Bölüm 25

IgG Alt Grup Eksikliği - Erişkin Olgu

Doç. Dr. Nida ÖZTOP, Dr. Öğr. Üyesi Seda ALTINER

OLGU

38 yaşında kadın hasta, 4 aydır giderek artan nefes darlığı, özellikle sabahları balgam çıkarma, sık tekrarlayan ateşin eşlik ettiği boğaz enfeksiyonu nedeniyle dahiliye kliniğine başvurdu. Yapılan değerlendirmede inflamasyon belirteçlerinde yükseklik saptanan hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral hiler, parahiler ve segmental alanlarda az sayıda tübüler bronşiektazi ile birlikte her iki akciğer üst loblarda buzlu cam ve konsolidasyon alanları ile bilateral aksiller bölgede 1 cm reaktif karakterde lenfadenopati saptandı (Şekil 1A, B). Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşektazi ve hastaneye yatış gerektiren pnömoni öyküsü nedeniyle tarafımıza olası immün yetmezlik şüphesi ile danışıldı. Hastanın özgeçmişinde, çocukluk çağında alerjik astım, eşlik eden rinit bulgularının olduğu ancak sonrasında takibe devam etmediği, ayrıca yine çocukluk çağından bu yana tekrarlayan ve antibiyotik kullanımı gerektiren otit öyküsü olduğu, son 3 yıl içerisinde pnömoni nedeniyle 2 kez hastanede intravenöz antibiyotik kullanması gerektiği, anne babasında akraba evliliği ve ailede immün yetmezliğe sahip kimse olmadığı öğrenildi.

AYIRICI TANI

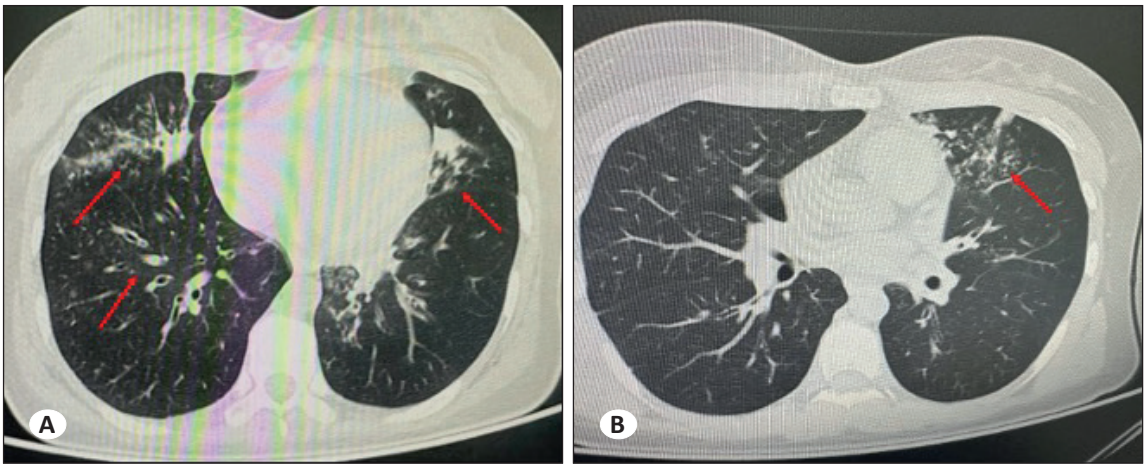
1) Antikor Eksikliği ile Seyreden Diğer Doğuştan Bağışıklık Kusurları
   - Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
   - Selektif IgA Eksikliği
   - Agamaglobulinemi
   - Spesifik Antikor Eksikliği
   - Sınıflandırılamayan Hipogamaglobulinemi
   - Selektif IgM Eksikliği
   - HiperIgM Sendromu
2) Kistik fibroz, Primer Siliyer Diskinezi
3) Sekonder İmmün Yetmezlikler
4) Ağır astım, KOAH
5) Otoimmün Hastalıklar (ör., immün trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematozus)
6) İlaçlar (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, zonisamid, sülfasalazin, altın, penisilamin, hidroksiklorokin,vb)

TETKİKLER VE DEĞERLENDİRME

Primer immün yetmezlik ön tanısı ile tetkik edilen hastanın hemogramı normaldi ve lenfopenisi yoktu. İmmün panelinde Immünoglobin (Ig) G: 1321mg/dL, IgA: 177 mg/dL, IgM: 233 mg/dL olarak saptandı. IgG alt grupları incelendiğinde IgG1:1071 mg/dL IgG2: 84 mg/dL IgG3: 4,25 mg/dL ve IgG4: < 8,1 mg/dL idi (Tablo 1). İlk ölçülen immünglobin alt gruplarının düzeylerinin düşük olması üzerine ikinci kez ölçümler tekrarlandı ve IgG3: 3,75 mg/dL ve Ig G4 <8,1 mg/dL olarak yeniden düşük saptandı. Polisakkarit antijenlere immün yanıtın değerlendirilmesi için yapılan saf polisakkarit pnömokok aşı (Pnemovax 23, MSD) yanıtının olmadığı görüldü. Aşıya antikor yapımının değerlendirilmesi için hem 13 valanlı konjuge hem de 23 valanlı polisakkarit pnomokok aşısı kullanılabilir. İmmün yanıtın değerlendirilmesi için aşı yapılmadan önce saptanan suşlara yönelik antikor değerleri aşı yapıldıktan 4-6 hafta sonraki değerlerle karşılaştırılmalıdır. Pnömokok

aşısının içerdiği suşların immünojenitesi farklı olmasına karşın, her suş için koruyucu antikor değerlerinin 1,3 µg/ml ve üzeri normal olarak kabul edilmektedir. 2-5 yaş arası çocuklarda polisakkarit pnömokok aşısı yapıldıktan sonra, suşların en az %50’sine karşı antikor düzeylerinin koruyucu düzeye ulaşması veya koruyucu düzeydeki suşların en az 2 kat artması normal yanıt olarak kabul edilmiştir. 6-65 yaş grubunda ise serokonversiyon oranı en az %70 olmalıdır (1).

A Rh pozitif kan grubuna sahip hastanın izohemaglutinasyonu değerlendirildiğinde ise Anti-B titresi: 1/8 idi. Olası sekonder immün yetmezlikleri dışlamak amacıyla bakılan Anti-HIV negatifti, serum albümin düzeyi 3,1 g/dL idi ve proteinüri saptanmadı. Lenfosit alt grup analizinde B hücre, Natural Killer (NK) hücre, T hücrelerin yüzdesi ve sayısı yaşa göre normal olarak saptandı (Tablo 1).



Şekil 1: Olgunun Toraks Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü

*Kırmızı ok ile gösterilen bölgelerde hastanın eşlik eden bronşiektazi ve konsolidasyon alanları görülmektedir.

Tablo 1. Olgunun laboratuvar tetkikleri

	Hastanın değeri	Referans aralıkları
HEMOGRAM		
Lökosit (/mm³)	7610	4000-10000
Nötrofil (/mm³)	5200	1800-6980
Lenfosit (/mm³)	1980	1200-3500
Hemoglobin (gr/dL)	14,9	12-15
Platelet (/mm³)	168000	150000-4000000
AŞI YANITLARI		
Pnömokok IgG (U/mL)	Aşı öncesi 4,7 Aşı sonrası: 4,8	Negatif <5 Pozitif > 7
Rubella IgG	Negatif	
Kabakulak IgG	Negatif	
AntiHBS	Negatif	
MİKROBİYOLOJİK TESTLER		
AntiHIV	Negatif	
HbsAg	Negatif	
AntiHCV	Negatif	

Tablo 1. Devam

	Hastanın değeri	Referans aralıkları
BİYOKİMYA TESTLERİ		
İdrarda protein	Negatif	
Albumin (gr/dL)	3,8	
Total protein (gr/dL)	7,1	
AST (U/L)	17	10-40
ALT (U/L)	25	10-40
Üre (mg/dL)	26,3	26-43
Kreatinin (mg/dL)	0,93	0,7-1,2
İMMÜNOLOJİK TESTLER		
IgA (mg/dL)	1.ölçüm: <1 2.ölçüm: <1	100-180
IgM(mg/dL)	233	110-140
IgE (IU/mL)	18	10-100
IgG (mg/dL) IgG 1 (mg/dL) IgG 2 (mg/dL) IgG 3 (mg/dL) IgG 4 (mg/dL)	1.ölçüm: 1321 2.ölçüm: 1250 1.ölçüm: 1071 2.ölçüm: 1040 1.ölçüm: 84 2.ölçüm: 75 1.ölçüm: 4,25 2.ölçüm: 3.75 1.ölçüm: <8,1 2.ölçüm: <8,1	1000-1200
İzohemaglütinasyon Anti B titresi	1/8	>1/8
LENFOSİT ALT GRUPLARI		
CD3+ T hücre%	79,42	56-84
CD3+CD4+ T hücre%	44,86	31-52
CD3+CD8+ T hücre %	48,32	26-48
CD19+ B hücre % Mutlak sayı (/µL)	10,64 734	9-30 200-1400
CD3-CD16+CD56+ NK Hücre% Mutlak sayı (/µL)	27,25 348	8-30 200-1000
Naif B hücre,($CD19^{+}IgD^{+}CD27^{-}$)% Mutlak sayı (/µL)	88,07 428	80-86 186-509
Total Bellek B hücre ,% Mutlak sayı (/µL)	37,99 280	18– 66 100-550
Sınıf Dönüşümü Yapmış Bellek B hücre ($CD1^{9+}IgD^{-}CD27^{+}$) % Mutlak sayı (/µL)	18,32 135	11,4 – 57,4 100-1100
Sınıf Dönüşümü Yapmamış Bellek B hücre, ($CD19^{+}IgD^{+}CD27^{+}$) % Mutlak sayı (/µL)	19,67 145	10-23 70-255

Ig: Immunglobin; **AST:** Aspartat aminotransferaz; **ALT:** Alanin aminotransferaz; **HbsAg:** Hepatit B yüzey antijeni; **AntiHCV:** Hepatit C antikoru, **Anti HIV:** İnsan immunyetmezlik virüs antijeni.

Tablo 2. Bakteriyel solunum yolu tekrarlayan enfeksiyonlarında kullanılabilecek profilaktik antibiyotikler ve çocuk ile erişkin yaş dozları (3)

Antibiyotik	Çocuk dozu	Erişkin dozu
ORAL AJANLAR*		
Amoksisilin (gerekirse klavunat eklenebilir)	10-20 mg/kg günde 1 ya da günde 2 kez	500-1000 mg/gün
Trimetoprim sulfametaksazol (trimethoprim dozuna göre)	5mg/kg günde 1 ya da günde 2 kez	160 mg/günde 1 ya da günde 2 kez
Azitromisin	10mg/kg haftalık veya 5 mg/kg gün aşırı	500 mg haftalık veya 250 mg gün aşırı
Klaritomisin	7,5 mg/kg günde 1 ya da 2 kez	500 mg günde 1 ya da 2 kez
Doksisiklin	>8 yaş; 25-50 mg günde 1 ya da 2 kez	100 mg günde 1 ya da 2 kez
İNHALE AJANLAR		
Gentamisin	>6 yaş; 80 mg günde 2 kez 28 gün verip 28 gün ara ya da 21 gün verilip 7 gün ara	
Tobramisin	>6 yaş; 300 mg günde 2 kez 28 gün verip 28 gün ara	

*****En sık oral ajanlar kullanılır. Eğer tabloda belirtilen ajanlar etkin değil ya da tolere edilemezse sefuroksim, sefprozil, sefodoksim, siprofloksasin veya diğer kinolonlar hasta bazlı tercih edilebilir.

Sonuç olarak sık tekrarlayan otiti ve pnömonisi olan ve sekonder immün yetmezlik nedenleri dışlanan, en az iki ölçümde IgG3 ve IgG4 eksikliğinin saptandığı, polisakkarit aşı yanıtı olmayan, T hücre defekti olmayıp bellek B hücre sayıları normal olan hastada, Avrupa İmmün Yetmezlik Birliği (ESID) tanı ölçütlerine göre yaygın değişken immün yetmezlik kriterlerini karşılamayan ve sekonder immün yetmezlik yapabilecek nedenlerin dışlandığı hastaya "IgG alt grup eksikliği (IgGAE)" tanısı konuldu (2).

Primer immün yetersizlikler ya da yeni adlandırılma ile "Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK)" yapılan güncellemelerle 10 gruba ayrılmıştır ve IgGAE, antikor eksiklikleri grubunda yer almıştır (2); IgGAE olan olguların özellikleri sıralanacak olursa;

1. Asemptomatik seyredebilir.
2. Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir.
3. IgG alt gruplarından bir ya da birkaçında düşüklük saptanır (2,3).

IgGAE, selektif IgA eksikliğine eşlik edebileceği gibi izole IgG alt grup eksikliği, spesifik antikor eksikliği veya geçici hipogamaglobulinemi gibi daha hafif antikor eksiklikleri, bazen bozulmuş spesifik antikor oluşumunun eşlik ettiği, serumdaki değişken düşük Ig sınıfları veya alt sınıfları ile de ilişkilidir (4). Laboratuar bulguları ise;

1. Normal IgG seviyesi ile birlikte; IgG alt gruplarından (IgG 1, IgG 2, IgG 3 ya da IgG 4'ten ≥1'inde düşüklük (en az iki kez ölçülmeli ve yaşa göre <-2SD olmalı)
2. IgM ve IgA seviyelerinin normal olması
3. Bellek ve izotip dönüşümü yapmış B hücrelerin normal olması
4. Polisakkarit aşı yanıtının düşük veya olmaması şeklindedir (4).

IgGAE gelişiminde, altta yatan moleküler mekanizma henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır. IgGAE'de olduğu gibi IgA eksikliği ile birlikte IgGAE olan vakalarda, özellikle kapsüllü bakteriler ile oluşan sinopulmoner enfeksiyonların riskinde artış bulunmaktadır. Ayrıca hastalarda sık tekrarlayan viral ve kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına ek olarak, lupus benzeri ya da artrit gibi otoimmün hastalıklar, nötropeni ya da trombositopeni gibi hematolojik hastalıklar, atopi ya da Crohn hastalığı ya da çölyak gibi gastrointestinal sistem hastalıklara yatkınlık gözlenebilir (4,5).

Sorun Listesi

- Tekrarlayan otit
- Tekrarlayan ve hastaneye yatış gerektiren pnömoni
- Tübüler bronşektazi ve retikonodüler infiltrasyon ile konsolidasyonlar
- Pnömokok aşısına yetersiz yanıt

- İki kez ölçülen IgG3 ve IgG4 düzeylerinde ≥-2SD düşüklük
- Sekonder immün yetmezlik olmaması

KESİN TANI

IgGSE tanısı tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte normal IgG, IgM ve IgA düzeyleriyle birlikte bir veya daha fazla IgG alt sınıfının en az bir ay arayla ortalamanın en az 2 standart sapma altında ölçülmesiyle konur. IgG2 veya IgG3 eksiklikleri en yaygın IgG alt sınıf eksiklikleridir (6). IgG1, toplam IgG seviyesinin %60'ını oluşturduğundan, IgG1 eksikliği genellikle toplam IgG seviyesini normal aralığın altına düşürür ve hipogamaglobulinemiye neden olabilir. Tekrarlayan veya şiddetli enfeksiyonu olan bireylerde antikor aracılı bağışıklığın değerlendirilmesinin bir parçası olarak IgG alt grup düzeylerinin ölçümü evrensel olarak önerilmemektedir. IgG alt gruplarının değerlendirilmesi maliyeti artırır ve toplam immünoglobulinler ve spesifik antikorlar ölçüldüğünde klinik değer katmayabilir. Ancak tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte selektif IgA eksikliği, Wiskott-Aldrich sendromu veya ataksi-telanjiektazi ve normal total immünoglobulinlerle birlikte spesifik antikor eksikliğinde IgG alt grupları mutlaka ölçülmelidir (7). IgG alt grupları ölçüldüğünde dördü de aynı anda ölçülmelidir. Anormal bir değer varsa ilk ölçümden en az bir ay sonra doğrulanmalıdır. IgG alt gruplarının zamanla ve farklı laboratuvarlar arasında değişebileceği dikkate alınmalıdır. Ayrıca normal aralık değerleri genellikle o kişinin yaşındaki sağlıklı bireylerin %95'inde bulunan değerler olarak tanımlanır. Doğuştan Bağışıklık Kusurlarına İlişkin Orta Doğu ve Kuzey Afrika Tanı ve Yönetim Kılavuzuna göre IgGAE tanı esasları aşağıda sıralanmıştır (7-9):

I. Tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar
II. Normal serum IgG, A ve M düzeyleri
III. Bir veya daha fazla IgG alt sınıfının düşük seviyeleri (yaşa göre ortalama değerlerin en az iki standart sapma altında olmalıdır)
IV. Bazı hastalarda antijenlere karşı bozulmuş antikor yanıtları (özellikle polisakkarit antijenlere)
V. Normal hücresel bağışıklık

TEDAVİ PLANLANMASI VE UZUN DÖNEM İZLEM

IgGAE olan hastaların yönetilmesi ve tedavi ilkeleri SIgAE ya da SIgGAE için sunulan ilkeleri takip etmelidir (4). Tekrarlayan solunum yolu viral ve kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar IgGAE ile en yaygın klinik birlikteliklerdir (2-4). İmmünolojik anormallik devam etse bile enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti zaman içinde azalabilir. Öte yandan, enfeksiyonlar devam edebilir, ancak alt sınıf anormalliği devam etmeyebilir. Nadir hastalar IgGAE ile erken dönemde ortaya çıkabilir ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde çok nadiren de olsa YDİY gibi daha ciddi fenotiplere dönüşebilir. IgA eksikliği ile birlikte IgGAE ile ilişkili diğer klinik durumlar arasında atopi ve otoimmün hastalık bulunmaktadır, ancak malignite genellikle sık görülmemektedir (2-4). Tedavi ve izlem açısından aşağıda belirtilen değerlendirilme ve tedavi seçenekleri uygulanmalıdır.

1. *Polisakkarit aşılara antikor yanıtı yetersiz olan hastalarda konjuge aşılar ile bağışıklama*: IgGAE'si olan bütün hastalar ve polisakkarit aşılara yetersiz cevap saptananlar konjuge aşılar ile aşılanmalıdır. IgG2 eksikliklerinde pnömokokal konjuge aşıların ek doz uygulanmasının antikor yanıtını artırdığı gösterilmiştir (2,4,7).

2. *Komorbid hastalıklar ve enfeksiyonların tedavisi*: IgGAE sıklıkla selektif IgA eksikliğine eşlik eder. Birlikte IgGAE olan vakalarda, SIgAE olduğu gibi atopi sıklığında artışla beraber; IgA'ya karşı olası antikor oluşumu nedeniyle birçok kişi tarafından kan ürünlerine (örn. kırmızı hücreler ve trombositler) karşı anafilaktik reaksiyon riski olabilir. Bu nedenle kan ve kan ürünü verilecek hastalarda anafilaksi ve benzeri alerjik reaksiyonlar açısından hasta ve yakınları bilgilendirilmeli; gerekirse de bilgilendirme notları verilmelidir (4,7).

3. *Profilaktik antibiyotik uygulanması*: IgA eksikliği ile birlikte IgGAE olan hastalarda kesin bir tedavi mevcut değildir. Sık enfeksiyon geçiren bazı hastalar uzun süreli profilaktik antibiyotiklerden fayda görebilir. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan hastalarda agresif antimikrobiyal tedavi, profilaksi veya her ikisi birden kullanılmalıdır. Tablo 2'de profilakside kullanılabilecek ilaçlar ve dozları belirtilmiştir (4). Klinik pratikte bazı yaklaşımlarda antibiyotik direnci gelişimini engellemek amacıyla 6 ayda bir tedavi değişimi yapılırken; bazı merkezler aynı profilaktik antibiyotikle profilaksiye devam edebilmektedir (7).

4. *Intravenöz ya da subkutan immünoglobin:* Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen tekrarlayan enfeksiyonları olan

ve agresif antibiyotik tedavisi ve profilaksinin başarısız olduğu veya antibiyotiklere karşı tolere edilemeyen yan etkileri veya aşırı duyarlılığı olan hastalarda, intravenöz Ig (İVİG) ya da subkutan Ig (SKİG) tedavisinin denenmesi düşünülebilir. Ayrıca, Ig tedavisinin özellikle protein veya polisakkarit antijenlere yetersiz antikor yanıtı olan hastalarda daha etkin olabileceği gösterilmiştir. IgG2 ve IgG3 eksikliği olan hastalarda Ig replasmanı ile enfeksiyonların sayısı ve şiddetinin azaldığı ve kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir (6). IgA eksikliğinin olması nadiren de olsa Ig tedavisine anafilaksi riski ile ilişkili görülmüştür ancak mutlak Ig replasman endikasyonu olan hastalarda IgA eksikliğinin eşlik etmesi Ig replasmanı için kesin kontrendikasyon oluşturmamaktadır (4,6,8).

İVİG ya da SKİG replasmanı almayan hastalarda 6 ay-1 yıl aralıklarla Ig düzeyleri ve aşı yanıtı takip edilmelidir; ayrıca çok nadir de olsa YDİY'e dönüşüm olabileceği unutmamalıdır. Eşlik edebilecek komorbid hastalıklara yönelik de hasta ve şikâyetlerine yönelik ileri tetkikleri planlanmalıdır.

Hastamız, yetersiz pnömokok aşı yanıtı ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olması nedeniyle konjuge pnömokok aşısı ile aşılandı. Trimetoprim sulfametaksozol 160 mg gün aşırı olacak şekilde antimikrobiyal profilaksi olarak başlandı. Mevcut profilaksi ile 6 aylık izlemde enfeksiyonu olmaması üzerine Ig replasmanı düşünülmedi, hastamız hâlen eşlik edebilecek otoimmün, atopik ya da gastrointestinal hastalıklar açısından yakından izlenmektedir.

Anahtar Noktalar:

- Erişkin hastalarda DBK şüphesinde önce sekonder immün yetmezlikler dışlanmalıdır.
- IgA eksikliği tespit edilen kişilerde IgG seviyesi normal olsa dahi IgG alt grup analizi yapılmalıdır.
- IgA eksiliği ile birlikte IgGAE olan hastalarda moleküler mekanizma henüz aydınlatılamamıştır; bu nedenle genetik analiz yapılması şart değildir. Tanı, klinik bulgular ile birlikte IgA eksikliği ve eşlik eden en az 1 IgG alt grup düşüklüğü ile konur.
- Çoğu hastada asemptomatik seyretmekle beraber sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan vakalarda profilaktik antibiyotikler başlanabilir; tolere edemeyen ya da yanıt alınamayan nadir olgularda Ig replasman tedavisi de gündeme gelebilir.

İzinler

Bilgileri sunulan vakamızın tıbbi bilgileri ve görüntü paylaşımı için hem takip eden hekimleri hem de hastanın kendisinden onamı alınarak paylaşım yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(3 Suppl):S1-24.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-507.
3. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol Practice. 2019;7(6):1763-70.
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1186-205.
5. Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: What is new? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(6):602-8.
6. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: Response to intravenous immunoglobulin therapy. Clin Exp Immunol. 2010;159(3):344-50.
7. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(1):158-180.e11.
8. Artaç H. IgG alt grup eksikliği. Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics. 2017;10(2):72-5.
9. Van der Burg M, Dalm V, Weemaes C. Isotype defects. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity. 2 nd ed. Los Angeles: Elsevier P, 2020:523-32.