

# Yaygın Sitomegalovirüs Enfeksiyonu ile Seyreden Ağır Kombine İmmün Yetmezlik: Olgu Sunumu

Osman Yeşilbaş<sup>1</sup>, Hasan Serdar Kıhtır<sup>1</sup>, Hamdi Murat Yıldırım<sup>1</sup>, Nermin Ankay<sup>2</sup>,  
İsmail Umut Onur<sup>3</sup>, Süleyman Bayraktar<sup>4</sup>, Esra Şevketoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

Ağır kombine immün yetmezlik nadir görülen ancak ölümcül seyredebilen bir durumdur. Çoğunluğu ilk üç ay içinde bulgu verirken, tanı konulamayıp tedavi edilmeyen olgularda ilk iki yaş içinde ölüm kaçınılmazdır. Henüz yaşamının ilk üç ayı içinde tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları hikâyesi olan ve ağır sepsis ile tarafımıza sevk edilen üç aylık kız olgumuz ciddi sitomegalovirüs ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle yatışının onuncu gününde kaybedildi. Erken yaşlardaki tüm ciddi ve tekrarlayan enfeksiyonlarda immün yetmezliklerin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla bu vakayı sunmayı uygun gördük.

**Anahtar kelimeler:** Ağır kombine immün yetmezlik, sepsis, sitomegalovirüs, immün yetmezlik

## ABSTRACT

Severe combined immunodeficiency presented with disseminated cytomegalovirus infection: a case report

Although severe combined immunodeficiency is rarely seen it can be lethal. Often the symptoms of the disease are present in the first three months of life. If the disease is not diagnosed and treated properly death of the patient is inevitable in the first two years of life. The patient in this case report is a three-month-old girl presenting recurrent upper and lower respiratory tract infections since last one month was in severe sepsis. We lost her due to the severe cytomegalovirus and other opportunistic infections in her 10<sup>th</sup> day of hospitalization. We present this case because it is important to remember immunodeficiencies can be the cause of severe and recurrent infections in early years of life.

**Keywords:** Severe combined immunodeficiency, sepsis, cytomegalovirus, immunodeficiency

Geliş tarihi/Received: 25.08.2014 Kabul tarihi/Accepted: 03.11.2014



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Osman Yeşilbaş, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye **Telefon/Phone:** +90-212-414-7329 **E-posta/E-mail:** drosmanyesilbas@gmail.com

**Atıf/Citation:** Yesilbas O, Kihitir HS, Yildirim HM, Ankay N, Onur IU, Bayraktar S, Sevetoglu E. Severe combined immunodeficiency presented with disseminated cytomegalovirus infection: a case report. Bakırköy Tıp Dergisi 2018;14:115-9. <https://doi.org/10.5350/BTDMJB.20140825020048>

## GİRİŞ

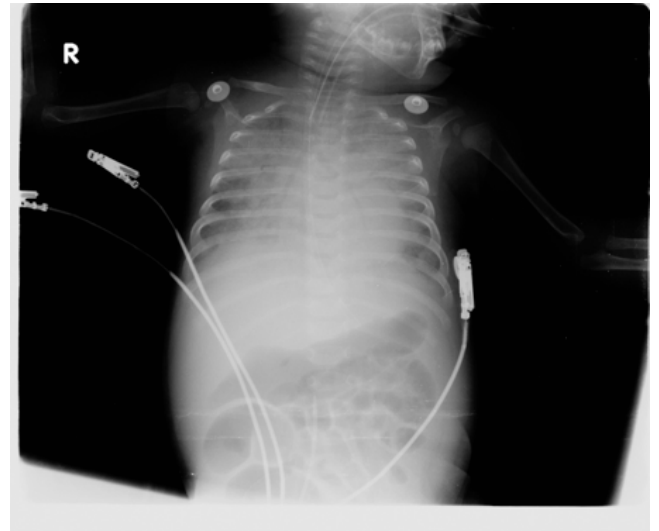
Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) T lenfosit yokluğu ya da fonksiyon bozukluğuna bağlı humoral ve hücrel immünitenin etkilendiği, genetik geçişli heterojen bir hastalık grubudur. Primer immün yetmezlikler içindeki en ciddi hastalık olup tanı ve tedavide geç kalındığında ölümcüldür (1). Hastalığa sebep olan mutasyonlar T lenfosit fonksiyonlarını ve gelişimini etkileyerek farklı AKİY fenotiplerinin oluşumuna sebep olmaktadır. Ağır kombine immün yetmezliğe sahip yenidoğanlar tipik olarak doğum esnasında normaldir. Anneden geçen antikolar tükendiğinde ciddi ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar açısından risk altındadırlar. Hastalığın insidansı akraba evliliği oranının değişkenliği ve birçok olgunun tanı almadan kaybedilmesi sebebi ile farklı ülkelerde 1/5000 ile 1/100.000 arasında değişmektedir (2). Süt çocukluğu dönemindeki ciddi enfeksiyonlara özellikle lenfopeni eşlik ediyorsa AKİY tanıda mutlaka akılda tutulması gereken pediatrik bir acildir. Enfeksiyonların hızlı ve etkin bir şekilde kontrol altına alınması ve hastalığın tek küratif tedavi seçeneği olan kök hücre tranplantasyonu hayat kurtarıcıdır (3,4).

## OLGU

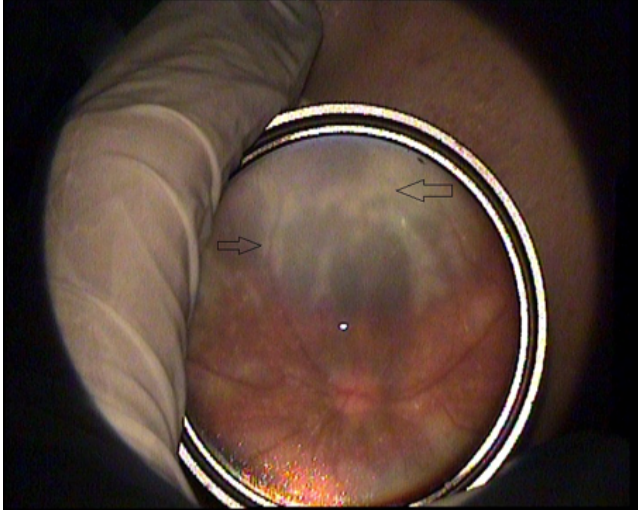
Üç aylık kız hasta akut respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis ve immün yetmezlik ön tanıları ile dış merkez çocuk yoğun bakım ünitesinden, izole odalarının olmaması nedeniyle kliniğimize sevk ile başvurdu. Anne babası hala dayı çocuğu olan hastamızın üç yaşında sağlıklı bir erkek kardeşi mevcuttu. Prenatal ve natal sorunu olmayan hastanın iki aylıktan itibaren pnömöni nedeniyle iki kez hastane yatışı, tedaviye dirençli oral moniliazis ve diaper dermatit öyküsü mevcuttu. Yoğun bakım ünitesine gelişinde yapılan fizik muayenesinde; hastanın genel durumu kötü, bilinci kapalı ve tüm vücutta yaygın ödemi mevcuttu. Sinir sistemi muayenesinde Glaskow koma skoru 5, ışık refleksi bilateral pozitif, hipotonik, derin tendon refleksleri ve ağrı uyarana yanıtı azalmıştı. Solunum sistemi muayenesinde entübe, akciğer sesleri bilateral kaba ve yaygın kreptan ralleri mevcuttu. Dolaşım sistemi muayenesinde taşikardi (186/dk), hipotansiyon (73/35 mmHg), normale göre az duyulan kalp sesleri ve galo ritmi mevcuttu. Gastrointestinal sistem muayenesinde karaciğer 4 cm palpabl olan

hastanın splenomegalisi yoktu. Aksiller vücut ısısı 36 C°, vücut ağırlığı 4900 gr (%10 persantil), boyu 56 cm (%3-10 persantil), baş çevresi 38 cm (%3-10 persantil) olarak saptandı.

Labaratuvar incelemelerinde; kan gazında pH 7.24, pCO<sub>2</sub> 64.5 mmHg, bikarbonat 27.6 mmol/L, laktat 3.14 mmol/L (0.4-2.2) baz açığı 0.3 mmol/L saptandı. Tam kan sayımında lökopenik (1450/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada lenfositler %17, nötrofiller %83), hemoglobin 8 gr/dl, hematokrit %25.5, trombosit sayısı 70000/mm<sup>3</sup> idi. Serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri normal olan hastanın karaciğer fonksiyon testlerinden AST: 484 U/L (0-35), ALT: 40 IU/L (N), GGT: 854 U/L (0-38), LDH: 1446 U/L (125-247), ALP: 145 IU/L (30-120), total protein: 3.5 g/dl (6.6-8.3), albumin: 2.5 g/dl (3.5-5.2), protrombin zamanı: 15.1 sn (10.4-14.5), aktive parsiyel tromboblastin zamanı: 44.8 sn (21-36) olarak saptandı. Dış merkezde 10 gündür vankomisin, meropenem, trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMZ) ve flukonazol tedavisi almakta olan hastanın C reaktif protein değeri 1.99 mg/dl (0.01-0.5), prokalsitonin 0.41 ng/ml (N<0.046) idi. Akciğer grafisinde ARDS ile uyumlu olarak bilateral yaygın infiltrasyonu olan hastanın, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 186 mmHg olarak hesaplandı (Şekil 1). İmmün yetmezlik açısından gönderilen immünglobulinlerinden IgA: 0.5 IU/ml (13.5-72), IgG: 73.3 IU/ml (294-1165), IgM: 22.1 IU/ml (33-154), IgE: 0.24 IU/ml (1.31-100) olup hepsi normale göre düşüktü. Hastanın anti-kor yanıtı açısından gönderilen anti HBs değeri pozitif sap-



Şekil 1: Akut respiratuar distres sendromu ile uyumlu akciğer filmi



**Şekil 2:** Sağ gözde makula temporalinde yaygın soluk, nekrotik retina

tandı. Yatışı esnasında mutlak lenfosit sayısı 200 ile 2000/mm<sup>3</sup> arasında değişen hastanın lenfosit alt grup analizinde CD3, CD4 ve CD8 T lenfosit saptanmadı. B lenfosit oranı %85, NK hücre oranı ise %15 olan hastaya T(-), B(+), NK(+) AKİY tanısı konuldu. Genel durumunun kötü olması ve içinde bulunduğu sepsis tablosu nedeniyle 1 gr/kg dozundan IVIG tedavisi gün aşırı 5 gün verildi. Ağır kombine immün yetmezliğe sık olarak eşlik eden sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu için bakılan CMV IgM negatif, IgG ve PCR pozitif (3.950.000 kopya) saptandı. Yine CMV enfeksiyonu açısından bakılan göz dibi incelemesinde bilateral koryoretinit saptandı (Şekil 2). Hastaya bu sonuçlardan sonra IV gansiklovir tedavisi başlandı. Yine mevcut hastalığa eşlik eden fırsatçı enfeksiyon *Pneumocystis jirovecii* için bakılan bronkoalveolar lavaj örneğindeki direkt florosan antikör testi pozitif saptandı ve almakta olduğu TMP-SMZ tedavisine devam edildi. *Mycoplasma pneumoniae*, influenza, adenovirüs, rhinovirus, respiratuar sinsityal virüs (RSV), koronavirüs, metapneumovirus, bocavirüs, enterovirüs ve parechovirüs serolojisi ile *Aspergillus* için gönderilen galaktomannan antijeni negatif saptandı.

Hastanın yatışının üçüncü gününden itibaren dirençli hipotansiyonu gelişmesi üzerine dopamin ve dobutamin infüzyonu 20 mcgr/kg/dk, adrenalin ve noradrenalin infüzyonu ise 0.5 mcgr/kg/dk'ya kadar çıkıldı. Ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu düşük (%35) ve miyokardit ile uyumlu olmasından dolayı hastaya 0.5 mcgr/kg/dk'dan milrinon infüzyonu başlandı ve tansiyon takibine göre artırılarak 2

mcgr/kg/dk'ya kadar çıkıldı. Miyokardit ile uyumlu olarak CK-MB: 138 U/L (0-24), Troponin T: 0.522 ng/ml (0-0.1), pro-BNP: 29169 pg/ml (37-1000) yüksek saptandı.

Yatışı süresince ARDS tablosu gerilemeyen hastanın sıvı dengesi artıda kalmaya devam ettiği ve ödemleri artarken idrar çıkışı azaldığı için aldığı çıkardığı dengede olacak şekilde sürekli venö-venöz hemodiafiltrasyon tedavisi başlandı. Sıvı yükü azaltılırken hastanın tansiyonları inotrop desteği ile normal sınırlarda tutulmaya çalışıldı.

Sonraki takiplerinde klinik bulguları kötüleşen hasta, yatışının 10. gününde tüm destek tedavilere rağmen kaybedildi.

## TARTIŞMA

Ağır kombine immün yetmezlik sendromu hücrel ve humoral immünyetmezlikle karakterize heterojen kalıtım gösteren bir grup hastalığı temsil etmektedir (1-4). Doğumda normal olan hastaların genellikle süt çocukluğu döneminde anneden plasenta yoluyla geçen antikörlerin azalmasıyla hayatı tehdit eden ve sık hastaneye yatışa sebep olan enfeksiyonları olmaktadır (2). Sık olarak görülen enfeksiyonlar yaşamın ilk aylarında meydana gelen pnömoni, otitis media, sepsis, diare, oral moniliazis ve deri enfeksiyonlarıdır (1,2,5). Hastamızın iki aylık olana kadar herhangi bir sorunu olmamasına rağmen bu dönemden sonra iki kez pnömoni nedeniyle hastaneye yatışı, tedaviye dirençli oral moniliazis ve diaper dermatiti vardı. Fakat kronik diare ve büyüme gelişme geriliği yoktu. Biz bunun hastamızın doğduğu andan itibaren sadece anne sütü almasına bağlı olabileceğini düşündük.

Hastalığın otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı resesif olmak üzere iki ayrı şekilde genetik geçişi mevcuttur. T lenfositlerin gelişiminde etkili olan birçok gende meydana gelen mutasyonlar sonucu hastalığın fenotipik özellikleri ortaya çıkmaktadır. Ağır kombine immün yetmezlik sendromunun klasifikasyonu lenfosit alt gruplarının etkilenmesine göre yapılmaktadır. Yaklaşık olarak olgularının yarısını X'e bağlı resesif olarak geçen interleukin-2 reseptörü gama zincir (IL-2R $\gamma$ ) mutasyonu oluşturmaktadır. Bu mutasyonlara sahip AKİY vakalarında T lenfosit ve NK hücreleri yokken B lenfositler mevcuttur. Genel olarak ikinci, OR geçişli AKİY vakalarının ise birinci sıradaki mutasyonu adozin deaminaz (ADA) olup lenfosit alt

grup incelemesinde T, B ve NK lenfositler ya yoktur ya da normalden azdır. İnterleukin-7 reseptörü alfa zincir (IL-7R $\alpha$ ) mutasyonu AKİY vakalarının üçüncü en sık sebebi olup T lenfositler yok ya da düşük, B ve NK hücreleri normal seviyededir (2,5-7). Hastamızın bütün immünglobulinleri normale göre düşüktü. Eş zamanlı kan sayımında total lenfosit sayısı 2000/mm<sup>3</sup> iken, lenfosit alt grup analizinde T lenfositler tespit edilemedi, B ve NK lenfosit sayısı normal düzeyde ölçüldü. Anne ve babası hala dayı çocuğu olan hastamız bu sonuçlarla OR geçişli IL-7R $\alpha$  mutasyonun sebep olduğu AKİY tablosuna uymaktaydı. Ülkemizde halen hiçbir merkezde çalışılmamakta olan IL-7R $\alpha$  mutasyon analizi, ailenin maddi durumunun iyi olmaması nedeniyle yurtdışına gönderilemedi.

Hücrel immün sistemdeki yetmezlik sonucu erken süt çocukluğu döneminde adenovirüs, CMV, Ebstein-Barr virüs, norovirüs, rotavirüs, RSV, varisella zoster virüs (VZV), herpes simpleks virüs (HSV), influenza ve parainfluenza 3 gibi virüsler hayatı tehdit eden enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Anneden geçen IgG tipi antikorlar sayesinde bakteriyel enfeksiyonlar viral enfeksiyonlara göre daha az görülmektedir. Tekrarlayıcı otitis media, pnömoni ve sepsis sık olarak karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardır. Pneumocystis jirovecii gibi fırsatçı patojenler AKİY hastalarında pnömoni sebebi olabilmektedir. Ciddi invaziv fungal enfeksiyonlar nadir görülmele birlikte oldukça fatal seyirlidir. Persistan mukokutanöz kandidiyazis oldukça sık olarak görülmektedir. Oral polio virüs, rotavirüs, VZV ve Bacillus Calmette-Guerrin (BCG) gibi zayıflatılmış organizmalardan üretilen aşılarından sonra ciddi ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar meydana gelebilir (2,8). Hastamızda Pneumocystis jirovecii için bakılan bronkoalveolar lavaj örneğindeki direkt florosan antikor testi pozitif saptandı. Miyokardit ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk için bakılan viral markerlarından CMV IgM negatif, IgG ve CMV PCR pozitif saptandı. Göz dibi incelemesinde ağır koryoretinit tespit edildi. Hepatit, miyokardit ve koryoretinitin CMV enfeksiyonu sonucu meydana geldiği düşünüldü.

Ağır kombine immün yetmezlik sendromunda altın

standart tedavi kök hücre transplantasyonudur. Erken transplantasyon ile yaşam beklentisi arasında ciddi bir ilişki mevcuttur. Bu nedenle AKİY pediatrik bir acildir ve tanı konulduktan sonra hastalara hızlı bir şekilde transplantasyon planlanmalıdır. Bu sebeple AKİY ABD'de 2010 yılından beri yeni doğan tarama testleri kapsamına dahil edilmiştir. Transplantasyon beklenirken mevcut enfeksiyonlar tedavi edilmeli, fırsatçı bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar için profilaksi başlanmalıdır. Pneumocystis jirovecii için TMP-SMZ, HSV ve VZV için oral asiklovir, RSV için mevsimsel olarak palizumab, fungal enfeksiyonlar için flukanazol, genel bakteriyel ve viral enfeksiyonlar için IVIG uygun zaman ve dozda başlanmalıdır (9). Hastamıza genel durumunun kötü olması nedeniyle gün aşırı 5 gün süreyle 1 gr/kg dozunda IVIG, kanıtlanmış CMV ve Pneumocystis jirovecii enfeksiyonu için gansiklovir ve TMP-SMZ, olası diğer etkenleri kapsayacak şekilde vankomisin, meropenem ve flukanazol tedavisi uygulandı. Bütün destek tedavilere rağmen hastamız yatışının 10. gününde kaybedildi.

Canlı aşılar AKİY tanısı alan hastalara ciddi klinik enfeksiyona sebep olabileceği için kesinlikle yapılmamalıdır. Gen terapisi günümüzde IL-2R $\gamma$  ve ADA mutasyonlarına bağlı AKİY olgularında başarıyla uygulanmaktadır (10,11).

Sonuç olarak, akraba evliliğinin çok sık olarak görüldüğü ülkemizde erken süt çocukluğu döneminde kronik ishal, büyüme gelişme geriliği, mukokutanöz kandidiyazis, tekrarlayan otit, pnömoni, sepsis, kliniği normalden ağır seyreden viral enfeksiyonlara lenfopeni eşlik ediyorsa AKİY tanısı mutlaka akla gelmelidir. Erken tanı ve erken kök hücre transplantasyonu hayat kurtarıcı olduğundan hastalık pediatrik bir acil olarak kabul edilmelidir.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Olgunun takibi - O.Y., H.S.K., H.M.Y., S.B., E.Ş., N.A.; Literatür araştırması - O.Y., H.S.K., İ.U.Ö., N.A., E.Ş., H.M.Y.; Makalenin yazımı - O.Y., H.S.K., İ.U.Ö., N.A., S.B.; Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi - O.Y., E.Ş., İ.U.Ö., H.M.Y., S.B.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. van der Burg M, Gennery AR. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:561-71. [\[CrossRef\]](#)
2. Kelly BT, Tam JS, Verbsky JW, Routes JM. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clinical epidemiology* 2013;5:363-9.
3. Gülez N, Ağin H, Çalkavur Ş, Ergüdenler Y, Genel F ve ark. Ağır kombine immün yetmezlik: Olgu sunumu. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;4:25-7.
4. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:602-10. [\[CrossRef\]](#)
5. Barron MA, Makhija M, Hagen LEM, Pencharz P, Grunebaum E, et al. Increased resting energy expenditure is associated with failure to thrive in infants with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2011;159:628-32. [\[CrossRef\]](#)
6. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 2004;22:625-55. [\[CrossRef\]](#)
7. Puel A, Ziegler SF, Buckley RH, Leonard WJ. Defective IL7R expression in T (-) B(+) NK(+) severe combined immunodeficiency. *Nat Genet* 1998;20:394-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, de la Morena, Petro AM, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010;362:314-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 622-627. [\[CrossRef\]](#)
10. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy for primary adaptive immune deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1356-1359. [\[CrossRef\]](#)
11. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000;288:669-72. [\[CrossRef\]](#)