

Dört olgu nedeniyle değişken immün yetersizlik sendromu

Common variable immunodeficiency syndrome: four cases

Skender TELAKU, Murat TUNCER, Yusuf ERZİN, Aykut ÇELİK, Kadir BAL, Hülya UZUNISMAIL, İbrahim YURDAKUL, Ergün OKTAY

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Değişken immün yetersizlik sendromu, erkeklerde ve kadınlarda ikinci ve üçüncü on yılında ortaya çıkan immün hastalıkların bir sendromudur. Hastalarda serum immünoglobulin seviyeleri düşükken, B hücre sayısı normaldir ya da hafif azalmıştır. Sıklıkla T hücre defektleri görülür. Hastalarda kulak, göğüs ve sinüs enfeksiyon sıklığı artmıştır. Barsak enfeksiyonlardan, ayrıca Giardia intestinalis büyük bir sorundur. Barsak kanseri ve lenfoma insidansı artmış olup, değişik organlarda kazeifiye olmamış granülomlar görülebilir. Bu yazıda, hastanemize kronik diyare ile başvuran ve değişken immün yetersizlik sendromu tanısını alan dört hasta literatür ışığında sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Genel değişken immün yetersizlik, ishal, granüloma, inflamasyon.

Common variable immunodeficiency is a syndrome of immune disorders that may occur spontaneously, usually in the second or third decade of life, in both males and females. These patients usually have very low serum levels of immunoglobulin classes, with normal or slightly reduced numbers of B cells. T cells are also not fully functional in a proportion of patients. Patients with this disorder are susceptible to frequent bacterial infections, particularly of the chest, ears and sinuses. Infection of the gut, particularly with Giardia lamblia is also a significant problem. There is a high incidence of gut cancer and lymphoma and noncaseating granulomas in multiple organs can also occur. In this report four cases with common variable immunodeficiency who presented with chronic diarrhea are discussed in the light of the relevant literature.

Key words: Common variable immunodeficiency, diarrhea, granulomatous inflammation.

Klasik olarak primer immün yetersizlik hastalıkları, T ve B lenfosit, fagositik hücre ve kom-pleman yetersizlikleri olarak sınıflandırılır. Son on yılda birçok primer yetersizliğin genetik temelleri ortaya çıkarılmıştır. Doksan beş bozukluktan 71'inde değişik genetik hastalıklar bulunmuştur (1). Common variable immunodeficiency (CVI), tüm immünoglobülin izotiplerinin değişken biçimde azalmış konsantrasyonları ve solunum yollarında tekrarlayıcı bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yaratması ile karakterize bir sendromdur(2). Her iki cinsiyette eşit oranda görülen bu hastalığa otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Hastalarda lenfoma ve sindirim sistemi karsinomları riski de artmıştır (3). Penetrans çok değişken olmakla birlikte otozomal dominant kalıtım paterni gösterilmiştir. Çoğu vakada bu antite kompleks genetik kontroller altındadır. HLA bölgesi ile güçlü bir genetik ilişkisi olduğu ortaya konmuştur, fakat hiçbir yatkınlık geni belirlenmemiştir (4). Değişkenlik de büyük ihti-

malle çevresel faktörlerle ilişkilidir. Genellikle hayatın ikinci ve üçüncü on yılında ortaya çıkar. Hastaların yarısından fazlasında T hücre defektleri görülür, ancak bu defektlerin primer mi yoksa sekonder mi olduğu bilinmemektedir (5). Bu eksiklerle birlikte intrinsik B hücre anormallikleri de görülmektedir. Bazı hastalarda tek başına veya IgA eksikliğiyle birlikte kısmi IgG eksikliği (genellikle IgG2 ve IgG4) görülür. Hatta aynı hasta IgA eksikliğinden CVI'ye geçebilir. Tekrarlayan solunum yolları hastalıkları, özellikle sinüzit, bronşit ve pnömoni en sık görülen enfeksiyonlardır. Hastaların çoğu malabsorbsiyon, steatore ve protein kaybettiren enteropati ile başvururlar. Giardia lamblia enfeksiyonu sıktır. IgG, IgA ve IgM düzeyleri düşüktür ve çoğu hastada dolaşımdaki B hücre sayısı normaldir. Bu hastalığa özgü diğer bir bulgu AC, lenf bezi, kemik iliği, KC ve deride görülen kazeifiye olmamış granülomlardır (6).

Aşağıda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD son 12 yılda başvuran dört CVI olgusu sunulmuştur. Tüm olgularda CVI tanısı panhipoglobulinemi varlığı yanında, ince barsak biyopsisi ve immünohistokimyasal (IgA, IgG, IgM, kapta ve lambda immünooglobülin içeren hücre saptanamaması) incelemelere dayanarak konulmuştur.

OLGU 1

32 yaşında erkek hasta, 23 yaşından beri olan aralıklı diyare yakınmaları ile 1989 yılında kliniğimizde yatırılmıştır. Hasta 1984, 1985, 1986, 1989 yıllarında hemoptizi nedeni ile Tbc yönünden incelenmiş fakat basil bulunamamıştır. Fizik muayenesinde solukluk, kaşeksi, deri turgorunun azalması, hipotansiyon (TA=80/60 mmHg, Nb.100/dk, düzenli) artmış barsak sesleri ve ++ pretibial ödem saptanmıştır. Laboratuvarında Hct %31, eritrosit 3.000.000/mm², lökosit ve trombosit normal, protein 4.26 (5.5-8.0 g/dL), albümin 2.56 (3.5-5.5 g/dL), globülin 1.68 (2.0-3.5 g/dL) bulunmuştur. Protein elektroforezinde gama bandında yassılaşıma tespit edilmiştir. Kantitatif Ig tayininde IgA 14 (70-400 mg/dL), IgM 32 (50-320 mg/dL), IgG 379 (700-1600 mg/dL) ve yüzey immünofloresans boyama yöntemi ile B lenfositlerde belirgin azalma, T lenfositler normal bulunmuştur. Dışkıda bol yağ cisimciği ve artmış Na, Cl ve K miktarı saptanmıştır. 24 saatlik dışkı miktarında (1500 cm³te)17.8g yağ ölçülmüştür. Dışkıda parazit ve yumurtası görülmemiş, kültürü steril kalmıştır. Anti HIV, Wright, Gruber-Widal, mikrozoom ve tiroglobülin antikorları, B hepatit markerleri, Coombs testi ve PPD (-) bulunmuştur. Radyolojik incelemelerde maksiller sinüzit; ince barsak pasajında dilatasyon, pililerde kalınlaşma, segmentasyon ve flokülasyon bulunmuştur. Kolonografisi normal olan hastanın batın BT'sinde ileum ve kolonda sekresyon artışı tespit edilmiştir. Gastroskopik incelemede atrofik gastrite uyan görünüm histopatolojik olarak ta doğrulanmış ve bazal asit atımı da 0 meq bulunmuştur. Duodenum tubajında Giardia lamblia saptanmıştır.

Metronidazol tedavisi yanında, albümin, aminoasit ve lipid, vitamin, demir ve immüno-globulin replasmanı ile hastanın genel durumu düzelmiştir.

OLGU 2

28 yaşında erkek hasta yüksek ateş, öksürük, balgam çıkarma ve ishal nedeniyle 1998 yılında yatırılmıştır.1996 yılında 1 yıl akciğer Tbc saptanan hastaya antitüberküloz tedavi uygulanmıştır. Fizik muayenesinde yüksek ateş (39.5° C), kaşeksi, dispne, hipotansiyon (TA 90/70 mm Hg, Nb 110/dak) bulunmuş ve sağ akciğer üst zonda krepitan raller saptanmıştır. Laboratuvar bulgular arasında WBC 15500 /mm³, ESR 64 mm /saat, CRP 41 mg/dL, protein 5.1 g/dL, albümin 2.7 g /dL bulunmuştur. 9g/gün proteinürisi olan hastanın GFR'si 93 ml/min saptanmıştır. İdrar kültürü steril kalmıştır. IgG 168, IgM 8.9, IgA 10.2, IgE 28.7 mg/dL, PPD 17 mm, lenfosit CD4 % 42, CD8 % 20, C3 kompleman normal, hepatit B ve C markerleri (-) bulunmuştur. Balgam mikroskopisinde çok sayıda lökosit ve gram (+) çomaklar saptanmış, kültür-de normal flora üremiştir. Toraks BT'sinde AC üst lob posterior segmentte infiltrasyon ve her iki AC alt lob superior segmentlerde önceden geçirilmiş enfeksiyonlara ait pleuroparankimal sekel lezyonlar ve peribronşiyal infiltrasyonlar saptanmıştır. Rektum biyopsisinde amiloid infiltrasyonu saptanmıştır. Dışkıda ve duodenum tubajında parazit tesbit edilmemiş, dışkı kültürü steril kalmıştır. Batın BT' sinde multipl mezenterik LAP'lar yanında tüm ince barsak segment kalınlıklarında artma (enteroklizisi normal) saptanmıştır.

Klaritromisin ve seftriakson ile akciğer enfeksiyonu tedavi edilmiştir. Ayda bir 400 mg /kg IgG başlanmıştır.

OLGU 3

41 yaşında erkek hasta, 17 yıl ishal nedeniyle çeşitli merkezlerde izlenmiş ve kliniğimizde 1990 yılında CVI tanısı konulup aylık 500mg/kg IgG başlanmıştır. Anamnezde tekrarlayan solunum yolları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları mevcuttur. Eylül 1998'de epigastrik şikayetleri nedeniyle yapılan gastroskopide 4cm çapında gastrik ülser saptanmış, biyopsilerinde malign hücrelere ve H.pylori'ye rastlanmamıştır. Tedaviye rağmen iyileşme olmayınca gastroskopi tekrarlanmış ve yine aynı bulgulara rastlanmıştır. Laboratuvarında kan sayımı, biyokimyasal parametreler, CD4/CD8 oranı, CA19-9 ve CEA normal bulunmuştur. Akut faz reaktanlardan yüksek ESR ve CRP tespit edilmiştir (ESR 38

mm/saat; CRP 36 mg/dL). Kanda Epstein-Bar virüs (EBV) IgG antikoru tespit edilmiş, cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virüs, HIV 1 ve 2, toxoplasma ve rubella antikoru rastlanmamıştır. HIV için araştırılan p24 ve RNA PCR negatif bulunmuştur. Gaitada +++ gizli kan saptanmıştır. Batın pelvis BT'si normal olarak değerlendirilmiştir. Obstrüksiyon nedeniyle acil ameliyata alınan hastada mide, jejunal ve ileoçekal ülserler ve biyopside intranükleer CMV inklüzyonları görülmüştür. Hematoksin-eozin ve immüno Floresans metodu ile CMV için pozitif olarak değerlendirilmiştir. PCR ile kanda mononükleer hücrelerde CMV-DNA pozitif bulunmuştur. Hasta CMV enfeksiyonu olarak değerlendirilmiş ve 5 mg/kg gansiklovir başlanmıştır. 2 ay tedavi sonrası hastada klinik iyileşme olmuş ve gastroskopide özofagus ve mide ülserlerinde regresyon saptanmıştır. Bu da parsiyel cevap olarak değerlendirilmiştir.

OLGU 4

35 yaşında erkek hasta 1.5 yıldan beri devam eden ishal nedeniyle nisan 2001'de yatırılmıştır. 1.5 yıl önce hasta tbc tedavisi görmüştür. Fizik muayenesinde kaşeksi, gözlerinde blefarit, diş eti hipertrofisi, çürük dişler, çomak parmak, inguinalde 1cm altında LAP'lar, sol gluteal bölgede Herpes zoster döküntüsü, ve sol kulaktan akıntı saptanmıştır. Kan sayımı, ESR, KC ve tiroid fonksiyon testleri ve idrar normal bulunmuştur. CD4/CD8 %37.4 olarak değerlendirilmiştir. Hastada hipoproteinemi ve panhipogamaglobulinemi (total protein 4.89 g/dL, IgA 2, IgG 50, IgE 6.1 mg/dL) tespit edilmiştir. Balgamda Haemophilus influenza üremiş ve aside dirençli bakteri saptanmamıştır. PPD 20x20 mm bulunmuştur. Dışkıda nötral yağ ve birkaç lökosit tespit edilmiş, kültürü steril kalmış ve C.difficile toksinleri saptanmamıştır. Endoskopide mide ve duodenumda nodüler görünüm ve biyopside parsiyel villus atrofi dikkati çekmiştir. Anti-endomysium antikoru saptanmamıştır. Kolonoskopisinde bir özellik bulunmayan hastanın biyopsilerinde hafif derecede aktif granümatöz iltihap saptanmıştır. Enteroklizisi malabsorbsiyon ile uyumlu olup batın pelvis BT'sinde splenomegali ve çok sayıda, yaygın, en büyüğü 1 cm çapında lenf bezleri saptanmıştır. Sağ inguinal bölgeden alınan lenf bezi biyopsisi nondiagnostik olarak değerlendirilmiştir.

Hastaya ayda 400 mg/kg IgG başlanmıştır.

TARTIŞMA

Ogden Bruton'un ilk kez 1952 yılında agamaglobulinemi'yi tanımlamasından sonra, immün sistemin fonksiyonları ile ilgili bilgiler hızla artmıştır ve buna paralel olarak yeni immün yetersizlik hastalıkları tarif edilmiştir. Beyazlarda immün yetersizliğinin en sık rastlanan şekli olan IgA yetersizliği çok nadiren semptomlara neden olur. CVI daha az rastlanır (25000'de bir). Bu her iki sendrom günümüzde aynı antijenin iki ekspresyon paterni olarak düşünülmektedir (2).

1989-2002 yılları arası kliniğimizde CVI tanısı ile 4 hasta yatırılmıştır. Her ne kadar literatürde hastalık iki cinsiyeti eşit tutmakta ise de hastalarımızın dördü erkektir. Şikâyetlerin başlama yaş ortalaması 26.5 tir. Olgularımızda hiç birinde aile içinde immün yetersizlik bozuklukları tespit edilmemiştir. Tanı konulmadan yıllar önce ishal, pnömoni ve sinüzit gibi tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları nedeniyle hastalarımız incelenmiştir. Hastalarımızda tanı koymada ortalama 5.35 yıl bir gecikme olmuştur (sırasıyla 9, 3, 8 ve 1.5 yıl). Tanı konulmadan tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların mevcudiyeti o yıllarda hipogamaglobulineminin göstergesi sayılabilir (7, 8).

CVI'nin ayrıntılı tanısında allerji, anatomik anomaliler, kompleman eksiklikleri, silyer fonksiyon defektleri ve kistik fibroz vardır. Selektif IgG alt grupların eksikliği veya polisakaridlere karşı yeterli antikor yanıtını veremeyen hastalarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar sık görülür (9,10). Bu tür hastalarda serum IgG değerleri normaldir.

CVI sinüzit, orta kulak enfeksiyonu, bronşit ve pnömoni gibi tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir. En sık etyolojik nedenler Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenza'dır. Nadir vakalar mycobacteria, Pneumocystis carini ve değişik mantar enfeksiyonları ile enfekte olabilirler. Sepsis, deri, idrar yolları, eklem veya merkezi sinir sisteminin tekrarlayan enfeksiyonları nadir de olsa CVI'de görülür (11,12). Hastaların 1/5 'in' de Herpes simplex gelişebilir ve tekrarlayan Herpes simplex atakları sık görülür (13). Aynı şekilde ağır sitomegalovirüs enfeksiyonları bildirilmiştir (14, 8). Olgularımızda pnömoni, sinüzit, orta kulak enfeksiyonu, blefarit, sepsis, kariyes, cytomegalovirus ve Herpes zoster enfeksiyonu saptanmıştır. Tüm bunlar CVI 'de artmış enfeksiyon sıklığı lehine bulgulardır.

CVI'li hastalarda çeşitli enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz gastrointestinal hastalıklar sıkır. Giardia lamblia enfeksiyöz diyarenin en sık nedenidir. Enterik bakteriyel patojenler Salmonella, Shigella ve Campylobacter ishal nedeni olabilirler.

CVI'li hastalarda gastrointestinal neoplazm (15,12) ve inflamatuvar barsak hastalığı (11) insidansı artmıştır. Hastalarımızda izlendikleri dönemlerde bu patolojilere rastlanmamıştır.

Malabsorbsiyon CVI'inin başka bir GIS manifestasyonudur. Olgularımızdan üçü kronik ishal, biri kronik ishal ve pnömoni nedeniyle yatırılmışlardır. 4 olgumuzda malabsorbsiyon bulguları mevcuttur. Giardia lamblia sadece bir hastada tespit edilmiştir.

CVI'de bildirilen Coombs pozitif hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, idiopatik trombositopenik purpura, nötropeni, otoimmün tiroid hastalıkları, sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar (11, 12) olgularımızda tespit edilmemiştir. İkinci olgumuzda amiloidoz saptanmıştır.

Lenfoproliferatif hastalıklardan, CVI'li hastalarda malign lenfomalardan daha sık benign lenfoproliferatif hastalıklar karşımıza çıkabilirler. Hastaların %30 splenomegali, diffüz lenfadenopati ya da ikisi aynı zamanda mevcut olabilirler. Histolojik olarak lenfoid hiperplazi çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir (16). Bir hastamızda splenomegali ve diffüz lenfadenopati, birisinde sadece diffüz lenfadenopati saptanmıştır.

Çeşitli organlarda kazeifiye olmamış granulomlar saptanabilir. Granulomların nedenleri belli değildir ve en sık AC, lenf bezi, deri, kemik iliği ve KC 'de görülebilirler. Dördüncü hastamızda biy-

opside hafif derecede aktif granulomatöz iltihap ile giden kolit saptanmıştır.

CVI'li hastaların çoğunda periferik kanda ya da lenfoid dokuda matür B hücre sayısı normaldir. Yine de bu hastalarda B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşma ve olgunlaşmasında, bazı durumlarda da plazma hücrelerin Ig sentez ve sekresyon yeteneğinde bozukluklar mevcuttur (17, 18). Antikor eksikliği kompleman eleman eksikliğinde saklanabilir. Bu yüzden total hemolitik kompleman ölçümü bu tür hastalarda önem taşır. Kusurlu antikor oluşumuna, düşük serum Ig G ve çoğunlukla düşük serum IgA ve IgM eşlik ederler. Bu eksiklerle birlikte intrinsik B hücre anormallikleri de görülmektedir. Kompleman elemanları iki olgumuzda bakılmış ve normal bulunmuştur. Olgularımızda T lenfositleri normal olup B lenfositleri azalmıştır. Protein elektroforezinde üç olgumuzda gamma bandında yassılaşma görülmüştür.

CVI'de, histolojik olarak lenfoid dokularda (lenf bezi, lenfoid foliküller, dalak ve barsak) B hücre alanları hiperplastiktir (19). İki olgumuzda lenf bezi biyopsisi yapılmıştır. Biri CVI ile uyumlu diğeri non-diagnostik olarak değerlendirilmiştir.

Bir hastada PPD'nin negatif olması T hücre disfonksiyonunu destekleyen bulgu olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle o olgumuzda, B hücre sayısı ve fonksiyon bozukluğu yanında T hücre fonksiyon bozukluğunun da birlikte rol oynadığı şeklinde değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, bu dört olgu nedeniyle kronik diyare ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda CVI'nin de etyolojik nedenler arasında düşünülmesi ve araştırılması gerektiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Report of an IUIS Scientific Group. Primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 1999;118: 1-34.
2. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molekular medicine. *Lancet* 2001; 357: 1863-9.
3. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995;333: 431-40.
4. Vorechosky I, Cullen M, Carrington M, et al. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterisation of ha-plotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol* 2000; 164: 4408-16.
5. Cunningham-Rundles S, Cunningham-Rundles C, et al. Defective cellular immune response in vitro in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1981; 1: 65-72.
6. Strober W. Immunologic and genetic studies in common variable immunodeficiency, pp 722-724. In: Sneller MC, moderator. *New insights into common variable immunodeficiency. Ann Intern Med* 1993; 118: 720-30.
7. Bal K, Uzunismail H, Şavlı H, ve ark. Common Variable Immunodeficiency Hastalığı. *Endoskopi* 1990 1; 38-43.
8. Tahan V, Dobrucali A, Canbakan B, et al. Cy-tomegalovirus infection of gastrointestinal tract with multiple ulcers and strictures, causing obstruction in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Dig Dis Sci* 2000 ; 45: 1781-5.
9. Jefferis R, Kumararatane DS. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 357-67.
10. Ambrosino DM, Siber GR, Chilmoonzyk BA, et al. An immunodeficiency

- ciency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987; 316: 790-3.
11. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989; 9:22-33.
 12. Hermans PE, Diav-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observation in 50 patients. *Am J Med* 1976; 61: 221-36.
 13. Straus SE, Seidin M, Takiff H, et al. Oral acyclovir to suppress recurring herpes simplex virus infections in immunodeficient patients. *Ann Intern Med* 1984;100: 522-4.
 14. Freeman HJ, Shnitka TK, Piercey JRA, Weinstein WM. Cytomegalovirus infection of the gastro-intestinal tract in a patient with late onset immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1977; 73: 1397-403.
 15. Kinlin LJ, Webster ABD, Bird AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1985; 1: 263-6.
 16. Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, et al. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1992;16: 1170-82.
 17. Choi YS, Bigger WD, Good RA. Biosynthesis and secretion of immunoglobulins by peripheral blood lymphocytes in severe hypogammaglobulinaemia. *Lancet* 1972; 1: 1149-52.
 18. Wu LYF, Lawton AR, Cooper MD. Differentiation capacity of cultured B lymphocytes from immunodeficient patients. *J Clin Invest* 1973; 52: 3180-9.
 19. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Disease of Immunity*. In: *Pathologic basis of disease*. Sixth edition. 1999. W.B. Saunders Company pp:188-258.