

"COMMON VARIABLE" İMMÜN YETMEZLİK: OLGU SUNUMU

Reyhan KÜÇÜKKAYA, Nilgün ERTEN, Şeref ÖNCÜ, M. Akif KARAN,
Cemil TAŞÇIOĞLU*

ÖZET

Primer immün yetersizlik hastalıkları içinde çok önemli bir yeri olan "common variable immunodeficiency" B-lenfosit yetersizliği ile karakterize, pek çok antijene karşı antikor cevabının defektif olduğu, enfeksiyonlara eğilimin arttığı bir tablodur. Tanı konulma yaşı en sık 6-10 ve 26-30 yaşlardır. CVID'li hastalarda otoimmün hastalığa yakalanma oranı artmıştır. En sık ölüm sebebi enfeksiyonlardır. Yapısal organ hasarı gelişmeden tedaviye başlanırsa prognoz iyidir. Bu yazıda dört vakanın klinik ve laboratuvar özelliklerini özetleyerek CVID'i gözden geçireceğiz.

Anahtar Kelimeler: "Common variable" immün yetmezlik, enfeksiyon

SUMMARY

Common variable immunodeficiency: case report. CVID which is one of the most important primary immune deficiency disorders is characterized by B-lymphocyte deficiency, defective antibody response to various antigenic stimuli and susceptibility to infections. It is diagnosed most frequently in patients 6-10 years old and 26-30 years old. In patients with CVID, the risk of developing autoimmune disease is increased. The most frequent cause of death is infections. Prognosis is better if therapy is began before significant structural organ damage occurs. Herein we present four cases of CVID, and review the clinical laboratory and clinical features of CVID.

Key Words: Common variable immunodeficiency, infection.

GİRİŞ

"Common Variable Immunodeficiency" (CVID), serum immunoglobulin miktarının azalması, pek çok antijene karşı antikor cevabının bozulması ve enfeksiyonlara eğilimin artması ile karakterize bir immün yetersizlik tablosudur. Bu yazıda CVID tanısı ile izlenen 4 vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri özetlenmektedir ve hastalık ile ilgili güncel bilgiler gözden geçirilmektedir. Vakaların üçünde çocukluk çağından itibaren tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar mevcuttu, bu üç hastada büyüme gelişme geriliği ve diyare eşlik etmekteydi. Son vaka da ise bulguların ileri yaşlarda ortaya çıkması dikkati çekmişti.

VAKA SUNUMLARI

VAKA-1: E.K., (16 yaşında erkek hasta) nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma, ateş,

ishal yakınmaları ile başvurdu. Yaşamının altıncı ayına kadar bir şikayeti olmayan hastanın bu süreden sonra özellikle kış aylarında öksürük, balgam, nefes darlığı, ateş şikayeti başlamış. Oniki yaşında iken akciğer tüberkülozu tanısı ile bir yıl süre ile dörtlü antitüberküloz tedavisi uygulanan hastanın gideyerek nefes darlığı yakınması artmış. Bir yıldır karın ağrısı, kokulu gaz çıkarma ve ince bağırsak tipi ishal tarif etmekteydi. Soygeçmişinde özellik saptanmadı. Büyüme eğrisi 3. persantilin altında bulunan hastanın sekonder seks karakterleri gelişmişti. Parmak çomaklaşması, yaygın polimikrolofenomegali, kot kavsini 14 cm. aşan splenomegali, her iki akciğerde yaygın ince railer saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı saatte 4 mm, hemoglobin 10.3 gr/dl, hematokrit % 33, ortalama eritrosit hacmi 68.7 fl., lökosit 3720/mm³, trombosit

132.000/mm³ bulundu. Lökosit formülünde özellik saptanmadı. Protein elektroforezinde gamma globulin düşük (0.43 gram/dl) idi. Akciğer grafisinde bronşektazi ile uyumlu değişiklikler saptandı. Serum immünooglobulin düzeyleri incelendiğinde IgG ve IgA'nın düşük, IgM'nin normal olduğu görüldü (Tablo-1). Spontan rozet testi ve gecikmiş aşırı duyarlılık testleri (kandida, trikofiton, ppd) negatif sonuçlandı. İnce barsak grafisinde nodüler lenfoid hiperlazi saptandı. Servikal lenf ganglionu biopsisinde sekonder foliküllerin ve plazma hücrelerinin olmayışı dikkati çekti. Korteks ve parakortekste epitelooid karakterde histiositler, perisinüzoidal bölgede hücresele proliferasyon gözlemlendi. Kemik iliği biopsisinde plazma hücresine rastlanmadı. CVID tanısı konan hastanın balgam kültüründe alfa hemolitik streptokok üredi. İnfeksiyon postüral drenaj ve antibiyoterapi ile (ampisilin, kortrimoksazol, eritromisin) kontrol altına alındı. İdame tedavisi için intravenöz immün globulin tedavisi (IVIG) 0.5 ml/kg ayda bir dozunda başlandı.

VAKA-2: G.K. (17 yaşında erkek hasta), ateş, öksürük, balgam, kusma, ishal, işitme azlığı, görme keskinliğinde azalma şikayetleri ile başvurdu. Erken çocukluk döneminde bir kez pnömöni atağı geçiren hastanın yedi yaşında geçirdiği kızamık infeksiyonu arkasından sık aralıklarla alt solunum yolu infeksiyonu ve otit atakları mevcuttu. Bu ataklar sonrası işitme azlığı gelişmişti. Başvurusundan bir ay önce ince barsak tipi ishali, karın ağrısı, bulantı ve kusma yakınmaları başlamıştı. Bu şikayetlere daha sonra vücudunun değişik yerlerine ortaya çıkan ve drenajla düzelen abse formasyonları eklenmişti. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın büyüme eğrisinde üçüncü persantilin altında olduğu dikkati çekti. Sekonder seks karakterleri gelişmemişti. Her iki akciğerde yaygın ince raller, kot kavşını 5 cm geçen hepatomegali saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı saatte 5 mm, hemoglobin 8.3 gr/dl, hema-

tokrit % 30, MCV 82 fl, lökosit 4680/mm³ idi, lökosit formülünde özellik saptanmadı. Protein elektroforezinde gamma globulin düşük (0.53 gr/dl) bulundu. Akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisinde bronşektazik görünüm dikkati çekti. Ultrasonografik incelemede hepatosteatoz bulgularına rastlandı. Dışkı incelemesinde giardia intestinalis kist ve trofozitleri görüldü. Muayene ve bilgisayarlı tomografi ile bilateral kronik otitis media saptanan hastaya işitme cihazı önerildi. Serum immünooglobulinleri incelendiğinde IgA, IgG, IgM düşük bulundu, gecikmiş aşırı duyarlılık testleri negatif idi (Tablo-1). Jejunum biopsisinde hafif villüs atrofi gösteren kronik enterit tespit edildi. Balgam ve jejunal IgA düzeyi çok düşüktü. Akciğer infeksiyonu ve ishali antibiyoterapi ile gerileyen hastanın idame tedavisinde IVIG planlandı. Ancak hasta takip sırasında septisemi tablosu ile kaydedildi.

VAKA-3: GA (18 yaşında erkek hasta), ateş, öksürük, balgam çıkarma, başağrısı, halsizlik ve büyümede gecikme yakınmaları ile başvurdu. Hastanın 1 yaşından beri alt solunum yolu enfeksiyonu atakları mevcuttu. Bir yıl önce büyümede gecikme nedeni ile başvurduğu hastanede yapılan incelemelerinde kemik yaşının geri olduğu saptanmıştı. Soygeçmişinde özellik saptanmayan hastanın büyüme eğrisinin 3. persantilin altında olduğu, sekonder seks karakterlerinin gelişmediği dikkati çekti. Submandibuler mikrolenfadomegaliler, akciğer oskültasyonunda yaygın ince raller saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı saatte 10 mm, hemoglobin 14 gr/dl, hematokrit % 41, lökosit 7420/mm³ idi, lökosit normal sınırlarda bulundu. Protein normal sınırlarda bulundu. Protein elektroforezinde gamma globulin düşük (0.47 gr/dl) bulundu. Serum IgG ve IgA düzeyi düşük, IgM düzeyi normaldi (Tablo-1). Gecikmiş aşırı duyarlılık testleri negatif bulundu. Serum immünoelektroforezinde IgG ve IgA'da belirgin azalma izlendi.

Tablo 1.

	VAKA-1	VAKA-2	VAKA-3	VAKA-4
Gamma globulin (gr/dl)	0.43	0.53	0.47	0.07
IgG (% 700-1700 mg/dl)	375	458	210	148
IgA (%60-380 mg/dl)	42	19	15	15.3
IgM (%50-300 mg/dl)	218	23	306	16.9
Gecikmiş aşırı duyarlılık testleri	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

Akciğer grafisinde hronşektazi ile, kranyal tomografide kronik sinüzit ile uyumlu bulgular saptandı. Hastanın ince barsak biyopsisinde kronik enterit bulguları mevcuttu, aspiratta IgA düzeyi düşük bulundu. Akciğer infeksiyonu ve sinüzit tablosu antibiyoterapi ile kontrol altına alınan hastaya, IVIG önerildi.

VAKA-4: ZK (41 yaşında kadın hasta), tekrarlayan üst ve alt solunum yolları infeksiyonu nedeniyle başvuran hastanın anamnezinde daha önce belirgin bir yakınması yok iken, son-beş yılda-tekrarlayan-solunum-yolları infeksiyonlarının olduğu, 4 yıl önce kronik sinüzit nedeniyle opere edildiği öğrenildi. 150 cm boyunda ve 45 kg ağırlığında olan hastanın sekonder seks karakterleri normaldi; 17,16 ve 13 yıl önce olmak üzere 3 normal doğum öyküsü mevcuttu. Her iki akciğer bazalinde kaba kreptan railerin işitilmesi dışında fizik muayenede özellik saptanmadı. Akciğer grafisinde bilateral bronşektazik alanlar dikkati çekti. Hemogramında lökosit 7550/mm³, nötrofil 5390/mm³, hemoglobin 13.2 gr/dl, hematokrit % 43.5, trombosit 274000/mm³ bulundu, formülde lenfopeni (1150/mm³, % 16) dikkati çekti. Biyokimyasal tetkiklerinde protein elektroforezinde gama globulinin çok düşük olduğu (0.07 gr/dl) görüldü. Kemik iliği aspirasyonunun ilik hücreden zengin bulundu, myeloid seride artma belirgindi, plazma hücresi görülmedi. Serum IgG, IgM, IgA, ve IgE düzeyleri düşük bulundu. Toraks ve batin bilgisayarlı tomografisinde patolojik kütle veya lenf ganglionuna rastlanmadı. HIV ve

EBV serolojisi negatif bulundu. CVID tanısıyla takip edilen hastanın antibiyotiklerle cevaplı alt ve üst solunum yolu infeksiyonları dışında problemi olmadı.

TARTIŞMA

CVID, B lenfosit yetersizliği ile giden, anti-kor yapımının defektli olduğu bir grup hastalığı kapsar. Değişik kalıtım tipleri (otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı) tarif edilmişse de hastaların çoğu sporadik vakalardan oluşur. Avrupa toplumlarında primer immün yetersizlik hastalıkları arasında ilk sırada yer alır (5). CVID her iki cinste de eşit oranda görülür (1,5). Yenidoğan döneminde (3) ve ileri yaşlarda (6) semptomatik olan hastalar mevcuttur. Tanının en sık 6-10 ve 26-30 yaşları arasında konulduğu bildirilmektedir (8). Bizim de ilk üç vakamızda semptomlar çocukluk çağından itibaren belirgin iken, dördüncü vakada semptomlar dördüncü dekatta başlamıştı.

CVID'de infeksiyonlara duyarlılık en sık rastlanan bulgudur. Başlangıç genellikle tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlar şeklindedir. Pnömonokok, stafilokok ve H. Influenza gibi kapsüllü bakteriler ile oluşan infeksiyonlar ilk sırada yer alır. Solunum sistemi dışında gastrointestinal sistemde tekrarlayan infeksiyonlar (özellikle giardiya, şigella ve salmonella infeksiyonları) kronik diyareler de görülebilir. Bunun dışında sepsis, septik artrit ve menenjit gibi ağır infeksiyonların görülme riski de artmıştır (7). Bizim dört va-

kamızda da tekrarlayan sinopulmoner infeksiyon, ilk iki vakamızda tekrarlayan ishal atakları mevcuttu ve ikinci vakamız sepsis tablosu ile vefat etmişti.

Tekrarlayıcı infeksiyonların en önemli komplikasyonları, çocuklarda büyüme gelişme geriliğine ve erişkinlerde kilo kaybına neden olmaları ve kalıcı anatomik bozukluklara (bronşektazi gibi) yol açmalarıdır. Bizim dört vakamızda da bronşektazi saptanmıştı, genç vakalarımızda büyüme gelişme geriliği belirgindi. Bu komplikasyonlar hastalığın erken döneminde tanınmasının önemini vurgulamaktadır.

Hastalığın bir diğer özelliği otoimmün hastalıklar ile beraber olabilmesidir. Romatoid artrit, pernisiyöz anemi, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni ve nötropeni, sistemik lupus eritematozus, vitiligo, primer biliyer siroz görülebilmektedir (1,2,4,5,7). Bazı hastalarda otoimmün hastalıklar CVID kliniğinden yıllar önce gelişmekte iken, bir kısım hastada CVID semptomları ile birlikte veya hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. 106 hastalık bir seride vakaların dörtte birinde otoimmün hastalık tanımlanmıştır (7).

CVID hastalarında Crohn hastalığı, kolitis ülseroza ve nodüler lenfoid hiperplazi gibi inflamatuvar barsak hastalığı gelişme riski de yüksektir. Bu durumun infektif barsak hastalıklarından ayrıldılması önemlidir.

Hastalarda diffüz lenfadenopati ve splenomegali sıktır. Hatta bu tablo bazen sarkoidoz ile karışabilmektedir. Akciğer, karaciğer, dalak, konjunktivada granülomlar görülebilir. Lenf düğümleri ve dalakta reaktif foliküler hiperplazi ile uyumlu bulgular vardır (7).

Bir hastada CVID'den şüphelendiğinde, tanı kolaydır. Hastalarda serum IgG düzeyi düşüktür, birçok hastada IgA ve IgM düzeyi de düşük olabilir. Hastaların %20'sinde lenfopeni görülür. Bizim hastamızda da total gammaglobulin ile IgG ve IgA düzeyleri dü-

şüktü. IgM düzeyi de dört hastamız üçünde düşük bulundu. Hastalar protein ve polisakkarid antiijenlerle immünizasyona da normal cevap veremezler. Hipogammaglobulinemik bir hastada ayırıcı tanıda KLL, diğer lenfopatiküler maligniteler, plazma hücre diskrazileri, fenitoin ve siklofosfamid gibi ilaçlara bağlı hipogammaglobulinemiler ve diğer primer immün yetersizlikler de akla gelmelidir. Hastalığın diğer bozukluklara bağlı sekonder hipogammaglobulinemilerden ayrıldılması önemlidir. İdrar ve dışkı ile immünglobulin kaybına yol açan hastalıklar; kronik lenfositik lösemi, timoma ve diğer lenfositik maligniteler; fenitoin, siklofosfamid gibi ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır. Ayırıcı tanıda diğer primer immün yetersizliklerin de dışlanması önemlidir.

CVID hastalarında malignite riski artar. Mide karsinomu riski 50 kat, lenfoma riski (özellikle kadınlarda) 300 kat artmaktadır (5).

CVID'i oluşturan hastalıkların ortak özelliği, hastalarda antikor yapımının defektli olmasıdır. Serum IgG düzeylerinde azalma tipiktir, genellikle IgM ve IgA düzeyleri de azalmıştır. B lenfositlerinde olgunlaşma defekti mevcuttur, ama vakaların çoğunda B lenfositlerinde intrinsek defekt olmadığına dikkat çekilmektedir. Esas patolojinin T-B lenfositleri arasındaki ilişkinin bozulmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (1,2,5).

CVID gelişmesinde genetik bir predispozisyon söz konusudur, ancak klasik bir mendelian geçiş yoktur, HLA haplotipleri ile CVID arasında birliktelik de gösterilmemiştir (7,8). CVID'li hastaların % 20'sinde B hücreleri görülmezken, % 80'ninde normal veya hafif azalmış sayıda B hücreleri vardır. Ancak B hücreleri *in vivo* olarak immünoglobulin salgılayan plazma hücrelerine diferansiyasyon olamamaktadır (9,10,11). Hastaların üçtebirinde CD4+/CD8+ oranı tersine dönmüştür (5). CVID'li bazı hastalarda gp39 geni ve gp39 ekspresyonunun deprese olduğu gösterilmiş ve hastalarda B hücresi diferansiyasyonu bo-

zukluğundan CD40 sinyalinin yetersizliğinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (9).

CVID'de IL-4 ve IL-6 düzeyleri genellikle yükselmiştir. IL-4 B hücrelerinin gelişmesinde, IgG1 ve IgE tipinde antikor salgılanmasına dönüşümde (Class-switch signal) rol alan bir uyarıcıdır. IL-6 ise B hücrelerinin terminal matürasyonu için önemli bir sinyaldir. Sonuçta CVID'deki defekten bu sitokinler sorumlu değildir (13).

Hastalığın nedeni ile ilgili araştırmalar henüz kesin sonuçlar göstermemektedir. Çünkü; CVID farklı B ve T hücre anormalliklerinin bulunduğu heterojen bir hastalık grubunu içermektedir.

Tedavide intravenöz immünglobulin kullanılır. 400mg/kg IVIG ayda bir infüze edilir. Bazı hastalarda enfeksiyonları kontrol edebilmek için daha yüksek dozlar gerekebilir. Eğer enfeksiyonlar sonunda yapısal organ hasarları oluşmadan tedaviye başlanırsa, prognoz iyidir. Beraberindeki otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar prognozu etkiler. Ancak CVID hastalarda malignite riski de artmıştır (5,7).

Sonuç olarak tekrarlayan enfeksiyon, ciddi veya fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmün ve inflamatuvar hastalığı bulunan kişilerde CVID akla gelmelidir. Hastalığın tanısının dördüncü dekada kadar gecikebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aukrust P, Muller F, Froland SS: Elevated serum levels of interleukin -4 and interleukin-6 in patients with common variable immunodeficiency are associated with chronic immune activation and low numbers of CD4 lymphocytes. *Clin Immunol Immunopath* 70:217 (1994).
2. Conley ME, Park L, Douglas SD: Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease: *J Pediatr* 108:915 (1986).
3. Cunningham-Rundles: Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 9:22 (1989).
4. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, et al: CD 40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad USA* 91:1103 (1994).
5. Hauser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C: Common variable hypogammaglobulinemia in children. *Am J Dis Child* 137:833 (1983).
6. John HA, Sullivan KE, Smith C, Mulberg AE: Enterocolitis in infantile common variable immunodeficiencies. *Digestive. Disease. and Sciences* 41:621 (1996).
7. Leickly F, Buckley R: Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia in common variable immunodeficiency with high dose intravenous gamma globulin. *Am J Med* 82:159 (1987).
8. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP: The primary immunodeficiencies. *New Eng J Med* 333:431 (1995).
9. Schwarz HJ, Berger M, Hostoffer R: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and common variable hypogammaglobulinemia in an adult patient. *J Allergy Clin Immunol* 98:708 (1996).
10. Sacherer SH, Winkelstein JA: Primary immunodeficiency diseases in adults. *JAMA* 279:58 (1998).
11. Smoller WC, Strober W, Einstein E, Jaffe JS, Cunningham RC, NIH conference: New into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 118:720 (1993).
12. Wright JJ, Wagner DK, Blaes RM, Hagenruber C, Waldmann TA: Characterization of common variable immunodeficiency identification of a subset of patients with distinctive immunophenotypic and clinical features. *Blood* 76:2046 (1990).