



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Servisi
Olgu Sunumu

1 Haziran 2016 Çarşamba

İnt. Dr. Öykü Denizeri



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Servisi
Olgu Sunumu

01.06.2016

İnt. Dr. Öykü DENİZERİ



3 ay 7 günlük
kız hasta

ŞİKAYETİ

- ishal
- kusma
- ağızda yara
- öksürük

HİKAYE

- 1 aylıkken idrar yolu enfeksiyonu geçiren hasta ayaktan antibiyotik tedavisi almış.
- Bronşiolit tanısı alarak 3 gün hastanede yatarak tedavi görmüş.
- Bu dönemde ağzında sağ yanak içinde aftöz bir lezyon meydana gelmiş.
- Bronşiolitten 15 gün sonra ishal, kusma şikayeti olan hastanın yapılan tetkiklerinde idrar kültüründe ESBL (-) E. coli üremesi olmuş.

- 
- Aile çocuklarının sürekli hastalanması üzerine ;
 - Yakacık Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi`ne başvurmuş.
 - Yapılan tetkiklerinde IgA, IgG, IgM düşüklüğü saptanan hasta;
 - 26.05.2016 tarihinde hastanemiz Çocuk İmmunoloji Polikliniği`ne ileri tetkik ve tedavi amacıyla yönlendirilmiş.

- **Prenatal:** Annenin 1. gebeliđi.
- Gebelik boyunca düzenli hekim ve ultrason izlemi var, izlemlerde bir sorun saptanmamış.
- Gebelik sırasında sigara, alkol, ilaç, madde kullanımı, kanama, akıntı, radyasyonla karşılaşma, idrar yolu enfeksiyonu, döküntülü ya da ateşli hastalık geçirme öyküsü yok. Gebelikte anneye aşı uygulanmamış.
- Gebelik dönemi taramalarında %85 Down sendromlu olabilir şeklinde bilgi verilmiş ve sonrasında yapılan araştırmada ihtimalin daha düşük olduğu söylenmiş ve küretaj kararından vazgeçilmiş.

- **Natal:**

- miadında, hastanede, normal doğumla, 2950 gr, 49 cm olarak doğmuş

- **Postnatal:**

- Doğar doğmaz ağlamış, morarma, sarılık, yoğun bakım, küvöz öyküsü yok. Göbeği 5. gün düşmüş. Göbekte kötü koku, akıntı, kanama tanımlanmıyor.

- **Beslenme:**

- İlk 1,5 ay yalnızca anne sütü almış, bronşiolit gelişince bir dönem mama da eklenmiş. Şu anda yalnızca anne sütü alıyor. D vitamini ve demir almıyor.

- **Aşılar:**

- Doğumda ve birinci ayda: HepB
- 2. ayda **BCG, DaBT-İPA-Hib ve KPA** aşıları yapılmış.

- 
- **Büyüme gelişme:** Yaşına göre normal
 - **Hastalıkları:**
 - 1 aylıkken idrar yolu enfeksiyonu
 - 2 aylıkken bronşiolit
 - ağızda stomatit
 - ishal öyküsü

- 
- **Soygeçmiş:**
 - **Anne:** 22 yaşında, sağ-sağlıklı
 - **Baba:** 27 yaşında, sağ- sağlıklı
 - **Anne-baba arasında akrabalık: 2. derece (kardeş çocukları)**
 - **Kardeşler:** 1. çocuk:hastamız
 - Düşük- ölü doğum yok.
 - Babanın kuzeninde postnatal 3. günde ölüm.

Fizik Muayene

- Ateş: 37 °C
- Nabız: 90/dk
- SS: 40/dk
- SPO2 : 97%
- Boy: 62 cm (75 p)
- Kilo: 5825 gr (50 p)
- Baş çevresi: 42 cm (75 p)
- BCG skarı: var

- **Genel durum:** İyi
- **Cilt:** **Turgor, tonus doğal.** ödem siyanoz sarılık yok.Döküntü yok.
- **Baş-Boyun:** Saç ve saçlı deri doğal, kafa yapısı simetrik, boyunda kitle LAP yok.ön fontanel 1x1 açık, arka fontanel açık
- **Gözler:** Bilateral ışık rekleksi doğal, pupiller izokorik
- **Kbb:** Orofarenks ve tonsiller doğal. **Ağız içinde yumuşak damakta sağ üst tarafta 2x3 cmlik beyaz lezyon**
- **SS:** Hihtsek, solunum sesleri doğal,toraks deformitesi yok
- **KVS:** S1(+), S2(+) doğal S3 yok, ritmik, AFN +/-
- **GİS:** Batın rahat, defans-rebound yok hepatosplenomegali yok, traube açık, barsak sesleri artmış.
- **GÜS:** Haricen kız, anomali yok.
- **Ekstremler:**doğal



LABORATUVAR

Tarih	26.05.16
	10:42
HEMOGRAM	-
WBC	4.17
NEU	2.61
NEU%	62.5
LYM	1.33
LYM%	32.0
MONO	0.185
MONO%	4.43
EOS	0.028
EOS%	0.681
BASO	0.016
BASO%	0.393
RBC	3.81
HGB	10.6
HCT	29.8
MCV	78.0
MCH	27.9
MCHC	35.8
PLT	621
MPV	6.92
PCT	0.430
PDW	16.8
RDW	15.2

Test	Sonuç	Birim	Referans Aralığı
ÜREA	↓ 15	mg/dL	16.6 - 48.5
BUN	7.0	mg/dL	8 - 20
KREATİNİN	0.28	mg/dL	
		ERKEK KADIN	mg/dL mg/dL
CKD-EPI	.	mL/dk/1.73m2	
MDRD	.	mL/dk/1.73m2	
BUN / KREATİNİN ORANI	↑ 25.00		12 - 20
TOTAL BİLİRUBİN	0.24	mg/dL	< 1.2
DİREKT BİLİRUBİN	0.11	mg/dL	< 0.30
İNDİREKT BİLİRUBİN	0.13	mg/dL	< 0.9
AST (SGOT)	49	U/L	
		ERKEK KADIN	U/L U/L
ALT (SGPT)	28	U/L	
		ERKEK KADIN	U/L U/L
ALBUMİN	4.3	g/dL	3.97 - 4.94
KALSİYUM FOSFOR ORANI	68.1		
DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM	10.2		
SODYUM	139.8	mEq/L	136 - 145
POTASYUM	↑ 6.37	mEq/L	3.5 - 5.1
KLOR	102.7	mEq/L	98 - 107
KALSİYUM	↑ 10.4	mg/dL	8,6 - 10,2
MAGNEZYUM	2.34	mg/dL	1.6 - 2.6
İNORGANİK FOSFOR	↑ 6.7	mg/dL	2.5 - 4.5
ÜRİK ASİT	3.9	mg/dL	
		ERKEK	mg/dL

Yapılan özel tetkikler;

- **IgA: 1 mg/dl (9-110)**
- **IgG: 200 mg/dl (209-1644)**
- **IgM: 4 mg/dl (22-226)**
- **Total IgE: Negatif <1.0**
- Anti-Hbs : Pozitif 34,9
- C3: 158 mg/dl (90-180)
- C4: 61 mg/dl (10-40)
- Rota-adenovirus: negatif

- 
- **Ön tanı ??**

- 
- Primer immün yetmezlik

- 
- **Hangi tetkikleri isteyelim?**



Flow sitometri

- **CD3: %0.007 (51-79)**
- **CD3+CD4: %0.0 (31-54)**
- **CD3+CD8:%0.0 (10-31)**
- **CD19:% 0,46 (6-21)**
- **CD20:% 0.07 (13-40)**
- **CD16+56+:% 90.92 (5-23)**
- **HLA-DR (lenfositlerde) : %0.25 (15-48)**

FLOWSİTOMETRİ DEĞERLENDİRMESİ

- CD3 T LENFOSİTİ
- CD 4 YARDIMCI T LENFOSİTİ
- CD8 SÜPRESÖR T LENFOSİTİ
- CD 16-56 NK HÜCREŚİ
- CD19 VE 20 B LENFOSİTİ
- HLA-DR MHC CLAS 2

- 
- CMV PCR negatif

İmmün Yetmezlik Düşündüren 10 Klinik Bulgu



1
Yılda dörtten fazla
kulak iltihabı geçirme



2
Yılda ikiden fazla sinüzit
geçirme



3
İki aydan uzun süreli
antibiyotik kullanımı



4
Yılda ikiden fazla
zatürre geçirme



5
Gelişme geriliği



6
Tekrarlayan cilt veya
organ abseleri



7
Direngen ağız içi
(moniliyazis) veya deride
mantar enfeksiyonu



8
IV tedavi gereksinimi



9
İkiden fazla derin doku
enfeksiyonu veya sepsis
geçirme



10
Aile öyküsü

Sık enfeksiyon?..

- Yaşamın ilk 10 yılında normal immün sistemi olan bir çocukta yılda 6-8 üst solunum yolu enfeksiyonu beklenir.
- Ancak yaşam boyunca iki menenjit, selülit ya da sepsis gibi ciddi bakteri enfeksiyonu gelişmesi de immün yetmezlik düşündürür.

Aynı zamanda

- Alışılmışıtan ağır seyirli ve komplikasyonlu enfeksiyonlar
- Atipik, fırsatçı veya virulansı düşük mikroorganizmalar ile enfeksiyon

PIY soygeçmiş

- Akraba evliliği
- Kardeş ölüm öyküsü
- Ailede benzer hikaye

PİY ve Fizik muayene

- Zayıf, mutsuz, huzursuz
- Oral ve genital kandidiaz
- Saç ve cilt bulguları (eritrodermi, egzema, alopesi, siğiller, molluskum)
- Tonsillerin yokluğu, lenf bezi yokluğu,
- Lenfadenopati, hepatosplenomegali

PİY ve Fizik muayene

- Ağır büyüme geriliği
- Mikrosefali
- Fasiyal dismorfizm
- Nörolojik bulgular
- Sensorinöral sağırlık
- İskelet anomalileri

PİY ve Laboratuvar

- **Hemogram**
- **Lenfopeni**

Mutlak lenfosit sayısı <1 yaş <3.000/mm³

>1 yaş <2.000/mm³

GÜNDEMDEKİ TARAMA TESTİ

- TREC

T cell receptor excision circles

T lenfositlerin gelişimi sırasında gerçekleştirilen gen rekombinasyon aşamasında oluşan artık DNA parçacıklarının ölçümüne dayanır.

Böylece timusta gerçekleştirilen T lenfosit üretimi hakkında bilgi elde edinilmesi mümkün olmaktadır.

Laboratuvar deęerlendirmede

1. basamak testler

- Tam kan sayımı ve periferik yayma: ANS, ALS
- Kantitatif Ig seviyeleri: Ig A,M,G,E
- İzohemaglutiniler(>1 yaş)
- Aşı antikor yanıtı (anti Hbs, pnömokok..)
- Akcięer grafisi: Timus!
- Kompleman

Laboratuvar deęerlendirmede

2. basamak testler

- Lenfosit subgrupları (flow sitometri)
- Ig G subgrupları (>5 yaşı)
- Genetik
- Enzim düzeyi

- 
- Hastamızda

Flow sitometri

- **CD3: %0.007 (51-79)**
- **CD3+CD4: %0.0 (31-54)**
- **CD3+CD8:%0.0 (10-31)**
- **CD19:% 0,46 (6-21)**
- **CD20:% 0.07 (13-40)**
- **CD16+56+:% 90.92 (5-23)**

T-B-NK+

Ağır kombine immün yetmezlik

Ağır kombine immün yetmezlik

(*Severe combined immunodeficiency; SCID*)

- PEDİATRİK ACİL...

Ağır kombine immün yetmezlik (SCID)

- T hücre gelişiminde ciddi bozukluk en belirgin bulgu ve mutlaka var.
- B hücreleri de etkilenebilir.

B + SCID B- SCID

- NK hücreleride değişken derecede etkilenebilir.

NK + SCID NK- SCID



Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency

Waleed Al-Herz^{1,2}, Aziz Bousfiha³, Jean-Laurent Casanova^{4,5}, Talal Chatila⁶, Mary Ellen Conley⁴, Charlotte Cunningham-Rundles⁷, Amos Etzioni⁸, Jose Luis Franco⁹, H. Bobby Gaspar^{10*}, Steven M. Holland¹¹, Christoph Klein¹², Shigeaki Nonoyama¹³, Hans D. Ochs¹⁴, Erik Oksenhendler^{15,16}, Capucine Picard^{5,17}, Jennifer M. Puck¹⁸, Kate Sullivan¹⁹ and Mimi L. K. Tang^{20,21,22}

¹ Department of Pediatrics, Kuwait University, Kuwait City, Kuwait

² Allergy and Clinical Immunology Unit, Department of Pediatrics, Al-Sabah Hospital, Kuwait City, Kuwait

³ Clinical Immunology Unit, Casablanca Children's Hospital, Ibn Rochd Medical School, King Hassan II University, Casablanca, Morocco

⁴ St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University, New York, NY, USA

⁵ Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, INSERM UMR1163, Imagine Institut, Necker Medical School, University Paris Descartes, Paris, France

⁶ Division of Immunology, Children's Hospital Boston, Boston, MA, USA

⁷ Department of Medicine and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

⁸ Meyer Children's Hospital-Technion, Haifa, Israel

⁹ Group of Primary Immunodeficiencies, University of Antioquia, Medellin, Colombia

¹⁰ UCL Institute of Child Health, London, UK

¹¹ Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, MD, USA

¹² Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

¹³ Department of Pediatrics, National Defense Medical College, Saitama, Japan

¹⁴ Department of Pediatrics, Seattle Children's Research Institute, University of Washington, Seattle, WA, USA

¹⁵ Department of Clinical Immunology, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

¹⁶ Sorbonne Paris Cité, Université Paris Diderot, Paris, France

¹⁷ Centre d'Étude des Déficiences Immunitaires (CEDII), Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

¹⁸ Department of Pediatrics, UCSF Benioff Children's Hospital, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

¹⁹ Department of Pediatrics, Division of Allergy Immunology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

²⁰ Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, VIC, Australia

²¹ Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

²² Department of Allergy and Immunology, Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC, Australia

2. T-B- SCID

(i) DNA recombination defects

(a) RAG 1 deficiency	Mutation of <i>RAG1</i> Defective VDJ recombination; defect of recombinase activating gene (RAG) 1	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased		601457
(a) RAG 2 deficiency	Mutation of <i>RAG2</i> Defective VDJ recombination; defect of recombinase activating gene (RAG) 2	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased		601457
(b) DCLRE1C (artemis) deficiency	Mutation of <i>ARTEMIS</i> Defective VDJ recombination; defect in artemis DNA recombinase repair protein	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Radiation sensitivity	602450
(c) DNA PKcs deficiency*	Mutation of <i>PRKDC</i> - Defective VDJ recombination; defect in DNA PKcs Recombinase repair protein	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Radiation sensitivity, microcephaly, and developmental defects	600899
(ii) Reticular dysgenesis, AK2 deficiency	Mutation of <i>AK2</i> Defective maturation of lymphoid and myeloid cells (stem cell defect) Defect in mitochondrial adenylate kinase 2	AR	Markedly decreased	Decreased or normal	Decreased	Granulocytopenia and deafness	103020

AKİY- TEDAVİ

- **Destekleyici tedavi:**

Enfeksiyonların agresif tedavisi

IVIG replasmanı

Antimikrobiyal profilaksi

Canlı aşı yapılmayacak

Kan ve kan ürünlerine dikkat

Enzim replasmanı (ADA enzimi)

- **Kesin Tedavi:**

Hematopoietik kök hücre nakli

Gen tedavisi

- 
- Hastamızda

Hastamızda..

- SCID tanısı ile;
- 0.5 gr/kg/gün haftada bir IVIG başlandı
- Profilaktik olarak:
- 1-TMP\SMX
- 2-Flukonazol
- 3-Asiklovir
- 4-INH-Rifampisin (BCG yapıldığı için) başlandı.



KİT için anne, baba ve hastamızdan HLA grubu gönderildi.

- SCID gen paneli gönderildi.

Panel 1. SCID Panel

GENE	DISORDER		GENE	DISORDER
<i>IL2RG</i>	γc deficiency		<i>RAG1</i>	RAG deficiency
<i>JAK3</i>	JAK3 deficiency		<i>RAG2</i>	RAG deficiency
<i>IL7RA</i>	IL7Ra deficiency		<i>XLFI/NHEJ1</i>	Cernunnos/NHEJ1 deficiency
<i>PTPRC</i>	CD45 deficiency		<i>Lig4</i>	DNA ligase IV deficiency
<i>CD3D</i>	CD3δ deficiency		<i>PNP</i>	PNP deficiency
<i>CD3E</i>	CD3ε deficiency		<i>ZBTB24</i>	
<i>CD3Z</i>	CD3ζ deficiency			
<i>CORO-1A</i>	Coronin-1A def.			
<i>ARTEMIS</i>	Artemis deficiency			
<i>PRKCD</i>	DNA PKcs deficiency			
<i>AK2</i>	AK2 deficiency			
<i>ADA</i>	ADA deficiency			

Klinik İzlem

- 27.05.2016 tarihinde servise yatışı gerçekleşen hastaya belirtilen tedavi planı 5 gündür uygulanıyor.
- 01.06.2016'da toraks USG ile timus varlığının değerlendirilmesi planlandı.
- KİT'E kadar yakın izlem

SONUÇ

- Ülkemizde bu hastalık grubunun insidansı bilinmemekle birlikte akraba evliliği oranının yüksek olması bu hastalıklar yönünden önemli ölçülerde risk oluşturur.
- Sebeplerin farklı oluşlarına karşın tüm AKİY tiplerinde klinik özellikler benzerdir.
- Ciddi enfeksiyonlar nedeniyle erken klinik şüphe AKİY tanısı için ilk basamaktır.
- Hastaların çoğunda lenfopeni vardır.
- Oportunistik enfeksiyonlar başlamadan önce AKİY tanısı alan hastalarda kemik iliği transplantasyonu hayat kurtarıcı olduğundan ,AKİY bir pediatrik acildir.



TEŞEKKÜRLER...