



Tanısı Oldukça Gecikmiş Bir Olgu: Sık Değişken İmmün Yetmezlik

A Case with a Considerably Delayed Diagnosis: Common Variable Immunodeficiency

Fatma Tokgöz, Emine Aksoy, Yasemin Bodur, Tülin Sevim

Özet

Sık değişken immün yetmezlik (SDİY) immünglobulin üretiminde defekt ile karakterize, klinik önemi olan en sık primer immün yetmezliktir. Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve malignite insidansında artış ile seyrederek. Akciğerde bronşektazi, interstisyel tutulum, nodüler oluşumlar, granülomatöz hastalık ve interstisyel pnömoniye neden olabilir. Öyküsünde pernisiyöz anemi, hashimoto tiroiditi, 6 yıl önce tanı konulmuş mide karsinomu bulunan 31 yaşında erkek olgu kliniğimize başvurdu. Olguya gastrektomi uygulanmış, kür olmuş ve onkolojik takibinde ilk yılda akciğerde nodüller saptanarak kemoterapi uygulanmıştı. Kemoterapi sonrasında akciğer görüntülemelerinde yeni nodüller gelişmiş ve metastaz olduğu düşünülerek takibe devam edilmişti. Takiplerde nodüllere tanı amaçlı ileri merkeze yönlendirilmişti. Kliniğimizde çekilen tomografide nodüllerin yer değiştirdiği ve bronşektazilerin eşlik ettiği görüldü ve immünoglobulinlerinde düşüklük saptandı. SDİY tanısı konularak immünoloji bölümüne yönlendirildi. Nadir görülen, tanısı oldukça gecikmiş olan olgu, literatürler eşliğinde sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Bronşektazi, nodül, sık değişken immün yetmezlik.

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common clinically important primary immunodeficiency that is characterized by frequent bacterial infections, autoimmune diseases, and increased incidence of malignancy. CVID can cause bronchiectasis, interstitial involvement, nodular formations, granulomatous disease, and interstitial pneumonia. A 31-year-old male patient who had a history of pernicious anemia, Hashimoto's thyroiditis, and gastric carcinoma diagnosed six years ago, was admitted to our clinic. He had undergone gastrectomy and was cured. In the first year of follow-up in the oncology clinic, lung nodules were detected and chemotherapy was administered. After chemotherapy, new nodules were accepted as metastasis and he was referred to a tertiary center for diagnosis. We hospitalized the case for further investigation. The tomographic imaging showed remarkable bronchiectasis accompanied by multiple nodules that were migrating compared to the previous images. Serum immunoglobulin levels decreased and he was diagnosed with CVID. The case, rarely seen and diagnosed quite late, is presented in the light of the literature.

Key words: Bronchiectasis, common variable immunodeficiency, nodule.

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Department of Pulmonology, Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 08.05.2014 **Kabul tarihi (Accepted):** 21.06.2014

İletişim (Correspondence): Fatma Tokgöz, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
e-mail: fatmatokgoz86@gmail.com



Sık değişken immün yetmezlik (SDİY) klinik olarak; rekürren bakteriyel solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları, otoimmün hastalıklar, malignite insidansında artış ile seyreden heterojen bir sendromdur (1). Akciğerde bronşektazi, interstisyel tutulum, nodüler oluşumlar, granülomatöz hastalık ve interstisyel pnömoniye neden olabilir (2). Semptomların başlangıcından sonra tanı konulması 10 yıla kadar uzayabilir. Bu süre içinde hastaların sıklıkla birçok merkez ve bölümde tetkik edilme öyküleri mevcuttur (3,4).

OLGU

Otuz bir yaşında erkek olgu, başka bir merkezde yapılan akciğer görüntülemelerinde saptanan multiple nodüller nedeniyle tanı amaçlı kliniğimize başvurdu.

Yılda birkaç kez üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit geçirme öyküleri dışında aktif solunumsal yakınması yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, solunum sistemi ve diğer sistem muayeneleri doğal, vital değerleri normal sınırlarda idi. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı: 15.370/mm³, hemoglobin: 12,7 gr/dL, trombosit sayısı: 563.000/mm³ C-reaktif protein: 6,2 mg/L idi, biyokimyasal analizinde özellik yoktu. Posteroanterior (PA) akciğer grafide sağda daha belirgin olmak üzere bilateral alt alanlarda retiküler izlerde artış ve nodüler oluşumlar izlendi (Şekil 1).



Şekil 1: Başvuru PA akciğer grafisi.

Olgunun tıbbi dosyaları incelendi ve ayrıntılı anamnez alındı. İlk kez 7 yaşında B-12 vitamini eksikliği ve pernisiyöz anemi tanısı konulmuştu. Yirmi yaşında boyunda şişlik fark ederek başvurduğu bir merkezde hashimoto tiroiditi-ne bağlı hipotiroidi tespit edilmişti. Bundan 1 yıl sonra

kolelitiazis nedeniyle kolesistektomi operasyonu geçirmişti. Yirmi üç yaşında, birkaç ayda 15 kilo kaybı ve 1 ay süren diyare ile bir merkeze başvurmuştu. Endoskopik görüntülemesinde mide korpusunda vejetan ve nodüler karakterli lezyon izlenmiş ve biyopsiler adenokarsinom olarak raporlanmıştı. Tanı sonrası radikal total gastrektomi, distal pankreatektomi, ayrıca aksesuar dalak olduğu not edilerek splenektomi uygulanmıştı. Patoloji; tüm sınırları negatif taşlı yüzük hücreli komponent içeren yaygın damar invazyonu gösteren diffüz tip adenokarsinom olarak sonuçlanan olgu takip amaçlı onkoloji bölümüne yönlendirilmişti. Bu dönemde olgunun poliglanduler sendrom olduğu düşünülmüştü.

Takibin 3. ayında çekilen batın manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) 1 cm'den küçük birkaç adet lenf nodülleri izlenerek endoskopi tekrarlanmış, özellik saptanmamıştı.

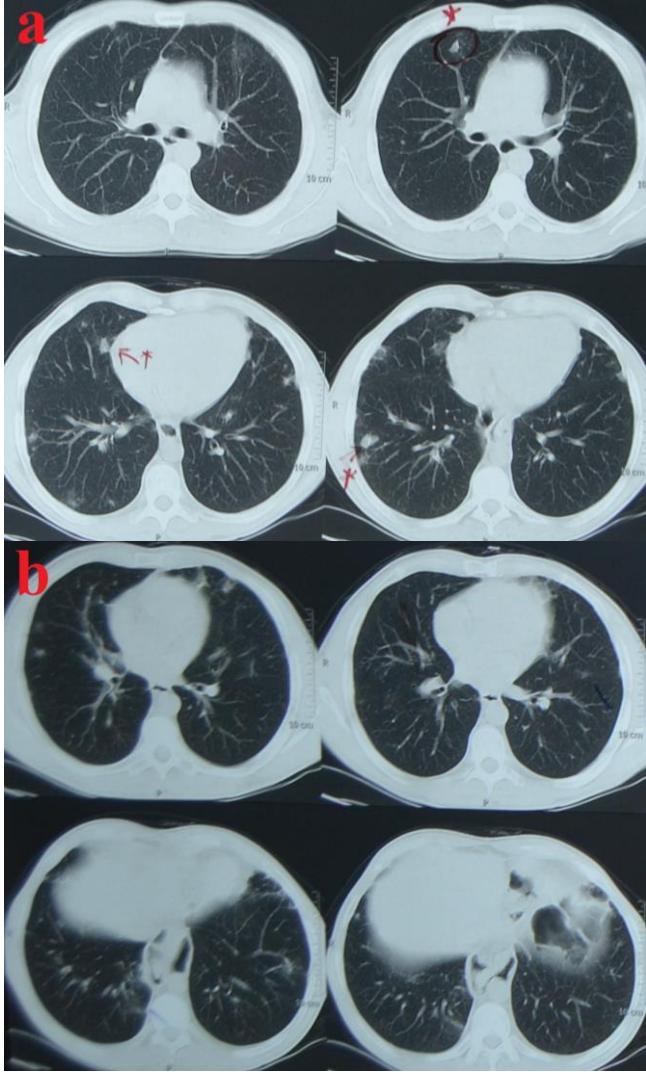
Bir yıl sonra çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de bilateral akciğer parankiminde, en büyüğü 1,5 cm çaplı, bazalarda daha belirgin yaygın nodüler lezyonlar ve retikülonodüler infiltrasyonlar saptanarak, metastaz olarak değerlendirilmiş ve 6 kür 5 FU, farmorubisin, cisplatin ile kemoterapi verilmişti. Tedavinin bitiminde cisplatin ototoksitesi gelişmişti. Pulmoner nodüller tedavi ile gerilemiş ancak kemoterapi sonlandırıldıktan 6 ay sonra yeni nodüllerin ortaya çıktığı görülmüştü. Bu lezyonlar gene metastaz olarak değerlendirilmiş, ancak tedavisiz klinik takip kararı alınmıştı.

Takibinin 3. yılında aksiller lenfadenomegali için başka bir merkezde yapılan eksizyonel lenf nodu biyopsisinde inflamasyon bulguları saptanmıştı.

Gastrektomi sonrası 6 yıl içinde 3 kez endoskopi uygulanmış, PET ve abdomen görüntülemeleri dışında 15 adet toraks BT çekilmişti. PET raporlarında akciğerdeki nodüllerde SuvMax 6–8 arasında değişen yüksek FDG tutulumları raporlanmıştı. Toraks BT'lerde nonspesifik infiltratif lezyonların dışında yeni gelişen/spontan gerileyen - boyutları değişen nodüller izlendiği not edilmişti (Şekil 2 a ve b).

Onkoloji takiplerinde metastaz olduğu düşünülen, fakat klinik ve radyolojik takipleri metastaz ile uyumlu olmayan olgu ileri tetkik için kliniğimize yatırıldı. Bize gelmeden önce bir başka göğüs hastalıkları hastanesinde 1,5 cm boyutlu subplevral bir nodüle transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi denenmiş ama lezyondan materyal elde edilemediği not edilerek takibin devamı önerilmişti.

Kliniğimizde çekilen toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) yaygın küçük bronşektazi ve buzlu cam alanları ve nodüller (Şekil 3 a, b ve c) görüldü.

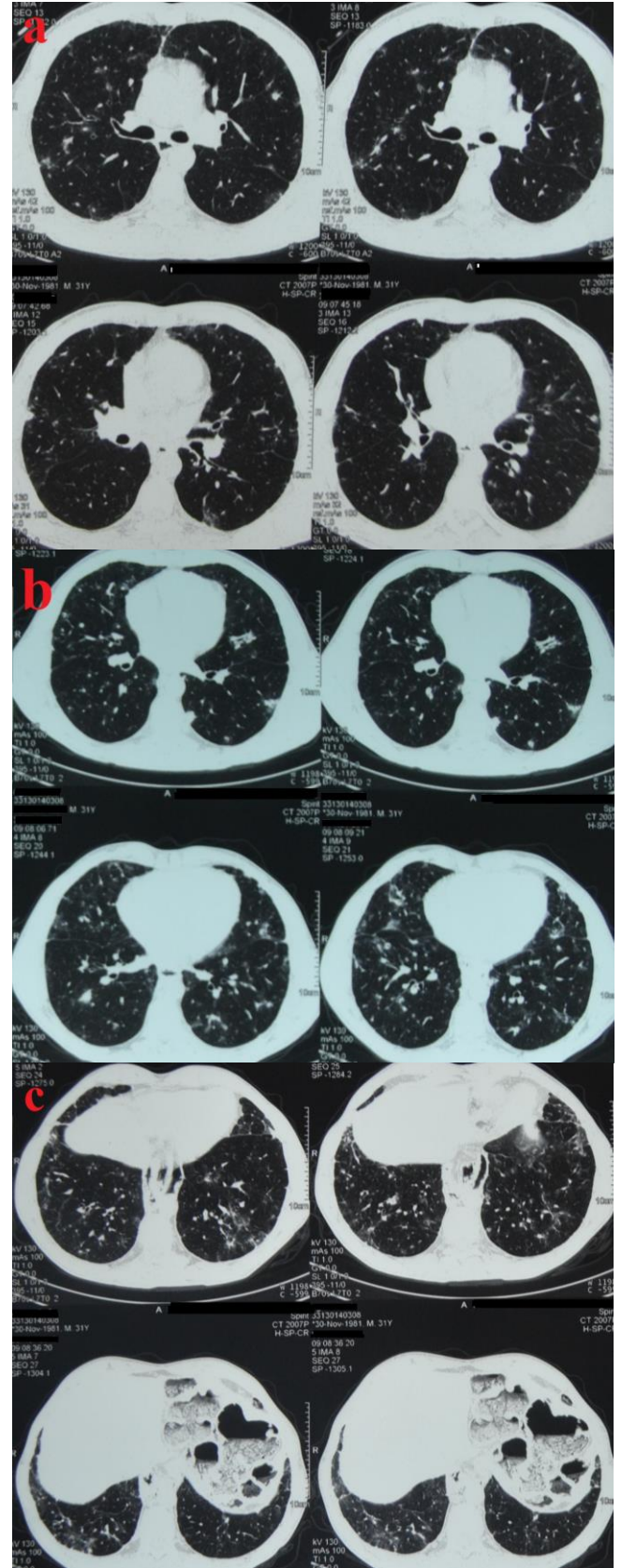


Şekil 2a ve b: Başvurudan 1 yıl önce çekilmiş Toraks BT.

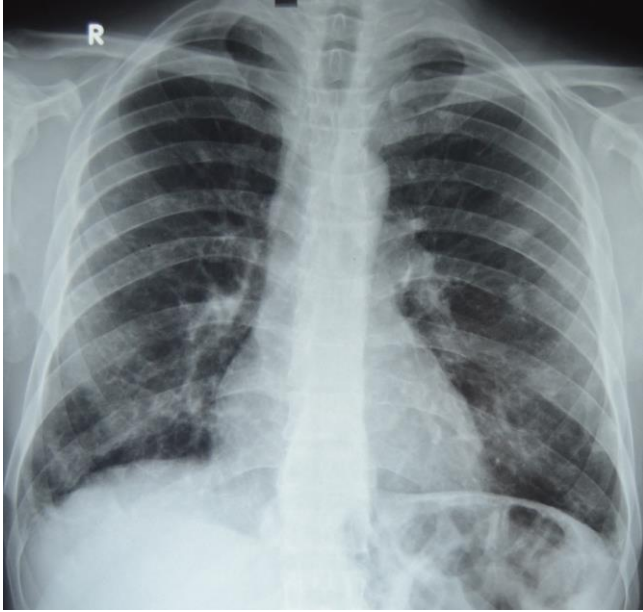
B12 vitamin eksikliği, hipotiroidi, gastrointestinal sistem karsinomu tanıları bulunan ve yılda birkaç kez solunum yolu enfeksiyon öyküleri olan olguda, immün yetmezlik olasılığı düşünülerek immünglobulinleri çalışıldı. IgG: 3,65 g/L (N: 7-16), IgM: 22,5 mg/dL (N: 40-320) IgA: 6,7 mg/dL (N: 70-470) saptandı. Klinik ve laboratuvar bulguları 'Sık Değişken İmmün Yetmezlik' (SDİY) ile uyumlu idi.

Bronşektazi ve nodülleri bulunan olguya fiberoptik bronkoskopi, sağ orta lobdan bronkoalveoler lavaj (BAL) ve sağ 9. segmentten transbronşial biyopsi (TBB) yapıldı. BAL'da total hücre sayısı $960/\text{mm}^3$ idi. Hücre oranları makrofaj: %42, lenfosit: %35, nötrofil: %20, eozinofil %3 ve CD4/CD8 oranı 1,49 idi. Transbronşial biyopsi kronik iltihabi infiltrasyon ile uyumlu idi. Olgunun akciğer tutulumu 'Sık Değişken İmmün Yetmezlik'e bağlı olarak değerlendirilerek immünoloji kliniğine yönlendirildi. İntravenöz immünoglobulin tedavisi başlandı. İki ay sonra yapı-

lan kontrolünde PA akciğer grafisinde ve kliniğinde düzelme görüldü (Şekil 4).



Şekil 3a, b ve c: Toraks YÇBT.



Şekil 4: IIG tedavinin 2. ayında PA akciğer grafisi.

TARTIŞMA

SDİY, yaklaşık 60 yıl önce tanımlanan, sebebi tam olarak açıklanamayan, immünglobulin üretiminde defekt ile karakterize, klinik önemi olan en sık primer immün yetmezliktir (1,5). Görülme sıklığı farklı serilerde değişmekle birlikte, ortalama 1/25.000-50.000 arasındadır (6-8). Tanı yaşı en sık 20-40 arasındadır ve 3-71 arasında geniş bir dağılım gösterir (1,9). Tanı konulması çocuklarda 2,5 yıl, yetişkinlerde 10 yıla kadar gecikebilir (6-8,10). Bu gecikmenin sık solunum yolu enfeksiyonları ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonlar ile kadınlarda ortalama 55, erkeklerde 29 yaşında mortaliteye yol açabileceği bildirilmiştir (9).

Sendrom en sık solunum yolu enfeksiyonları ile ortaya çıkar. Akciğer dışında karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon, otoimmün hastalıklar, lenfoid proliferasyon ve malignite sıklığı da artar (10).

SDİY'de otoimmün hastalıklar %30 oranında bulunur. Otoimmün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi dışında sıklık sırasına göre; otoimmün tiroid hastalığı vitiligo, pernisiyöz anemi, psöriazis, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus bildirilmiştir (11,12). Olgumuz 7 yaşında pernisiyöz anemi, 20 yaşında otoimmün tiroidit tanısı almıştı.

Benign lenfoproliferasyon %40-50, lokal veya diffüz lenfadenopati %10-20 oranında iken malign hastalıklar olguların %15'inde görülebilmektedir (13). Lenfoproliferasyon ile ilişkili olarak lenfoma ve mide kanseri sıklığı artar (11). Olgumuza da 23 yaşında mide adenokarsinomu tanısı konulmuştu.

Kırk üç SDİY tanılı olgunun değerlendirildiği bir seride, ortalama tanı yaşı 19, tanı için geçen süre 12,5 yıl olarak bildirilmiştir. Hastalarda en sık sinüzit (%83), pnömoni (%83), gastrointestinal enfeksiyonlar (%70), akut otitis media (%49), bronşektazi (%50) olmak üzere kronik diyare, anemi, otoimmün trombositopenik purpura, astım ve alerjiye rastlanmış, 2 hastada malignite gelişmiştir (14). SDİY için tanı kriterleri 1999 yılında tanımlanmıştır; IgG'nin normal değerinin altında ve IgM ve IgA'dan en az birinin düşük olması, immün yetmezlik bulgularının 2 yaşından sonra başlamış olması, izohemaglutininin yokluğu, aşılara yetersiz immün cevap, hipogamaglobulinemiye yol açacak diğer nedenler ve sekonder nedenlerin dışlanmasıdır (15). Olgumuzun semptomları 7 yaşında başlamıştı, PPD: 0 mm idi ve IgG, A ve M değerleri düşüktü.

SDİY'de; bronşektazi, granülomatöz hastalık, lenfositik interstisyel pnömoni, non-spesifik interstisyel pnömoni ve organize pnömoni gibi interstisyel akciğer tulumları, sponjan gerileyen, yer değiştiren veya artan multiple nodüller, solunum fonksiyon parametrelerinde değişiklik görülebilir (3). Kırk altı SDİY olgusunun radyolojik değerlendirmesinde en sık nodüller (%83) ve buzlu cam dansiteleri (%60), ayrıca bronşektazi ve hava hapsi bulguları bildirilmiştir (16). Olgumuzun toraks YÇBT'sinde de benzer bulgular saptanmıştı.

SDİY'de yaklaşık %10-20 oranında granülomatöz hastalık bildirilmiştir (17). Histolojik olarak lenfoproliferasyon ve granülomatöz hastalık bulguları birlikte bulunur ve granülomatöz-lenfositik interstisyel akciğer hastalığı (GL-ILD) olarak da adlandırılır. Görüntülemelerde alt lobu daha baskın tutan konsolidasyonlar, buzlu cam dansitesinde nodüller ve interlobuler septal kalınlaşmalar vardır. Sıklıkla hiler, aksiller, abdominal lenfadenopatiler ve hepatosplenomegali eşlik edebilir. GL-ILD bulunan SDİY olgularının prognozu daha kötüdür (1,18-20). Olgumuzun parankim lezyonlarında granülomatöz hastalık varlığını araştırmak üzere yapılan TBB'de granülom yapısına rastlanmamıştı.

SDİY'de BAL'da interstisyel pnömoni gibi pulmoner tutulum varlığında lenfosit hâkimiyeti gibi değişiklikler olabilir (21). On altı SDİY olgusunda BAL bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada BAL sıvısında CD4/CD8 oranı düşük olanlarda periferik kanda CD8'in yüksek olduğu, solunum fonksiyon parametrelerinin de daha kötü olduğu bildirilmiştir (22). Olgumuzun BAL sıvısı mix alveolit özelliğinde idi.

Hastalığın primer tedavisi IV veya subkutan, 400-600 mg/kg başlangıç dozu ile aylık immünoglobulin replasmanıdır. Doz ayarlaması enfeksiyonu önlemeye yönelik

yapılır ve klinik bulgular, mevcut komplikasyonlar ve IgG düzeyleri ile hastaya göre düzenlenir (23,24). Olgumuz immünoloji bölümüne yönlendirilmiş ve IVIG tedavisi başlanmıştır. İki ay sonra kliniğimizde yapılan radyolojik değerlendirmesinde regresyon görülmüştür.

Sonuç olarak; SDİY, erişkin göğüs hastalıkları klinik pratiğinde de akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Hastadan ayrıntılı anamnez alınması, gerektiğinde tekrarlanması, daha önceki dosyalarının, geçirmiş olduğu tüm hastalıkların ayrıntılı irdelenmesi, tanıda en önemli adımdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - F.T., E.A., Y.B., T.S.; Tasarım ve Dizayn - F.T., E.A., Y.B., T.S.; Denetleme - F.T., E.A., Y.B., T.S.; Kaynaklar -; Malzemeler - F.T., T.S.; Veri Toplama ve/veya İşleme - F.T., T.S.; Analiz ve/veya Yorum - F.T., T.S.; Literatür Taraması - F.T., E.A., T.S.; Yazıyı Yazan - F.T., T.S.; Eleştirel İnceleme - E.A., T.S.

KAYNAKLAR

1. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119:1650-7. [\[CrossRef\]](#)
2. Hampson FA, Chandra A, Screamon NJ, Condliffe A, Kumararatne DS, Exley AR, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clin Radiol* 2012; 67:587-95. [\[CrossRef\]](#)
3. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM* 2002; 95:655-62.
4. Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27:260-5. [\[CrossRef\]](#)
5. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:301-5.
6. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112:277-86. [\[CrossRef\]](#)
7. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20:477-85.
8. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. *J Clin Immunol* 1982; 2:86-92.
9. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989; 9:22-33. [\[CrossRef\]](#)
10. Blore J, Heaney MR. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ* 1989; 298:516-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34-48. [\[CrossRef\]](#)
12. Boileau J, Mouillot G, Gerard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun* 2011; 36:25-32. [\[CrossRef\]](#)
13. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008; 111:77-85. [\[CrossRef\]](#)
14. Ramírez-Vargas N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, de la Luz García-Cruz M, Terán-Juárez LM, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42:235-40. [\[CrossRef\]](#)
15. Conley ME. Diagnostic guidelines - An International Consensus document. *Clin Immunol* 1999; 93:189.
16. Tanaka N, Kim JS, Bates CA, Brown KK, Cool CD, Newell JD, et al. Lung diseases in patients with common variable immunodeficiency: chest radiographic, and computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30:828-38. [\[CrossRef\]](#)
17. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009; 133:198-207. [\[CrossRef\]](#)
18. Torigian DA, LaRosa DF, Levinson AI, Litzky LA, Miller WT Jr. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease associated with common variable immunodeficiency: CT findings. *J Thorac Imaging* 2008; 23:162-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010; 134:97-103. [\[CrossRef\]](#)
20. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:415-21. [\[CrossRef\]](#)

21. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28:364-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Gregersen S, Holm AM, Fevang B, Ueland T, Sikkeland LI, Aaløkken TM, et al. Lung disease, T-cells and inflammation in common variable immunodeficiency disorders. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73:514-22. [\[CrossRef\]](#)
23. Rizzi M, Neumann C, Fielding AK, Marks R, Goldacker S, Thaventhiran J, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1371-4. [\[CrossRef\]](#)
24. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1354–60. [\[CrossRef\]](#)