

Çocukluk döneminde IgA eksikliği (*)

Sevliya ÖCAL, Arzu AKDAĞ, Sinem ALTUNYUVA, Atiye FEDAKAR, Müferet ERGÜVEN

ÖZET

Selektif IgA eksikliği serumda IgG ve IgM düzeyleri normal iken, IgA düzeyinin 5 mg/dl' nin altında olmasıdır. En sık tanımlanan birincil humoral immün yetersizlik tipidir. Sıklığı 1/600-1/800 olarak bilinmektedir.

Bu çalışmada Aralık 2001-Nisan 2004 tarihleri arasında kliniğimizde IgA eksikliği tanısı alan 40 hasta başvuru anındaki yaşları, cinsiyet dağılımı, başvuru şikayetleri, immün yetersizlik tipi, infeksiyon odakları, infeksiyon tipleri, ek patolojiler ve komplikasyonlar açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Amacımız IgA eksikliği düşündürecek klinik bulguları belirlemek ve IgA eksikliğinin komplikasyonlarını tanımlamaktı.

Hastalarımızda gözlenen başlıca şikayetler; tekrarlayan infeksiyonlar (% 65), alerjik hastalıklar (% 32.5) ve otoimmün hastalıklardır (% 10). İnfeksiyonlardan en çok solunum sistemi etkilenmişti (% 77.5). En sık gözlenen alerjik semptomlar ise astım ve rinitti.

Geniş klinik varyasyonlarla karşımıza çıkan IgA eksikliğinde amaç erken tanıya gitmek olmalıdır. Bu şekilde infeksiyonlar ve alerji için önlem alınıp hastalarda morbidite azaltılıp, yaşam kalitesi artırılabilir.

Anahtar kelimeler: IgA eksikliği, humoral immün yetersizlik, immün yetersizlik

SUMMARY

Selective IgA deficiency in childhood

Selective IgA deficiency is defined as less than 5 mg/dL of serum IgA in the presence of normal concentrations of IgM and IgG. Among the B-cell disorders it is the most commonly identified deficiency. It occurs in one in every 600 to 800 individuals.

In this study, 40 patients with IgA deficiency followed in our clinic between January 1997- April 2004 are analyzed retrospectively in terms of age at presentation, gender, symptoms, type of disorders, origin of infections, type of infections, accompanying diseases and complications. The aim was to evaluate the main clinical findings that suggest IgA deficiency and describe the complications observed.

The main observed complaints were: recurrent infections (65 %), allergies (% 32.5) and autoimmune diseases (% 10). The respiratory system was the most affected by infections, and asthma and rhinitis were the most frequent allergic symptoms.

IgA deficiency which has a large clinical spectrum should be diagnosed early to initiate prophylaxis for infections and allergy. So in this way we can decrease morbidity and rise quality in life of patients.

Key words: Selective IgA deficiency, primary immunodeficiency, IgG subgroup deficiency

Selektif IgA eksikliği en sık görülen birincil immün yetersizlik tipidir. Sıklığı 1/600-1/800 olarak bilinmektedir. Serum IgA düzeyi 5 mg/dl' nin altındadır, parsiyel eksiklikte ise yaşa göre normalin altındadır ve yaklaşık 14 yaş civarında normale döner.

Bu çalışmayı yapmamızdaki amaç, hangi durumlarda ve hangi semptomlarla başvuran hastalarda IgA eksikliği düşünmemiz gerektiğini ortaya koymak ve bu sayede erken tanıya gidip, gereğinde profilaksi ile hastalarda morbiditeyi azaltarak, hastaların yaşam kalitesini artırmaktı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda SSK Göztepe Çocuk Kliniğinde Aralık 2001-Nisan 2004 tarihleri arasında IgA eksikliği tanısı alan 40 hasta başvuru anındaki yaşları, cinsiyet dağılımı, başvuru şikayetleri, immün yetersizlik tipi, infeksiyon odakları, infeksiyon tipleri, ek patolojiler ve komplikasyonlar açısından retrospektif olarak irdelendi.

BULGULAR

Kliniğimizde birincil immün yetersizlik tanısı ile takip edilen 101 hastanın 40'ında selektif IgA eksikliği tespit edildi (% 39.6). Bu hastalardan 24'ü erkek (% 60),

16'sı kızdı (% 40). Semptomatik hastaların ortalama tanı yaşı 27.6 ay iken tesadüfi tanı alan asemptomatik 3 hastanın yaşları 7,10,12 idi. Başlıca başvuru şikayetleri sırası ile; öksürük (% 77.5), hırıltı (% 47.5) ve ishaldi (% 20). Soygeçmişleri irdelendiğinde; 2 hastada kardeş ölüm hikayesi, 1'inde anne-baba akrabalığı saptandı. Hastalarda tespit edilen en sık enfeksiyonlar sırası ile; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYİ), alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYİ), bronşiolit, akut gastroenterit (AGE), sinüzit, otit media, tonsilit, idrar yolu enfeksiyonları (İYİ) idi (Tablo 1).

Ayrıca gözlenen enfeksiyöz olmayan patolojiler; reaktif hava yolu (% 32.5), alerjik rinit (% 7.5), ürtiker (% 5), egzema (% 5), seboraik dermatit (% 5) ve oral aftları (% 7.5). Hastalardan 2'sinde IgA eksikliğine ARA, 1'inde FMF, 1'inde Çölyak hastalığı eşlik ediyordu. Takipte 1 hastada büyüme gelişme geriliği, 1'inde bronşektazi saptandı. Hastaların 7'si (% 17.5) en az bir kez tanı öncesi veya izlemde interne edilmişti (Tablo 2).

Yapılan değerlendirme ve tetkikler sonucunda, tüm hastaların % 77.5'inde tek başına IgA eksikliği saptanırken, % 20'sinde IgA eksikliğine IgG3 eksikliği, % 2.5'inde IgG2 eksikliği eşlik ediyordu. Selektif IgA eksikliği tanısı alan 31 hastanın 19'unda IgA eksikliği parsiyeldi (% 61.5) (Tablo 3).

Tablo 1. IgA eksikliği olan hastalarımızda gözlenen enfeksiyonlar ve sıklıkları.

| Enfeksiyonlar | n | % |
|---------------|----|------|
| ÜSYİ | 26 | 65 |
| ASYİ | 15 | 37.5 |
| Bronşiolit | 13 | 35.5 |
| AGE | 8 | 20 |
| Sinüzit | 7 | 17.5 |
| Otit media | 6 | 15 |
| Tonsilit | 6 | 15 |
| İYİ | 5 | 12.5 |

Tablo 2. IgA eksikliği olan hastalarımızın hastaneye yatış nedenleri.

| Hasta | Hastaneye yatış sayısı | Hastaneye yatış nedeni |
|-------|------------------------|--------------------------|
| 1 | 1 | Reaktif hava yolu |
| 2 | 1 | Lober pnömoni |
| 3 | 1 | Pnömoni+plevral effüzyon |
| 4 | 1 | Aseptik menenjit |
| 5 | 1 | Ürosepsis |
| 6 | 2 | İYİ, pnömoni |
| 7 | 1 | Pnömoni |

Tablo 3. Hastalarda tespit edilen IgA eksikliği tipleri.

| İmmün yetersizlik tipi | n | % |
|-----------------------------|----|------|
| Selektif IgA eksikliği | 12 | 30 |
| Parsiyel selektif IgA eksik | 19 | 47.5 |
| IgA+IgG3 eksikliği | 8 | 20 |
| IgA+IgG2 eksikliği | 1 | 2.5 |

TARTIŞMA

Selektif IgA eksikliği birincil immün yetersizlikler arasında en sık görülenidir. Sıklık 1/600-800 olarak belirtilirse de, sağlıklı kan vericilerinde 1/333 olarak tespit edilmiştir (1). Kliniğimizde birincil immün yetersizlik tanısı ile takip edilen 101 hastanın 40'ında selektif IgA eksikliği saptandı (% 39.6). Finocchi ve ark. 67 birincil immün yetersizlikli hastayı değerlendirmiş, 37'sinde humoral immün yetersizlik saptamış, bunların da 21'inin IgA eksikliği olduğunu gözlemlemişlerdir. IgA eksikliğini sırası ile IgG2 (18 %), IgG3 (15 %) ve IgM (6 %) eksiklikleri takip etmiştir (2).

IgA eksikliği için tanı yaşı 4 yaş üzeri olarak belirtilirken (3), çalışma grubumuzda ortalama tanı yaşı 27.6 ay olup oldukça küçüktü. Ancak, bu sonuç sadece semptomatik olan hastalarda araştırmaya gitmemizden ve çalışma grubuna IgG subgrup eksikliğiyle birlikte olan IgA eksikliklerini de dahil etmemizden kaynaklanıyor olabilir. Nitekim, tesadüfi tanı alan olgularımızda tanı yaşı belirgin olarak yüksekti (7,10,12). Çalışma grubumuzda literatürle uyumlu olarak cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı (3).

IgA eksikliği genellikle tek başına görülmele beraber özellikle semptomların erken belirdiği, sık enfeksiyon geçiren olgularda eşlik eden IgG subgrup yetersizliğinden şüphelenmek gereklidir. Bu hastalarda total IgG düzeyleri diğer subgrupların artması ile genellikle normaldir, düşük bulunduğu ise muhtemelen IgG1 eksikliği söz konusudur. IgG2 eksikliği tekrarlayan akut otitis media ve sinüzit gibi ÜSYİ'leri ile ilişkili iken, IgG1 ve/veya IgG3 eksikliğinde bronşektazi ile sonlanabilen kronik ve tekrarlayan ASYİ'leri gözlenmektedir. IgG4 eksikliği ise oldukça nadir ve sağlıklı çocuklarda da görülebildiğinden klinik önemi bilinmemektedir (4).

Literatürde IgA eksikliğine çocuklarda daha fazla IgG2 (% 20), erişkinlerde IgG3 eksikliklerinin eşlik ettiği be-

lirtilmesine karşın (4), bizim çocuk olgularımızda IgG2 eksikliği birlikteliği daha az gözlenirken (% 2.5) IgG3 eksikliği birlikteliği daha sıktı (% 20). Bu hastalarımızın hepsinde semptomlar erken olarak 1 yaş civarında belirmişti. Kılıç ve ark. 45 kişilik IgA eksikliği olan grupta, sadece 1 hastada total IgG düzeyini düşük saptarken, IgG subgrupları çalışılan 23 hastanın 1'inde IgG1, 2'sinde IgG2 ve 11'inde IgG3 düzeyini düşük bulmuşlardır (5).

IgA üst solunum yolu ve gastrointestinal sekresyonlarda birincil antikor olduğu için eksikliğinde semptomatik hastaların anamnezinde tekrarlayan ÜSYİ, sinüzit, otit media ve veya kronik gastrointestinal semptomlar saptanır (6). Bizim çalışma grubumuzda da bununla uyumlu olarak sinopulmoner infeksiyonlar göze çarpmaktaydı. IgA eksikliğinde atopi semptomlarına da sık rastlanmaktadır. Bu kısmen, immünglobülin düzeylerinin özellikle alerjik hastalarda taranması ile ilişkili olabilir. Diğer taraftan, immün fonksiyon regülasyonu bozuk olan bu hastalarda IgE aktivitesinin anormal olabileceği hipotezi de öne sürülmektedir; salgısal IgA yokluğunda antijenin emilimi artmakta ve serumda IgA eksikliği nedeniyle antijenle bağlanacak antikor miktarı azalmaktadır, böylece artmış antijene maruz kalma IgE üreten hücrelerde artışa neden olabilmekte, bu da kliniğe artan alerjik semptomlar şeklinde yansımaktadır (6,7). Beklendiği gibi hastalarımızda alerjik bozukluklar sık olarak gözlemlendi.

IgA eksikliğindeki diğer bir sorun otoimmün bozukluklardır. İmmün yetersizliği olan hastalar immün sistemlerindeki defekt nedeniyle sık olarak antijenle karşılaşmakta ve başlayan patolojik süreci hemen kontrol altına alamamaktadırlar. Bunun sonucunda sürekli antijen stimülasyonu ile karşı karşıya kalan hastalarda otoimmün hastalıklara eğilim oluşmaktadır. IgA eksikliğinde en sık karşılaşılan otoimmün hastalıklar SLE, romatoid artrit olmakla beraber her çeşit otoimmün durumla karşılaşılabılır (8). Bizim hastalarımızdan 1'inde çölyak hastalığı, 1'inde FMF ve 2'sinde ARA saptandı.

Prognozu genel olarak iyi olan bu birincil immün yetersizlik tipinde hastaların % 17.5'i ağır almayan klinik tablolarla interne edilmiş, çoğunluğu tanı öncesi tekrarlayan ÜSYE nedeniyle polikliniklerden izlenmişti. Hastalarımızdan yalnızca 1'inde büyüme gelişme geriliği, 1'inde bronşektazi saptandı. Büyüme gelişme geriliği olan hastamız kronik ishal ve tekrarlayan idrar yolu in-

feksiyonu şikayetleri ile getirilen ve Çölyak tanısı alan hastaydı, bronşektazisi olan hasta ise IgA eksikliğine IgG3 eksikliğinin eşlik ettiği hastalardan biriydi. Grumach ve ark. da, 15 yıl boyunca takip ettikleri 60 IgA eksikliği olan hastada başlıca semptomları; tekrarlayan infeksiyonlar (% 50), alerjik hastalıklar (% 34) ve otoimmün hastalıklar (% 10) olarak belirlemişlerdir. İzlemede bu hastalarda IgA eksikliği dışında immünolojik bozukluk gelişmemiş, zamanla semptomlarda düzelme gözlenmiş ve bazı hastalar ise asemptomatik olmuşlardır (9).

Genel kural olarak, IgA eksikliğinde tedavi hastanın özgül problemlerine yönelik olmalıdır. Tekrarlayan infeksiyonu olan hastalarda tedavi ve profilaksi amacı ile antibiyotikler kullanılır. Anti IgA antikorları nedeniyle anafilaksi gelişebileceğinden bu hastalarda gamaglobülin kullanımı kontrendikedir. Bununla birlikte, IgG sub-grup eksikliğinin eşlik ettiği IgA eksikliğinde ağır bakteriyel infeksiyon varsa dikkatle kullanılması gerekebilir.

Bu çalışma sonucunda, tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlarla getirilen veya alerjik veya otoimmün bozuklukları olan hastaların IgA eksikliği açısından mutlak değerlendirilmesi ve tetkik edilmesi gerektiği kanısına vardık. Ayrıca, semptomatik hastalarda total IgG düzeyleri normal olsa dahi IgG subgrup düzeyleri bakılmalıdır. Bu şekilde erken tanıya gidilerek, gerekli önlemler alınır, komplikasyonlar önlenir ve morbidite azaltılarak hastaların yaşam kalitesi artırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: Textbook of Pediatrics. 16th Ed., W.B. Saunders Company, London 597-98, 2000.
2. Finocchi A, Angelini F, Chini L, et al: Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. *Pediatr Allergy Immunol* 2002 Dec;13(6):443-7, 2002.
3. Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K: Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 68:2001-8, 2011, 2003.
4. Meulenbroek AJ, Zeijlemaker WP: Human IgG Subclasses: Useful diagnostic markers for immunocompetence. Internet page by: Ed Nieuwenhuys. CLB, 1996.
5. Kilic SS, Oral HB, Budak F, et al: Immunoglobulin subclasses and HLA alleles in immunoglobulin A deficiency. *Indian J Pediatr* 70(5):389-92, 2003.
6. Herrod HG: Common Variable Hypogammaglobulinemia and Other Humoral Immune Deficiencies. *Best Practice of Medicine* 1999 Sept. Last modified October 12, 2001.
7. Neyzi O, Ertugrul T: *Pediatric*. 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 459-60, 2002.
8. Etzioni A: Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2(6):364-9, 2003.
9. Grumach AS, Jacob CM, Pastorino AC: *Rev Assoc Med Bras* 44(4):277-82, 1998.