl):S17-21.
11. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: Response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol.* 2010;159(3):344-50.
12. Read GF, Williams PE. Evaluation of assays of serum IgG subclasses and IgG antigen-specific antibodies in the investigation of recurrent infection. *Ann Clin Biochem.* 2000;37(Pt 3)(3):326-9.
13. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC, Sacerdote DM, et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(8):685-91.
14. Morell A, Muehlheim E, Schaad U, Skvaril F, Rossi E. Susceptibility to infections in children with selective IgA- and IgA-IgG subclass deficiency. *Eur J Pediatr.* 1986;145(3):199-203.
15. Wahn V, von Bernuth H. IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(6):521-4.
16. Kuijpers TW, Weening RS, Out TA. IgG subclass deficiencies and recurrent pyogenic infections, unresponsiveness against bacterial polysaccharide antigens. *Allergol Immunopathol.* 1992;20(1):28-34.
17. Shackelford PG, Polmar SH, Mayus JL, Johnson WL, Corry JM, Nahm MH. Spectrum of IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections: Prospective study. *J Pediatr.* 1986;108(5 Pt 1):647-53.
18. Bass JL, Nuss R, Mehta KA, Morganelli P, Bennett L. Recurrent meningococemia associated with IgG2-subclass deficiency. *N Engl J Med.* 1983;309(7):430.
19. Shackelford PG. IgG subclasses: Importance in pediatric practice. *Pediatr Rev.* 1993;14(8):291-6.
20. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.
21. Plebani A, Carbonara AO, Bottaro A, Gallina R, Boccazzi C, Crispino P, et al. Gene deletion as a cause of associated deficiency of IgA1, IgG2, IgG4 and IgE. *Immunodeficiency.* 1993;4(1-4):245-8.
22. Oxelius VA. Serum IgG and IgG subclass contents in different Gm phenotypes. *Scand J Immunol.* 1993;37(2):149-53.
23. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, Mcgeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: Characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol.* 2006;26(1):7-11.
24. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med.* 1985;313(20):1247-51.
25. Kutukculer N, Karaca NE, Demircioglu O, Aksu G. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatric Allergy Immunol.* 2007;18(2):167-73.
26. Wahn V, von Bernuth H. IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(6):521-4.
27. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Hoepelman IM, Ellerbroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(5):396-404.
28. Chong C, Lee T, Lee S, Lau Y, Lau FY. Review of IgG subclass and IgA deficiency in a tertiary center. *New Series.* 2006;11:205-9.

IgG Alt Grup Eksikliği - Erişkin Olgu

Dr. Öğr. Üyesi Seda ALTINER, Doç. Dr. Nida ÖZTOP

OLGU

38 yaşında kadın hasta, 4 aydır giderek artan nefes darlığı, özellikle sabahları balgam çıkarma, sık tekrarlayan ateşin eşlik ettiği boğaz enfeksiyonu nedeniyle dahiliye kliniğine başvurdu. Yapılan değerlendirmede inflamasyon belirteçlerinde yükseklik saptanan hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral hiler, parahiler ve segmental alanlarda az sayıda tübüler bronşiektazi ile birlikte her iki akciğer üst loblarda buzlu cam ve konsolidasyon alanları ile bilateral aksiller bölgede 1 cm reaktif karakterde lenfadenopati saptandı (Şekil 1A, B). Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşiektazi ve hastaneye yatış gerektiren pnömoni öyküsü nedeniyle tarafımıza olası immün yetmezlik şüphesi ile danışıldı. Hastanın özgeçmişinde, çocukluk çağında alerjik astım, eşlik eden rinit bulgularının olduğu ancak sonrasında takibe devam etmediği, ayrıca yine çocukluk çağından bu yana tekrarlayan ve antibiyotik kullanımı gerektiren otit öyküsü olduğu, son 3 yıl içerisinde pnömoni nedeniyle 2 kez hastanede intravenöz antibiyotik kullanması gerektiği, anne babasında akraba evliliği ve ailede immün yetmezliği sahip kimse olmadığı öğrenildi.

AYIRICI TANI

- 1) Antikor Eksikliği ile Seyreden Diğer Doğuştan Bağışıklık Kusurları
 - Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
 - Selektif IgA Eksikliği
 - Agamaglobulinemi
 - Spesifik Antikor Eksikliği

- Sınıflandırılmayan Hipogamaglobulinemi
- Selektif IgM Eksikliği
- HiperIgM Sendromu

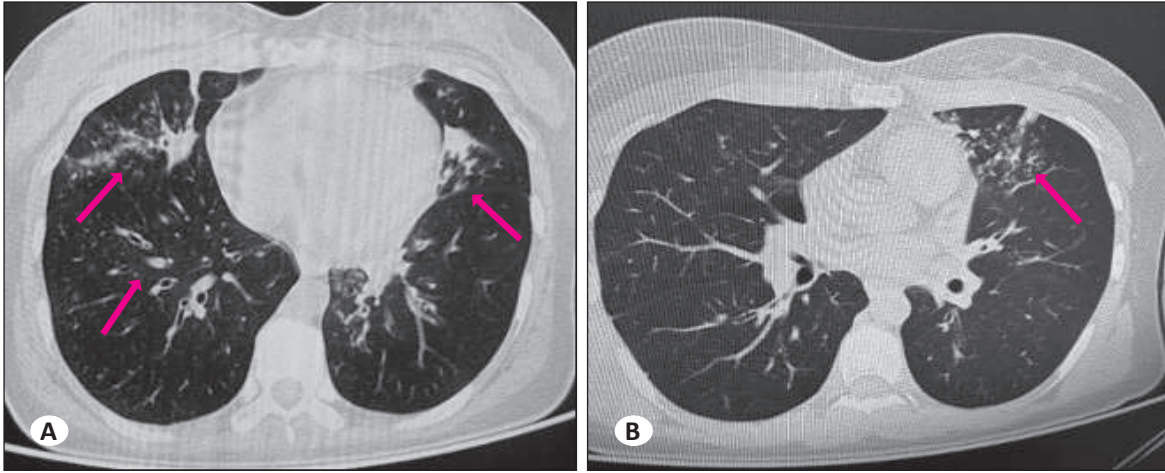
- 2) Kistik fibroz, Primer Siliyer Diskinezi
- 3) Sekonder İmmün Yetmezlikler
- 4) Ağır astım, KOAH
- 5) Otoimmün Hastalıklar (ör., immün trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematozus)
- 6) İlaçlar (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, zonisamid, sülfasalazin, altın, penisilamin, hidrosiklorokin, vb)

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Primer immün yetmezlik ön tanısı ile tetkik edilen hastanın hemogramı normaldi ve lenfopenisi yoktu. İmmün panelinde İmmünoglobulin (Ig) G: 1321mg/dL, IgA: 177 mg/dL, IgM: 233 mg/dL olarak saptandı. IgG alt grupları incelendiğinde IgG1:1071 mg/dL IgG2: 84 mg/dL IgG3: 4,25 mg/dL ve IgG4: < 8,1 mg/dL idi (Tablo 1). İlk ölçülen immünglobin alt gruplarının düzeylerinin düşük olması üzerine ikinci kez ölçümler tekrarlandı ve IgG3: 3,75 mg/dL ve Ig G4 <8,1 mg/dL olarak yeniden düşük saptandı. Polisakkarit antijenlere immün yanıtın değerlendirilmesi için yapılan saf polisakkarit pnömokok aşısı (Pneumovax 23, MSD) yanıtının olmadığı görüldü. Aşıya antikor yapımının değerlendirilmesi için hem 13 valanlı konjuge hem de 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı kullanılabilir. İmmün yanıtın değerlendirilmesi için aşı yapılmadan önce saptanan suşlara yönelik antikor değerleri aşı yapıldıktan 4-6 hafta sonraki değerlerle karşılaştırılmalıdır. Pnömokok

aşısının içerdiği suşların immünojenitesi farklı olmasına karşın, her suş için koruyucu antikor değerlerinin 1,3 µg/ml ve üzeri normal olarak kabul edilmektedir. 2-5 yaş arası çocuklarda polisakkarit pnömokok aşısı yapıldıktan sonra, suşların en az %50'sine karşı antikor düzeylerinin koruyucu düzeye ulaşması veya koruyucu düzeydeki suşların en az 2 kat artması normal yanıt olarak kabul edilmiştir. 6-65 yaş grubunda ise serokonversiyon oranı en az %70 olmalıdır (1).

A Rh pozitif kan grubuna sahip hastanın izohemaglutinasyonu değerlendirildiğinde ise Anti-B titresi: 1/8 idi. Olası sekonder immün yetmezlikleri dışlamak amacıyla bakılan Anti-HIV negatifti, serum albümin düzeyi 3,1 g/dL idi ve proteinüri saptanmadı. Lenfosit alt grup analizinde B hücresi, Natural Killer (NK) hücre, T hücrelerin yüzdesi ve sayısı yaşa göre normal olarak saptandı (Tablo 1).



Şekil 1: Olgunun Toraks Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü

*Kırmızı ok ile gösterilen bölgelerde hastanın eşlik eden bronşiektazi ve konsolidasyon alanları görülmektedir.

Tablo 1. Olgunun laboratuvar tetkikleri

	Hastanın değeri	Referans aralıkları
HEMOGRAM		
Lökosit (/mm ³)	7610	4000-10000
Nötrofil (/mm ³)	5200	1800-6980
Lenfosit (/mm ³)	1980	1200-3500
Hemoglobin (gr/dL)	14,9	12-15
Platelet (/mm ³)	168000	150000-400000
AŞI YANITLARI		
Pnömokok IgG (U/mL)	Aşı öncesi 4,7 Aşı sonrası: 4,8	Negatif <5 Pozitif > 7
Rubella IgG	Negatif	
Kabakulak IgG	Negatif	
AntiHBS	Negatif	
MİKROBİYOLOJİK TESTLER		
AntiHIV	Negatif	
HbsAg	Negatif	
AntiHCV	Negatif	

Tablo 1. Devam

	Hastanın değeri	Referans aralıkları
BİYOKİMYA TESTLERİ		
İdrarda protein	Negatif	
Albumin (gr/dL)	3,8	
Total protein (gr/dL)	7,1	
AST (U/L)	17	10-40
ALT (U/L)	25	10-40
Üre (mg/dL)	26,3	26-43
Kreatinin (mg/dL)	0,93	0,7-1,2
İMMÜNOLOJİK TESTLER		
IgA (mg/dL)	1.ölçüm: <1 2.ölçüm: <1	100-180
IgM(mg/dL)	233	110-140
IgE (IU/mL)	18	10-100
IgG (mg/dL)	1.ölçüm: 1321 2.ölçüm: 1250	
IgG1 (mg/dL)	1.ölçüm: 1071 2.ölçüm: 1040	
IgG2 (mg/dL)	1.ölçüm: 84 2.ölçüm: 75	1000-1200
IgG3 (mg/dL)	1.ölçüm: 4,25 2.ölçüm: 3.75	
IgG4 (mg/dL)	1.ölçüm: <8,1 2.ölçüm: <8,1	
İzohemaglutinasyon Anti B titresi	1/8	>1/8
LENFOSİT ALT GRUPLARI		
CD3+ T hücre%	79,42	56-84
CD3+CD4+ T hücre%	44,86	31-52
CD3+CD8+ T hücre %	48,32	26-48
CD19+ B hücre %	10,64	9-30
Mutlak sayı (/μL)	734	200-1400
CD3-CD16+CD56+ NK Hücre%	27,25	8-30
Mutlak sayı (/μL)	348	200-1000
Naif B hücre,(CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁻) %	88,07	80-86
Mutlak sayı (/μL)	428	186-509
Total Bellek B hücre ,%	37,99	18– 66
Mutlak sayı (/μL)	280	100-550
Sınıf Dönüşümü Yapmış Bellek B hücre (CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁺) %	18,32	11,4 – 57,4
Mutlak sayı (/μL)	135	100-1100
Sınıf Dönüşümü Yapmamış Bellek B hücre, (CD19 ⁺ IgD ⁺ CD27 ⁺) %	19,67	10-23
Mutlak sayı (/μL)	145	70-255

Ig: İmmünoglobulin; **AST:** Aspartat aminotransferaz; **ALT:** Alanin aminotransferaz; **HbsAg:** Hepatit B yüzey antijeni; **AntiHCV:** Hepatit C antikor, **Anti HIV:** İnsan İmmün Yetmezlik Antikoru.

Tablo 2. Bakteriyel solunum yolu tekrarlayan enfeksiyonlarında kullanılabilecek profilaktik antibiyotikler ve çocuk ile erişkin yaş dozları (3)

Antibiyotik	Çocuk dozu	Erişkin dozu
ORAL AJANLAR*		
Amoksisilin (gerekirse klavunat eklenebilir)	10-20 mg/kg günde 1 ya da günde 2 kez	500-1000 mg/gün
Trimetoprim sulfametaksazol (trimethoprim dozuna göre)	5mg/kg günde 1 ya da günde 2 kez	160 mg/günde 1 ya da günde 2 kez
Azitromisin	10mg/kg haftalık veya 5 mg/kg gün aşırı	500 mg haftalık veya 250 mg gün aşırı
Klaritromisin	7,5 mg/kg günde 1 ya da 2 kez	500 mg günde 1 ya da 2 kez
Doksisisiklin	>8 yaş; 25-50 mg günde 1 ya da 2 kez	100 mg günde 1 ya da 2 kez
İNHALE AJANLAR		
Gentamisin	>6 yaş; 80 mg günde 2 kez 28 gün verip 28 gün ara ya da 21 gün verilir 7 gün ara	
Tobramisin	>6 yaş; 300 mg günde 2 kez 28 gün verip 28 gün ara	

*En sık oral ajanlar kullanılır. Eğer tabloda belirtilen ajanlar etkin değil ya da tolere edilemezse sefuroksim, sefprozil, sefodoksım, siprofloksasin veya diğer kinolonlar hasta bazlı tercih edilebilir.

Sonuç olarak sık tekrarlayan otiti ve pnömonisi olan ve sekonder immün yetmezlik nedenleri dışlanan, en az iki ölçümde IgG3 ve IgG4 eksikliğinin saptandığı, polisakkarit aşı yanıtı olmayan, T hücre defekti olmayıp bellek B hücre sayıları normal olan hastada, Avrupa İmmün Yetmezlik Birliği (ESID) tanı ölçütlerine göre yaygın değişken immün yetmezlik kriterlerini karşılamayan ve sekonder immün yetmezlik yapabilecek nedenlerin dışlandığı hastaya "IgG alt grup eksikliği (IgGAE)" tanısı konuldu (2).

Primer immün yetersizlikler ya da yeni adlandırılma ile "Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK)" yapılan güncellemelerle 10 gruba ayrılmıştır ve IgGAE, antikor eksiklikleri grubunda yer almıştır (2); IgGAE olan olguların özellikleri sıralanacak olursa;

1. Asemptomatik seyredebilir.
2. Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir.
3. IgG alt gruplarından bir ya da birkaçında düşüklük saptanır (2,3).

IgGAE, selektif IgA eksikliğine eşlik edebileceği gibi izole IgG alt grup eksikliği, spesifik antikor eksikliği veya geçici hipogamaglobulinemi gibi daha hafif antikor eksiklikleri, bazen bozulmuş spesifik antikor oluşumunun eşlik ettiği, serumdaki değişken düşük Ig sınıfları veya alt sınıfları ile de ilişkilidir (4). Laboratuvar bulguları ise;

1. Normal IgG seviyesi ile birlikte; IgG alt gruplarından (IgG1, IgG2, IgG3 ya da IgG4'ten ≥ 1 'inde düşüklük (en az iki kez ölçülmeli ve yaşa göre $< -2SD$ olmalı)
2. IgM ve IgA seviyelerinin normal olması
3. Bellek ve izotip dönüşümü yapmış B hücrelerin normal olması
4. Polisakkarit aşı yanıtının düşük veya olmaması şeklindedir (4).

IgGAE gelişiminde, altta yatan moleküler mekanizma henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır. IgGAE'de olduğu gibi IgA eksikliği ile birlikte IgGAE olan vakalarda, özellikle kapsüllü bakteriler ile oluşan sinopulmoner enfeksiyonların riskinde artış bulunmaktadır. Ayrıca hastalarda sık tekrarlayan viral ve kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına ek olarak, lupus benzeri ya da artrit gibi otoimmün hastalıklar, nötroopeni ya da trombositopeni gibi hematolojik hastalıklar, atopi ya da Crohn hastalığı ya da çölyak gibi gastrointestinal sistem hastalıklara yatkınlık gözlenebilir (4,5).

Problem Listesi

- Tekrarlayan otit
- Tekrarlayan ve hastaneye yatış gerektiren pnömoni
- Tübüler bronşektazi ve retikonodüler infiltrasyon ile konsolidasyonlar
- Pnömonokok aşısına yetersiz yanıt

- İki kez ölçülen IgG3 ve IgG4 düzeylerinde $\geq$ -2SD düşüklük
- Sekonder immün yetmezlik olmaması

KESİN TANI

IgGSE tanısı tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte normal IgG, IgM ve IgA düzeyleriyle birlikte bir veya daha fazla IgG alt sınıfının en az bir ay arayla ortalamasının en az 2 standart sapma altında ölçülmesiyle konur. IgG2 veya IgG3 eksiklikleri en yaygın IgG alt sınıf eksiklikleridir (6). IgG1, toplam IgG seviyesinin %60'ını oluşturduğundan, IgG1 eksikliği genellikle toplam IgG seviyesini normal aralığın altına düşürür ve hipogamaglobulinemiye neden olabilir. Tekrarlayan veya şiddetli enfeksiyonu olan bireylerde antikor aracılı bağışıklığın değerlendirilmesinin bir parçası olarak IgG alt grup düzeylerinin ölçümü evrensel olarak önerilmemektedir. IgG alt gruplarının değerlendirilmesi maliyeti artırır ve toplam immünoglobulinler ve spesifik antikorlar ölçüldüğünde klinik değer katmayabilir. Ancak tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte selektif IgA eksikliği, Wiskott-Aldrich sendromu veya ataksi-telanjektazi ve normal total immünoglobulinlerle birlikte spesifik antikor eksikliğinde IgG alt grupları mutlaka ölçülmelidir (7). IgG alt grupları ölçüldüğünde dördü de aynı anda ölçülmelidir. Anormal bir değer varsa ilk ölçümden en az bir ay sonra doğrulanmalıdır. IgG alt gruplarının zamanla ve farklı laboratuvarlar arasında değişebileceği dikkate alınmalıdır. Ayrıca normal aralık değerleri genellikle o kişinin yaşındaki sağlıklı bireylerin %95'inde bulunan değerler olarak tanımlanır. Doğuştan Bağışıklık Kusurlarına İlişkin Orta Doğu ve Kuzey Afrika Tanı ve Yönetim Kılavuzuna göre IgGAE tanı esasları aşağıda sıralanmıştır (7-9):

- I. Tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar
- II. Normal serum IgG, A ve M düzeyleri
- III. Bir veya daha fazla IgG alt sınıfının düşük seviyeleri (yaşa göre ortalama değerlerin en az iki standart sapma altında olmalıdır)
- IV. Bazı hastalarda antijenlere karşı bozulmuş antikor yanıtları (özellikle polisakkarit antijenlere)
- V. Normal hücresel bağışıklık

TEDAVİ PLANLANMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

IgGAE olan hastaların yönetilmesi ve tedavi ilkeleri SIgAE ya da SIgGAE için sunulan ilkeleri takip etmelidir (4). Tekrarlayan solunum yolu viral ve kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar IgGAE ile en yaygın klinik birlikteliklerdir (2-4). İmmünolojik anormallik devam etse bile enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti zaman içinde azalabilir. Öte yandan, enfeksiyonlar devam edebilir, ancak alt sınıf anormallığı devam etmeyebilir. Nadir hastalar IgGAE ile erken dönemde ortaya çıkabilir ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde çok nadiren de olsa YDİY gibi daha ciddi fenotiplere dönüşebilir. IgA eksikliği ile birlikte IgGAE ile ilişkili diğer klinik durumlar arasında atopi ve otoimmün hastalık bulunmaktadır, ancak malignite genellikle sık görülmemektedir (2-4). Tedavi ve izlem açısından aşağıda belirtilen değerlendirilme ve tedavi seçenekleri uygulanmalıdır.

1. Polisakkarit aşılarla antikor yanıtı yetersiz olan hastalarda konjuge aşılar ile bağışıklama: IgGAE'si olan bütün hastalar ve polisakkarit aşılarla yetersiz cevap saptananlar konjuge aşılar ile aşılanmalıdır. IgG2 eksikliklerinde pnömokokal konjuge aşıların ek doz uygulanmasının antikor yanıtını artırdığı gösterilmiştir (2,4,7).

2. Komorbid hastalıklar ve enfeksiyonların tedavisi: IgGAE sıklıkla selektif IgA eksikliğine eşlik eder. Birlikte IgGAE olan vakalarda, SIgAE olduğu gibi atopi sıklığında artışla beraber; IgA'ya karşı olası antikor oluşumu nedeniyle birçok kişi tarafından kan ürünlerine (örn. eritrositler ve trombositler) karşı anafilaktik reaksiyon riski olabilir. Bu nedenle kan ve kan ürünü verilecek hastalarda anafilaksi ve benzeri alerjik reaksiyonlar açısından hasta ve yakınları bilgilendirilmeli; gerekirse de bilgilendirme notları verilmelidir (4,7).

3. Profilaktik antibiyotik uygulanması: IgA eksikliği ile birlikte IgGAE olan hastalarda kesin bir tedavi mevcut değildir. Sık enfeksiyon geçiren bazı hastalar uzun süreli profilaktik antibiyotiklerden fayda görebilir. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan hastalarda agresif antimikrobiyal tedavi, profilaksi veya her ikisi birden kullanılmalıdır. Tablo 2'de profilakside kullanılabilecek ilaçlar ve dozları belirtilmiştir (4). Klinik pratikte bazı yaklaşımlarda antibiyotik direnci gelişimini engellemek amacıyla 6 ayda bir tedavi değişimi yapılırken; bazı merkezler aynı profilaktik antibiyotikle profilaksiye devam edebilmektedir (7).

4. İntravenöz ya da subkutan immünoglobulin: Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen tekrarlayan enfeksiyonları olan

ve agresif antibiyotik tedavisi ve profilaksinin başarısız olduğu veya antibiyotiklere karşı tolere edilemeyen yan etkileri veya aşırı duyarlılığı olan hastalarda, intravenöz Ig (İVİG) ya da subkutan Ig (SKİG) tedavisinin denenmesi düşünülebilir. Ayrıca, Ig tedavisinin özellikle protein veya polisakkarit antijenlere yetersiz antikor yanıtı olan hastalarda daha etkin olabileceği gösterilmiştir. IgG2 ve IgG3 eksikliği olan hastalarda Ig replasmanı ile enfeksiyonların sayısı ve şiddetinin azaldığı ve kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir (6). IgA eksikliğinin olması nadiren de olsa Ig tedavisine anafilaksi riski ile ilişkili görülmüştür ancak mutlak Ig replasman endikasyonu olan hastalarda IgA eksikliğinin eşlik etmesi Ig replasmanı için kesin kontrendikasyon oluşturmamaktadır (4,6,8).

İVİG ya da SKİG replasmanı almayan hastalarda 6 ay-1 yıl aralıklarla Ig düzeyleri ve aşı yanıtı takip edilmelidir; ayrıca çok nadir de olsa YDİ'ye dönüşüm olabileceği unutulmalıdır. Eşlik edebilecek komorbid hastalıklara yönelik de hasta ve şikâyetlerine yönelik ileri tetkikleri planlanmalıdır.

Hastamız, yetersiz pnömokok aşı yanıtı ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olması nedeniyle konjuge pnömokok aşısı ile aşılandı. Trimetoprim sulfametaksazol 160 mg gün aşırı olacak şekilde antimikrobiyal profilaksi olarak başlandı. Mevcut profilaksi ile 6 aylık izlemde enfeksiyonu olmaması üzerine Ig replasmanı düşünülmeyi, hastamız hâlen eşlik edebilecek otoimmün, atopik ya da gastrointestinal hastalıklar açısından yakından izlenmektedir.

Anahtar Noktalar:

- Erişkin hastalarda DBK şüphesinde önce sekonder immün yetmezlikler dışlanmalıdır.
- IgA eksikliği tespit edilen kişilerde IgG seviyesi normal olsa dahi IgG alt grup analizi yapılmalıdır.
- IgA eksikliği ile birlikte IgGAE olan hastalarda moleküler mekanizma henüz aydınlatılamamıştır; bu nedenle genetik analiz yapılması şart değildir. Tanı, klinik bulgular ile birlikte IgA eksikliği ve eşlik eden en az 1 IgG alt grup düşüklüğü ile konur.
- Çoğu hastada asemptomatik seyretmekle beraber sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan vakalarda profilaktik antibiyotikler başlanabilir; tolere edemeyen ya da yanıt alınamayan nadir olgularda Ig replasman tedavisi de gündeme gelebilir.

İzinler

Bilgileri sunulan vakamızın tıbbi bilgileri ve görüntü paylaşımı için hem takip eden hekimleri hem de hastanın kendisinden onamı alınarak paylaşım yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3 Suppl):S1-24.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
3. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Practice*. 2019;7(6):1763-70.
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.
5. Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: What is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(6):602-8.
6. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: Response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol*. 2010;159(3):344-50.
7. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):158-180.e11.
8. Artaç H. IgG alt grup eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics*. 2017;10(2):72-5.
9. Van der Burg M, Dalm V, Weemaes C. Isotype defects. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. 2 nd ed. Los Angeles: Elsevier P, 2020:523-32.

Selektif IgM Eksikliği

Prof. Dr. Bahar GÖKTÜRK, Prof. Dr. Şükrü Nail GÜNER

OLGU

Yüzünde tekrarlayan yara şikâyeti ile başvuran 16 yaşındaki kız hastanın öyküsünden yaklaşık 10 yıldır yılda 4-5 kez göz kapağı, dudak etrafında kaşıntılı uçuk benzeri döküntüler çıktığı, ilaç tedavisi ile düzeldiği, sık sık ve yatış gerektirecek başka bir enfeksiyon öyküsü olmadığı öğrenildi. Anne-baba arasında ikinci derecede kuzen akrabalığı (teyze çocukları) olduğu, ailede bilinen primer immün yetmezlik öyküsü ve benzer şikâyetin bulunmadığı ve 18 yaşında sağ-sağlıklı bir abisinin olduğu öğrenildi. Büyüme ve gelişmesi normal olan hastanın fizik muayenesinde sol üst göz kapağında grup hâlinde ağrısız kaşıntılı veziküller lezyonların belirlenmesi üzerine yatırılarak antiviral tedavi (asiklovir) başlandı (Şekil 1). Viral ve immünolojik tetkiklerinde izole IgM eksikliği dışında önemli bir bulgu saptanmadı (Tablo 1). Oral asiklovir profilaksisi ile taburcu edilen hastanın tedaviyi kestiği bir aylık süreçte lezyonların yenilenmesi üzerine tekrar profilaksiye başlandı.

AYIRICI TANI

İnsan Herpes virüslerinden olan herpes simpleks virüs tip 1 (HSV-1), konak organizmalarında yaşam boyu süren inatçı enfeksiyonlar meydana getirir ve periyodik şekilde tekrar aktif duruma geçebilir. HSV-1, genellikle genital olmayan bölgeleri, ağız, dudak, deri ve beyni tutar, ağız salgılarıyla bulaşır. Genellikle asemptomatik olan ilk enfeksiyonu takiben konağın sinir hücrelerinde latent olarak kalma özelliğine sahiptir. Daha sonra virüsün reaktivasyonu, genellikle soğuk, güneş ışığı, ateş, stres, hormonal değişiklikler (ör; menstruasyon), travma gibi sekonder immün yetmezlik sebepleriyle ortaya çıkar. Tekrarlayan enfeksiyonlar, genellikle ilk enfeksiyondan farklı olarak daha hafif veya kısmi semptomlarla ortaya çıkabilir (1). Tekrarlayan

HSV enfeksiyonları primer immün yetmezliklere bağlı da olabilir. Doğal öldürücü hücre işlev bozukluklarında, CD4+ ve özellikle sitotoksik CD8+ T hücrelerinin eksiklikleri veya işlev bozukluklarında, kompleman eksikliklerinde (özellikle C1q, C2, ve C4 eksiklikleri), Toll-like reseptör (TLR) defektlerinde, interferon üretimindeki eksikliklerde, B hücre HSV gibi virüslerin ve enfekte hücrelerin temizlenmesinde defekt görülür ve tekrarlayan enfeksiyon riski artabilir (2-7).

IgM, genellikle, enfeksiyonun ilk aşamalarında yüksek seviyelerde bulunur ve patojenleri tanır, nötralize eder, kompleman sistemini aktive ederek, virüsleri ve enfekte olmuş hücreleri hedef alır, böylece immün sistemin ilk savunma hattında önemli rol oynar. B hücre defektlerinden olan selektif IgM eksikliğinde de tekrarlayan HSV olguları tanımlanmıştır. Altmış üç selektif IgM eksikliği olan hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %4,8'inde herpes enfeksiyonu olduğu görülmüştür (8). Kırk sekiz çocuk hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmada hastaların %4'ünde herpetik gingivostomatit saptanmıştır (9).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Rekürren HSV enfeksiyonu olan hastada altta yatabilecek primer immün yetmezliğine yönelik immünolojik tetkikler istendi. Total nötrofil ve lenfosit sayılarının normal olduğu, serum immünoglobulin düzeyleri IgG, IgA ve IgE ve IgG alt grup düzeylerinin normal sınırlarda olduğu, izohemaglutininin titresinin sınırda düzeyde olduğu (Anti-A: 1/8), aşı antikor yanıtlarının normal olduğu görüldü. Serum IgM düzeyi tekrarlı ölçümlerde 20 mg/dL altında belirlendi. Periferik lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesinde, hücre sayı ve yüzdeleri, B lenfosit alt grupları, total bellek ve sınıf dönüşümü yapmış B hücre sayıları, CD25 aktivasyonu

ile yapılan T lenfosit proliferasyon yanıtları normal olarak saptandı. Sekonder immün yetmezlik nedenleri dışlandı (Tablo 1) (Şekil 1).

Sonuç olarak; son 11 yıldır (6 yaşından beri) tekrarlayan HSV-1 enfeksiyonları olan 16 yaşındaki hastamızın; serum IgM düzeyleri düşük, IgA, IgG seviyeleri normal, aşılarla antikor yanıtları yeterli, B ve T lenfosit sayı ve işlevleri normaldi. Hastamıza Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (European Society for Immunodeficiencies - ESID) tanı kriterlerine göre selektif IgM eksikliği tanısı konuldu (10). Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (European Society for Immunodeficiencies - ESID) tanı kriterlerine göre selektif IgM eksikliği tanı kriterleri;

- 1) IgM düzeylerinin sürekli olarak yokluğu ya da hastanın yaşına göre normal IgM değerinin iki standart deviasyonun altında olması veya o yaştan normal IgM değerinin %10'unun altında olması,



Şekil 1: Olguda sol üst göz kapağında grup hâlinde ağrısız kaşıntılı veziküler lezyonlar

- 2) IgA, IgG ve IgG alt gruplarının normal seviyelerde olması,

- 3) Normal aşı cevapları,

- 4) T lenfosit sayı ve işlev kusurlarının dışlanması

Bu kriterlerle beraber, enfeksiyonlar, genetik sendromlar, kromozomal anomaliler, ilaçlar, lenfomalar, protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom ve timoma gibi sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması gerekmektedir.

Bu tanıma rağmen bazı otörler selektif IgM eksikliğinin; IgG alt grup eksikliği, T lenfosit alt grup sayı ve fonksiyonlarındaki değişiklikler ve aşılarla verilen bozulmuş cevaplar hariç tutulmadan tanımlanması gerektiğini öne sürmektedir (11).

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS- International Union of Immunological Societies) tarafından 2022 yılında yapılan güncellemedeki fenotipik sınıflandırmaya göre önceki adıyla primer immün yetmezlikler şimdiki adıyla Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK) 10 alt gruba ayrılmıştır. Bu sınıflamaya göre selektif IgM eksikliği, primer antikor eksikleri grubunda yer almaktadır (12).

Selektif IgM eksikliği olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi tekrarlayan enfeksiyonlar, alerjik ve otoimmün hastalıklar ile de başvurabilirler (13,14). Bu enfeksiyonlardan bazıları hayatı tehdit eden ve bronşiektaziye neden olan ciddi bakteriyel pnömoniler olabileceği gibi, rinosinüzit, otitis media, tonsillofarenjit gibi daha hafif seyirli tablolar da olabilir (13). Ayrıca oküler herpes ve herpes labialis gibi viral enfeksiyonlar, septik artrit gibi invaziv enfeksiyonlar, bakteriyel menenjit, sepsis ve miliyer tüberküloz gibi hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlar da bildirilmiştir. En yaygın mikrobiyal organizmalardan bazıları streptococcus pneumoniae, hemophilus influenzae, neisseria meningitidis, pseudomonas aeruginosa, aspergillus fumigatus ve giardia lamblia'dır (11, 15). Selektif IgM eksikliği çoğu zaman önemli klinik tablolara sebebiyet vermediği ve hastalığa özgül bulguları olmadığı için literatürde hastalığa yönelik veri ve çalışmalar sınırlıdır. Selektif IgM eksikliği ve sendromik hastalıkların birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir (16-18).

Literatürdeki çalışmalarda pnömokok, tetanoz ve hepatit B aşılara karşı antikor yanıtlarının değişken oranlarda olduğu görülmüştür. Hacettepe pediatri kliniğinde selektif

IgM eksikliği olan 33 çocuk hasta ile yapılan çalışmada bütün hastaların tetanoz aşı cevaplarına bakılmış ve %12’sinde yanıtın düşük olduğu saptanmıştır. Bütün hastalarda izohemaglutininin değerlerine bakılmış ve %36,4’ünde yetersiz olarak ölçülmüştür. Otuz üç hastanın dördünde

pnömokok antijenine karşı antikor yanıtı tetkik edilmiş ve bu hastaların %50’sinde düşük olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada otuz hastada hepatit B aşı cevabının %13,3’ünde yeterli antikor yanıtının olmadığı görülmüştür (16). Farklı çalışmalarda selektif IgM eksikliği hastaların

Tablo 1. Olgunun immünolojik tetkikleri

	İlk başvuru	Normal Aralık
Total Lökosit sayısı (/mm ³)	3800-5600	3500 – 10500
Nötrofil sayısı (/mm ³)	1700-3100	1700 – 7000
Lenfosit sayısı (/mm ³)	1500-2030	1403 – 4742
Eozinofil sayısı (/mm ³)	50-100	50 – 500
Anti-HBs (IU/ml)	11,2	> 10
Tetanoz (IU/ml)	1,36	>0,10
Anti-A izohemaglutinin titresi	1/8	>1/8
Serum İmmünoglobulin Düzeyleri		
IgG (mg/dl)	1110-12900	944-1505
IgM (mg/dl)	15-18	86-175
IgA (mg/dl)	161-181	65-176
IgE (IU/ml)	33,2	<100
IgG alt grupları		
IgG1 (mg/dl)	828	362-1027
IgG2 (mg/dl)	290	81-41,7
IgG3 (mg/dl)	126	13,8-105,8
IgG4 (mg/dl)	9	4,9-19,85
Periferik Lenfosit Alt Grup Analiz Sonuçları		
CD3 ⁺ T hücre		
%	75	57.8 – 86.2
Mutlak sayı	1125	1032 – 3303
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T hücre		
%	39	27.3 – 46.7
Mutlak sayı	585	505 – 1778
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T hücre		
%	29	16.5 – 39.4
Mutlak sayı	435	381 – 1312
CD19 ⁺ B hücre		
%	13	10 – 30
Mutlak sayı	435	200 – 1400
CD3 ⁺ CD56 ⁺ NK Hücre		
%	8	8 – 30
Mutlak sayı	120	200 – 1000
Naif B hücre %	60	
Total Bellek B hücre %	40	17.6 – 65.2
Sınıf Dönüşümü Yapmış Bellek B hücre %	9	7.4 – 47.8
Sınıf Dönüşümü Yapmamış Bellek B hücre %	31	2.1 – 20.1
RTE % (recent thymic emigrants)	31	> 30

izohemaglutininin titrelerinin titresi %91'inde düşüklük belirlenmiş, (17), %73'ünde tetanoza, %55'inde pnömokoka karşı aşı cevaplarının koruyucu düzeyde olduğu saptanmıştır (18).

Problem Listesi:

- Rekürren HSV-1 enfeksiyonu
- Serum IgM düşüklüğü
- İzohemaglutin titresinin sınırda düşüklüğü

KESİN TANI

Selektif IgM eksikliğinin etiolojisinde sorumlu kesin bir genetik veya moleküler bozukluk henüz gösterilememiştir ve patogenezi hâlâ belirsizliğini korumaktadır (11). Son yirmi yılda yürütülen çeşitli in vivo ve in vitro immünolojik, fenotipik ve fonksiyonel çalışmalarda sıklıkla çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Hastalığın patogenezinin yardımcı T hücre defektinin neden olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi, IgM'e bağlı B hücre farklılaşmasındaki bozukluğun neden olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır. Bununla birlikte literatürde selektif IgM eksikliği olan hastalarda kromozomlarda tespit edilen anormallikler, 1. kromozomda daralma, 18. kromozomda parsiyel delesyon ya da ring, 22. kromozomda delesyondur. İmmüoglobulin hafif zinciri, 22q11.2 bölgesinde kodlanmış olup bu bölgedeki anormalliklerde immüoglobulin sentezininin azaldığı gösterilmiştir (13). Hastamızda genetik çalışma yapılmamıştır. Altta yatan bir immün yetmezlik düşünülen, herpetik enfeksiyonu olan vakaların etiolojisinde, kolaylıkla gözden kaçan selektif IgM eksikliği, en temel immünolojik tetkiklerden immüoglobulin seviyeleri ile kolaylıkla tanılabilmektedir.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Selektif IgM eksikliğinin tedavi yönetimine ilişkin henüz kesinleşmiş bir veri mevcut değildir. Profilaktik olarak antibiyotik kullanımı ve ortaya çıkabilecek enfeksiyonların hızlı tedavi edilmesi önemlidir. Çoğu hasta için immüoglobulin replasman tedavisi (İgRT) gerekli değildir. Ancak ciddi antikor eksikliği ve tekrarlayan veya ağır enfeksiyon tablosu gelişen hastalara önerilebilir. Ayrıca biyolojik olarak aktif IgM ile zenginleştirilmiş İgRT'nin bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarını önleyebileceği düşünülebilir. Yetişkin hastalar, pediatrik hastalara göre İgRT ve/veya antibiyotik tedavisine daha sık gereksinim duymaktadır (9,17,18,21,22).

Kapsüllü bakterilerden pnömokok ve meningokok da dahil olmak üzere sağlıklı popülasyona uygulanan aşilar selektif IgM eksikliği olan hastalara aynı şekilde uygulanmalıdır. Ancak bu hastalarda antikor yanıtı azalabilir. Bazı hastalıklara karşı koruyuculuk oluşması için konjuge aşılarla tekrarlanan dozlara ihtiyaç duyulabilir (11).

Bazı bebeklerde selektif IgM eksikliği geçici olabilmektedir. Ancak bu durumun prognozu hakkında henüz yeterli kanıt toplanamamıştır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda selektif IgM eksikliğinden yaygın değişken immün yetmezliğe ilerleyen bir vaka bildirilmiştir (23). Selektif IgM eksikliği tanısı alan hastaların takiplerinde diğer immün yetmezliklere ilerleme ihtimalinden dolayı bu hastaların uzun süre takip edilmesinin bize hastalığın prognozu hakkında daha fazla bilgi vereceği düşünülebilir. Hastamızın şikâyetleri, asiklovir profilaksisi tedavisi altında kontrol altındaydı. Buna ek olarak kaşıntısı nedeniyle antihistaminik desteği de aldı.

Anahtar Noktalar

- IgM eksikliği bilinenin aksine nadir bir durum olmaya bilir. Klinisyenler primer immün yetersizlik yönünden her zaman şüpheli olmalıdırlar.
- Rekürren herpes enfeksiyonlarında, selektif IgM eksikliğinin de olabileceği akılda tutulmalıdır.
- Selektif IgM eksikliği olan hastalarda klinik tablonun durumuna göre profilaktik antibakteriyel, antiviral tedaviler ve İgRT uygulanabilir.
- Selektif IgM olan hastaların takiplerinde diğer immün yetmezlikler, sendromlar, maligniteler gibi klinik tabloların ortaya çıkma ihtimali olduğundan dolayı uzun süreli ve yakın takipleri gerekir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gershwin ME, Dawson TP. Herpes simplex virus: Clinical manifestations and diagnosis. Infect Dis Clin North Am 2014; 28(1):51-76.
2. Orange JS, Ballas ZK. Natural killer cell defects in primary immunodeficiencies. In: Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. Elsevier, 2006:343-66.

3. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. In: Basic and Clinical Immunology. Elsevier, 2010:103-28.
4. Walport MJ. Complement. *Lancet*. 2001;358(9278):1032-40.
5. Ishii KJ, Akira S. Toll-like receptor signaling and host defense. *Immunity*. 2008;29(5):649-58.
6. Fitzgerald K, Kagan JC. Toll-like receptors and the interferon response. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 2020; 15:287-307.
7. Milgrom H. Primary immunodeficiencies: B cell defects. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier, 2006:391-9.
8. Ni J, Zhang J, Chen Q, Chen Y, Liu J. The epidemiology and clinical features of selective immunoglobulin M deficiency: A single-center study in China. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(7):e23289.
9. Castagnoli R, Taietti I, Votto M, Naso M, De Filippo M. Clinical and immunological phenotypes of selective IgM deficiency in children: Results from a multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(9):e14015.
10. ESID—European Society for Immunodeficiencies. Available online: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria> (accessed on 25 March 2023).
11. Taietti I, Votto M, De Filippo M, Naso M, Montagna L. Selective IgM deficiency: Evidence, controversies, and gaps. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(17):2861.
12. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
13. Gupta S, Gupta A. Selective IgM deficiency-an underestimated primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2017;8:1056.
14. Ochs HD. Patients with abnormal IgM levels: Assessment, clinical interpretation, and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(5):509-11.
15. Louis AG, Gupta S. Primary selective IgM deficiency: An ignored immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(2):104-11.
16. Caka C, Cimen O, Kahyaoğlu P, Tezcan İ, Cagdas D. Selective IgM deficiency: Follow-up and outcome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(6):1327-34.
17. Kung SJ, Gripp KW, Stephan MJ, Fairchok MP. Selective IgM deficiency and 22q11.2 deletion syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):87-92.
18. Al-Herz W, McGeady SJ, Gripp KW. 22q11.2 deletion syndrome and selective IgM deficiency: An association of a common chromosomal abnormality with a rare immunodeficiency. *Am J Med Genet A*. 2004;127A(1):99-100.
19. Janssen LMA, van Hout RWNM, de Vries E. Challenges in investigating patients with isolated decreased serum IgM: The SIMcal study. *Scand J Immunol*. 2019;89(6):e12763.
20. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(3):291-8.
21. Lucuab-Fegurgur DL, Gupta S. Comprehensive clinical and immunological features of 62 adult patients with selective primary IgM deficiency. *Am J Clin Exp Immunol*. 2019;8(6):55-67.
22. Dvorin DJ, Goldstein MF, Hilditch GJ, Belecanech GA. Immunoglobulin replacement for selective IgM immunodeficiency, bronchiectasis, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(2):172-3.
23. Narsai T, Gupta S. Progression of primary selective immunoglobulin M deficiency to common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(6):723-24.

Sınıflandırılmayan Antikor Eksikliği Olan Olgu

Doç. Dr. Serkan FİLİZ, Doç. Dr. Günseli BOZDOĞAN

OLGU SUNUMU

On bir yaşındaki erkek hasta, başka bir merkezde hipogamaglobulinemi, tanımlanmamış antikor eksiklikleri ön tanımları ile izlenirken, 3 yaşında iken ailenin şehir değişikliği nedeniyle, takip ve tedavisine devam etmek üzere kliniğimize başvurdu. Öyküsünde, 5 aylık iken başlayan yineleyen orta kulak enfeksiyonu geçirdiği (yılda 4'ten fazla), alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) nedeniyle (yılda 2'den fazla) hastaneye tekrarlayan yatışı olduğu ve damar yoluyla antibiyotik verildiği bildirildi. Öyküsünde 6 aylıktan itibaren yılda 2-3 kez akut gastroenterit yakınmaları ile acil servise başvurduğu öğrenildi. Epikrizinden elde edilen bilgilerde 12 aylık iken bakılan immünoglobulin değerlerinin yaşa göre normalin altında (IgG: 476 mg/dl, IgA: 8.23 mg/dl, IgM: 22.3 mg/dl), aşı antikor yanıtının düşük (Anti-Hbs <0.1 IU/ml) ve akan hücre ölçer ile B hücre yüzdesinin düşük (CD 19: %2) olduğu görüldü. Takiplere düzenli gitmediği ve düzensiz aralıklarla intravenöz immünoglobulin (İViG) replasman tedavisi aldığı aileden öğrenildi.

Soy geçmişinde, sağlıklı bir anne babanın yaşayan dört çocuğundan ikincisi idi. Anne baba aynı köyden ve kuzen çocukları idi. İlk erkek çocuğun 6 aylık iken iken enfeksiyon nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Kliniğimize ilk başvuru anında fizik bakışında ağırlık 12 kg (3-10 p), boy: 92 cm (3-10 p), baş çevresi: 51 cm (50-75 p) idi. Tonsiller bilateral normal, kaba yüz görünümü vardı (Şekil 1). Solunum sayısı 30/dk, her iki akciğerde yaygın ince raller mevcuttu. Organomegali ve lenfadenomegalisi olmayan hastanın diğer sistem bakıları olağan olarak değerlendirildi. Kış aylarında sık sinopulmoner enfeksiyon öyküsü nedeniyle trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) profilaksisi (5mg/kg/gün-haftada 3 gün) başlandı ve immünoglobulin rep-

lasman tedavisine (İgRT) 600 mg/kg/4 haftada bir olacak şekilde devam edildi.

AYIRICI TANI

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS-International Union of Immunological Societies) tarafından 2022 yılında yapılan güncellemedeki fenotipik sınıflandırmaya göre önceki adıyla primer immün yetmezlikler şimdi ki adıyla Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK) 10 alt gruba ayrılmıştır. Primer antikor eksiklikleri, primer immün yetmezliklerin en sık görülen alt sınıfı olup bütün primer immün yetmezliklerin yaklaşık yarısını oluşturur (1). Hipogamaglobulinemi primer antikor eksikliklerinin başlıca bulgusudur ve serum immünoglobulin değerlerinin (en az 2 ölçümde) yaşa göre normal referans değerlerinin -2SD altında olması ile tanımlanır. Heterojen bir bulgu olan hi-



Şekil 1. Kaba yüz görünümü

pogamaglobulinemide hastalar arasında, klinik ve immünolojik açıdan farklılıklar görülmektedir ve pri-mer immün yetmezlikler dışında çeşitli ilaçlar, maligniteler, enfeksiyon hastalıkları, sindirim sistemi veya böbrek kaynaklı kayıplara bağlı nedenlerle sekonder olarak da görülebilir. Primer antikor eksiklikliği tanısında önce sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması zorunludur. Yaşa-mın ilk dört yılında IgG düşüklüğünün en sık nedeni geçici infantil hipogamaglobulinemidir. Bu hastalarda kesin tanı serum immunglobulin değerlerinin normale dönmesinden sonra yapılabilir ve bu nedenle retrospektif bir tanıdır. Dört yaşından sonra devam eden hipogamaglobulinemilerde pri-mer antikor eksiklikleri arasında alternatif tanı, erken başlangıçlı yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)'dir. YDİY oldukça heterojen bir hastalık olup hipogamaglobulinemi-yi kapsayan şemsiye bir tanı iken son yıllarda moleküler genetik tanıların ilerlemesi ile beraber YDİY'te altta yatan çeşitli genetik varyasyonlar tanımlanmış ve B hücre fenotiplendirmesine dayanan sınıflandırmalar geliştirilmiştir (2). Bu gelişmelere rağmen YDİY tanımlamasını karşılamayan ve sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi ve antikor eksiklikleri bulunmaktadır.

Primer antikor eksiklikleri ya da fonksiyon bozuklukları ile giden durumlar ve MENAT DBK tanı kriterleri aşağıda tanımlanmıştır (3).

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY):

- İmmün yetmezliğin dört yaşından sonra başlaması
- Kapsüllü bakterilerle ile tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, otoimmünite ve lenfoproliferasyon
- IgG ve IgA ve/veya IgM seviyelerinin düşük olması yanı sıra hafıza B hücre oluşumunun ve en az bir T hücre bağımlı veya T hücre bağımsız antijen ile antikor yanıtının düşük olması
- Ağır T hücre yetersizliğinin dışlanması (CD4+ T hücre sayısının >200 /ml olması)
- Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması

Sınıflandırılmayan antikor eksiklikleri:

- Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, otoimmünite ve lenfoproliferasyon
- Devam eden düşük IgG veya IgA veya IgM (2 yaşından sonra)

- Aşılarla karşı bozuk antikor yanıtı
- T hücre ilişkili klinik belirtilerin olmaması
- Sekonder hipogamaglobulinemi değerlerinin dışlanması (enfeksiyon, protein kaybı, ilaçlar)

Sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi:

- Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- Sürekli düşük serum IgG seviyeleri, buna IgA ve/veya IgM değerleri eşlik edebilir (5 yaşından sonra)
- Normal antikor yanıtları ve immünofenotip
- Sağlam hücresel bağışıklık
- Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması

Agamaglobulinemi:

- IgG <100 mg/dL'den, IgA <10 mg/dl, IgM < 20 mg/dl
- Periferik B lenfosit sayısı; CD+19 hücre < %2

Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi (SGH):

- Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- Düşük IgG seviyeleri: Normal referans değerlerinin <-2 SD'si. Bazı durumlarda IgA ve/veya IgM seviyeleri de düşük olabilir.
- 5 yaşına kadar düzelme: IgG seviyeleri genellikle 5 yaşına kadar düzelir. Bazı hastalarda gecikme olabilir.
- Normal antikor yanıtı ve immünfenotiplenme
- Sağlam hücresel immünite
- Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması
- SGH'lı çocukların çoğunda IgG değerleri normale döner ve iyi huylu bir klinik seyir izlerken, bazıları düzelmez ve spesifik antikor eksiklikleri, YDİY veya diğer disgamaglobulinemi formlarına dönüşebilir.

Selektif IgA eksikliği:

- Enfeksiyonlara ve veya otoimmüniteye yatkınlık, birçok hasta asemptomatik

- Dört yaşından büyük bireylerde, serum IgA seviyesi 7 mg/dL'den düşük,
- Serum IgG ve IgM seviyeleri normal,
- Hücresel immünite normal
- Diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması

İmmünoglobulin G alt grup eksiklikleri: Tekrarlayan enfeksiyonları olan ve normal total IgG, IgM ve IgA seviyelerine sahip olmasına rağmen en az bir IgG alt sınıf seviyesi < 5.p

Spesifik antikor eksiklikleri: İki yaşından büyük, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları olan, normal immünoglobulin ve IgG alt sınıf seviyelerine sahip ve pnömokokal kapsül polisakkaritine zayıf yanıt gösteren hastalar.

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Süt çocukluğundan itibaren tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve gastroenterit yakınmaları ile hastaneye yatış öyküsü olan hasta primer immün yetmezlik açısından değerlendirildi. Tam kan sayımında, hemoglobin 12.6 g/dl, mutlak nötrofil sayısı 3200/mm³, mutlak lenfosit sayısı 3700/mm³, mutlak eozinofil sayısı 600/mm³ idi. Serum

immünoglobulin düzeyleri; IgG: 420 mg/dl (457-1100), IgA: 8.23 mg/dl (35.7-192), IgM: 22.3 mg/dl (58.7-197), IgE: 17.1 IU/ml (0-122) yaşa göre düşük olarak saptandı. İzohemaglutinin titresi 1/4 idi. Hepatit B ve Kızamık-Kabakulak aşısı antikor yanıtı yetersiz idi (Tablo 1). Periferik kan lenfosit alt grupları incelemesinde B ve NK hücreler ile HLA-DR yüzdesi düşük, T hücre yüzdesi yüksek idi. Olgunun B lenfosit sayısı düşük olduğundan B hücre alt grupları; total bellek B hücre ve sınıf dönüşümü yapmış B hücre bakılamadı. Fitohemaglutinin (PHA) ile yapılan T lenfosit proliferasyon yanıtı normal olarak saptandı. Total protein ve albümin değerleri normal olup sekonder immün yetmezlik nedenleri dışlandı.

Primer immün yetmezlik (PiY), hipogamaglobulinemi ön tanısıyla yapılan PiY genetik test panelinde ve daha sonra bakılan tüm ekzom dizi analizinde hastada immün yetmezlik tablosunu açıklayan ve kalıtım modellerine uyan bir varyasyon saptanmadı (Tablo 1). Hastada patojenik varyasyonlar; CD36 c.1079T>G (p. L360X) ve GJB2 c.35delG (p.G12fs) heterozigot taşıyıcı değişimler idi. Mevcut olan literatür bilgilerine göre CD34 geni "Platelet glycoprotein IV deficiency", GJB2 geni "keratitis-ichthyosis-deafness syndrome" ile ilişkili idi (4,5).

Tablo 1. Olgularımızın klinik bulguları ve immünolojik verileri

	Olgu 1	Olgu 2
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Yaş	11 yaş	8 ay
Başvuru yaşı	5 ay	3 ay
Klinik bulgular	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, gastroenterit, büyüme gelişme geriliği	Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, kilo alamama
Tedavi	İViG replasman tedavisi TMP-SMX	İViG replasman tedavisi TMP-SMX
Lökosit (/mm ³)	8700 (5500-15500)*	9100 (6000-17500)
Lenfosit (/mm ³)	3700 (2000-8000)*	2950 (4000-13500)
Nötrofil (/mm ³)	3200 (1500-8500)*	5070 (1000-8500)
Eozinofil (/mm ³)	640 (0-500)*	70 (0-500)
Ig G (mg/dl)	420 (457-1120)*	401 (270-1100)
IgA (mg/dl)	8.23 (35.7-192)*	40 (6.67-53)
Ig M (mg/dl)	22.3 (58.7-198)*	34 (26.9-130)
Ig E (IU/ml)	17.1 [†]	<18.9 (0-122)
CD 3 (%)	89(43-76)*	84.68 (48-75)
CD 4 (%)	60 (23-48)*	69 (33-58)

Tablo 1. Devamı

	Olgu 1	Olgu 2
CD 8 (%)	24 (14-33)*	14.1(33-58)
CD 16/56 (%)	4 (4-23)*	5.5 (2-14)
CD 19 (%)	2 (14-44)‡	4.4 (14-39)
B hücre fenotiplendirilmesi CD19+CD27 (Total hafıza B hücreleri) CD19*CD27*IgM'IgD (izotip dönüşümü yapmış hafıza B hücreleri)	B hücre yetersizliği nedeniyle çalışılmadı	
HLA-DR(%)	8 (3-13)	14 (3-13)
PHA ile T hücre proliferasyon yanıtı (%)	25,4 (34-67)	-
Anti-Hbs (IU/MI)	<2 (Negatif) (>10)	<2 (Negatif) (>10)
Kızamık-Kabakulak	0.06 (Negatif) >1.1	-
İzohemaglutinin titresi	1/4	
WES	CD36c.1079T>G (p. L360X) heterozigot (Omim:608404) GJB2 c.35delG (p.G12fs) heterozigot (Omim: 121011)	
PiY panel gen analizi	BTK, ICOS, NFKB1, NFKB2, TACI,TNFRSF1, CD 19 kompleks, CTLA4 IL-21R ve ligandı, NFKB1 ve 2, IKZF1, STAT1, PTEN, PIK3R1, PIK3CD CARD11, RAC2, LRBA	

ivİg: İntravenöz immunoglobulin, **TMP-SMX:** Trimetoprim/sulfametoksazol, **PHA:** Fitohemaglutinin, **WES:** Tüm egzom sekanslama, **PiY:** Primer immün yetmezlik, **BTK:** Bruton Tirozin Kinaz, **ICOS:** Inducible T cell Costimulator, **NFKB1:** Nuclear Factor Kappa B subunit 1, **NFKB2:** Nuclear Factor Kappa B subunit 2, **TNFRSF1:** TNF Receptor Superfamily Member 1A, **CD19 kompleks:** CD19, 21, 81, **CTLA 4:** Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, **NFKB1, 2:** NF-Kappa B Signaling Pathway, **IKZF1:** IKAROS family zinc finger 1, **STAT1:** Signal transducer and activator of transcription 1, **PTEN:** Phosphatase and Tensin Homolog, **PIK3R1:** Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, **PIK3CD:** Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta, **CARD11:** Caspase recruitment domain family member 11, **RAC 2:** Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2, **LRBA:** Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein.

*Celkan TT. Hemogram bize neler söyler? Turk Pediatri Ars 2020; 55(2): 103-116

†Bayram RAO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. Turk J Med Sci. 2019;49:497-505

‡, W M Comans-Bitter, R de Groot, R van den Beemd, H J Neijens, W C Hop, K Groeneveld, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood reference values for lymphocyte subpopulations. J Pediatr 1997;130:388-93

Sonuç olarak, tetkarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonları olan 11 yaşındaki hastamızın; serum immünoglobulin düzeyleri düşük, aşılarla antikor yanıtları yetersizliği ile sınıflandırılmayan antikor eksikliği olarak değerlendirildi.

Problem listesi:

I. Anamnez

- Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon ve gastrointestinal yakınmalar

- Akraba evliliği
- Bir yaş altı enfeksiyon nedeniyle kaybedilen erkek kardeş öyküsü

II. Fizik Bakı

- Kaba yüz görünümü
- Akciğer dinleme bulguları

II. Laboratuvar

- Hipogamaglobulinemi

- Aşı antikor yanıtında yetersizlik
- B hücre yüzdesinde düşüklük

IV. Sosyal sorunlar

- Düzensiz takip
- İgRT uygulama şekli (İVİG replasman ile vadi serum İgG seviyelerinde yeterli yükselme olmaması)
- İVİG tedavisinden SKİG tedavisine geçişte ailenin kararsızlığı
- Prenatal danışma verilememesi

KESİN TANI

Süt çocukluğundan itibaren tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve gastroenterit yakınmaları olan 11 yaş erkek hastada, serum immünglobulin düzeyleri düşük (en az iki kez ölçülen IgG, IgM ve IgA < -2SD), aşı antikor yanıtı yetersizliği ve periferik B hücre değerlerindeki belirgin düşüklük izlendi. 5 yaşından sonra da bakılan parametrelerinde hipogamaglobulinemi (agamaglobulinemi değil), B hücre yüzdesinde belirgin düşüklük (CD19 %1.6 ile 3) devam ediyordu (Tablo 2). YDİY ön tanısıyla yapılan PİY genetik test panelinde ve daha sonra bakılan tüm ekzom dizi analizinde hastada immün yetmezlik tablosunu açıklayan ve kalıtım modellerine uyan değişim saptanmadı.

Hastamız bu bulgular ile ESID ve MENA tanı kriterlerine göre YDİY tanı kriterlerini karşılamamakta ancak MENA tanı kriterlerine göre sınıflandırılmayan antikor eksikliği tanı kriterlerini sağlamaktadır ve "sınıflandırılmayan antikor eksikliği" tanısı konulmuştur.

Sınıflandırılmayan antikor eksiklikleri MENAT DBK tanı kriterleri ayırıcı tanı kısmında verilmiştir (3).

IUIS-PID 2022 sınıflama, Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu'nun (ESID-European Society for Immunodeficiencies) kriterlerine göre YDİY kriterleri aşağıdaki gibidir (6):

1. Aşağıdakilerden en az biri:

- Enfeksiyonlara duyarlılığın artması
- Otoimmün bulgular
- Granülomatöz hastalık
- Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon
- Antikor eksikliği olan aile üyesi

2. IgG ve IgA seviyelerinin önemli derecede düşük olmasının yanı sıra normal veya düşük IgM düzeyleri saptanan (en az iki kez ölçülecek; yaşa göre < -2SD olacak)

3. Aşağıdakilerden en az biri:

- Aşılar karşı düşük antikor yanıtı (ve/veya izohemaglutininlerin olmaması)
- İzotip dönüşümü yapmış hafıza B hücrelerinin düşük olması (yaşa göre normal değerlerin < %70 olması)

4. Sekonder hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanması (örneğin enfeksiyon, protein kaybı, ilaç tedavisi, malignite)

5. Hastanın dört yaşında büyük olması (ancak semptomlar daha erken başlayabilir)

Tablo 2. Hastanın yıllar içindeki immünoglobulin ve CD 19 B hücre değerleri değişimleri

	2014	2016	2018	2020	2022	2024
IgG (mg/dl)	476 (718-904)	604 (778-901)	614 (919-1110)	749 (915-1175)	590 (915-1175)	931 (1065-1218)
IgA (mg/dl)	8.2 (46-71)	42 (56-81)	61 (88-125)			132 (95-137)
IgM (mg/dl)	22 (96-126)	48 (107-136)	50 (99-130)			49 (96-129)
TIgE (IU/ml)	17.1(0-100)	-	18			18
IgG1(mg/dl)						693
IgG2 (mg/dl)						172
IgG3 (mg/dl)						0.1
CD19 (%)	2 (4-23)	3	2			1.6

6. Belirgin T hücre yetersizliğinin olmaması, aşağıdakilerden ikisi

- CD4+ T hücre sayısının: 2-6 yaş için < 300 /ml, 6-12 yaş için < 250/ml, 12 yaş üstü için < 200 /ml olmaması
- CD4+ Naif T hücre yüzdesinin 2-6 yaş için <% 25, 6-16 yaş için <% 20, 16 yaş üstü için <%10 olmaması
- T hücre proliferasyon yanıtının bozuk olmaması

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

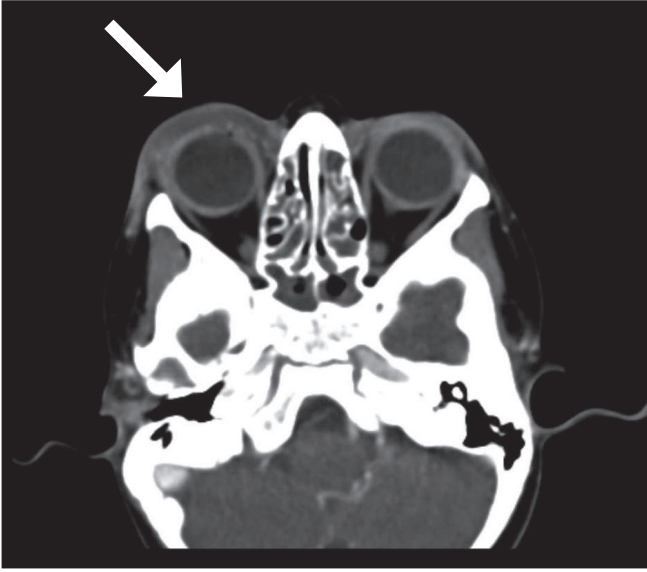
Primer antikor eksikliklerinde tanı konduktan sonra, antimikrobiyal profilaksi ve/veya immünoglobulin replasman tedavisine hızlı bir şekilde başlamak önemlidir. Erken tanı ve tedavi immün yetmezlikli hastaların yaşamı ve yaşam kalitesini iyileştirirken, tekrarlayan enfeksiyonların neden olduğu kalıcı komplikasyonları engellemekte (bronşektazi, bronşiolitis obliterans gibi) ve ciddi enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaktadır (7). İntravenöz veya subkutan (SKİG) yolla immünoglobulin replasman tedavisi, antikor üretiminin olmadığı veya kusurlu olduğu tüm PİY tedavilerinin temelini oluşturmaktadır (7). İgRT'ne başlarken öncelikle İgRT süresi, sıklığı, dozu, uygulama yeri, şekli ve kullanılacak ürüne karar verilir. Antikor eksikliği ile seyreden primer antikor eksikliklerinde İVİG başlangıç dozu 3-4 haftada bir 400-600 mg/kg olup hastanın İgG düzeyleri ve klinik gerekliliğe göre doz artırılabilir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonları engellemek için İgG vadi değerinin 500 mg/dL üzerinde olması gerektiği bildirilmiştir. SKİG için standart başlangıç dozları haftada 100-200 mg/kg arasındadır (8,9). Bununla beraber doz enfeksiyon sıklığında artış, büyüme geriliği ve kilo değişiklikleri veya bağırsak yoluyla kayıp veya artmış metabolizma gibi diğer süreçler için ayarlanabilir. Hastaların takip sıklığı en az 6-12 ayda bir olmakla birlikte hastanın bireysel klinik durumuna göre belirlenir. Bronşektazi gibi kronik akciğer hastalıklarında İgG vadi düzeyinin 800 mg/dl gibi yüksek değerlerde olması önerilmektedir (10,11).

Primer antikor eksiklerinde hastaların çoğu yaşamlarının ilk 2 yılında tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, özellikle otitis media, sinüzit ve pnömoni ile başvururlar. En sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenza* veya atipik (*Mycoplasma* ve *Ureaplasma* türleri) bakterilerdir (11,12). Antikor eksikliği olan hastalarda enfeksiyonu ön-

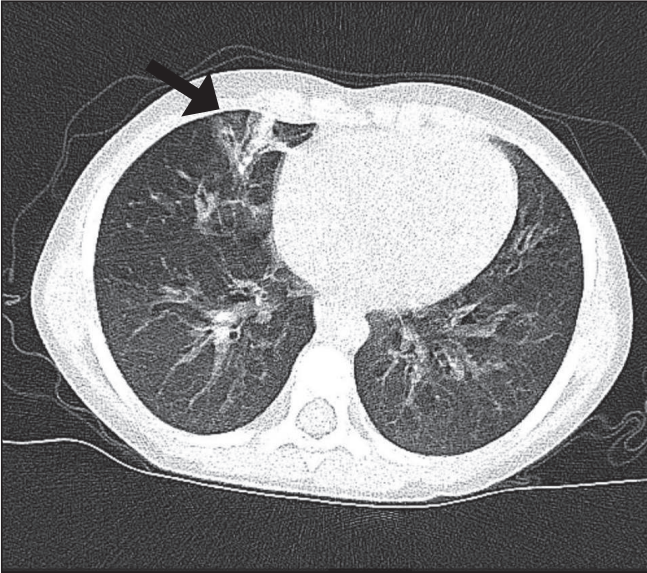
lemek için immünoglobulin replasmanına ek olarak uzun süreli profilaktik antibiyotik tedavisi gerekebilir. Antimikrobiyal profilakside Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), amoksisilin, azitromisin, klaritromisin, izoniazid, rifampisin gibi antibakteriyel ilaçlar kullanılabilir (3).

Sınıflandırılmayan antikor eksikliği tanısı ile hastamıza 4 haftada bir 600 mg/kg İVİG ve trimetoprim/sulfametoksazol (5 mg/kg) ile antibakteriyel profilaksi başlandı. Takibin ilk yıllarında düzenli takibe geldiği dönemlerde enfeksiyon sıklığı azaldı ve hastaneye yatış gereksinimi olmadı. Pandemi süresinde ve ailenin sosyal durumu nedeniyle bir süre sonra hasta düzenli takibe gelmedi. İgRT alamadığı ve profilaktik antibiyotik tedavisini aksattığı bu süreçlerden sonra yeniden başvurularında tekrarlanan tetkiklerinde IgG, IgA ve IgM düzeylerinin yaşa göre normal değerlerinin altında olduğu, hipogamaglobulinemi, yetersiz aşı antikor yanıtı ve akan hücre ölçerinde B hücre değerlerinin %1.7-3 arasında olmak üzere düşük seyrettiği görüldü (Tablo 2).

Bu dönemlerde büyük kısmı sinopulmoner enfeksiyonlar olmak üzere (otitis media, sinüzit ve pnömoni gibi) yatış gerektiren enfeksiyon atakları devam ediyordu. Ayrıca preseptal selülit nedeniyle yatarak parenteral tedavi aldığı da öğrenildi (Şekil 2, 3). Vadi serum IgG düzeyinin (bir sonraki İV dozdan önce ulaşılan en düşük serum değeri) beklenen değerinin altında kalması (<600 mg/dl) ve preseptal sellülit, pnömoni gibi yatış gerektiren ağır enfeksiyonlar geçirmesi nedeniyle İgRT dozu 800 mg/kg/4 haftada bir olacak şekilde artırıldı. Hastanın düzenli takibe geldiği, antibiyotik profilaksisi ve İgRT aldığı dönemlerde vadi IgG değerleri >800 mg/dl düzeylerinde iken enfeksiyon yakınmaları (yatış gerektirmeyen, 1-2 enfeksiyon/yıl) kontrollü idi. Takibe gelmediği dönemde ailenin yeni bir erkek çocuk sahibi olduğu öğrenildi. Küçük kardeş 3 aylık iken pnömoni nedeniyle yatırıldı (Olgu 2). Fizik bakışında ağırlık: 4.7 kg (< 3p), boy: 55 cm (<3 p), baş çevresi: 40 cm (3p) idi. Lökosit sayısı: 9100/mm³, mutlak nötrofil sayısı 5050/mm³, mutlak lenfosit 2950/mm³ idi. İmmünglobulin değerleri; IgG 401 mg/dl, IgA: 40 mg/dl, IgM: 34 mg/dl idi. Akan hücre ölçerinde CD19: %4 olarak saptandı. Kardeşe de 500 mg/kg İgRT ve trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi başlandı. Hasta taburcu edildikten sonra bir süre takibe gelmedi. İkinci çocukta da tekrarlayan ishal ve pnömoni yakınmalarının devam etmesi üzerine aileye hastalığın ve düzenli tedavinin önemi yeniden anlatıldı. Sekiz aylık olan küçük kardeşinde damar yolu erişimde güçlüklerle ek olarak ailenin sorumluluk alma konusunda tutum değişikliği ve evde tedaviye istekli olmaları, sağlık kuruluşuna ulaşım



Şekil 2. Sağda orbitada medial kesimde düzensizlik ve periorbital orbital alanda subkutan dokuda kalınlaşma ve ödem



Şekil 3. Sağ akciğer orta lob medialinde, her iki akciğer bazalinde diyafragmatik plevra tabanlı ve atelaktezi ya da rezorpsiyon göstermekte enfeksiyöz infiltrasyon

konusunda zorlukları ve buna bağlı takipte sorunlar olması nedeniyle mevcut İViG replasman tedavisinden SKİG'e geçiş planlandı.

Anahtar Noktalar:

- Süt çocukluğu döneminde başlayan sık tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlarla seyre-

den hipogamaglobulinemi saptanan hastalarda düzenli takip ve yetersiz tedavi enfeksiyon sıklığında artış yanında gerektiren ağır enfeksiyonlar ve buna bağlı komplikasyonlara yol açabilir.

- PİY'de, hekim ve aile arasında iletişim sağlanması ve ailenin tedaviye katılımı oldukça önemlidir.
- PİY'de genetik danışma ve prenatal tanı çok değerlidir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies committee. *J Clin Immunol.* 2022; 7:1473-1507.
2. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008;111:77-86.
3. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Reisli I, et al. The Middle East and North Africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:158-80.
4. Yamamoto N, Akamatsu N, Sakuraba H, Yamazaki H, Tanoue K. Platelet glycoprotein IV (CD36) deficiency is associated with the absence (type I) or the presence (type II) of glycoprotein IV on monocytes. *Blood.* 1994;83:392-7.
5. Yotsumoto S, Hashiguchi T, Chen X, Ohtake N, Tomitaka A, Akamatsu H, et al. Novel mutations in GJB2 encoding connexin-26 in Japanese patients with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Br J Dermatol.* 2003;148:649-53.
6. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Practice.* 2019;6:1763-70.
7. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):182-94.
8. Yong PL, Boyle J, Ballow M, Boyle M, Berger M, Bleesing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol.* 2010;135:255-63.

9. Özen A, Kıyıkım A, İkinciogulları K, Metin A, Kocacık Uygun D, Genel F, et al. Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Güncel Durum Raporu, 2019.
10. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. Blood. 2010;116:7-15.
11. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136:1186-205.
12. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:573-82.

İlaç İlişkili Geçici Sekonder Hipogamaglobulinemili Olgu

Doç. Dr. Hülya ÖZDEMİR, Doç. Dr. Murat CANSEVER

OLGU

45 yaşındaki kadın hasta; transsfenoidal hipofiz cerrahisi ile hipofiz tümörü ameliyatı için hastanemize başvurdu. Ameliyat sonrası gelişen burundan beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı onarımı için ikinci bir operasyon geçirdi. Hasta, operasyondan sonra; baş ağrısı, bulantı, iştah kaybı ve ateş şikâyetleri nedeniyle yeniden başvurdu. BOS mikroskopisi sonuçlarına dayanarak, menenjit tanısıyla yatırılan hastaya, 4 gün sefotaksim sonrasında ise meropenem ve vankomisin tedavileri verildi. Tedavinin 18. günü BOS mikroskopisi örneğinde belirgin bir iyileşme izlenmedi. Tedaviye *Listeria monocytogenes* menenjit için ampisilin eklendi. Tedaviye klinik yanıt alınamadığı ve BOS mikroskopisinde yeterli iyileşme olmadığı için, kimyasal menenjit ön tanısıyla beyin cerrahisine devir edildi. İlk başvurusunda, hastanın BOS'daki hücre sayısı 2871 idi. Yirmi altı gün meropenem + linezolid tedavisi aldıktan sonra 7 günlük tedavisiz süreç sonrası kontrol BOS mikroskopisinde 385 hücre izlendi. Klinik olarak iyileşme hali ile taburcu edildi. Taburculuk sonrası hasta evde nöbet geçirdi. Postoperatif epileptik nöbetler için hastaya antiepileptik tedavi (günde üç kez 500 mg tablet olarak levetirasetam) başlandı. Bir ay sonra hasta tekrar ateş ve baş ağrısı şikâyetleri ile başvurdu. On bir gün boyunca meropenem ve 10 gün boyunca kloramfenikol ile tedavi edildi. Klinik yanıt alınamadığı için hasta immün yetmezlik değerlendirmesi için Çocuk İmmünoloji ve Alerji Polikliniği'ne konsülte edildi.

AYIRICI TANI

Antiepileptik ilaçların hematolojik ve immünolojik değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Karbamazepin, fenitoin ve valproik asit gibi antiepileptik ilaçların uygulanması-

nın bazı hastalarda trombositopeni, pansitopeni, hipogamaglobulinemi ve B hücre eksikliğine neden olduğu bildirilmiştir (1-3). Levetirasetam (LEV), 1999'dan beri epilepsi tedavisinde yüksek derecede etkinlik ve tolere edilebilirlik gösteren yeni nesil bir antiepileptik ilaçtır (4). Hamilelikte LEV monoterapi olarak uygulandığında fetüste görülecek anomali oranının düşük olduğu bildirilmiştir (5). İlacın en sık gözlenen yan etkileri arasında uyuklama, ajitasyon, asteni, baş ağrısı, anormal davranış ve depresyon bulunmaktadır (4). Pansitopeni, trombositopeni ve trombosit disfonksiyonu gibi hematolojik bozukluklar bildirilmiştir (6-11). Bazı vakalarda Stevens-Johnson sendromu ve psikotik bozukluklar gözlenmiştir (12,13). Antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler) kullananlarda küçük vaka serileri, enfeksiyonlara zemin hazırlayabilen hipogamaglobulinemi tanımlamıştır. Ancak hipogamaglobulineminin AEİ kullanan kişilerde daha sık olup olmadığı, hangi AEİ'lerle ilişkili olduğu veya ne tür bir klinik etkiye sahip olduğu açık değildir (14). Literatürde büyük bir vaka kontrol çalışmasında fenitoin, karbamazepin ve lamotrijin kullanımının düşük IgA seviyesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca topiramet dışında birçok AEİ kullanımında anlamlı hipogamaglobulinemi geliştiği görülmüştür (14).

Panhipogamaglobulinemi herhangi bir AEİ kullanımı ile olmakla birlikte, karbamazepin, lamotrijin, gabapentin ve çoklu AEİ kullanımıyla ilişkili saptanmıştır (14). AEİ'ler kullanımına bağlı hipogamaglobulinemi riskinin arttığı ve serum immünoglobulin sınıflarının farklı şekilde etkilenebildiği bildirilmiştir (14).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Klinik değerlendirmesinde, hipofiz tümörü için ameliyat öncesi sağlıklı olduğu ve immün yetmezlikle ilgili aile öy-

küsü olmadığı öğrenildi. Lökosit sayısı ($6.7/10^9/L$), lenfosit sayısı ($2.3/10^9/L$) ve trombosit ($256/10^9/L$) sayısı normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR, 5 mm/saat) normaldi. Viral serolojileri (Hepatit B, hepatit C ve HIV), brusella aglütinasyon testi ve PPD testi negatif idi. İmmünolojik incelemede, IgG (778 mg/dL, normal: 913-1884 mg/dL) ve IgA (97 mg/dL, normal: 139-378 mg/dL) seviyelerinin düşük, IgM seviyesinin normal (108 mg/dL, normal: 88-322 mg/dL) olduğu saptandı. Periferik lenfosit alt gruplarının akım sitometrik incelemesinde, B hücrelerinin (CD19⁺ B hücreler; <%1) (normal: %7-23) yokluğu saptandı. T hücre alt grupları ve NK hücre sayıları normaldi. Nötrofil fonksiyonu, kemotaksi, fagositoz ve oksidatif patlama aktivitesi normaldi. İzohemaglütinin titreleri ile pnömokok ve tetanoz-spesifik IgG antikor seviyeleri de normal bulundu. İmmünolojik tetkikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. B hücrelerinin akım sitometri sonuçlarındaki yüzdeleri Şekil 1’de gösterilmiştir.

Naranjo ve ark., advers ilaç reaksiyonlarını (ADR) hassas bir şekilde izlemek ve pazarlama sonrası ilaç gözetimi yapmak ve gözlemciler arası güvenilirliği artırmak için basit bir olasılık ölçeği önerdiler. Bu ölçek, ADR’lerin “kesin”, “muhtemel”, “olası” veya “şüpheli” olarak kategorik sınıflandırılmasına olanak tanır ve 10 sorunun yanıtlarına dayanır. On sorudan elde edilen puanların toplamı eksi dört (-4) ile +13 arasında değişir ve bu toplamın, ilacın bir ADR’ye neden olma olasılığını ve komplikasyonun hastalığın bir belirtisi olmadığını yansıttığı düşünülür. Toplam dokuzdan büyükse “kesinlikle” ADR’ye neden olduğu, beş ile sekiz arasında “muhtemelen” ADR’ye neden olduğu, bir ile dört arasında “olası” ADR’ye neden olduğu ve birden az bir puan ilacın ilişkisinin «şüpheli» olduğunu gösterir (15).

Hastamızda Naranjo istenmeyen ilaç reaksiyonu olasılık puanı 6 idi (LEV uygulamasından sonra B hücre aplazisi ve

hipogamaglobulinemi oluşumu: +2, LEV kesildikten sonra B hücre aplazisi ve hipogamaglobulineminin düzelmesi: +1, istenmeyen etkinin alternatif nedenlerinin olmaması: +2, objektif kanıtlarla doğrulama: +1).

Problem Listesi:

- Hipogamaglobulinemi
- B hücre yokluğu
- Sekonder immün yetmezlik
- Epilepsi için ilaç kullanım zorunluluğu

KESİN TANI

Hastamızın, cerrahi operasyon öncesi immün yetmezlik belirtisi taşıyan kişisel veya ailevi tıbbi bir öyküsü yoktu. Dura materin açılmasını içeren intrakraniyal cerrahi uygulanan hastalara antiepileptik ilaç verildiği için hastaya antiepileptik verildiği öğrenilmişti.

Hipogamaglobulineminin diğer sekonder nedenleri arasında protein kaybı ile seyreden enteropati, malabsorpsiyon, hematolojik maligniteler ve enfeksiyon hastalıkları (örneğin, insan immün yetmezlik virüsü) yer almaktadır. Hastamızın klinik özellikleri ve laboratuvar incelemeleri ile diğer sekonder nedenler ekarte edildi.

Literatürdeki bilgilere dayanarak, hastanın antiepileptik ilaçlar tarafından indüklenen sekonder immün yetmezlik geliştirmiş olabileceğini düşündük. Naranjo istenmeyen ilaç reaksiyonu olasılık puanı, LEV’in geri dönüşümlü B hücre aplazisi ve hipogamaglobulinemi gelişimi ile ilişkili olduğunu gösterdi. Bildiğimiz kadarıyla hastamız literatürde LEV kullanımına bağlı B hücre aplazisi ile rapor edilen ilk hastadır. Literatürde, karbamazepin gibi antiepileptik

Tablo 1. Hastanın immünolojik tetkikleri

	Serum konsantrasyonları (mg/dL)						
	IgG	IgA	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Normal değerler	913-1884	139-378	88-322	643-1071	179-435	17-83	14-80
LEV* başlandıktan 84 gün sonra	778	97	108	594	167	17	19,7
LEV başlandıktan 100 gün sonra	876	107	136	-	-	-	-
LEV kesildikten 19 gün sonra	816	99,6	140	744	117	29	18
LEV kesildikten 63 gün sonra	1190	99,6	135	-	-	-	-
LEV kesildikten 181 gün sonra	1630	182	543	-	-	-	-
LEV kesildikten 404 gün sonra	1140	226	181	1030	183	27	19

*LEV: levetirasetam.

ilaçların kullanımıyla B hücre aplazisi birkaç vakada tanımlanmıştır. Yamamoto ve ark., status epileptikus geçiren 33 yaşındaki bir erkekte karbamazepin tedavisi sonrası B lenfosit aplazisi ile ilişkilendirilen bir hipogamaglobulinemi vakasını bildirmişlerdir (1). Bu vakada, bilateral interstisyel pnömoni ve üç aydan fazla süren B hücrelerinin yokluğu görülmüştür. Vakamızda, LEV kesildikten sonra tedricen 3 ay içinde immünglobulin düzeyleri ve B hücre oranları düzeldi.

Antiepileptik ajanlara bağlı B hücre aplazisinin mekanizması hâlâ belirsizdir. Elouni ve ark. iskemik inme sekonder gelişen hemianopsi ve nöbet geçiren 76 yaşındaki bir hastada LEV tedavisinden iki gün sonra pansitopeni geliştiğini bildirmişlerdir (8). Gallerani ve ark., meningiyoma cerrahisi sonrası 65 yaşındaki bir kadında LEV tedavisinin başlamasından dokuz gün sonra pansitopeni geliştiğini tanımlamışlardır (6). Meschede ve ark. ilk LEV dozundan sonra trombositopeni gelişen epilepsi ile kompleks parsiyel nöbetler geçiren 64 yaşındaki bir hastayı gözlemlemişlerdir (10). Tüm bu hastaların laboratuvar bulguları, LEV kesildikten sonra normale dönmüştür. Hastamızda da, ilaç kesilmesinden sonra B hücre sayılarının normale döndüğü görülmüştür. LEV, bazı hastalarda pansitopeniye neden olabilirken, vakamızda B hücre dışında normal lökosit sayısı olması nedeniyle primer hematolojik hastalık olası değildir. Vakamız, LEV'in nadir bir yan etkisi olarak geri dönüşümlü B hücre aplazisi ile ilişkilendirilebileceğini göstermektedir.

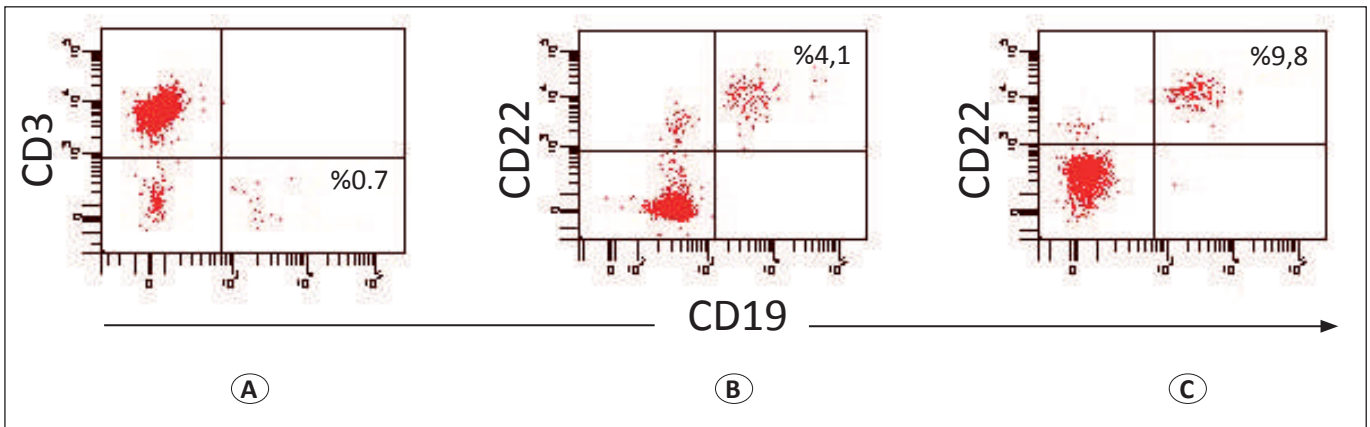
Azar ve Ballas, beyin apsisi nedeniyle cerrahi drenaj yapılan ve nöbet profilaksisi için oral LEV (günde iki kez 500 mg) verilen 19 yaşındaki bir erkek hastada panhipogamaglobulinemi bildirmişlerdir. Hasta LEV tedavisi başlamadan

önce normal IgG düzeyine sahip iken, LEV tedavisine başlandıktan 1 ay sonra IgG düzeyinin düşük, IgA ve IgM seviyelerinin normal olduğunu tespit etmişler, 2 ay sonra ise IgA ve IgM seviyeleri de düşük bulunmuştur. Hastalarında B, T ve NK hücre sayılarını normal bulmuşlardır. İlaç kesildikten 25 ay sonra serum immünoglobulin düzeyleri kademeli olarak artarak normale dönmüştür (16). Hastamızda, LEV tedavisinin başlamasından 3 ay sonra immünolojik değerlendirme yapılmış ve nöbetler kontrol altına alındıktan sonra ilaç kesilmiştir. Serum IgG ve IgA seviyeleri sırasıyla yaklaşık 2 ay içinde yükselmiş ve 3-6 ay sonra normale dönmüştür. Li ve ark., LEV ve valproatın insanlarda CD8⁺ T hücrelerinin apoptoz ve sitotoksik fonksiyonu üzerindeki in vitro etkisini araştırmışlardır. LEV'in CD8⁺ T hücrelerinin degranülasyonu üzerinde orta derecede bir baskılayıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir, bu da LEV'in bağışıklık sisteminin antiviral fonksiyonunu bozabileceğini göstermektedir (17). AEİ'lerle tedavi edilen hastalarda olağandışı veya tekrarlayan enfeksiyonlar meydana gelirse, klinisyenler immünoglobulin düzeylerini kontrol etmelidir (14).

Hastamızda hipogamaglobulinemi ve B hücre aplazisinin nedeninin LEV olduğu gösterilmiştir. LEV kullanan hastalarda, tekrarlayan veya süregelen enfeksiyonlar olursa serum immünoglobulin düzeylerinin ölçülmesi ve gerekirse lenfosit alt grup analizinin de yapılması gerekmektedir.

TEDAVİ PLANLANMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Olgunun epileptik nöbetleri kontrol altına alındıktan sonra LEV kesildi. Üç hafta sonra B hücreleri kademeli olarak arttı (CD19+ B hücreler: %4, CD20: %4.1, CD21: %2.8, CD22: %5.8) ve iki ay içinde normale döndü (CD19+ B hücreler: %9.8) (Şekil 1). Hastanın eşlik eden kronik menenjititi trav-



Şekil 1: CD19+ B hücrelerinin yüzdesi; A) başvuru anında, B) LEV kesildikten 20 gün sonra, C) LEV kesildikten 2 ay sonra

matik sekonder inflamasyona bağlı olarak değerlendirildi. Eşlik eden aktif enfeksiyonu olmaması nedeniyle immünglobulin replasman tedavisi başlanmadı. Bir yıllık takip sürecinde, B hücre sayısı sabit kaldı ve hastada herhangi bir enfeksiyon gözlenmedi.

Anahtar Noktalar

- Antiepileptik ilaçlar serum immüoglobulin düzeylerini ve lenfosit alt gruplarını etkileyebilirler
- Antiepileptik ilaç kullanımı sonrası tekrarlayan ve süregelen enfeksiyonları olan hastalarda sekonder immün yetmezlik düşünülmelidir
- AEİ kullanımı sonrası gelişen sekonder immün yetmezlik tanısının doğrulanması için şüpheli ilaç kesildikten sonra hasta düzelme açısından tekrar değerlendirilmelidir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazarlar tarafından, kendisinden ve yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yamamoto T, Uchiyama T, Takahashi H, Himuro K, Kanai K, Kuwabara S. B cell aplasia and hypogammaglobulinemia after carbamazepine treatment. *Inter Med.* 2010;49:707-8.
2. Eom TH, Lee HS, Jang PS, Kim YH. Valproate-induced panhypogammaglobulinemia. *Neurol Sci.* 2013;34(6):1003-4.
3. Pereira LF, Sanchez JF. Reversible panhypogammaglobulinemia associated with phenytoin treatment. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(10):785-7.
4. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(3):241-50.
5. Chaudhry SA, Jong G, Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: A systematic review. *Reprod Toxicol.* 2014;46:40-5.
6. Gallerani M, Mari E, Boari B, Carletti R, Marra A, Cavallo M. Pancytopenia associated with levetiracetam treatment. *Clin Drug Investig.* 2009;29(11):747-51.
7. Aydoğan H, Yalcin S, Karahan MA, Buyukfirat E. Pancytopenia associated with levetiracetam treatment in Lafora's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23:175-8.
8. Elouni B, Salem CB, Biour M. Levetiracetam-induced pancytopenia. *Ann Pharmacother.* 2009;43:985.
9. Sahaya K, Goyal MK, Sarwal A, Singh NN. Levetiracetam-induced thrombocytopenia among inpatients: A retrospective study. *Epilepsia.* 2010;51(12):2492-5.
10. Meschede A, Runge U, Sabolek M. Thrombocytopenia during levetiracetam therapy. *Epilepsy Res.* 2008;80:91-2.
11. Hacquard M, Richard S, Lacour JC, Lecompte T, Vespignani H. Levetiracetam-induced platelet dysfunction. *Epilepsy Res.* 2009;86:94-6.
12. Zou LP, Ding CH, Song ZJ, Li XF. Stevens-Johnson syndrome induced by levetiracetam. *Seizure.* 2012;21:823-5.
13. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EP. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(12):1611-3.
14. Perrott SL, Macleod AD. Associations between antiepileptic use and hypogammaglobulinaemia: Findings from a population-based case-control study using data linkage. *Neuroepidemiology.* 2023;57(6):355-66.
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Rui I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
16. Azar AE, Ballas ZK. Reversible panhypogammaglobulinemia associated with the antiepileptic agent levetiracetam. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:108-9.
17. Li G, Nowak M, Bauer S, Schlegel K, Stei S, Allenhöfer L, et al. Levetiracetam but not valproate inhibits function of CD8+ T lymphocytes. *Seizure.* 2013;22:462-6.

İlaç İlişkili Kalıcı Sekonder Hipogamaglobulinemili Olgu

Doç. Dr. Rafiye ÇİFTÇİLER, Doç. Dr. Ceyda TUNAKAN DALGIÇ, Prof. Dr. Mutlu YÜKSEK

OLGU

Yirmi sekiz yaşında kadın olgunun öyküsünde, 2016 yılında saptanan nefrit nedeniyle renal biyopsi yapılarak, immünfloresan boyamasında C1q (3+) granüler mikst pozitif, IgM, IgA ve Kappa boyaları membranöz düzensiz pozitif saptanarak, klinikopatolojik olarak immünkompleks aracılı **C1q nefropatisi** tanısı alan hastaya, tanı döneminde sırasıyla **prednisolon**, **siklofosfamid** (2016 yılında, 2 ay), **siklosporin** (2016 yılında, 1 ay kullanılmış ve sonrasında kesilerek Kasım-Aralık 2022’de tekrar tedaviye eklenmiş) tedavileri uygulanmış. Klinik remisyonun devamı amacı ile **rituximab** (anti-CD20 monoklonal antikoru) 2017 yılının başında başlanarak Aralık 2019’a kadar toplam **24 doz** (375 mg/m²/4 hafta) uygulanmış.

2021 yılında her iki el bileğinde artrit ve sağ omuz artalgisi eklenmiş. Aralık 2021 tarihinde çekilen sol el bilek MRG’ında lunat kemikte ve triquetrumda belirgin trabeküler kemik iliği ödemi ve interkarpal eklemlerde effüzyon izlenmiş ve olguya seronegatif periferik eklem artrit kliniği ile **metotreksat**, **metilprednisolon** ve **kolşisin** tedavisi başlanmış. Ardından klinik remisyonun devamı amacı ile Eylül 2022 ile Haziran 2023 arasında **adalimumab** (tamamen insan anti-TNF monoklonal antikoru) kullanmış. Nefroloji ve romatoloji tarafından idame tedavisi **metilprednisolon** (2 mg/gün), **kolşisin** (0.5 mg/gün) ve ramipril (5mg/gün) olarak düzenlenen olgunun rutin laboratuvar kontrollerinde derin **panhipogamaglobulinemi** ve akut faz yanıtlarında yüksekliği CRP 33 mg/L (0-5), serum amiloid A 85.5 mg/L (< 6.4) ve B2-mikroglobulin 3334 µg/L (800 – 2400) olması üzerine ileri tetkik için Mart 2023’te romatolojiden immünoloji polikliniğimize refere edildi.

Olgunun özgeçmişinde 8 yaşında geçirdiği adenotonsillektomi operasyonu öyküsü mevcuttu. 2016 yılı öncesinde tamamen sağlıklı bir çocukluk ve erişkinlik dönemi geçirdiği ve ailesinde akraba evliliği mevcut olmadığı öğrenildi.

Başvurusu esnasında fizik muayenesi olağan sınırlardaydı, periferik lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanmadı. Sağ omuz ve sağ el bileğinde ısı artışı, sol el bileğinde şişlik ve sol elde güç kaybı mevcuttu.

AYIRICI TANI

RTX B hücresi depleasyonu aracılığı ile otoimmün hastalıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (1). RTX, hem komplemana bağımlı hem de antikora bağımlı sitotoksite yoluyla CD20⁺ B hücrelerini ortadan kaldırır. RTX’in hedefi olan CD20, pro-B hücrelerinde eksprese edilmediğinden, B hücresi tükenmesinin geçici olması beklenmektedir (2). Bununla birlikte daha uzun süreli B hücre tükenmesi de rapor edilmiştir (3). RTX’in neden olduğu hipogamaglobulineminin insidansı, heterojen takip ve çoğu hastada eş zamanlı immünsüpresif tedaviler gibi kafa karıştırıcı faktörler nedeniyle bilinmemektedir. Literatürde RTX ile hipogamaglobulinemi ve kalıcı B hücre depleasyonu tanımlanmıştır (4). Biz de bu çalışmada bu çalışmada C1q nefropatisi ve seronegatif periferik eklem artrit nedeniyle immünsüpresif ve biyolojik tedaviler kullanan ve RTX ilişkili kalıcı sekonder hipogamaglobulinemi gelişen bir olguyu sunmayı amaçladık.

Sekonder immün yetmezlikler, çeşitli nedenlerden kaynaklanabilecek edinilmiş durumlardır. Çeşitli hastalıkların ve yaşın (immün yaşlanma) veya yetersiz beslenmenin bir sonucu olarak ortaya çıkabilirler (5-7). İmmünsüpresif ve immünomodülatör ilaçların giderek yaygınlaşan klinik kul-

lanımı sekonder immün yetmezlik oluşumunu artırmaktadır (8). Sekonder antikor eksikliği sekonder immün yetmezliğin bir türüdür ve kan testleriyle ölçülebilir. Sekonder immün yetmezliğin diğer potansiyel belirteçleri periferik lenfosit sayıları ve bunların alt tipleri olabilir; ancak mutlak sayımlar, kullanılan bileşiğin etki mekanizmasına veya kan testinin zamanlamasına bağlı olarak farklı anlamlara sahip olabilir ve bu da klinik kullanımını zorlaştırır. CD20 yalnızca B hücreleri tarafından eksprese edildiğinden, anti-CD20 antikorları öncelikle B hücresi tükenmesine neden olur. Bununla birlikte, CD52, T hücreleri, B hücreleri, granülositler, monositler, makrofajlar, NK hücreleri ve dendritik hücreler tarafından eksprese edildiğinden, CD52'ye yönelik monoklonal antikorlar, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerini etkileyecektir (9,10). RTX tedavisi ile ilgili olarak, romatoid artrit hastalarında yapılan bir çalışmada, B hücresi yeniden yapılanmasının ortalama 8 ay sürebileceği gösterilmiştir (11). Klinik deneyimlere göre bu durum bireyler arası değişkendir ve aynı zamanda tedavi siklusların sayısına da bağlıdır. RTX'in B hücreleri üzerindeki etkisinin yanı sıra, T hücresi aktivasyonu ve proliferasyonu üzerinde de derin etkiler yaptığı gösterilmiştir (12).

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Hastaların sık veya tekrarlayan enfeksiyonlar geçirip geçirmediğine ve tedavi süresine bakılmaksızın, RTX alanlarda immünolojik değerlendirilmenin tedavi başlangıcında ve

takipte yapılması önerilmektedir. Bu tetkikler, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, immünglobulin seviyeleri, akım sitometrisi (lenfosit alt popülasyonları için, bellek B hücresi değişiminin değerlendirilmesi dahil) ve standart aşılara spesifik antikor yanıtını içermelidir (1).

Panhipogamaglobulinemisi nedeniyle refere edilen olgunun serum analizlerinde, 2016 yılında tedavi öncesi bazal immünglobulin değerlerinin normal olduğu saptandı. Ancak, olgumuzda immünsupresif tedaviler ve rituximab ardından panhipogamaglobulinemi gelişmiş ve anti-romatizmal tedaviler ile panhipogamaglobulineminin derinleştiği saptandı (Tablo 1).

Hemogramında total lenfosit sayısı normal sınırlarda gözlenen olgunun (lökosit:13800/mm³, nötrofil:10500/mm³, **lenfosit: 2560/mm³**, hemoglobin:15 gr/dl, hematokrit: %47, trombosit:327000/mm³) eş zamanlı lenfosit akım sitometresinde **CD19+ B lenfosit sayımı %0** olarak sonuçlandı (Tablo 2). Periferik eklem artrit ve akut faz yanıtlarında yükseklik olan olguya Mart 2023'te sol el bilek doku biyopsisi yapıldı ve kültürde üreoplasma urealiticum üremesi sebebi ile tetrasiklin (200mg/g) 6 hafta boyunca tedavi uygulandı. Diğer biyokimyasal analizleri (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri, otoantikor analizleri (anti-nükleer antikor, anti-nötrofil sitoplazmik antikor, dsDNA) ve viral yük sonuçları (HIV RNA, HBV DNA, CMV DNA, EBV DNA) olağan sınırlarda sonuçlandı.

Tablo 1. İlaç ilişkili sekonder hipogamaglobulinemi olgusunun bazal, medikal tedavi esnasında ve sonrasında gözlenen immünglobulin değerleri

Tarih	10.2016 (mg/dl) RTX öncesi (Mp, Cp, Cs)	11.2018 (mg/dl) RTX tedavisi başından itibaren 23. ay	09.2019 (mg/dl) RTX tedavisi başından itibaren 33. ay	06.2020 (mg/dl) RTX tedavisi başından itibaren 42. ay (Post-RTX 6. ay)	10.2021 (mg/dl) Post-RTX 22. ay (MTX, Mp, kolşisin)	01.2023 (mg/dl) Post-RTX 37. ay (Cs, adalimumab, Mp, kolşisin)	03/2023 (mg/dl) Post-RTX 40. ay (Adalimumab, Mp, kolşisin)	Normal (mg/dl)
IgG	761	651	562	482	255	<300	<300	650-1600
IgA	146	115	98	<80	<27	<50	<10 (IgA sensitif)	40-350
IgM	55	<18	<19	<17	<19	<25	<25	50-300
IgE				<17		<0,8	<0.8 ku/l	
IgG1							<97	490-1140
IgG2							<37	150-640
IgG3							<0.33	11-85
IgG4							<0.55	

Mp: Metilprednizolon, **Cp:** Siklofosamid, **Cs:** Siklosporin, **RTX:** Rituksimab.

Tablo 2. Olgunun immünolojiye başvurusu esnasındaki lenfosit alt grupları analizi

Lenfosit subtipi	%	Mutlak sayı	% Normal	Mutlak sayı Normal (/mm ³)
CD3+	83	2124	55-83	700-2100
CD19+ (B)	0	0	6-19	100-500
CD4+ (Th)	53	1356	28-57	300-1400
CD8+ (Tc)	24	614,4	10-39	200-900
CD16+56+ (NK)	16	409	7-31	90-600

Problem Listesi

- C1q nefropatisi
- Seronegatif periferik eklem artriti
- El bilek septik artriti
- Rituksimab tedavisi sonrası kalıcı derin panhipogamaglobulinemi ve kalıcı B hücre lenfopenisi

KESİN TANI

Olgumuz klinik ekzom sekanslama ile çalışılan genetik analizinde PLCG2(NM_002661.5) geninde heterozigot c.197A>C (p.Asp 66Ala) mutasyonu saptandı. Gen-fenotip değerlendirmesi sonucunda otoinflamasyon-immün disregülasyon gen defekti olarak rapor edildi.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Bizim vakamız da diğer literatürde bildirilen nadir vakalarla birlikte (3,4), otoimmün hastalıkların tedavisi için RTX alan hastalarda hipogamaglobulinemi açısından dikkatli olunması ve hastaların bağışıklık fonksiyonunun yakından izlenmesi gerektiğini göstermiştir. Otoimmün hastalıkların tedavisinde tekrarlanan RTX kürleri başarılı olabilir. Ancak bu, B hücresi tükenmesini hızlandırabilir, bu da immüno-globulin seviyelerinde klinik olarak anlamlı bir düşüşe, kronik enfeksiyonlara ve aşılarla yeterli yanıt verememeye neden olabilir. Şiddetli, tekrarlayan veya atipik enfeksiyonları olan hastalarda, antikor seviyeleri sürekli düşük olduğunda, 400 ila 600 mg/kg/ay dozunda IgRT (subkütanöz immüno-globulin veya intravenöz immüno-globulin) başlatılması önerilmektedir (13,14). IgG düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olduğunda, ek fonksiyonel değerlendirme yapmadan IgRT başlanmaktadır (13). IgG düzeyleri 400 mg/dL'nin altında olduğunda IgRT değerlendirilmesinde solid organ nakilleri ve hematolojik maligniteler için hastalığa özgü veriler ve öneriler mevcuttur. Ek olarak, B hücreleri mevcut olduğunda lenfosit alt kümesini ve B hücresi

fenotiplemesinin de değerlendirilmesi önerilmektedir. B hücresi sayımlarının başlangıçta ve seri olarak izlenmesi, B hücresi yeniden yapılanması başarısız olan hastaların ve hastalığın nüksetmesine ilişkin prognozun belirlenmesinde faydalı olabilir (15). İmmünolojik etkiyi ve bağışıklık iyileşmesinin kanıtlarını değerlendirmek için her 6 ila 12 ayda bir immüno-globulin seviyeleri ve B hücre akım sitometrisi dahil olmak üzere hastalar kontrol edilmelidir (16). Bu popülasyonda RTX'ın uzun vadeli sonuçları daha iyi anlaşılınca kadar hastaların takip edilmesi önemlidir.

Hastamızda rituximab uygulanmasından 4 yıl geçmesine rağmen hâlâ CD19+ B lenfosit sayısı 0 (sıfır) saptanması ve derin panhipogamaglobulinemisi olması sebebi ile **kalıcı sekonder humoral immün yetmezlik** tablosunun geliştiği kabul edildi. Hastaya immün yetmezlik için kullanılan replasman dozunda (400-800 mg/kg/21 günde bir, hayat boyu) olmak üzere, 65 kg olan hastamıza, derin hipogamaglobulinemi nedeniyle, maksimum dozdan başlanarak ve kan dip değeri 800-1000 mg/dl IgG düzeyi hedeflenerek, 21 günde bir 50 gram intravenöz immüno-globulin olacak şekilde **Ig replasman tedavisi** verilmesi planlandı.

Anahtar Noktalar:

- Uzun süreli anti-CD20 tedavisi, sekonder immün yetmezlik gelişimi ve enfeksiyonlar açısından risklidir.
- Anti-CD20 tedavisi öncesinde ve sonrasında hastalar immünolojik açıdan değerlendirilmelidir.
- Sekonder immün yetmezlik saptanan hastalara erken müdahale edilmesi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir.

İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgileri için yazar/yazarlar tarafından, kendisinden ve/veya yasal vasisinden gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Levy R, Mahévas M, Galicier L, Boutboul D, Moroch J, Loustau V, et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: A rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rew.* 2014;13(10):1055-63.
2. Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet.* 2001;358(9292):1511-3.
3. Quartier P, Tournilhac O, Archimbaud C, Lazaro L, Chaletex C, Millet P, et al. Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment. *Clin Infect Dis.* 2003;36(3):e47-e9.
4. Edwards J, Cambridge G, Leandro M. B cell depletion therapy in rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(5):915-28.
5. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol.* 2019;10:2247.
6. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:33.
7. Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla F. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol.* 2016;34(3):121-32.
8. Axelrod H, Adams M. Biologic agents and secondary immune deficiency. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):1007-20.
9. Freeman CL, Gribben JG. Immunotherapy in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11:29-36.
10. Rashidi M, Bandala-Sanchez E, Lawlor KE, Zhang Y, Neale AM, Vijayaraj SL, et al. CD52 inhibits Toll-like receptor activation of NF- κ B and triggers apoptosis to suppress inflammation. *Cell Death & Differentiation.* 2018;25(2):392-405.
11. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):613-20.
12. Avivi I, Stroopinsky D, Katz T. Anti-CD20 monoclonal antibodies: Beyond B-cells. *Blood Rev.* 2013;27(5):217-23.
13. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Practice.* 2016;4(1):38-59.
14. Sil A, Basu S, Joshi V, Pilania RK, Siniah S, Suri D, et al. Immunoglobulin replacement therapies in inborn errors of immunity: A review. *Front Pediatr.* 2024;12:1368755.
15. Blincoe A, Labrosse R, Abraham RS. Acquired B-cell deficiency secondary to B-cell-depleting therapies. *J Immunol Methods.* 2022;511:113385.
16. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184169.

Malignite İlişkili Sekonder Hipogamaglobulinemili Olgu

Dr. Öğr. Üyesi Tuğrul ELVERDİ, Prof. Dr. Muhlis Cem AR

OLGU SUNUMU

51 yaşında erkek hasta, 38 yaşında yaygın lenfadenomegali ve kilo kaybı nedeniyle başvurdu. Yapılan tetkiklerinde lökosit: 68.990/mm³, lenfosit:65.080/mm³, nötrofil: 3100/mm³, Hb: 8.9 gr/dl, trombosit: 53.000/mm³ saptandı. Yaygın 1-2 cm'lik yüzeysel lenfadenomegali ve kaburga altı 7 cm splenomegali mevcuttu. Akan hücre ölçer ile %76 oranında CD5 ve CD23 pozitifliğinin eşlik ettiği CD19 pozitif popülasyon, ön planda Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) ile uyumlu bulundu. FISH analizi ile 17p delesyonu negatif bulundu, CD38 ekspresyonu gözlenmedi. Başlangıç IgA:26 mg/dl, IgM<16 mg/dl, IgG: 541 mg/dl saptandı. Anti-HBs düzeyi 280 IU/ml idi. Tekrarlayan, yatış gerektiren, senede 2-3 kere oral veya parenteral antibiyotik kullanımı gerektiren alt-üst solunum yolu enfeksiyonu ve tekrarlayan ishal hikayesi yoktu. Kan grubu A pozitif olarak rahatlıkla belirlendi, anti-B titresi yüksekti (+3 pozitif). Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Polisakkarit yapıda, 23 valan pnömokok aşısı yapıldı. Rai sınıflamasına göre evre IV ve sitopenilerinin derin olması nedeniyle tedavi endikasyonu konarak kemo-immünoterapi başlandı (FCR: fludarabin-siklofosfamid-rituksimab). Hafif üst solunum yolu enfeksiyonları dışında 6 kür tedavi sorunsuz tamamlandı ve tam yanıt elde edildi. En az 3 kere evre IV nötropeni (mutlak nötrofil sayısı<200/mm³) gelişti ancak febril nötropeni atağı yaşanmadı, rutin antibiyotik profilaksisi verilmedi. Tedavi sonu lenfosit: 670/mm³, IgG:326 mg/dl idi. Birinci yıl ve 2. yıl takiplerinde tam yanıt hâli sürerken lenfosit ve IgG düzeyleri sırasıyla, 2500-2700/mm³, 380-219 mg/dl idi, ancak eşlik eden tekrarlayan enfeksiyon bulgusu olmadığı için ek tedavi gereksinimi olmadı. Tedavi süresince rutin verilen trimetoprim-sulfametoksazol ve valasiklovir profilaksisi tedavi bitiminin 1. senesinde sonlandırıldı. Tanı anından 6

yıl ve 7 yıl sonra iki kere parenteral antibiyotik gerektiren, ve sık oral antibiyotik gerektiren alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları geçirmeye başladı. IgG: 280 mg/dl, IgA: 0 mg/dl, IgM: 0 mg/dl saptandı ve KLL tam remisyonda idi. 4 haftada bir 0.4 gr/kg dozunda intravenöz immünoglobulin (İViG) yerine koyma tedavisi başlandı. 2019 sonrası CO-VİD-19 salgını döneminde tedavi düzeni bozuldu. 2021'de bazen kanlı-mukuslu atakların eşlik ettiği 3 ayı geçen ishal, 10 kilo üzerinde kilo kaybı olduğundan ülseratif kolit açısından tetkik edildi. Bu dönemde sık sinüzit atakları ve sık antibiyotik kullanımı da mevcuttu. KLL tam remisyondaydı ancak ağır hipogamaglobulinemi devam etmekteydi. Tetkikler devam ederken İViG düzenli olarak tekrar başlandı. Ülseratif kolit kanıtlanamadı, İViG sonrası enfeksiyon ve ishal atakları azalarak kayboldu. 2022'de hastanın da arzusu ile düzenli subkutan haftalık immünoglobulin yerine koyma tedavisine geçildi. 2024 takiplerinde KLL açısından tam remisyonda, IgG düzeyleri hâlen çok düşük ama deri altı yerine koyma tedavisi takibinde daha kararlı (600-800 mg/dl) düzeyler elde edilmiş durumda ve bir yıldır ateşsiz/antibiyotiksiz şekilde izlenmeye devam etmektedir.

Problem Listesi:

1. Kronik ishal
2. Sık üst solunum yolu enfeksiyonu
3. Düşük serum immünoglobulin değerleri

AYIRICI TANI

1. Primer immün yetersizlik
2. İlaça bağlı hipogamaglobulinemi

3. Protein kaybettiren enteropati/nefrotik sendrom ile gelişen hipogamaglobulinemi

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Olguya ait laboratuvar değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

TEDAVİ PLANLAMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

Tanımladığımız olguda yaşadığımız temel sorunlar; tedavi/hastalık öncesi değerleri bilinmeyen özellikle genç hastalarda altta yatan primer immün yetersizlik varlığını dışlamak, tedavi gerekliliği, süresi, aralığını belirleyebilmek ve tedavi sırasında gelişecek immün baskılanma nedeniyle enfeksiyon riskini daha da artırmaktan oluşmaktaydı.

Sekonder hipogamaglobulinemi tanımı ve yerine koyma tedavisi için genel kabul gören bir eşik sınır mevcut değildir. Tanım için IgG: 700 mg/dl eşik sınırı kabul edilse de, yerine koyma tedavisine çoğu zaman, hipogamaglobulinemi ile ilişkilendirilen klinik bulgular ile beraber karar verilir (1,2). Türkiye’de mevcut koşullarda geri ödeme kurumları multipl myelom (MM), kronik lenfositik lösemi (KLL) ve allogeneik kök hücre nakli (AlloKHN) sonrası ilk bir senelik takipte IgG düzeyi 500 mg/dl altında iken 3 haftada bir 0.4-0.6 gr/kg dozundan İVİG yerine koyma tedavisini karşılamaktadır.

Hodgkin dışı lenfoma (HDL), 1 seneyi geçmiş alloKHN ve kronik Graft versus Host hastalığı (GvHH) olan veya tedavisini gören, otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrası dönemde veya IgG düzeyleri 500 mg/dl’nin üstünde olup, antibiyotik profilaksisine rağmen sık enfeksiyon geçiren sekonder hipogamaglobulinemilerde ise endikasyon dışı başvuru ile özel izin alınarak ve IgG düzeyinin düşük olduğu gösterilerek İVİG tedavisi karşılanmaktadır.

B lenfosit ve plazma hücre hastalıkları tanı anında, bu hücreleri baskılayıcı tedavi başlamadan önce primer ve sekonder sebepleri dışlamak için ve tedavi sonrası da yerine koyma tedavisini değerlendirmek için belirli aralıklarla immünoglobulin düzey tayini tüm kılavuzlarda önerilmektedir (1).

Tedavi süresini önceden kestirmek güçtür, çoğu zaman B-lenfosit ve plazma hücrelerinin toparlanması ile immünoglobulinlerin yükselmesi (yerine koyma sırasında belli aralıklarla IgG çukur düzeyleri kontrol edilerek) belirlenmektedir. Ancak antibiyotik profilaksisine rağmen sık geçirilen enfeksiyon veya B-lenfosit/plazma hücrelerini baskılayan monoklonal antikor ve hücresel tedaviler (Car-T hücreleri, BITE, vs.) sırasında İVİG replasmanının tedavi devam ettiği sürece düzenli olarak verilmesi önerilmektedir (1,3). Rituksimab sonrası Ig düzeyleri ortalama 6-9 ay da toparlamakla beraber, 12 yıla kadar uzayan hipogamaglobulinemi bildirilmiştir (1).

800 mg/dL hedef çukur IgG düzeyleri genelde primer immün yetersizliklerden öngörülerek önerilmektedir (1) ancak daha önce de belirtildiği gibi bu klinik ihtiyaca göre ayarlanabilir. Genelde 3-4 ay sonrası tekrar değerlendirme önerilir (İVİG yarılanma süresi 21 gün ve ekzojen IgG’nin temizlenmesinin 4-5 yarılanma süresi olduğu hesaplanarak) (1).

Subkutan ve intravenöz yolları karşılaştıran çalışmalarda net bir klinik farklılık olmamakla birlikte subkutanda daha kararlı serum IgG düzeylerini sağlamanın mümkün olduğu gösterilebilmiştir, bir çalışmada enfeksiyon sıklığının azaltıldığı da belgelenmiştir (2.3 vs 1.8) (4). Sistematik meta analizler KLL ve MM ’da İVİG desteğinin majör ve belgelenmiş enfeksiyon riskini azalttığını göstermektedir (5).

Tablo 1. Olgunun laboratuvar değerleri (16)

	İlk başvuru	Tedavi sonu	1. yıl	2. yıl	Tanıdan 7 yıl sonra	Yaşa göre normal değerler*
Total lökosit sayısı (/mm ³)	68990					
Mutlak lenfosit sayısı (/mm ³)	65080	670	2500	2700		
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)	3100					
Hb (g/dL)	8.9					
Trombosit (/mm ³)	53000					
IgG (mg/dL)	541	326	380	219	280	913-1884
IgM (mg/dL)	<16				0	88-322
IgA (mg/dL)	26				0	139-378

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) KLL, Serum IgG değeri <500 mg/dl olan tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olan hastalar (6) ve NCCN MM, Serum IgG değeri <400 mg/dl olan tekrarlayan ciddi enfeksiyonu olan hastalarda (6) İVİG replasmanı önerirken; İngiliz kök hücre nakli (KHN) dışı İVİG kılavuzu, kapsüllü bakterilerle tekrarlayan veya şiddetli enfeksiyon geçiren ve serum IgG'si <500 mg/dl olan tüm hastalarda (7) immünoglobulin replasman tedavisini önermektedir.

KHN sonrası İVİG replasmanı için metaanalizler ve çalışmalar sağkalım avantajı göstermemiştir (8). Sadece, IgG 400 mg/dl altı ve üstüne göre yapılan bir çalışma maliyet etkinliğini ortaya koymakla beraber klinik anlamlılık göstermemiştir (9). American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASBMT) sadece yüksek risk ve IgG 400 mg/dl altı (10), NCCN KHN kılavuzu 400 mg/dl altı ve sık enfeksiyon geçirenlerde (6), Fred Hutchinson KHN kılavuzu ise nakil sonrası 3 ay-1 yılda, tüm MM, KLL ve düşük dereceli lenfoma; primer immün yetersizlik hastaları, haploidantik veya kordon kanı nakli sonrası, akraba olmayan donörleri olan pediatrik hastalar veya şiddetli hipogamaglobulinemi altında devam eden enfeksiyonları veya kronik GVHH'ı olan hastalar, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları ve kalıcı hipogamaglobulinemisi olan 1 yıldan fazla kronik GVHH'ı olan KHN alıcılarında (11) düzenli takip ve replasman önermektedir. Avrupa Uzman Konsensüsü tüm IgG 400 mg/dl olan alloKHN veya tedavi edilen GvHH (12), Japon KHN enfeksiyon kılavuzu KHN öncesi 400 mg/dl altı veya nakil sonrası süregen immün baskılanma (13) olanlarda önermektedir. American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) IgG <400 mg/dL, bakteriyemi veya tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonla birlikte (1) her durumda önermektedir.

Nakil sonrası immün yeniden yapılanmayı değerlendirmek için kılavuz, serum IgG'ye ek olarak CD4+ T hücresi sayımı önermektedir (1).

Daha güncel olarak yapılan son çalışmalarda ise bazılarında İVİG replasmanının yararlı, bazılarında ise yararsız olduğunu gösteren çelişkili sonuçlar devam etmektedir (14,15).

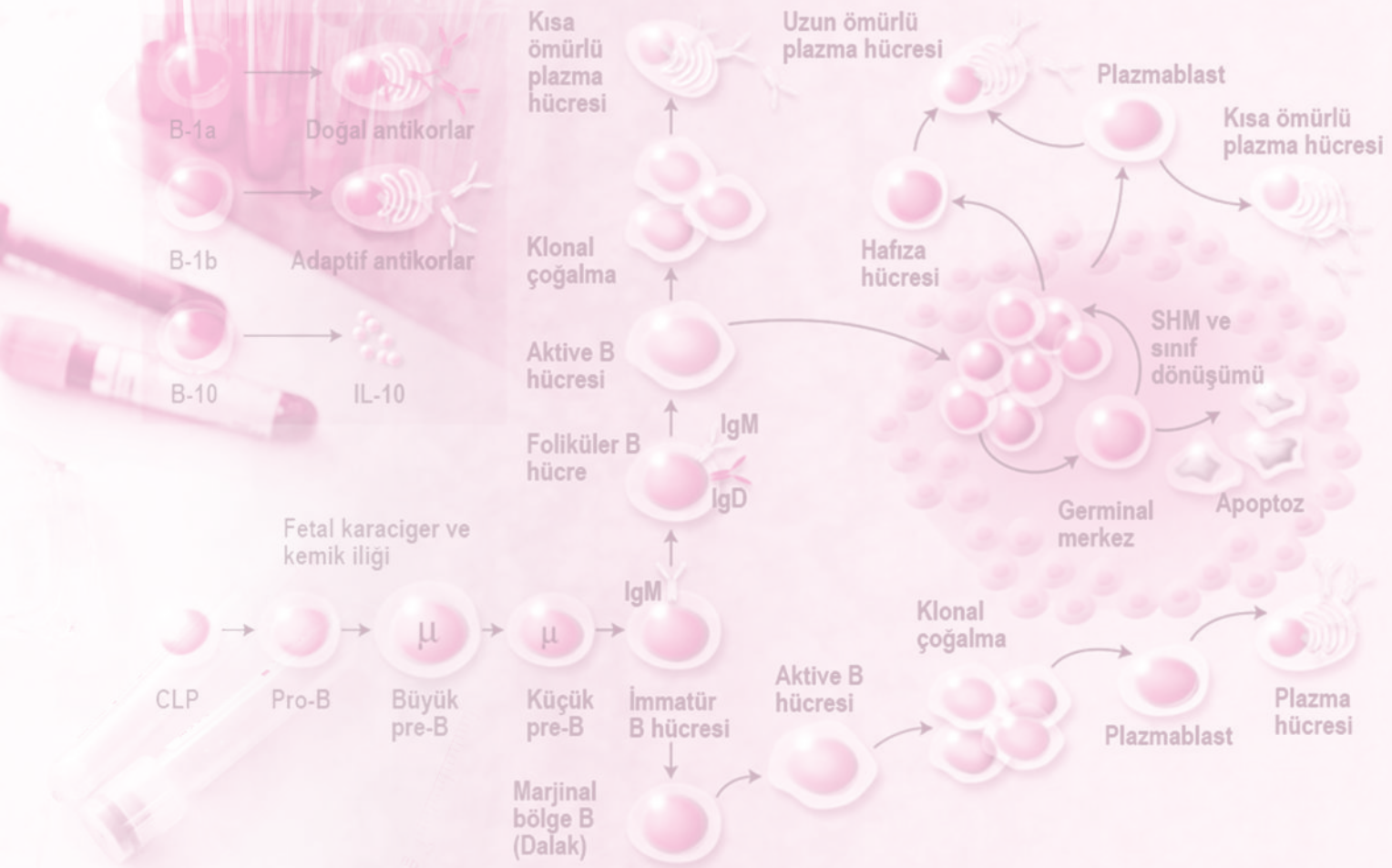
İzinler

Sunulan olgunun tıbbi bilgilerinin kullanılması için yazarlar tarafından, kendisinden gerekli izinler yazılı ve sözlü olarak alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1525-60.
2. Ohmoto A, Fuji S, Shultes KC, Savani BN, Einsele H. Controversies about immunoglobulin replacement therapy in HSCT recipients with hypogammaglobulinemia. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(6):874-80.
3. Hill JA, Giral S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T - and a side order of IgG, to go? - Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev.* 2019;38:100596.
4. Compagno N, Cinetto F, Semenzato G, Agostini C. Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: A single-center experience in 61 patients. *Haematologica.* 2014;99(6):1101-6.
5. Raanani P, Gaftor-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(5):764-72.
6. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org. Erişim 27.08.2024.
7. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;159(5):541-64.
8. Ahn H, Tay J, Shea B, Hutton B, Shorr R, Knoll GA, et al. Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2018;58(10):2437-52.
9. Howell JE, Gulbis AM, Champlin RE, Qazilbash MH. Retrospective analysis of weekly intravenous immunoglobulin prophylaxis versus intravenous immunoglobulin by IgG level monitoring in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Hematol.* 2012;87(2):172-4.
10. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143-238.
11. Fred Hutch Cancer Center. <https://www.fredhutch.org/>. Erişim 27.08.2024. https://www.fredhutch.org/content/dam/www/research/patient-treatment-and-support/ltfu/LTFU_HSCT_guidelines_physicians
12. Jolles S, Michallet M, Agostini C, Albert MH, Edgar D, Ria R, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol.* 2021;106(4):439-49.

13. Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. “<https://www.jstct.or.jp>”. Erişim 27.08.2024. https://www.jstct.or.jp/modules/en/index.php?content_id=1
14. Soumerai JD, Yousif Z, Gift T, Desai R, Huynh L, Ye M, et al. IgG testing, immunoglobulin replacement therapy, and infection outcomes in patients with CLL or NHL: Real-world evidence. *Blood Adv.* 2024;8(16):4239-49.
15. McQuilten ZK, Weinkove R, Thao LTP, Crispin P, Degelia A, Dendle C, et al. Immunoglobulin replacement vs prophylactic antibiotics for hypogammaglobulinemia secondary to hematological malignancy. *Blood Adv.* 2024;8(7):1787-95.
16. Besci Ö, Başer D, Öğülür İ, Berberoğlu AC, Kiyım A, Besci T, et al. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. *Turk J Med Sci.* 2021;51(4):1814-24.



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3

Söğütözü, Çankaya, Ankara

Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57

E-posta: sekreter@aid.org.tr

www.aid.org.tr



ISBN: 978-625-6726-07-9