



Primer immün yetmezlik hastalarımızın retrospektif değerlendirilmesi; Erzurum deneyimi

Retrospective evaluation of patient with primary immunodeficiency patients; Erzurum experience

Dilara Fatma KOCACIK UYGUN¹, Demet HAFIZOĞLU²

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye
Division of Pediatric Immunology-Allergy, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

² Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji-Allerji Kliniği, Erzurum, Türkiye
Clinic of Pediatric Immunology-Allergy, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

ÖZ

Giriş: Bu çalışmanın amacı, Doğu Anadolu bölgesindeki primer immün yetmezlikli (PİY) olgularımızı değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji-Allerji bölümlerinde Haziran 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında takip edilen ve yeni tanı alan PİY'li olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Merkezimizde toplam 100 hasta izlemeydi. Olguların %80'inde antikor eksiklikleri görülürken %6 olguda fagositler sistem defekti, %5 olguda ağır kombine immün yetmezlik, %4 olguda immün disregülasyon defektleri, %2 olguda doğal immün sistem defekti, %3 olguda diğer immün yetmezliklere rastlanmıştır.

Sonuç: Erzurum Bölgesi'ne doğunun diğer illerinden de hasta sıklıkla yapılmaktadır. Bu bölgede PİY'li daha fazla hasta olduğu kanaatindeyiz. Bu nedenle çocuk sağlığı ile uğraşan tüm sağlık personelinin bilinçlendirilmesi önem taşımaktadır.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:90-93*)

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, Doğu Anadolu, primer immün yetmezlik

Geliş Tarihi: 01/06/2015 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 26/11/2015

ABSTRACT

Objective: The aim of study is to determine the clinical features of our patients with primary immunodeficiency in a region of eastern Turkey.

Materials and Methods: The medical records with primary immunodeficiency (PID) who were followed or newly diagnosed in Ataturk University School of Medicine and Erzurum Regional Training and Research Hospital Department of Pediatric Immunology and Allergy between June 2013 and June 2015 were evaluated retrospectively.

Results: Totally 100 patients were followed in our center. Antibody deficiency was seen in 80% of patients while other immunodeficiencies were phagocytic system defects in 6%, severe combined immunodeficiency in 5%, immun disregulation defects in 4%, innate immun system defects in 2%, other defects in 3%.

Discussion: Other than the patients living in Erzurum, the patients from the Eastern Anatolia Region are also usually admitting to Erzurum hospitals. We think that the PID patients in this region are more than our known patients. So we think that the doctors, who care with pediatric population, should be educated for PID patients.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:90-93*)

Key words: Eastern Anatolia, pediatric population, primary immunodeficiency

Received: 01/06/2015 • **Accepted:** 26/11/2015

GİRİŞ

Primer immün yetmezlikler (PİY), immün sistemin bir ve/veya birden çokkomponentin dedefekt sonucu meydana gelen kalıtsal, heterojen hastalık grubudur. Bu hastalıklar değişik klinik ve laboratuvar bulguları ile karşımıza çıkabilmektedir. Tekrarlayan ya da fırsatçı organizmalarla olan infeksiyonlar, otoimmünite ya da otoinflamatuvar bulgular ya da malignite ile presente olabilmektedir^[1]. Günümüzde 150'den fazla PİY tanımlanmıştır^[1]. Gelişmiş ülkelerde toplumda görülme olasılığı 1/10.000-1/100.000 arasında değişmektedir. Ülkemizde sıklığı tam bilinmemekte ancak akraba evliliğinin yoğun olması nedeni ile özellikle otozomal resesif geçiş gösteren tiplere sık rastlanmaktadır^[2-6]. Erken tanı yaşam kurtarıcı olup morbiditenin azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması, genetik danışma ve prenatal tanıya olanak sağlaması açısından önemlidir. Hastalıkların ayırıcı tanısında sıklıkla düşünülmesi ve immünolojik değerlendirmenin yapılması, erken dönemde tanı alınmasını sağlamaktadır. Bu nedenle immünoloji ile uğraşan hekimlerin sayısının artması ve çocuk hastalıklarına yönelik hizmet veren hekimlerin bilgilendirilmesi önem taşır. Bu sunuda Doğu Anadolu'nun hasta popülasyonunun yoğun olduğu Erzurum bölgesinde iki merkez olarak takibe aldığımız immün yetmezlikli olgularımızı sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji-Allerji bölümlerinde Haziran 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında takip edilen ve yeni tanı alan PİY'li olgular değerlendirildi. İmmün yetmezlik düşünülen hastaların, tanı ve sınıflaması IUIS ve Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (European Society for Immuno Deficiencies, ESID) kriterlerine göre yapılmıştır^[7,8].

BULGULAR

Merkezimizde toplam 100 hasta izlemdeydi. Hastaların beşi ağır kombine immün yetmezlik, 80'i antikor eksikliği (41'i süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, 16'sı IgA eksikliği, dokuzu IgM eksikliği, iki yaygın değişken immün yetmezlik, ikisi IgG2 eksikliği, biri IgG1 eksikliği, yedisi sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi), altısı fagositer sistem bozukluğu (üçü konjenital nötropeni, iki hasta kronik granülopatöz hastalık, bir hasta interferon gama yolak bozukluğu), iki hasta ataksi telenjektazi, bir hasta kronik mukokutanöz kandidiazis, bir hasta anhidrotik ektodermal displazi, üç hasta Chediak-Higashi sendromu, bir hasta Griscelli Sendromu nedeni ile takipteydi

(Tablo 1). Toplam 16 hastaya intravenöz immünglobulin tedavisi başlanmış, üç hastaya kemik iliği nakli yapılmış, izlemde iki hasta ağır infeksiyondan kaybedilmişti.

TARTIŞMA

PİY'ler tekrarlayan, fırsatçı infeksiyonlarla karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Gelişmiş ülkelerde 1/10.000-1/100.000 arasında görüldüğü bildirilmekte ancak ülkemizde tam olarak insidansı bilinmemektedir. Akraba evliliğinin sık görülmesi sebebi ile gelişmiş ülkelere göre daha sık oranda rastlandığı ve otozomal resesif formların sıklıkla görüldüğü düşünülmektedir. Ülkemizden Yorulmaz ve arkadaşlarının Konya bölgesinde yapmış oldukları çalışmada Çocuk İmmünoloji ve Allerji Polikliniğine başvuran hastaların %25'inde, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastaların ise yaklaşık %1'inde PİY olduğunu saptamışlar

Tablo 1. Primer immün yetmezlikli olgularımızın dağılımı

Tanı	n	%*	%**
Antikor yapım kusuru	80	100	80
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	41	51.3	41
IgA eksikliği	16	20	16
IgM eksikliği	9	11.2	9
Sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi	7	8.8	7
IgG alt grup eksikliği	3	3.8	3
Yaygın değişken immün yetmezlik	2	2.5	2
X'e Bağlı agamaglobulinemi	1	1.2	1
Otozomalresesif agamaglobulinemi	1	1.2	1
Kombine immün yetmezlikler	5	100	5
Kombine İmmün Yetmezlik [T(-) B(-)]	4	80	4
MHC klas 2 eksikliği	1	20	1
Fagositer sistem hastalıkları	6	100	6
Ağır konjenitalnötropeni	3	50	3
Kronik granülopatöz hastalık	2	33.3	2
Msm	1	16.7	1
Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler	3	100	3
Ataksitelenjektazi	2	66.7	2
HiperIgE sendromu	1	33.3	1
İmmün disregülasyon hastalıkları	4	100	4
Chediak Higashi sendromu	3	75	3
Griscelli sendromu	1	25	1
Doğal immün sistem eksiklikleri	2	100	2
Anhidrotik ektodermal displazi	1	50	1
Kronik mukokutanöz kandidiazis	1	50	1

* Yüzde değeri kendi grubu içindeki yüzde değeridir.

** Yüzde değeri tüm hastalar içindeki yüzde değeridir.

dır^[2]. Doğu Anadolu bölgesine baktığımızda bu bölgede yeterli sayıda merkez bulunmaması ve çocuk hastalarla uğraşan hekimlerin farkındalığının az olması sebebi ile prevalans tam olarak bilinmemekte ve tanı konmada güçlüklerle karşılaşmaktadır, çoğu hasta erken dönemde infeksiyonlar nedeni ile kaybedilmektedir. Akraba evliliğinin yoğun olarak görüldüğü bu bölgede sanıldığından daha sıklıkla PİY hastası olduğu düşünülmektedir. Doğu Anadolu bölgesine ait Elazığ'dan Kılıç ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada altı yıllık toplam 78 hastanın verisi retrospektif olarak değerlendirilmiş ve literatüre benzer bir şekilde antikor eksiklikleri %71.8 oranla en sık saptanan PİY olmuştur^[9]. Yine Yorulmaz ve arkadaşlarının çalışmasında %92.8 oranında antikor eksikliklerine sıklıkla saptanmıştır^[2]. Ülkemizden Bursa ve Ege Üniversitesi'nin iki merkezli yapmış oldukları çalışmada da antikor eksiklikleri %73.9 oranında en sık saptanan PİY olmuştur^[10]. Bizim çalışmamızda da en sık %80 oranında antikor eksiklikleri saptanmış olup bu bulgu literatür verileri ile uyumludur^[9-17]. Antikor eksikliği saptadığımız olguların içerisinde de en sık %41 oranında süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisine (ŞÇGH), ikinci sıklıkta da %16 oranında selektif IgA eksikliğine rastlanmıştır. Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (European Society for Immuno Deficiencies, ESID) verilerine göre ağır kombine immün yetmezlik %11 oranında görülmektedir^[18]. Kütükçüler ve arkadaşlarının çalışmasında ağır kombine immün yetmezliği (AKİY) %2.9, Yorulmaz ve arkadaşları ise %2.3 oranında saptamışlardır^[2,19]. Bizim çalışmamızda ise ağır kombine immün yetmezlik oranımız %5 saptanmıştır ki bu oran bize ulaşabilen hastalardan oluşmaktadır. Merkezimize ulaşamayıp tanı konulamadan hayatını kaybeden olgular olduğunu düşünmekle beraber saptadığımız bu oranın Doğu Anadolu bölgesindeki yaşam koşullarına bağlı olarak daha fazla olabileceği kanaatindeyiz. Merkezimizde takip ettiğimiz beş AKİY'li olgunun üçüne kemik iliği nakli yapılmış, ikisi ise nakile girmeden ağır infeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir. Erzurum ilinde yıllık ortalama 18.532 bin canlı doğum olmaktadır. Hastanemize iki yıllık sürede başvuran hastalardan toplam beş hastaya ağır kombine immün yetmezlik tanısı konulmuştur. Buna göre bölgemizde ağır kombine immün yetmezlik sıklığı 7413 canlı doğumda 1 olarak ifade edilebilir ki bu rakam Yorulmaz ve arkadaşlarının Konya ilinde yaptıkları çalışma ile uyumludur^[2].

PİY'lerde erken tanı yaşam kurtarıcıdır. Hastalıktan şüphelenilmesi, gerekli tetkiklerin yapılması, tedavinin düzenlenmesi ve uygun merkezlere yönlendirilmesi hayati komplikasyonların oluşmasını azaltmakta sağka-

lim oranını arttırmaktadır. Erzurum bölgesine doğunun diğer illerinden de hasta sevki sıklıkla yapılmaktadır. Dolayısıyla bu ilimiz doğunun önemli bir hasta potansiyelini karşılamaktadır. Burada bulunduğumuz iki yıllık sürede toplam 100 hastaya ulaşmayı başardık ancak daha fazla hasta olduğu kanaatindeyiz, bu da hastaların merkezimize ulaşmalarında sorun olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle çocuk sağlığı ile uğraşan tüm sağlık personelinin bilinçlendirilmesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rezaei N, Aghamohammadi A, Luigi DN. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Luigi DN (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases*. Springer, 2008:1.
2. Yorulmaz A, Artac H, Kara R, Keles S, Reisli İ. Primer İmmün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6:127-34.
3. Shyur SD, Hill HR. recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. *J Pediatr* 1996;129:8-24.
4. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: General consideration. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:201-52.
5. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997;278:1835-41.
6. Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: An experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001;357:1863-9.
7. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:1-33.
8. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
9. Kılıç M, Taşkın E, Selmanoğlu A. Primer İmmün Yetmezlikli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Firat Med J* 2015;20:37-42
10. Kılıç SS, Ozel M, Hafizoglu D, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-Two Centers Study. *Clin Immunol* 2013;33:74-83.
11. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden. Cases among children, 1974-79. *J Clin Immunol* 1982;2:86-92.
12. Hayakawa H, Iwata T, Yata J, Kobayashi N. Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a nation wide survey on primary immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol* 1981;l:3139.
13. Luzi G, Pesce AM, Rinaldi S. Primary immunodeficiencies in Italy. Data revised from the Italian Register of Immunodeficiencies-IRID (1977-1988). *Immunol Clin* 1989;8:45-54.
14. Affentranger P, Morell A, Spath P, Seger P. Registr of primary immunodeficiencies in Switzerland. *Immunodeficiency* 1993;4:193-5.

15. Nunez RM. *Primary immunodeficiency in Colombian children.* *Allergol Immunopathol* 1988;16:273-5.
16. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Morahedi M, Gharagozlou M, et al. *Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian primary immunodeficiency registry.* *J Clin Immunol* 2006;26:519-32.
17. Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo de Luigi M, Garcia de Olarte D, Porras Madrigal O, Berron Perez R, et al. *Primary immunodeficiency diseases in Latin America: First report from eight countries participating in the LAGID. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases.* *J Clin Immunol* 1998;18:161-6.
18. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, et al. *ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: Results 2004-06.* *Clin Exp Immunol* 2007;147:306-12.
19. Kutukculer N, Aksu G. *Frequency of primary immunodeficiencies diagnosed in 10 years in a pediatric immunology department in Turkey (480 cases). XIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). 4-7 October 2006, Budapest, Hungary. p: 229.*