



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

01 Ağustos 2019 Dr. Yasemin Özgen

Prof. Dr. Metin Aydoğan

Öğr. Gör. Dr. Işıl Eser Şimşek





- 2.5 yaş, erkek hasta
- Yakınması: Sık tekrarlayan öksürük, hırıltı



- İlk 1 yaşına kadar hafif atopik dermatit dışında önemli bir şikayeti olmayan hastanın bu süreden sonra 1 hafta süren pnömoni tanısı ile yatışı olmuş (Erzurum).
- Hastanın 5 ay ara ile sonrasında farklı merkezlerde 2 kez daha pnömoni tanısı ile yatışı yapılmış (Gölcük ve Trabzon).
- Hasta 4 ay ara ile AGE atakları geçiriyormuş. Haftada 2-3 gün mukuslu ve cıvık dışkılaması oluyormuş.



- 1 ay önce öksürük ve hırıltılı solunum ile başvurduğu merkezde ayaktan antibiyotik kullanımı olmuş ve hasta şikayetlerinde düzelme olmaması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş.



- Bronşit tanılarıyla ayaktan 3 kez antibiyotik ihtiyacı olmuş.
- Anne-baba 3. derece akraba
- Hastamız ailenin tek çocuğu
- Annenin paternal kuzenleri(3 kuzen) 1 yaş altında ishal nedeniyle ölmüş.
- Ailede bilinen immün yetmezlik tanısı yok.
- Aşı ile reaksiyon yaşamamış.



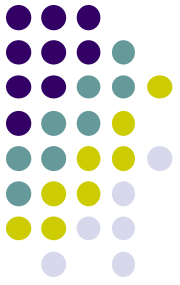
○ KTA:104/dk ,TA:90/50mmhg kilo: 11,5kg(97p)
DSS:26/dk Spo2:97 boy: 91cm(97p)

- Deri:doğal
- BB: Lenfadenopati palpe edilmiyor. Tonsiller hipertrofik değil.
- SS:Solunum sesleri eşit ve **sağda belirgin olmak üzere krepitan ral+**
- KVS:S1-S2 normal,S3 yok,ek ses ve üfürüm yok
- GIS:Batın rahat, defans, hassasiyet yok, HSM yok.
- GÜS:doğal, anomali yok
- NMS: normal.



Patolojik bulgular

- 1.5 yıl içinde 3 kez yatış gerektirecek pnömoni geçirme ve 3 kez ayaktan bronşit atağı geçirme
- Akraba evliliği
- Akciğer seslerinde sağda belirgin olmak üzere krepitan ral
- Annenin paternal kuzenlerinde 1 yaş altında ölüm öyküsü



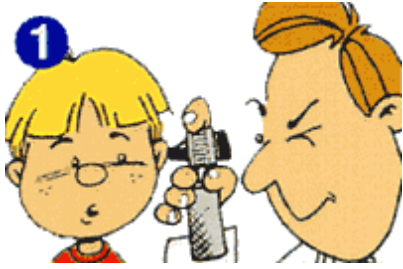
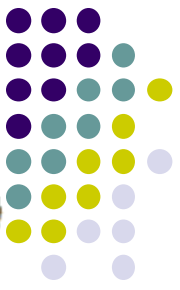
Ön tanı?
Tetkik ?

Ayırıcı tanı listesi



- Atopi, astım
- İmmün yetmezlik
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Aspirasyon sendromları (gastroözofajial reflü, trakeoözefajial fistül)
- Kistik fibrozis
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Anatomik defektler (vasküler ring)
- Bronkopulmoner displazi
- Konjenital kalp hastalıkları

İmmün Yetmezlik Düşündüren 10 Klinik Bulgu



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

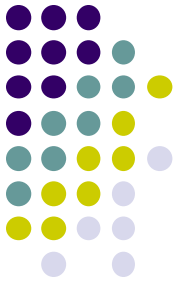


9
 ≥ 2 derin doku enfeksiyonu,
Fırsatçı m.o enf



10
Aile öyküsü

Laboratuvar



Beyaz küre: 9700/mm³ (lenf: 4800/mm³

nötrofil: 4500/mm³)

Hgb: 12,2gr/dl Htc:%38

PLT: 598000/mm³

CRP:4,7 mg/dl

Sedim:2 mm/saat

BIYOKİMYA:Normal

Laboratuvar



PA grafi:sağ akciğerde parakardiyak bölgede ve sol üstte belirgin infiltrasyon

İnhaler alerjen prik test:negatif

Ter testi: 53 mmol/l



C: 13075,5, W: 1
C=13075,5, W=1991



Laboratuvar İncelemeler

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

Humoral immün yetersizliklerde;

Serum IgG, IgM, IgA düzeyi

Isohemaggülitinin titreleri

Spesifik antikor yanıtı (AntiHbs, tetanoz, difteri, Hib gibi)

Hücre sel immün yetersizliklerde

Lökosit ve lenfosit sayımı

Total B, T lenfosit ve Th, Ts oranları

Geç aşırı deri duyarlılık testleri.

In vitro T hücre stimulasyonumitojenler (PHA, ConA)
antijen (kandida, tetanoz)

Akciğer grafisi: Timus görüntülemesi

Fagosit fonksiyonları

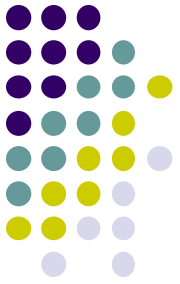
Total Nötrofil sayımı, NBT

NK hücre sayımı

Kompleman Sistemi; CH 50 , kompleman düzeyi



Laboratuvar



IgA: 1 mg/dl (14-123)

IgM: 10 mg/dl (48-168)

IgG: <75 mg/dl (424-1051)

izohemaglutinin: yeterli antikor oluşturmamadığı için bakılamadı.

AntiHbs :negatif



Düşük immunglobulin

XLA

CVID

IgA eksikliği

IgG alt grup eksikliği

IgM Eksikliği

Süt Çocuğunun Geçici H.

Yüksek immunglobulin

Hiper IgE

Hiper IgM Sendromu

AIDS

Normal immunglobulin düzeyi

Antikor eksikliği sendromu



FLOWSİTOMETRİ DEĞERLENDİRMESİ

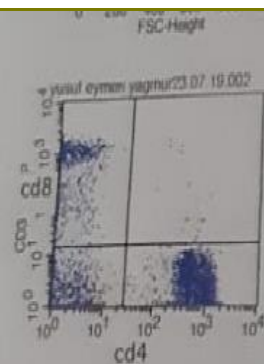
- CD3 T LENFOSİTİ
- CD 4 YARDIMCI T LENFOSİTİ
- CD8 SÜPRESÖR T LENFOSİTİ
- CD 16-56 NK HÜCRE Sİ
- CD19 VE 20 B LENFOSİTİ
- HLA-DR MHC CLAS 2

CD45-SS grafiğindeki hücre bölge dağılımı şu şekildedir:

-Myeloid	: %37,64	Monosit	: %10,66
-Lenfosit	: %47,50	R1	: %1,14
-CD45 negatif:	%1,41		

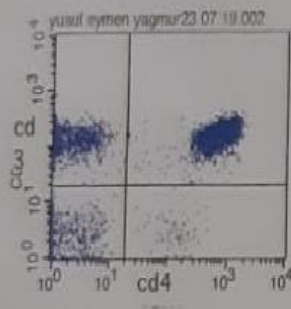
CD45- SS grafiğinde **LENFOSİT** %47,50 oranında yer almaktadır. Okumalar, **LENFOSİT** bölgesinin FS-SS grafiğine aktarılması ile elde edilen ve söz konusu hücre popülasyonunun %46,92 kadar temsil edildiği *gate* ' lerde yapılmıştır.

	%46,92	NORMAL DEĞER
CD3+	: %88,90	(51-79)
CD3+16-56-	: %83,90	(51-79)
CD3-16+56+	: %8,13	(5-23)
CD3+4+	: %44,18	(31-54)
CD3+8+	: %36,09	(10-31)
CD45RA+	: %74,06	(72-93)
CD45RO+	: %31,98	(9-31)
CD4+CD45RA+	: %29,95	(25-45)
CD4+CD45RO+	: %11,56	(6-21)
CD19+	: %0,27	(17-41)
CD20+	: %0,18	(13-40)
HLA-DR (Lenfositlerde)	: %10,77	(15-48)
TCR γ/δ (GAMA/DELTA)	: %15,79	
HLA-CLASS I (ABC)	: %98,94	



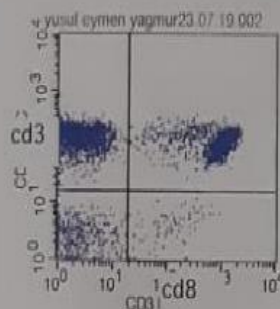
Panel: kombine immün yetmezlik
Acquisition Date: 23-Jul-19

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	1805	37.76	16.05
UR	19	0.40	0.19
LL	811	16.97	8.11
LR	2145	44.87	21.45



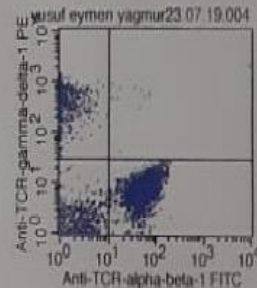
Panel: kombine immün yetmezlik
Acquisition Date: 23-Jul-19

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	2119	44.33	21.19
UR	2112	44.18	21.12
LL	491	10.27	4.91
LR	58	1.21	0.58



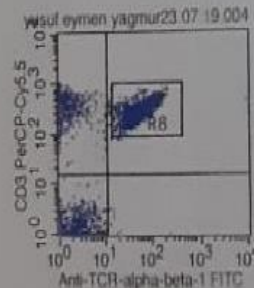
Panel: kombine immün yetmezlik
Acquisition Date: 23-Jul-19

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	2509	52.49	25.09
UR	1725	36.09	17.25
LL	460	9.62	4.60
LR	86	1.80	0.86



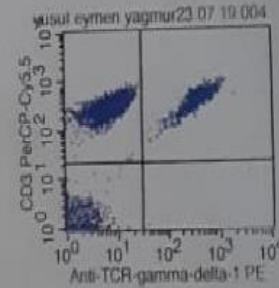
Acquisition Date: 23-Jul-19
Gate: G6

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	770	15.79	7.70
UR	12	0.25	0.12
LL	592	12.14	5.92
LR	3503	71.83	35.03



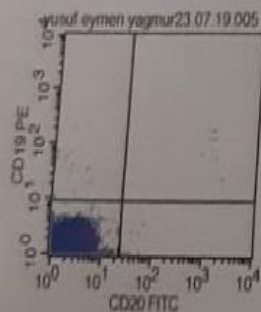
Acquisition Date: 23-Jul-19
Gate: G6

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	792	16.24	7.92
UR	3506	71.89	35.06
LL	571	11.71	5.71
LR	8	0.16	0.08



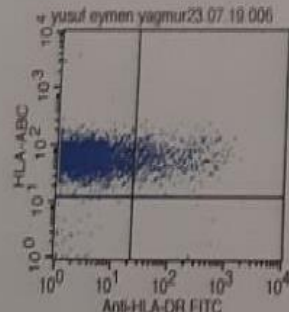
Acquisition Date: 23-Jul-19
Gate: G6

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	3516	72.09	35.16
UR	781	16.01	7.81
LL	579	11.87	5.79
LR	1	0.02	0.01



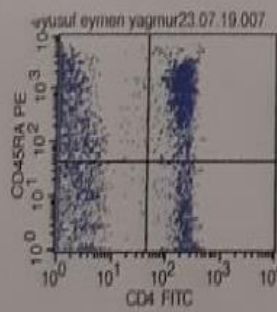
Acquisition Date: 23-Jul-19
Gate: G6

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	14	0.27	0.14
UR	7	0.14	0.07
LL	59.41	10.76	0.59
LR	4	0.08	0.04



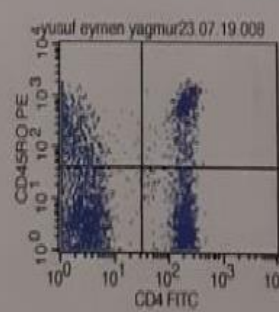
Panel: kombine immün yetmezlik
Acquisition Date: 23-Jul-19

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	4466	88.24	44.66
UR	545	10.77	5.45
LL	46	0.91	0.46
LR	4	0.08	0.04



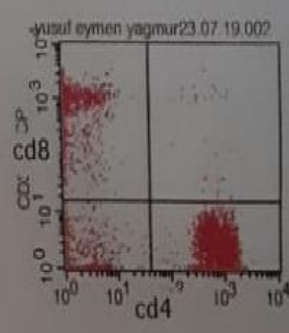
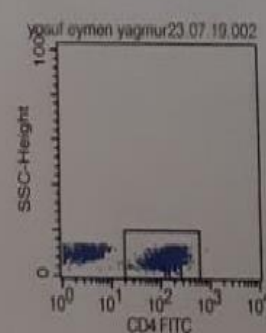
Panel: kombine immün yetmezlik
Acquisition Date: 23-Jul-19

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	2153	44.16	21.53
UR	1480	29.95	14.80
LL	671	13.76	6.71
LR	591	12.12	5.91



Panel: kombine immün yetmezlik
Acquisition Date: 23-Jul-19

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	1030	20.42	10.30
UR	583	11.56	5.83
LL	1839	36.46	18.39
LR	1592	31.56	15.92



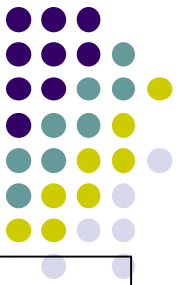
Panel: kombine immün yetmezlik
Acquisition Date: 23-Jul-19

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	1835	41.39	18.35
UR	28	0.63	0.28
LL	439	9.90	4.39
LR	2131	48.07	21.31



- Hasta Agamaglobulinemi olarak kabul edildi.
- 21 günde bir almak üzere 0.4 gr/kg IVIG tedavisi başlandı.
- Bactrim 5 mg/kg başlandı.
- Pnömoni tedavisi başlandı.
- BTK protein ekspresyonu için İ.Ü.DATEA örnek gönderilmesi planlandı.
- Genetik mutasyon için örnek gönderilecek.

Primer İmmün Yetersizlikler



I-Antikor Eksiklikleri

II- Kombine İmmün Yetersizlikler

III-Diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler

IV-İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar

V- Fagositin sayısal, işlev bozukluğu

VI- Doğal immün Sistemde eksiklik ile seyreden

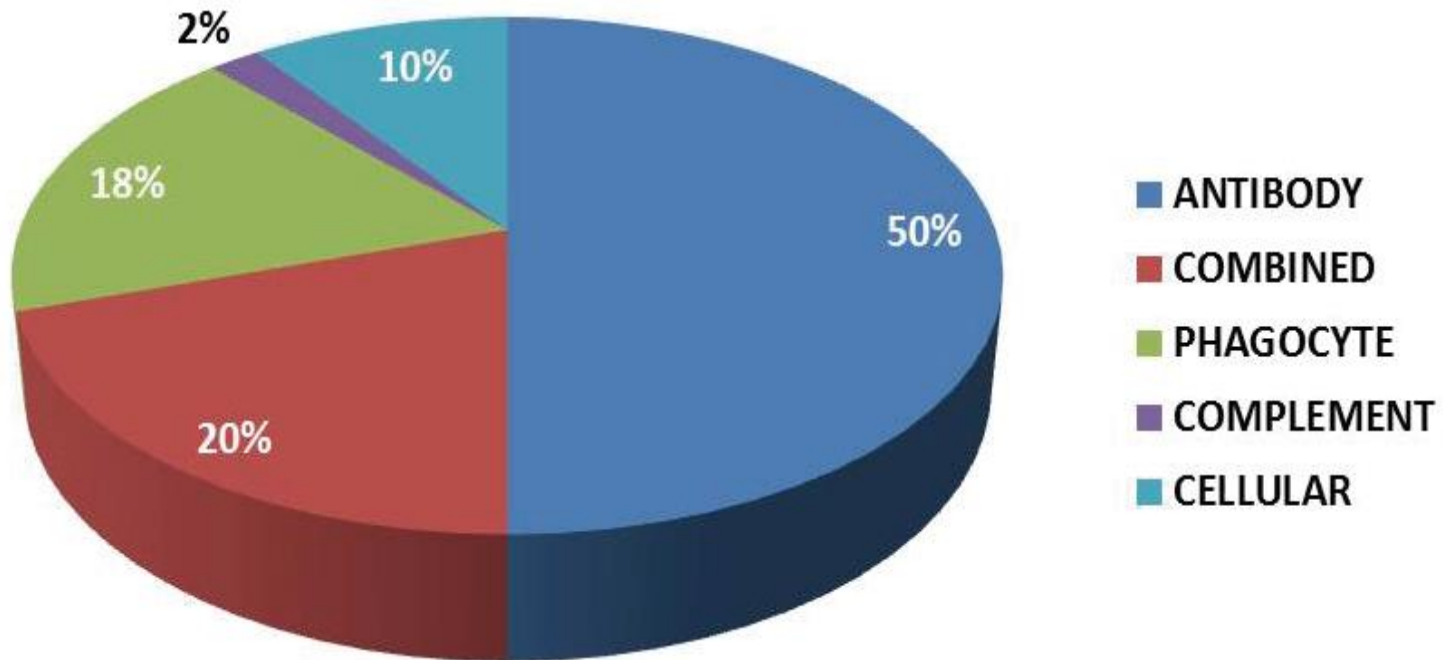
VII- Otoinflamatuvar hastalıklar

VIII- Kompleman eksikliği



The Primary Immune Deficiencies

Percentages



X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)

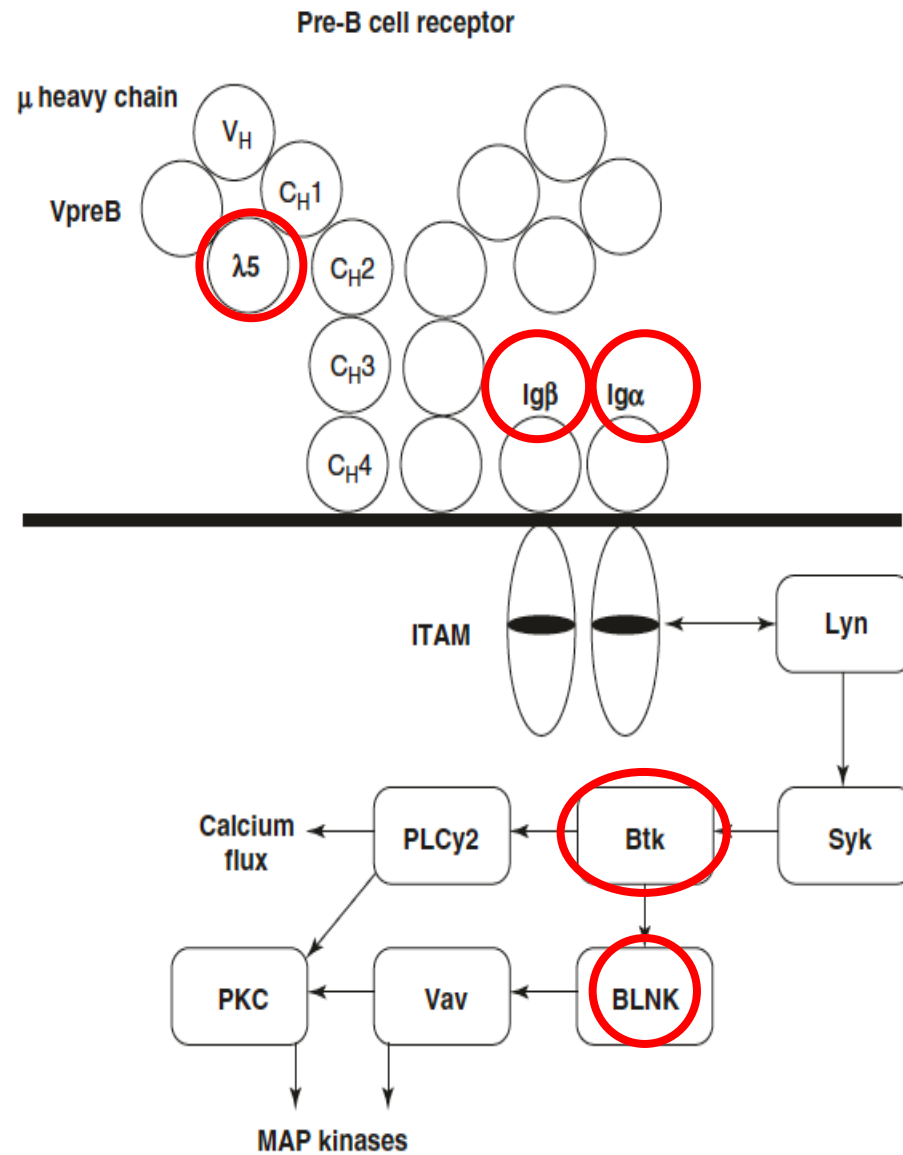
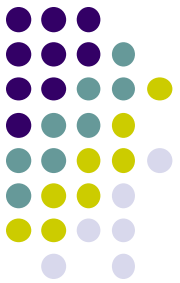


- Şiddetli hipogamaglobülinemi,
- Antikor eksikliği ve
- Enfeksiyona karşı artan duyarlılık ile karakterize primer bir humoral immün yetmezliktir.
- Klinik semptomlar (enfeksiyonlar) genellikle ilk 3 ila 18 aylık erkek bebeklerde görülür.
- XLA 190.000 erkek doğumda 1 sıklıkta görülür.

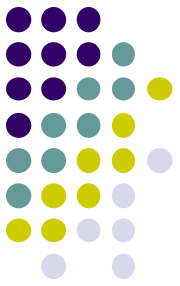
X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)



- XLA, Bruton tirozin kinaz (Btk) adlı bir sinyal iletim molekülündeki kusurlardan kaynaklanmaktadır.
- Klinik semptomlar nedeniyle başvuran hastalar genellikle başlangıçta önemli hipogamaglobülinemi / agamaglobülinemi ve CD19 + B hücrelerinin yokluğu ile tanımlanır.
- Ardından tanı BTK genindeki bir mutasyonu tanımlayan moleküler çalışmalarla doğrulanır.
- XLA için tedavinin temel taşı, immünglobulin ile yerine koyma tedavisidir.

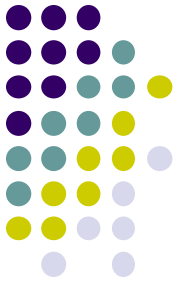


X'e bağılı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)



- Bruton tirozin kinaz aktivitesi düşük veya yoktur.
- Bu enzim B hücrelerinin tüm evrelerindeki diferensiasyonunda rol oynar. B hücreleri proB ve preB evresinde kalır, matur B hücrelerine dönmez.
- Lenfadenomegali ve tonsil görülmez.
- Solunum yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları, osteomyelit, meningoensefalit görülür.
- Enteroviruslarla meningoensefalit Giardia lamblia ile sık enfeksiyonlar(kapsüllü mikroorganizmalar).

X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)



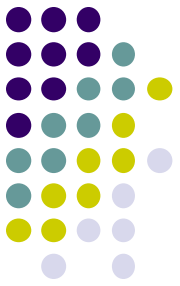
- XLA hastalarının ayırt edici özelliği, serum immünoglobulin ve B hücrelerinin tüm sınıflarında ve alt sınıflarında belirgin bir azalmadır.
- IgG, IgA ve IgM seviyeleri genellikle 100 mg / dL'nin altındadır. Bununla birlikte, IgG seviyeleri bazı hastalarda 200 ile 300 mg / dL kadar yüksek olabilir.
- Lenfoid dokusunda, kemik iliğinde ve rektal mukozanın lamina propria'sında plazma hücreleri yoktur.

X'e bağlı agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı)



- B lenfosit sayısı (CD19,CD20) %1'in altında
- İzohemaglütininler yoktur
- Aşılar (Difteri, tetenoz, boğmaca, H.influenzae) karşı antikor yanıtı oluşmamıştır
- T lenfosit sayısı ve işlevleri normaldir
- Tedavide 3-4 hafta aralıklar ile 400-600 mg/kg/doz İVİG infüzyonu
- Canlı viral aşılar kontrendikedir
- Profilaktik antibiyotik kullanılır

Otozomal Resesif Agammaglobulinemi



- Her iki cinsi tutar.
- Bruton tirozin kinaz (BTK) aktivitesi normaldir.
- Periferik B hücreleri yoktur veya çok düşüktür. B hücre gelişimi pre-B evresinde duraklar.
- Klinik belirtiler Bruton hastalığına benzer.
- Ancak klinik çok daha şiddetli seyreder.



- TEŞEKKÜRLER...