

PRİMER İMMÜN YETERSİZLİK SENDROMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Müferret ERGÜVEN¹, Murat ANIL², Mavuşen İŞCEN², Merve USTA², Elif YILDIZ², Sevil ÖZÇAY³

Primer immün yetersizlik sendromları(PIYs), özellikle çocukluk döneminde saptanan nadir fakat önemli bir hastalık grubudur. Hastalığın tanısında önemli olan nokta, hangi durumlarda hastalara immunolojik değerlendirme yapılması gerektiğine karar vermektir. Bu çalışmada Ocak 1997-Eylül 2000 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği'nde PIYs tanısı alan 38 hasta değerlendirildi. Kız/erkek oranı 2.8 idi. Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde, %44.1 tekrarlayan ateş, %29.4 tekrarlayan hırıltı, %29.4 kronik ishal, %23.5 kronik öksürük, %11.7 tekrarlayan otit %8,8 tekrarlayan cilt apseleri mevcuttu. Yapılmış diğer çalışmalarla paralel olarak, antikor eksikliği %79.5 ile en sık tespit edildi. Ig A eksikliği ise (%29.4) ilk sırayı almaktaydı. Sinopulmoner enfeksiyonlar (%92.8), en sık tespit edilen enfeksiyonlardı. Çalışmamızda rotavirüs (%17.6), giardia lamblia (%17.4), mycobacterium tuberculosis (%17.4) sıklıkla tespit edilen patojenlerdi. Sonuç olarak; kronik hastalık tetkikinde, tekrarlayan ağır enfeksiyonlarda, uygun tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyonlarda hastalar PIYs yönünden araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Primer İmmün Yetersizlik Sendromu, Antikor Eksikliği, Sinopulmoner Enfeksiyonlar, Rotavirüs, Giardia Lamblia, Mycobacterium Tuberculosis

THE EVALUATION OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES

Primary immunodeficiency diseases (PIDs), are rare but important conditions found predominantly in children. The most difficult decision is to determine which patient requires an immunologic evaluation. In this study, we evaluate 38 patients who have got PIDs between January 1997-September 2000 in SSK Göztepe Hospital Pediatrics Department. In our study, male/female ratio is 2.8. Clinical manifestations are recurrent fever 44.1%, recurrent wheezing 29.4%, chronic diarrhea 29.4%, chronic cough 23.5%, recurrent otitis media 11.7%, cutaneous infections 8.8%. As in other series, antibody deficiencies predominated, accounting for 79.5%. Ig A deficiency is first seen as an antibody deficiency (29.4%). Sinopulmonary infections (92.8%) are the most common preceding infections. We determined rotavirus (17.6%), giardia lamblia (17.4%), mycobacterium tuberculosis (17.4%) as a most common pathogens in our series. Conclusions; in this situations patients should be evaluated about immuno-deficiency: Evaluation of chronic diseases, recurrent severe infections and infections which are resistant to adequate therapies.

Key Words: Primary Immune Deficiency Disease, Antibody Deficiency, Sinopulmonary Infection, Rotavirus, Giardia Lamblia, Mycobacterium Tuberculosis

Primer immün yetersizlik sendromları (PIYs), nadir görülen fakat pediatrik çağda önemli bir hastalık grubudur. Bunların tanısında özel bir takım tetkikler gerekmektedir. En önemlisi de hangi hastalara bu araştırmanın yapılması gerektiği konusudur.

Bu çalışmamızda, Ocak 1997-Eylül 2000 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniğinde PIYs tanısı alan 38 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede özellikle hangi hastalarda PIYs düşünülmesi gerektiği vurgulanmaya çalışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1997-Eylül 2000 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği'nde izlenen toplam 34 hasta, yaş, cinsiyet, teşhis öncesi hastaneye yatış sayısı, şikayetler, soy geçmiş, hastalık tipi, teşhis yaşı, enfeksiyon odakları, mikroorganizma tipleri ve ek patolojiler yönünden değerlendirildiler.

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği ¹Şef Yardımcısı, ²Asistanı, ³Şefi

BULGULAR

Takip edilen toplam 38 hastanın 10'u(%26,5) kız, 28'i(%73,5) erkekti. Hastalar PIYs tanısı almadan önce ortalama 2,3 defa hospitalize edilmişlerdi (maksimum 6-minimum 0). Tanı esnasında en sık şikayet sırasıyla ateş 15 hastada(%44,1), tekrarlayan hırıltı atakları 10 hastada(%29,4), uzun süren ishal 10 hastada(%29,4), sık tekrarlayan öksürük atakları 8 hastada(%23,5) mevcuttu (Tablo I).

Tablo I. SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği'nde Ocak 1997-Eylül 2000 tarihleri arasında izlenen PIYs vakalarında, tanı esnasında tespit edilen şikayetler.

ŞİKAYET	Hasta sayısı	Oranı(%)
Ateş (sık tekrarlayan, uzun süren)	15	44,1
Sık tekrarlayan hırıltı	10	29,4
İshal (uzun süren sık tekrarlayan)	10	29,4
Sık tekrarlayan öksürük atakları	8	23,5
Gelişme geriliği	6	17,6
Sık kulak enfeksiyonu	4	11,7
Tezkarlayan cilt apseleri	3	8,8



Hastaların soy geçmişleri incelendiğinde, 3 hastanın aile bireylerinin en az birisinde PİYs saptandı (%8,8). 4 hastada erken yaşlarda kardeş ölüm öyküsü (%11,7), 5 hastada anne-baba akrabalığı (%14,7) mevcuttu. İnceleme süresince en sık tespit edilen PİYs tipi selektif IgA eksikliğiydi (Tablo II).

Tablo II. SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniğinde Ocak 1997-Eylül 2000 tarihleri arasında İzlenen PİYs tipleri.

PİYs Tipi	Hasta sayısı	Oranı(%)
Ig A eksikliği	11	28,9
Ig G4 eksikliği	6	15,7
Hiper Ig E Sendromu	3	7,8
Wiskott-Aldrich Sendromu	3	7,8
Ataksi-Telanjektazi	3	7,8
Kombine immün yetmezlik	2	5,2
Bruton Hastalığı	2	5,2
Ig G2 eksikliği	2	5,2
Chediak-Higashi	2	5,2
Common variable immunodeficiency	2	5,2
Kr. Granüloematöz hastalık	2	5,2
Toplam	38	100

Tanı yaşı ortalama 30.4 aydı (maksimum 10 yaş-minimum 1.5 ay). Semptomların başlangıcı humoral immün yetersizlik sendromlarında ortalama 7.2 ay, diğerlerinde 4.3 aydı. Hastalarda en sık tespit edilen enfeksiyonlar pnömoni (%50), gastroenterit (%28) ve bronşiolit (%26) idi (Tablo III).

Tablo III. SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği'nde Ocak 1997-Eylül 2000 tarihleri arasında izlenen PİYs vakalarında tespit edilen enfeksiyon tipleri.

ENFEKSİYON	Hasta sayısı	Oranı(%)
Pnömoni	19	50
Gastroenterit	11	28
Bronşiolit	10	26
Otit	10	26
ÜSYE	5	13,1
Akciğer tüberkülozu	5	13,1
Furonküloz	5	13,1
Sinüzit	5	13,1
Hepatit B	2	5,2
Ampiyem	1	2,6
Yumuşak doku apsisi	1	2,6
Septik artrit	1	2,6
İdrar yolu enfeksiyonu	1	2,6

Olguların 16'sında(%47) bir sistemi tutan enfeksiyon, 13'ünde(%38,2) iki sistemi tutan enfeksiyon, 2'sinde(%5,9) üç sistemi tutan enfeksiyon tespit edildi. 2(%5,9) olguda odak saptanamadı. 38 PİYs olgusunun 6'sında(%15,7)

rotavirüs, 5'inde(%13,2) giardia lamblia, 5'inde(13,2) mycobacterium tuberculosis tespit edildi(Tablo IV). 7(%18,4) hastada iki farklı mikroorganizma, bir hastada üç farklı mikroorganizma mevcuttu.

Tablo IV. SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği'nde Ocak 1997-Eylül 2000 tarihleri arasında izlenen 38 PİYs olgusunda tespit edilen mikroorganizma tipleri

MİKROORGANİZMA TİPİ	HASTA SAYISI	Oranı(%)
Rotavirüs	6	15,7
Giardia lamblia	5	13,2
Mycobacterium tuberculosis	5	13,2
H. İnfluenzae	5	13,2
Pneumococci	4	10,5
Staph. aureus	4	10,5
Pseudomonas aeruginosa	3	7,9
Proteus	3	7,9
Klebsiella pneumoniae	2	5,3
E. coli	1	2,6
Candida albicans	1	2,6
Aspergillus fumigatus	1	2,6

Enfeksiyon haricinde olguların 15'inde (%44,1) anemi, 10'unda (%29,4) büyüme-gelişme geriliği saptandı (Tablo V).

Tablo V. SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği'nde Ocak 1997-Eylül 2000 tarihleri arasında izlenen 34 PİYs olgusunda enfeksiyon dışında tespit edilen patolojiler

PATOLOJİ	Hasta sayısı	Oranı(%)
Anemi	19	44,1
Büyüme-gelişme geriliği	10	29,4
Çomak parmak	5	8,7
Atelektazi	3	5,2
Bronşektazi	3	5,2
Trombositopeni	3	5,2
Hepatomegali	3	5,2
Dermatid	2	3,5
Splenomegali	2	3,5
GİS kanaması	2	3,5
Doğumsal kalp hastalığı	2	3,5
ALL	1	1,7
Telenjektazi	1	1,7
İnguinal herni	1	1,7

TARTIŞMA

İmmün sistemde konjenital olarak en az bir patolojinin varlığı ile PİYs meydana gelir ve hepsinin ortak özelliği enfeksiyonlara karşı hassasiyetin artmasıdır. Laboratuvar



teknolojisindeki hızlı gelişmeler bu hastalıkları daha ön plana çıkarmıştır. PİYs'de, erken tanı ile hastalar daha uzun ve kaliteli bir yaşama kavuşabilirler. Prenatal tanı yöntemleri ile muhtemel vakalar tespit edilebilir. Bu nedenle kimlerin immün yetmezlik açısından incelenmesi gerektiği önemli bir sorundur.

Çalışmaya aldığımız 34 hastada erkek cinsiyet hakimiyeti belirgindi (erkek/kız oranı = 2.7). Bu da literatür ile uyumluydu¹. Hastaların özgeçmişlerinde hastaneye yatma öyküsünün bulunması, uygun antibiyotiklere rağmen enfeksiyonun devam etmesi veya tekrarlanması PİYs'i düşündürdüğü bulgulardır². Buna paralel olarak çalışmamıza aldığımız hastaların tanı almadan önce ortalama 2.3 defa hastaneye yatmaları, %44.1'inde sık tekrarlayan ve uzun süren ateş, %29.4'ünde sık tekrarlayan hırıltı, %29.4'ünde uzun süren ishal, %23.5'da tekrarlayıcı öksürük, %11.7'sinde tekrarlayan kulak enfeksiyonu, %8.8'inde tekrarlayan cilt apselerinin olması PİYs'i düşündürdüğü önemli ipuçlarıdır. Benzer şikayetler, PİYs haricinde kistik fibroziste, konjenital asplenide, trakeaözafagial fistüllerde vb. bulunur^{3,4}. Takip ettiğimiz vakalardan 5'inin tanı almadan önce değişik kliniklerde astım tanısı ile, 2'sinin farklı zamanlarda ateş etyolojisi nedeniyle izlenip her defasında ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilmesine rağmen cevap alınmaması veya tekrarlanması, 1'inin kistik fibrozis bir diğerinin gastroözafagial reflü yönünden izlenmiş olması düşündürücüdür. Özellikle semptomların mevsimsel olmaması, ailede allerji öyküsünün olmaması durumunda PİYs akla gelmelidir. Buna karşılık bazı PİYs'de özellikle Ig A eksikliğinde allerji görülebilir³. Bizim izlediğimiz 10 IgA eksikliği olgusundan 2'sinde allerjik hastalık mevcuttu.

İzlenen 38 olguda en sık tespit edilen PİYs %29.4 ile selektif IgA eksikliği idi. Genel olarak bakıldığında ise vakaların %79.5'u humoral immün yetmezliğe, %5.9'u ise kombine immün yetmezliğe sahipti. Humoral immün yetersizliğin en sık görülen tip olduğu kabul edilen bir gerçektir^{2,4,5}. Fakat son zamanlarda yayımlanan çalışmalarda en sık tespit edilen humoral immün yetersizlik sendromları, bazı çalışmalarda süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi⁶, bazılarında ise sık görülen değişken immün yetersizlik sendromu⁷ gösterilmektedir.

Olgularımızda en sık tespit edilen enfeksiyon tipleri, %47 pnömoni, %32.3 gastroenterit, %29.4 bronşiolit, %26.4 otit idi. PİYs'de sinopulmoner enfeksiyonların en sık karşılaşılan enfeksiyon tipi olması klasik bilgidir^{1,6} ve sonuçlarımız da bununla uyumluydu. Vakalar, enfeksiyon

şiddeti yönünden değerlendirildiğinde %29.4'ünde 2 defa orta-ağır enfeksiyon, %11.7'sinde 3 defa orta-ağır enfeksiyon ve %5.8'inde 4 defa orta-ağır enfeksiyon öyküsü mevcuttu. En sık tespit edilen mikroorganizmalar, rotavirüs %15.7, giardia lamblia %13.2, mycobacterium tuberculosis %13.2, H.influenzae %13.2 idi. Sinopulmoner enfeksiyonlar daha sık görülmesine rağmen gastrointestinal sistem mikroorganizmaları daha sık tespit edildi.

Enfeksiyon dışında tespit edilen patolojiler sırasıyla anemi (%44.1) ve büyüme-gelişme geriliği idi (%29.4). Bunların dışında tespit ettiğimiz çomak parmak, bronşektazi, dermatid, telanjektazi, trombositopeni gibi patolojiler PİYs'i destekleyen bulguları^{1,5,6}.

Sonuç olarak; son yıllarda immunolojinin gelişmesine bağlı olarak, PİYs tanısında belirgin bir artış olmuştur. Buna bağlı olarak kimlerde PİYs düşünmemiz gerektiği sorulması gereken sorudur. Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayeneden sonra şu özelliklere sahip hastalar PİYs yönünden araştırılmalıdır:

1. Soy geçmişinde PİYs olan veya PİYs düşündürdüğü akrabası olanlar,
2. Kronik hastalık yönünden tetkik edilen hastalar,
3. Birden fazla orta-ağır şiddette enfeksiyon geçirenler,
4. Enfeksiyon haricinde ek patolojilere sahip olanlar (trombositopeni, büyüme-gelişme geriliği, v.b.),
5. Alışılmamış mikroorganizmalar tespit edildiğinde,
6. Aynı odakta tekrarlayan enfeksiyonlar,
7. Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen enfeksiyonlar,
8. Tekrarlayan enfeksiyonlar (sağlıklı bir çocukta yılda 6-7 ÜSYE normal kabul edilir).

KAYNAKLAR

1. Eley BS, Hughes J, Cosper M, Pienar S, Beaty DW. Primary Immunodeficiency Diseases At Red Cross War Memorial Childeren' s Hospital. S. Afr . Med. J. 1997 ; 87 (12): 1684-8.
2. Ersoy Fügen. Primer İmmün Yetmezlik Hastalıklarına Genel Yaklaşım. 1. Ulusal Pediatrik Enfeksiyon Kongresi. 1999; 113-119.
3. Schiff Richard I. Harville Tery O. Primary and Secodary immunodeficiency Diseases. Allergy, Astma and Immunology From Infancy To Adulthood. Bieman, Pearlman, Shepiro, Busse. WB Saunders Company. 2 nd ed. 1998;20-54.
4. Javier F.C.^{3rd}, Moore C.M., Sorensensen R.V. Distribution of Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosed in a Pediatric Tertiary Hospital. Ann Allergy Astma Immunol. 2000; 84(1): 25-30.
5. Camcıoğlu Y. Pr. İmmün Yetersizlik Hastalıkları. Onat T. (ed). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Eksen Yayınları. 1996;401-408.
6. Camcıoğlu Y.; İmmün Yetersizlikler. 1. Ulusal Pediatrik Enfeksiyon Kongresi. 1999; 107-112.
7. Baumgart K. W.; Britton W. J., Kemp A., French M., Robertson D. J. Allergy Clinn Immunol. 1997; 100 (3): 415-23.