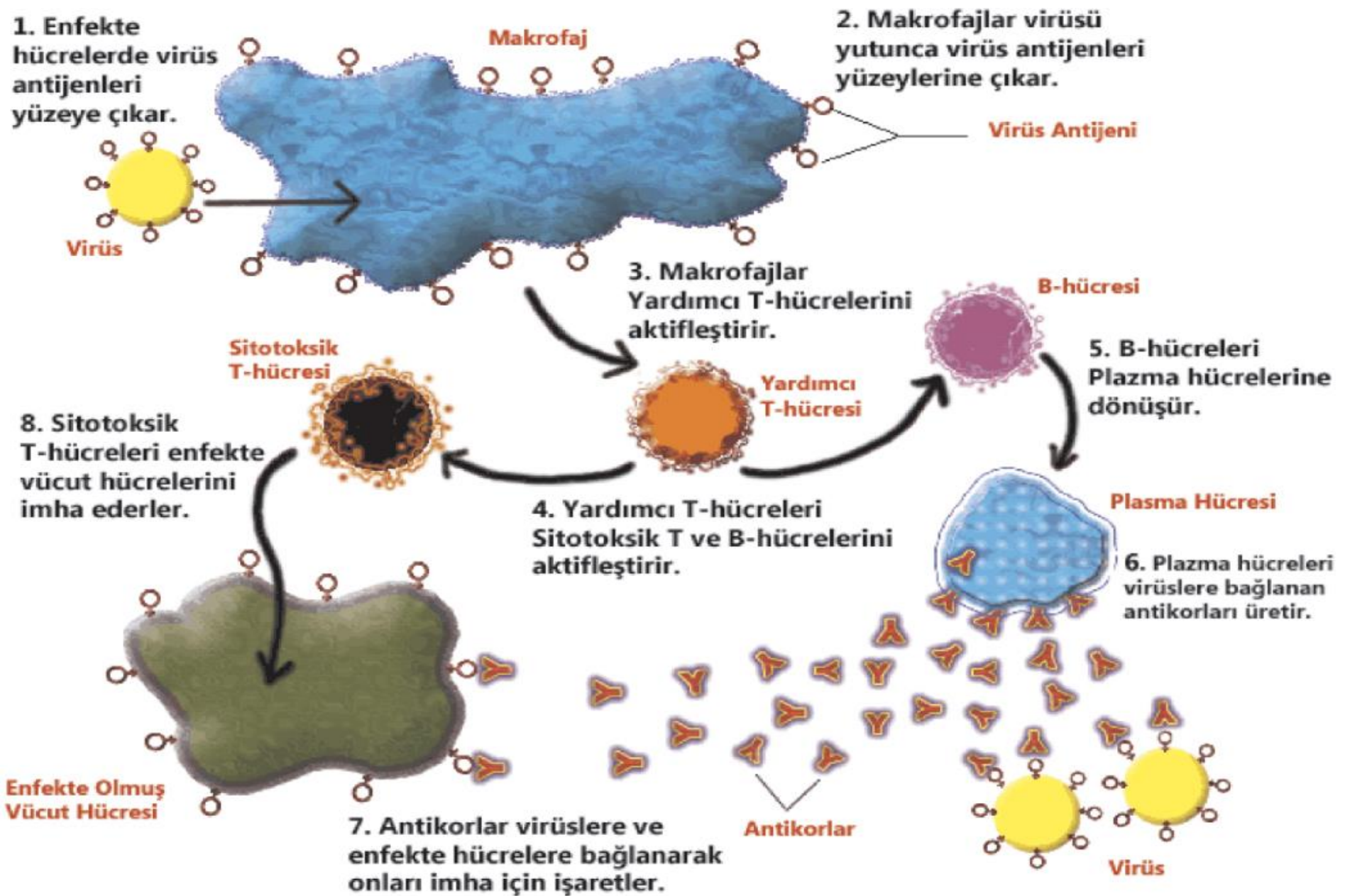


Sıvısal İmmün Yetmezlikler

Olgu sunumu

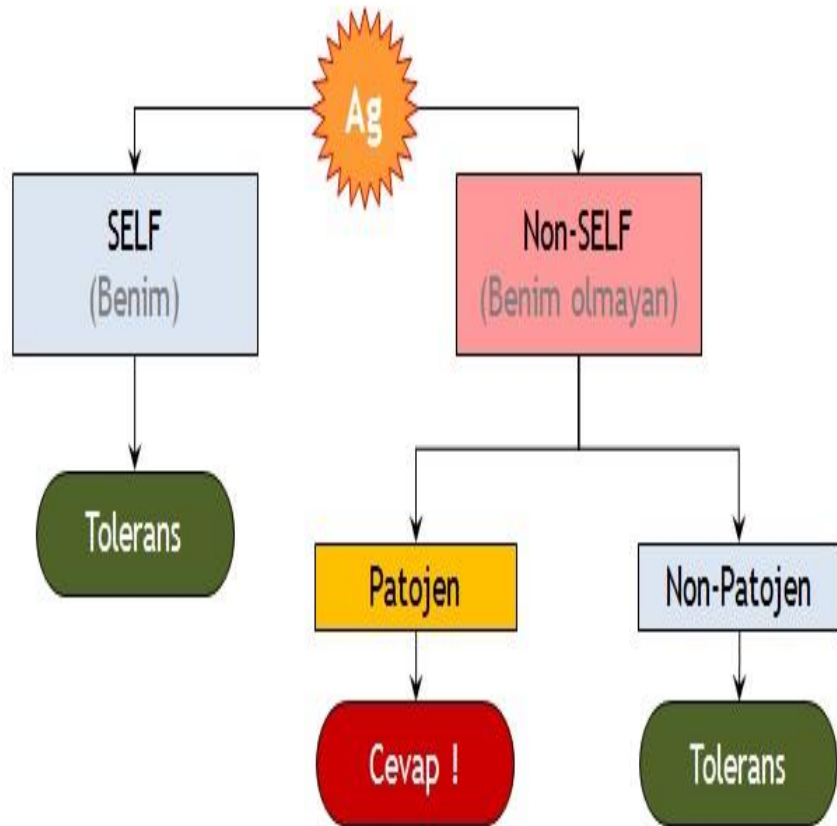
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İMMÜNOLOJİ AD
Prof.Dr.Ali İNAL



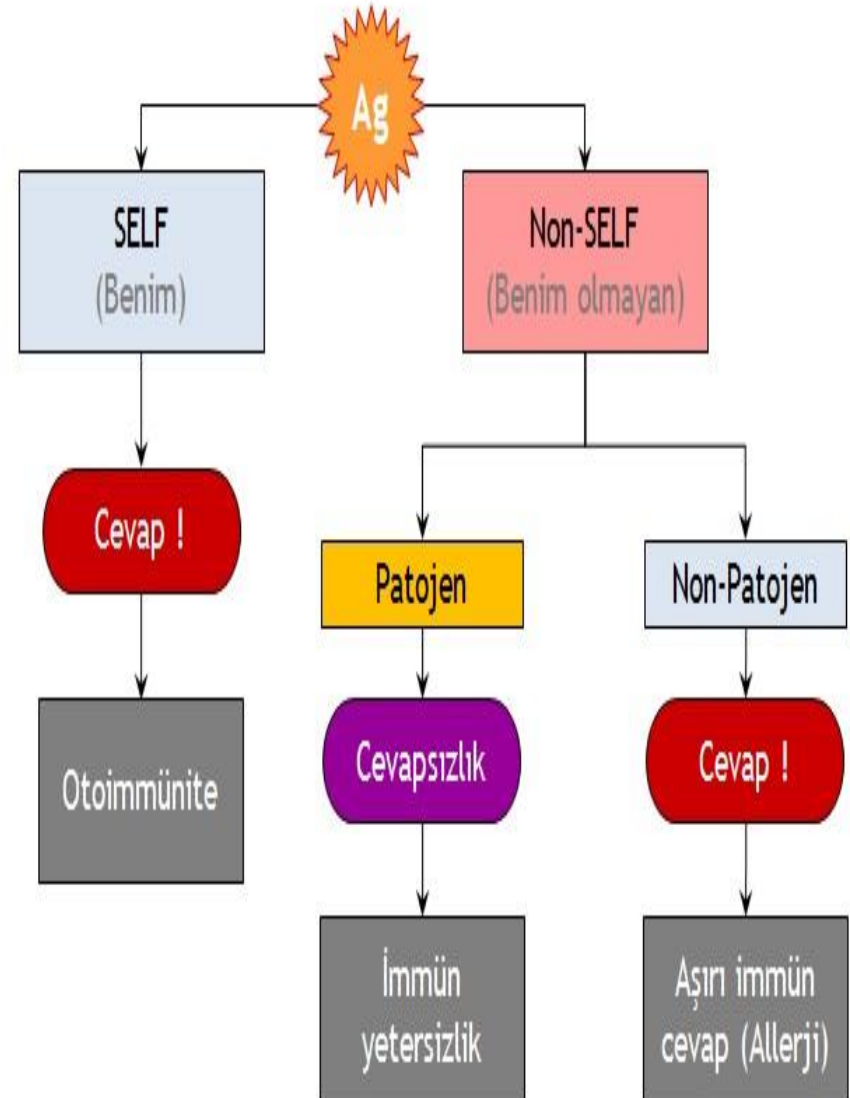
Bağıışıklık sistemi organları ve hücreleri

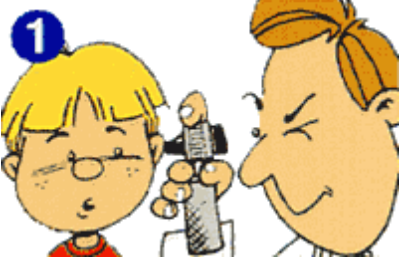
SAĞLIKLI KİŞİLERDE BAĞIŞIKLIK
SİSTEMİNİN ELEMANLARI ARASINDA
YAPISAL,FİZYOLOJİKVE FONKSİYONEL
BİR DENGEDİR. FAKAT BAZI
KİŞİLERDE ÇEŞİTLİ NEDENLERLE BU
DENGEDİR.

İmmün sistem - NORMAL



İmmün sistem - ANORMAL





1
Yılda sekizden fazla
ÜSYE



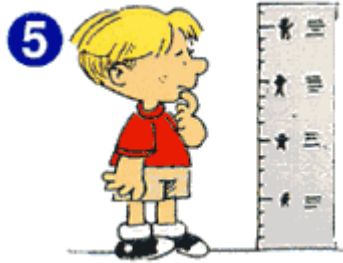
2
Yılda ≥ 2 sinüs
infeksiyonu



3
 ≥ 2 ay antibiyotik
kullanımı



4
Yılda ≥ 2 pnömoni



5
Gelişme geriliği



6
Tekrarlayan cilt veya
organ abseleri



7
Persistan oral
monilyazis



8
IV tedavi gereksinimi



9
 ≥ 2 derin doku infeksiyonu, Aile öyküsü
Fırsatçı m.o enf



Erişkinlerde İmmün Yetmezlik Göstergeleri Neler ?

- Bir yıl içinde antibiyotik kullanmayı gerektiren **4 ya da daha fazla** sinopulmoner infeksiyon (**Otit, bronşit, sinüzit, pnömoni**)
- Tekrarlayan ve **uzun süreli antibiyotik** kullanmayı gerektiren infeksiyonlar
- Yılda **ikiden fazla** tekrarlayan ağır bakteriyel infeksiyonlar (**osteomyelit, menenjit, sepsisemi, sellülit**)

- Son üç yıl içinde radyolojik olarak kanıtlanmış iki ya da daha fazla pnömoni
- Beklenmedik yerleşim gösteren ve alışılmadık patojenlerin yol açtığı infeksiyonlar
- Ailede immün yetmezlik öyküsü

Peter HH et al.Arthritis research
therapy;15:105,2013

ERİŞKİNLERDE İMMÜN YETMEZLİK GENELLİKLE 3 ŞEKİLDE KARŞIMIZA ÇIKABİLİR

- ❖ Altta yatan bir başka hastalık ya da tedaviye ikincil olarak (**sekonder immün yetmezlik**)
- ❖ Çocukluk çağında tanı almış genetik bir bozukluğun neden olduğu **primer immün yetmezlik**
- ❖ İlk defa erişkin yaşta tanı alan **geç başlangıçlı primer immün yetmezlik**

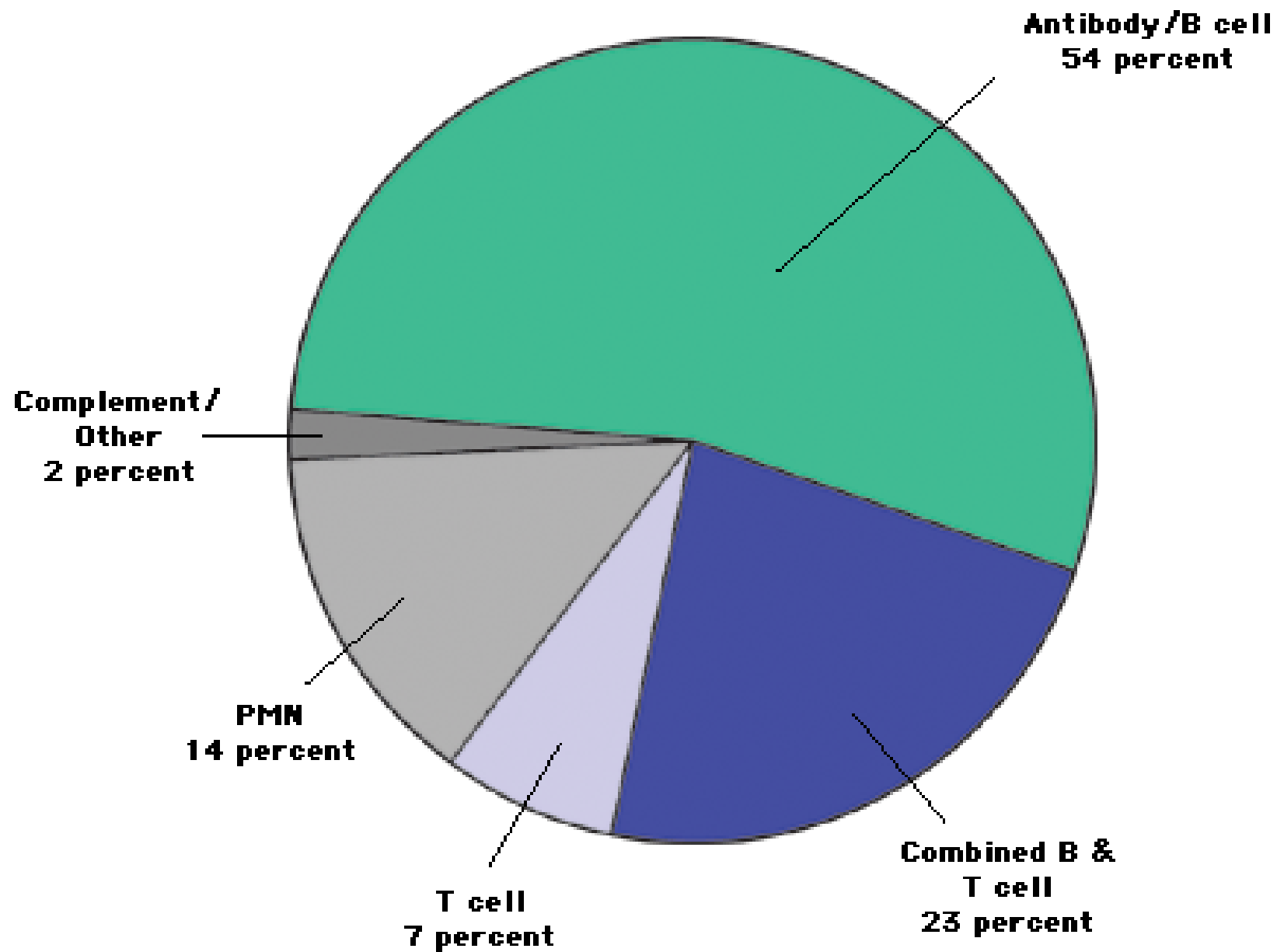
İMMÜN YETMEZLİKLER

1-Primer İmmün Yetmezlikler

- ❖ B-Hücre Kaynaklı(**Sıvısal**) İmmün Yetmezlikler
- ❖ T-Hücre Kaynaklı (**Hücreesel**)İmmün Yetmezlikler
- ❖ **Kombine** İmmün Yetmezlikler
- ❖ **Fagositik Sistem Kaynaklı** İmmün Yetmezlikler
- ❖ **Kompleman Sistemi Kaynaklı** İmmün Yetmezlikler

❖ 2-Sekonder İmmün Yetmezlikler

- ❖ **İnfeksiyonlar**
- ❖ **Fizyolojik**(YD,Yaşlılık)
- ❖ **Malnutrisyon**
- ❖ **Metabolik**
- ❖ **Hereditör,İlaçlar,Çevresel faktörler vs**



Courtesy of Douglas J Barrett, MD.

Sıvısal İmmün Yetmezlikler

- **Genellikle B Hücre** yetersizliklerine bağlı antikor yapım defektleri ile seyreder.
- Tüm İmmünglobulin düzeylerinin düşük olduğu **agammaglobulinemi** gibi ağır hastalık tablolarını içerebildiği gibi,
- **Hafif klinik seyirli ve normal immünglobulin** düzeylerine sahip ya da sadece spesifik antikor eksiklikleri olan hastaları da kapsayabilirler

En sık Karşılaşılan Sıvısal İmmün Yetmezlikler (Antikor Yapım Defektleri)Nelerdir?

- X-Linked Agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)
- Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)
- Selektif IgA Yetmezliği
- IgG Alt Grup Eksiklikleri
- Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi
- Spesifik Antikor Eksiklikleri
- Hiper IgM Sendromu
- Hiper IgE Sendromu

Sıvısal İmmün Yetmezliklerdeki Ortak Enfeksiyon Özellikleri

- Enfeksiyonlar bebeklik çağında 6 aylıktan itibaren ortaya çıkmaya başlar.
- Tekrarlayan **sinopulmoner enfeksiyonlar** ön plandadır.
- Kapsüllü mikroorganizmalar(**H.İnfluenzaN.Menengitidis,**
- **S.Pneumoniae**)'a bağlı sık tekrarlayan enfeksiyonlarla (**Otitismedia ,sinüzit, sepsis vb**) sık karşılaşılır.
- Ciddi komplikasyonlarla (özellikle **Bronşektazi**) seyreder.
- **Enterovirüs ve poliovirüse** bağlı olanlar dışında viral enfeksiyonların seyri genellikle normaldir.Ancak koruyucu düzeyde **antikor yanıtı** gelişmez

Antikor Yetmezliklerinde Radyolojik Bulgular



Pneumonia - affecting right lower lobe



Otitis media

Sık İnfeksiyon Geçiren Hastaya Yaklaşım;

- Semptom ve infeksiyonların sorgulaması
- Fizik muayene
- Tanısal tetkikler
- Ayırıcı tanı

SORGULAMA

- **Semptomların;**
 - Başlama Yaşı**
 - Lokalizasyonu**
 - Süresi, sıklığı**
 - Antibiyotik kullanımı**
 - Tedaviye yanıt**
 - Yan etkileri**
 - Hastanede yatma**
 - Acil tedavi gereksinimi**
- **Viral veya bakteriyel**
- **ÜSYE veya ASYE**
- **Akut veya kronik**
- **Akraba evliliği**
- **Aile; Düşük,**
 - Ölü doğum**
 - Ölen erkek çocuklar**
- **Ev; Kişi sayısı**
 - Büyüklüğü**
 - Bulunduğu bölge**
- **Sosyal; Gelir düzeyi**
 - Beslenme alışkanlıkları**
- **Çevresel faktörler; Yuva**
 - Sigara**

Fizik

Muayene

- Ateş eğrisi
- Nabız
- Solunum sayısı
- Büyüme ve gelişme geriliği
- Farinks muayenesinde Anomali
- Tonsiller
- Adenopati;
submandibuler lenf adenopatinin varlığı
- Hepatosplenomegali
- Diğer organlardaki patolojik belirtiler ;
- Ağız içinde mantar enfeksiyonu; T hücre yetersizliğini
- Ülser ve jinvostomatit
Nötrofil fonksiyon bozukluğunu
- Özel klinik belirtiler;
ataksi telenjiyektazi gibi

Laboratuvar İncelemeleri

Genel İncelemeler; Tam kan sayımı, tam idrar tetkiki,
Mikrobiyolojik ; Kültür

Humoral(Sıvısal) immün yetersizliklerde;

Nazofarenks grafisi

Serum IgG, IgM. IgA düzeyi

Isohemaglütinin titreleri

Spesifik antikor yanıtı (tetanoz,difteri,Hib gibi)

Hücresel immün yetersizliklerde

lenfosit sayımı(Akım sitometrik immünfenotiplendirme)

Total B, T lenfosit ve Th, Ts oranları

Geç aşırı deri duyarlık testleri.

Fagosit fonksiyonları

Total Nötrofil sayımı

NBT, Kemiluminesans,fagotest

NK hücre sayımı

Kompleman Sistemi; CH 50 Total hemolitik kompleman düzeyi,C3

İmmunglobulin düzeyi



İzohemaglutinin titresi (Anti-A, Anti-B-titresi)

- Kan grubu antijenlerine karşı
- IgM yapısında antikordur (Anti-A ve Anti-B)
- Bir yaşından sonra anlamlıdır
- Titre $>1/8$ olmalı
- A, B ve O kan gruplarında bakılır
- AB kan grubunda bakılamaz

**IgG, IgG altgrupları,IgM, IgA,IgE düzeyleri
Antikor düzeyleri(tetanoz, difteri, H.influenzae)
Nazofarenks grafisi**

Düşük immunglobulin

XLA

CVID

IgA eksikliği

IgG alt grup eksikliği

IgM Eksikliği

Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi

Yüksek immunglobulin

Hiper IgE

Hiper IgM Sendromu

AIDS

Normal immunglobulin düzeyi

Antikor eksikliği sendromu

B-Hücre Yetersizliği

X-bağlı Agammaglobulinemi (Bruton)	B hücre %0-2	IgG 100 mg/dl IgA 0-10 mg/dl IgM 0-20
Süt Çocuğunun Geçici Hipogammaglobulinemisi	B hücre % 10-20	IgG 250 mg/dl IgA 10 mg/dl IgM 20 mg/dl
Değişken İmmün Yetersizlik (CVID)	B hücre % 10-20	IgG 250 mg/dl IgA 20 mg/dl IgM 60 mg/dl

➤ **16** yaş, erkek hasta

➤ **Yakınması:** Sık tekrarlayan öksürük,
hırıltı, nefes darlığı

- 5 yaşına kadar önemli bir şikayeti olmayan hastanın bu süreden sonra özellikle kış aylarında **tekrarlayan öksürük, hırıltı, nefes darlığı** şikayetleri oluyor.
- Öksürük şikayetleri **geceleri ve egzersizle** artıyormuş.
- Yılda yaklaşık **5-6** kez hastane gerektirecek kadar yoğun öksürükleri ve nefes alma güçlüğü oluyormuş, **nebulize ventolinden** fayda görüyormuş.

- Hastaya astım tanısı konularak **flutikazon ve montelukast** tedavisi başlanmış.
- **Son 2 yıldır** düzenli ilaç kullanmasına rağmen sürekli **balgamlı öksürükleri** oluyor ve **inhaler** tedaviden fayda görmüyormuş.
- Son 2 yılda **sinüzit ve bronşit** tanılarıyla ayaktan **sürekli antibiyotik** ihtiyacı olmuş.
- **Son 1 yılda 3 kez pnömoni** nedeniyle hastaneye yatırılmış.

- Miadında, NSVY ile **3400 gr** doğmuş.
- **Postnatal** sıkıntısı olmamış.
- Anne **42 y**, Sağ ve sağlıklı
- Baba **44 y**, Sağ ve **astım** tanısı ile izleniyor.
- Anne-baba **akraba değil**.
- **11 yaşında kız kardeşi** Sağ ve Sağlıklı

- **KTA:**80/dk ,**TA:**100/70 mm/hg **Kilo:**44kg(10-25p)
DSS:14/dk **Boy:**151cm(10p)
- **Deri:**doğal
- **Baş-Boyun:** doğal
- **Solunum S:**Solunum sesleri eşit ve doğal.
- **KVS:**S1-S2 normal,S3 yok,ek ses ve üfürüm yok
- **GİS:**Batın rahat, defans, hassasiyet yok, **3cm**
- **boyutunda dalak büyüklüğü mevcut**, Kc. nonpalpable
- **GÜS:**doğal, anomali yok

Laboratuvar Bulguları

- **BK: 6120 /mm³ (lenf: 2300/mm³)**
- **Hgb:13.4 gr/dl htc: %%41**
- **PLT: 304 000/mm³**
- **CRP:0.6 mg/dl Sedim:13 mm/saat**
- **Diğer Biyokimya Testleri: Normal**
- **İnhaler alerjen prik test: Negatif SFT: Normal**
- **PA Akciğer grafisi: Normal**

ÖN TANI?

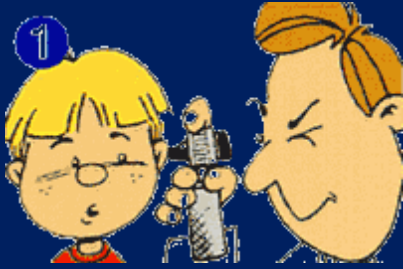
Laboratuvar

- PPD: 8 mm(1 BCG skarı)
- Balgamda ARB: Negatif
- M.tbc.PCR: Negatif
- Ter testi: 36 mmol/lt
- Toraks BT: Sol akciğer lingulada ve sağ akciğer orta lob medialde atelektazi ve eşlik eden buzlu cam dansiteleri

İmmün yetmezlik?

Tetkik ?

İmmün Yetmezlik Düşündüren 10 Klinik Bulgu



1
Yılda sekizden fazla
AOM



2
Yılda 2 sinüs
infeksiyonu



3
2 ay antibiyotik kullanımı



4
Yılda 2 pnömoni



5
Gelişme geriliği



6
Tekrarlayan cilt veya
organ abseleri



7
Persistan oral
moniliazis



8
IV tedavi gereksinimi



9
2 derin doku infeksiyonu,
Fırsatçı m.o enf



10
Aile öyküsü

İmmün Yetmezlik Değerlendirmesinde

1. Basamak Testler

- Tam kan sayımı ve periferik yayma
- Kantitatif Ig seviyeleri: Ig A,M,G,E
- İzohemaglutiniler
- Gecikmiş tipte hipersensitivite testleri
- Akciğer grafisi: Timusun görüntülenmesi için
- CH50, NBT

Laboratuvar

- IgA: 52 mg/dl (65)
- IgM: 65 mg/dl (56)
- IgG: 486 mg/dl (748)
- İzohemaglutinin: 1/32(1/8 üzerinde)

- Anti-Hbs: 6.3 IU/L
- Pnömonokok antikorları: Aşı öncesi:0.12 mcg/dl
4 hafta sonra:0.15 mcg/dl
- Flowsitometrisinde Lenfosit subsetleri
 - CD 3: %69
 - CD4 : %28
 - CD 8 : %44
 - CD 16+56+: %15
 - CD 19 : %12.2

➤ Hasta **yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)** olarak kabul edildi.

➤ **21** günde bir almak üzere **0.5 gr/kg** IVIG tedavisi başlandı.

Yaygın değişken immün yetersizlik(CVID)

➤ B hücre farklılaşmasında bozukluk nedeniyle defektif antikor yapımı ve tekrarlayan enfeksiyonlarla giden heterojen bir grup hastalık.

B Hücre defektleri

T Hücre defektleri

Adezyon/swiching defektleri

➤ IgA veya IgM düşüklüğünün eşlik ettiği belirgin **azalmış IgG düzeyi**

➤ İmmünizasyona karşı **bozulmuş antikor** yanıtı

➤ **Diğer immün yetmezlik nedenlerinin dışlanmış olması.**

Yaygın değişken immün yetersizlik(CVID)

- Avrupa toplumlarında primer immün yetersizlik hastalıkları içinde ensık.
- Her iki cinstе de görülür.
- Başlangıç yaşında bimodal dağılım. (1-5 ve 18-25 yaş)
- Tanı yaşı ve başlangıç semptomları arasında ortalama 5-7 yıl gecikme.

- Patogeneizde yer alan **moleküler defektler** tam olarak ortaya konamamıştır.
- **ICOS,TACI,BAFF** gibi monogenik defekt gösterilmiştir.
- Değişik **kalıtım** tipleri bildirilmekle birlikte çoğu vaka sporodiktir. (**%10 ailesel**)

Klinik

- **İnfeksiyon :**

- Genellikle **sinopulmoner infeksiyonlar** şeklindedir. (pnömokok,H.influenza,mikoplazma,stafilakok)
- Hastaların $\frac{3}{4}$ 'ünde tanıdan önce en az bir **pnömoni epizodu** vardır.
- **Sepsis ,menenjit,septik artrit** gibi ağır enfeksiyonlar nadir.
- Viral ve fungal patojenlere bağlı fırsatçı enfeksiyonlar nadirde olsa bildirilmiştir. (**pnömosistis,criptosporidia,herpes zoster**)
- **GIS** tekrarlayan enfeksiyonlar(**giardia,shigella,salmonella**)

Pulmoner hastalık :

- Tekrarlayan pulmoner enfeksiyonların en önemli komplikasyonu **bronşiektazidir**.
- Astım , bronşiektazi ve diğer akciğer süreçlerine bağlı **obstrüktif** bulgular.

İnterstisyel akciğer hastalığı

Foliküler bronşiolit

Lenfoid hiperplazi

Lenfoid interstisyel pnömoni

Otoimmünite

- Hastaların % 20' sinde görülür.
- Otoimmün Hemolitik anemi ve trombositopeni en yaygın otoimmün hastalıktır.
- Artrit 3. sıklıkla görülür, klinik olarak romatoid artriti taklit eder.
- SLE, hepatit, pernisiyöz anemi, addison ve tiroidit bildirilmiş.

GİS Bulguları

- CVID hastalarının %20 sinde tanımlanmış
- Diyare , malabs., kilo kaybı ensık bulgu.
- Giardia, CMV, kriptosporidium en sık rastlanan patajen
- Tanıda sıklıkla biyopsi gerekir.

- İnflamatuar barsak hastalığı
- Çölyak benzeri hastalık(viluslarda düzleşme)
- Nodüler lenfoid hiperplazi
- Pernisiyöz anemi
- Protein kaybettiren enteropati
- Gastrointestinal lenfoma

Granulomatöz Hastalık

- Lenf nodları ve solid organlarda (kc,akc,dalak,beyin,deri) **nonkazeifiye** granulomlar.
- **%8-20** arasında görülür.
- Granulomatöz lezyonlu hastaların daha yüksek oranda **otoimmün** hastalığa sahip olduğu bildirilmiş.
- **Sarkoidoz benzeri** hastalık

Malignite

➤ **Non-hodgkin lenfoma** en sık görülen malignensi.

Genellikle **ekstranodal ,iyi diferansiye ve B hücre** orjinlidir.

➤ **Gastrik kanserler**

Pernisiyöz anemi ve helikobakter pylori sıklığında artış ile ilgili?

Alerjik Hastalık

➤ Hastaların % 38'inde alerjik hastalık bulguları saptanmış.(gıda alerjisi,ekzema,astım,rinit)

Tedavi

➤ IVIG replasman tedavisi:

- Yaşamı tehdit eden **enfeksiyon sıklığını** azaltır.
- Tedavinin erken başlatılması **progresif akciğer harabiyetini** azaltır.
- **İmmünolojik değerlendirmenin** tam olarak yapılmasından sonra başlanmalıdır.

➤ Enfeksiyonların acil ve tam değerlendirilmesi

➤ Refraktör enfeksiyonlarda profilaktik antibiotik

➤ Pulmoner fonksiyonların monitörizasyonu

➤ İlişkili hastalıklar için farkındalık

Prognoz

- **IVIG tedavisinden sonra yaşam süresi önemli derecede uzamıştır**
- **Irreversible pulmoner hastalık** geliştikten sonra tanı alan hastalarda yaşam süresi daha kısadır.
- **Sınıf değiştirmiş hafıza B hücrelerde** düşüklük ile prognoz arasında ilişki saptanmış.

