



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk İmmünoloji-Alerji Bölümü

23 Haziran 2023 Cuma

Uzm.Dr.Nezihe Nefise ULUÇ



OLGU

- 16 yaş kız hasta
- Őikayet: Nefes darlığı, ciltte kuruluk kaşıntı, sık enfeksiyon geçirme

OLGU-Hikaye

- 10 yaşında dış merkezde **astım** ve **atopik dermatit** tanısı alan, düzenli bir tedavi almadığı öğrenilen hastanın son 1 yıl içinde **eforla nefes darlığı** şikayetinde artma olmuş.
- **Son 1 yıl içinde 3 kere nefes darlığı** ile **acil servis başvurusu** olmuş. **İntramuskuler steroid** ve **salbutamol** tedavisi sonrası şikayetleri gerilemiş.
- 3 yaşında ilk defa **pnömoni** geçirmiş, **yoğun bakımda** yatmış.
- 3 yaşından itibaren **her yıl bir kere pnömoni** tanısıyla **IM antibiyotik** tedavisi almış.
- Yılda **6'dan fazla üst solunum yolu enfeksiyonu** geçiriyor.
- **Ciltte** sıklıkla **abse** gelişiyor.
- **Cildinde kuruluk ve kaşıntı** şikayeti sürekli mevcutmuş, nemlendirici ile azalıyormuş. Düzenli nemlendirme yapmıyormuş.

OLGU-Özgeçmiş

- Term zamanında , 3500 gr NSVY ile doğum. Yenidoğan ybü yatışı yok. Aşıları uluslararası aşı takvimine uygun şekilde yapılmış.
- Astım , atopik dermatit tanıları ile takip ediliyor. Düzenli ilaç kullanmıyor.
- Kifoskolyoz sebebiyle ortopedi takibinde.

OLGU-Soygeçmiş

- Akraba evliliđi yok.
- Anne: 48 yaş, saç sağlıklı
- Baba: 53 yaş, saç-sağlıklı
- 1. Çocuk: hastamız
- 2. Çocuk:12 yaş, erkek, saç-sağlıklı

OLGU-Fizik Muayene

Ateş: 36.6 °C

Spo2: 98 KTA:68/dk DSS: 18/dk

- Genel durum: İyi, bilinci açık.
- Cilt: Turgor tonusu doğal. **Cildi kuru. Her iki kolda antekubital bölgede atopik dermatite sekonder kronik değişiklikler mevcut.**
- Baş-boyun: Lap yok. Gözler: Işık refleksi bilateral mevcut. Pupiller izokorik. Göz kürelerin her yöne hareketi doğal.
- Kulak-burun- boğaz: Bilateral kulak zarları doğal. **Burun genişliğinde artış. Yüksek damak**
- Kardiyovasküler: S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok.
- Solunum sistemi: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Dinlemekle **yaygın sibilan ronküs mevcut.** Dispne, retraksiyon yok.
- Gastrointestinal sistem: Defans, rebound yok. Barsak sesleri doğal. Organomegali yok. Traube açık.
- Genitoüriner sistem: Haricen kız. Anomali yok.
- Nöromüsküler sistem: Bilinç açık. Koopere, oryante,
- Ekstremiteler: Eklem hareketleri doğal. Dört ekstremitte hareketli kas gücü kaybı yok. **Kifoskolyoz mevcut**

OLGU-Patolojik Bulgular

- Astım
- Atopik Dermatit
- Sık solunum yolu enfeksiyonu ve ciltte abse
- Dismorfik bulgular: Burun genişliğinde artış, yüksek damak, kifoza



OLGU-Laboratuvar

WBC: 10610 /mm³

Nötrofil: 6300/mm³

Lenfosit:2440/mm³

Eozinofil: 1050/mm³

Eozinofil: 9,9%

HGB: 13,1 g/dl

PLT: 383,000 /mm³

IgG:1220 mg/dl

IgM:125 mg/dl

IgA:177 mg/dl

Total IgE:16758 kU/l

IgG1:627 mg/dl

IgG2:370 mg/dl

IgG3:46,9 mg/dl

IgG4:69 mg/dl

HX (Ev akarı) : >100 kU/l

GX (Ot Polen): <0,1 kU/l

AntiHbs: 270 IU/l

Anti-A titraj:1/64

Anti-B titraj:1/16

C3:94 mg/dl

C4:12 mg/dl

IgE Yüksekliđi Yapan Nedenler

Enfeksiyonlar

- Parazitik (*Ascaris*)
- Fungal (*Kandidiyazis*)
- Bakteriyel (*TBC*)
- Viral (*HIV,EBV,CMV*)

Atopik hastalıklar

- Allerjik Bronkopulmoner Aspergillosiz (ABPA)
- Alerjik Astım
- Alerjik Rinit
- Atopik Dermatit

Neoplaziler

- Hodgkin lenfoma
- IgE miyelomu

İmmün Yetmezlikler

- Hiperimmünglobulin E sendromu
- Wiskott-Aldrich sendromu
- Di George sendromu
- IPEX
- Omenn syndromu

İnflamatuvar hastalıklar

- Vaskülitler (*Churg-Strauss , Eozinofilik Allerjik granülomatoz anjiit*)
- Kistik Fibrozis
- Nefrotik sendrom
- Kimura Hastalığı

Eozinofili Nedenleri

Hafif	500-1500/mm ³
Orta	1500-5000/mm ³
Ağır	>5000/mm ³

Eosinophil-associated diseases and disorders

Allergic disorders

Asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis

Drug hypersensitivity (eg, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS], eosinophilia-myalgia syndrome, interstitial nephritis, eosinophilic hepatitis)

Infectious diseases

Helminths (eg, strongyloidiasis, trichinellosis, filariasis, toxocarasis, schistosomiasis, hookworm)

Ectoparasites (eg, scabies, myiasis)

Protozoans (eg, isosporiasis, sarcocystis myositis)

Fungi (eg, coccidiomycosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, histoplasmosis)

Viral (eg, HIV)

Neoplastic disorders

Primary hypereosinophilic syndromes (eg, *FIP1L1-PDGFR α* , *-PDGFR β* , *-FGFR1* rearrangement)

Acute or chronic eosinophilic leukemia

Other myeloid neoplasms (eg, chronic myeloid leukemia, systemic mastocytosis)

Lymphoid malignancies (eg, B cell lymphoma, B or T lymphoblastic leukemia/lymphoma, adult T cell leukemia/lymphoma, cutaneous T cell lymphoma/Sézary syndrome)

Solid tumors (eg, adenocarcinoma, squamous carcinoma)

Immunologic disorders

Immunodeficiencies (eg, DOCK8 deficiency, hyper-IgE syndrome, Omenn syndrome)

Autoimmune and idiopathic disorders (eg, sarcoidosis, inflammatory bowel disease, IgG4 disease, other connective tissue disorders)

Eosinophilic disorders

Idiopathic hypereosinophilic syndrome

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome)

Eosinophilic gastrointestinal disorders

Miscellaneous

Radiation exposure

Cholesterol emboli

Hypoadrenalism

IL-2 therapy

HIV: human immunodeficiency virus; *FIP1L1-PDGFR α* : FIP1-like-1-platelet-derived growth factor receptor alpha; *FIP1L1-PDGFR β* : FIP1-like-1-platelet-derived growth factor receptor beta; *FGFR1*: fibroblast growth factor receptor 1; DOCK8: dedicator of cytokinesis 8; IgE: immunoglobulin E; IgG4: immunoglobulin G4; IL-2: interleukin 2.

OLGU-İzlem

- **IgE** yüksekliği olduğu için **HiperIgE Sendromu Skorlaması** yapıldı

OLGU-İzlem

HiperIgE Sendromu Skorlama Sistemi

Klinik bulgular	Puan									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
En yüksek IgE [IU/ml]	<200	200-500			501-1.000				1,001-2,000	>2,000
Cilt absesi (total #)	yok				3-4				>4	
Pnömoni (Röntgen ile kanıtlanmış, total #)	0		1		2		3		>3	
Parenkimal Akciger anormalligi	yok						bronşektazi		pnomatotel	
Diğer ciddi infeksiyonlar	yok				ağır					
öldürücü infeksiyon	yok				var					
En yüksek eozinofil sayısı/ul	<700			700-800			>800			
Yenidoğan döneminde raş	yok				var					
Egzema	yok	hafif	orta		ağır			II		
Sinüzit, otit (# total/yıl)	1-2	3	4-6		>6					
Kandidiyazis	yok	oral, vajinal	tırnak		sistemik					
Süt dişlerinin düşmesinde gecikme	0	1	2		3				>3	
Skolyoz	<10°		10-14°		15-20°				>20°	
Küçük travmalar ile kemik kırıkları	0				1-2				>2	
Hiperektansibilite	yok				var					
Karakteristik yüz	yok		hafif			var				
Burun kökü genişliğinde artış	<1 SD	1-2 SD		>2 SD						
Yüksek damak	yok		var							
Orta hat anomalisi	yok					var				
Lenfoma	yok				var					
Küçük yaş	>5 yaş			2-5 yaş		1-2 yaş		<1 yaş		

Skor: 52
(>30)

Sensitivite:%87,5
Spesifite:%80,6

OLGU-İzlem

- **HiperIgE Sendromu** kabul edilen hastadan **genetik** tetkik gönderildi.
- Astım için Flutikazon-Salmeterol (125+25mcg) kombinasyonu verildi.
- Atopik Dermatit için topikal steroid ve nemlendirme önerildi.
- Ev akarı önlemleri anlatıldı .

Hiper IgE Sendromu

- Hiper IgE sendromları (HIES),
 - **egzematöz deri döküntüsü,**
 - **yüksek IgE seviyesi,**
 - **tekrarlayan cilt ve solunum yolu enfeksiyonları** triadı ile kendini gösteren bir primer immün yetmezlik hastalık grubudur



The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity

IIb. CID with Associated or Syndromic features (continued)

Diseases currently considered as hyper IgE syndromes (HIES)

AD-HIES (Job sd). STAT3. AD LOF. Distinctive facial features (broad nasal bridge); bacterial infections (boils and pulmonary abscesses, pneumatoceles) due to *S. aureus*, secondary aspergillosis, PJP; eczema; mucocutaneous candidiasis; hyperextensible joints, osteoporosis and bone fractures, scoliosis, retention of primary teeth; coronary and cerebral aneurysms. IgE ↑↑; specific antibody production ↓. Bc: Normal; reduced switched and non-switched memory Bc; BAFF expression ↑. Tc: NI overall; Th-17 & T-follicular helper cells ↓

IL6R deficiency*. IL6R AR.
Recurrent pyogenic infections, cold, abscesses, high circulating IL-6 Levels.

IL6ST deficiency. IL6ST AR (LOF, partial deficiency)* : Bacterial infections, boils, eczema, pulmonary abscesses, pneumatoceles, aspergillosis, bone fractures, scoliosis, retention of primary teeth, craniosynostosis. ↓B-cell memory.

AR (LOF, complete deficiency)* : Fatal Stuve-Weidemann-like syndrome; skeletal dysplasia, lung dysfunction, renal abnormalities, thrombocytopenia, dermatitis, eczema. Defective acute phase response. Complete unresponsiveness to IL-6 family cytokines. Death *in utero* or *in neonatal* period occurred for most affected individuals.

AD : HIES–STAT3-like; dermatitis/eczema, eosinophilia, recurrent skin infections, pneumonia, bronchiectasis, pneumatoceles with severe secondary pulmonary aspergillosis, connective tissue defects, phenocopies aspects of IL6R and IL11R deficiencies. NI/low IgG and IgA, NI IgM, hyper IgE. NI Tc numbers, ↓ to NI NkC, NI Bc, ↓ memory Bc.

ZNF341 deficiency. ZNF341. AR.
Phenocopy of AD-HIES: Mild facial dysmorphism, early onset eczema, CMC, bacterial skin infections, abscesses, recurrent bacterial respiratory infections (*S. aureus*), lung abscesses and pneumatoceles, hyperextensible joints, bone fractures, retention of primary teeth

Comel Netherton Sd; SPINK5 AR. Congenital ichthyosis, bamboo hair, atopic diathesis; ↑ bacterial infections, failure to thrive. ↑ IgE and IgA; Other Ig: variably decreased. Bc: Switched and non-switched Bc are ↓.

PGM3 deficiency. PGM3 AR. It could have variable expressivity. Severe atopy; autoimmunity; skeletal anomalies: short stature, brachydactyly, dysmorphic facial features. Recurrent pneumonia, recurrent skin abscesses, bacterial and viral infections; cognitive impairment; delayed CNS myelination in some. Ig: NI or ↑. Elevated IgE; eosinophilia. Reduced B/memory Bc. CD8 and CD4 Tc may be ↓.

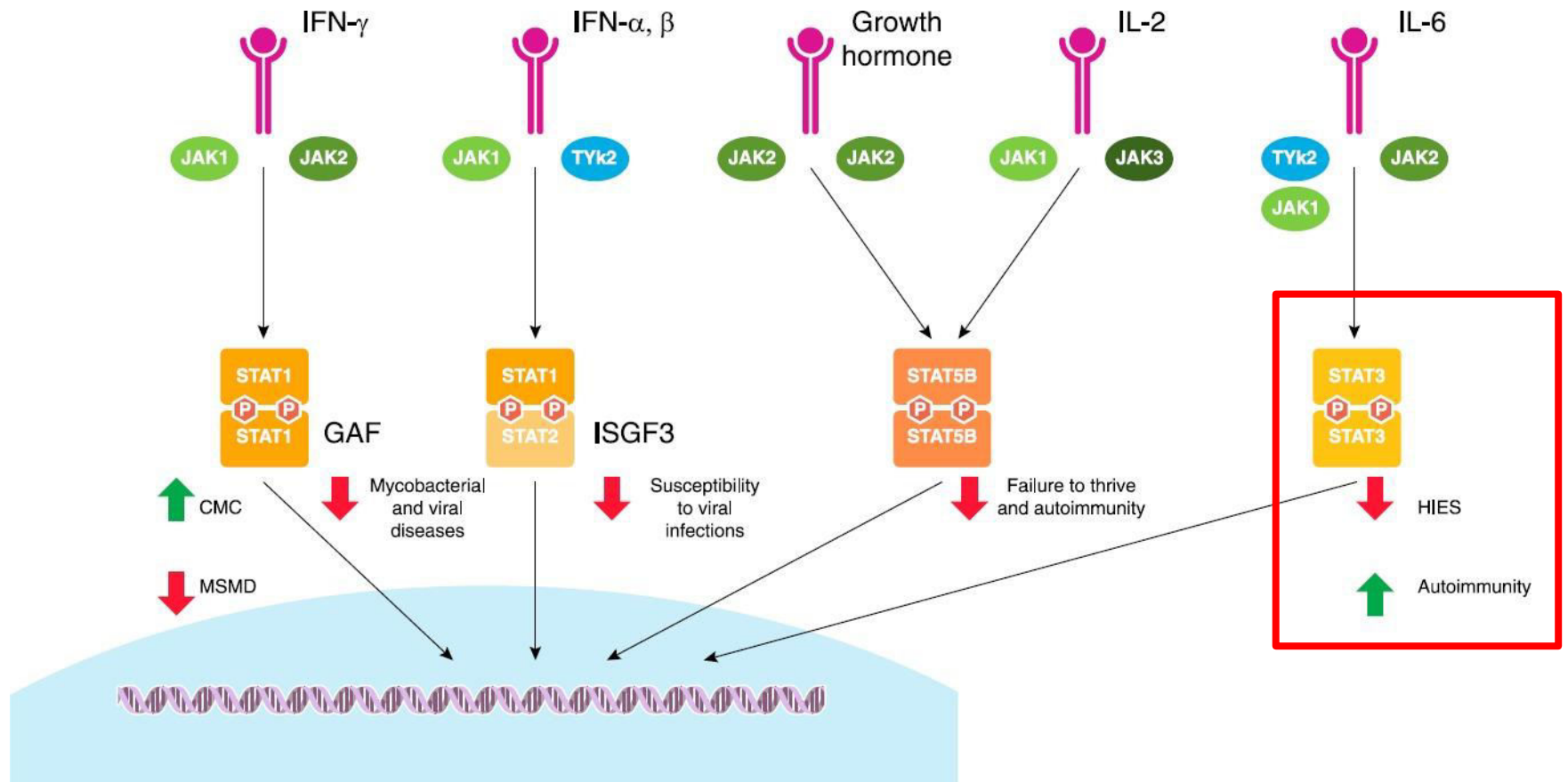
CID with early-onset asthma, eczema and food allergies, autoimmunity with atopic dermatitis (CADINS). CARD11 AD LOF (dominant negative). Variable atopy, cutaneous viral infections, recurrent respiratory tract infections, lymphoma. Eosinophilia, ↓Tc proliferation. NI to low Bc.

Loeys-Dietz syndrome_ TGFBR1, TGFBR2 AD. Recurrent respiratory infections, eczema, food allergies, hyperextensible joints, scoliosis, retention of primary teeth; aortic aneurysms.

BCL11B deficiency. BCL11B. AD. It could have variable expressivity. Congenital abnormalities: neonatal teeth, dysmorphic facies; absent corpus callosum; neurocognitive deficits. Tc : Low, poor proliferation.

ERBIN deficiency. ERBB21P AD.** Recurrent respiratory infections, susceptibility to *S. aureus*, eczema, hyperextensible joints, scoliosis, arterial dilatation in some. Moderately increased IgE; increased Treg.

Hiper IgE Sendromu Jak-Stat Sinyal Yolağı

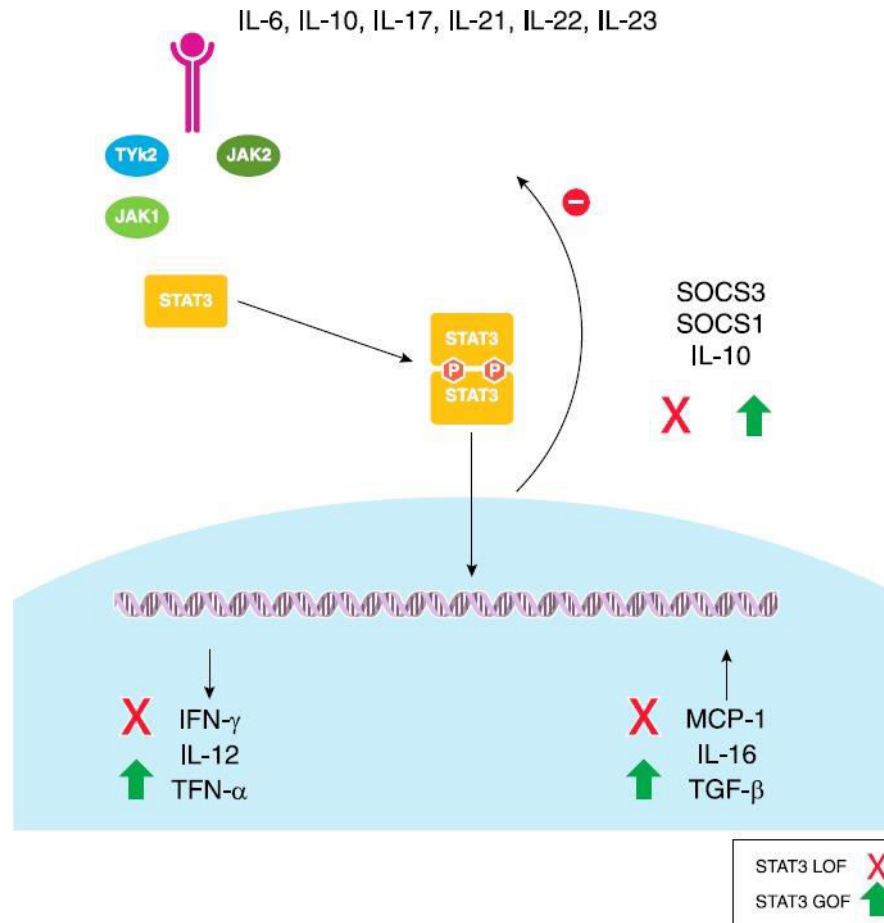


STAT proteinleri \longleftrightarrow *Sinyal iletimcileri ve transkripsiyon aktivatörleri*

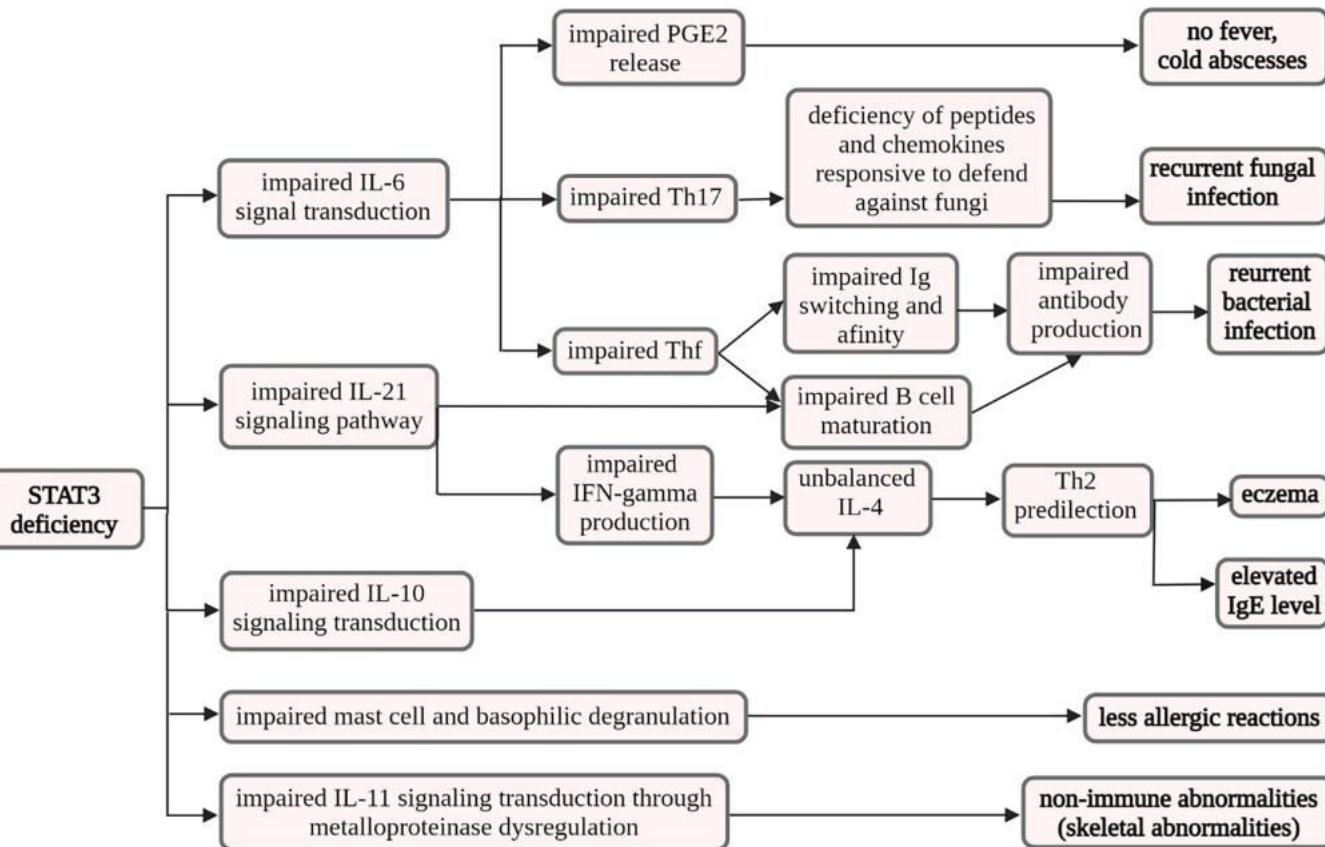
Hiper IgE Sendromu

Jak-Stat Sinyal Yolağı

STAT 3*



Hiper IgE Sendromu



Hiper IgE Sendromu-Tanı

- HiperIgE Sendromu Skarlama Sistemi
 - **Sensitivite:%87,5 Spesifite:%80,6**
- Kesin tanı genetik inceleme

Hiper IgE Sendromu-İzlem

- Enfeksiyondan korunma, uygun tedavisi
- Pulmoner komplikasyonların takibi
- Cilt bakımı

OLGU-İzlem

- Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olduğu için **trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi** başlandı
- Nefes darlığı şikayeti gerileyen ancak akciğer dinleme bulguları sebat eden hastaya **Flutikazon-Salmeterol** (125+25mcg) kombinasyonunun dozu 250 mcg a çıkıldı , kronik değişiklikler açısından toraks BT çekildi.
- «Normal sınırlarda toraks BT incelemesi»
- İzlemde inhaler tedavi uyumu arttığı da gözlenen hastanın nefes darlığı öksürük şikayeti geriledi, dinleme bulguları kayboldu.
- Genetik sonucu bekleniyor..

Eozinofili ve/veya Yüksek IgE

Ne zaman PİY düşünelim?

ÖYKÜ

- 2 aylıktan önce başlayan veya ağır/tedaviye dirençli egzmatöz cilt lezyonları
- Dissemine olan veya tekrarlayan viral,bakteriyel,fungal veya fırsatçı ajanlarla enfeksiyonlar
- Hematopoetik maligniteler
- Multisistemik otoimmün,otoinflamatuvar hastalıklar
- Kronik ishal
- Endokrinopati
- Büyüme gelişme geriliği
- Nörogelişimsel anomaliler
- Akralık öyküsü
- Ailede PİY öyküsü

Eozinofili ve/veya Yüksek IgE

Ne zaman PİY düşünelim?

FİZİK MUAYENE

- Erken başlangıçlı, tedaviye dirençli egzema
- Cilt absesi
- Nörogelişimsel gerilik
- Mukokutanöz kandidiyazis
- Peteşi, purpura
- Lenf nodlarında büyüme
- Hepatosplenomegali
- Stomatit/oral aftlar
- Bağ doku, saç, yüz ve kemik anomalileri

Eozinofili ve/veya Yüksek IgE

Ne zaman PİY düşünelim?

TETKİKLER

- Lenfopeni
- Hipogamaglobulinemi
- Trombositopeni,MPV düşüklüğü
- Görüntülemelerde vasküler anevrizma
- Görüntülemelerde skolyoz

Eve Götürülecek Mesajlar

- Klasik tedaviye yanıt vermeyen,
- Başka sistem bulguları eşlik eden alerjik hastalıklarda immun yetmezlik göz önünde bulundurulmalıdır.

- Teşekkürler..