



Kronik lenfositik lösemi tanısını maskeleyen primer immün yetmezlik: Bir selektif immünglobulin A eksikliği olgusu

Primary immunodeficiency masquerading the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a case of selective immunoglobulin A deficiency

Şevket ARSLAN¹, Ramazan UÇAR¹, A. Zafer ÇALIŞKANER¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Division of Immunology and Allergic Disease, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

ÖZ

Primer immün yetmezliklerin erişkin hastalarda da görülebileceği konusunda farkındalık düzeyi giderek artmaktadır. Ancak erişkinde primer immün yetmezlik tanısını kesinleştirmeden önce ayırıcı tanıların dikkatlice yapılması gereklidir. Bu yazıda tekrarlayan akciğer infeksiyonları ve selektif IgA eksikliği nedeniyle primer immün yetmezlik ön tanısı almış, ancak son tanısı kronik lenfositik lösemi olarak belirlenen bir hasta sunulmuştur.

(*Asthma Allergy Immunol* 2015;13:55-57)

Anahtar kelimeler: Primer immün yetmezlik, IgA eksikliği, hipogamaglobulinemi, kronik lenfositik lösemi

Geliş Tarihi: 14/12/2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 16/02/2015

ABSTRACT

The awareness of the probability of primary immunodeficiency in adults has been increased. However, careful differential diagnosis is necessary before a final diagnosis of primary immunodeficiency is made. In this report, a patient with a preliminary diagnosis of primary immunodeficiency due to recurrent pulmonary infections and selective IgA deficiency who was finally diagnosed as chronic lymphocytic leukemia was presented.

(*Asthma Allergy Immunol* 2015;13:55-57)

Key words: Primary immunodeficiency, IgA deficiency, hypogammaglobulinemia, chronic lymphocytic leukemia

Received: 14/12/2014 • **Accepted:** 16/02/2015

GİRİŞ

Primer immün yetmezlik (PİY)'ler her yaşta görülebilen ve genellikle tekrarlayan, uzamış ya da tedaviye dirençli infeksiyonlarla seyreden hastalıklardır. Erişkin hastalarda en sık görülen PİY'ler antikor eksiklikleridir. Bunların içinde en sık selektif immünglobulin A (SIgA) eksikliği görülmektedir. SIgA eksikliği olan hastaların %85-90'ı asemptomatik seyirlidir. Çoğu zaman rutin laboratuvar testleri sırasında tesadüfen tanımlanır. Bazı hastalarda semptomatik seyir ve özellikle solunum sisteminin tekrarlayan infeksiyonları ya da allerjik ve otoimmün hastalıklarla birliktelik şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. IgA eksikliğinde çölyak hastalığı ve gastrointestinal malignitelerin sıklığında artış görüldüğü bildirilmiştir^[1,2].

Bu yazıda tekrarlayan akciğer infeksiyonları ve SIgA eksikliği nedeniyle PİY ön tanısı almış ancak son tanısı kronik lenfositik lösemi (KLL) olarak belirlenen bir hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Elli iki yaşında erkek hasta tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonları ve serum IgA düşüklüğü nedeniyle primer immün yetmezlik ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilmişti. Hastada bir yıldır tekrarlayan solunum yolu infeksiyonu ve iki aydır sarı renkli balgamla birlikte öksürük şikayeti vardı. Ateşin de eşlik ettiği infeksiyonları, tekrarlayan antibiyotik tedavisi ile düzelmemişti. Son iki ay içinde pnömoni nedeniyle 20 güne kadar uzayan hastanede yatışı olmuştu.

Olgunun ilk sistem sorgulamasında halsizlik şikayeti vardı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde başka özellik yoktu. Fizik muayenede; ateş, tansiyon, nabız ve solunum sayısı değerleri normaldi. Sol servikal alanda 2 x 1 cm yumuşak kıvamlı, hareketli, ağrısız lenfadenopati (LAP) tespit edildi. Yine inguinal bölgede bir cm'nin altında multiple LAP'lar palpe edildi. Diğer sistem muayenelerinde özelik tespit edilmedi.

Hastanın epikrizinde mevcut önceki laboratuvar tetkiklerinde tam kanda lökosit $27.000/\text{mm}^3$, hemoglobin 13.5 g/dL, trombosit $347 \times 10^3/\text{uL}$, serumda kreatinin 0.5 mg/dL, ALT 24 u/L, albümin 4 gr/L, sedimentasyon 28 mm/h, CRP 6.7 mg/dL idi. Serum IgA 0.05 g/L, IgG 10.3 g/L, IgM 0.512 g/L idi. Tam idrar tetkiki normaldi. Serumda *Epstein-Barr virüs*, *Sitomegalo virüs* için bakılan viral belirteçler negatif olup, öksürük etiyolojisine yönelik çekilmiş olan bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastende en büyüğü iki cm olan multipl LAP'lar tespit edilmişti.

Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları sadece SIgA eksikliği ile açıklamak çok olası değildi ve bu nedenle hastanın tekrar değerlendirilmesine karar verildi. İleri tetkikler iki ayrı kategoride planlandı:

1. IgA eksikliği ile birlikte olabilecek diğer immün yetmezliklere yönelik tetkikler (Örneğin; IgG alt grup eksiklikleri, hücrel immün yetmezlikler),
2. Tekrarlayan akciğer infeksiyonları, mediastinal ve periferik LAP ve yüksek beyaz küre sayısını açıklamaya yönelik tetkikler.

İmmün yetmezlik açısından tam kan ve serumda immünglobulinler, hemogram, periferik lenfosit alt grupları, nötrofil fonksiyonları ve kompleman düzeyleri istendi. Tekrarlanan serum immünglobulin düzey tetkikinde yine sadece IgA düşük olarak bulundu. IgG 10.4 g/L (7.51-15.6 g/L), IgM 0.477 g/L (0.46-3.04 g/L), IgA 0.04 g/L (0.82-4.53 g/L), IgE 5.54 IU/mL (0-165 IU/mL) idi. IgG alt grup düzeyleri de; IgG1 3850 mg/L (3824-9286 mg/L), IgG2 4400 mg/L (2418-7003 mg/L),

IgG3 986 mg/L (218-1761 mg/L), IgG4 297 mg/L (39-864 mg/L) olup normaldi. Kompleman düzeyleri; C3 1.32 g/L (0.79-1.52 g/L), C4 0.242 g/L (0.160-0.380 g/L) ve nötrofil fonksiyonları da (sağlıklı > 1.5, kontrol: 1.73, fagositoz: 2.74, kemotaksis: 3.38 ve burst: 286) normal sınırlarda tespit edildi.

Önceki tetkiklerinde hastanın total beyaz küre sayısı yüksek bulunmuştu. Tekrarlanan tetkikte hala yüksek seyrettiği doğrulandı ($28.500/\text{mm}^3$). Total beyaz kürenin çok önemli bir oranını lenfositler oluşturmaktaydı (lenfosit: %77.2, nötrofil: %19.3, monosit: %0.4, eozinofil: %1.2, bazofil: %1.8). Periferik yaymada aktive olmuş lenfositler tespit edildi. Klinik bulgular, periferik yayma ve beyaz küre sayılarındaki dağılım KLL ön tanısını işaret etmekteydi. KLL'ye yönelik periferik kan akan hücre ölçer değerlendirmesi yapıldı. Elde edilen sonuçlar olgun B hücreli KLL ile uyumlu idi (CD19: %89, CD20: %46, CD22: %85, CD45: %99, CD5: %7, CD23: %80).

TARTIŞMA

Primer immün yetmezliklerin erişkin hastalarda da görülebileceği konusunda farkındalık düzeyi giderek artmaktadır. Ancak erişkinde PİY tanısını kesinleştirmeden önce ayırıcı tanıların dikkatlice yapılması gereklidir. Özellikle infeksiyonlara yatkınlık oluşturabilecek anatomik defektler ve sekonder immün yetmezlik nedenlerinin öncelikle araştırılması gerekir.

Antikor defektleri; sunulan olguda olduğu gibi sadece bir izotipin (genellikle IgA) eksikliği olabileceği gibi, birden fazla izotipin eksikliği de olabilir. Bu tür bir laboratuvar bulgusu ile karşılaşıldığında hipogamaglobulinemi yapan tüm nedenlerin ayırıcı tanısının yapılması gerekir. İlaçlar ve geçirilmekte olan viral infeksiyonlar, antikor eksikliğine neden olan sekonder nedenler arasında en fazla görülenleridir. Bunların yanına özellikle hematolojik malignitelerde eklenmelidir^[3]. Antikor defekti yönünden araştırılan hastada mevcut klinik semptomlar tetkik seçimine karar verilmesinde yardımcı olacaktır. Ayrıca temel laboratuvar testlerinden olan tam kan sayımı da çok dikkatli incelenmeli ve doğru yorumlanmalıdır.

Sunulan olguda hekime başvuru nedeni akciğer infeksiyonları idi. Antibiyotik tedavilerine rağmen tekrarlayan infeksiyon nedeniyle hastada immün yetmezlik olabileceği düşünülmüş, IgA düzeyi düşük bulununca kliniğimize yönlendirilmişti. Olgunun fizik muayene bulguları ve tam kan tetkik sonuçları dikkatlice yorumlandığında, sekonder bir immün yetmezlik olasılığı öne çıkmıştır. Hastanın periferik ve mediastinal lenf adenopatileri vardı ve beyaz küre sayısı yüksekti. Beyaz küre oranlarına bakıldığında

%70'inin lenfosit olduğu görülmekteydi. Sadece bu iki veri, ön tanıyı belirlemede ve ileri tetkikleri düzenlemede yeterli olmuştur.

KLL sıklıkla 6 ve 7'nci dekatta ortaya çıkan, daha çok erkeklerde görülen, erişkin lösemilerinin en sık görülen lenfoproliferatif hastalığıdır. Etiyolojisi bilinmemektedir. Tüm KLL tanısı almış hastaların sadece %5-11'i 55 yaşın altındadır^[4]. KLL tanısı koyabilmek için en az üç aydır devam eden periferik kanda $5 \times 10^9/L$ monoklonal B hücrelerin varlığı ve bunun periferik kanda akan hücre ölçer ile doğrulanması gereklidir. Akan hücre ölçer değerlendirmesinde CD5+, CD23+, CD10-, CD19+ ve CD20+ lenfositlerin varlığı KLL için tipiktir. Tanı için kemik iliği biyopsisi gerekli değildir. Evreleme için bilgisayarlı tomografiye ihtiyaç yoktur. KLL'de CD5 pozitif B hücreler klonal proliferasyonla periferik kan, kemik iliği, lenf nodları ve dalakta toplanır^[5]. Hastaların yarısında ölüm sebebi enfeksiyonlardır. Solunum, deri ve üriner sistemin *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Escherichia coli* ile enfeksiyonları ciddi sorunlar oluşturur^[6]. KLL de hipogamaglobulinemi %85 hastada görülür. KLL tanılı 150 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada IgG düşüklüğü %27.3, IgA düşüklüğü %30.7 ve IgM düşüklüğü %56.7 oranlarında tespit edilmiştir^[7]. Bu düşük düzeyler genellikle bir ya da daha fazla izotipin birlikte düşük olması şeklindedir. Literatürde sadece IgA düşük, diğer antikorlar düzeyleri normal olan iki adet KLL olgusu bildirilmiştir^[8].

Sunulan olguyu iki şekilde yorumlamak mümkündür: Birincisi; KLL ve SIgA eksikliğinin birarada olması sadece ko-insidans olabilir. Yani bu hastalıklar sebep veya sonuç ilişkisi olmadan birlikte olabilir. İkincisi; olguda

hipogamaglobulineminin nedeni KLL'dir ve sadece bir tek izotip olarak IgA'yı etkilemiştir. Ancak bunların hangisinin geçerli olduğunu söylemek çok mümkün değildir.

Sonuç olarak, tekrarlayan enfeksiyon ile başvuran hastalarda immün yetmezlik araştırılması gereken bir konudur. Ancak erişkinde PİY tanısını koymadan önce sekonder nedenler iyi incelenmelidir. SIgA eksikliği en sık rastlanan antikor defektidir ancak ko-insidans olması da mümkündür. İmmün yetmezlik düşünülen olgularda SIgA eksikliği tespit edildiğinde tanı çalışmaları o aşamada kalmamalı, diğer immün yetmezlikler ve sekonder nedenler dikkatle gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Singh K, Chang C, Gershwin ME. Ig A deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2014;13:163-77.
2. Yel L. Selective Ig A deficiency. *J Clin Immunol* 2010;30:10-6.
3. Duraisingham SS, Buckland MS, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Secondary anti body deficiency *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:583-91.
4. Delgado J, Villamor N. Chronic lymphocytic leukemia in young individuals revisited. *Haematologica* 2014;99:4-5.
5. Kriachok IA. Chronic lymphocytic leukemia. *Exp Oncol* 2012;34:378-80.
6. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull* 2008;87:49-62.
7. Freeman JA, Crassini KR, Best OG, Forsyth CJ, Mackinlay NJ, Han P, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54:99-104.
8. Lacombe C, Gombert J, Dreyfus B, Brizard A, Preud'Homme JL. Heterogeneity of serum Ig G subclass deficiencies in B chronic lymphocytic leukemia. *Clin Immunol* 1999;90:128-32.