

# Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Gösteren Bir Olgu\*

Dr. Safiye Göğüş\*\*, Dr. Melda Çağlar\*\*\*, Dr. Esat Yılğör\*\*\*\*  
Dr. Müşerref Erkan\*\*\*\*

## Ö Z E T :

Postmortem incelemede ağır kombine immün yetmezlik tanısı konulan 4 aylık erkek bebek sunulmuş ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

## SUMMARY :

A 4 month old boy who had a diagnosis of severe combined immunodeficiency with postmortem examination has been presented and related literature was reviewed.

Ağır kombine immün yetmezlik konjenital ve genellikle herediter olup hücre sel ve humoral immünite bozukluğu ile karakterizedir.<sup>2,4</sup> Erken yaşta ortaya çıkan enfeksiyonlar hızla ilerleyerek ölüme neden olurlar. Postmortem inceleme ile tanımlanan bir ağır kombine immün yetmezlik olgusu takdim edilmektedir.

## Olgu:

4 aylık erkek bebek 3 gündür devam eden sulu, yeşil mü-küslü ishal, kusma, karın şişliği nedeniyle 2 gün başka bir hastanede tetkik edilip Hacettepe Çocuk Hastanesi'ne gönderiliyor.

Öz ve Soy geçmişinde: 24 yaşındaki annenin 5 inci gebeliğinden 39 haftalık gebelik süresi sonunda Hacettepe Hastanesinde 4250 gr. ağırlıkta ve APGAR 10 olarak doğduğu, 3 erkek kardeşinin yaşamlarının ilk 4 ayı içinde vefat etmesi nedeniyle

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü

\*\* Aynı Fakülte Pediatri Doçenti ve Patolog

\*\*\* Aynı Fakülte Pediatri Profesörü ve Patolog

\*\*\*\* Aynı Fakülte Pediatri Asistanı

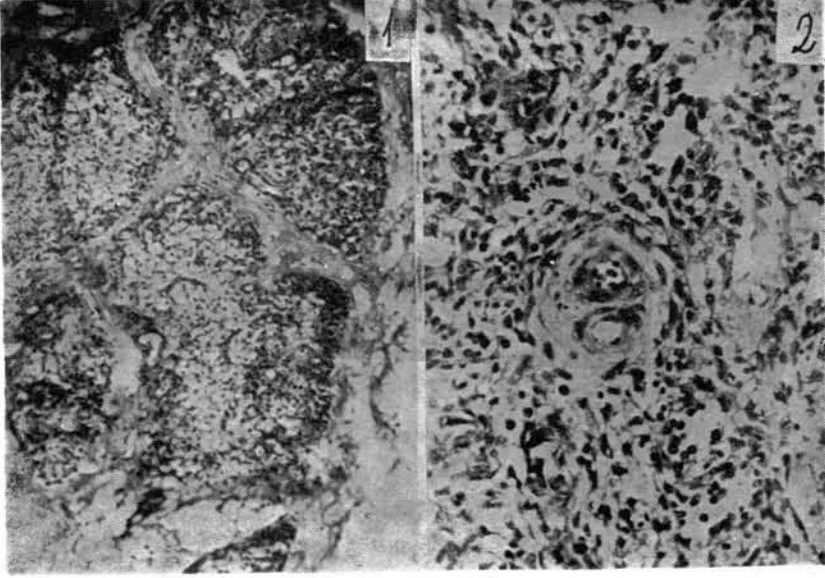
intrauterin enfeksiyon ve metabolik hastalıklar yönünden yapılan incelemelerinin olumsuz bulunup hastaneden çıkarıldığı bir aylık iken oral moniliazis ve üst solunum yolu enfeksiyonu, iki aylık iken bronkopnömoni tanısı ile hastanemiz polikliniğinde görülüp yapılan tedavilerden faydalandığı fakat öksürüğünün devam ettiği; hiç aşı yapılmadığı ve anne ile babanın kardeş çocukları oldukları öğrenildi.

Fizik incelemede : Ateş: 35,9°C, nabız: 80/dak. Solunum: 40/dak. KB:80/50 mm Hg., baş çevresi: 40 cm, göğüs çevresi: 41 cm, boy: 62 cm ağırlık: 4300 gr, genel durumu kötü, dalgın, halsiz, soluk, turgor bozuk olup deri altı yağ dokusu azalmıştı. Fontanel çökük, saçlar seyrek, saçlı deride sebore, ağız mukozasında monilia plâkları vardı. Tonsiller görülmüyordu. Solunumu sıkıntılı akciğerlerde yaygın krepitan raller duyuluyor; karın distandü; karaciğer MCH'da kosta kenarını 4 cm geçiyor; barsak sesleri hipokinetikti Pretibial (+) gode bırakan ödem vardı.

Laboratuvar bulguları: Hb: 9.90 gr/dl, BK: 7800/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada % 9 genç, % 4 çomak, % 79 parçalı, % 2 monosit % 6 lenfosit vardı. Trombositleri yeterli, eritrositlerde hipokromi ve anizositoz gözleniyordu. Na+:115 mEq/l, K+:1.6 mEq/L, Cl: 89 mEq/L, CO<sub>2</sub>: 11.7 mEq/L idi. Akciğer grafisinde sağda fissürit ve bilateral bronkopnömonik infiltrasyon vardı. Kültürlerinde patojen bakteri üremedi.

Hastaya uygun sıvı ve elektrolit tedavisi başlandı. Penisilin kristalize 300.000 Ü/kg IV, kanamisin 10 mg/kg IM verildi. Nazo-gastrik dekompresyon uygulandı. Durumda düzelme gözlenmeyen hasta yatışının 6 ıncı saatinde vefat etti.

Postmortem incelemede timus beklenen yerinde olup 2.5 gr. ağırlığında idi; (N: 22.9 gr) mikroskobide timusun normal lobuler yapısı bozulmuş korteks medulla sınırı ayırd edilmiyor; lenfositler çok az sayıda ve hassal korpuskülleri mevcut değildi. Timusta hakim olan hücreler büyük, açık renkli epitelial retikulum hücreleri idi. (Şekil : 1) Dalak 9 gr ağırlığında (N:18.9 gr), dış yüzü kırmızı mor renkte olup kesit yüzünde Malpighian cisimcikleri görülmüyordu. Mikroskobik incelemede dalağın timusa bağımlı bölgesinde lenfoid dokuda belirgin azalma vardı. Follikül oluşumu ve arterioller çevresinde lenfosit manşonu görülmüyordu. (Şekil : 2) Lenfadenopati gözlenmedi. Beklenenden küçük olan mezenter lenf düğümlerinin mikroskobik incelenme-



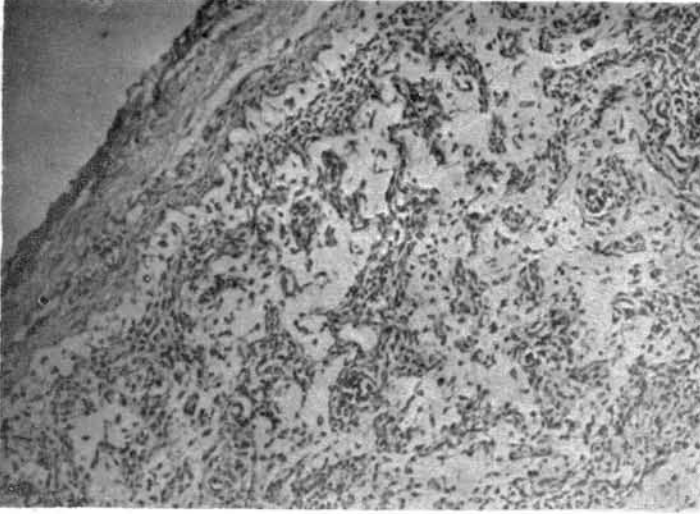
Şekil 1. Timus: Kortikomedüller ayırım görülüyor. Lenfositler azalmış ve hassal korpüskülleri yok. H+EX100

Şekil 2. Dalakta lenfoid folliküller ve arterioller etrafında lenfosit manşonu yok. Lenfositlerde belirgin azalma mevcut. H+EX250

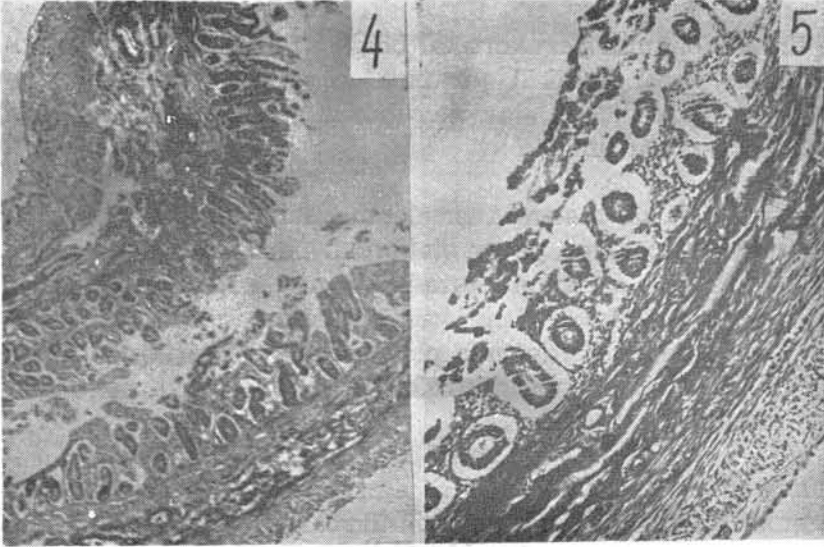
sinde timusa bağımlı parakortikal bölgelerde çok belirgin lenfosit azalması vardı. Follikül oluşumu ve germinal merkez mevcut değildi. (Şekil : 3) Dalak ve mezenter lenf düğümlerinde plazma hücresi görülmedi.

Gastrointestinal sistemin incelenmesinde lenfoid dokunun yokluğu dikkati çekiyor, peyer plakları izlenmiyordu. Mukozada lenfosit sayısı çok az, submukozada ise nadirdi. Apendiksin de lenfoid yapısı bozulmuş olup submukozada follikül oluşumu yoktu. Tüm barsak kesitlerinde plazma hücresi görülmedi. (Şekil : 4-5) Makroskobik ve mikroskobik olarak tonsil dokusuna rastlanılmadı.

Akciğerler 147 gr (N: 94 gr) ağırlığında olup yer yer kırmızı renk değişikliği görülüyordu. Mikroskobik incelemede nekrotizan bronkopnömoni, obstrüktif bronşit ve bronşiolit tesbit edildi. Ayrıca monillia miçelleri ve sporlarını içeren glossitis ve farenjitis gözlemlendi.



Şekil 3. Mezenter lenf nodu yapısı bozulmuş lenfoid folliküller yok, Lenfositler azalmış. H+EX250



Şekil 4. Uzun bir barsak segmentinde lenfoid folliküller yok. H+EX75

Şekil 5. Apendiks : Submukozada lenfoid folliküller yok. H+EX250

## TARTIŞMA

Ağır kombine immün yetmezlikte (İsviçre tipi agammaaglobulinemi timik alenfoplazi, lenfopenik agammaaglobulinemi, herediter timik displazi) primer immünolojik bozukluk timusta olmayıp kemik iliğindedir; ana hücreler (stem cell) T ve B hücresi haline dönüşemez<sup>1-5</sup>. Olgularda genellikle otomozol resesif kalıtım gözlenmekle beraber, bazı yazarlar cinsiyete bağlı resesif (X linked recessive) geçişide tesbit etmişlerdir.<sup>2-4</sup>

Literatürde değişik ülkelerden 200'ü aşkın olgu yayınlanmıştır<sup>2</sup>. Hitzig<sup>3</sup> ve arkadaşları 70 olguyu tetkik etmişler ve erkek/kadın oranını 3/1 bulmuşlardır. Bu seride hastalığın başlangıç yaşı ortalama 2.7 ay ve ölüm yaşı ortalama 6.8 ay olarak bulunmuştur ve fazla görülme sırasına göre, bronkopnömoni, gastroenterit, moniliazis, deri belirtileri ve sepsis tesbit edilmiştir.

Ağır kombine immün yetmezlik gösteren olgularda her türlü enfeksiyonlara karşı aşırı duyarlılık vardır. Neonatal devre normaldir, fakat enfeksiyonlar hayatın ilk aylarında başlar, konjenital sekse bağlı agammaaglobulineminin aksine hastalığın başlangıcı anneden geçen IgG antikorlarının düşmesine kadar gecikmez. Olgulara çiçek aşısı yapıldığı zaman aşı generalize olur. Kızamık enfeksiyonundan sonra dev hücreli Hecht pnömonisi, atenüe polio virus ile aşılansadan sonra poliomyelitis enfeksiyonu ve BCG aşısından sonra da generalize öldürücü tüberküloz enfeksiyonu gelişir. Kan transfüzyonları ve kemik iliği greftleri graft versus host reaksiyonuna sebep olabilmektedir.<sup>2-4-5</sup> Olgularda immunoglobulin seviyeleri düşüktür. Eğer IgG mevcutsa heterojenite gösterir; şöyleki, bir subgrub fazlalık gösteriyorsa bir diğerinde eksiklik tesbit edilir. Lenfopeni olgularda değişmeyen bir bulgudur. Total lenfosit sayısı genellikle  $mm^3$  de 2000 nin altındadır.

Postmortem incelemede karakteristik olarak periferik hem de santral lenfoid dokuda ağır yetmezlik mevcuttur. Timus gros olarak anormaldir. Bir yayında 68 olgunun 7'sinde hiç timus bulunamamış ve 55'inde de ağırlığının 5 gr dan az olduğu tesbit edilmiştir<sup>3</sup>. Timusda mikroskobik olarak kortiko meduller farklılaşma kaybolmuştur. Lenfoid yetmezlik çok belirgin-dir. Hassal cisimcikleri mevcut değildir, epitelial retikulum hücreleri timus dokusunda hakim olan elemanlardır.

Periferik lenf düğümleri enfeksiyon odağına yakın olsa bile genellikle seyrek ve küçüktür. Lenf follikülleri ve germinal

merkezler yoktur. Timusa bağımlı parakortikal bölgelerde lenfoid doku azalması vardır ve plazma hücreleri görülmez. Dalakta da follikül teşekkülü, germinal merkez, periarterial lenfosit manşonları ve plazma hücreleri yoktur. Belirgin olarak lenfoid dokuda azalma vardır. Lenfoid doku tonsillerde ve gastrointestinal sistemde de yetersizdir. Peyer plakları yoktur. Apendiksin lenfoid dokusu da anormaldir. Submukozada lenfoid folliküler ve plazma hücreleri görülmez.

Lenfatik olmayan organlarda enfeksiyonlarda belirgin bir iltihabi reaksiyon yoktur. Daha ziyade nekrozlar görülür. Değişik devrelerde bronkopnömoni sabit bir bulgudur. Gastrointestinal sistemde bakteri ve mantar kolonileri bütün tabakalarda izlenebilir, fakat iltihabi reaksiyon yoktur. Mukozada villuslar normal görünümünü kaybetmiştir. Bu değişiklikler kronik gastroenteritlere bağlıdır.

Erkek olan olgumuzun anne ve babası kardeş çocuklarıdır. 3 erkek kardeşi 4 aylıktan önce ateş, öksürük yakınmalarıyla kaybedilmişlerdir. Burada sekse bağlı bir geçiş düşünülmesi çok makuldür. Hastamızın şikayetleri 1 aylıktan itibaren başlamış ishal, kusma, öksürük gibi klinik semptomlar vermiştir. Olguda hastalığın başlama yaşı ve ölüm yaşı kombine immun yetersizlik için uygundur. İmmunolojik çalışma yapılmış olanağı olmayan bu olguda sık enfeksiyon yanında 468 olan total lenfosit sayısı da klinik olarak bu hastalığı düşündürmektedir. Olgunun postmortem incelemesi ağır kombine immun yetmezliğin bütün morfolojik bulgularını göstermeye olanak sağlamıştır. Aile tetkik edilmek üzere hastanemize çağrılmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1 — Berry, C. L. and Thompson, E.N. : Clinico-Pathological study of thymic dysplasia. Arch. Dis. Child 43: 979, 1968.
- 2 — Hitzig, W. H.: Severe Combined Immunodeficiency In «Immunologic disorders in infants and Children» Ed. by Stiehm, E.R. and Fulginiti, V.A.. W.B Saunders. Co., Philadelphia, 1973 sayfa 218.
- 3 — Hitzig, W. H., Barandun, S., and Cottier, H.: Die Schwizerische Form der Agammaglobulinämie. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk 27: 79, 1968.
- 4 — Kissane, J. M.: Pathology of infancy and Childhood Second Ed. C. V. Mosby, Company 1975 sayfa 908.
- 5 — Miller, M.E. Thymic dysplasia (Swiss agammaglobulinemia). J. Pediat 70: 730, 1967.