



Yüksek Serum İmmünglobulin E Düzeyi Her Zaman Allerjiye Bağlı Değildir: Etiyolojik Değerlendirmede İpuçları

High Serum Immunoglobulin E Levels are not Always Due to an Allergy: Hints for Evaluation of the Etiology

Sevket ARSLAN, A. Zafer ÇALIŞKANER

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Allerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Internal Medicine, Division of Allergy Immunology, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

ÖZ

Tıp biliminin her geçen gün ilerleme kaydediyor olması, hekimlikte spesifik konularda ihtisas yapma gerekliliğini doğurmuştur. Günümüzde özellikle dahili branşlarda ve onu takiben cerrahi branşlarda çok sayıda yeni bilim dalları kurulmuştur.

Ancak bazı konular vardır ki, hekimler hangi uzmanlık alanına yönelmiş olurlarsa olsunlar pek bir değişikliğe uğramadan kalır. Bunlara en iyi örnek; eozinofil sayısı yüksek ya da IgE düzeyi yüksek hastalarda, birinci sıradaki ön tanının "ALLERJİ" olmasıdır.

Bu yazıda, yüksek IgE düzeyi ile gelen hastalarda ayırıcı tanı konusu ele alınmakta, IgE yüksekliğinin nedenleri, ne zaman araştırılmalı, IgE yüksekliğinin araştırılmasını şekillendirecek klinik bulgular ve değerlendirmeleri konularına değinilmektedir.

Anahtar kelimeler: IgE yüksekliği, allerji, immün yetmezlik

Geliş Tarihi: 29/04/2015 • **Kabul Tarihi:** 15/02/2016

ABSTRACT

The constant progress of medical science has made it necessary to specialize on various fields. There are now many new disciplines in internal medicine and surgery.

However, some beliefs continue with little change despite this specialization. A good example to these is considering allergy first in patients with significant eosinophilia or high IgE levels.

In this article, we discuss the differential diagnosis of high IgE levels with information on the causes, when it should be investigated, and the relevant clinical findings and evaluations.

Key words: IgE elevated, allergy, immunodeficiency

Received: 29/04/2015 • **Accepted:** 15/02/2016

GİRİŞ

Plazma hücreleri tarafından sentez edilen tüm immünglobulinlerde (Ig G, A, M ve D) olduğu gibi IgE molekülü de iki ağır ve iki hafif zincirden oluşur. Ağır zincir epsilon'dur. IgE monomerinin yapısı diğer immünglobulinlerle karşılaştırıldığında dört sabit bölgeden oluştuğundan molekül ağırlığı 190 kDa olup IgG (150 kDa)'ye göre daha fazladır. Epsilon bölgesinde bazofil ve mast hücrelerinin bağlanabilmesi için reseptörler içeren alanlar bulunmaktadır. IgE konsantrasyonunun IgG

ile karşılaştırıldığında serum düzeyi oldukça düşüktür. Serumdaki serbest IgE'nin yarı ömrü 2 gün kadar olup mast hücrelerine bağlı olanların ise iki haftaya kadar uzamaktadır.

Allerjik antikor olarak da adlandırılan IgE; birçok allerjik hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gibi, sağlıklı bir yanıt olarak hümmoral hafıza cevabının önemli bir başlatıcısıdır. IgE parazitik hastalıklarla (özellikle helmint ve protozoa) savunmasında ve antitümör immünitesinde anahtar mediatördür (1).

Serum IgE antikor düzeyi doğumla birlikte artmaya başlar, 15 yaşına kadar 200 IU/mL düzeyine çıkar, 15 yaşından sonra hızla azalmaya başlar. Normal erişkinde 100 IU/mL'nin altında seyreder (2).

IgE yüksekliğini araştırırken detaylı anamnezle birlikte yapılan fizik muayene önemlidir. IgE yüksekliğine eozinofil yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu, trombositopeni ve benzeri gibi diğer laboratuvar bulgularının eşlik etmesi ayırıcı tanıda ipucu olabilir. Anamnezde tanımlanan sık enfeksiyon, immün yetmezlik ilişkili IgE yüksekliği konusunda bize yol gösterici olabilir. Bazen de başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında serum IgE yüksekliği fark edilir. Her yüksek serum IgE düzeyinin allerjiyi işaret etmediği bilinirse, IgE yüksekliği ile seyreden birçok klinik durum gözardı edilmemiş olur.

Yüksek Serum IgE Nedenleri

Yüksek serum IgE düzeylerinin eşlik ettiği klinik durumlar Tablo I'de gruplandırılarak özetlenmiştir. Yazının devamında her bir neden hakkında ayrı ayrı bilgi sunulmaktadır.

Tablo I. Yüksek serum IgE düzeylerinin eşlik ettiği klinik durumlar

I- Primer İmmün Yetmezlikler

- Hiperimmünglobulin E sendromu
- Wiskott-Aldrich sendromu
- Di George sendromu
- IPEX (İmmüdisregulasyon, poliendokrinopati ilişkili)
- Netherton sendromu
- Omenn sendromu

II- Sekonder İmmün Yetmezlikler

- HIV

III- Sistemik hastalık durumları

- Allerjik hastalıklar
- Deri hastalıkları
- Enfeksiyon hastalıkları
 - parazitik
 - fungal
 - bakteriyel
 - viral
- İnflamatuvar hastalıklar
 - ABPA
 - Vaskülitler
 - Kimura Hastalığı
 - Kistik Fibrozis
 - Nefrotik sendrom
- Neoplaziler
- Diğer durumlar

I - PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER

Primer immün yetmezlikli hastaların hastaneye en sık başvuru nedeni enfeksiyonlardır. Tekrarlayan bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlara IgE yüksekliği de eşlik ediyor ise immün yetmezlikler de akla getirilmelidir. Ülkemizin bazı bölgelerinde, akraba evliliği ve kapalı toplum evliliklerinin sık olması nedeniyle kalıtsal immün yetmezlik hastalıklarının yüksek olduğu bilinmektedir (3).

a) Hiper IgE Sendromu (HIES)

Tekrarlayan piyogenik enfeksiyonlara eğilim, tekrarlayan cilt abseleri, pnömoni, bronşektazi, pnömatosel, mukokutanöz mantar enfeksiyonları, atopik dermatit benzeri kronik egzema, eozinofili, nötrofil kemotaksis bozukluğu ve T hücre fonksiyon bozukluğu ve yüksek IgE düzeyi ile karakterize birçok sistem tutulumu olan bir immün yetmezlik hastalığıdır. Job sendromu olarak da bilinir. HIES hastalığının otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtılan iki formu tanımlanmıştır (4). Total IgE genellikle 2000 ile 50.000 U/mL düzeyindedir. Abse, fronkül, selülit ve lenfadenit gibi cilt enfeksiyonları da erken çocukluk çağında başlar. Komplikeşyonlu üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülür.

b) Wiskott-Aldrich Sendromu

X-geçişli Wiskott-Aldrich sendromu proteini (WASP) mutasyona bağlı olup egzema, mikrotrombositopeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün ve malignite insidansında artışla birlikte T hücre fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir. Yüzbinde bir kişiyi etkiler. Trombositopeniye bağlı purpura, peteşi, melena gibi gastrointestinal kanama, hatta intrakraniyal kanamaya yol açabilir. Özellikle gelişen immün yetmezliğe bağlı lenfadenopati, egzema ve hepatosplenomegali sık görülen bulgular arasındadır. Otoimmün hastalıklar ve B hücre kaynaklı lenfoma insidansında artış vardır. Periferik yaymada erken yaşlarda başlayan küçük trombositlere eşlik eden trombositopeni vardır. Egzema görülmesi tanıyı destekler (5,6).

c) Di George Sendromu

Daha çok çocuklarda görülen rekürren enfeksiyonların eşlik ettiği kardiyak anomaliler, hipoplastik timüs ve hipokalsemi ile prezente olabilir (7).

d) IPEX (İmmüdisregulasyon, Poliendokrinopati, Enteropati, X-linked)

Hastalarda IgE yüksekliğine regülatuvar T hücrelerinin azlığı ya da yokluğu eşlik eder. FOXP3 genindeki mutasyon patogenezden sorumludur. Sitopeni, otoimmün enteropatiye bağlı kronik diyare ve enfeksiyon sıklığında artış, Tip 1 diabetes mellitus, tiroidit, dermatit ve gıda allerjileri ile karakterizedir (8).

e) Netherton Sendromu

Kutanöz iktiyozis olarak ta adlandırılır. SPINK5 (skin specific protease inhibitor Kazal type 5) eksikliği nedeniyle oluşan otozomal resesif geçişli, deri bariyerinde bozulma ile karakterize bir hastalıktır. Total IgE seviyesi 100 ile 10,000 U/mL arasında olabilir. HiperIgE sendromu gibi prezente olabilir. IgA yüksekliği eşlik edebilir. İktiyoziform sendromlar arasında sınıflandırılan bir dermatozdur (9).

f) Omenn Sendromu

Omenn sendromu, İmmüdisregulasyon, polien-dokrinopati (IPEX), Netherton sendromu gibi IgE yüksekliği ile seyreden immün yetmezlik hastalıkları daha çok çocukluk çağında görülür. Eritrodermi, gelişim geriliği, diyare, hepatosplenomegali, lenfadenopati, eozinofili ve IgG, IgA ile IgM düzeyinde azalma vardır. RAG1, RAG2, veya ARTEMIS mutasyonları nedeniyle kombine B ve T hücre yetmezliği görülür (10).

II - SEKONDER İMMÜN YETMEZLİKLER

a) HIV

Günümüzde HIV insidansının artması, IgE yüksekliği olan her hastada HIV bakılması gerekliliğini doğurmuştur. HIV enfeksiyonu kazanılmış immün yetmezlik olduğundan T ve B hücre fonksiyonlarında bozulmalar olur. IgE üretiminin düzenlendiği T ve B hücre kompleks bağlantıları bozulur. HIV ile enfekte kişilerde yardımcı T hücrelerinde (CD4) progressif azalma ve T hücre disfonksiyonu olmaktadır. IgE yüksekliğine eozinofili de eşlik etmektedir (11,12). Bir çalışmada HIV enfekte çocuklarda HIV enfeksiyonunun aktif hale gelmesinden önce olmasından bağımsız olarak total IgE yüksekliği tespit edilmiştir (13). Diğer yayınlarda da HIV enfeksiyonu olan hastalarda yüksek serum IgE düzeyleri bildirilmiştir. IgE düzeyinin HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde ve HIV ilişkili sistemik hastalıklarda da yükseldiği, ancak bu yükseklikle atopi arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. HIV enfeksiyonunda görülen serum IgE yüksekliğinin B lenfositlerin artmış poliklonal uyarılması sonucu olabileceği ileri sürülmüştür.

III - SİSTEMİK HASTALIK DURUMLARI

a) Allerjik Hastalıklar

Duyarlı bireylerin antijen sunan hücreleri allerjenle karşılaştıklarında bu antijenleri klass II major histokompatibilite kompleks (MHC) yüzey antijeni aracılığı ile CD4+ T lenfositlere sunarlar. T lenfositler bu allerjene karşı duyarlılık kazanarak spesifik T lenfosit alt grup klonlarına dönüşürler. T helper-2 (Th2) lenfositler IL4 ve diğer sitokinler aracılığıyla spesifik IgE üretimine yol açarlar. Bu oluşan antikolarla kişi allerjene karşı duyarlı hale gelmiş olur. Sonraki karşılaşmalarda IgE antikoları allerjene bağlanır ve mast hücre aktivasyonu ile reaksiyonlar tetiklenir.

Çok sayıda allerjik hastalık yüksek IgE düzeyleri ile seyredebilir. Hem en sık gözlenen, hem de fizyopatolojisi hakkında biraz daha fazla bilgimiz olan allerjik rinit örneğini ele alacak olursak; bu hastalık, yaş ve coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte, toplumun %10-40'ını etkilemektedir (14).

Allerjik rinit hapşırma, burunda akıntı, tıkanıklık ve kaşıntı ile karakterizedir. Postnazal akıntı, öksürük ve yorgunluk gibi diğer semptomlar da eşlik edebilir. Allerjik rinitte burun mukozasında inflamasyonu oluşturan olaylar duyarlanmış bireylerin allerjenle karşılaşması ile başlar. Allerjik inflamasyonda, havayollarında duyarlılık oluşmasında öncelikle lenfositler ortamda toplanır ve aktive olurlar sonra eozinofillere gerekli uyarılar gider. Burun mukozasında CD4+ T lenfosit, eozinofil, bazofil ve nötrofilleri içeren inflamatuvar hücreler lokal olarak birikir. Eozinofil, T lenfosit ve IgE allerjik inflamasyonda kritik rol oynar. Antijen sunan hücrelerin allerjen yüklü IgE ile aktive olması sonucu T hücre cevabı düzenlenir. Allerjenin allerjen sunan hücreler tarafından CD4+ T hücrelere sunulması ile inflamatuvar hücreler tarafından mukozanın infiltrasyonu ve IgE üretimine yol açan sitokinler salınır (15).

b) Deri Hastalıkları

Pemfigus, büllöz pemfigoid, liken planus, fotoallerjik erüpsiyon, plaklarla seyreden bazı kronik ürtiker gibi birçok cilt hastalıklarında serum IgE düzeyi yükselmektedir. Dermatolojik hastalıklara belki de en uygun örnek olarak atopik dermatitten bahsetmek gerekir; Atopik dermatit (AD), endüstriyel toplumlarda sıklığı giderek artan, kaşıntılı ve ekzematöz lezyonlarla karakterize, solunumsal

atopi belirtileri ile birliktelik gösterebilen, genetik ve çevre faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bebek ve erken çocukluk döneminde başlayan ancak yetişkin döneminde geç başlangıçlı da olabilen formu vardır. AD tanısına özgü laboratuvar testleri bulunmayıp tanı klinik bulgulara göre konmaktadır. AD hastalarının %75-80'inde IgE seviyeleri yüksek seyretmektedir. IgE düzeyi hastalığın şiddeti ve tedavinin takibinde kullanılmaktadır. IgE ile oluşan tip I reaksiyonlar ve T hücreleri ile oluşan tip IV reaksiyonların atopik dermatit patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Hastada deri bulgusu varsa dermatoloji konsültasyonu alınmalıdır. AD olup olmadığına karar verilmelidir (16).

c) Enfeksiyon Hastalıkları

i. Parazit Hastalıkları: İlk sırayı parazit hastalıkları alır. IgE genelde parazit spesifik immünolojik savunma sisteminin parçası olarak düşünülmektedir. Her yıl 500 milyon insanın amebiasis'e yakalandığı bilinmektedir. Bunların sadece %10'u semptomatik seyretmektedir. Amebiasis gelişmekte olan ülkeler için önemli bir sağlık sorunudur. Entamoeba'nın amibik kolit ve karaciğer absesine neden olan E.histolytica ve nonpatojen E.dispar olmak üzere iki türü tarafından insanlar enfekte olmaktadır (17). Giardia bir protozoa olup ince bağırsak mukozasına yerleşir ve oluşturduğu hasarla gastrointestinal belirtilere neden olur. Giardia lamblia'nın epiteldeki sıkı bağlantı yerlerindeki zona okludenslerde ayrılmaya yol açarak epitel geçirgenliğinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Epiteldeki geçirgenlik artışı ile besin allerjenlerinin emiliminde artışa ve buna bağlı olarak da besin allerjisine neden olabilmektedir. İntestinal helmint enfestasyonlarının Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonuna (allerjenlerle deri testi duyarlılığı, astım ve allerjik rinit), eozinofili ve poliklonal IgE stimülasyonuna neden olduğu iyi bir şekilde tanımlanmasına rağmen, giardiaziste IgE cevabı açık değildir. Birkaç çalışmada Giardia lamblia enfeksiyonu ile birlikte atopik dermatit, kronik ürtiker ve mukokütanöz erüpsiyonlar bildirilmesine karşın, serum IgE yüksekliği ve eozinofili nadiren gösterilmiştir (18).

Echinococcus granulosus ve multilocularis ülkemiz için önemli parazit enfestasyonları olup kist tespit edilen hastaların çoğuna girişimsel ve cerrahi işlemler uygulanmaktadır. Etkeni Echinococcus granulosus; başta koyun, keçi, sığır gibi ara konaklarının ve rastlantısal olarak insanın, karaciğer ve akciğer olmak üzere birçok doku ve organına yerleşerek kistik larval gelişimini

tamamlamaktadır. E. Granulosus erişkinleri köpeklerin ince bağırsaklarının ilk kısımlarında yaşarlar. Yumurtalar, olgun halkanın şeritten koparak ayrılması ve bağırsakta parçalanması ile son konağın vücudundan dışarı dışkı ile atılmaktadırlar. Kontaminasyonla insanlara bulaşmaktadır. Kistik ekinokokkozis, insanda uzun yıllar klinik belirti vermeden larval gelişimini tamamlamakta ve kronik bir enfeksiyon olarak seyretmektedir. Şüphelenilen hastalarda mutlaka kist varlığına yönelik görüntüleme ve ELİSA test yapılmalıdır.

Ascaris lumbricoides, ülkemizde sık görülen özellikle nemli, ılıman iklim bölgelerini tercih eden bir nematodtur. Türkiye'nin her bölgesinde görülmekte olup, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yaşayanlarda genel dağılıma paralel olarak daha fazla görülmektedir. Ağız yoluyla alınan parazit yumurtalarından, ince bağırsakta çıkan larvalar kan ve lenf dolaşımıyla akciğerlere gelir. Alveol duvarını aşarak siliyer hareketlerle hipofarinkse gelen larvalar yutkunmakla tekrar gastrointestinal sisteme döner ve erişkin hale gelir. En sık jejunum ve proksimal ileumda yaşarlar. Çoğu asemptomatik olurken, bazen karaciğer abseleri, akciğerde Loeffler's sendromu, bilier ve intestinal obstrüksiyonla seyreden hastalıklara sebep olabilirler.

Löffler's sendromu, pulmoner eozinofili olarak da isimlendirilmektedir. Ascaris enfeksiyonları gibi yuvarlak solucanlar, Ancylostoma duodenale ve Necator americanus gibi kancalı solucanlar başta olmak üzere birçok parazitik enfeksiyon seyrinde, aspergillus gibi mantarlar ve çeşitli ilaçların (penisilin, paraaminosalisilik asit ve hidralazin gibi) yol açtığı hipersensitivite reaksiyonlarına bağlı olarak Löffler's sendromu ortaya çıkabilmektedir. Strongyloides stercoralis enfestasyonlarına bağlı olgu bildirimleri de ülkemizden yapılmıştır. Strongyloides stercoralis enfestasyonlarının neden olduğu özellikle HIV enfeksiyonlarında parazitik disseminasyonla karakterize bir intestinal nematodtur (19). Larvalar akciğer dokusundan alveoller içine geçişi esnasında bronş epitelinde hasara neden olur. Bu durum, peribronşial inflamasyon, bronşlarda mukus üretiminde artış ve bronkospazma yol açar. Bunun yanında Ascaris antijenlerinin neden olduğu mast hücrelerindeki degranülasyon sonucu, serum IgG ve IgE'de artış ile karakterize hipersensitivite reaksiyonu tabloya eşlik edebilir. Bu durum dispne, kuru veya prodüktif öksürük, wheezing veya kaba raller, ateş, gezici akciğer infiltrasyonları ve periferik eozinofili ile karakterize Löffler's sendromu tablosu olarak adlandırılır.

Hastalığın tanısı; erişkin dişilerin bağırsakta olduğu sırada, yumurtaların dışkıda görülmesi ile konur. Balgamda ve gastrik yıkantı suyunda larvaların görülmesiyle de konulabilmektedir. Ayrıca balgamda eozinofili ve Charcot-Leyden kristalleri görülebilmektedir. Bazı hastalarda, klinik-radyolojik ve laboratuvar (periferik eozinofili, serum IgE yüksekliği, BAL'da eozinofil artışı gibi) olarak da tanı konulmaktadır. IgE yüksekliği, periferik eozinofilisi ve pulmoner infiltrasyonları olan hastalarda ön tanı olarak paraziter hastalıklar, allerjik bronkopulmoner mikozis ve kronik eozinofilik pnömoni düşünülmelidir.

Tanıda gaita mikroskopisi, eozinofilinin eşlik etmesi, seroloji, alt ve üst endoskopi, radyolojik olarak batin ultrason ile tomografiden yararlanılmaktadır. Dışkı örnekleri intestinal parazitlerin yumurta, kist ve larvaları açısından %0.9 NaCl ile homojen hale getirildikten sonra ışık mikroskopunda x10 ve x40 büyütmelemlerde incelenerek tanı konulmaktadır.

Schistosomiasis daha çok Afrika da endemik olan helmittir. HIV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde daha çok görülmektedir (20).

ii. Fungal Hastalıklar: Kandidiazis daha çok immün sistemi baskılanmış hastalarda görülen başlıca fungal patojendir. Sepsis ve septik şoka sebep olabilen mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Oro-özefageal kandidiazis tespit edilip etiyolojide hiperimmünglobulin E sendromu tanısı konulan olgu bildirilmiştir (21). (Allerjik Bronkopulmoner Aspergillosis (ABPA) de bu başlık altında sayılabilir, ancak klinik olarak daha çok kronik inflamasyon ile seyrettiği için ABPA aşağıda ayrıca değerlendirilmiştir).

iii. Bakteriye Hastalıklar: Bu grupta en öne çıkan örnek Mikobakteri enfeksiyonları ve Tüberküloz tablosudur. Tüberkülozda Th1 cevabı önemli rol oynar. Bu sayede interferon-gamma, IL-2 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a) üretilir. Th2 immün cevabına bağlı olarak üretilen IL4 ile ilişkili olarak IgE üretiminde artış olur. Araujo ve ark. nın (22) 294 kişi üzerinde yaptığı çalışmada mikobakterium tuberculosis enfeksiyonu olanlarda IgE düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Hastaların tbc açısından akciğer grafisi, sedimentasyon ve PPD ile ilk değerlendirmesi yapılmalıdır. Lenfadenit gibi akciğer dışı tüberkülozu bulguları da gözden geçirilmelidir. Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları (M.avium, M.İntracellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M.kansasii) da göz ardı edilmemelidir.

iv. Viral Hastalıklar: CMV ve EBV özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Erken çocukluk döneminden itibaren asemptomatik taşıyıcılık oluşmaktadır (23). EBV'ye bağlı enfeksiyöz mononükleozis farenjit, servikal lenf nodu büyümesi, yorgunluk ve ateş ile karakterizedir. Artan IgE düzeyleri enfeksiyon düzeldikten haftalar ya da aylar sonra normale gelir (24). Çok merkezli yapılan bir çalışmada allerjik bireylerde CMV ve EBV seropozitifliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (25,26).

d) İnflamatuvar Hastalıklar

i. Allerjik Bronkopulmoner Aspergillosis (ABPA): 1952 yılında, Hinson ve arkadaşları pulmoner infiltrasyon, eozinofili ve balgamında Aspergillus hifaları olan astımlı hastalarda Allerjik bronkopulmoner aspergillozu (ABPA) tariflemişlerdir. Persistan astımlı hastaların %1-2'sinde, kistik fibrozisli hastaların ise %10'unda görülmektedir. En sık genç erişkin dönemde görülür. ABPA, duyarlı kişilerde bronşiyal sekresyonlarda Aspergillus sporlarının yerleşmesi sonrası oluşan bir hipersensitivite reaksiyonudur. İnsanlarda en sık enfeksiyon oluşturan etken Aspergillus fumigatus'tur. Diğerleri ise Aspergillus flavus ve Aspergillus niger'dir (27,28).

Aspergillus sporları doğada çürümüş saman, toz, su gibi organik materyaller, kirli alanlar ve otlar arasında bulunur; kapalı ortamlarda ise nemli duvarlar ve tavanlarda bulunabilir ve sporların inhale edilmesi ve alveollere ulaşmasıyla konakçının bağışıklık sistemi ve predispoze faktörler de uygunsa pulmoner aspergillus enfeksiyonu başlayabilir. Aspergillus antijenlerine bağlı olarak aktivasyonu sağlanan CD4 Th2 lenfositlerinin ABPA'nın patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu oluşan immünolojik reaksiyon sonrası IL4 ve IL-5 salınımı artar. İnterlökinlerin ise IgE, IgA ve IgG sentezini, mast hücre çoğalmasını ve eozinofil aktivasyonunu stimüle ettiği bilinmektedir. IL-4'ün lokal salınımıyla total IgE düzeyi artmaktadır. Nefes darlığı, öksürük, mukus tkaçları içeren balgam, ateş, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi klinik bulgular eşlik eder. Hastalarda astım ve pnömoni atakları olabilir. ABPA'da tanı klinik, serolojik ve radyolojik kriterlerle konur. Son dönemlerde belirtilen tanı kriterleri arasında; astım, santral bronşektazi, pulmoner infiltrasyon, total serum IgE yüksekliği, Aspergillus spesifik IgE yüksekliği, Aspergillus'a karşı presipitan antikor pozitifliği, periferik eozinofili ve Aspergillus'a karşı erken cilt reaksiyonu belirtilmektedir. Ancak bu kriterlerden pulmoner

infiltrasyon ve kan eozinofili esas tanı kriteri olmayıp, yalnızca hastalığın akut fazında ve atak sırasında bulunabileceği de bilinmelidir.

ii. Sistemik Vaskülitler: Vaskülitlerden Churg-Strauss sendromu ilk kez 1951 yılında tanımlanan, astım, periferik kanda eozinofili, dokuda eozinofilik infiltrasyonlar, orta ve küçük boy damarları tutan vasküitle karakterize bir sendromdur. The American College of Rheumatology kılavuzu kriterlerine göre en az 4 kriter, bunlar; astım, total beyaz kürenin %10'nundan daha fazla eozinofili, mono/polinöropati, pulmoner infiltratlar, sinüzit gibi paranazal sinüs anormallikleri, biyopside ekstrasvasküler eozinofillerin varlığı hastalığı düşündürmektedir (29,30).

Özellikle düzenli ve yeterli astım tedavisine rağmen düzelmeyen hastalarda IgE ve eozinofil yüksekliği de varsa alta yatan bir vaskülitik hastalık göz ardı edilmemelidir.

Wegener Granülomatozu üst ve alt solunum yollarının nekrotizan granülomatoz vaskülit, glomerülonefrit ve tüm organları etkileyebilen küçük damar vaskülit ile karakterizedir. Birçoğunda üst solunum yolunun ülseratif lezyonları, rinit, sinüzit, otit, mastoidit vardır. Cilt tutulumu çok sık olup papül, vezikül, purpura, ülser veya subkütan nodüller gibi değişik formlarda olabilir. Aynı zamanda IgE yüksekliği ile de seyredebilir. pANCA ve cANCA gibi otoantikörlerin varlığı ve tutulan organdan alınan biyopsi değerlendirmesiyle tanısı konulur.

iii. Kimura Hastalığı: İlk kez Çin literatüründe 1948 yılında Kimura ve ark. tarafından tanımlandı (31). Kimura hastalığı özellikle gençlerde baş ve boyun bölgesindeki lenf nodları ve subkutanöz dokuyu tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Asyalılarda daha sık görülür. Eozinofil yüksekliği eşlik eder (32). Genellikle genç-orta yaşlı erkeklerde görülür. Serum IgE yüksekliği Kimura hastalığı için önemli ve karakteristik bir bulgudur. Lezyonların germinal merkezlerinde IgE depozitleri ve eozinofil bulundurur. Kimura hastalığının immünolojik veya otoimmün bir bozukluğa bağlı olabileceği düşünülmektedir. Tedavisinde tercih edilen yöntem cerrahi eksizyon olup; etiyojisinde otoimmün nedenlerin sorumlu tutulmasından dolayı tedaviye steroid tedavisi de eklenmektedir. Kimura hastalığı tümörlerle karıştırılabilen bir hastalık olarak akılda tutulmalıdır.

iv. Kistik Fibrozis (KF): 1938 yılında patolog Dorothy Andersen tarafından tanımlanmıştır. İlk kez, erişkin bir KF olgusunun literatürde 1946 yılında bildirilmesinden

sonra, giderek erişkin yaşta bildirilen KF olgularının sayısı artmıştır. Çocukluk yaş grubundaki hastaların iyi tıbbi bakımları, KF hastalığının daha çok hekim tarafından şüphelenilen bir hastalık haline gelmesi nedeniyle erişkin yaşta KF hasta sayısı belirgin olarak artmıştır. Sadece çocukluk dönemi hastalığı olmaktan çıkmıştır. ABD'de KF hastalığının artık bir geriatrik problem olduğu da tartışılmaktadır. 7. kromozomun uzun kolunda tanımlanan KF geni, "kistik fibrozis transmembran regülatör protein"i (KFTR) adı verilen ve primer olarak epitel hücrelerinin apikal membranlarında yerleşik olan, hücrelerde ATP ile aktive olan bir klor kanalı olarak rol oynayan bir proteinin salgılanmasından sorumludur. Bu gende 1000'den fazla mutasyonun olduğu tanımlanmıştır. KF hastalığının tanısında; hastanın kliniği ile birlikte, aile öyküsünde KF tanısı almış veya benzer bulguları taşıyan başka aile bireylerinin, özellikle kardeşlerin olması önemlidir. Kronik solunum yolu hastalığına gelişme geriliği, malabsorpsiyon, infertilite, bronşektazi gibi klinik ve laboratuvar bulgular eşlik ediyorsa KF akla gelmeli ve ter testi uygulanmalıdır. Terde klor yüksekliğinin tespiti, KF mutasyonlarının gösterilmesi veya in vivo olarak epitelden iyon transportundaki bozukluğun gösterilmesine yönelik testler kullanılır.

v. Nefrotik Sendrom (NS): Massif proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize klinik bir tablodur. NS etiyopatogenezinde viral enfeksiyonların veya allerjenlerin rolü olduğu ve relapsları tetiklediği kabul edilir. NS ile allerjik hastalıklar arasında bir ilişkiden söz edilir. Bazı hastalarda akut astım atağı sırasında relapsların görüldüğü ve immünoterapi sonrası hem böbrek hastalığının, hem de astım semptomlarının gerilediği gözlenmiştir. Son yıllarda serum IgE yüksekliğinin, steroid tedavisine kötü yanıt, kötü prognoz ve sık relapslarla ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Hatta NS'li çocuklarda T hücre disfonksiyonunun ve IgE yapımında rol alan sitokin düzeylerindeki artışın hastalığın başlamasında ve tekrarlamalarında önemli olduğu bildirilmiştir (33,34). Tain ve ark. nefrotik sendromlu çocukların %69'unda yüksek serum IgE düzeyi saptadıklarını ve bunların serum IgE düzeylerinin hem allerjik astımlı çocuklardan hem de sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (35). Mishra ve ark. ise hem akut dönemde, hem de remisyonadaki hastaların IgE düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (34,36). Bu durumda IgE yüksekliği araştırılırken tam idrar tetkiki ile olası bir proteinüri atlanılmamış olacak, gerekirse 24 saatlik idrarda protein atılımı için ileri değerlendirilmelere gidilecektir.

e) Neoplaziler

Hodgkin lenfoma ve IgE miyelomu IgE yüksekliği ile ilişkili malignitelere dir. Multiple miyelom, hematolojik malignitelerin %10'unu ve tüm kanserlerin %1'ini temsil eden iyileşebilir kürabl olmayan bir plazma hücre hastalığıdır. Hastaların %36'sı 65 yaşın altında, %37'si ise 75 yaşın üstündedir. IgE miyelomu nadir olup literatürde 50 civarında olgu bildirilmiştir. İlk defa 1967 yılında tanımlanmıştır (37). IgE miyelom diğer miyelomlardaki gibi Bence-Jones proteinürisi, anemi ve plazma hücreleriyle karakterizedir (38).

Hodgkin hastalığı lenfoid dokulardan köken alan ve patolojik örneklerde Reed-Sternberg hücresi ile kendini gösteren bir hastalıktır. 15-35 yaşları arasında gençlerde ve 55 yaşın üzerindeki kişilerde ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde bimodal yaş dağılımı gösterir. 20'li yaşlarda pik yapar, 45 yaşından sonra ikinci pikini yapar. Hastalarda lenfoma düşündürecek B semptomları ve patolojik boyutlu lenfadenopatilerin varlığı araştırılmalıdır.

f) Diğer Durumlar

Sigara, çok sayıda pro-inflamatuvar sitokin düzeyinde TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8 GM-CSF artış, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokin düzeyinde ise azalmaya yol açar. Sigara birçok mekanizma ile IgE yüksekliği ve bununla birlikte atopik hastalıkların gelişimine zemin hazırlar. Sigara allerjik ve otoimmün hastalıklarda artış, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta azalmayla birlikte enfeksiyon sıklığında artmaya sebep olur (39,40).

Kemik iliği transplantasyonu sonrası ve alkol kullanımı da diğer IgE yüksekliği yapan nedenler arasındadır (41,42).

SONUÇ

Serum IgE seviyesi allerjik astım, rinit, konjunktivit, atopik egzema, besin allerjisi ve oral allerji sendromlarının şiddetiyle ilişkilidir. Bu hastalıklarda IgE seviyesi normalin 10 katı kadar yüksek seviyede olabilir. Allerjen spesifik IgE antikorları ise sağlıklı bireylerde normal düzeyinin (0.6 ng/ml) 1000 katı kadar yüksek olabilir. Atopik hastalıkların ötesinde multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit ve büllöz pemfigoid gibi otoimmün hastalıklarda da atopideki değerleri aşan yükselmeler görülebilmektedir. IgE yüksekliği ile ilişkili atopik hastalıklar arasında atopik dermatit, ABPA, allerjik fungal sinüzit, allerjik astma, allerjik rinit söylenebilir.

Hastalık belirtileri ile IgE düzeyi arasında korelasyon vardır.

IgE yüksekliği allerjiden bağımsız düşünülmemelidir. Ancak IgE yüksekliği immün disregülasyonun göstergesi olabileceğinden sadece ALLERJİ değil, altta yatan bir immün yetmezlik durumunun da göz ardı edilmeden dikkatlice araştırılması gerekliliği vardır.

KAYNAKLAR

1. Mulu A, Kassu A, Legesse M, Erko B, Nigussie D, Shimelis T, et al. Helminths and malaria co-infections are associated with elevated serum IgE. *Parasit Vectors* 2014;7:240.
2. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
3. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6(3):127-34.
4. Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:277-91.
5. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: A comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1285:26-43.
6. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in wiskott-Aldrich syndrome: An unsolved enigma. *Front Immunol* 2012;3:209.
7. Zammit A, Grech Marguerat D, Psaila J, Attard A. DiGeorge Syndrome presenting as hypocalcaemia-induced seizures in adulthood. *Case Rep Med* 2013;2013:923129.
8. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: A paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol* 2012;3:211.
9. Ng E, Hale CS, Meehan SA, Cohen DE. Netherton syndrome with ichthyosis linearis circumflexa and trichorrhexis invaginatam. *Dermatol Online J* 2014;20(12).
10. Siala N, Azzabi O, Kebaier H, Mrad R, Rebah O, Barbouche R, et al. Omenn syndrome: Two case reports. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013;21(4):259-62.
11. Israël-Biet D, Labrousse F, Tourani JM, Sors H, Andrieu JM, Even P. Elevation of IgE in HIV-infected subjects: A marker of poor prognosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(1 Pt 1):68-75.
12. Thawabi M, Habib M, Shaaban H, Shamooun F. Acute Eosinophilic Myocarditis and Hyper IgE in HIV Infection: A case report. *N Am J Med Sci* 2014;6(7):338-41.

13. Da Silva L, Kweku Sagoe Amoah S, Da Silva J. Relationship between atopy, allergic diseases and total serum IgE levels among HIV-infected children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45(5):155-9.
14. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(2):197-206.
15. Poole JA, Rosenwasser LJ. The role of immunoglobulin E and immune inflammation: Implications in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:252-8.
16. Novak N, Bieber T. Allergic and non allergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.
17. Lee M, Hong ST. Differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in cyst-passers by immunoblot. *Korean J Parasitol* 1996;34(4):247-54.
18. Cooper PJ, Barreto ML, Rodrigues LC. Human allergy and geohelminth infections: A review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations. *BMB* 2006;79-80: 203-18.
19. Ramírez-Olivencia G, Espinosa MÁ, Martín AB, Núñez NI, de Las Parras ER, Núñez ML, et al. Imported strongyloidiasis in Spain. *Int J Infect Dis* 2014;18:32-7.
20. Hotez P, Whitham M. Helminth Infections: A new global women's health agenda. *Obstet Gynecol* 2014 ;123(1):155-60.
21. Tasneem AA, Sarfaraz S, Hassan SM, Luck NH, Anis S, Abbas Z. Job's syndrome with an atypical presentation. *J Pak Med Assoc* 2013;63(11):1427-9.
22. Araujo Z, Giampietro F, Rivas-Santiago B, Luna-Herrera J, Wide A, Clark W, et al. Patients exposed to *Mycobacterium tuberculosis* infection with a prominent IgE response. *Arch Med Res* 2012;43(3):225-32.
23. Nilsson C, Larsson Sigfrinius AK, Montgomery SM, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus are differentially associated with numbers of cytokine-producing cells and early atopy. *Clin Exp Allergy* 2009;39(4):509-17.
24. Sidorchuk A, Wickman M, Pershagen G, Lagarde F, Linde A. Cytomegalovirus infection and development of allergic diseases in early childhood: Interaction with EBV infection? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1434-40.
25. Janson C, Asbjörnsdóttir H, Birgisdóttir A, Sigurjonsdóttir RB, Gunnbjörnsdóttir M, Gislason D, et al. The effect of infectious burden on the prevalence of atopy and respiratory allergies in Iceland, Estonia, and Sweden. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):673-9.
26. Nilsson C, Larsson Sigfrinius AK, Montgomery SM, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus are differentially associated with numbers of cytokine-producing cells and early atopy. *Clin Exp Allergy* 2009;39(4):509-17.
27. Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952;7:317-33.
28. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005;60:1004-13.
29. Murthy SB, Khalaf N, Shah S, Ma B, Goldsmith CE, Kass JS. Churg-Strauss syndrome: An uncommon cause of intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol* 2013;70(12):1580-1.
30. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361(9357):587-94.
31. Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E. On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissue. *Trans Soc Pathol Jpn* 1948;37:179-80.
32. Kim WJ, Chung MJ, You IC. Kimura disease involving a caruncle. *Korean J Ophthalmol* 2013;27(2):137-40.
33. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co, 2004: 543-56.
34. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroidresponsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19: 627-32.
35. Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implication of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:1211-5.
36. Mishra OP, Ibrahim N, Usha, Das BK. Serum immunoglobulin E in idiopathic nephrotic syndrome. *J Trop Pediatr* 2004;50:149-52.
37. Pandey S, Kyle RA. Unusual myelomas: A review of IgD and IgE variants. *Oncology (Williston Park)* 2013;27(8):798-803.
38. Altinier S, Barberio G, Varagnolo M, Zaninotto M, Furlan A, Caberlotto L, Plebani M. An IgE multiple myeloma: Contradictory findings in clinical laboratory testing. *Clin Chim Acta* 2013;21;425:114-6.
39. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34(3):J258-65.
40. Burrows B, Halonen M, Lebowitz MD, Knudson RJ, Barbee RA. The relationship of serum immunoglobulin E, allergy skin tests, and smoking to respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:199-204.
41. Heyd J, Donnenberg AD, Burns WH, Saral R, Santos GW. Immunoglobulin E levels following allogeneic, autologous, and syngeneic bone marrow transplantation: an indirect association between hyperproduction and acute graft-v-host disease in allogeneic BMT *Blood* 1988;72(2):442-6.
42. Kang JW, Baek SH, Rha MS, Kim JH. The effects of alcohol consumption and smoking on allergy risk in Korean adults. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(1):e35-9.