

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Allerji İmmunoloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

Uz. Dr. İsmail Özanlı

22.02.2023



Olgu

✓ 9 yaş 10 ay, erkek hasta

Şikayet

- ✓ Öksürük, balgam çıkarma
- ✓ Tekrarlayan otit, sinüzit, pnomoni
- ✓ Sık ve uzun süreli antibiyotik kullanma

Öykü

- ✓ 2 yaşında itibaren tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- ✓ Sık ve uzun süreli antibiyotik kullanma

Özgeçmiş

- ✓ Miadında, 3550 gr, mekonyumlu, c/s ile doğmuş
- ✓ **Yenidoğan yoğun bakımda 20 gün yatmış**
- ✓ 6 yaşında **adenoidektomi**
- ✓ 3 yıl önce **pnömoniden hastane yatışı+**
- ✓ 2 yıl önce **bronşektazi tanısı**
- ✓ Atopi öyküsü yok

Soygeçmiş

- ✓ Anne: 35 yaş, sağ sağlıklı, 14 yaşında tüberküloz +
- ✓ Baba: 37 yaş, sağ sağlıklı
- ✓ Anne – baba: dayı-hala çocukları
- ✓ Ailede atopi öyküsü Ø
- ✓ 1.çocuk: Hastamız
- ✓ 2.çocuk: 2,5 yaş, kız, sağ sağlıklı

Fizik Muayene

✓ Genel durum:

- İyi, bilinç açık, oryante- koopere.

✓ Baş boyun:

- OF doğal
- Tonsil dokusu mevcut
- Boyunda bilateral lenf nodları +; 2x2 mm, 1x2 mm

✓ Solunum:

- Bilateral akciğer sesleri eşit
- Yer yer bilateral **kaba raller**

✓ KVS:

- Ritmik, S1 +, S2 + Üfürüm Ø

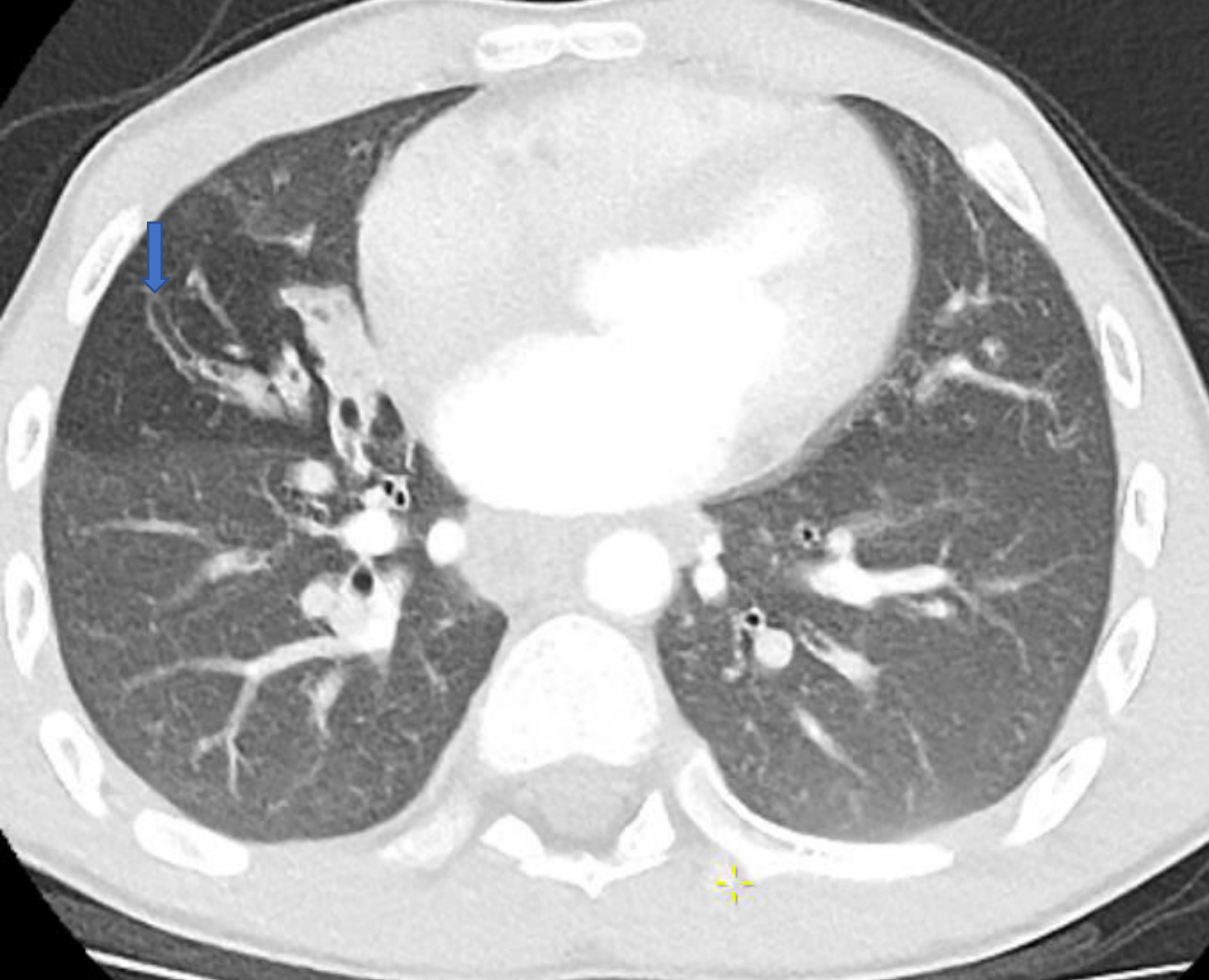
✓ Batın:

- Rahat, defans Ø , rebound Ø , HSM Ø

Fizik Muayene

- ✓ Ateş: 36.5 °C
- ✓ Nabız: 106 /dk
- ✓ TA:104/67 mmHg
- ✓ Spo2: % 100 oda havasında
- ✓ Vücut ağırlığı: 22 kg < 3p (-2,23 SDS)
- ✓ Boy: 123 cm < 3p (-2,09 SDS)

Görüntüleme – Toraks BT



BT Raporu:

Peribronşial kalınlaşma
ve santralde fokal
infiltratif görünüm ve
bronşektazik
değişiklikler

✓ ter testi negatif

✓ Quantiferon testi negatif.

✓ Bronkoskopi İşlem Raporu : **bronşektazi** ile uyumlu olduğu şeklinde rapor edilmiş.

Patolojik bulgular

- ✓ 2 yaşında itibaren tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- ✓ Sık hastane yatışları
- ✓ Sık ve uzun süreli antibiyotik kullanma
- ✓ 6 yaşında adenoidektomi
- ✓ Bronşektazi
- ✓ Büyüme geriliği
- ✓ Bilateral kaba raller

Ön tanı?
Ek tetkik?

Kimlerde İmmün Yetmezlik Düşünmeliyiz ?

- ✓ Ailede primer immün yetmezlik öyküsü (PIY)
- ✓ Bir yılda 4 veya daha fazla kulak enfeksiyonu
- ✓ Bir yılda 2 veya daha fazla ağır sinüs enfeksiyonu
- ✓ Bir yılda 2 veya daha fazla pnömoni
- ✓ İki ay veya daha uzun süreli antibiyotik tedavisine rağmen enfeksiyonların düzelmemesi
- ✓ Kilo alamama veya büyüme geriliği
- ✓ Tekrarlayan cilt veya organ apseleri
- ✓ Uzun süreli ağızda pamukçuk veya ciltte mantar enfeksiyonları
- ✓ Enfeksiyonun tedavisi için intravenöz antibiyotik gereksinimi
- ✓ Sepsis dahil 2 veya daha fazla ağır, derin yerleşimli enfeksiyonlar

4 Stages of Testing for Primary Immunodeficiency

- 1**
 - History and physical examination
 - CBC and differential
 - Quantitative Immunoglobulin levels IgG, IgM, IgA
- 2**
 - Specific antibody responses (tetanus, diphtheria, pneumococcus)
 - Lymphocyte surface markers CD3/CD4/CD8/CD19/CD56
- 3**
 - Lymphocyte proliferation studies (mitogen/antigen stimulation or skin delayed type hypersensitivity)
 - Neutrophil oxidation burst (if indicated)
 - Response to pneumococcal vaccine (for ages 3 and up)
 - Primary Immunodeficiency gene sequencing panel
- 4**
 - Complement screening CH50, specific complement components, AH50
 - Enzyme activity measurements (e.g., adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase)
 - Phagocyte studies (e.g., surface glycoproteins, mobility, phagocytosis)
 - NK cytotoxicity studies
 - Neo antigen response to test antibody production
 - Other surface molecules for detailed immunophenotype (e.g., memory B cells, T/NK cell subpopulations)
 - Specific protein levels (e.g., SAP, Perforin, WASp)
 - Cytokine or other function receptor quantification
 - IgG subclass analysis
 - Genomic studies

Laboratuvar

- ✓ WBC: $5,240 \times 10^3/\mu\text{L}$
- ✓ NEU: $2,760 \times 10^3/\mu\text{L}$
- ✓ LYM: $1,980 \times 10^3/\mu\text{L}$
- ✓ EOS (sayısı): $0,080 \times 10^3/\mu\text{L}$
- ✓ EOS %: 1,5
- ✓ HBG: 12,2 g/dL
- ✓ PLT: $327000 \times 10^3/\mu\text{L}$

Laboratuvar

- ✓ IgG: **473 mg/dL** (683-2394)
- ✓ IgM: **21 mg/dL** (44-644)
- ✓ IgA: 127 mg/dL (39-398)
- ✓ Total IgE :7,29 mg/dL
- ✓ Kan grubu: Brh+
- ✓ İsohemaglutinin titresi: **Titraj A1: 1/2** (>1/16)
 - ABO kan gruplarına karşı gelişen IgM antikorları
- ✓ Anti HBs: **0,18 IU/L**

Flow Sitometri

- ✓ CD20: %1,32 → (B lenfositler)
- ✓ CD19: %1,36 → (B lenfositler)
- ✓ HLA-DR: %13,36 → (MHC sınıf II)
- ✓ HLA-ABC: %99,98 → (MHC sınıf I) (>%80-90)
- ✓ CDRA+CD4+: % 28,75 → (doğal/naive T lenfositler)
- ✓ CDRO+CD4+: %20,81 → (hafıza T lenfositler)
- ✓ CD 16+56: %5,90 → (NK hücresi)
- ✓ CD3: %97,87 → (Tüm T lenfositler)
- ✓ CD3+ lenfositlerde:
 - CD4+: %58,53 → (yardımcı T lenfosit)
 - CD8+: %36,26 → (sitotoksik T lenfosit)

Primer İmmün Yetmezlikler

- I. Kombine immün yetmezlikler
- II. Hümorale immün yetmezlikler**
- III. İyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
- IV. İmmün regülasyon bozuklukları
- V. Fagositer hücre hastalıkları
- VI. Doğal immün sistem hastalıkları
- VII. Otoinflamatuar hastalıkları
- VIII. Kompleman eksiklikleri
- IX. İmmün yetmezlik fenokopileri
- X. Kemik iliği yetmezlik sendromları

Hümmoral İmmün Yetmezlikler

- Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY)
- Selektif İgA eksikliği
- X'e baęlı agammaglobulinemi
- Hiper İgM ile olan birlikte immün yetmezlik
- Selektif İgM eksikliği
- İgG subgruplarının selektif eksikliği
- Süt çocuęu geçici hipogammaglobulinemisi

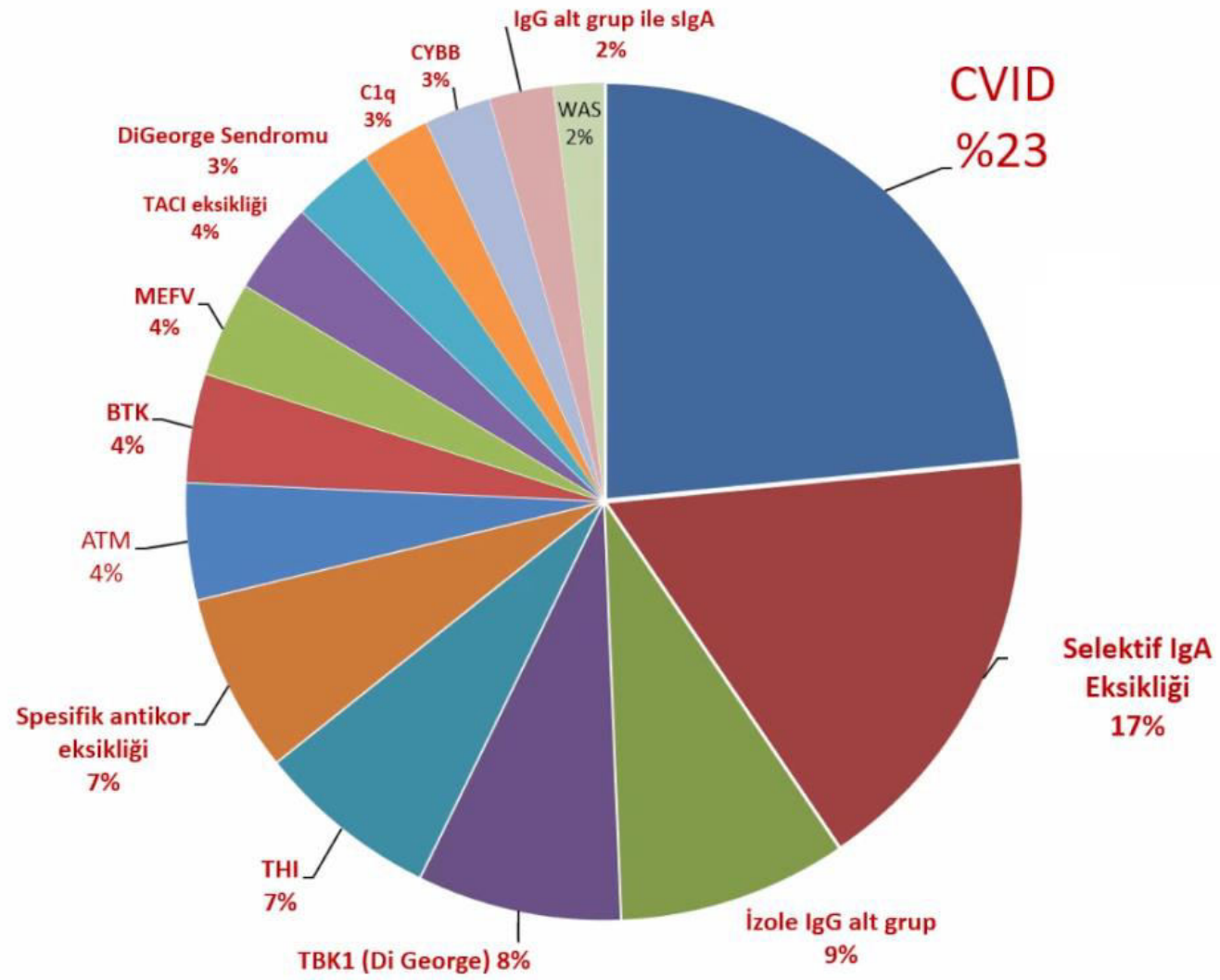
Yaygın değişken immün yetmezlik

Common variable immunodeficiency (CVID)

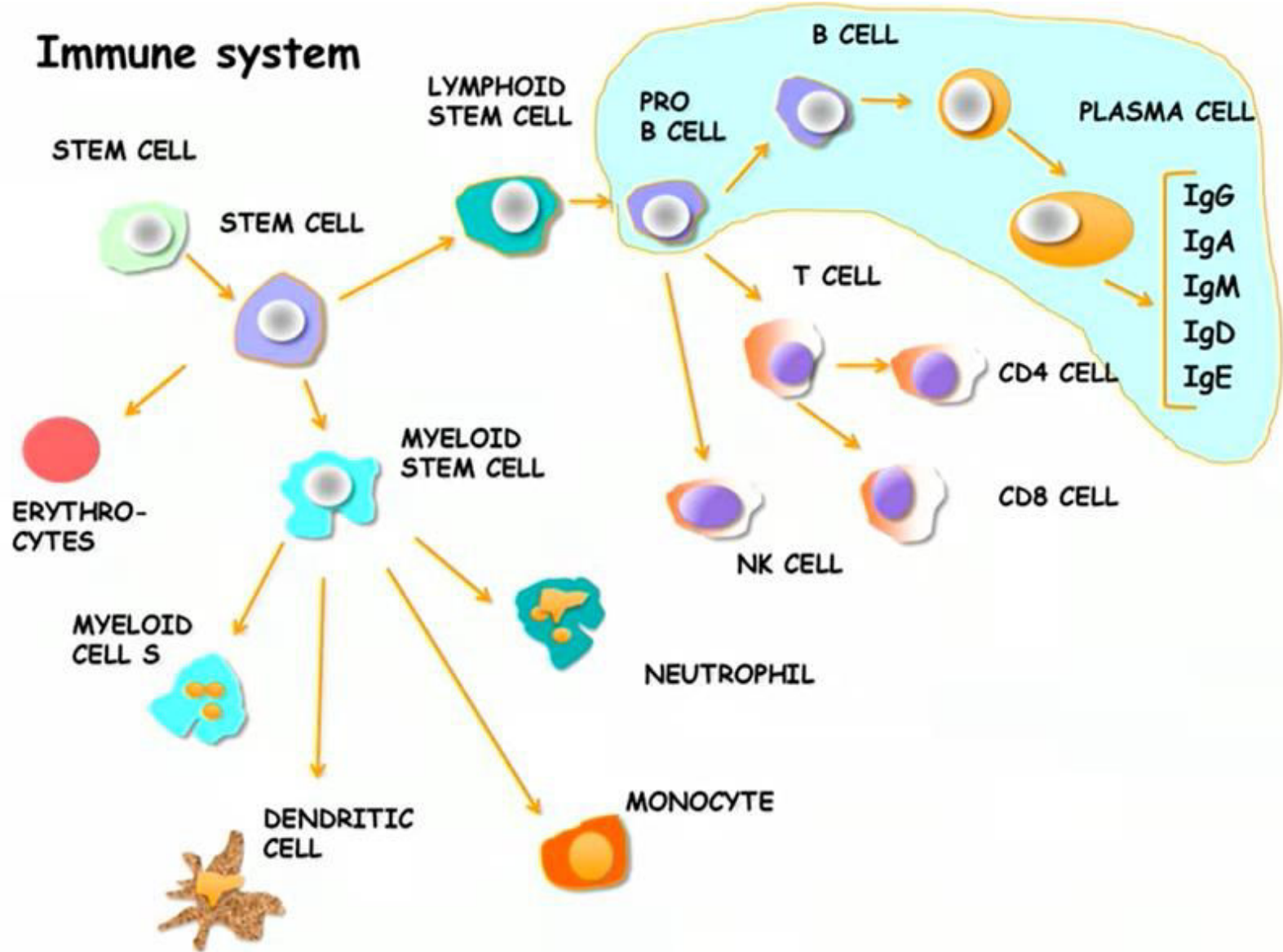
- ✓ Bozulmuş B hücre diferansiyasyonu sebebiyle immünglobulin sentezinde yetersizlik ile karakterize bir durum
- ✓ Naif B hücreleri antikor üretimi yapan efektör B hücrelerine (plazma hücreleri) dönüşmemekte
- ✓ Çeşitli genetik defektlerden oluşan hipogamaglobulinemi sendromlarının bir bütünü
- ✓ Çok çeşitli enfeksiyöz ve non enfeksiyöz komplikasyonları olan en sık görülen semptomatik antikor eksikliği

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

- ✓ “Değişken” ifadesi, rekürren infeksiyonlar, kronik akciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, GIS bozuklukları ve lenfoma gibi hastalıklarla birlikte olması sebebiyle ortaya çıkan heterojen görünümü simgelemekte
- ✓ % 90'ı sporadik, %10 'u OD veya OR geçiş
- ✓ İnsidansı 1\25000 - 1\60000
- ✓ Hipogamaglobinemi ve semptomlar genellikle 2-5 yaş ve 16-20 yaş arasında ortaya çıkmakta
- ✓ Yaklaşık % 25'i, 8 yaş civarında tanı alır

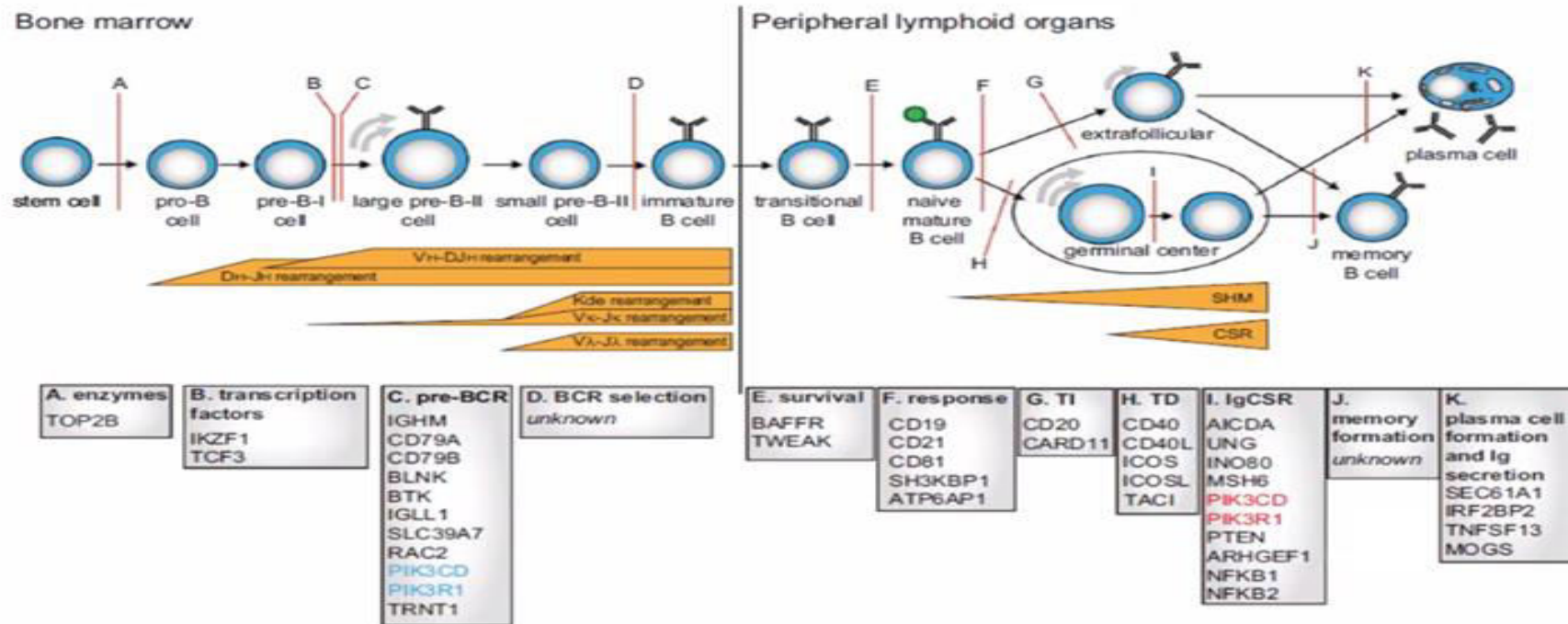


Immune system



Antikor Eksikliği İle Giden Monogenik Varyantlar

Beyond monogenetic rare variants: tackling the low rate of genetic...
ESJ Edwards et al.



Genetik Defektler

- YDİY'li hastalarda saptanan genetik defektler
 - CD19 mutasyonu
 - CD20 eksikliği
 - CD 21
 - CD27
 - CD81
 - NFkB2 eksikliği
 - PİK3CD mutasyonu
 - TWEAK eksikliği

YDİY- Enfeksiyöz Komplikasyonlar

- Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- Gastrointestinal enfeksiyonlar
- Enteroviral enfeksiyonlar
- Fırsatçı enfeksiyonlar

YDİY-Gastrointestinal Komplikasyonlar

- Crohn hastalığı ve ülseratif kolit
- Malabsorpsiyon ve kilo kaybı
- Nodüler intestinal hiperplazi
- Enteropati

YDİY-Otoimmün Komplikasyonlar

- Hashimoto tiroiditi
- Tip1 DM
- Çölyak hastalığı
- Pernisiyöz anemi
- Otoimmün nötrojeni (sitopeni hastalığın ilk bulgusu olabilir)
- Evans sendromu (otoimmün hemolitik anemi ve İTP)
- SLE, RA, JİA

Malignite

- Artmış malignite riski (Hodgkin, non-Hodgkin lenfoma ve Akut lenfoblastik lösemi)

Merkezi Sinir Sistemi Komplikasyonlar

- İntrakranial granülom riski

Clinical and Immunologic Features of Pediatric Patients With Common Variable Immunodeficiency and Respiratory Complications

M Aydogan, AO Eifan, I Gocmen, C Ozdemir, NN Bahceciler, IB Barlan

Marmara University Medical Faculty, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul, Turkey

J Investig Allergol Clin Immunol 2008; Vol. 18(4): 260-265

■ Abstract

Background: Common variable immunodeficiency (CVID) is the term used to describe a heterogeneous group of B-cell deficiency syndromes characterized by hypogammaglobulinemia, impaired antibody production, and recurrent bacterial infections.

Objectives: To determine the clinical manifestations and perform an immunological analysis of pediatric CVID patients suffering from respiratory complications.

Methods: The records of 10 patients with CVID who were followed up from 1992 to 2005 (6 males and 4 females) with a median (interquartile range) age of 13.9 (10.4-19.4) years were reviewed. All patients met the standard criteria set for CVID.

Results: Median total serum levels of immunoglobulin (Ig) G, IgM, and IgA in mg/dL were 383.5 (239.2-574.5), 32.5 (17.0-117.0), and 12.5 (5.0-30.7), respectively. Median age at the onset of symptoms, at CVID diagnosis, and on starting intravenous Ig therapy was 4.0 (0.8-6.2), 9.4 (6.7-11.3), and 9.1 (7.0-11.6) years, respectively. Associated disorders were recurrent infections (100%), bronchiectasis (90%), and growth failure (80%), whereas malabsorption, malignant neoplasm, inflammatory bowel disease, and autoimmune disorders were less common. All bronchiectatic patients had a low percentage of B cells, with an average of 4% (range, 1%-7%). The characteristic computed tomography finding in patients with CVID was a multilobar pattern. Malignant neoplasm developed an average of 11.5 (range, 6.5-20.2) years after the diagnosis of CVID was made.

Conclusion: Recurrent respiratory infection should be evaluated to rule out CVID. Early diagnosis and intravenous Ig replacement therapy

Tekrarlayan enfeksiyonlar (%100), bronşektazi (%90), büyüme geriliği (%80), malabsorpsiyon (%60), malign neoplazm (%40), inflamatuvar barsak hastalığı (%30) ve otoimmün bozukluklar (RA 1 hasta)

Four patients had malignant neoplasms: 2 had non-Hodgkin lymphoma, 1 had Hodgkin lymphoma, and 1 had Wilms tumor. Malignant neoplasms developed a median of 11.5 (6.5-20.2) years after CVID was diagnosed.

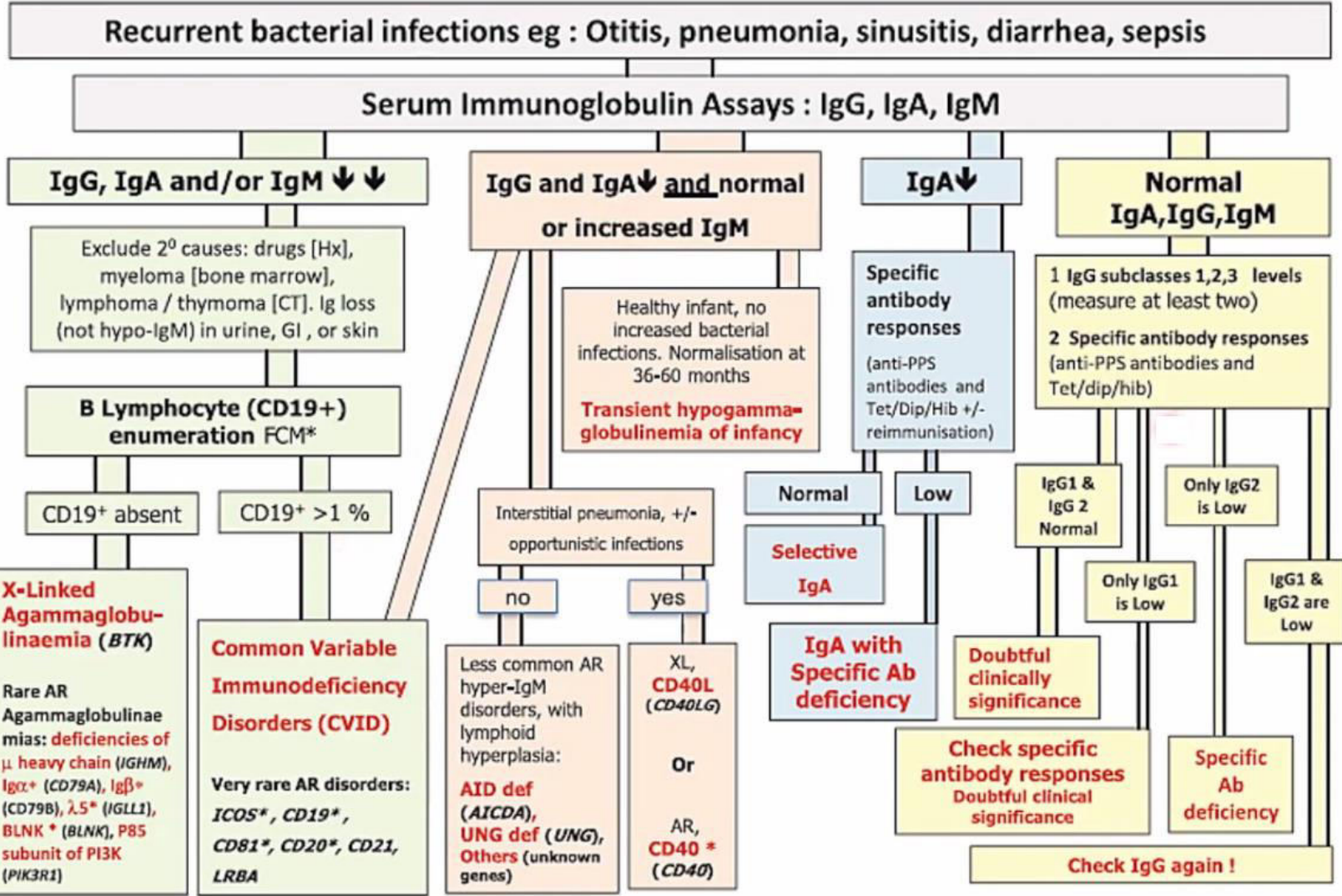
YDiY Tanı

- Hipo-gamaglobuneminin primer, sekonder nedenleri ve kombine immün yetmezlikler dahil diğer immün yetmezlikler dışlanarak konulur.

Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. [Front Immunol.](#) February 2020; 11: 149. Published online 2020 7

YDIY Tanı

- I. **Aşağıdakilerden en az birisi**
 - ✓ Enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık
 - ✓ Otoimmün bulgular
 - ✓ Granülomatöz hastalık
 - ✓ Açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon
 - ✓ Antikor eksikliği olan aile bireyi
- II. **Serum IgG seviyesinin yaşa göre 2 standart sapma(SD) altında olması**
- III. **IgM ve/veya IgA'nın en az birisinin serum seviyesinin yaşa göre 2 SD altında olması (en az 2 ölçüm)**
- IV. **Aşıya karşı antikor yanıtında düşüklük ve/veya izohemaglutinin yokluğu**
- V. **Sekonder hipogamaglobunemi nedenlerinin ekarte edilmesi**
- VI. **Tanının 4 yaşından sonra konulması (semptomlar daha önce başlayabilir)**
- VII. **Şiddetli T hücresi immün yetmezliğinin olmaması**



Ayırıcı Tanı

➤ Sekonder hipogamaglobulinemi

- ✓ Protein kaybedilen enteropatiler
- ✓ Renal Kayıplar
- ✓ İlaçlar (antiepileptikler, kortikosteroidler, rituximab, sulfasalazin)
- ✓ Malnütrisyon
- ✓ Malignensi
- ✓ Enfeksiyöz nedenler(EBV, HIV)

➤ Bruton hastalığı

➤ İnfantil geçici hipogamaglobülinemi

- ✓ Çocukluk çağı geçici hipogamaglobülinemi hastaları nihayetinde yeterli spesifik antikorlar (aşılara ve enfeksiyonlara cevap olarak) üretirler

Ayırıcı Tanı

- **Spesifik antikor eksikliği**
- **IgG subclass eksikliği**
 - ✓ 2 yaş üzeri bakılıyor
 - ✓ Tek başına düzey bir anlam ifade etmiyor.
 - ✓ Tekrarlayan enfeksiyonların varlığı çok önemli
- **Hyperimmunoglobulin M sendromu**
- **Kombine immün yetmezlik bozuklukları**

Tedavi- Proflaksi

- İmmünglobulin replasmanı tedavinin temeli
- 400-600 mg/kg 2-4 hafta ara ile intravenöz/subkutan
- Replasman ömür boyu
- Antibiyotik proflaksisi
 - Azitromisin 5 mg/kg haftada 3 gün veya
 - SMX-TMP 5 mg/kg TMP bileşeni haftada 3 gün
- Hematopoetik kök hücre nakli ağır enfeksiyon ve immün disregülasyon kliniği olan YDIY tanılı hastalar için seçenek olabilir

YDiY'li Çocukların Yönetimi

- İmmün globulin replasman tedavisi ömür boyu
- Tekrarlayan enfeksiyonlarda; profilaktik antibiyotiklerin kullanılması
- Fiziksel, psikososyal ve eğitim problemlerinin izlenmesi
- Otoimmün hastalık gelişimi, malignite gelişimi, akciğer komplikasyonları, gastrointestinal sistem tutulumu açısından yakın takip
- Radyolojik görüntülemelerden kaynaklanan, kümülatif radyasyona maruz kalmaya dikkat

An aerial photograph of a stunning winter landscape. The scene is dominated by snow-covered, jagged mountain peaks that rise sharply from a calm, dark lake. The sky is a mix of soft orange and pale blue, suggesting a sunset or sunrise. In the foreground, a small village with several buildings and a winding road is visible, nestled at the edge of the lake. The overall atmosphere is serene and majestic.

TEŞEKKÜRLER