



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Alerji-İmmünoloji BD
Olgu Sunumu

12 Aralık 2017 Salı

Uzman Dr. Işıl Eser Şimşek



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Alerji - İmmünoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

12 Aralık 2017

Dr. Işıl Eser Şimşek

13 yaş , Erkek hasta

- **Şikayet: Sık tekrarlayan öksürük , hırıltı**

- İlk 3 yaşına kadar önemli bir şikayeti olmayan hastanın bu süreden sonra tekrarlayan öksürük, hırıltı, nefes darlığı şikayetleri başlamış.
- Son dönemlerde özellikle sabahları olan balgamlı karakterde ve egzersizle artış gösteren öksürük oluyormuş.
- Yılda yaklaşık 2-3 kez acil serviste ventolin tedavisi alıp fayda görüyormuş.
- Aile şu ana kadar toplam 3 kez zatüre geçirip ağızdan antibiotik verildiğini belirtiyor.

- Son 5 yıldır çocuk hematoloji polikliniğinden **otoimmün hemolitik anemi** nedeniyle takip edilen hasta **tekrarlayan ASYE** bulgularının olması nedeniyle tarafımıza konsulte edilmek üzere yönlendirilmiş.

- Özgeçmiş: Otoimmün hemolitik anemi tanılı.
- Soygeçmiş: Anne ve baba kuzen

Anne: 32 yaşında, sağ-sağlıklı

Baba: 40 yaşında, sağ- sağlıklı

1. çocuk: 21 yaş erkek, sağ-sağlıklı
2. çocuk: 18 yaş kız , sağ-sağlıklı
3. çocuk :HASTAMIZ

- Ailede immün yetmezlik tanısı konulan yada immün yetmezlik düşündüren öyküsü olan birey yok, bebek ölümü öyküsü yok.
- Ailede astım ve diğer atopik hastalık öyküsü yok

- **Ateş:** 36°C
- **Nabız:** 80/dk
- **Tansiyon:** 100 /60 mmHg
- **Boy:** 125 cm(<10)
- **Kilo:** 28 kg(50 p)
- **BCG skarı:** +

- **Genel durum:** İyi
- **Cilt:** Turgor, tonus doğal. Ödem yok. Döküntü yok
- **Baş boyun: Doğal**
- **Kulak-burun- boğaz:** Orofarenks ve tonsiller doğal
- **Kardiyovasküler:** S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok.
- **Solunum sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor **Dinlemekle sağda daha belirgin olmak üzere ince raller ve ekspiryum uzunluğu mevcut.** Toraks deformitesi yok. Retraksiyon yok.
- **Gastrointestinal sistem:** Batın rahat. Defans, rebound yok. **Hepatomegali (2-3 cm) ve splenomegali (3-4) mevcut.**

Özetle:

- 3 yaş başlangıçlı tekrarlayan ASYE bulguları
- Otoimmün hemolitik anemi tanısı
- Akraba evliliği
- Sağ akciğerde daha belirgin ince raller ve ekspiryum uzunluğu
- Hepatosplenomegali

- ÖN TANI ?
- LABORATUVAR?

Aralık 2013

BK:8920/mm³

•ANS: 5690/mm³

•Hb: 9.97 mg/dl

•Hct: %30.1

•MCV: %96

•Ret:%5.1

•PLT: 258/mm³

•ESR: 2mm/saat

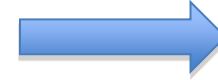
•D.coombs: pozitif

- Üre: 17 mg/dl
- Kre: 0,49 mg/dl
- Glukoz:89 mg/dl
- AST: 46 IU/l
- ALT: 34 IU/l
- D.bil: 0.8 mg/dl
- İ.bil:1.5 mg/dl
- Na: 135 mEq/l
- K: 3,99 mEq/l

Aralık 2013

- IgA: 25 mg/dl (39-616)
- IgG: 611 mg/dl (683-2394)
- IgM: 41 mg/dl (54-392)
- IgE:9.6 mg/dl
- C3:94 mg/dl
- C4:16 mg/dl
- antiHBS: 2 IU/L
- HBSAg:negatif
- İzohemaglutinin: anti A: 1/8

- CD3: %60.93
- CD3+CD4: % 35.82
- CD3+CD8: %16.32
- CD19:%20.92
- CD20:% 21.71



NORMAL

- SFT: Normal
- İnhaler / gıda prikt test: negatif
- TORAKS BT: sağ akciğer orta lob medialde bronşiektazi,segmente nodüler tarzda infiltratif görünüm, bilateral akciğerde mozaik perfüzyon,sağ hiler , subkarinal alanda lenf nodları

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

B Hücre defektler

T Hücre defektleri

Adezyon/swiching defetleri

IgA veya IgM düşüklüğünün eşlik ettiği belirgin azalmış IgG düzeyi

İmmünizasyana bozulmuş antikor yanıtı

Diğer immün yetmezlik nedenlerinin dışlanmış olması.



Hastanın öyküsü, ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde
Yaygın değişken immünyetmezlik (YDİY) olarak düşünüldü.

- 28 günde bir IVIG tedavisi başlandı.
- Hasta şubat 2014 den itibaren Sakarya Eğitim ve Araştırma hastanesinden poliklinik takibine devam etmiş
- Agustos 2016 tarihinde acil servise şiddetli ishal (25 /gün) nedeni ile başvuran hasta İmmünoloji tarafından yeniden değerlendirilip , son 6 aydır IVIG tedavisi almadığı öğrenildi.

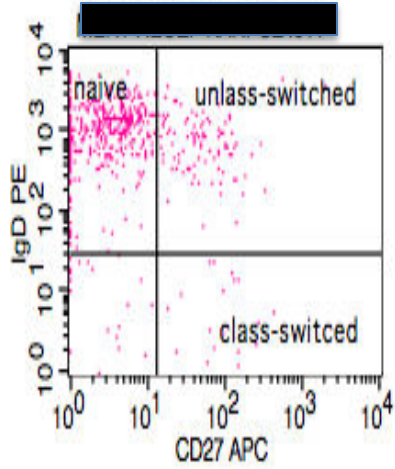
- 05.12.2013

- IgA: 25 mg/dl
- IgG: 611 mg/dl
- IgM: 41 mg/dl
- CD3: %60.93
- CD3+CD4: % 35.82
- CD3+CD8: %16.32
- CD19:%20.92
- CD20:% 21.71

- 12.08.2016

- IgG: 308
- IgM: 14
- IgA: <5
- CD3: %69.94
- CD3+CD4: % 39.68
- CD3+CD8: %21.47
- CD19:%5.92
- CD20:% 7.53

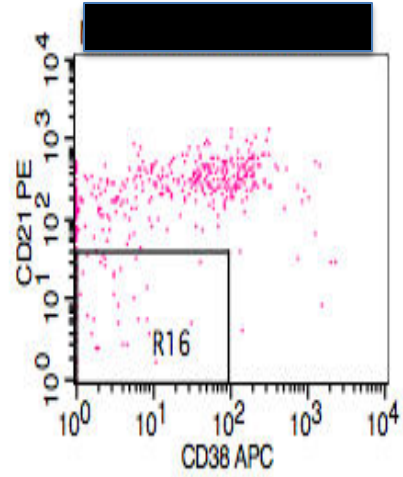
•IVIG tedavisi tekrar başlanarak poliklinik takibine alındı. Ayrıntılı flow sitometri analizi planlandı.



Gate: G3

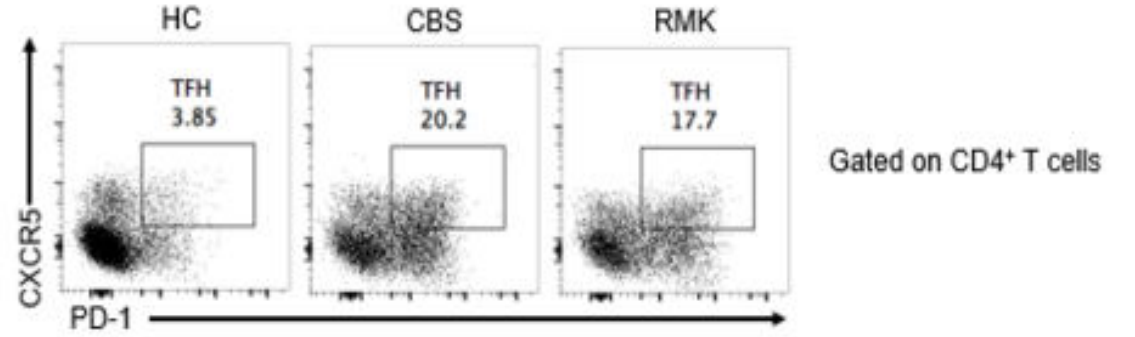
Quad	Events	% Gated	% Total
UL	405	74.45	1.06
UR	101	18.57	0.27
LL	19	3.49	0.05
LR	19	3.49	0.05

Sınıf değiştirmiş hafıza B hücreleri: % 0.05



CD21 low CD38 low : % 13.36

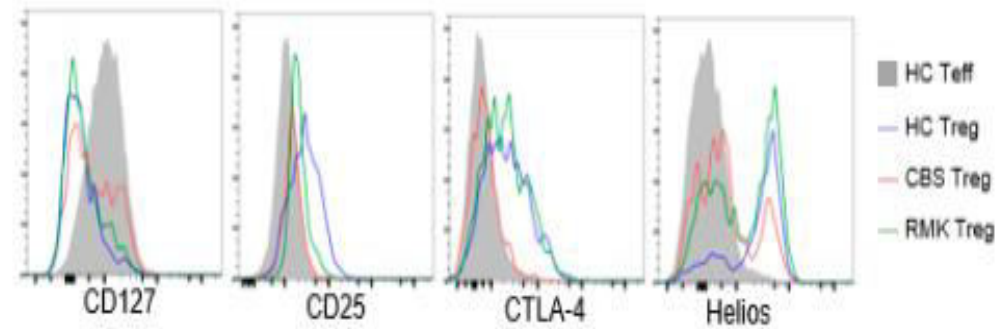
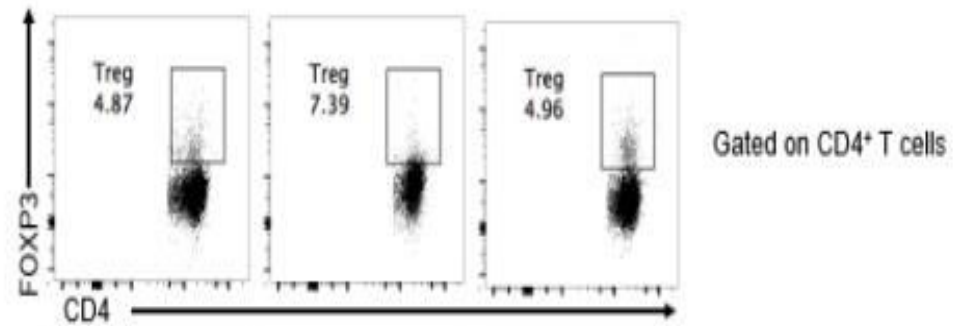
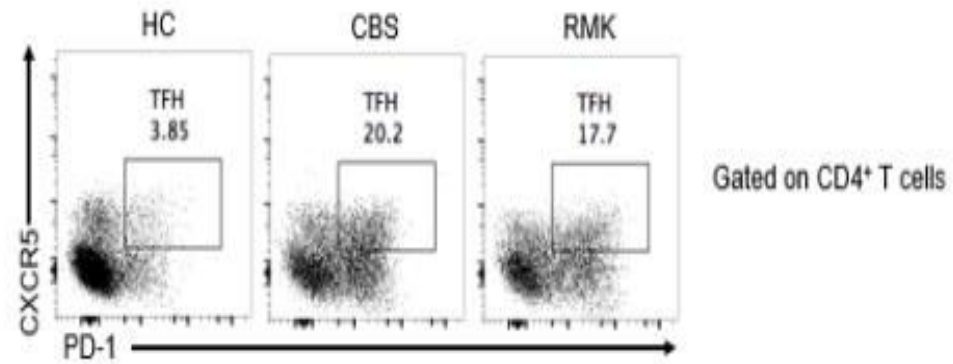
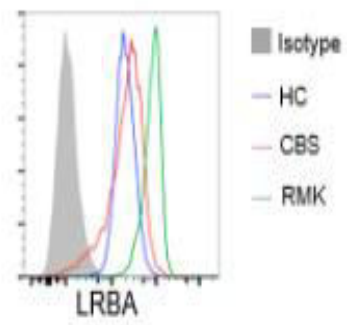
Otoreaktif B hücreleri : %13.6



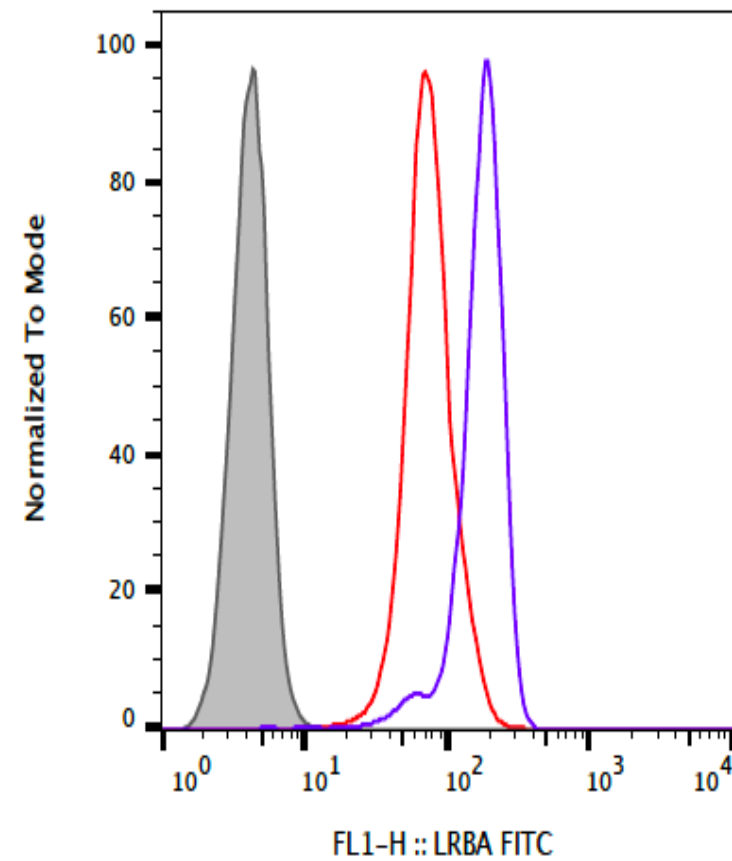
Foliküler T helper hücreleri (Thf): %17.7

İMMÜN DİSREGÜLASYON

- Şubat 2017 : Dirençli ishal, kilo kaybı ve otoimmün hatalık kliniği ile giden immün disregulasyonun ön planda olduğu hastalıklarla ayırıcı tanı yapıldı (LRBA eksikliği , CTLA-4 , IPEX sendromu , CD 25 eksikliği).



	Sample Name	Subset Name	Geometric Mean : FL1-H
	 Irba.005	Lymphocytes	160
	 izotip.004	Lymphocytes	4.18
	KONTROL Irba.003	Lymphocytes	72.8

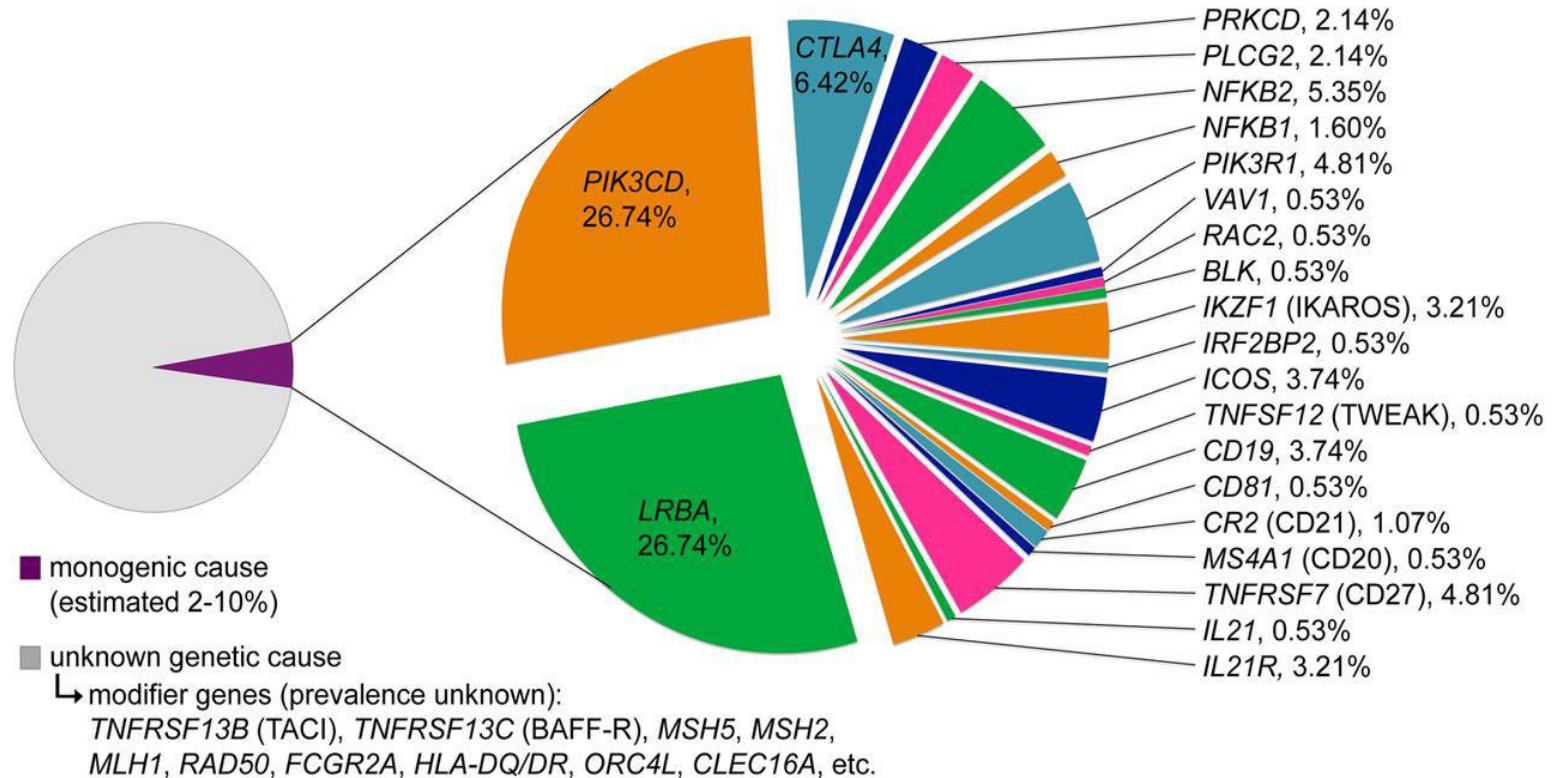


- LRBA*

- 4 nükleotid delesyonu saptandı.

LRBA (LPS responsive beige-like anchor protein) Eksikliği

YDİY 'lerin %2-10'unda genetik etyoloji belirlenmiştir



Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity.

[Lopez-Herrera G¹](#), [Tampella G](#), [Pan-Hammarström Q](#), [Herholz P](#), [Trujillo-Vargas CM](#), [Phadwal K](#), [Simon AK](#), [Moutschen M](#), [Etzioni A](#), [Mory A](#), [Sruogo I](#), [Melamed D](#), [Hultenby K](#), [Liu C](#), [Baronio M](#), [Vitali M](#), [Philippot P](#), [Dideberg V](#), [Aghamohammadi A](#), [Rezaei N](#), [Enright V](#), [Du L](#), [Salzer U](#), [Eibel H](#), [Pfeifer D](#), [Veelken H](#), [Stauss H](#), [Lougaris V](#), [Plebani A](#), [Gertz EM](#), [Schäffer AA](#), [Hammarström L](#), [Grimbacher B](#).

Author information

Abstract

Most autosomal genetic causes of childhood-onset hypogammaglobulinemia are currently not well understood. Most affected individuals are simplex cases, but both autosomal-dominant and autosomal-recessive inheritance have been described. We performed genetic linkage analysis in consanguineous families affected by hypogammaglobulinemia. Four consanguineous families with childhood-onset humoral immune deficiency and features of autoimmunity shared genotype evidence for a linkage interval on chromosome 4q. Sequencing of positional candidate genes revealed that in each family, affected individuals had a distinct homozygous mutation in LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein). All LRBA mutations segregated with the disease because homozygous individuals showed hypogammaglobulinemia and autoimmunity, whereas heterozygous individuals were healthy. These mutations were absent in healthy controls. Individuals with homozygous LRBA mutations had no LRBA, had disturbed B cell development, defective in vitro B cell activation, plasmablast formation, and immunoglobulin secretion, and had low proliferative responses. We conclude that mutations in LRBA cause an immune deficiency characterized by defects in B cell activation and autophagy and by susceptibility to apoptosis, all of which are associated with a clinical phenotype of hypogammaglobulinemia and autoimmunity.

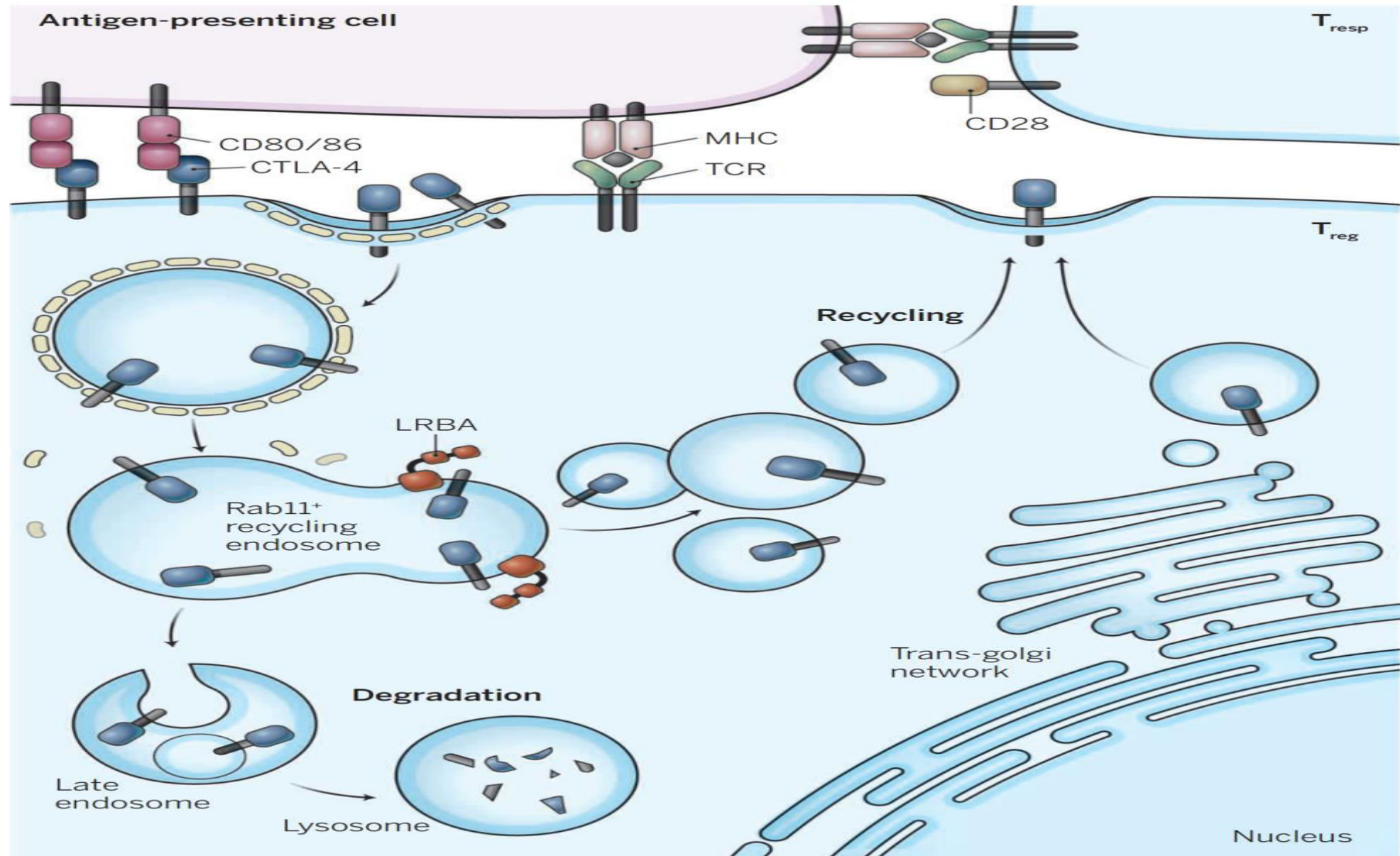
- İlk kez 2012 de YDiY tanısı ile izlenen 5 hastada tanımlanmış
- Hastalık otozomal resesif olarak 4. kromozomda kalıtılır.

LRBA Eksikliği

- Kronik diyare
 - Otoimmün hastalıklar
 - Tekrarlayan infeksiyonlar
 - Değişken hipogammaglobulinemi
- ile karakterize primer immun yetmezliktir.

PATOGENEZ

- Hücre içi vezikül trafiğini
- Apoptozu , otofajiyi
- Reseptör sinyalini düzenler .
- CTLA'ün lizozomal parçalanmasını önleyerek yüzeyde ekspresyonunun devamlılığını sağlar ve reseptör sinyalini düzenler.



PATOGENEZ

- B hücre proliferasyonu
- B hücrelerinin hafıza B hücrelerine dönüşümü ve plazmablastlara farklılaşmasını kontrol eder
- Eksikliği
 - Aşırı T hücre çoğalması
 - Lenfositik doku infiltrasyonu
 - Treglerin süpresif etkisi kaybolmakta
 - B hücre farklılaşmasında yetersizlik
 - Antikor üretiminde yetersizlik

Klinik

- Tekrarlayan enfeksiyonlar
- YDiY benzeri fenotip , kombine İY fenotipi

Klinik

- Otoimmün enteropati
- IBD-IBD benzeri tablo
- Çölyak/Çölyak benzeri tablo
- Kronik enfeksiyöz olmayan ishaller
- Histopatolojik değerlendirme:
 - normal-total vilus atrofisi

Klinik

- Otoimmün hemolitik anemi/trombositopeni, Evans send
- Troid hastalıkları ,Tip1 DM
- Vitiligo, alopesi
- JIA, psöriazis
- ADEM, Myastania gravis

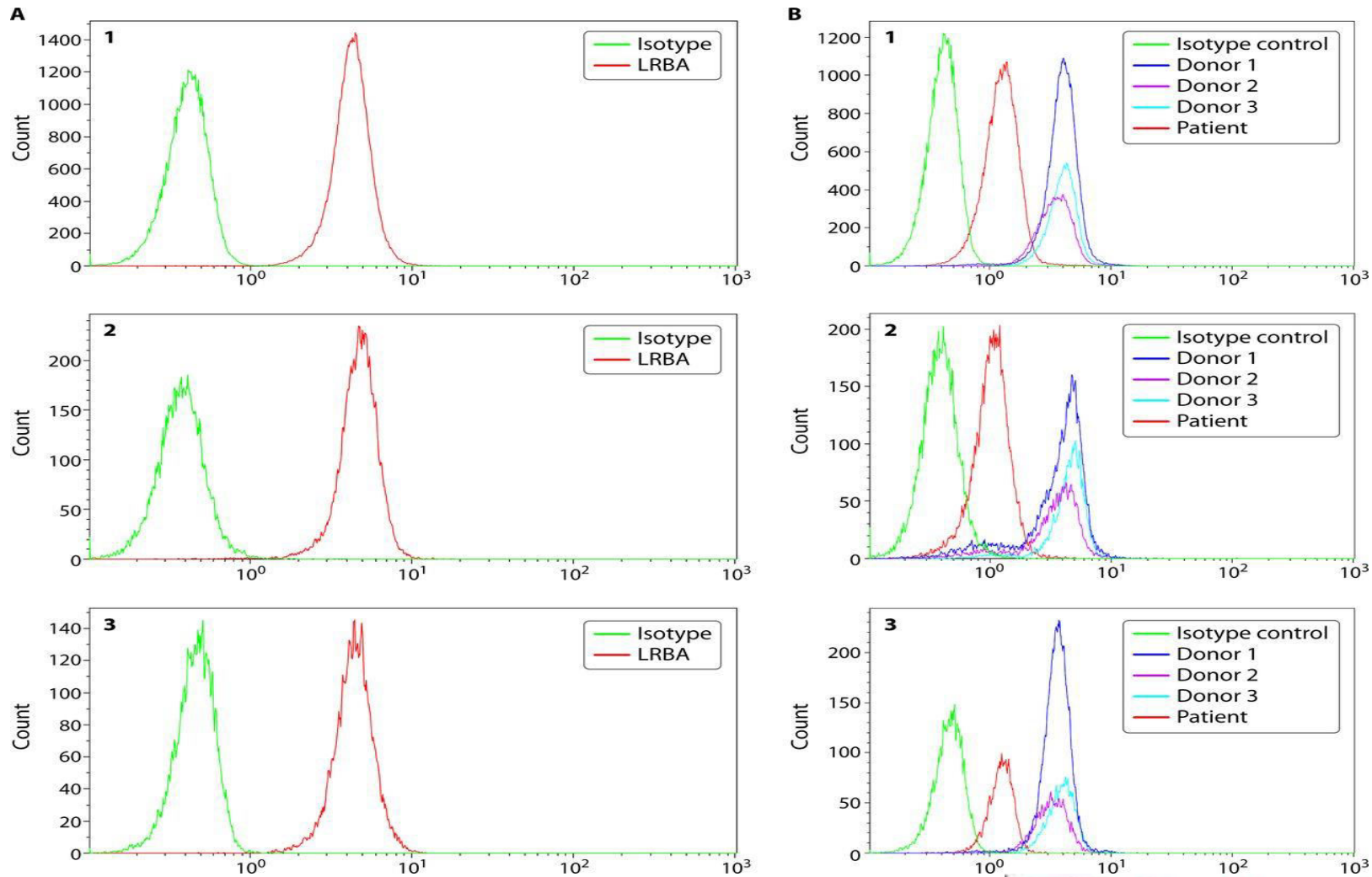
Laboratuvar

- Serum IgG, IgA veya IgM düzeylerinde düşüklük
- Spesifik antikor yanıtlarında bozukluk (%67)
- T , B ve NK hücre sayısı N/↓/↑
- Lenfosit proliferasyon/aktivasyon testleri N/↓/↑
- Yönlendirilmiş hafıza B hücrelerinde düşüklük (%80)

Laboratuvar

- Plazmablast B hücre oranında düşüklük (%92)
- Regülatuvar T hücre oranında düşüklük (%73-100)
- **LRBA proteininin yokluğunun gösterilmesi (akım sitometri)**
- Sekanslama ile mutasyonun gösterilmesi kesin tanı

LRBA protein expression in lymphocytes from a healthy individual and a patient.

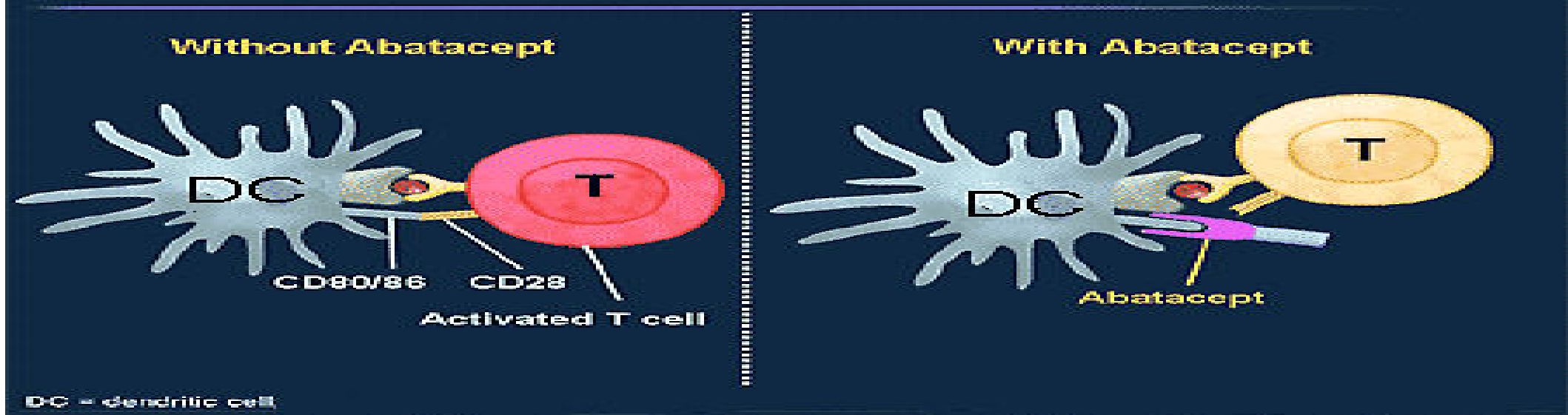


Roshini S. Abraham, and Geraldine Aubert Clin. Vaccine Immunol. 2016;
doi:10.1128/CVI.00001-16

Koruyucu ve küratif tedaviler

1. a) Enfeksiyöz ajanlara maruziyetin azaltılması,
b) Enfeksiyonların agresif tedavisi,
c) Antimikrobiyal profilaksi
2. Otoimmunitesi olan hastalarda immun süpresif tedaviler (steroid, rituksimab, sirolimus , abatacept)
3. IV-SC İmmünglobulin replasman tedavisi
4. Kök hücre nakli

Abatacept Selectively Modulates T Cell Activation



- Abatacept (CTLA-4-immüoglobulin=Orencia)
- Önce haftalık, 2 hafta sonra ve ayda bir infüzyon
- Enfeksiyon sıklığında artış !!!

- LRBA eksikliğinde; diğer CVID tiplerine oranla semptomlar erken yaşta başlar
- Özellikle enteropati ve otoimmünitesi olan hastalarda ve
- Ailesinde farklı otoimmün hastalık olan İMMÜN YETMEZLİKLİ hastalarda da akılda bulundurulmalı