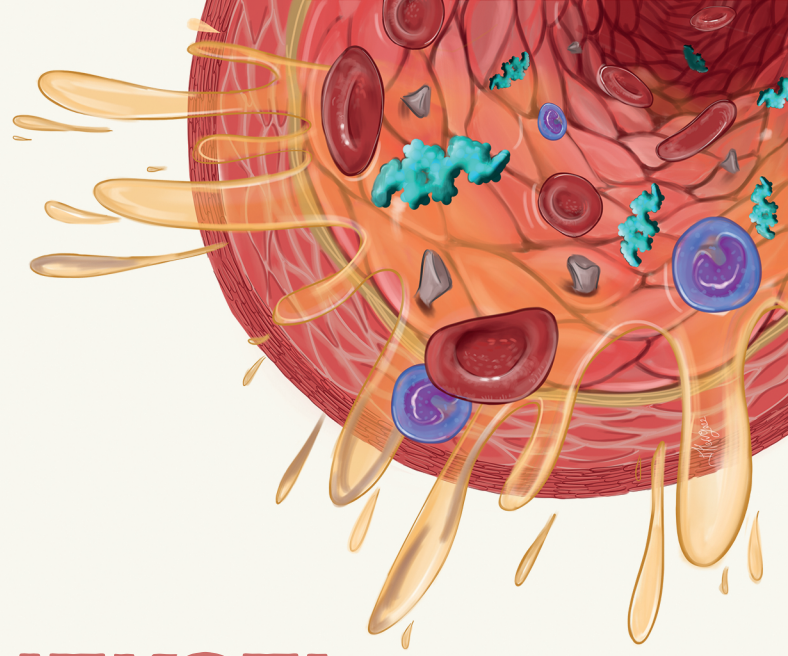




Ulusal
Nadir Hastalıklar
Derneği

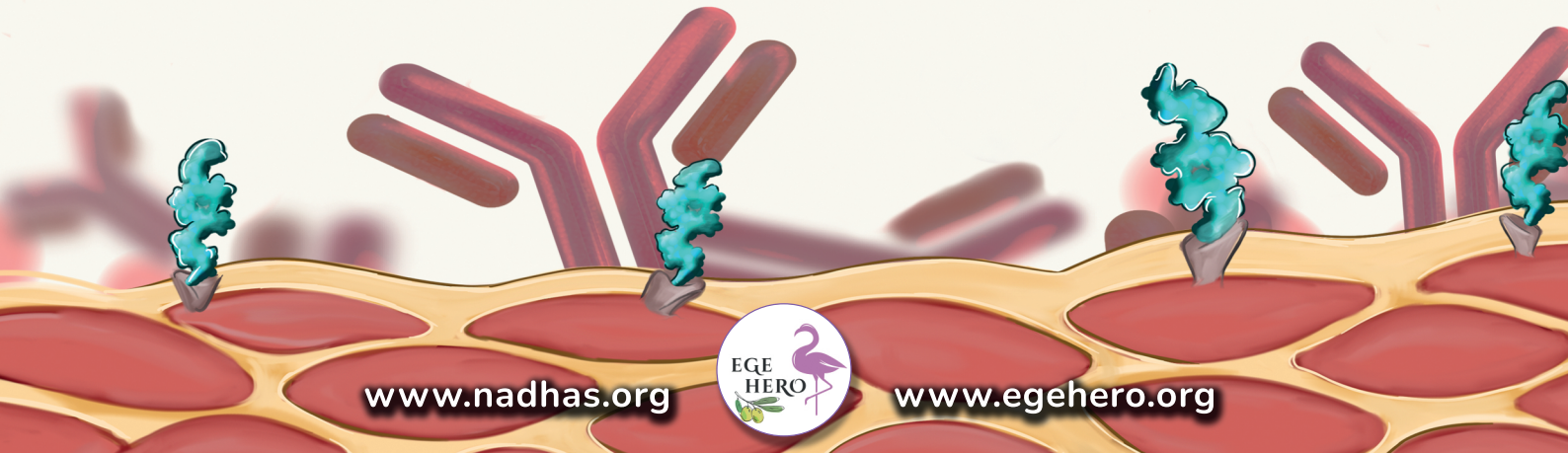


GELENEKSEL EGE ALERJİ-İMMUNOLOJİ SEMPOZYUMLARI

4. EGEHERO
Primer İmmün Yetmezlikte
Madalyonun Öteki Yüzü

25 - 27 NİSAN 2025
ONTUR OTEL - ÇEŞME / İZMİR

BİLDİRİ KİTABI



www.nadhas.org



www.egehero.org

GELENEKSEL EGE ALERJİ İMMUNOLOJİ SEMPOZYUMLARI

4.EGEHERO Primer İmmun Yetmezlikte Madalyonun Öteki Yüzü

BİLDİRİ VE KONUŞMA METİNLERİ KİTABI

25 - 27 NİSAN 2025

Ontur Otel – Çeşme / İzmir

DÜZENLEME KOMİTESİ

Aytül Zerrin SİN - Ceyda TUNAKAN DALGIÇ - Nihal Mete GÖKMEN - Ömür ARDENİZ

BİLİMSEL PROGRAM

25 Nisan 2025 – Cuma

13:30-13:50 AÇILIŞ KONUŞMALARI

Nihal Mete Gökmen – Aytül Zerrin Sin

13:50-14:30 KONFERANS 1 : TÜRKİYE HEREDİTER ANJİYOÖDEM ve KAZANILMIŞ ANJİYOÖDEM HASTA KAYIT SİSTEMİ. HAE/AAE-TR

Oturum Başkanları : Filiz Sebik – Ali Kokuludağ

HAE/AAE-TR 2024 Sonuçları ve HAE/AAE-TR 2025 Veri Girişi
Nihal Mete Gökmen

14:30-16:00 PANEL 1 : ANJİYOÖDEM PATOGENEZİNDE FARKLILIKLAR VAR MI ?

Oturum Başkanları : Betül Sin – Ragıp Ertaş

14:30-14:50 Mast Hücre Aracılı Anjiyoödem Mekanizmaları

Murat Türk

14:50-15:10 Bradikininerjik Anjiyoödem Mekanizmaları

Songül Çildağ

15:10-15:30 C1 inhibitör Normal Herediter Anjiyoödem Mekanizmaları

Nihal Mete Gökmen

15:30-15:50 Kazanılmış Anjiyoödem Mekanizmaları

Aytül Zerrin Sin

15:50-16:00 Tartışma

16:00-16:30 KAHVE MOLASI

16:30-17:15 KONFERANS 2 : KRONİK ÜRTİKER ve TAKLİTÇİLERİNDEN AYIRICI TANISI

Oturum Başkanları : Ömür Ardeniz – Murat Türk

Konuşmacı : Ragıp Ertaş

17:15-18:15 PANEL 2 : ANJİYOÖDEMDE TEDAVİ

Oturum Başkanları : Aytül Zerrin Sin – Songül Çildağ

17:15-17:35 Mast Hücre Aracılı Anjiyoödemde Tedavi

Cengiz Kırmaz

17:35-17:55 Bradikininerjik Anjiyoödemde Tedavi

Asuman Çamyar

17:55-18:15 C1 inhibitör Normal Herediter Anjiyoödemde Tedavi

Seda Altiner

18:45-19:15 E-POSTER SUNUMU (ANJİYOÖDEM OTURUMU)

Bildiri Sahibi: **P1:** Kutay Kırdök – **P2:** Büşra Selcen Akyol – **P3:** Gökten Bulut – **P6:** İsmet Bulut
P11: Gözde Duygu İşbilir Yaşar – **P13:** Türkan Dizdar Canbaz

26 Nisan 2025 - Cumartesi

08:30-09:30 PANEL 3 : ANJİYOÖDEM TAKLİTÇİLERİ -1

Oturum Başkanları : Şevket Arslan - Seda Altınır

08:30-08:50 Reflü, Yutma Güçlüğü, Larenks Ödemi, Uvula Ödemi

Kerem Öztürk

08:50-09:10 Enfeksiyonlar ve Anjiyoödem

Hüsnü Pullukçu

09:10-09:30 Romatolojik Hastalıklar ve Anjiyoödem

Elif Er

09:30-10:30 PANEL 4 : ANJİYOÖDEM TAKLİTÇİLERİ -2

Oturum Başkanları : Aslı Kılavuz - Ceyda Tunakan Dalgıç

09:30-09:50 Eozinofili ile Giden Dermatitler

Ayda Acar

09:50-10:30 Olgu Sunumları

- Gülhan Demiroğlu
- Fatih Kural
- Şengül Aksakal
- Ümitcan Ateş
- Özge Atik
- Ecem Ay

10:30-10:45 KAHVE MOLASI

10:45-11:15 PANEL 5 : HEREDİTER ANJİYOÖDEM RUTİN PROFİLAKSİDE ORAL TEDAVİLER

Oturum Başkanları : Aytül Zerrin Sin - Ali Kokuludağ

Konuşmacı : Nihal Mete Gökmen

11:15-12:00 PANEL 6 : ANJİYOÖDEM ve GENETİK TANI

Oturum Başkanları : Nihal Mete Gökmen - Papatya Bayrak Değirmenci

11:15 - 11:35 Genetik Test Sonuçları Doğru mu? Değil mi?

Hüseyin Onay

11:35-12:00 Herediter Anjiyoödemde Hayat Kalitesi

Esra Karabiber

12:05-12:35 PANEL 7 : HEREDİTER ANJİYOÖDEM İLAÇ UYGULAMALARI Yer : Pratik Salonu

Hemşire Aylin Okumuş - Hemşire Sevgi Altay - Hemşire Emel Dilek

12:35-13:30 ÖĞLE YEMEĞİ

13:30-14:45 OTURUM 1: PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE GELİŞEN BENİGN HEMATOLOJİK TABLOLAR

Oturum Başkanları : Aytül Zerrin Sin - Nesrin Gülez

13:30-13:45 Olgular ile İmmün Yetmezlik

Ömür Ardeniz

13:45-14:05 Sitopeni ve Primer İmmün Yetmezlik Birlikteliği

Nihal Karadağ

14:05-14:25 Kemik İliği Yetmezliği ile Seyreden Primer İmmün Yetmezlikler

Deniz Yılmaz Karapınar

14:25-14:45 Primer İmmün Yetmezlikte Benign Lenfoproliferasyonlar

Fatih Çölkesen

14:45-15:15 KAHVE MOLASI

15:15-16:15	OTURUM 2: PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE GÖRÜLEN MALİGNİTELER Oturum Başkanları : Deniz Yılmaz Karapınar - Ceyda Tunakan Dalgıç
15:15-15:45	Primer İmmün Yetmezlikte Malign Lenfoproliferasyon ve Non-Lenfoit Maligniteler Reyhan Gümüşburun
15:45-16:15	Patolog Gözüyle Primer İmmün Yetmezlikte Benign ve Malign Lenfoproliferasyon Derya Demir
16:15-16:45	KAHVE MOLASI
16:45-18:00	OTURUM: A'DAN Z'YE APDS (AKTİFLEŞTİRİLMİŞ FOSFOİNOZİTİD 3-KİNAZ DELTA SENDROMU: ACTIVATED PI3K DELTA SYNDROME) Oturum Başkanları : Ömür Ardeniz - Deniz Çağdaş Ayvaz
16:45-17:05	Klinik Yönleriyle APDS Deniz Çağdaş Ayvaz
17:05-17:25	APDS'de Genetik Ayça Aykut
17:25-18:00	APDS Tanısında Fonksiyonel Analizlerin Yeri ve Yorumu Giulio Tessarin
18:00-19:00	E-POSTER SUNUMU (PRİMER İMMÜN YETMEZLİK OTURUMU) Bildiri Sahibi: P4: Eda Aslan - P5: Gizem Kabadayı - P7: Merve Ayşe Kabacı - P8: Aslı Öktem P9: Betül Aksu - P10: Fatma Genç - P12: Erman Gıdık

27 Nisan 2025 - Pazar

09:00-10:00	OTURUM: PRİMER İMMÜN YETMEZLİK ZEMİNİNDE VİRAL ENFEKSİYONLAR Oturum Başkanları : Ferah Genel - Reyhan Gümüşburun
09:00-09:20	EBV Yatkinlığıyla Giden Monogenik Primer İmmün Yetmezlikler Şevket Arslan
09:20-09:40	Primer İmmün Yetmezlik ve Lenfoproliferasyon Birlikteliğinde Rol Oynayan Enfeksiyonlar Meltem Taşbakan
09:40-10:00	Primer İmmün Yetmezlik Zeminindeki Akut ve Kronik Viral Enfeksiyonların Tedavisi Elif Ertuna
10:00-10:30	KAHVE MOLASI
10:30-11:50	OTURUM: AKILCI İLAÇ KULLANIMI VE KLİNİKTE İMMÜN YETMEZLİKLERDE GÖRÜLEN HEMATOLOJİK PATOLOJİLERE ÖRNEKLER Oturum Başkanları : Nihal Mete Gökmen - Funda Elmas
10:30-10:50	Kronik Viral Enfeksiyonlu Primer İmmün Yetmezlikte IGRT Nasıl Olmalı? Ceyda Tunakan Dalgıç
10:50-11:00	CD137 Eksikliği Soner Günder
11:00-11:10	LRBA Eksikliği Aymen Hişmioğulları
11:10-11:20	Evans Sendromu, GLILD Tanısı ile Takipli TACI Mutasyonu Recep Evcen
11:20-11:30	Sitopeni, Non-Hodgkin Lenfoma, IFNGR1 Mutasyonu Mehmet Emin Gerek
11:30-11:40	X-MEN Sendromu (Magnezyum Defekti, Epstein-Barr Virüsü Enfeksiyonu ve Neoplazi ile Karakterize X'e Bağlı İmmün Yetmezlik) Fatih Kural
11:40-11:50	Protein Kaybettiren Enteropati ve Gastrointestinal Folliküler Lenfoma Birlikteliği Züleyha Galata
11:50-12:00	KAPANIŞ KONUŞMASI



POSTER BİLDİRİLER

P1- SAKLI TETİKLEYİCİ: ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ BRADİKİNERJİK ANJİOÖDEM

Kutay Kırdök¹, Ceyda Tunakan Dalgıç¹, Emine Nihal Mete Gökmen¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: C1 esteraz inhibitör düzeyi ve fonksiyonu normal olan bireylerde gelişen bradikinin aracılı anjioödem tanı ve tedavi süreci klinik benzerliği nedeniyle histamin aracılı anjioödem ile sıklıkla karışabilmektedir. Bu bildiride tedaviye dirençli seyreden ve hormonal tetikleyicinin ön planda olduğu C1 inhibitörü düzeyi normal saptanan hastanın kliniği ve tedavi yanıtı sunulmuştur.

Yöntem: 25 yaşında kadın hasta sabah saatlerinde sol göz altından başlayan ve saatler içinde tüm yüze ve üst dudağa yayılan anjioödem şikayeti ile acil servise başvurdu. Acil serviste uygulanan antihistaminik ve kortikosteroid tedavilerine yanıt alınamaması üzerine tarafımıza konsülte edildi. Anamnez ve klinik bulgular doğrultusunda hastaya sırasıyla 1500 Ü Berinert, 1000 Ü Cinryze ve subkutan 30 mg icatibant uygulandı. Tedaviye sınırlı yanıt alınması üzerine ikinci kez 1000 Ü Berinert uygulandı ve ardından 72 saat içerisinde klinik iyileşme sağlandı. Hasta daha sonra detaylı öykü ile tekrar değerlendirildi ve laboratuvar analizleri yapıldı.

Bulgu: Hasta yaklaşık dört ay önce polikistik over sendromu tanısıyla drospirenon/etinil estradiol içeren oral kontraseptif (durosetil) tedavisine başladığını ve ilacın başlanmasından yaklaşık bir ay sonra ekstremitelerde yineleyen anjioödem ataklarının ortaya çıktığını ifade etmiştir. Ayrıca patlıcan, ananas, peynir ve çiğ zeytin tüketimi sonrası ağız çevresinde kaşıntı ve ürtikeryal lezyonlar geliştiğini bildirmiştir. Yapılan laboratuvar incelemelerinde C1-INH düzeyi 0.451 g/L, C4 düzeyi 21 mg/dL, triptaz düzeyi 4.26 ng/mL olarak saptanmıştır.

Sonuç : Ürtiker eşlik etmeyen, tekrarlayıcı ve kortikosteroid tedavilerine yanıtız anjioödem olgularında bradikinin aracılı anjioödem öncelikli olarak düşünülmelidir. C1 inhibitör düzeylerinin normal olması tanının dışlanması için yeterli değildir. Özellikle genç kadın hastalarda hormonal tetikleyiciler dikkatle sorgulanmalı; oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili bradikinerjik anjioödem olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun tedavi yaklaşımı ve zamanında yönlendirme ile komplikasyonlar önlenabilir ve hastanın yaşam kalitesi artırılabilir.

P2- KAZANILMIŞ ANJİYOÖDEM: LENFOPROLİFERATİF VE OTOİMMÜN HASTALIK İLİŞKİLİ İKİ OLGU

Büşra Selcen Akyol¹, Songül Çildağ¹, Elif Nazlı Tekin¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Anjioödem, submukozal/subkutanöz dokuda oluşan, keskin sınırlı, lokalize şişliktir. Vasküler bütünlüğün bozulması sonucu interstisyumda sıvı birikimiyle oluşur. Anjioödem, gevşek bağ dokusu olan dil, dudaklar, göz çevresi, yüz, larinks, genital bölge ve barsakları etkiler. Çoğunlukla benign seyrederek spontan geriler, ancak tutulum bölgesine göre hayatı tehdit edebilir. Kazanılmış anjioödem(KAÖ), anjioödem sınıflamasında bradikinin aracılı anjioödem alt grubundadır. KAÖ ile HAÖ ayırımında aile öyküsünün olmaması ve C1q düşüklüğü tanıya yardımcıdır. KAÖ’de sebep çoğunlukla otoimmün ve lenfoproliferatif hastalıklardır. Bu çalışmada, iki duruma örnek olabilecek olgular paylaşılmaktadır.

Yöntem: Olgu sunumu-1 70 yaş kadın hasta, 2 ay içinde iki kez olan dil, dudak ve yanakta şişlik yakınmasıyla başvurdu. Ürtikeri yoktu. İlk anjioödem atağından bir gün önce dental girişim için lokal anestezi ve parasetamol kullanımı mevcuttu. İkinci anjioödem atağında tetikleyici tariflemiyordu. Acil serviste kortikosteroid, antihistaminik ve mayi replasmanı ile iki gün içerisinde şikayetleri gerileyen hasta tarafımıza yönlendirildi. Özgeçmişinde alerjik hastalık öyküsü yoktu. Anjioödem aile öyküsü negatifti. Hipertansiyon için dört yıldır kullandığı olmesartan tedavisi amlodipinle değiştirildi. Sistem sorgusunda kilo kaybı, gece terlemesi mevcuttu. Fizik muayenesi hepatosplenomegali dışında olağandı. Laboratuvar incelemelerinde; hgb:8.4g/dl, wbc:19410/mm³, lym:12990/mm³, plt:141000/mm³, sedim:51mm/h, CRP:139mg/L, C4:<0,03g/L(0.15-0.5), C3:1.50g/L(0,85-2,00), C1INH:0,32(0.21-0.39), C1INH fonksiyonu<10 (70-130), ANA: sınır değerde granüler patern izlenirken ANA profili negatifti. C1q düzeyi bakılmadı. Hematoloji kliniğine yönlendirilen hastaya KLL tanısıyla FCR(fludarabin, siklofosfamid, ritüksimab) tedavisi başlandı. Tedavi sonrası 2 yıldır takipte anjioödem gözlenmedi.

Bulgu: Olgu sunumu-2 23 yaş kadın hasta, 1 aydır sol gözde şişlik, iştahsızlık, karın ağrısı şikayetleriyle başvurdu. Periorbital ödemin artış-azalma gösterdiği ancak tam geçmediği öğrenildi. Gözde kaşıntı, sulanma, kızarıklık yoktu. Hastada alerjik hastalık öyküsü yoktu. Tetikleyiciler açısından sorgusu negatifti. Periorbital ödem şikayetiyle göz kliniği başvurusunda gözde kuruluk saptanarak gözyaşı başlandı. Karın ağrısı, iştahsızlık şikayetleriyle başvurduğu gastroenteroloji kliniğinde patoloji saptanmadı. Sistem sorgusunda fotosensitivite, reynaud fenomeni, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, cilt kuruluğu, artralji, oral aft mevcuttu. Deri prick testi negatif saptandı. Anjioödem ve bağ doku hastalığı aile öyküsü negatifti. Laboratuvar incelemelerinde; C3:0.72g/L(0.85-2.0), C4: 0.11g/L(0.15-0.5), C1INH:0.22(0.15-0.35), C1INH fonksiyonu<10 (70-130), C1q:218mg/L(157-306) saptandı. SERPING1 mutasyonu önemi belirsiz varyant, Anti SS-A, Anti-Sm, Anti RNP/sm sınır değerde saptandı. Bağ doku hastalığı düşünülerek hidroksiklorokin ve metilprednizolon tedavileri başlanan hastanın şikayetleri geriledi.

Sonuç: Bu çalışmada, KAÖ’nün en sık iki nedenini gösteren olgular sunulmaktadır. İlk olgu lenfoproliferatif maligniteye sekonder KAÖ’yken, ikinci olgu otoimmünite zemininde KAÖ’yü temsil etmektedir. KAÖ hastalarının %73’ünü kadınlar oluşturur. Semptomlar genellikle 4. dekattan sonra görülmekle birlikte hastaların %8’inde erken başlangıç görülebilmektedir. Etiyolojide en çok suçlanan lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıklardır. Lenfoproliferatif hastalıklarda en sık MGUS, otoimmünite zemininde tiroidit görülmektedir. Hastaların %67’sinde anti-C1INH antikorları pozitifdir. %70’inde C1q düşüklüğü izlenir. C1INH çoğunlukla düşük olmasına rağmen %20 hastada normaldir. C1INH fonksiyonunun normalin %50’sinin altındaki seviyeleri, KAÖ’den şüphelenildiğinde doğrulayıcı testtir. Tedavide esas, primer hastalığın tedavisidir. Ancak atak/profilaksi tedavisi gereken hastalarda, bradikinin aracılı mekanizmaya sahip olması nedeniyle, HAÖ’yle benzerlik gösterir. Bu hastalarda atakta; C1-INH, ikatibant, profilakside; androjenler, traneksamik asit fayda sağlayabilir. Ritüksimab, siklofosfamid gibi B hücreleri hedef alan ajanların başarı oranları değişkendir. Klinik olarak >40 yaş başlayan, aile öyküsünün

negatif olduğu anjioödem ataklarına sahip kişilerde KAÖ düşünülmelidir. Semptom kontrolü ve uygun tedavi açısından KAÖ'nün etiyojisinin belirlenmesi kritik öneme sahiptir. Bu anlamda çalışmamızda, KAÖ etiyojisinde ön planda lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıkları araştırmanın gerekliliği vurgulanmaktadır.

P3- İNTERSTİSYEL SİSTİT/AĞRILI MESANE SENDROMU KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE MONTELUKAST VE/VEYA OMALİZUMAB İLE BAŞARILI TEDAVİ: BİR OLGU SUNUMU

Gökten Bulut¹

¹Atatürk Şehir Hastanesi Balıkesir

Amaç: İnterstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu (IC/BPS), idrar yolu enfeksiyonu olmadan altı aydan uzun süren pelvik ağrı, sık idrara çıkma ve sıkışma ile karakterize kronik bir durumdur. Her iki cinsi de etkileyen ve sıklıkla pelvik ağrıya neden olan diğer durumlarla karıştırılan bir hastalıktır. Tanısı zordur ve etkili tedavi seçenekleri sınırlıdır.

Yöntem: Bu vakada, tipik klinik semptomları olan ve interstisyel sistit semptom ve sorun anketi toplam puanı 33 olan ve beraberinde kronik spontan ürtikeri olan 59 yaşında bir erkek hastayı sunuyorum.

Bulgu: Artmış idrar sıklığına, sıkışmaya veya nokturiye, idrar yolu enfeksiyonuna ve aşırı aktif mesaneye neden olabilecek yaygın etyolojiler dışlandı. Hastanın semptomları omalizumab ve montelukast ile önemli ölçüde düzeldi

Sonuç: Bu vaka interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromlu hasta yönetimine dair yeni bir bakış açısı sağlamakla kalmıyor, aynı zamanda mast hücre aracılıklı mekanizmaların bu karmaşık sendromun etiyojisi ve tedavisindeki potansiyel rollünü de vurguluyor.

P4- ATOPIK DERMATİT İLE PREZENTE OLAN STAT6 MUTASYONU OLGUSU

**Eda Aslan¹, Ceyda Tunakan Dalgıç¹, Reyhan Gümüşburun¹, Yusuf Özeke¹,
Züleyha Galata¹, Onurcan Yıldırım¹, Fatma Ömür Ardeniz¹**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 6 (STAT6), STAT protein ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür. STAT ailesinin proteinleri, bir reseptör kompleksinden çekirdeğe sinyaller iletir ve gen ekspresyonunu aktive eder. STAT6, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından aktive edilir (Özellikle interlökin-4 ve interlökin-13). STAT6'daki fonksiyon kazanımı (GOF) varyantlarının, erken başlangıçlı, çok sistemli alerjik hastalıklara sebep olduğu ilk olarak 2022 yılında ortaya konulmuş ve 2024 yılında OMIM'de Hiper-IgE Sendrom 6 (otozomal dominant) olarak tanımlanmıştır.

Bulgu: Olgu: Bilinen kontakt dermatit, hipotiroidi, tip 2 DM tanıları olan 55 yaşında kadın hasta, ekstremiteler ve gövdede yaygın, kaşıntılı squamoz tarzda lezyon şikayeti ile dermatoloji kliniğine başvurmuş. Dermatoloji kliniğinde cilt biyopsisi yapılmış ve Spongiotik dermatit-Kontakt dermatit olarak sonuçlanmış. Hastanın ileri tetkiklerinde total IgE :13.000 kU/L, eosinofil: 850 μ L saptanması üzerine hematolojiye yönlendirilmiş. Nötrofilik lökositozu ve PY'da displastik nötrofilleri olması sebebiyle kemik iliği biyopsisi yapılmış ve normoselüler olarak sonuçlanmış. Hastanın tetkiklerinde IgM<25 mg/dl , IgE 18.440 kU/L saptanması üzerine immunoloji polikliniğine yönlendirildi. Hastanın anamnezinde; çocukluğunda sık üst-alt solunum yolu enfeksiyon öyküsü yoktu. Çocukluk aşılı sonrası reaksiyon geliştirmemişti. Gastrointestinal şikayetleri bulunmamaktaydı. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Laboratuvar sonuçlarında IgM düşüklüğü ve IgE yüksekliği dışında, total lökosit :11.460 μ L, eosinofil:780 μ L saptandı. Hastanın diğer Ig değerleri normal aralıktaydı. Biyokimya, otoimmün ve serolojik testleri normal sonuçlandı. Anti-A titre:1/16, Anti-B titre:1/8 olarak düşük görüldü. Tetanus ve pnömokok bazal antikor yanıtları normal, paraziter tetkikleri negatif sonuçlandı. Yüzeyel doku USG'de sağ inguinalde bölgede 28x7mm boyutunda reaktif özellikle lenf bezleri izlendi, takibi planlandı. Abdominal USG ve DEXA normal sonuçlandı. HRCT'de her iki akciğerde 3-4mm boyutlara ulaşan bir kaç adet nodül, endoskopide mide ülseri (H. Pylori pozitif) ve pangastrit saptandı. Kolonoskopide patolojik bulgu yoktu. Deri prick testi negatif, solunum fonksiyon testi normaldi. Hastanın yapılan genetik analizi; WES testinde STAT6 genini içeren kromozom 12 bölgesinde 36 bp'lik delesyon, OMIM veritabanında Otozomal Dominant kalıtılan Hyper-IgE Syndrome 6 (Önemi Bilinmeyen Varyant) olarak sonuçlandı. Hastanın Tıbbi Genetik Bölümü'nde delesyon? missense mutasyon? açısından genetik analizleri devam etmektedir.

Sonuç: STAT6 fonksiyon kazanım mutasyonlarının klinik prezentasyonu atopik dermatit, gıda alerjisi, anafilaksi, alerjik rinit-astım, eosinofilik özafajit ve gastroenterit ve bunların da ötesinde B hücreli lenfomaya kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Özellikle erken yaş başlangıçlı (genellikle ilk 5 yılda) ve şiddetli alerjik hastalığı olan bireylerde STAT6 fonksiyon kazanımı ile ilişkili hastalıkların araştırılması gerekmektedir. Şiddetli alerjik hastalıkta anti IL-4R α monoklonal antibody ve JAK inhibitörlerinin etkinliği gösterilmiştir. Lenfoma ile komplike olan olgularda PARP inhibitörlerinin etkinlik çalışmaları devam etmektedir.

P5- NADİR BİR AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK OLGUSU

Gizem Kabadayı¹, Damla Baysal Bakır¹, Halime Yağmur¹, Özge Atay¹, Nevin Uzuner¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji

Amaç: Ağır kombine immün yetmezlik (Severe combined immunodeficiency, SCID), T lenfositlerinde ciddi sayı veya fonksiyon bozukluğu ile karakterize, genellikle B lenfosit işlev bozukluğunun da eşlik ettiği bir doğuştan bağışıklık yetmezliğidir. Hastalık heterojen genetik etiyolojiye sahiptir. SCID, yaşamın erken dönemlerinde ciddi, tekrarlayan ve fırsatçı enfeksiyonlarla seyrederek. Biz de, 35 haftalık doğan düzeltilmiş 5,5 aylık menenjit tablosuyla başvuran, Cernunnos /XLF eksikliği tanısı alan olgumuzu sunmayı amaçladık.

Yöntem: 5,5 aylık erkek hasta yaklaşık 3 gün önce başlayan ateş yüksekliği, halsizlik, burun akıntısı, ishal şikayetiyle başvurduğu acil servisten lomber ponksiyon yapılarak menenjit ön tanısıyla servise yatırıldı. Tetkiklerinde sitopeni de saptanması nedeniyle tarafımıza danışıldı. Özgeçmişinde 35 GHsında C/S ile doğduğu, YDGT nedeniyle 15 gün küvözde kaldığı, umbilikal kordunun 10 günlükken düştüğü, daha önce 2 aylık sepsis nedeniyle hastanede yattığı, 2 kez bronşiolit olduğu, ara ara ishallerinin olduğu öğrenildi. Aşılması BCG dahil yaşına uygun yapılmıştı. Soygeçmişinde anne baba ikinci dereceden akraba ve babanın iki amcasında nörolojik hastalık varlığı dışında özellik yoktu. 1 kız kardeşi sağ sağlıklıydı.

Bulgu: Genel durumu orta-kötü, ateş yüksekliği ve takipnesi olan hastanın fizik bakışında, halsiz görünümde olduğu, başını desteksiz tutamadığı, opistotonusu ve mikrosefali olduğu görüldü. Büyüme geriliği mevcuttu (VA:4,7 kg, -3,4 sds/Boy: 56 cm, -4sds/BÇ:37cm, -4,6sds). Oskültasyonda bilateral ronküsleri mevcuttu. Batın muayenesinde karaciğer kot altı 2 cm ele geliyordu. Tetkiklerinde sitopenisi (Hb:7,5 g/dl, ANS:1600, ALS:1100 10³/ml), akut fazlarında yüksekliği (CRP:397 mg/l, Prokalsitonin>75ng/ml) mevcuttu. Lomber ponksiyonunda BOS proteini yüksek, direkt bakıda 20 lökosit görülmesi üzerine menenjit ön tanısıyla kültürleri alınarak hastaya Vankomisin, Seftriakson başlandı. Hastanın Solunum viral panelinde Rhinovirüs+Covid pozitif saptandı. İzleminde nötropenisi ağırlaşınca G-CSF tedavisi de başlandı (Endüşük ANS:100, ALS:200 10³/ml). IgG:<75 (<-2SDS), IgA: 169 (>+2SDS), IgM:37,4 (N)mg/dl, TIgE<1 IU/ml. Anti-Hbsaşıyanıtı:0 mIU/ml, lenfosit panelinde yüzdesel ve sayısal olarak CD3,CD4,CD8 T lenfositler ve CD19lar düşük saptandı. NK'lar yüzdesel yüksek, sayısal normaldi. Ön planda T-B-SCID düşünüldü. Hastaya Trimetoprim/sulfametoksazol ve antifungal profilaksisi, IVIG replasmanı başlandı. Gönderilen ADA enzim düzeyi normaldi. PPD pozitifliği saptanan hastaya Çocuk Enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle rejyonel hastalık tanısıyla 2li Antitüberküloz profilaksisi başlandı. Kültürlerinde anlamlı üreme olmayan hastanın menenjit tedavisi 21 güne tamamlandı. İzleminde hastanın 2 kez bronşiolit atağı (RSV pozitif), bir kez IV tedavi gerektiren otiti (Pseudomonas+), bir kez IV antibiyoterapi gerektiren gluteal bölgede ülser yumuşak doku enfeksiyonu gelişti. Yaklaşık 5 ay kadar Covid seroloji pozitifliği devam etti. PİY genetik panelinde homozigot patojenik NHEJ1 mutasyonu saptanarak Cernunnos /XLF eksikliği tanısı konuldu. KİT planlanan hastanın takip, tedavi ve genetik aile taramalarına devam edilmektedir.

Sonuç: DNA çift zincir kırıkları homolog rekombinasyon veya nonhomolog uç birleştirme (non-homologous end-joining, NHEJ) yoluyla onarılır. NHEJ, memeli hücrelerinde DNA kırıklarını çözmede başlıca yolaktır ve hücre döngüsü boyunca aktiftir. NHEJ yolağında rol oynayan genlerdeki mutasyonlar, SCID'e neden olur. NHEJ1 geni de bunlar arasında olup Cernunnos'u (XRCC4 benzeri faktör, XLF) kodlar. NHEJ1 mutasyonlarında Cernunnos /XLF eksikliği gelişir. Cernunnos /XLF eksikliği, immün yetmezlik, mikrosefali, büyüme geriliği, kuş benzeri yüz görünümü, iyonlaştırıcı radyasyona karşı duyarlılık, nadir otoimmün bulgular, erken yaşta hematopoetik kök hücrelerin prematür yaşlanması ve bazen miyeloproliferatif hastalık ile seyreden, DNA kırık onarım defekti ile karakterize nadir otozomal resesif genetik bozukluktur. Bu hastalarda canlı aşılarından kaçınılması, destek tedavinin düzenlenmesi ve KİT planı hayati öneme sahiptir.

P6- İLAÇ ALERJİSİ İLE KARIŞAN VE GEÇ TANI KONULAN HEREDİTER ANJİYOÖDEM: İLGİNÇ BİR VAKA

İsmet Bulut¹

¹Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: İlaç alerjisi ile karışabilecek ancak tekrarlayan lokal ve sistemik anjiyoödem atakları sonrası yapılan ileri tetkiklerle hereditör anjiyoödem tanısı alan bir olgunun tanı süreci ve klinik yönetimini tartışmak amaçlanmıştır

Yöntem: 28 yaşında erkek hasta beş yıl önce adını hatırlamadığı bir ilacı aldıktan bir hafta sonra göz kapaklarında, dudaklarında ve yüzünde şişlik oluştuğunu ,aynı alerjik semptomları yaklaşık sekiz yıl önce de yaşadığını, o dönemde diş hekimi tarafından lokal anestezi uygulandığını belirtti. Lokal anestezi 12 saat sonra göz kapaklarında, ağızda ve yüzde şişlik meydana gelmişti.Hasta daha önce ürtiker ve lokal anjiyoödem atakları da geçirdiğini belirtti. İlk başvurusunda hastaya güvenli bir antihistaminik, antibiyotik ve analjezik reçete edildi. İlk başvurudan dört ay sonra hasta tekrar kliniğe başvurdu ve bu kez gözlerinde, yüzünde, boğazında ve ses kısıklığıyla birlikte larenks ödemi geliştiğini bildirdi. Bu atak, diş çekimi öncesi uygulanan lokal anestezi 12 saat sonra ortaya çıkmıştı.Daha ileri değerlendirme sonucunda, hastanın 3 kez daha larengeal ödem atağı geçirdiği öğrenildi Hastanın aile öyküsünde alerjik anjiyoödem öyküsü olmamasına rağmen, lokal anjiyoödem düzensiz ataklar göstermesi nedeniyle tarama amaçlı C4 düzeyi ölçülmesine karar verildi. Test sonucu için 15 gün sonra kontrole gelmesi istendi, ancak hasta kontrole gelmedi. Hasta, larenks ödemi nedeniyle bir kez daha başvurduğunda, C4 düzeyi oldukça düşük bulundu. Ayrıca C1 esteraz düzeyi ve fonksiyonu değerlendirildi ve bunların da oldukça düşük olduğu tespit edildi.

Bulgu: Hastaya hereditör anjiyoödem tanısı konuldu. Hastaya Danazol ve C1 esteraz replasman tedavisi alması için rapor verildi. Düzenli kontrollerine gelmesi tavsiye edildi.

Sonuç: Hereditör anjiyoödem olan birçok hastada tanıda gecikme yaşanmaktadır. Bu hastalar sıklıkla acil servislere başvurmakta ve larengeal ödem ataklarıyla gelmektedir. Bu ataklar çoğu zaman yanlış veya yetersiz tedavi edilmektedir ve bazen hasta kaybedilebilmektedir. Hereditör anjiyoödem konusunda farkındalık artırılmalıdır.

P7- PREMATÜRE HIPOGAMAGLOBULİNEMİSİNİN MİAD DOĞUM ÇOCUKLARDAKİ SÜT ÇOCUĞUNUN GEÇİCİ HIPOGAMAGLOBULİNEMİSİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Merve Ayşe Kabcı¹, Ferah Genel¹, Nesrin Gülez¹, İdil Akay Hacı¹

¹S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Çalışmamızda prematüre doğum ilişkili hipogamaglobulinemi tanılı bebekler ile SÇGH tanısı almış olan matür bebekler retrospektif olarak değerlendirilerek hipogamaglobulineminin iki gruptaki klinik ve immünolojik özellikleri, tedavi gereksinimleri ve seyrinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza vaka grubu olarak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji Bölümü'nde Ocak 2005 ile Aralık 2020 tarihleri arasında prematüre doğum ilişkili hipogamaglobulinemi tanısıyla izleme alınan olgular alındı. Aynı zaman aralığında kliniğimizde SÇGH tanısı almış olan miad doğan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilerek, retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastanemiz bilgi işlem sisteminde bulunan kayıtlardan veriler elde edildi. Çalışmamız 47 olgu ve 47 kontrol olmak üzere toplam 94 hastadan oluşturuldu.

Bulgu: Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı ve anne baba arasında akraba evliliği yönünden anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yenidoğan yoğun bakım yatışı öyküsü, yenidoğan döneminde sepsis geçirme ve invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı prematüre hipogamaglobulinemisi tanılı vaka grubundaki hastalarda, kontrol grubunda yer alan miad doğum SÇGH tanılı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$). Yenidoğan dönemi sonrası yakınmaların başlama yaşı, tekrarlayan enfeksiyon öyküsü, çocuk yoğun bakım yatışı öyküsü, yenidoğan dönemi sonrası enfeksiyon nedeni hospitalizasyon, semptom başlangıcı ile tanıya kadar geçen süre ve hipogamaglobulinemi saptanma yaşı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Her iki grupta da başvuru öncesi en sık yakınmanın ASYE olduğu hastane yatışlarının da en sık bu nedenle olduğu görüldü ($p<0,05$). IgG düzeyleri prematüre hipogamaglobulinemisi tanılı hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük olarak tespit edilmiş olup ($p<0,05$), IgA ve IgM düzeyleri, total lenfosit, nötrofil sayıları, lenfosit alt grupları sayısal ve oransal dağılımları, C3, C4 düzeyleri, aşılarla karşı oluşan antikor yanıtları iki grup arasında benzer bulundu ($p>0,05$). Prematüre hipogamaglobulinemisi tanılı hastalarda, miad doğan SÇGH tanılı hastalara göre İVİG replasmanı uygulanma oranı anlamlı düzeyde daha yüksek olup İVİG replasmanı başlanma yaşı da anlamlı şekilde daha düşük saptandı ($p<0,05$). Hipogamaglobulinemi düzelme yaşları prematüre hipogamaglobulinemili hastalarda miad doğan SÇGH tanılı hastalara göre anlamlı düzeyde daha erken olarak belirlendi ($p<0,05$). İVİG replasmanı uygulamasının her iki grupta da hipogamaglobulinemi düzelme yaşını etkilemediği görüldü. Vaka grubundaki prematüre hastaların doğum haftasının median (min-max) 34 hafta (23-36) olduğu saptandı.

Sonuç: Prematüre hipogamaglobulinemisi tanılı olgularda miad doğan SÇGH tanılı hastalara göre yenidoğan döneminde klinik seyrin daha ağır olması genellikle prematüre ilişkili sebeplerden kaynaklanmakla birlikte hipogamaglobulineminin de klinik tabloyu ağırlaştırmaya katkıda bulunabileceği düşünüldü. Hastaların takiplerinde; preterm olguların tedaviye daha çok ihtiyaç duymaları ve İVİG replasman tedavisi uygulanma oranlarının anlamlı düzeyde yüksek olup, İVİG replasmanı başlanma yaşlarının da anlamlı şekilde daha erken olması, prematüre hipogamaglobulinemisi ön tanılı hastaların immünolojik açıdan izlenmesi gerektiğini ortaya koydu. Hipogamaglobulinemi düzelme yaşlarının pretermelerde miad doğan SÇGH tanılı hastalara göre anlamlı düzeyde daha erken yaşlarda olması; prematüre hipogamaglobulinemisinin anneden geçen immünglobulin yetersizliği nedeniyle olduğunu göstermesi, miad doğan çocuklarda gelişen SÇGH'de ise patogenezin farklı olduğunu ortaya koyması açısından değerlidir. Çalışmamız, prematüre doğum ilişkili hipogamaglobulinemi tanısı almış olan çocukların klinik özellikleri ile tedavi gereksinimlerini ve hastalığın seyrini öngörmemizi sağlayarak literatüre katkıda bulunmaktadır.

P8- EBV İLİŞKİLİ DÜZ KAS TÜMÖRÜ OLAN NADİR BİR OLGU; STAT-1 GOF MUTASYONU

Aslı Öktem¹, Pınar Şahin², Cebbar Yıldırımçakar³, Güzide Aksu², Neslihan Edeer Karaca²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, ³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Amaç: Epstein-Barr virüsü (EBV), dünya nüfusunun %90'ından fazlasını enfekte eden, yaygın bir enfeksiyöz ajandır. Enfeksiyonların çoğu, önemli bir hastalık olmaksızın yaşamın erken dönemlerinde oluşur. Ancak yapılan çalışmalarda EBV'nin birçok malignite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. EBV ile ilişkili düz kas tümörü, tipik olarak immün yetmezliği olan bireylerde kendini gösteren nadir bir neoplazmadır.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji Bölümü hasta dosyası retrospektif olarak incelendi.

Bulgu: On iki yaşında kız olgu, 2 yaşındayken doğumdan beri tekrarlayan oral moniliazisleri, tekrarlayan ishal ve alt solunum yolu enfeksiyon bulguları ile tarafımıza başvurdu. 5 aylıkken ağır suçiçeği enfeksiyonu geçirmiş olan olgunun soy geçmişinde anne-baba arasında üçüncü derece akraba evliliği, bir düşük ve 6 aylık iken pnömoni nedeni ile kardeş ölüm öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde oral kandidiyazis, solunum sıkıntısı ralleri vardı. Hemogram, biyokimya, akut faz profili laboratuvar parametreleri olağandı. IgG:1320mg/dL, IgA:98,9mg/dL, IgM:149mg/dL saptandı. Hepatit B, kızamıkçık, kabakulak aşı yanıtları pozitif. Lenfosit paneli yaşı ile uyumlu olarak olağandı. Akciğer görüntülemeleri de kronik akciğer hastalığını destekler nitelikteydi. İzlemde CMV DNA:1966 IU/ml ve EBV DNA: 7600 IU/ml olarak sonuçlandı. Gansiklovir tedavisi ile titreler geriledi. Olgunun akciğer ve gastrointestinal enfeksiyon atakları dalgalı bir şekilde devam etti. Olgunun immün sistemini desteklemek amacıyla olguya düzenli intravenöz immünoglobulin tedavisi başlandı. Moleküler genetik analizlerde STAT1 geninde fonksiyon kazanımına neden olan heterozigot bir mutasyon saptandı. Jak inhibitör tedavisine sitopeni yan etkileri nedeniyle devam edilmedi. Destek tedavilerine rağmen devam eden enfeksiyonlar nedeni ile hematopoetik kök hücre nakli planlandı. Antifungal ve antibakteriyel tedavilerine devam edildi. İzlemde kronik akciğer hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, renal tübülopati, elektrolit düzensizlikleri, hipersplenizm, osteopeni, CMV retinitisi gelişti. Olgu 11 yaşında iken sağ temporal bölgede palpe edilebilen lezyon cerrahi olarak çıkarıldı. Histopatolojik incelemede EBV ilişkili düz kas tümörü olarak değerlendirildi. İzleminde yüzün sol yarısında şişlik fark edilmiş olup yapılan tetkikler sonucunda 'solda maksiller sinüs anteroinferiorundan sol nazal kaviteye ve sol maksiller ark anterioruna, sol insizör diş köklerine uzanım gösteren ekspansil ve litik, periferinde daha belirgin kontrastlanma gözlenen santral kistik-nekrotik lobüle kontürlü kitlesel lezyon' saptandı. Lezyondan alınan biyopsi örneğinde tekrar 'EBV ilişkili düz kas tümörü' saptandı. Olgunun izleminde gansiklovir ve rituksimab tedavisine rağmen kitle boyutlarında değişim saptanmadı. Üst hava yolunda totale yakın kitle bulgusu olan hasta operasyon açısından gün beklemekte.

Sonuç: İmmün yetmezliği olan bireyler, birçok fırsatçı enfeksiyon ve neoplazmalar geliştirmeye eğilimlidir. Epstein-Barr virüsü ile ilişkili düz kas tümörü, immün yetmezlik ile ilişkili nadir görülen bir neoplazmadır. Farklı anatomik bölgelerde Epstein-Barr virüsü ile ilişkili düz kas tümörü gelişebilir. Ayrıca aynı hastada birden fazla sayıda EBV ile ilişkili düz kas tümörü gelişebilir.

P9- CTLA4 MUTASYONU SAPTANAN YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK OLGUSUNDA SİFİLİZ VE MOLLUSCUM CONTAGIOSUM ENFEKSİYONU

Betül Aksu¹, Papatya Bayrak Değirmenci¹, Aysu Okumuş Güçlü¹

¹İzmir Şehir Hastanesi İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Amaç: Yaygın değişken immün yetmezlik (Common variable immunodeficiency-CVID), tekrarlayıcı enfeksiyonlar ve hipogammaglobulinemi ile karakterize primer immün yetmezlik sendromudur. Doğuştan bağışıklık kusurlarında immün yanıtların düzenlenmesinde ve immünolojik toleransta kritik rol oynayan genlerdeki mutasyona bağlı oluşan "immun disregülasyon hastalıkları" adı verilen spesifik bir alt grup tanımlanmıştır. Bu hastalık grubunda, LRBA, CTLA4, NFKB2, PIK3CD gibi genetik bozukluklar yer alır. CTLA4 eksiklikleri, regülatör T hücrelerinin fonksiyonlarında aksamalara yol açarak otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, enfeksiyonlar, hipogammaglobulinemi, enteropati, dermatolojik bulgulara sebep olup malignite riskini artırabilir. Olgumuzda, sifiliz ve molluscum contagiosum enfeksiyonu görülen CTLA4 mutasyonuna sahip CVID ile takip edilen hastayı sunmak istedik.

Bulgu: 2004 yılında CVID tanısı alan; kronik bronşektazi, alerjik konjonktivit, otoimmün tiroidit, osteopeni tanıları da olan, 27 yaşında erkek hasta kliniğimizde 3 haftada bir 50 gr IVIG tedavisi almakta olup, yüz bölgesindeki monomorfik döküntüler ile başvurdu. Hastamızda bu döküntüye eşlik eden ateş, baş ağrısı, lenfadenopati, karaciğer enzim yüksekliği ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma gibi diğer sistem bulguları izlenmedi. Dermatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve tarafımızca değerlendirilen hastada şüpheli cinsel temas öyküsü, döküntülerin karakteristik özellikleri, Treponema pallidum antikor pozitifliği (1,61 COI) ve VDRL-RPR (Venereal Disease Research Laboratory-Rapid Plasma Reagin) 1/4 pozitif olması nedeniyle ön planda sifiliz düşünüldü. Hastanın son IVIG dozu ile bakılan Treponema pallidum antikoruna arasındaki süre 28 gün idi. Sifiliz enfeksiyonu nedeni ile hastaya benzatin benzilpenisilin (deposilin) tedavisi verildi. Benzatin benzilpenisilin tedavisi sonrası izlemde hastanın döküntüleri tamamen geriledi. Üçüncü ayda hastalık aktivitesini izlemek için kullanılan nontreponemal testlerden VDRL-RPR testleri negatif olarak geldi. Sifiliz tedavisinden 3 ay sonra hastamız pubis bölgesinde deriden kabarık, parlak yüzeye sahip, ten renginde papüller ile başvurdu. Dermatoloji bölümü ile konsulte edilen hastada döküntülerinin karakteristik özellikleri gözönüne alınarak molluscum contagiosum tanısı konuldu. Molluscum contagiosum virüsü, bir poxvirüs olup; molluscum contagiosum vakalarının %90'ından fazlası pediatrik popülasyonda görülür ve etkilenen yetişkinlerin daha genç veya bağışıklık sistemi baskılanmış olma olasılığı daha yüksektir. Hastamızda tedavide topikal krem ve kriyoterapi uygulaması yapıldı, takibinde tekrar lezyon izlenmedi. Hastamızda yeni nesil dizileme yöntemi ile elde edilen veriler genomize seq programında analize edildi ve genişletilmiş immün yetmezlik panelinde CTLA4 geninde (ENST00000648405.2) Heterozigot formda c.209G>A (p.Arg70Gln) varyantı saptandı. Bu varyant ClinVar'da "Muhtemel Patojenik" olarak kayıtlıdır. Bu gen OD kalıtımla "Immune dysregulation with autoimmunity, immunodeficiency, and lymphoproliferation" kliniği ile ilişkilidir. CTLA4 eksiklikleri, regülatör T hücrelerinin fonksiyonlarında aksamalara yol açarak viral enfeksiyonlara neden olabilir.

Sonuç: CVID ve immüdisregülasyon hastalıklarında enfeksiyöz hastalıklar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Olgumuz CTLA4 mutasyonuna sahip CVID hastasında hem sifiliz enfeksiyonu hem de molluscum contagiosum enfeksiyonunu içermesi açısından klinik önem taşımaktadır.

P10- TEK HASTA İKİ MUTASYON: PRUNE1 VE LRBA MUTASYONU OLAN OLGU

Fatma Genç¹, Pınar Şahin², Cebbar Yıldırımçakar³, Güzide Aksu², Neslihan Edeer Karaca²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, ³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Amaç: Bu çalışmanın amacı tek hastada görülen iki nadir mutasyonun kliniğini paylaşmaktır. LRBA mutasyonlarında immün disregülasyon, otoimmünite ve tekrarlayan enfeksiyonlar önemli olup; PRUNE1 mutasyonunda gelişim geriliği, hipotoni, epilepsi, serebral atrofi ve hareket-koordinasyon bozuklukları görülmektedir. Otozomal resesif kalıtılan bu mutasyonlarda akraba evliliğinin oldukça önemli yer tutmaktadır

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji Bölümü hasta dosyası retrospektif olarak incelendi .

Bulgu: 5 aylık kız hasta tarafımıza ateş, beslenememe ve titreme şikayetleri ile başvurdu. Hasta pnömoni ön tanısı ile interne edildi. Fizik muayenesinde hastada hipotoni, baş tutamama, bilateral raller ve takine mevcuttu. Hastanın öyküsünde yenidoğan döneminde solunum sıkıntısıyla yoğun bakım yatışı olduğu görüldü. Soygeçmişinde anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu; kliniğimizde takipli 2 LRBA mutasyonu taşıyan erkek kardeşi, 2 sağlıklı kız kardeşi ve PRUNE1 mutasyonu sebebi ile hastanemiz Nöroloji kliniği takipli kuzeni olduğu öğrenildi. LRBA mutasyonu taşıyan ilk kardeşi kronik diyare, büyüme geriliği ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile; diğer erkek kardeşi otoimmün trombositopeni ve gastrointestinal sistem bulguları ile takipli idi ve ikisi de ex olmuştu. Aile öyküsü de olduğundan hastadan genetik tetkik istendi. Genetik tetkiklerinde LRBA ve PRUNE 1 homozigot mutasyon saptandı. Kliniği ile uyumlu kabul edildi. Aynı zamanda heterozigot NPC1 mutasyonu mevcut olup birinci basamak metabolik tetkikleri olağan olması nedeniyle anlamlı kabul edilmedi. Hastanın bakılan tetkiklerinde IgG:1462 mg/dL, IgA:<50 mg/dL, IgM:239 mg/dL ; lenfosit panelinde CD3:%68, CD19:%27, CD4:%54, CD8:%12, CD16/56:%2 olarak ; eş zamanlı hemogramda ise WBC:15190/mm3, ANS:7780/mm3, ALS:5680/mm3, Hb:8.8 g/dL, PLT:437000/mm3 olarak sonuçlandı. Hastaya immungloblin tedavisi, profilaktik olarak flukanazol ve trimetoprim sülfametoksazol başlanmıştı. CMV viremi olması nedeniyle aralıklı gansiklovir ve valgansiklovir tedavisi aldı. Görüntülemelerinde Kranial MR 'de temporalde daha belirgin olan sulkuslarda belirginleşme ve yaşla uyumsuz atrofi görüldü. Yapılan HRCT 'de her iki akciğerde mozaik atenüasyon ve buzlu cam görüntüleri; kontrastlı toraks BT'de ise sağ akciğer orta zonda sekestrasyon olması nedeniyle hastaya operasyon planlandı. Hastanın izlemlerinde 18 aylık olduğunda servikal aksiller ve inguinal olmak üzere yaygın lenfadenopatisi ve splenomegalisi gelişti. Alt solunum yolunun yolu enfeksiyonları ve trombositopeni görüldü. Trombositopeni nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapıldığında yetmezlik veya infiltrasyon gözlemlenmedi; direk combs +3 pozitifliği mevcuttu. Bu bulgularla otoimmün sitopeni düşünüldü; lenf nodu eksizyonu ve sirolimus başlama planı yapıldı, Hasta 18 aylık olduğu için CTLA-4 füzyon proteini olan, LRBA mutasyonu tedavisinde kullanılan abetacept başlanamamıştır. İzleminde PRUNE1 mutasyonuna bağlı olduğu düşünülen epilepsisi gelişti. EEG'de multifokal epileptik anormallik görüldü ve levetirasetam tedavisi başlandı.

Sonuç: Bu çalışmada PRUNE1 ve LRBA mutasyonu olan hasta tartışıldı. LRBA mutasyonundaki otoimmünite, immüdisregülasyon ve sık enfeksiyon nedeniyle hastalardaki enfeksiyon kontrolü ve profilaksiye dikkat çekilmektedir. LRBA mutasyonunun kesin tedavisi kemik iliği transplantasyonu olmasına karşın hastada eş zamanlı PRUNE1 mutasyonu olması nedeniyle de bu tedavi yapılamamıştır. Anne ve baba birinci derece kuzen evliliği olup 3 çocuğunda LRBA mutasyonu saptanmıştır. Aile çocuk sahibi olmadan genetik danışmanlık almamıştır. Bu nedenle akraba evliliklerinde LRBA ve PRUNE 1 gibi homozigot mutasyon görülme sıklığı artmaktadır. Ülkemizde akraba evlilikleri sık olduğundan çocuk sahibi olmadan önce bilgilendirme ve genetik danışmanlık büyük rol oynamaktadır.

P11- AYNI AİLEDE HEREDİTER ANJİYOÖDEM VE HİSTAMİNERJİK ANJİYOÖDEM İLE PREZENTE OLAN OLGULAR

Gözde Duygu İşbilir Yaşar¹, Seda Altınır¹, Göksal Keskin¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Anjiyoödem, mukozal membranları tutan, subkutan ve/veya submukozal dokuda geçici ve tekrarlayan şişliklerle karakterize bir durum olarak tanımlanır. Süreçte rol oynayan vazodilatör mediatörlere dayanarak, anjiyoödem durumları histaminerjik ve nonhistaminerjik olmak üzere ikiye ayrılır. Herediter anjiyoödem (HAÖ), C1 esteraz inhibitörü (C1-INH) geninin işlevsiz olması veya C1-INH eksikliği nedeniyle ortaya çıkan otozomal kalıtım gösteren bir hastalıktır. Üç tip HAÖ bulunmaktadır. Tip I ve Tip II HAÖ, C1-INH'yi kodlayan SERPING1 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Tip I HAÖ, C1-INH eksikliği ile; Tip II HAÖ, işlevsiz C1-INH varlığı ile seyreder. Tip III HAÖ olarak bilinen form ise genellikle östrojene bağımlı olan ya da C1-INH aktivitesi normal olan kalıtsal anjiyoödemdir. Bu olgu sunumunda HAÖ tanısı alan bir baba ve histaminerjik anjiyoödem alan oğlunun sunulması amaçlanmıştır.

Bulgu: 64 yaşında erkek hasta (Olgu 1) tekrarlayan genital, el-ayak ve uvulada şişlik şikayeti nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Ürtiker eşlik etmiyordu. Tekrarlayan şikayetleri 1 yıldır mevcuttu. Olgu 1'in gönderilen tetkiklerinde C4 ve C1-INH düzeyleri düşük olarak saptandı. C4 ve C1-INH düzeyleri tekrar gönderildi ve önceki sonuçlar ile benzer şekilde düşük saptandı. Tip I HAÖ olarak değerlendirildi. Uzun dönem profilaksi olarak danazol başlandı, atak halinde kullanması için ikatibant verildi. Aile öyküsü sorgulandığında bir oğlunda 8 yıldır tekrarlayan anjiyoödem öyküsü mevcut olması üzerine oğlu (Olgu 2) muayeneye çağırıldı. Olgu 2'nin yüzde, dudakta, uvulada ve ekstremitelerde tekrarlayan anjiyoödem öyküsü vardı. Ürtiker eşlik etmiyordu. Otozomal dominant geçiş nedeniyle ön planda Tip I HAÖ düşünülerek hastanın oğlundan C4 ve C1-INH düzeyleri gönderildi, düzeyleri normal olarak sonuçlandı. Olgu 2'den C1-INH fonksiyonu gönderildi ve tetkiki sonuçlanana kadar olası histaminerjik anjiyoödem açısından 1x1 antihistaminik tedavi verildi. Takiplerinde C1-INH fonksiyonu normal olarak görüldü. Olgu 2 takipte anjiyoödem atağı ile merkezimize başvurduğunda öncelikle histaminerjik anjiyoödem açısından intravenöz steroid ve fenriamin tedavisi verildi. Uvula ödemi olan hastada olası HAÖ ekarte edilememesi nedeniyle 2 defa 2 ünite taze dolmuş plazma verildi, ikatibant 30 mg subkutan olarak uygulandı. C4 ve C1-INH düzeyi tekrarlandı. Tip III HAÖ açısından FXII, plazminojen, anjiopoetin gen mutasyonları için genetik değerlendirme istendi. Olgu 2'nin atak anında gönderilen C4 ve C1-INH düzeyi normal olarak sonuçlandı. Taze donmuş plazma ve ikatibant tedavileri ile belirgin yanıt gözlenmemesi üzerine tetkik sonuçları ile histaminerjik anjiyoödem olarak değerlendirildi. 4x1 antihistaminik tedavi verildi. Takiplerinde FXII, plazminojen, anjiopoetin gen mutasyonları negatif saptandı. Olgu 2, 4x1 antihistaminik tedavi altında 3 ay boyunca ataksız izlendi. javascript:void(0);

Sonuç: Anjiyoödem, subkutan ve submukozal dokularda gode bırakmayan ödem ile seyreder. Larenks tutulumu halinde yaşamı tehdit edebilen bir klinik tabloya neden olabilmektedir. Histaminerjik ve nonhistaminerjik anjiyoödemde uygulanan tedavilerde farklılık olması nedeniyle ayırıcı tanı yapmak önemlidir. HAÖ, otozomal dominant kalıtım göstermesi nedeniyle tanı alan hastalarda aile bireyleri de HAÖ açısından değerlendirilmelidir.

P12- ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI PFAPA OLGUSU

Erman Gıdık¹, Seda Altınır¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Amaç: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit sendromu (PFAPA) etiyolojisi net olarak aydınlatılamayan otoinflamatuvar bir hastalıktır. PFAPA her 2-8 haftada bir tekrarlayan 3-7 gün süren yüksek ateş atakları ve aftöz stomatit, farenjit ve/veya servikal adenit ile karakterize olup ataklar sırasında serum akut faz reaktanlarında artış gözlenir. Çoğunlukla çocukluk döneminde görülen bir hastalık olsa da, erişkin başlangıçlı PFAPA olgularının sıklığı artmaktadır. Tekrarlayan ateş ve tonsillit nedeniyle başvuran hastalara antibiyotik tedavisi başlanmadan önce dikkatli bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalı ve bu hastalarda PFAPA sendromunun da olabileceği düşünülmelidir.

Bulgu: 20 yaş erkek hasta, 14 günde bir tekrarlayan boğaz ağrısı, ateş yüksekliği ve oral aft şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Ayda bir üst solunum yolu enfeksiyonu sebebiyle antibiyotik kullanımı oluyormuş. Ek hastalığı veya düzenli ilaç kullanımı yoktu. Aile üyelerinde herhangi bir hastalık öyküsü yoktu. Orofarenks muayenesinde tonsiller hipertrofik ve üzerinde kirli beyaz eksuda izlendi. Atak döneminde bakılan tetkiklerinde Sedimentasyon: 17mm/saat, C-reaktif protein :79mg/L, Fibrinojen:4,18g/L, ASO:741IU/ml, IgG:17,5g/L, IgG1:11,6 g/L, IgG2: 4,46 g/L, IgG3:0,42 g/L, IgG4:4,89 g/L, IgA:3,92 g/L, IgM:0,86 g/L saptandı. Boğaz kültüründe üreme olmadı. Tekrarlayan tonsillofarenjit atakları olan hastada ön planda erişkin başlangıçlı PFAPA düşünüldü. 3 gün steroid tedavisi sonrası kontrolde klinik bulguların gerilediği ve laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktanlarının azaldığı görüldü. İki farklı zamanda PFAPA atak döneminde uygulanan steroid tedavisine yanıt alınması ile tanı desteklendi. IgG1 ve IgG4 yüksekliği ve beta-2 mikroglobulin yüksekliği poliklonal gamopati otoinflamatuvar süreç lehine değerlendirildi. Kolşisin 2x1 başlandı. Kolşisin sonrası atak şiddeti ve atak sıklığında azalma oldu. Kolşisin tedavisi altında atak olması üzerine dozu 3x1'e çıkıldı. Takiplerinde kolşisin ile kontrol sağlanamazsa, tonsillektomi operasyonu planlandı.

Sonuç: Çoğunlukla çocukluk döneminde görülmesine rağmen erişkin hastalarda da görülebilen ve gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olan PFAPA sendromuna dikkat çekmek istedik.

P13- SERUM AMİLOİD A, AKUT ÜRTİKER TABLOSUNDA BİR AĞIRLIK GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ? OLGU SUNUMU

Türkan Dizdar Canbaz¹, Ceyda Tunakan Dalgıç¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Ürtiker, mast hücrelerinden histamin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin salınmasıyla gelişen, akut veya kronik seyir gösterebilen bir hastalıktır. İnflamatuvar belirteçler, özellikle kronik ürtikerin şiddetini ve prognozunu belirlemede önemli rol oynar. Serum Amiloid A (SAA), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi akut faz reaktanları, inflamatuvar süreçlerin izlenmesinde kullanılır. SAA, inflamasyon, enfeksiyon ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olup, IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin etkisiyle karaciğerde sentezlenir. Son çalışmalar, kronik ürtiker hastalarında SAA seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, SAA'nın akut ürtikerin şiddetini belirlemede önemli bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bu olguda, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı gelişen akut ürtiker ile SAA'nın ilişkisi değerlendirilmektedir.

Bulgu: 30 yaşında kadın hasta, dental apse nedeniyle 18 Şubat 2025 tarihinde diş hekimi tarafından verilen amoksisilin-klavulanat ve deksketoprofen tedavisini kullanmış ve tedavi süresince herhangi bir reaksiyon gelişmemiş. İlaçları bıraktıktan 48 saat sonra her iki elinde, avuç içlerinde, kollarda, bacaklarda yaygın kaşıntılı döküntüler gelişmiş. Evde 3 gün boyunca antihistaminik kullanımına rağmen semptomları tekrarlamış ve ek olarak göz kapakları ve dudaklarında anjiyoödem meydana gelmiş. Acil serviste hastaya antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi uygulanmış. 26 Şubat 2025'te hasta boğaz ağrısı ve ateş şikayetleri ile aile hekimliği polikliniğine başvurmuş, influenza enfeksiyonu şüphesiyle hastaya oseltamivir, ibuprofen, boğaz antiseptiği tedavileri başlanmış, ancak tedavilerin hepsini 2 gün süre ile kullandıktan sonra göz ve dudakta anjiyoödem bulguları tekrar etmiş. Acil servis başvurusunda kortikosteroid tedavisi uygulanmış ve antihistaminik tedavisine devam edilmiş. Hasta ellerinde, avuç içlerinde ve yüzünde olan cilt lezyonları ile hastanemiz alerji – immunoloji polikliniğine başvurmuştur. Hastanemizde yapılan laboratuvar incelemelerinde; CRP 24 mg/L, SAA 883 mg/L, prokalsitonin 0.07 ng/mL, total IgE 145 IU/mL kompleman C3: 179 mg/dL C4: 32 mg/dL, anti-TPO: 34 IU/mL olarak saptandı ve lenfositöz görüldü. Persistan cilt lezyonları olan hastanın sol el bileğindeki lezyondan yapılan deri biyopsisinde histopatolojik bulgular "ürtiker ile uyumlu" bulundu. Hastaya oral prednisolon 0.5 mg/kg, topikal kortikosteroid (lokal hidrokortizon ve mometazon), oral antihistaminik ve famotidin tedavileri başlandı. Lokal steroid tedavilerine toplam 10 gün, oral steroid tedavisine azaltma şeması ile 3 hafta devam edildi ve kesildi. Üç haftalık tedavi sonrası inflamatuvar belirteçlerde belirgin azalma gözlenerek CRP 0.57 mg/L, SAA 11.7 mg/L, lenfosit $2.23 \times 10^9/L$ seviyelerine gerilemişti. Klinik olarak hastanın semptomlarında belirgin düzelme görüldü. Hastaya NECD (NSAİİ ilaçlar ile alevlenen kütanöz hastalık) ön tanısıyla ASA(Asetil Salisilik Asit) provokasyon ve ayrıca oseltamivir oral provokasyon testi planlandı. Ayrıca kontakt dermatit geçmişi olan hastaya yama testi planlandı. Hastamızın alerji- immunoloji kliniğimizde tetkikleri ve takipleri devam etmektedir.

Sonuç: Serum Amiloid A, akut ürtikerin şiddetini ve prognozunu belirlemede önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bu olgu sunumunda, başlangıçta yüksek seviyelerde tespit edilen SAA'nın, etkin antiinflamatuvar tedavi sonrası belirgin şekilde düştüğü gözlemlenmiştir. Akut ürtiker vakalarında SAA seviyelerinin belirlenmesi, hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirilmesi ve inflamatuvar aktivitenin izlenmesi açısından değerli bir gösterge olabilir. Özellikle NSAİİ ile tetiklenen akut ürtiker olgularında, SAA'nın takibi, hastalığın seyrini öngörme ve tedavi yanıtını değerlendirme açısından faydalı olabilir. İlerleyen çalışmalarda, SAA'nın akut ürtiker prognozundaki rolünün daha kapsamlı bir şekilde araştırılması gerekmektedir



KONUŞMA METİNLERİ

APDS'DE GENETİK

APDS GENETICS

Ayça Aykut, Prof.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İzmir/TÜRKİYE ayca.aykut@ege.edu.tr

Öz

Aktive PI3 kinaz delta sendromu (APDS), PI3K δ aktivitesini artıran dominant mutasyonlar nedeniyle gelişen primer immün yetmezliktir. Oldukça nadir görülür ve fenotipik heterojenite gösterir. Klinik tabloda tekrarlayan enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi, naif T hücre kaybı, organomegali, otoimmünite ve lenfoma gibi durumlar bulunabilir. PIK3CD ve PIK3R1 genlerindeki GOF ve LOF mutasyonlar önemli rol oynar. Tanıda genetik testler ve fonksiyonel analizler önem taşır. Varyant yorumlamada in silico analizler, segregasyon çalışmaları ve fonksiyonel testler kritik yer tutar. Genetik danışmanlık süreci, penetrans, ekspresivite, gonadal mozaizm gibi faktörleri kapsar.

Anahtar Kelimeler: APDS, Genetik, PI3K delta, Primer İmmün Yetmezlik, PIK3CD, Varyant Analizi

Abstract

Activated PI3 kinase delta syndrome (APDS) is a primary immunodeficiency caused by dominant mutations enhancing PI3K δ activity. It is an ultra-rare disease with significant phenotypic heterogeneity. The clinical spectrum includes recurrent infections, hypogammaglobulinemia, naive T cell lymphopenia, organomegaly, autoimmunity, and B-cell lymphoma. Gain-of-function and loss-of-function mutations in PIK3CD and PIK3R1 genes play a crucial role. Diagnosis relies on genetic testing and functional validation. Variant interpretation involves in silico predictions, segregation analysis, and functional assays. Genetic counseling must address penetrance, expressivity, and gonadal mosaicism.

Keywords: APDS, Genetics, PI3K delta, Primary Immunodeficiency, PIK3CD, Variant Analysis

Giriş

Activated PI3K Delta Syndrome (APDS), primer immün yetmezlikler grubunda yer alan, nadir görülen ve genetik temelli bir hastalıktır. APDS, hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynayan PI3K δ (fosfatidilinozitol 3-kinaz delta) yolunun anormal aktivasyonu sonucunda gelişir. Hastalık, PIK3CD (APDS Tip 1) veya PIK3R1 (APDS Tip 2) genlerinde meydana gelen mutasyonlar ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar, PI3K δ sinyal yolunun sürekli aktif hale gelmesine yol açarak lenfosit fonksiyonlarını bozar ve immün disregülasyona neden olur.

APDS, otozomal dominant kalıtım gösterir. Mutasyon taşıyan bireylerde, çocukluk çağından itibaren tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, lenfadenopati, splenomegali ve otoimmün fenomenler sık görülmektedir. Ayrıca, etkilenen bireylerde malignite, özellikle de B hücre kaynaklı lenfoma gelişme riski artmıştır.

Tanı, klinik bulguların yanı sıra laboratuvar değerlendirmeleri ve genetik analizler ile konulur. Laboratuvar incelemelerinde sıklıkla hipogammaglobulinemi, anormal B hücresi alt grup dağılımı ve T

hücre fonksiyon bozuklukları saptanır. Kesin tanı için PIK3CD veya PIK3R1 genlerindeki patojenik varyantların gösterilmesi gereklidir.

Tedavi yaklaşımı hastalığın ciddiyetine ve klinik bulgulara göre değişkenlik göstermektedir. İmmünoglobulin replasman tedavisi ve enfeksiyon profilaksisi standart destekleyici tedavi yöntemlerindendir. Son yıllarda, PI3Kδ inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir ve bazı hastalarda klinik yanıt alınmıştır. İleri vakalarda hematopoietik kök hücre nakli seçeneği gündeme gelebilir.

APDS, immünoloji ve genetik alanlarında hem hastalık patogenezi hem de kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları açısından önemli bir araştırma konusudur.

Yöntem

Varyantların (VUS) Analizinde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar:

Activated PI3K Delta Syndrome (APDS) hastalığının genetik tanısında, özellikle **Varyant of Uncertain Significance (VUS)** olarak sınıflandırılan genetik varyantların değerlendirilmesi, klinik yönetim açısından büyük önem taşımaktadır. VUS varyantları, klinik anlamı kesin olmayan, ancak genetik testlerde tespit edilen ve genetik dizilimde değişiklik gösteren varyantlardır. Bu tür varyantların doğru bir şekilde değerlendirilmesi, hastalığın yönetimi ve tedavi kararları açısından kritik olup, aşağıdaki unsurlar göz önünde bulundurulmalıdır:

1. Fonksiyonel Etkilerin Değerlendirilmesi:

VUS varyantlarının fonksiyonel etkisi, klinik anlamlarını belirlemek adına ilk adım olarak değerlendirilmelidir. **In silico analizler**, genetik yazılım araçları (örneğin, SIFT, PolyPhen, MutationTaster gibi) kullanılarak yapılabilir. Bu araçlar, varyantların protein işlevi üzerindeki potansiyel etkilerini tahmin etmeye çalışır. Ancak, bu tahminler genellikle kesin olmayıp yalnızca yönlendirici niteliğindedir. **Protein yapısı ve fonksiyonu:** Varyantların, PI3Kδ protein yapısındaki kritik alanları etkileyip etkilemediği de dikkate alınmalıdır. PI3Kδ'nin aktif bölgelerindeki değişiklikler, bu enzim yolunun işlevsel bozukluğuna yol açabilir ve bu da immün fonksiyonlarını doğrudan etkileyebilir.

2. Segregasyon (Aile İlişkisi) Analizi:

VUS varyantlarının **segregasyon analizi**, hastalık ile olan ilişkisini değerlendirmek için önemlidir. Bu analizde, varyantın aile üyeleri arasında nasıl aktarıldığı ve özellikle hastalıkla uyumlu klinik bulguları gösteren bireylerde var olup olmadığı incelenmelidir. Eğer varyant, hastalıkla tutarlı fenotipleri olan bireylerde yaygınsa, varyantın patojenik olma olasılığı artar. Ancak, varyant sağlıklı bireylerde de tespit ediliyorsa, bu durum varyantın benign (zararsız) olma ihtimalini güçlendirebilir.

3. Klinik Bulgularla Uyumluluğun Değerlendirilmesi:

VUS varyantlarının klinik belirtilerle ilişkisi, tanı sürecinde önemli bir rol oynar. APDS gibi immün yetmezlik hastalıklarında, sık enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve lenfoproliferatif bozukluklar tipik belirtilerdir. Varyantın, bu klinik bulgularla uyumlu olup olmadığına dikkat edilmelidir. Eğer varyant, APDS'ye özgü klinik bulgularla tutarlıysa, patojenik olma ihtimali artar. Bununla birlikte, klinik bulgularla uyumsuz bir varyant, hastalığın patogeneze katkısı olmayan benign bir varyant olabilir.

4. Popülasyon Veritabanları ve Varyant Frekansı:



VUS varyantının popülasyondaki **frekansı** de patojeniklik değerlendirmesi açısından önemli bir kriterdir. Varyantın **gnomAD** gibi geniş popülasyon veritabanlarındaki frekansı, patojenik olup olmadığına dair önemli ipuçları sunar. Eğer varyant, sağlıklı bireyler arasında yaygın olarak bulunuyorsa, bu varyantın hastalıkla ilişkili olma olasılığı düşer. Aksine, varyant nadiren görüldüyse ve özellikle hastalar arasında yoğunlaşmışsa, bu durum varyantın patojenik olabileceğini gösteren bir işaret olabilir.

5. Literatür Taraması ve Yeni Bilimsel Veriler:

VUS varyantı hakkında mevcut **literatür** incelenmeli ve varyantla ilgili yapılan araştırmalar gözden geçirilmelidir. Mevcut bilimsel literatür, belirli bir varyantın daha önce APDS vakalarında veya benzer immün yetmezlik hastalıklarında rapor edilip edilmediğini gösterebilir. Ayrıca, yeni çalışmalar ve vaka raporları, varyantın klinik anlamı hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Eğer varyant daha önce hastalıkla ilişkilendirilmişse, bu varyantın patojenik olma olasılığı artar.

6. Zamanla Gelen Verilerin İzlenmesi:

VUS varyantları zamanla daha fazla vaka raporu ve genetik analiz ile değerlendirilmeli ve klinik gözlemler doğrultusunda sınıflandırılmalıdır. Başlangıçta VUS olarak sınıflandırılan bir varyant, yeni bilimsel veriler veya ek klinik gözlemler ışığında patojenik veya benign olarak yeniden sınıflandırılabilir. Bu nedenle, genetik testlerin sonuçları düzenli olarak güncellenmeli ve klinik takiple desteklenmelidir.

7. Multidisipliner Yaklaşım:

VUS varyantlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesi için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

Genetik danışmanlık ve immünoloji uzmanları gibi farklı disiplinlerden profesyonellerin iş birliği, klinik kararların doğruluğunu artırır. Varyantın potansiyel patojenikliğini belirlemek, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşır. Ayrıca, hasta yönetimi ve izlem süreci de bu uzmanlık birikimiyle şekillenir.

Bulgular

APDS hastalarında yaygın olarak hipogamaglobulinemi, azalmış spesifik antikor yanıtları, T hücre yaşlanması ve herpes virüsleriyle viremi gözlenir. Bazı hastalarda B hücreli lenfoma gelişimi bildirilmektedir. Klinik özellikler aile içinde bile farklılık gösterebilir. Segregasyon çalışmaları, de novo vakalar ve gonadal mozaizm varlığına işaret etmektedir. **PI3Kδ enzim aktivite testi** ve **phospho-Akt analizi**, APDS (Activated PI3K Delta Syndrome) hastalığının tanısında ve izlenmesinde önemli fonksiyonel testlerdir. APDS, PI3Kδ yolunun aşırı aktivasyonu sonucu ortaya çıkar ve bağışıklık sistemini bozar. **PI3Kδ Enzim Aktivite Testi:** Bu test, PI3Kδ'nin hücrel sinyal iletimindeki aktivitesini ölçer. Beyaz kan hücrelerinden izole edilen hücrelerde PI3Kδ'nin enzimatik aktivitesi ölçülür. Aşırı aktif PI3Kδ, hücrede daha fazla **PIP3** gibi sinyal moleküllerinin üretimine yol açar. Bu test, PI3Kδ'nin aşırı aktif olduğunu ve bağışıklık sisteminin bozulduğunu gösterir. **Phospho-Akt Analizi:** PI3Kδ sinyal yolunun etkinliğini ölçen bir diğer önemli testtir. PI3Kδ'nin aşırı aktivasyonu, **Akt** proteinini fosforile eder. Bu fosforilasyon, hücrel sinyal iletiminin aktive olduğunu gösterir. **Akış sitometrisi** veya **Western blotting** gibi yöntemlerle Akt'in fosforilasyon seviyeleri ölçülür. Bu test, PI3Kδ yolunun ne derece aktif olduğunu belirler.

Bu testler, APDS hastalarının **immün fenotipini** değerlendirmek ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılır. PI3Kδ'nin aşırı aktivasyonu, bağışıklık sistemindeki hücrel işlevlerin bozulmasına yol açar, bu da



enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve lenfoproliferatif bozukluklarla kendini gösterir. Bu fonksiyonel testler ayrıca tedavi stratejilerinin belirlenmesine ve hastalığın takibine yardımcı olur.

Sonuç

Sonuç olarak, APDS ve diğer immün yetmezlik hastalıklarının genetik analizinde VUS varyantlarının değerlendirilmesi, fonksiyonel analizler, aile segregasyonu, klinik uyum ve popülasyon veritabanları gibi çeşitli faktörlerin bir arada değerlendirilmesini gerektirir. VUS varyantlarının doğru bir şekilde sınıflandırılması, hastalığın tanısı ve tedavi yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Genetik danışmanlıkta penetrans, ekspresivite, mozaizm gibi kavramlar dikkate alınmalıdır. Ayrıca prenatal ve preimplantasyon genetik tanı testleri önem kazanmaktadır.

Kaynakça

J. Clin Immunol (2019) 39:148–158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> <https://clinicalgenome.org>

FARKLI KLİNİK PREZENTASYONLARLA LRBA EKSİKLİĞİ

Dr Aymen HİŞMİOĞULLARI

İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği

Giriş:

LRBA eksikliği, otozomal resesif geçişli bir primer immün yetmezlik sendromudur. Otoimmün hastalıklar, enteropati, lenfoproliferasyon ve tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla klinik prezente olur.

Olgu Sunumu:

LRBA eksikliğine bağlı olarak aynı homozigot mutasyonu taşıyan iki kardeşle heterojen klinik seyir gözlemlenmiştir

13 yaşında kız hastada otoimmün enteropati, graves hastalığı, hemolitik anemi, CMV enfeksiyonu, tip 1 diyabetes mellitus(DM) ve aktif tüberküloz gibi çoklu sistemleri etkileyen karmaşık klinik bir tablo mevcuttu. Hastada LRBA geninde homozigot mutasyonu (c.2130dup; p.Met711TyrfsTer6) saptandı. Tedavi sürecinde Abatasept, immünoglobulin replasmanı, enfeksiyonlara yönelik tedaviler ve sonrasında tip 1 nedeniyle insülin başlanmıştır.

İlk olgunun küçük erkek kardeşi olan olgu iki ise yedinci ayında tip 1 DM tanısı ve ilk defa 2 aylıkken başlayan ve sonrasında sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarının olduğu öğrenilen hasta ablasının LRBA tanısı alması üzerine tetkik edilip tanı almıştır.

Sonuç:

Bu olgu sunumu, aynı genetik mutasyonun farklı klinik fenotiplere yol açabileceğini ve LRBA eksikliğinin sadece klasik immün yetmezlik değil, aynı zamanda endokrin bulgularla da prezente olabileceğini göstermektedir. LRBA eksikliği, özellikle erken yaşta otoimmün endokrin bozukluklarla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: "Otoimmünite", "Abatasept", "Tip 1 diyabetes mellitus"

LRBA Deficiency with Different Clinical Presentations

Dr Aymen Hişmioğulları

İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital Clinic of Pediatric Immunology and Allergy Diseases

Introduction:

LRBA deficiency is an autosomal recessive primary immunodeficiency syndrome. It presents clinically with autoimmune diseases, enteropathy, lymphoproliferation and recurrent bacterial and viral infections.

Case Report:

Heterogeneous clinical course was observed in two siblings carrying the same homozygous mutation due to LRBA deficiency

A 13-year-old girl had a complex clinical picture affecting multiple systems including autoimmune enteropathy, Graves' disease, hemolytic anemia, CMV infection, type 1 diabetes mellitus (DM) and active

tuberculosis. The patient had a homozygous mutation in the LRBA gene (c.2130dup; p.Met711TyrfsTer6). During the treatment process, Abatacept, immunoglobulin replacement, treatments for infections and then insulin was started because of type 1.

Case two, the younger brother of the first case, was diagnosed with type 1 DM in the seventh month of his life and was diagnosed with LRBA after his sister was diagnosed with LRBA, which started at the age of 2 months for the first time and then recurrent lower respiratory tract infections.

Conclusion:

This case report demonstrates that the same genetic mutation may lead to different clinical phenotypes and LRBA deficiency may present not only with classical immunodeficiency but also with endocrine manifestations. LRBA deficiency should be considered in the differential diagnosis, especially in patients presenting with autoimmune endocrine disorders at an early age.

Keywords: Autoimmunity, Abatacept, Type 1 diabetes mellitus

Giriş

LRBA (Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor) eksikliği, 2012 yılında tanımlanmış ve primer immün yetmezlikler sınıfında yer alan otozomal resesif geçişli bir sendromdur. LRBA, CTLA-4'ün hücre yüzeyine taşınmasında görevli olan ve endozomal trafikte rol oynayan bir proteindir. LRBA eksikliği, CTLA-4'ün yıkımını artırarak Treg hücrelerinin fonksiyonlarını bozar (1). Bu yolla meydana gelen bozulma, otoimmünite ve immün disregülasyona zemin hazırlar LRBA eksikliği, genellikle otoimmün hastalıklar, lenfadenomegali, hepatomegali, dalak büyüklüğü, enteropati ve hipogammaglobulinemi ile kendini gösterir. Ayrıca, sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ve otoimmün hastalıklar da görülebilir (2). Etkilenen bireyler tipik olarak erken yaşamda şiddetli enteropati ortaya çıkar ve hipogammaglobulinemi, pulmoner hastalık, lenfoproliferatif bozukluk ve bebeklikte başlayan tip 1 diabetes mellitustan olabilir (3,4). Tedavide; IVIG, sistemik kortikosteroid, immunsupresif tedaviler (siklosporin, mikofenolat mofetil, sirolimus, takrolimus, sülfasalazin, azotiopürin, monoklonal antikorlar (infliksimab, basiliximab, ritüksimab, abatacept), hemopoetik kök hücre nakli ve diğer tedavi seçenekleri (antibiyoterapi, splenektomi, timektomi, mastoidektomi, tonsillektomi G-CSF, GH replasmanı) kullanılabilir. Hedefe yönelik tedavilerden Abatacept, CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4)'ün füzyon proteinidir. T hücrelerinin aktivasyonu için gerekli olan CD80 ve CD86'ya bağlanarak CD28 ile etkileşimi engeller. Böylece T hücresi aktif hale geçemez ve immün yanıt baskılanır (5). Abataseptin kullanılmadığı hastalarda mtor yolağında interlökin-2'ye duyarlılığı azaltarak T ve B hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eden sirolimus da tedavi seçenekleri arasındadır. Tedavi ile kontrol altına alınamayan semptomları olan hastalarda, ilacı tolere edemeyen hastalarda ve tam uyumlu donörü olan hastalarda nihai küratif tedavi hemopoetik kök hücre naklidir.

Bu yazıda, aynı homozigot genetik mutasyonu taşıyan ve LRBA eksikliği tanısı konulan iki kardeşin farklı klinik fenotipleri sunulmakta; immünolojik ve endokrinolojik açıdan izlem süreçleri ele alınmaktadır. Bu olgular, LRBA eksikliğinin klinik çeşitliliğini ve erken tanının önemini vurgulamaktadır.

Olgu 1

13 yaşında kız hasta, iki aydır devam eden kanlı ishal, kilo kaybı ve malnütrisyon nedeniyle kliniğimize başvurdu. Son iki ayda altı kilogram ağırlık kaybı saptandı.



Özgeçmişinde prenatal öyküsünde özellik yok, hastane dışında 34 gestasyonel haftada doğduğu ve yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü olmadığı öğrenildi. Suriye’de büyüme geriliği, idrar yolu enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu nedeniyle mükerrer kez yatış öyküsü ve ilk olarak dördüncü ayında başlayan mükerrer hışıltı ataklarının olduğu öğrenildi. Altı yaşında hemolitik anemi nedeniyle hastane yatışı olduğu ve iki kez eritrosit replasmanı aldığı öğrenildi. Yedi yaşında çocuk endokrinolojide graves hastalığı tanısı aldığı öğrenildi.

Soygeçmişinde anne ve baba arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Annenin nedeni bilinmeyen üç abortusunun olduğu, 6 aylıkken nedeni bilinmeyen bir çocuğunun exitus olduğu öğrenildi. Hastamızın 8 yaşında sağ sağlıklı kız kardeşi ve tip 1 diyabetes mellitus (DM) tanısıyla takipli insülin kullanan erkek kardeşi mevcuttu.

Başvuru fizik muayenesinde ağırlık ve boy üç persentil altındaydı. Tiroid 3 cm palpabıldı. Kaşektik görünüm ve solukluk ve çomak parmağı mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri olağandı.

Başvuru laboratuvar bulgularında; B12 eksikliğine bağlı normokrom makrositer anemisi mevcuttu. B12 vitamini: < 83 ng/L, D vitamini 5,4 ng/mL düşüktü. TSH: <0.0001 mIU/L, serbest t4: 1,57 ng/dl ve serbest t3: 4,64 ng/l, anti tiroglobulin antikor : 4,18 IU/ml, Anti TPO: 21,23 IU/ml, TSH-reseptör antikor: 6,25 pg/ml pozitif olarak görüldü. İshal nedeniyle bakılan gaita tetkikleri; dışkıda steatokrit, redüktan madde adenovirüs ve rotavirüs negatif olarak geldi. Gaita kültüründe üreme saptanmadı. Serolojik ve mikrobiyolojik tetkiklerinde Ebv pcr, Cmv pcr, antiHiv, antiHav IgM ve IgG antiHbs, antiHcv, Toxoplazma IgG, EBV IgM, Cmv IgM negatif görüldü. Ebv IgG ve Cmv IgG pozitif. Lupus Antikoagülanı pozitif olarak saptandı. Tüberkülin deri testininf anerjik olduğu görüldü.

İmmünolojik tetkiklerinde Ig G: 1590 mg/dL, Ig M: 203 mg/dL, Ig A: <6,69 mg/dL, C3: 139 mg/dl, C4:19,1 mg/dl olarak saptandı. Kan grubu B Rh + ti ve Anti A: Pozitif (1/512) Anti B: negatifti. Başvurusunda AntiHbs’si negatif olan hastanın aşı sonrası AntiHbs’si pozitifleşti. Anti Tetanus IgG: 0,49 IU/ml sınırda pozitif. Lenfosit paneli normal olarak sonuçlandı. T regülatör hücre (CD4+CD25+CD127- hücre oranı) yüzde 6,1 double negatif T hücre yüzdesi yüzde 1,6 olarak saptandı. Tekrarlayan hışıltı atakları nedeniyle bakılan spesifik IgE değerleri negatif ve inhalen panel deri prick testi negatifti. İdrar Tam idrar tetkiki normaldi. Görüntülemelerinde abdomen ultrasonografisi, kardiyak görüntülemesi normaldi. İshal nedeniyle bakılan pasaj grafisi ve MR enterografisi normal olarak sonuçlandı.

Hastamızın pozitif bulgularına bakacak olursak; 1.derece kuzen evliliği, kardeşinde tip 1 DM, hemolitik anemi, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, kanlı gayta ve kronik ishal, malnütrisyon, büyüme geriliği, graves hastalığı, lupus antikoagülan pozitifliği ve IgA düşüklüğü. Hastada ön tanı olarak immüdisregülasyon hastalıkları düşünüldü. Bu nedenle bakılan LRBA ve CTLA-4 ekspresyonunda LRBA ekspresyonunun belirgin şekilde düşük olduğunu gördük. Genetikten gönderilen primer immünyetmezlik panelinde LRBA homozigot mutasyon c.2130dup (p.Met711TyrfTer6) olarak geldi ve tanımız doğrulandı.

Hastanın izleminde; kardeşinde tip 1 DM olması nedeniyle hastadan bakılan Anti GAD antikor: 63.15 IU/mL (n<17), Anti İnsülin antikor: 31.53 IU/mL (n<20), Adacık hücre antikor: 34.86 U/mL (n<28) pozitif olarak geldi. Geçmişinde negatif olan c-ANCA takiplerinde pozitifleşti. Otoimmün üveit açısından göz muayenesi normal saptandı. Çekilen Toraks BT’si; en büyüğü sol hiler bölgede 16x10 mm ölçülen multipl lenfadenomegaliler, sol akciğer üst lob inferior linguler segmentte paramediastinal alanda ve sol akciğer alt lobda bazal segmentlerde santral kesimde peribronkovasküler buzlu cam alanları, sağ akciğer üst lob apikal segmentte, sağ akciğer orta lob medial segmentte, her iki akciğer alt lob superior ve posterior bazal segmentte subplevral alanda fokal buzlu cam alanları izlenmiştir şeklinde yorumlandı.

Yapılan bronkoskopi sonrası alınan bronkoalveolar lavaj sonucunda cmv pcr pozitif olarak geldi ve iki hafta gansiklovir devamında sekiz ay valgansiklovir tedavisi verildi. Tmp-smx, flukonazol profilaksi ve immünglobulin replasman tedavisi başlandı. Cmv tedavisinin birinci ayında Abatasept tedavisi başlandı. Hemopoetik kök hücre nakil hazırlığı kapsamında doku grubu taraması için hasta, anne, baba, kardeşten gönderilen örneklerde uygun donör bulunamadı. Dokuzuncu doz Abataseptini almadan önce bakılan ve daha önce negatif olan interferon-gamma salınım testinin pozitifleşmesi ve çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastende 17x14 mm ölçülen lenfadenomegali görülmesi üzerine hasta aktif tüberküloz hastası olarak kabul edildi ve dörtlü antitüberküloz tedavisi başlandı. İki ay dörtlü tüberküloz tedavisi aldığı dönemde Abatasept stoplandı, ikili antitüberküloz tedavisine geçildiğinde Abatasept geri başlandı. Onaltıncı Doz Abataseptini aldıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'dan çıkan geri ödeme farkını aile karşılayamadığı için yaklaşık 7 ay alamadı ve bu süre zarfında tip 1 DM tanısı, insülin başlandı. Güncel almakta olduğu tedavi: Tmp-smx, flukonazol, metimazol, insülin, subkutan immünglobulin replasmanı ve ayda bir Abatasept (24. doz).

Olgu 2

Üç yaşında erkek hasta, ablasında LRBA eksikliği tanısı bulunması ve kendisinde 7 aylıkken Tip 1 DM tanısı konmuş olması nedeniyle tetkik amacıyla kliniğimize çağrıldı. Başvurusu sırasında akut bronkopnömoni tablosunda olan hasta yatırılarak izleme alındı.

Özgeçmişinde prenatal ve neonatal dönemde anlamlı özellik saptanmadı. Yedi aylıkken diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvuran hastaya Tip 1 DM tanısı konduğu öğrenildi. Hastanın o dönemde bakılan Anti-GAD >2000 IU/ml pozitif olarak saptanmış. İki aylık yaştan itibaren başlayan ve yılda altıdan fazla antibiyotik ve nebulizer tedavi gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonlarının olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede; Ağırlık 14.2 kg 10–25 persentil arasında, boy 90 cm 3 persentil altında, akciğer seslerinde bilateral krepitan raller ve ekspiryumda uzunluğun olduğu görüldü. Dalak ve karaciğer palpabl değildi.

İmmünolojik tetkiklerinde IgG: 1260 mg/dL IgM: 92,9 mg/dL , IgA: 163 mg/dL , Total IgE: 619 mg/dL ,C3 ve C4 normaldi. Kan grubu Orh pozitif ve Anti A: Pozitif (1/32), Anti B: Pozitif (1/32) olduğu görüldü. Anti Hbs: 43,25 pozitif, Anti Tetanus IgG: 0,49 sınırdan pozitif olduğu, CD4+CD25+CD127- hücre oranı (Treg) %0,7 düşük, double negatif T hücre yüzdesi yüzde 2,2 normal olarak saptandı. Lenfosit paneli normaldi. Tekrarlayan hışıltı atakları nedeniyle bakılan spesifik IgE değerleri negatif olarak saptandı ve inhalen panel deri prick testi negatifti. Hastamızda LRBA ekspresyonunun belirgin şekilde düşük olduğunu gördük.

Bilgisayarlı toraks tomografisi; Her iki akciğerde alt lob anteriorda buzlu cam dansiteleri izlenmiştir. Ayrıca her iki akciğerde subplevral alanlarda küçük subsegmental atelektazi alanları ile birlikte bu düzeylerde küçük nodüllerin varlığı saptanmıştır. Tanımlanan bulgular LRBA defekti tanımlanmış olguda akciğer etkilenimi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Sağ akciğer üst lob posteriorda fibroatelektatik dansite ve buzlu cam dansiteleri izlenmiş olup aktif enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. Şeklinde yorumlandı. Batın ultrasonografisi; Karaciğer boyutu, konturları ve parankim ekojenitesi normaldir. Fokal lezyon lehine görünüm ayırt edilmedi. Safra kesesi kontrakte (postprandiyal?) olup değerlendirilememiştir. Dalak boyutu uzun aksında 94 mm olup artmıştır. (Yaş ile uyumlu üst sınır 91 mm) Dalak parankimi içerisinde hilustan parankime doğru uzanan lineer şekilde dallanma gösteren hiperekojeniteler izlenmiştir. (kalsifikasyon? granülomatoz hastalık sekeli?) Dalak

konturları normaldir. Sağ ve sol böbrek boyutları, parankim, olağandır. Batın içi serbest sıvı saptanmamıştır. Olarak yorumlandı. Ekokardiyografik görüntülemesi normaldi.

Hastanın pozitif bulguları: Birinci derece kuzen evliliği, kardeşinde LRBA eksikliği öyküsü, tip 1 DM tanısı (anti GAD +), tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, boy kısalığı, Treg düşüklüğü (%0,7), LRBA ekspresyonunda düşüklük, Bilgisayarlı toraks tomografisinde buzlu cam görünümü. Genetik sanger dizi analizinde, LRBA homozigot mutasyon c.2130dup (p.Met711TyrfsTer6) saptandı.

İzlemde hastaya immünglobulin replasmanı, tmp-smx, flukonazol profilaksisi başlandı. Tip 1 DM nedeniyle almakta olduğu insülin tedavisi düzenlendi. Abatasept tedavisi öncesi bakılan kan Ebv pcr: 423 IU/ML olarak geldi 1 ay sonra tedavisiz Ebv pcr negatifleşti. Bronkoskopide alınan bronkoalveolar lavajda cmv pcr negatif geldi. Hastaya Abatasept tedavisi başlandı. Kemik iliği transplantasyonu hazırlığı kapsamında doku grubu taraması için hasta, anne, baba ve kardeşten gönderilen örneklerde uygun donör bulunamadı. Takiplerinde tüberkülin deri testi 14 mm olarak ölçüldü. Çekilen bilgisayarlı toraks tomografisi tüberküloz ile uyumlu olarak raporlanmadı fakat ablasının aktif tüberküloz tedavisi alması nedeniyle hastaya izoniazid proflaksisi başlandı. İzoniazid başlanan hastada Abatasepte 1 ay ara verildi. Abatasepti ablasında olduğu gibi Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'dan çıkan geri ödeme farkını aile karşılayamadığı için yaklaşık 7 ay alamadı ve bu süre zarfında önceden negatif olan Anti T: 618 Anti M:217 'si pozitifleşti ve tiroid fonksiyon testleri olağan olduğundan tedavi başlanmadı takibe alındı. Güncel Tedavi: Tmp-smx, flukonazol, insülin, subkutan immünglobulin replasman tedavisi, ayda bir Abatasept(26. doz) almaktadır.

Tartışma

Otoimmünite altta yatan immün yetmezliğin öncül bulgusu olabilir. Otoimmünitenin erken yaşta ortaya çıkması, otoimmüniteye ek klinik ve laboratuvar bulguları olması, sık relaps ile seyreden otoimmünite varlığında doğuştan bağışıklık kusurları akla gelmelidir. Doğuştan bağışıklık kusurları özellikle immün disregülasyon varlığında multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. LRBA mutasyonuna sahip akraba bir ailenin iki kardeşinde LRBA eksikliğinin farklı klinik prezentasyonlarını gözlemledik.

Her iki olguda da otoimmün endokrinopati ve sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gözlemlenmiştir. Ülkemizdeki 24 farklı immünoloji merkezinden, bizim hastalarımızın da dahil olduğu 98 LRBA ve CTLA4 eksikliği tanılı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, ilk klinik başvurularının en sık %38,8 oranıyla solunum yolu enfeksiyonları olduğu, bunu sırasıyla %17,3 ile kronik ishal, %10,2 ile trombositopeni, %9,2 ile anemi, %7,1 ile tip 1 diyabet ve %7,1 ile lenfoproliferasyonun takip ettiği bildirilmiştir (6).

Bir çalışmada, LRBA eksikliği tanısı konan hastaların %57'sinde hipogamaglobulinemi saptanmıştır (7). Bizim olgularımızdan birinde immünoglobulin düzeyleri normal sınırlarda bulunurken, diğer olgumuzda seçici IgA düşüklüğü mevcuttu. Aynı çalışmada, LRBA eksikliği olan hastaların %81'inde normal T hücre sayıları gözlenmiş, %73'ünde ise regülatör T hücre (Treg) oranlarında azalma tespit edilmiştir. Olgularımızdan birinde Treg oranı düşük bulunurken, diğer olguda Treg düzeyi referans aralığında saptanmıştır.

Onikinci aydan önce diabetes mellitus tanısı konulan 1.561 hastadan oluşan bir kohortta, bilinen neonatal diyabet genlerinde mutasyonu bulunmayan 169 hasta, LRBA mutasyonu açısından yeniden taranmış ve 8 heterozigot, 1 homozigot LRBA mutasyonu saptanmıştır. Bu sonuç doğrultusunda, bir

yaşın altında DM tanısı almış tüm hastaların LRBA mutasyonu açısından taranması önerilmiştir (8). Bizim ikinci olgumuzda ise, DM tanısı 7. ayında konulmuştur.

Yapılan bir çalışmada, LRBA eksikliği olan 31 hastanın 3'ünde otoimmün tiroidit saptanmıştır (9). Bizim olgumuzda ise başvuru kliniklerinden biri, Graves hastalığı olarak tanımlanmıştır.

Ülkemizde yapılan ve 22 LRBA eksikliği tanılı hastanın dahil olduğu bir çalışmada, Abatasept tedavisinin lenfoproliferasyon ve otoimmün sitopenilerde olumlu etkiler sağladığı gözlemlenirken, tip 1 DM hastalığının kontrolünde etkisiz olduğu bildirilmiştir. Bu durumun, pankreas beta hücrelerinde oluşan kalıcı otoimmün hasarın Abatasept tedavisi ile geri döndürülememesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (10). Benzer şekilde, bizim iki olgumuzda da Abatasept tedavisi sonrası tip 1 DM'in kontrolünde belirgin bir iyileşme gözlenmemiştir.

Sonuç

LRBA eksikliği, erken çocukluk döneminde başlayan ve çoklu organ sistemlerini etkileyebilen, ciddi ve kompleks bir otoimmün-immün yetmezlik sendromudur. Aile öyküsünde benzer immünolojik hastalıkların bulunması, otoimmüniteye ilişkin klinik bulgular ile birlikte büyüme-gelişme geriliği varlığı, bu nadir sendromun tanısında dikkat çekici ipuçları sunmaktadır. Hastalığın yönetiminde hedefe yönelik tedavi yaklaşımları ön plana çıkarken, erken tanı konulması ve genetik analizlerin zamanında yapılması, prognoz üzerinde belirleyici rol oynamaktadır.

Kaynakça

1. Azizi, G., Abolhassani, H., Kiaee, F., Tavakolinia, N., Rafiemanesh, H., Yazdani, R., Mahdavian, S. A., Mohammadikhajehdehi, S., Tavakol, M., Ziaee, V., Negahdari, B., Mohammadi, J., Mirshafiey, A., & Aghamohammadi, A. (2018). Autoimmunity and its association with regulatory T cells and B cell subsets in patients with common variable immunodeficiency. *Allergologia et immunopathologia*, 46(2), 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.04.004>
2. Shamriz, O., Shadur, B., NaserEddin, A., Zaidman, I., Simanovsky, N., Elpeleg, O., Kerem, E., Reiter, J., & Stepensky, P. (2018). Respiratory manifestations in LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) protein-deficient patients. *European journal of pediatrics*, 177(8), 1163–1172. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3171-5>
3. Revel-Vilk, S., Fischer, U., Keller, B., Nabhani, S., Gámez-Díaz, L., Rensing-Ehl, A., Gombert, M., Hönscheid, A., Saleh, H., Shaag, A., Borkhardt, A., Grimbacher, B., Warnatz, K., Elpeleg, O., & Stepensky, P. (2015). Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease in patients with LRBA mutation. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 159(1), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.04.007>
4. Schreiner, F., Plamper, M., Dueker, G., Schoenberger, S., Gámez-Díaz, L., Grimbacher, B., Hilger, A. C., Gohlke, B., Reutter, H., & Woelfle, J. (2016). Infancy-Onset T1DM, Short Stature, and Severe Immunodysregulation in Two Siblings With a Homozygous LRBA Mutation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(3), 898–904. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3382>
5. Hossen, M. M., Ma, Y., Yin, Z., Xia, Y., Du, J., Huang, J. Y., Huang, J. J., Zou, L., Ye, Z., & Huang, Z. (2023). Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*, 14, 1198365. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1198365>
6. Taghizade, N., Babayeva, R., Kara, A., Karakus, I. S., Catak, M. C., Bulutoglu, A., Haskologlu, Z. S., Akay Haci, I., Tunakan Dalgic, C., Karabiber, E., Bilgic Eltan, S., Yorgun Altunbas, M., Sefer, A. P., Sezer, A., Kokcu Karadag, S. I., Arik, E., Karali, Z., Ozhan Kont, A., Tuzer, C., Karaman, S., ... Baris, S. (2023). Therapeutic modalities and clinical outcomes in a large cohort with LRBA deficiency and CTLA4 insufficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 152(6), 1634–1645. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.004>



7. Gámez-Díaz, L., August, D., Stepensky, P., Revel-Vilk, S., Seidel, M. G., Noriko, M., Morio, T., Worth, A. J. J., Blessing, J., Van de Veerdonk, F., Feuchtinger, T., Kanariou, M., Schmitt-Graeff, A., Jung, S., Seneviratne, S., Burns, S., Belohradsky, B. H., Rezaei, N., Bakhtiar, S., Speckmann, C., ... Grimbacher, B. (2016). The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 137(1), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.025>
8. Johnson, M. B., De Franco, E., Lango Allen, H., Al Senani, A., Elbarbary, N., Siklar, Z., Berberoglu, M., Imane, Z., Haghighi, A., Razavi, Z., Ullah, I., Alyaarubi, S., Gardner, D., Ellard, S., Hattersley, A. T., & Flanagan, S. E. (2017). Recessively Inherited LRBA Mutations Cause Autoimmunity Presenting as Neonatal Diabetes. *Diabetes*, 66(8), 2316–2322. <https://doi.org/10.2337/db17-0040>
9. Alkhairy, O. K., Abolhassani, H., Rezaei, N., Fang, M., Andersen, K. K., Chavoshzadeh, Z., Mohammadzadeh, I., El-Rajab, M. A., Massaad, M., Chou, J., Aghamohammadi, A., Geha, R. S., & Hammarström, L. (2016). Spectrum of Phenotypes Associated with Mutations in LRBA. *Journal of clinical immunology*, 36(1), 33–45. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0224-7>
10. Kiykim, A., Ogulur, I., Dursun, E., Charbonnier, L. M., Nain, E., Cekic, S., Dogruel, D., Karaca, N. E., Cogurlu, M. T., Bilir, O. A., Cansever, M., Kapakli, H., Baser, D., Kasap, N., Kutlug, S., Altintas, D. U., Al-Shaibi, A., Agrebi, N., Kara, M., Guven, A. Baris, S. (2019). Abatacept as a Long-Term Targeted Therapy for LRBA Deficiency. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 7(8), 2790–2800.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.011>

KRONİK VİRAL ENFEKSİYONLU PRİMER İMMÜN YETMEZLİKTE IGRT NASIL OLMALI?

Doç. Dr. Ceyda Tunakan Dalgıç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Alerji BD

Intravenöz immünoglobulin (IVIG); %95'in üzerinde monomerik IgG'den oluşur. Ig içerikleri farklıdır. IVIG ilk olarak 1950'de kullanılmıştır. Primer immün yetmezlik (PID), Tekrarlayan enfeksiyonları olan sekonder antikor defektleri (SAD) ve Spesifik antikor eksikliklerinde uygulanabilir. IgG'nin yarı ömrü; 25 gün kadardır.

IVIG içerisinde HLA ve sitokinler vb. çözünür molekülleri barındırır. Ancak vazomotor peptitler ve endotoksinler mevcut değildir. Endüstriyel inaktivasyon süreçleri ve bakteri-virüslerin kimyasal ve fiziksel uzaklaştırılması uygulanır. Ayrıca, farmasötik özelliklerinde (ozmolalite, pH, sodyum, stabilizatör, IgA içeriği) farklılık mevcuttur.

IVIG'nin Anti-Viral Özellikleri

IVIG, yalnızca bir replasman tedavisi değil, anti-inflamatuar ve anti-infektif, hücre penetrasyonunu önler. Naive immün sistemi ve komplemanı aktive edebilir. CMV, VZV, HSV, HAV, RSV, EBV, KKK, PB19 ve poliyomavirüs BK ve JC virüse karşı etkinliği mevcuttur. Post-transplant ilaca dirençli/şiddetli CMV, PB19 ve poliyomavirüs BK ve JC tedavisinde kullanılabilir. Transplant olgularında; IVIG'nin (1, 2 ve 7. g/400 mg/kg ve 14. günde 200 mg/kg) asiklovir/gansiklovir ile kullanılması pnömonit gibi CMV ile ilişkili komplikasyonları önler. Ancak, aynı kombinasyon tedavisi CMV-GİS tutulumunda faydasızdır. Bunun dışında, krpnik parvovirüs B19-anemisi tedavisinde, vireminin klirensinin sağlanmasında, kronik yorgunlukta semptom ve sitokinlerin iyileştirilmesinde kullanılabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonun tek spesifik tedavisi olan IVIG ve "hiperimmün preparatlar" botulizm, CMV, hepatit B, kuduz, tetanos tedavisinde kullanılabilir.

IVIG, yenidoğanlarda VZV profilaksisinde/ yaygın VZV tedavisinde, HSV-2'nin genital belirtilerinin tekrarlamasında, HIV enfeksiyonlu çocuklarda SAD tedavisinde, HAV ile maruziyet sonrası profilaksi için IVIG ve aşı beraber kullanılabilir. RSV pnömonisi tedavisinde; ribavirin+IVIG (her iki günde bir 500 mg/kg) bir arada PİY olgularında kullanılabilir.

EBV ile ilişkili hastalıklarda IVIG kullanılabilir. EBV ile ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalığın (PTLD) önlenmesi, asiklovir/gansiklovir ile birlikte hemofagositik lenfohistiositozda (EBV-HLH) kullanılabilir. IVIG ile plazmaferez birlikteliği, EBV/CMV bağlantılı Guillain-Barré sendromunda ve AIDP'de standart tedavidir.

IVIG'in Anti-Viral Etkinliği Nasıl Gerçekleşir?

Fc–Fcγ reseptör (FcγR) etkileşimi, viral replikasyonu sınırlar. Güçlü antiviral koruma sağlar. Pleotropik efektör fonksiyonları yönlendirir. IVIG; IgG ile opsonize virionların temizlenmesi, NK hc ve makrofajlar tarafından IgG kaplı enfekte hücrelerin eliminasyonu, dendritik hücrelerde FcγR'lerin çapraz bağlanması, fagolizozom oluşumunu ve CD8+ ve CD4+ T hücrelerine sunum yolu ile antiviral aktiviteyi sağlar.



KAYNAKLAR

1. Ruffner MA, Sullivan KE, Henrickson SE. Recurrent and Sustained Viral Infections in Primary Immunodeficiencies. Front Immunol. 2017 Jun 19;8:665. doi: 10.3389/fimmu.2017.00665. PMID: 28674531; PMCID: PMC5474473.
2. Liu X, Cao W, Li T. High-Dose Intravenous Immunoglobulins in the Treatment of Severe Acute Viral Pneumonia: The Known Mechanisms and Clinical Effects. Front Immunol. 2020 Jul 14;11:1660. doi: 10.3389/fimmu.2020.01660. PMID: 32760407; PMCID: PMC7372093.

XMEN HASTALIĞI

XMEN DİSEASE

Ragıp Fatih KURAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir/TÜRKİYE,
ragipfatihkural@gmail.com

Öz. XMEN hastalığı, Magnezyum Transporter 1 (MAGT1) genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan nadir bir primer immün yetmezliktir. CD4+ T lenfosit eksikliği ile birlikte, NKG2D reseptörünün ekspresyonunda azalma ve hipoglikozilasyon görülür. Bu hastalar Epstein-Barr virüsüne (EBV) karşı artmış duyarlılık gösterir ve EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıklara yatkın hale gelirler. Hastalıkta ayrıca ilerleyici nörodejenerasyon gelişebilir ve bu durum klinik yönetimi daha da zorlaştırır.

Anahtar Kelimeler: X'e bağlı immün yetmezlik, NKG2D reseptörü, Epstein-Barr virüsü (EBV)

Abstract. XMEN disease is a rare primary immunodeficiency resulting from mutations in the Magnesium Transporter 1 (MAGT1) gene. It is characterized by CD4+ T-cell lymphopenia, decreased expression, and hypoglycosylation of the NKG2D receptor. Patients have increased susceptibility to Epstein-Barr virus (EBV) infections, which predispose them to EBV-associated lymphoproliferative disorders. Additionally, progressive neurodegeneration may develop, complicating clinical management.

Keywords: X-linked immunodeficiency, NKG2D receptor, Epstein-Barr virus (EBV)

XMEN Hastalığı: MAGT1 Eksikliğine Bağlı Nadir Bir Primer İmmün Yetmezlik

XMEN hastalığı, MAGT1 genindeki loss-of-function mutasyonları sonucu ortaya çıkan nadir bir primer immün yetmezliktir. Bu hastalık, hem magnezyum homeostazı hem de N-bağlı glikozilasyon süreçlerindeki bozukluklarla karakterizedir.

Genetik ve Moleküler Temel

MAGT1, endoplazmik retikulumda bulunan bir magnezyum taşıyıcısıdır ve aynı zamanda oligosakkariltransferaz (OST) kompleksinin bir parçası olarak N-bağlı glikozilasyonda rol oynar. MAGT1 eksikliği, özellikle T ve NK hücrelerinde NKG2D, CD28 ve CD70 gibi immün reseptörlerin hipoglikozilasyonuna ve ekspresyonlarının azalmasına yol açar. Bu durum, EBV'ye karşı sitotoksik yanıtın bozulmasına neden olur.

Klinik Bulgular

- CD4+ T hücre lenfopenisi
- Kronik EBV enfeksiyonu ve EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar
- NKG2D ekspresyonunun azalması
- Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar
- İlerleyici nörodejenerasyon

Tanı ve Tedavi

Tanı, genetik analizle MAGT1 mutasyonlarının saptanması ve NKG2D ekspresyonunun değerlendirilmesiyle konur. Magnezyum takviyesi, NKG2D ekspresyonunu artırabilir, ancak klinik etkinliği sınırlıdır. Hematopoetik kök hücre nakli (HSCT), potansiyel olarak küratif olabilir, ancak sınırlı deneyim ve yüksek risk taşır.

Sonuç

XMEN hastalığı, magnezyum homeostazı ve glikozilasyonun immün sistem üzerindeki etkilerini anlamamızda önemli bir model sunmaktadır. Gen tedavisi ve mRNA düzeyinde düzeltme gibi yenilikçi yaklaşımlar, gelecekte daha etkili tedavi seçenekleri sunabilir.

Kaynakça

Ravell, J. C., Chauvin, S. D., He, T., & Lenardo, M. (2020). An update on XMEN disease. *Journal of clinical immunology*, 40, 671-681.

Li, F. Y., Chaigne-Delalande, B., Su, H., Uzel, G., Matthews, H., & Lenardo, M. J. (2014). XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg²⁺ regulation of immunity against Epstein-Barr virus. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(14), 2148-2152.

Benavides, D., Ebrahim, A., Ravell, J. C., Lenardo, M., Gahl, W. A., & Toro, C. (2024). Adult-onset neurodegeneration in XMEN disease. *Journal of Neuroimmunology*, 386, 578251.

HEREDİTER ALFA TRİPTAZEMİ

HEREDITARY ALPHA TRYPTASEMİA

Ragıp Fatih KURAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir/TÜRKİYE,
ragipfatihkural@gmail.com

Öz. Herediter alfa- triptazemi, TPSAB1 lokusundaki alfa- triptaz geninin birden fazla kopyası ile karakterize olan otozomal dominant genetik bir özelliktir ve yüksek serum bazal triptaz seviyeleri ile karakterizedir. Herediter alfa- triptazemi (HaT) ile venom alerjisi, sistemik mastositoz ve idiyopatik anafilaksi arasında bir ilişki kanıtlanmıştır. Semptomatik HaT'in epidemiyolojisi, patofizyolojisi, olası klinik belirtileri, tanısı ve tedavisi daha fazla araştırmayı gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Herediter, Triptaz, Anafilaksi

Abstract. Hereditary alpha-tryptasemia is an autosomal dominant genetic trait characterized by multiple copies of the alpha-tryptase gene at the TPSAB1 locus and characterized by elevated serum levels of total tryptase at baseline. An association has been established between Hereditary Alpha-Tryptasemia (HaT) and venom allergy, systemic mastocytosis, and idiopathic anaphylaxis. The epidemiology, pathophysiology, possible clinical manifestations, diagnosis, and treatment of symptomatic HaT warrant further investigation.

Keywords: Hereditary, Tryptase, Anaphylaxis

Tanım

Herediter alfa-triptazemi (HaT), ilk kez 2016'da tanımlanan, alfa-triptaz'ı kodlayan TPSAB1 gen kopya sayısının artması ve yüksek bazal serum triptaz seviyeleriyle karakterize edilen, otozomal dominant genetik bir durumdur. HaT, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde genel nüfusun yaklaşık %5,7'sini etkilemektedir

Triptazlar

Salgılanan dört triptaz izoformundan yalnızca beta-triptazlar enzimatik olarak aktiftir. Pro-triptazlar proteolitik işlemler sonunda olgun forma dönüşür ve düşük pH koşulları altında heparin tarafından stabilize edilerek tetramerik proteinler halinde bulunur. Eğer alfa-homotetramerler enzimatik olarak aktif değilse, HaT hastalarında alfa-triptazın aşırı ekspresyonunun nasıl klinik semptomlara yol açabileceği başlangıçta belirsizdi. Ancak 2019 yılında alfa ve beta triptazların da hetero-tetramerler oluşturabildiği keşfedildi. HaT'nin tanımlanması ile alfa-triptazların, beta triptazlarla heterotetramerler yaparak birleştirildiğinde triptaz fonksiyonunu etkilediğini ortaya çıkardı.

Triptazın Fonksiyonları

- Fibrinojenin inaktivasyonu ve fibrinogenezin inhibisyonu
- Doku matriks metaloproteinazlarının (MMP) aktivasyonu
- Bronkodilatör etkinliği olan vazoaaktif intestinal peptit (VIP) dahil olmak üzere bazı nöropeptitlerin inaktivasyonu
- Eozinofiller için kemotaktik aktivite

- Bronş epitel hücrelerinde IL-8 sentezinin ve hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ekspresyonunun up-regülasyonu
- Endotel hücrelerinde, triptaz tarafından Proteinaz ile aktive olan reseptör 2 (PAR2) yoluyla endotel hücre geçirgenliğinin indüklenmesi

HaT'da Bazal Triptaz Düzeyi

HaT'li bireylerin yaklaşık yüzde 80'inde BST düzeyleri >11,4 ng/mL'dir. HaT'li bireylerde bildirilen BST düzeylerinin aralığı, alfa-triptaz'ı kodlayan TPSAB1 replikasyonlarının sayısına bağlıdır. Her TPSAB1 replikasyonu, BST'de yaklaşık 9 ng/mL artışla sonuçlanır. Literatürde BST düzeyleri >100 ng/mL olan HaT'li bireyler de tanımlanmıştır.

Klinik Bulgular

HaT'li bireylerin çoğunluğu (yaklaşık 2/3'ü) asemptomatik görünmektedir veya çok az semptomu vardır. Eşlik eden HaT varlığında, sistemik mastositoz (SM), venom alerjisi ve idiyopatik anafilaksi seyrinde görülen hipersensitivite reaksiyonlarının sıklığının ve şiddetinin artışı gösterilmiştir.

SM ile ilişkisi

SM'li bireylerin HaT'a sahip olma olasılığı sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yaklaşık 3 kat daha fazladır. SM'li bireyler arasında triptaz genotipleme yapılan çalışmalarda HaT, SM'li bireylerin %12-18'inde bulundu. HaT olan ve olmayan SM'li hastalarla yapılan çalışmada anafilaksi prevalansında 2 kat artışla ilişkili olduğu da bulunmuştur.

Venom Anafilaksisi ile ilişkisi

Hymenoptera zehiri ile ilişkili ciddi anafilaksisi olan hastalarda olmayanlara göre en az 2 kat daha sık HaT saptanılmış. Venom ile ciddi anafilaksisi olanlar hastalarda görülen bazal serum triptaz yüksekliğinin çoğunluğunu HaT kaynaklı olduğu gösterilmiş. HaT, venom alerjisi şiddetini artırsa da sıklığını toplum ile benzer izlenilmiş.

İdiyopatik Anafilaksi ile ilişkisi

İdiyopatik anafilaksi hastalarında da HaT prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. İdiyopatik anafilaksi ile tetkik edilmiş ve SM dışlanmış hastaların %17'sinde HaT gösterilmiş.

Daha Fazla Araştırma Gerektiren İlişkili Durumlar

- İrritable Bağırsak Sendromu
- Konjenital hipermobilité sendromları
- Postural ortostatik taşikardi sendromu
- Küçük lif nöropatisi
- Osteoporoz

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tryptase genotiplemesi -TPSAB1 geninin kopya sayısı bir droplet digital PCR testi ile doğrulanır.

BST yüksek olduğu diğer 3 önemli durum;

- Sistemik Mastositoz
- Diğer miyeloid neoplazmlar (MDS, KMPH, HES)
- Kronik böbrek yetmezliği (Evre 3 KBH'de BST: 12, evre 5 KBH' de BST:15 ng/dl ye kadar çıkabilmektedir.)

Tedavi ve Yönetimi

HaT'li bireylerin çoğunda belirgin semptom olmayıp tıbbi müdahale gerektirmediği düşünülmektedir. Ancak semptomatik hastaların takibine yönelik İndolan SM hastalarına benzer şekilde uzman önerileri vardır (H1- ve H2-antihistaminikler, LTRA, mast hücre stabilizatörleri, epinefrin). Venom anafilaksisi olan bireylere ömür boyu VİT yapılması gerekmektedir. SM hastalarında semptom şiddetinin tayini amacı ile eşlik eden HaT varlığının araştırılması önerilmektedir. Semptomatik bireylerde KMD takibi yapılması.

HaT Omalizumabın Yeri

HaT'li semptomatik bireylerde yapılan az sayıda çalışma, omalizumab klinik semptomlar üzerindeki etkisini incelemiştir. Yalnızca kütanöz semptomlar üzerine etkili olduğu görülmüş. İdiyopatik anafilaksisi olan HaT hastalarda omalizumab ile anafilaksi ataklarında azalma olduğu gösterilmiş.

Kaynakça

Caughey, G. H. (2006). Tryptase genetics and anaphylaxis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 117(6), 1411-1414.

Gruber, B. L., Marchese, M. J., Suzuki, K., Schwartz, L. B., Okada, Y., Nagase, H., & Ramamurthy, N. S. (1989). Synovial procollagenase activation by human mast cell tryptase dependence upon matrix metalloproteinase 3 activation. *The Journal of clinical investigation*, 84(5), 1657-1662.

Gruber, B. L., Kew, R. R., Jelaska, A., Marchese, M. J., Garlick, J., Ren, S., ... & Korn, J. H. (1997). Human mast cells activate fibroblasts: tryptase is a fibrogenic factor stimulating collagen messenger ribonucleic acid synthesis and fibroblast chemotaxis. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 158(5), 2310-2317.

Lyons, J. J., Greiner, G., Hoermann, G., & Metcalfe, D. D. (2022). Incorporating tryptase genotyping into the workup and diagnosis of mast cell diseases and reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(8), 1964-1973.

Greiner, G., Sprinzl, B., Górska, A., Ratzinger, F., Gurbisz, M., Witzeneder, N., ... & Hoermann, G. (2021). Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 137(2), 238-247.

Šelb, J., Rijavec, M., Eržen, R., Zidarn, M., Kopač, P., Škerget, M., ... & Korošec, P. (2021). Routine KIT p. D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(2), 621-626.



Lyons, J. J., Chovanec, J., O'Connell, M. P., Liu, Y., Šelb, J., Zanotti, R., ... & Korošec, P. (2021). Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase–encoding germline copy number at TPSAB1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(2), 622-632.

Giannetti, M. P., Weller, E., Bormans, C., Novak, P., Hamilton, M. J., & Castells, M. (2021). Hereditary alpha-tryptasemia in 101 patients with mast cell activation–related symptomatology including anaphylaxis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 126(6), 655-660.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKTE MALİGN LENFOPROLİFERASYON VE NON-LENFOİD MALİGNİTELER

MALIGNANT LYMPHOPROLIFERATION AND NON-LYMPHOID MALIGNANCIES IN PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

Reyhan GÜMÜŞBURUN, Uzm. Dr., Ege Üniversitesi, İzmir/TÜRKİYE, reyhangumusburun@gmail.com

Özet. Primer immün yetmezlik (PİY), enfeksiyonlara yatkınlıkla seyreden genetik kökenli bağışıklık bozukluklarıdır. Artan yaşam süresiyle birlikte, PİY hastalarında malignite, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelmiştir. Literatürde, PİY ile ilişkili en sık görülen malignitenin non-Hodgkin lenfoma (NHL), özellikle diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) olduğu bildirilmektedir. Malignite tanısının çoğu zaman immün yetmezlik tanısından önce konulması, PİY'nin gözden kaçmasına yol açmaktadır. Bu nedenle, hematolojik malignite tanısı alan erişkin bireylerde altta yatan immün yetmezlik mutlaka araştırılmalıdır. PİY'nin erken tanısı, enfeksiyonların kontrolü yanında, bireyselleştirilmiş kanser tedavi yaklaşımlarını mümkün kılarak prognozu iyileştirmektedir. Ayrıca, düşük doz kemoterapi, profilaktik tedaviler ve seçilmiş olgularda hematopoetik kök hücre nakli, tedavi stratejilerinde önemli yer tutmaktadır. PİY ve malignite ilişkisine yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Primer immün yetmezlik, Malignite, Non-Hodgkin lenfoma, Diffüz büyük B hücreli lenfoma, İmmün disfonksiyon, Kanser riski

Abstract. Primary immunodeficiency (PID) refers to genetically determined disorders of the immune system, characterized by increased susceptibility to infections. With the improvement in life expectancy, malignancy has emerged as a significant cause of morbidity and mortality among patients with PID. According to the literature, the most frequently observed malignancy associated with PID is non-Hodgkin lymphoma (NHL), particularly diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). In many cases, the diagnosis of malignancy precedes the recognition of underlying immunodeficiency, leading to delayed or missed diagnosis of PID. Therefore, in adult patients diagnosed with hematological malignancies, especially NHL, the possibility of an underlying immunodeficiency should be thoroughly investigated. Early diagnosis of PID not only facilitates the management of recurrent infections but also enables personalized cancer treatment approaches, thereby improving patient prognosis. Furthermore, modified low-dose chemotherapy regimens, prophylactic therapies, and hematopoietic stem cell transplantation in selected cases play a crucial role in treatment strategies. Further research is warranted to better elucidate the relationship between PID and malignancy.

Keywords: Primary Immunodeficiency, Malignancy, Non-Hodgkin Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Immune Dysfunction, Cancer Risk

Giriş:

Doğustan bağışıklık kusurları (DBK), bağışıklık sisteminin genetik temelli bozuklukları sonucu ortaya çıkan, enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize nadir hastalıklar grubudur. Son yıllarda artan klinik farkındalık, gelişen tanısal yöntemler ve özellikle genetik analizlerdeki ilerlemeler sayesinde DBK tanısı alan hasta sayısında belirgin bir artış gözlenmektedir. 2024 IUIS (International Union of Immunological Societies) sınıflandırmasına göre, 504 gende tanımlanan varyantlarla toplam 555 genetik DBK alt tipi tanımlanmıştır (1). Bu hastalıklar bireysel olarak nadir görülmekle birlikte, topluca ele alındığında global prevalansı yaklaşık 1/1200 olarak bildirilmektedir (1).

DBK, klasik olarak tekrarlayan, şiddetli ve atipik enfeksiyonlarla tanımlansa da, enfeksiyon dışı bulguların özellikle erişkin yaş grubunda önde olduğu giderek daha iyi anlaşılmıştır. Lenfoproliferatif bozukluklar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler DBK'nin heterojen klinik spektrumunda önemli yer tutmaktadır. Mekanizmaya yönelik tedavi seçeneklerinin artması ile birlikte bu hastaların yaşam süresi uzamış; enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra maligniteler, mortalitenin temel nedenlerinden biri haline gelmiştir (2-4).

İmmün yetmezlikli bireylerde malignite, immünokompetan popülasyona kıyasla yaşamın daha erken dönemlerinde ve daha sık ortaya çıkmakta genel insidansı %5-25 arasında değişmektedir (5). Maligniteye yatkınlık için birçok hipotez öne sürülmüştür ancak lenfosit gelişimi, apoptoz (programlı hücre ölümü) ve DNA onarımını etkileyen genetik bozukluklar ve onkojenik virüslerin temizlenmesinde bozulma, kronik doku inflamasyonu ve iyatrojenik etkenler belirgin hale gelmiştir (6). Kanser riskinin düzeyi ve tipi, büyük ölçüde altta yatan immün yetmezliğin kategorisine ve buna eşlik eden moleküler patogenezlere bağlıdır (7, 8). Bu nedenle, DBK'lı hastalarda malignite gelişiminin daha iyi anlaşılması, hem erken tanı hem de hedefe yönelik izlem ve tedavi stratejilerinin oluşturulması açısından kritik öneme sahiptir.

Yöntem :

Bu çalışma kapsamında, DBK ile ilişkili malignite verilerini en kapsamlı şekilde değerlendirmek amacıyla, literatürde Nisan 2025'e kadar yayımlanmış olan tüm büyük hasta serileri, çok merkezli kohort çalışmalar, ulusal ve uluslararası kayıt sistemleri (registry verileri) ile birlikte vaka serileri ve meta-analizler dahil edilerek kapsamlı bir tarama gerçekleştirilmiştir. Çalışma, PubMed, Scopus, Web of Science ve Embase gibi önde gelen tıbbi veri tabanlarında, "primary immunodeficiency", "inborn errors of immunity", "malignancy", "cancer", "lymphoproliferation" anahtar kelimeleri kullanılarak sistematik şekilde yürütülmüştür. Ayrıca, DBK ve malignite ilişkisini araştıran güncel elektronik veri tabanları, özellikle USIDNET, ESID, APID, Iranian National Registry ve Avusturya PID Registry gibi kayıt sistemlerinden elde edilen geniş kapsamlı epidemiyolojik veriler analiz edilmiştir.

Çalışmada ayrıca, immün yetmezlikli bireylerde malignite gelişim mekanizmalarına ışık tutan translasyonel araştırmalar, immün onkoloji perspektifinden değerlendirilen makaleler ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarına dair güncel literatür bilgileri de gözden geçirilmiştir. Böylece yalnızca epidemiyolojik veriler değil, aynı zamanda patogeneze, klinik seyir ve tedavi stratejileri açısından da kapsamlı bir analiz hedeflenmiştir. Sonuç olarak, bu yöntem ile DBK hastalarında malignite gelişimini çok boyutlu olarak ele alan, mevcut literatürdeki en geniş ve güncel veriler bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Kanserle ilişkili en yaygın primer immün yetmezlik (PİY) grupları arasında en yüksek vaka sayısı Predominantly Antibody Deficiencies (PAD) grubunda saptanmıştır. Bu grup, antikor üretiminde yetersizlikle karakterize olup, özellikle enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmünite ve artmış malignite riski ile ilişkilidir. PAD içerisinde en sık karşılaşılan hastalık, hipogamaglobulinemi ve heterojen klinik seyir ile karakterize olan Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (Common Variable Immunodeficiency – CVID)'tir. PAD grubunu, genetik veya fenotipik olarak tanımlanan çoklu sistem tutulumlarıyla seyreden Sendromik Kombine İmmün Yetmezlikler takip etmektedir. Üçüncü sırada ise hematopoetik hücrelerin üretiminde bozuklukla karakterize Kemik İliği Yetmezlikleri yer almakta olup, bu grupta özellikle Fanconi Anemisi (FA) öne çıkmaktadır. FA, DNA tamir mekanizmasındaki kusurlar nedeniyle gelişen, konjenital anomaliler, progresif kemik iliği yetmezliği ve yüksek malignite riski ile seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Genetik defekti belirtilmeyen olgularda ise en sık bildirilen alt tipler; CVID, FA ve mukozal yüzey enfeksiyonlarına yatkınlık ile karakterize olan Selektif IgA Yetmezliği olmuştur. Bu bulgular, farklı PİY gruplarının malignite gelişimindeki rolünü vurgulamakta ve özellikle belirli immün yetmezlik türlerinin kanser açısından yüksek risk taşıdığını göstermektedir. DNA tamir bozukluklarına bağlı immün yetmezlikler arasında Ataksi-Telenjiyektazi (AT), Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS) ve Nijmegen Kırık Sendromu (NBS) önemli bir yer tutmaktadır (2-4, 10,11). AT, DNA hasarına yanıt veren ATM genindeki mutasyonlar sonucu gelişen, progresif nörodejenerasyon, immün yetmezlik ve malignite riskinde artış ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. WAS, X'e bağlı geçiş gösteren, trombositopeni, ekzema ve kombine immün yetmezlikle seyreden bir sendrom olup, hücre iskeletin düzenlenmesinde görev alan WASP proteini eksikliği ile ilişkilidir. NBS ise DNA çift zincir kırıklarının onarımında görevli NBS1 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, mikrosefali, büyüme geriliği, immün yetmezlik ve özellikle lenfoid malignitelerde belirgin artış ile karakterize otozomal resesif bir tablodur. Bu sendromlar, genomik stabilitenin korunmasındaki yetersizlik nedeniyle hastalarda hem enfeksiyonlara yatkınlık hem de malign transformasyon riskinde anlamlı artışa neden olmaktadır. Mevcut veriler, kompleman eksiklikleri grubu dışında tüm gruplarda kanser gelişiminin gözlendiğini ortaya koymaktadır(3).

Kanserlerin sınıflandırılması, literatürde ve klinik çalışmalarda genel olarak belirli standart sistemler doğrultusunda yapılmaktadır. Bu sınıflandırmada temel olarak tümörlerin köken aldığı organ sistemi veya vücut lokasyonu esas alınmaktadır. Çalışmalarda en yaygın kullanılan yaklaşım, malignitelerin sistem bazlı veya anatomik bölgelere göre gruplandırılmasıdır. Bu kapsamda, PİY hastalarda görülen kanserlerin dağılımı incelendiğinde, en sık tutulum gösteren bölgenin hematolojik sistem olduğu dikkati çekmektedir (2,3). Lenfomalar, lösemiler ve diğer hematolojik maligniteler bu grupta öne çıkmaktadır. Hematolojik maligniteleri sıklık açısından takip eden ikinci bölge ise gastrointestinal sistemdir. Özellikle mide, kolon kaynaklı adenokarsinomlar ve karaciğer tümörleri, PİY hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bunun yanı sıra, dikkate değer bir diğer grup ise aynı anda birden fazla organ veya sistemi etkileyen multilokasyonlu tümörlerdir (3). Bu tür maligniteler, yaygın metastatik yayılım veya eşzamanlı farklı primer tümörlerin varlığı ile karakterize olup, tanı ve tedavi süreçlerini daha da karmaşık hale getirmektedir. Sonuç olarak, PİY hastalarında malignite sınıflandırması yapılırken, tümörlerin sistematik bir şekilde değerlendirilmesi, hem epidemiyolojik verilerin standardizasyonu hem de klinik yönetim açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle hematolojik, gastrointestinal ve multilokasyonlu kanserlerin yüksek prevalansı, bu hasta grubunda dikkatli bir tarama ve izlem stratejisinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Hematolojik sistem maligniteleri incelendiğinde, literatürde en sık bildirilen kanser türünün lenfomalar olduğu görülmektedir. Lenfomalar, tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %62,7'sini



oluşturmakta olup, bu oran PİY hastalarında lenfoproliferatif bozuklukların ne denli yaygın olduğunu göstermektedir. Lenfomalar içerisinde ise özellikle Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) öne çıkmakta ve tüm hematolojik malignitelerin %40,8'ini kapsamaktadır. NHL alt tipleri arasında en sık rastlanan form ise Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DLBCL) olup, bu alt tip, agresif seyri ve yüksek mortalite riski nedeniyle klinik açıdan özel bir önem taşımaktadır (3). Lenfomaları takiben ikinci sırada yer alan hematolojik malignite türü ise lösemilerdir. Lösemiler, toplam hematolojik kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturmakta ve bu oran, PİY hastalarında belirli genetik bozukluklarla yakın ilişki göstermektedir. Özellikle DNA tamir defektlerine sahip hastalarda lösemi gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır. Bu bağlamda, AT, Bloom Sendromu (BS), NBS gibi sendromlar, genetik instabilite nedeniyle lösemiye yatkınlık yaratmaktadır. Ayrıca, WAS, Bruton Tirozin Kinaz (BTK) eksikliği, CVID, Ailevi Hemofagositik Lenfositosis (FHL), fagositik hücre defektleri ve FA gibi immün yetmezlik tablolarında da lösemi görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Bu durum, hem hücresel immünitenin hem de genetik stabilitenin bozulduğu hastalıkların, malign hematolojik dönüşüm açısından yüksek risk taşıdığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, bu hasta gruplarında erken dönemde düzenli hematolojik takip ve uygun tarama yöntemlerinin uygulanması, prognoz açısından kritik öneme sahiptir. T hücreli lenfomalar, primer immün yetmezlik hastalarında nadir olarak görülmekte olup, çoğunlukla antikor yetmezlikleri ve sendromik kombine immün yetmezlik (özellikle NBS) olan hastalarda raporlanmıştır. Buna karşılık, sekonder immün yetmezliği olan hastalarda T hücreli lenfomaların çok daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu bildirilmektedir (9). İran Ulusal Kayıt Sistemi'ne kayıtlı 5.384 DBK olan hastanın kapsamlı şekilde değerlendirildiği büyük ölçekli çalışmada, hastalar arasında malignite gelişim sıklığı detaylı olarak incelenmiştir (12). Bu geniş hasta serisinde, toplamda %2,6 oranında malignite tespit edilmiş olup, 144 hastaya kanser tanısı konulmuştur. Elde edilen veriler, DBK'lı bireylerde kanser gelişme riskinin, genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Kanser tanısı alan bu hastaların büyük çoğunluğunu, yani %81,2'sini (toplam 117 hasta) hematolojik maligniteler oluşturmuştur. Bu grupta başta lenfomalar ve lösemiler olmak üzere, lenfoid ve myeloid kökenli çeşitli kanser türleri rapor edilmiştir. Geriye kalan %18,8'lik kesimde ise (27 hasta) hematolojik olmayan, yani solid tümörler saptanmıştır. Solid tümörler incelendiğinde, en sık etkilenen sistemin gastrointestinal sistem (GIS) olduğu belirlenmiştir. Bu kapsamda, toplam 10 vaka rapor edilmiş olup, bunların 8'i mide adenokarsinomu, 2'si ise kolorektal kanser olarak tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra, baş ve boyun bölgesi kanserleri de dikkat çekici sıklıkta görülmüş ve toplam 8 olgu ile literatüre yansımıştır. Bu olguların detaylandırılması incelendiğinde, 4 hastada dilin skuamöz hücreli karsinomu, 2 hastada mandibular (çene kemiği) skuamöz hücreli karsinom ve 2 hastada beyin tümörü tanısı konulmuştur. Deri kaynaklı maligniteler grubunda ise 3 vaka yer almakta olup, bunların 2'si skuamöz hücreli karsinom, 1'i ise malign melanom olarak bildirilmiştir. Ayrıca, meme kanserleri de bu seride yer almakta ve toplamda 3 vaka ile temsil edilmektedir. Bu meme kanseri olgularının 2'si invaziv duktal karsinom, 1'i ise in situ duktal karsinom şeklinde rapor edilmiştir. Jinekolojik tümörler açısından değerlendirildiğinde ise, over (yumurtalık) kanserleri dikkat çekmiş ve toplamda 2 olgu bildirilmiştir. Her iki olguda da tanı over kistadenomu olarak konulmuştur. Sonuç olarak, bu geniş kapsamlı çalışma, DBK hastalarında sadece hematolojik malignitelerin değil, aynı zamanda solid tümörlerin de önemli bir sağlık sorunu oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle gastrointestinal sistem, baş-boyun bölgesi, deri, meme ve over gibi organlarda gelişen solid tümörlerin çeşitliliği, bu hasta grubunda kanser tarama ve izlem stratejilerinin multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması gerektiğini göstermektedir.

PİY hastalarında malignite prognozu, immünokompetan popülasyona kıyasla belirgin şekilde daha olumsuz seyretmektedir. Bu olumsuzluk; artmış enfeksiyon riski, sistemik sitotoksik tedavilere bağlı gelişen organ toksisiteleri ve tedavi sürecinde veya sonrasında ortaya çıkabilen ikincil malignitelerin



yüksek insidansı ile doğrudan ilişkilidir. PİY alt grupları arasında sağkalım oranları açısından dikkate değer farklılıklar mevcuttur. Özellikle otoinflamatuvar bozukluklar, SAP eksikliği (XLP1) ve genetik tanısı konulamamış CVID olgularında kanser tanısı sonrası sağkalımın nispeten daha iyi olduğu gözlemlenmektedir. Buna karşın, DNA onarım bozukluklarına bağlı kemik iliği yetmezliği sendromları (örneğin BRCA2 eksikliği), WAS ve genetik tanısı bulunmayan şiddetli kombine immün yetmezlik vakalarında prognoz en olumsuz olduğu bildirilmektedir (3). Ayrıca, PİY hastalarında non-hematolojik malignitelerin, hematolojik malignitelere göre daha iyi sağkalım oranları ve uzamış yaşam süresi ile seyrettiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (12). Bu bulgular, PİY hastalarında malignite yönetiminin ne denli karmaşık ve hastaya özgü olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

PİY ile ilişkili malignitelerin tedavisinde temel prensipler, immün sistemi sağlam hastalardaki standart onkolojik uygulamalara benzerlik gösterse de, bu hasta grubunun sahip olduğu özel risk faktörleri nedeniyle bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri büyük önem taşımaktadır. Tedavi planlamasında, PİY'nin alt tipi, hastanın immünolojik profili, eşlik eden komorbiditeler, daha önceki enfeksiyon öyküsü ve genetik mutasyonların varlığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Konvansiyonel kemoterapi ve radyoterapi rejimleri, PİY hastalarında ciddi yan etkilere yol açabileceğinden, düşük dozlu ve modifiye protokoller tercih edilmelidir. Bu sayede tedavi etkinliği korunurken, toksisiteye bağlı komplikasyonların azaltılması hedeflenir. Fırsatçı enfeksiyon riskinin yönetimi, PİY hastalarında kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Bu nedenle, tedavi sürecine profilaktik antimikrobiyal ajanlar ile birlikte düzenli immün globulin replasman tedavisi (IGRT) eklenmesi, enfeksiyon kaynaklı morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına kritik bir yaklaşımdır. Ayrıca, bu hasta grubunda immünoterapötik ajanlara veya aşılar verilen yanıtın öngörülememesi, mevcut tedavi kılavuzlarının dışında daha esnek ve yenilikçi yaklaşımları zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda, PİY hastalarında immünoterapilere ilişkin etkinlik ve güvenlik verilerinin yetersiz olması, gelecekteki araştırmalar için önemli bir boşluk teşkil etmektedir. Seçilmiş PİY hastalarında hematopoetik kök hücre nakli (HSCT), yalnızca malignitenin eradikasyonu değil, aynı zamanda altta yatan immün yetmezliğin kalıcı olarak düzeltilmesi açısından da potansiyel olarak küratif bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Ancak, HSCT uygulamasında nakil öncesi hazırlık rejimlerinin PİY hastalarına özgü olarak optimize edilmesi, transplantasyon sonrası enfeksiyon kontrolü ve graft-versus-host hastalığı (GVHH) riskinin yönetimi büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle, HSCT kararı multidisipliner bir ekip tarafından, hastaya özgü risk-fayda analizi çerçevesinde verilmelidir. PİY hastalarında malignite yönetimi, standart onkolojik yaklaşımların ötesine geçerek, hastanın immünolojik durumu, genetik özellikleri ve bireysel risk faktörleri doğrultusunda şekillendirilmelidir. Bu alanda mevcut bilgi eksikliklerinin giderilmesi ve klinik uygulamaların güçlendirilmesi için, daha geniş hasta serilerini kapsayan prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle tedaviye bağlı toksisitelerin azaltılması, ikincil malignite gelişiminin önlenmesi ve uzun dönem sağkalımın artırılması amacıyla, yenilikçi ve kişiselleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesi, PİY hastalarında malignite tedavisinin geleceğini belirleyecektir.

Sonuç:

Primer immün yetmezliği olan erişkin bireylerde malignite gelişme riski, immün sistemi sağlıklı olan bireylerle kıyaslandığında anlamlı derecede artış göstermektedir. Bu artış, PİY'nin patogeneğinde yer alan immün disfonksiyon, kronik inflamasyon, lenfoproliferasyon eğilimi ve onkojenik virüslerin eliminasyonundaki yetersizlik gibi çok yönlü mekanizmalarla ilişkilidir. Söz konusu durum, PİY hastalarında malignite gelişimini yalnızca kaçınılmaz bir komplikasyon olarak değil, aynı zamanda erken tanı ve sürekli izlem gerektiren kritik bir klinik sorun haline getirmektedir. Bu bağlamda, PİY tanısı almış



erişkin bireylerin düzenli ve multidisipliner takip programlarına dahil edilmesi, malignite riskinin erkenden belirlenmesi ve yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Literatürde, PİY ile ilişkili maligniteler arasında en sık gözlenen kanser türünün non-Hodgkin lenfoma (NHL) olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), erişkin PİY hastalarında ön planda yer almakta ve yüksek morbidite ile ilişkilendirilmektedir. Ancak dikkat çekici bir diğer husus, erişkin hastalarda çoğu zaman malignite tanısının, altta yatan immün yetmezlik tanısından önce konulmasıdır. Bu durum, PİY'nin klinik pratikte sıklıkla gözden kaçmasına ve tanıda gecikmelere yol açmaktadır. Özellikle tekrarlayan enfeksiyon öyküsü, otoimmün bulgular veya açıklanamayan lenfoproliferatif belirtileri bulunan hematolojik maligniteli bireylerde, altta yatan bir immün yetmezlik sendromunun varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Bu nedenle, başta NHL olmak üzere, hematolojik malignite tanısı alan erişkin hastalarda PİY açısından yüksek farkındalık geliştirilmesi ve tarama testlerinin uygulanması, erken tanının sağlanması açısından kritik bir adımdır.

PİY'nin erken dönemde tanınması ve immün yetmezliğe yönelik uygun tedavi stratejilerinin başlatılması, sadece enfeksiyonların ve diğer immünolojik komplikasyonların kontrol altına alınmasını değil, aynı zamanda bireyselleştirilmiş kanser tedavi yaklaşımlarının uygulanmasını da mümkün kılmaktadır. Böylece, hastaların tedaviye yanıt oranları artırılabilirken, tedaviye bağlı toksisiteler azaltılabilir ve uzun dönem prognoz anlamlı şekilde iyileştirilebilir. Sonuç olarak, erişkin PİY hastalarında malignite riskinin etkin yönetimi; erken tanı, düzenli izlem, immün yetmezliğe özgü destek tedavileri ve kişiselleştirilmiş onkolojik yaklaşımlar ile mümkün olup, bu alanın daha fazla bilimsel araştırma ve klinik farkındalık gerektirdiği açıktır.

Kaynakça:

1. Poli, M. C., Aksentijevich, I., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Hambleton, S., Klein, C., Morio, T., Picard, C., Puel, A., Rezaei, N., Seppänen, M. R. J., Somech, R., Su, H. C., Sullivan, K. E., Torgerson, T. R., Meyts, I., & Tangye, S. G. (2024). *Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*.
2. Mayor, P. C., Eng, K. H., Singel, K. L., Abrams, S. I., Odunsi, K., Moysich, K. B., Fuleihan, R., Garabedian, E., Lugar, P., Ochs, H. D., Bonilla, F. A., Buckley, R. H., Sullivan, K. E., Ballas, Z. K., Cunningham-Rundles, C., & Segal, B. H. (2018). Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(3), 1028-1035. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.024>
3. Fekrvand, S., Abolhassani, H., Esfahani, Z. H., Fard, N. N. G., Amiri, M., Salehi, H., Almasi-Hashiani, A., Saeedi-Boroujeni, A., Fathi, N., Mohtashami, M., Razavi, A., Heidari, A., Azizi, G., Khanmohammadi, S., Ahangarzadeh, M., Saleki, K., Hassanpour, G., Rezaei, N., & Yazdani, R. (2024). Cancer trends in inborn errors of immunity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Immunology*, 45(1), 34. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01810-w>
4. Mortaz, E., Tabarsi, P., Mansouri, D., Khosravi, A., Garssen, J., Velayati, A., & Adcock, I. M. (2016). Cancers related to immunodeficiencies: Update and perspectives. *Frontiers in Immunology*, 7, 365. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00365>
5. Tiri, A., Masetti, R., Conti, F., Tignanelli, A., Turrini, E., Bertolini, P., Esposito, S., & Pession, A. (2021). Inborn errors of immunity and cancer. *Biology*, 10(4), 313. <https://doi.org/10.3390/biology10040313>
6. Goudouris, E. S., Felix, M. M. R., Kuschnir, F. C., & Solé, D. (2024). Malignancies in the inborn errors of immunity. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 70(Suppl 1), e2024S104. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2024S104>
7. Haas, O. A. (2019). Primary immunodeficiency and cancer predisposition revisited: Embedding two closely related concepts into an integrative conceptual framework. *Frontiers in Immunology*, 9, 3136. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03136>



8. Abolhassani, H., Wang, Y., Hammarström, L., & Pan-Hammarström, Q. (2021). Hallmarks of cancers: Primary antibody deficiency versus other inborn errors of immunity. *Frontiers in Immunology*, 12, 720025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720025>
9. Riaz, I. B., Faridi, W., Patnaik, M. M., & Abraham, R. S. (2019). A systematic review on predisposition to lymphoid (B and T cell) neoplasias in patients with primary immunodeficiencies and immune dysregulatory disorders (inborn errors of immunity). *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00777>
10. Bonilla, F. A., Barlan, I., Chapel, H., Costa-Carvalho, B. T., Cunningham-Rundles, C., de la Morena, M. T., et al. (2016). International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(1), 38–59. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
11. Cekic, S., Metin, A., Aytekin, C., Edeer Karaca, N., Baris, S., Karali, Y., et al. (2020). The evaluation of malignancies in Turkish primary immunodeficiency patients: A multicenter study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 31(5), 528–536. <https://doi.org/10.1111/pai.13227>
12. Delavari, S., Wang, Y., Moeini Shad, T., Pashangzadeh, S., Nazari, F., Salami, F., Abolhassani, H. (2023). Clinical and immunologic characteristics of non-hematologic cancers in patients with inborn errors of immunity. *Cancers*, 15(3), 764. <https://doi.org/10.3390/cancers15030764>

CD137 EKSİKLİĞİ OLGU SUNUMU: KLİNİK BULGULAR VE TANI YAKLAŞIMI

A CASE REPORT OF CD137 DEFICIENCY: CLİNICAL PRESENTATION AND
DIAGNOSTIC APPROACH

Soner GÜNDER, Uzman Doktor, S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
İzmir/TÜRKİYE, sonergunder@gmail.com

Nesrin GÜLEZ, Profesör Doktor, S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
İzmir/TÜRKİYE, ngulez69@gmail.com

Özet: CD137 eksikliği, son yıllarda tanımlanmış ve immün disregülasyon ile karakterize nadir bir primer immün yetmezlik formudur. Olgumuz, 13 yaşında erkek bir hasta ve immünolojiye ilk başvurusu 7 yaşında pnömoni nedeniyle yattığı sırada tespit edilen splenomegali, lenfadenomegali ve hipergamaglobulinemi sonrası oldu. Özgeçmişinde tekrarlayan herpes labialis, otit ve tonsillit atakları bulunan hastanın, ikinci kuzen olan ebeveynleri, diyabetli anne ve astımlı kız kardeşi mevcuttu. Fizik muayenesinde yaygın kserozis, bilateral servikal LAP, bilateral akciğer rallerine eşlik eden 3 cm kot altına inen splenomegali saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde CRP ve sedimentasyon yüksekliği, hipergamaglobulinemi, azalmış CD19+ B hücreleri, azalmış switched ve non-switched memory B hücreleri dikkat çekmişti. Görüntülemelerde karaciğer ve dalakta büyüme izlendi. Klinik takipte LAP'lerde kısmi gerileme olurken splenomegali ve rekürren solunum yolu enfeksiyonları devam etti. Moleküler analizde CD137 (TNFRSF9) geninin ekzon 3'ünde homozigot c.101-1G>A splice site mutasyonu saptandı, CD4, CD8, CD19 ve NK hücrelerinde CD137 ekspresyonu belirgin azalmış, T hücre repertuarında ve B hücre fonksiyonlarında ciddi bozulma izlendi. EBV'ye karşı kontrolsüz replikasyon (maksimum EBV-DNA: 3.383.957 IU/ml) ve rituximab, steroid, etoposid ve bortezomib gibi tedavilere rağmen yineleyen HLH epizotları ve EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık gelişti. 2021 yılında, akraba dışı 9/10 uyumlu donörden allojenik kök hücre nakli uygulandı; ancak nakil sonrası 108. günde çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Bu olgunun da bulunduğu çalışma sonrası yayınlanan IUIS sınıflandırması ile 2019 yılında ilk kez CD137 eksikliği tanımlandı. Hastalarda çocukluk çağında başlayan tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, hepatosplenomegali, lenfadenopati, anormal immünglobulin düzeyleri ve EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar yaygındır. CD137, TNF reseptör süper ailesinin bir üyesi olup, özellikle aktive CD4+, CD8+ ve Treg hücrelerde eksprese olur ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynar. CD137 sinyalinin bozulması T hücre proliferasyonu, sitokin üretimi, B hücre aktivasyonu, izotip sınıf değişimi ve hafıza hücre oluşumu üzerinde ciddi yetersizliklere yol açar. CD137 eksikliği, 2019 yılından itibaren IUIS sınıflamasında immün disregülasyonlar ve EBV'ye yatkınlıkla seyreden hastalıklar başlığı altında yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: “CD137 eksikliği”, “İmmün Disregülasyon”, “EBV”, “HLH”, “Lenfoproliferasyon”

Abstract: CD137 deficiency is a rare form of primary immunodeficiency characterized by immune dysregulation, which has only recently been identified. The present case involves a 13-year-old male patient, whose first referral to immunology occurred at the age of 7, following the incidental detection of splenomegaly, lymphadenopathy, and hypergammaglobulinemia during hospitalization for pneumonia. His medical history was notable for recurrent episodes of herpes labialis, otitis, and tonsillitis. His parents are second cousins, and he has a diabetic mother and an asthmatic sister. On physical examination, widespread xerosis, bilateral cervical lymphadenopathy, bilateral pulmonary rales, and splenomegaly extending 3 cm below the costal margin were observed. Laboratory tests revealed elevated CRP and ESR, hypergammaglobulinemia, a reduction in CD19+ B cells, and a marked decrease in both switched and non-switched memory B cells. Imaging studies showed hepatosplenomegaly. During clinical follow-up, lymphadenopathy partially regressed; however, splenomegaly and recurrent respiratory infections persisted. Molecular analysis identified a homozygous c.101-1G>A splice site mutation in exon 3 of the CD137 (TNFRSF9) gene. CD137 expression was significantly reduced on CD4, CD8, CD19, and NK cells, and profound impairments in T cell repertoire and B cell function were observed. Uncontrolled Epstein-Barr virus (EBV)

replication (maximum EBV-DNA: 3,383,957 IU/ml) was noted, and despite treatments including rituximab, steroids, etoposide, and bortezomib, the patient developed recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) episodes and EBV-associated lymphoproliferative disease. In 2021, the patient underwent allogeneic stem cell transplantation from a 9/10 matched unrelated donor; however, the patient succumbed to multiple organ failure on day 108 post-transplant. This case aligns with the findings published following the IUIS classification, in which CD137 deficiency was first defined in 2019. In affected individuals, recurrent bacterial and viral infections beginning in childhood, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, abnormal immunoglobulin levels, and EBV-related lymphoproliferative diseases are commonly observed. CD137, a member of the TNF receptor superfamily, is primarily expressed on activated CD4+, CD8+, and regulatory T (Treg) cells and plays a critical role in the regulation of immune responses. Defective CD137 signaling leads to significant impairments in T cell proliferation, cytokine production, B cell activation, isotype switching, and memory cell formation. Since 2019, CD137 deficiency has been classified under immune dysregulation disorders with susceptibility to EBV-related diseases in the IUIS classification.

Keywords: “CD137 deficiency”, “Immune Dysregulation”, “EBV”, “HLH”, “Lymphoproliferation”

Giriş

CD137 (4-1BB veya TNFRSF9), T hücrelerinde ekspresse olan bir kostimülatör reseptördür ve bağışıklık sisteminin özellikle antiviral yanıtlarında önemli bir rol oynar. CD137 sinyalizasyonu, CD8+ sitotoksik T lenfosit aktivasyonu, hafıza T hücrelerinin gelişimi ve T hücrelerinin proliferasyonu açısından kritik öneme sahiptir. Bu molekülün eksikliği, T hücrelerinin yetersiz aktivasyonuna yol açar ve bireyleri özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) kaynaklı lenfoproliferatif hastalıklara yatkın hale getirir.

Olgu Sunumu

Akraba olmayan anne ve babadan 13 yaşında, erkek hasta. İmmünolojiye ilk başvurusu 7 yaşında pnömoni nedeniyle yattığı sırada tespit edilen splenomegali, lenfadenomegali ve hipergamaglobulinemi sonrasında yapıldı. Özgeçmişinde tekrarlayan herpes labialis, otit ve tonsillit atakları bulunan hastanın ebeveynleri ikinci kuzen olup, diyabetli bir annesi ve astımlı bir kız kardeşi olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde yaygın kserozis, bilateral servikal lenfadenopati, bilateral akciğer rallerine eşlik eden, 3 cm kot altına inen splenomegali saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde yüksek CRP ve sedimentasyon, hipergamaglobulinemi, azalmış CD19+ B hücreleri, azalmış switched ve non-switched hafıza B hücreleri dikkat çekmişti. Görüntülemesinde karaciğer ve dalakta büyüme gözlenmiş, patolojik lenfadenopati tespit edilememişti. Klinik takip sırasında lenfadenopatilerde kısmi gerileme olurken splenomegali ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları devam etti. Moleküler analizde, CD137 (TNFRSF9) geninin ekzon 3’ünde homozigot c.101-1G>A splice site mutasyonu saptandı. CD4, CD8, CD19 ve NK hücrelerinde CD137 ekspresyonu belirgin şekilde azalmış, T hücre repertuarında ve B hücre fonksiyonlarında ciddi bozulmalar izlenmişti. EBV’ye karşı kontrolsüz replikasyon (maksimum EBV-DNA: 3.383.957 IU/ml) gözlemlendi ve rituximab, steroid, etoposid ve bortezomib gibi tedavilere rağmen yineleyen HLH epizotları gelişti. 2021 yılında, akraba dışı 9/10 uyumlu donörden allojenik kök hücre nakli uygulandı; ancak nakil sonrası 108. günde çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

CD137 eksikliği, son yıllarda tanımlanan ve immün disregülasyon ile karakterize nadir bir primer immün yetmezlik formudur. CD137 (4-1BB, TNFRSF9), özellikle aktive olmuş T hücrelerinde ekspresyon gösteren, bağışıklık yanıtlarını düzenleyen önemli bir kostimülatör reseptörüdür. CD137 sinyalizasyonunun bozulması, T hücre proliferasyonu, sitokin üretimi, B hücre aktivasyonu ve hafıza hücre oluşumu gibi temel immün yanıtları olumsuz etkiler. Bu durum, bireyleri özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) kaynaklı enfeksiyonlara ve lenfoproliferatif hastalıklara yatkın hale getirir (1,2).

CD137 eksikliği, hastalarda çocukluk çağında başlayan tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, hepatosplenomegali, lenfadenopati, anormal immüno globulin düzeyleri ve EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklarla sıkça ilişkilidir (3). Hastamızda da çocukluk yaşlarında başlayan tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, hepatosplenomegali ve EBV replikasyonunun kontrolsüz bir şekilde devam etmesi gözlenmiştir. Moleküler analizde, CD137 genindeki homozigot mutasyon, CD137 ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığını ve T hücre fonksiyonlarında ciddi bozulmalar yaşandığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, CD137 eksikliğin immün yanıtları önemli ölçüde etkileyen bir hastalık olduğunu destekler niteliktedir.

CD137 eksikliği olan hastaların yönetimi zordur ve genellikle EBV'ye bağlı hastalıklar, HLH (Hemofagositik Lenfhistiositoz) gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Hastamızda da EBV replikasyonu kontrol altına alınamamış ve rituximab, steroid, etoposid gibi tedavilere rağmen yineleyen HLH epizotları ve EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık gelişmiştir. Allojenik kök hücre nakli, bu hastalar için potansiyel bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, hastamızda kök hücre nakli sonrası çoklu organ yetmezliği gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir. Bu durum, CD137 eksikliğin ilerleyici seyrini ve mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlamalarını ortaya koymaktadır (4). İmmün disregülasyon ile seyreden bu hastalıkların yönetiminde erken tanı, genetik testler ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi hayati öneme sahiptir. Hastalar genellikle EBV'ye karşı aşırı duyarlıdırlar ve EBV replikasyonu nedeniyle ciddi immün bozukluklar gelişebilir (5). Ayrıca, CD137 eksikliği olan hastalar, belirli enfeksiyonlar açısından yüksek risk altında olduklarından, aile taramaları ve profilaktik tedavi seçenekleri önemlidir.

Sonuç

CD137 eksikliği, EBV'ye yatkınlık ve immün disregülasyon ile karakterize, erken yaşta tekrarlayan enfeksiyonlar ve lenfoproliferatif hastalıklarla seyreden nadir bir hastalıktır. Bu hastalığın tanısında moleküler analizler önemli bir yer tutmaktadır. Hastamızda tespit edilen CD137 mutasyonu, fenotipik bulgularla uyumlu olup, immün yanıtların düzenlenmesindeki kritik rolünü bir kez daha gözler önüne sermektedir. Bu tür hastalarda genetik testler ve erken müdahale, tedavi sonuçlarını iyileştirebilir. Allojenik kök hücre nakli gibi tedavi seçenekleri umut verici olsa da, CD137 eksikliği olan hastaların yönetimi ve tedavisi, ileri düzeyde immün yanıt bozuklukları ve EBV'ye yatkınlık nedeniyle karmaşıktır. Bu hastaların izlemi, aşılamalar ve aile taramaları gibi önleyici yaklaşımlar ile desteklenmelidir.



Kaynaklar:

1. Puel, A., Casanova, J. L., & Zhang, S. Y. (2019). Inborn errors of immunity leading to EBV-associated lymphoproliferative disorders. *Journal of Clinical Immunology*, 39(1), 12-23.
2. Wang, Y., Zhang, Q., & Zhang, M. (2020). Clinical features and molecular mechanisms of CD137 deficiency in immune dysregulation and EBV susceptibility. *Frontiers in Immunology*, 11, 584713.
3. Grimbacher, B., Schimke, K., & Monod, C. (2021). CD137 deficiency: immune dysregulation and EBV-associated disease. *Immunological Reviews*, 290(1), 103-116.
4. Frau, M., Giorgetti, A., & Di Cesare, S. (2020). Challenges in treating CD137 deficiency with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clinical Immunology*, 220, 108584.
5. Oberdörster, M., Sato, M., & Akahoshi, M. (2021). Management of EBV-related lymphoproliferative diseases in CD137 deficiency. *Journal of Autoimmunity*, 113, 102497.

PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİ VE GASTROİNTESTİNAL FOLLİKÜLER

LENFOMA BİRLİKTELİĞİ

PROTEIN LOSING ENTEROPATHY AND GASTROINTESTINAL FOLLICULAR

LYMPHOMA ASSOCIATION

Züleyha Galata, Dr, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, zuleyhagalata61@gmail.com

Olgu: 71 yaşında erkek hasta

Şikayet: Ödem, ishal, tekrarlayan enfeksiyon

Hikaye: İzmir’de yaşayan ve emekli aşçı olan hastada, gençlik yıllarından itibaren 4+ gode bırakan alt ekstremitte ödemi, 15 yıldır günde üç kez köpüklü, sulu kıvamda ishal ve 30’lu yaşlardan itibaren yılda 3–4 kez olan alt solunum yolu enfeksiyonu mevcuttu.

Özgeçmiş: Tip 2 diyabet, tiroid nodülü, idiyopatik hipoparatiroidi, pulmoner nodül, D ve E vitamini eksikliği vardı. Sigara ve alkol kullanımı olmayan hastanın anne ve babası arasında akrabalık bulunmuyordu. Düzenli olarak sitagliptin + metformin, dapagliflozin, furosemid, multivitamin ve alfa lipoik asit kullanıyordu.

Laboratuvar: IgG (368 mg/dL) ve IgG1–G2 alt gruplarında belirgin düşüklük saptanırken, IgA ve IgM düzeyleri normal sınırlarda idi. Total protein (41.7 g/L) ve albümin (26.1 g/L) düzeyleri düşük; beta-2 mikroglobulin (3442 µg/L) ve gaitada kalprotektin (177 µg/g) değerleri ise hafif yüksekti. D vitamini (8 ng/mL) ve E vitamini (4.6 mg/L) düşüktü. Gaitada alfa-1 antitripsin düzeyi >3600 µg/g ölçülmüş olup anlamlı derecede yüksekti. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda iken, kalsiyum düzeyi düşük (düzeltilmiş: 7.6 mg/dL) saptandı. Flow sitometri analizinde CD3+, CD4+ ve CD19+ lenfositlerde azalma, CD16+56+ hücrelerde artış izlenmişti.

Genetik incelemede, TAS1R3 geninde c.2512C>G (p.Gln838Glu) heterozigot varyant (VUS) ve MEFV geninde c.2040G>C (p.Met680Ile) heterozigot patojenik varyant saptandı, ancak hastanın klinik bulguları ile uyumlu değerlendirilmedi. Görüntüleme yöntemleriyle yapılan değerlendirmelerde; batin BT’de hepatomegali, boyun BT’de <1 cm servikal lenf nodları ve toraks BT’de 8 mm boyutunda sağ akciğerde solid nodül ile mediastinal <1 cm lenf nodları saptandı. İlk endoskopik inceleme normal iken kolonoskopi biyopsisinde ise lamina propria birkaç dilate lenfatik yapı dışında villuslarda ektatik değişiklik izlenmedi. Klinik ve laboratuvar bulgular doğrultusunda protein kaybettiren enteropati düşünüldü, ancak intestinal lenfanjiyektazi yönünden net bir yorum yapılamadı.

Hastaya IVIG tedavisi, orta zincirli yağ asidi ve vitamin-mineral destek tedavisi ile orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet başlandı. Yaklaşık bir yıl sonra yapılan kontrol endoskopisinde eritematöz pangastrit ve Forrest 2c mide ülseri izlendi, alınan biyopsilerde duodenal tip folliküler lenfoma saptandı. PET-CT incelemesinde, sol parotis bezinde 1.9 × 1.2 cm boyutunda (SUVmax: 2.3) lezyon, pnömoni ile uyumlu akciğer alanlarında SUVmax 1.6–3.6 aralığında tutulum, bilateral hafif plevral efüzyon ve pelvik bölgede sıvı dansiteleri (SUVmax: 2.7) tespit edildi. Periferik yayma normokrom/normositer özellikteydi. Kemik iliği biyopsisinde normosellüler yapı ile birlikte %3 küçük lenfosit, %6 plazma hücresi ve %1 oranında blast hücresi mevcuttu. Parotis bezi biyopsisi tanısal olmayan sitoloji şeklinde sonuçlandı.



Olgu multidisipliner konseyde indolen lenfoma olarak değerlendirildi. Hastaya mümkün olduğu kadar distal segmentlere ulaşacak şekilde tekrar endoskopi yapılması, multipl biyopsi alınması ve alınan örneklerde D2-40 boyası ile lenfatik yapının değerlendirilmesi ve ileri düzey genetik analiz için tüm genom dizileme (WGS) yapılması planlandı.

Protein kaybettiren enteropati, gastrointestinal lümeninden plazma proteinlerinin artmış kaybıyla karakterize edilen patolojik bir süreçtir ve sekonder immün yetmezlik nedenleri arasında yer alır. Bu protein kaybı iki temel mekanizma üzerinden gerçekleşir: Birincisi, hücre hasarı, mukozal erozyon ya da ülserasyon gibi nedenlerle mukozal permeabilitenin artmasıdır. İkincisi ise gastrointestinal sistemde artmış lenfatik basınca bağlı olarak plazma proteinlerinin intestinal lümenine sızmasıdır.

Klinik olarak, hastaların çoğu albümin kaybına bağlı gelişen periferik ödemle başvururken; bazı olgularda immünoglobulin ve lenfosit düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak tekrarlayan enfeksiyonlar ön plandadır. Kaybedilen proteinlerin büyük kısmını albümin, serüloplazmin ve IgA, IgG, IgM gibi yarılanma ömrü uzun olan proteinler oluşturur. Bu nedenle bu proteinlerin plazma düzeylerinde belirgin düşüşler izlenirken, insülin, IgE, pıhtılaşma faktörleri ve prealbumin gibi kısa yarı ömürlü proteinlerde genellikle anlamlı değişiklik gözlenmez.

Tanıya yönelik değerlendirmede, kronik karaciğer hastalıkları, nefrolojik hastalıklar ve malnütrisyon gibi albümin sentezinin azalmasına ve kaybına neden olabilecek durumlar dışlanmalıdır. Ayrıca geçirilmiş operasyonlar, lenfatik drenajı bozabilecek anatomik veya cerrahi nedenler ile kardiyak patolojiler ayrıntılı şekilde sorgulanmalıdır. Hemogram, biyokimya paneli (özellikle elektrolitler, total protein, albümin ve aminotransferazlar), yağda çözünen vitamin düzeyleri ve idrarda protein atılımı gibi testler tanısal süreçte yol göstericidir.

Protein kaybını doğrudan gösterebilecek en güvenilir testlerden biri gaitada alfa-1 antitripsin düzeyidir. Karaciğerde sentezlenen bu protein, albüminden daha büyük molekül ağırlığına sahip olup, sindirim sisteminde parçalanmaz ve emilmez. Bu nedenle bağırsaktan protein kaybının göstergesi olarak kullanılabilir. Normal serum düzeyi 2–5 g/L olan alfa-1 antitripsinin gaitada 320 mg/L üzerindeki değerleri anlamlı kabul edilir.

Protein kaybettiren enteropatinin nadir fakat önemli nedenlerinden biri olan primer intestinal lenfanjiyektazi (PIL), özellikle erişkin yaş grubunda tanı konulması güç, sıklıkla gecikmiş bir klinik tabloya neden olur. Literatürde bildirilen erişkin PIL olgularının yaklaşık %73'ünde hipogammaglobulinemi, %72'sinde hipoalbüminemi ve %62'sinde lenfopeni bildirilmiştir. Bu laboratuvar bulguları, bağışıklık sisteminin hem humoral hem de hücresel bileşenlerinde kayıp olduğunu göstermektedir. Gaitada yüksek saptanan alfa-1 antitripsin düzeyi de PIL'e bağlı protein kaybının tanısında önemli bir biyobelirteçtir.

Uzun dönem takiplerde PIL tanısı almış bireylerde malign lenfoma gelişme riski dikkat çekicidir. Hu ve ark. 2021 yılında yayınladığı bir vakada lenfoma, PIL tanısından üç yıl sonra gelişmiş; derlenen 14 olguluk seride ise bu sürenin ortalama 19 yıl olduğu gösterilmiştir. Naymagon ve ark. çalışmasında ise, PIL benzeri tabloya yol açan intestinal immünoglobulin birikiminin, özellikle indolen B-hücreli lenfomalarda da görülebildiği ve bu durumda protein kaybettiren enteropatinin, altta yatan lenfoma tedavisiyle tamamen gerileyebileceği vurgulanmıştır.

Tüm bu veriler, açıklanamayan hipoproteinemi, ödem ve immün yetmezlik bulgularıyla başvuran, özellikle ileri yaş hastalarda PIL ve eşlik edebilecek lenfoproliferatif hastalıkların mutlaka akılda bulundurulması gerektiğini göstermektedir.



KAYNAKÇA

- 1) Bindl L, Buderus S, Bindl C, Lentze MJ. Protein-losing enteropathy: report of four cases and review of etiology, diagnostic work-up and treatment. *Klin Padiatr.* 2005; 217:201-10.
- 2) Çaltepe, G., & Comba, A. (2013). Çocuklarda protein kaybettiren enteropati. *Türk Pediatri Arşivi*, 48(1), 7-12.
- 3) Elli, L., Topa, M., & Rimondi, A. (2020). Protein-losing enteropathy. *Current opinion in gastroenterology*, 36(3), 238-244.
- 4) Hu, D., Cui, X., Ren, W., Zhang, J., Guan, X., & Jiang, X. (2021). A case of primary intestinal lymphangiectasia with non-Hodgkin lymphoma. *BMC gastroenterology*, 21(1), 461.
- 5) Huber, R., Semmler, G., Mayr, A., Offner, F., & Datz, C. (2020). Primary intestinal lymphangiectasia in an adult patient: A case report and review of literature. *World journal of gastroenterology*, 26(48), 7707.
- 6) Naymagon, L., Ward, S., Naymagon, S., & Navada, S. (2019). Severe Protein-Losing Enteropathy Due to an Indolent Splenic Lymphoma: Case Report and Review of the Literature. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 19(4), e165-e168.
- 7) Patel, S. Y., Carbone, J., & Jolles, S. (2019). The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Frontiers in immunology*, 10, 33.
- 8) Ozen, A., & Lenardo, M. J. (2023). Protein-losing enteropathy. *New England Journal of Medicine*, 389(8), 733-748.