

AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK: OLGU SUNUMU

**Nesrin GÜLEZ¹, Hasan AĞIN¹, Şebnem ÇALKAVUR¹, Yeşim ERGÜDENLER¹,
Ferah GENEL², Mustafa BAK¹**

ÖZET

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Sendromu; T ve B lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin gelişim ve fonksiyonlarında bozukluk ile karakterize bir grup hastalığı temsil eder. Humoral ve hücrel immünitinin ağır bozukluğundan ileri gelen bu hastalıkta semptomların görülme yaşı değişmekle birlikte genellikle üçüncü ve altıncı aylar arasındadır. Kronik diyare, inatçı oral kandidiyazis, pnömoni, kronik otitis media, deri enfeksiyonları, sepsis gibi enfeksiyonlar sık görülür. Fırsatçı enfeksiyonlar özellikle akciğer ve karaciğerde uç organ zararı oluşturarak mortalite ve morbiditenin artmasına neden olur. Bu nedenle Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Sendromu pediatrik aciller arasında yer almaktadır.

Bu yazıda tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve yaygın mantar enfeksiyonu kliniği ile başvuran ve ağır kombine immün yetmezlik tanısı alan 5 aylık kız hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ağır kombine immün yetmezlik, solunum yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonu.

A Case Of Severe Combined Immunodeficiency**SUMMARY**

Severe combined immunodeficiency (SCID) is a heterogeneous group of inherited disorders characterized by profound abnormalities in T, B and natural killer cell development and function, resulting in failure of both cellular and humoral immunity. The age of presentation is variable but occurs typically between 3 and 6 months. The major clinical manifestations include recurrent diarrhea, persistent oral candidiasis, pneumonia, recurrent otitis media, cutaneous fungal infections and sepsis. Opportunistic infection induced end organ damage, particularly to the lungs and liver, is associated with greatly increased morbidity and mortality. Therefore SCID has been described as a pediatric emergency.

In this article a 5-month-old female infant admitted with the complaint of recurrent respiratory infections and disseminated fungal infections and diagnosed as severe combined immunodeficiency (SCID) is presented.

Key words: Severe combined immunodeficiency, respiratory infection, fungal infection.

Ağır kombine immün yetmezlik sendromu (SCID) humoral ve hücrel immünitide yetmezlik, ağır lenfopeni ve T ile B lenfosit fonksiyonlarında yetmezlikle karakterize bir grup heterojen hastalığı temsil eder. Primer immün yetmezlik sendromlarının en ağır formunu oluşturur. Hastaların bir bölümü tanı konulamadan kaybedildiği için; SCID' ın görülme sıklığı değişmekle birlikte 1/30000-1/70000 olarak tanımlanmaktadır. Süt çocukluğu döneminde özellikle akciğer ve karaciğerde ciddi zararlanmalara yol açan, fırsatçı enfeksiyonların araya girmesi ile mortalite ve morbiditenin arttığı bir hastalık grubudur. Bu nedenle SCID pediatrik aciller arasında yer almaktadır. En sık görülen formu X'e bağlı kalıtılan SCID olmakla birlikte otosomal resesif kalıtılan formlar her iki cinstede görülmektedir. Ağır kombine immün yetmezlikte tedavi seçimi ve kemik iliği transplantasyonu açısından hastanın hızla değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.^{8,9}

Burada lenfosit profili ve klinik seyri ile ağır kombine immün yetmezlik tanısı alan beş aylık kız hasta sunulmaktadır.

OLGU

5 aylık kız hasta, öksürük, ateş yüksekliği, ağız içinde yaralar ve solunum sıkıntısı nedeni ile hastanemize başvurdu. Öyküsünde 2 aylık iken bronkopnömoni tanısı alarak tedavi gördüğü, yakınmalarının geçmemesi üzerine hastanemize başvurduğu ve 3 aylık iken hastanemiz intaniye servisinde boğmaca-bronkopnömoni tanısı ile yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Enfeksiyon tablosu kontrol altına alınarak taburcu edilen hastanın bir ay sonra benzer yakınmalar ile tekrar geldiği öğrenildi. Öz geçmişinde bir özellik tanımlamayan hastanın rutin bağışıklama takvimine uygun aşılmasının yapılmış olduğu bildirildi. Ailenin ilk bebeği olan hastamızın soygeçmişinde benzer öykü veren aile bireyi yok idi.

Fizik bakısında; ağırlık: 5300gr (3p), boy: 61cm (25-50p), baş çevresi:38cm (25p) idi. Orofarinks bakısında yaygın moniliazis mevcut idi. Solunum sayısı 52/dk, belirgin respiratuvar distressi vardı ve dinlemekle her iki akciğerde yaygın ince raller, sağ orta lobta ise tüber sufl duyulmakta idi. KN:165/dk ritmik olup, ek ses ve üfürüm yoktu. TA: 90/75 mmHg, ateş: 38.5 °C (aksiller) idi. Karaciğer

¹Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Araştırma ve Eğitim Hastanesi, İZMİR

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İmmünoloji Bölümü, İZMİR

midklaviküler hatta 4 cm, dalak nonpalpabl idi. Lenfadenomegalisi olmayan hastanın diğer sistem bakıları olağan olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde; Hb:11.1 gr/dl, Htc %34.7, lökosit sayısı: 8400/mm³, periferik yaymada %72 PNL (6048/mm³), %18 lenfosit (1512/mm³), %10 monosit saptandı. Eritrositlerde hafif hipokromi, mikrositoz ve poikilositoz mevcut idi. Kan biyokimyası ve kan gazları normal, oksijen saturasyonu %60 bulundu. PA akciğer grafisinde yaygın bronkopnömonik infiltrasyonu olan hasta genel durumu da gözönüne alınarak stafilokoksik pnömoni ve akciğer hastalığına sekonder gelişen konjestif kalp yetmezliği olarak değerlendirildi. Antistafilokoksik antibiyoterapiye alınan hastanın; idrar kültüründe *Candida albicans* üremesi üzerine tedaviye sistemik antimikotik eklendi. Diğer kültürlerinde üreme olmayan hastanın, kullanılan etkin tedaviye rağmen enfeksiyonunda gerileme olmaması ve öyküsünde yineleyen enfeksiyonların varlığı nedeni ile zeminde bir immün yetmezlik olabileceği düşünüldü. Buna yönelik olarak alınan tüm immünglobulin değerleri ile T ve B lenfosit oranları düşük olan hasta ağır kombine immün yetmezlik olarak değerlendirildi (Tablo 1). Hastanemizde immünolojik ileri testler ve genetik tetkikler yapılamadığı ve hastanın maddi ve genel durumu imkan vermediği için HLA antijenleri, ADA aktivitesi ve mitojenlere lenfosit proliferasyon yanıtları bakılmadı. Hastaya bu sonuçlar ile antibiyoterapi yanında 3 gün 400 mg/kg/gün dozunda intravenöz immünglobulin (IVIG) verildi. Hasta uygulanan antibiyoterapi ve destek tedaviye rağmen enfeksiyonun kontrol altına alınamaması sonucu hastaneye yatışının 9. gününde sepsis ve solunum yetmezliği ile kaybedildi.

TABLO 1: Hastanın immünglobulin ve lenfosit alt grupları sonuçları;

İmmünglobulin ve lenfosit alt grupları	Hastanın değerleri	Normal Değerler
IgG (mg/dl)	149	700-1600
IgM (mg/dl)	18,3	20-640
IgA (mg/dl)	22,5	70-400
CD3 +T Lenfosit (%)	9,50	60-85
CD19+B Lenfosit (%)	1,25	19-48
CD 4+T Lenfosit (%)	3,50	29-59
CD 8+ T Lenfosit (%)	6,15	9-48
Aktive T Lenfosit (%)	6	
CD 16+56+ NK (%)	31	6-29

TARTIŞMA

Ağır kombine immün yetmezlik sendromu (SCID), humoral ve hücrel immünitede yetmezlikle karakterize heterojen kalıtım gösteren bir grup hastalığı temsil eder.¹ SCID yedi farklı genden en az birinde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Adenozin deaminaz (ADA) yetersizliği,

sitokin reseptör zincir yetersizliği, Janus Kinaz 3 (Jak 3) yetersizliği, IL-7 reseptör zincir (IL-7 R) yetersizliği, rekombinaz aktive edici genler 1 ve 2 (RAG 1-2) yetersizliği ve CD 45 gen mutasyonu bunlardan bazıları oluşturur.²

Hastalığın otosomal resesif (OR) ve X'e bağlı resesif olmak üzere iki ayrı kalıtım şekli vardır. X'e bağlı kalıtılan SCID en sık görülen form olup olguların %50-60'ı bu gruptadır. Matür T ve NK hücreleri yoktur, B hücreleri ise sayıca artma göstermiştir. Sinyal transdüksiyonunda rol oynayan tirozin kinaz olan Jak 3 yetmezliğinde de X'e bağlı kalıtılan SCID ile benzer fenotip ortaya çıkar (T-NK-B+ SCID) ancak OR kalıtım görülür. X'e bağlı kalıtım gösteren SCID' de anormal gen lokusu Xq13' tedir. Bu genin birçok sitokin (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15) reseptörü için ortak olan c zincirini kodladığı gösterilmiştir. Hem sitokinlerin reseptöre bağlanmasında hem de reseptörlerin intrasellüler uyarılara aracı olmalarında c zinciri kolaylaştırıcı işlev görür. OR tip ağır kombine immün yetersizliğinin ise; ADA yetersizliği, RAG 1 yada RAG 2 yetersizliği, IL-7 R yetersizliği, Jak 3 yetersizliği olmak üzere dört ayrı tipi tanımlanmıştır.^{3,4}

ADA yetersizliği hastaların %15' inde bulunur ve ADA geninde delesyon sonucu T lenfositlerinde adenozin ve 2'deoksi adenozin birikimi ile apoptozise ve bu yolla immün yetersizliğe neden olur.^{3,5} RAG 1 ve RAG 2 yetersizliğinde hem B, hem T lenfositler eksiktir. Dolaşımda yalnızca NK hücreleri bulunur. IL-7R yetersizliğinde normal ya da yüksek sayıda B ve NK hücreler saptanır.^{3,5,6}

Hemen hemen tüm SCID olgularında T lenfosit sayısı azalmıştır veya bulunmaz. Hastalar periferik dolaşımında bulunan B lenfosit sayısına göre T-B-SCID ve T-B+SCID olarak sınıflandırılabilir. Daha sonraki alt sınıflama ise NK hücrelerinin olup olmamasına göre yapılır.^{4,5} Tüm olgularda mutlak lenfosit sayısının belirlenmesi SCID tanısını koymada faydalı olur ve absölu lenfosit sayısı genellikle 2700/mm³' den düşüktür.^{5,7}

SCID' li olgularda ortaya çıkan ilk klinik bulgular; büyüme geriliği, kronik diyare, oral kandidiyazis, kronik otitis media ve sepsistir. Bu hastalar özellikle tekrarlayan *Pneumocystis carinii*, sitomegalovirus ve kandida enfeksiyonları nedeniyle yaşamlarının ilk yılında kaybedilmektedirler.^{1,3,8,9}

Tekrarlayan enfeksiyonların gelişiminden önce tanısı konulduğunda ve tedavi edildiğinde prognozu iyidir. Ancak ailede ciddi sistemik enfeksiyonlar ile erken dönemde kaybedilmiş bebek öyküsü ya da ailede immün yetersizliği düşündürcek bulguları olan birey öyküsü yoksa enfeksiyonsuz erken tanı mümkün olmamaktadır. ADA yetersizliği ve pürin nükleozid fosforilaz eksikliğinin olduğu SCID tiplerinde prenatal tanı amniosentez ve korionik villus örnekleri ile mümkün olmaktadır.^{1,5,8}

Ağır kombine immün yetersizlik sendromu

kemik iliği transplantasyonu (KİT) ile başarıyla tedavi edilebilen primer immün yetmezliktir. Önemli olan erken tanı ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyon gelişmeden hastayı KİT'e sevk edebilmektir. KİT yanında; umbilikal kord stem cell transplantasyonu, gen tedavisi gibi immün yetersizliğin tipine göre yeni tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu nedenle pediatriklerin, mikrobiyoloji, viroloji ve immünoloji uzmanlarının kombine çalıştığı merkezlere hastanın ulaşması gerekir.^{8,9}

Mitojenlere proliferatif yanıtlar değerlendirilememiş olmakla birlikte 2 yaşından küçük olan olgumuzun CD3+T hücre oranının %20'nin altında olması ve mutlak lenfosit sayısının 3000/mm³'den düşük olması ile "European Society for Immunodeficiencies" in belirlediği tanı kriterlerine göre "olası ağır kombine immün yetmezlik" ile uyumlu olduğu görüldü.¹ Sağaltıma yanıt vermeyen ağır akciğer enfeksiyonunun ve yaygın sistemik mantar enfeksiyonunun varlığı tanımızı destekledi. Olgunun lenfosit subgrupları ile T-B-SCID fenotipi taşıması nedeniyle T-B+SCID'lerden X'e bağlı kalıtılan SCID, Jak 3 eksikliği ve IL-7 R eksikliği ekarte edildi. T ve B hücre sayısında düşüklük gösteren ADA eksikliği, retiküler displazi ve RAG 1-2 eksikliği, ayrıca NK hücre sayısının normal olması ile ağırlıklı olarak RAG 1-2 defekti olarak düşünüldü.⁶ Ancak buna yönelik genetik analiz yapılmadı. Olgu ağır akciğer enfeksiyonu ve sepsis tablosunda kaybedildi. Aileye genetik danışma önerildi.

Bu olgu erken yaşta ortaya çıkan respiratuar ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında, yineleyen oral kandidiyazis ve büyüme geriliği varlığında, özellikle kan tablosuna lenfopeni eşlik ediyorsa immün yetmezlik yönünden erken dönemde değerlendirme yapmanın önemini vurgulamak için sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Lin JS, Shyur SD, Lin HY. Severe combined immunodeficiency with B-lymphocytes (T-B+SCID): report of two cases. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 1998; 39: 406-11.
2. Buckley RH. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. Immunol Res 2001; 22: 237-51.
3. Buckley RA. The Immunologic System and disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed. Pennsylvania W.B.Saunders Company, 2000: 602-3.
4. Fanos JH, Puck JM. Family pictures: growing up with a brother with X linked severe combined immunodeficiency. Am J Med Genet 2001; 98: 57-63.
5. Gaspar HG, Gilmour KC, Jones AM. Severe combined immunodeficiency-molecular pathogenesis and diagnosis. Arch Dis Child 2001; 84:169-73.
6. Stocs RM, Thompson JW, Church JA, Kun S, Simms E. Severe combined immunodeficiency: Otolaryngological presentation and management. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999; 108: 403-407.

7. Gennery AR, Cant AJ. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. J Clin Pathol 2001; 54:191-5.
8. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. Arch Dis Child 1994; 70: 260-3.
9. European Society for Immunodeficiencies. Severe Combined Immunodeficiency. ESID Newsletter 10, 2000:8.
10. Fontan Casariego G. Primary immunodeficiencies. Clinical features and variant forms. Allergol Immunopathol (madr) 2001; 29:101-7.

YAZIŞMA ADRESİ

Yeşim ERGÜDENLER

1821/1 sok.No:13/3 K.YAKA-İZMİR

Tel : (0) 232 489 56 56

Faks : (0) 232 489 23 15

E-Posta : yesimergudenler@isnet.net

Geliş Tarihi : 25.04.2002

Kabul Tarihi : 09.05.2003