

Primer İmmün Yetmezlik Tanısıyla Subkutan İmmünglobülin Alan Hastalarımızın Klinik İzlemi

Clinical Follow up of the Patients who Received Subcutaneous Immunoglobulin Treatment Due to Primary Immune Deficiency

¹Hülya Anıl, ²Koray Harmancı, ³Müge Akyüz

¹Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir, Türkiye
²Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, Türkiye

³Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, Türkiye

Özet: Primer immün yetmezliklerde enfeksiyonların önlenmesinde immünglobülin tedavisi uygulanmaktadır. Son yıllarda intravenöz yerine subkutan tedavi tercih edilmektedir. Bu çalışmada merkezimizde primer immün yetmezlik nedeniyle subkutan immünglobülin tedavisine geçilen hastaların demografik ve klinik özellikleri verilmiştir. 2014-2017 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji kliniğinde primer immün yetmezlik tanısı ile subkutan tedaviye geçilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya primer immün yetmezlik tanılı 15 hasta alındı. Hastaların 9 (%60)'u erkek idi, yaşları en düşük 10 ay - en yüksek 15 yıl olarak saptandı. Hastaların üç tanesinde ataksi telenjektazi (%20), üç tanesinde ortak değişken immün yetmezlik (%20), 3 tanesinde X'e bağlı agamaglobülinemi (%20), bir tanesinde otozomal resesif agamaglobülinemi (%6.6), iki tanesinde sınıflandırılmayan hipogamaglobülinemi (%13.2), bir tanesinde geçici hipogamaglobülinemi (%6.6), bir tanesinde hiperimmünglobülin E sendromu (%6.6) ve bir tanesinde hiperimmünglobülin M sendromu (%6.6) tanısı mevcuttu. Ataksi telenjektazi ile takip edilen 3 hastanın 2'si subkutan immünglobülin tedavisinin 1. yılında geçirdikleri enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edildiler. Diğer hastaların 2 yıllık izlem sürecinde hastane yatışı gerektirecek enfeksiyonu kaydedilmedi. Tüm hastalar sonraki takiplerinde subkutan yolu tercih edeceklerini belirttiler. Sonuç olarak; subkutan yolla immünglobülin tedavisi, etkin, kolay ve emniyetli bir seçenektir.

Anahtar Kelimeler: Primer immün yetmezlik; subkutan immünglobülin tedavisi; çocuklar

Abstract: In primary immunodeficiencies, immunoglobulin therapy is applied to prevent infections. In recent years, subcutaneous treatment is preferred instead of intravenously. In this study, demographic and clinical characteristics of patients who underwent subcutaneous immunoglobulin treatment due to primary immunodeficiency in our center were given. The records of patients who underwent subcutaneous treatment with the diagnosis of primary immunodeficiency between 2014-2017 in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Pediatric Allergy and Immunology clinic were analyzed retrospectively. 15 patients with primary immunodeficiency were included in the study. 9 (60%) of the patients were male, their ages were determined as the lowest 10 months - highest 15 years. Ataxia telangiectasia in three patients (20%), common variable immune deficiency in three (20%), X-linked agamaglobulinemia in three (20%), autosomal recessive agamaglobulinemia in one (6.6%), unclassified hypogamaglobulinemia in two (13.2%), transient hypogamaglobulinemia in one (6.6%), hyper IgE syndrome in one (6.6%), and hyper IgM syndrome in one (6.6%) detected. Two of the three patients (66.6%) who were followed with ataxia telangiectasia were hospitalized due to the infection they had in the first year of subcutaneous immunoglobulin treatment. During the 2-year follow-up period of other patients, no infection requiring hospitalization was recorded. All patients stated that they would prefer subcutaneous treatment in their follow-up. Consequently, subcutaneous immunoglobulin therapy is an effective, easy and safe option.

Keywords: Primary immunodeficiency; subcutaneous immunoglobulin therapy; children.

ORCID ID of the authors: H.A. 0000-0002-0889-2491, K.H. 0000-0002-8494-648X, M.A. 0000-0001-7422-5462

Received 06.06.2020

Accepted 18.06.2020

Online published 23.06.2020

Correspondence: Hülya ANIL - Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye
e-mail: hulyaanil26@gmail.com

Cite this article as:

Anil H, Harmancı K, Akyüz M. Clinical Follow up of the Patients who Received Subcutaneous Immunoglobulin Treatment Due to Primary Immune Deficiency, Osmangazi Journal of Medicine, 2020;42(6):665-669 Doi: 10.20515/otd.748825

1. Giriş

Primer immün yetmezlik, immün sistemin bileşenlerinin sayı ve/veya fonksiyonlarını etkileyen genetik defektler sonucu ortaya çıkan hastalıklar grubudur. Doğuştan immün yetmezliklerin genel prevalansı yaklaşık 1:10000 canlı doğumdur (1). Bu hastalıklar için yenidoğan taraması yapılmaması ve hastaların çoğunun süt çocukluğu döneminde infeksiyonlarla kaybedilmesi nedeniyle gerçek sıklık bilinmemektedir. Fakat ülkemizdeki gibi akraba evliliği oranı yüksek olan toplumlarda bu oran daha fazladır. Ülkemizde tüm toplumu yansıtacak bir çalışma olmamakla birlikte Uludağ ve Ege Üniversitesi'nin ortak çalışmasında tüm primer immün yetmezlikler için, 30.5/100.000, Konya'dan yapılan çalışmada ise ağır kombine immün yetmezlik için 1/10.000 sıklık belirlenmiştir (2,3).

Primer immün yetmezlikler etkilenen immün sistemin bileşenine göre sekiz ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar; kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri, ağırlıklı antikor eksiklikleri, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları, immün disregülasyon hastalıkları, fagosit sayı ve fonksiyon bozuklukları, doğal immün sistem eksiklikleri, otoinflamatuar hastalıklar ve kompleman eksiklikleridir (4).

Primer immün yetmezlikli hastaların genel tedavi prensiplerinde en önemli nokta, infeksiyonların önlenmesi ve sonuçta oluşması muhtemel organ hasarlarının engellenmesidir. Spesifik tedavi yaklaşımları arasında immünglobülin (Ig) tedavisi çok önemli bir yere sahiptir. Ig tedavisi ile; temel olarak hümmoral immün yetmezlikli hastalarda eksik olan antikorları yerine koyarak, antikor aracılı immün yanıt oluşturmak ve böylece infeksiyonların sıklık ve şiddetini azaltmak hedeflenmektedir. Uzun dönemde ise tekrarlayan infeksiyonların yol açacağı organ hasarları önlenir ve hastaların yaşam kalitesi artar (5). Bu çalışmada merkezimizde primer immün yetmezlik tanısı konularak subkutan Ig tedavisi başlanan hastaların klinik izlemi sunulmuştur.

2. Gereç ve Yöntemler

2014-2017 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji kliniğinde primer immün yetmezlik tanısı konularak subkutan immünglobülin verilen 15 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Primer immün yetmezlik tanısı için 'European Society for Immunodeficiencies (ESID) tanı kriterleri kullanıldı (6). Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte aldığı subkutan immünglobülin dozu, doz aralığı ve yan etkiler kayıt edildi. Öncesinde intravenöz immünglobülin (IVIG) kullanan hastalar için subkutan immünglobülin dozu; IVIG dozlarınının 1.37 katı olarak hesaplandı. Uygulama için göbek duvarından 5 cm aşağıda karın duvarı tercih edildi. Her bölgeden, göbek çevresinde 3 farklı yere kadar, maksimum 35 ml preparat deri altından yaklaşık 20 dakika içinde (1-2 mL/ dakika) uygulandı. Uygulama sonrası yakınmaları kayıt edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (SPSS for Windows, Version 21.0, SPSS Inc, U.S.A) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nitel verilere ait değişkenler sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlere ait veriler ise, minimum ve maksimum olarak verildi.

3. Sonuçlar

Primer immün yetmezlik tanılı 15 hastanın (6 kız, 9 erkek) yaşları en düşük 10 ay - en yüksek 15 yıl olarak saptandı. Tanı dağılımları, üç ataksi telenjektazi, üç ortak değişken immün yetmezlik, üç X'e bağlı agamaglobülinemi, bir otozomal resesif agamaglobülinemi, iki sınıflandırılmayan hipogamaglobülinemi, bir süt çocuğunun geçici hipogamaglobülinemisi, bir hiperimmünglobülin E sendromu, bir hiperimmünglobülin M sendromu, şeklinde idi. Onbeş hastanın altısında sekonder hastalık mevcuttu. İntravenöz immünglobülin alma süreleri 6 ay ile 7 yıl arasında değişmekte idi. Olguların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

tablo halinde verilmiştir (Tablo 1). 15 hastanın 6 tanesinin başvuru nedeni tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), 4 tanesinin ise tekrarlayan pnömoni idi. Agamaglobülinemisi olan 2 hasta ise geçirdikleri ensefalitlere sekonder yürüyememe şikayeti ile başvurdukları merkezler tarafından yönlendirilmişlerdi.

Subkutan immünglobülin tedavisine geçiş gerekçesi, 12 hastada kendi talepleri, 2 hastada damar yolu erişiminin güçlüğü, 1 hastada ise IVIG ile sistemik yan etki oldu. IVIG ile sistemik reaksiyon gösteren hasta, subkutan immünglobülin infüzyonu sırasında lokal veya sistemik reaksiyon geliştirmede.

Tablo 1. Primer immün yetmezlik nedeniyle subkutan immünglobülin tedavisi alan olgularımızın demografik ve izlem özellikleri

Olgu No	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Şikayet yaşı (yıl)	Başvuru şikayeti	Tanı	Ek hastalık	IVIG aldığı süre
1	Kız	7	9 aylık	Tekrarlayan pnömoni	Hiperimmünglobülin sendromu	E Diabetes mellitus	5 yıl
2	Erkek	2	1,5	Tekrarlayan pnömoni	Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi	Epilepsi	6 ay
3	Kız	13	10	Tekrarlayan ÜSYE	Ortak değişken immün yetmezlik	-	1 yıl
4	Kız	2	10 aylık	Yürüyememe	Otozomal resesif agamaglobulinemi	Hareket bozuklukları	1 yıl
5	Erkek	3	1,5	Tekrarlayan ÜSYE	X'e agamaglobülinemi	bağlı -	6 ay
6	Erkek	6	1	Yürüyememe	X'e agamaglobülinemi	bağlı Hareket bozuklukları	1 yıl
7	Erkek	14	3	Ataksi telenjektazi-Pnömoni	Ataksi telenjektazi	-	7 yıl
8	Erkek	15	4	Ataksi telenjektazi Pnömoni	Ataksi telenjektazi	Lenfoma	5 yıl
9	Erkek	14	10	Tekrarlayan ÜSYE	Hiperimmünglobülin sendromu	M -	5 yıl
10	Erkek	10 ay	8 ay	Tekrarlayan ÜSYE	X'e agamaglobülinemi	bağlı -	2 ay
11	Erkek	15	10	Tekrarlayan pnömoni	Ortak değişken immün yetmezlik	-	1 yıl
12	Kız	8	6	Tekrarlayan pnömoni	Ortak değişken immün yetmezlik	Otoimmün lenfoprolifera-tif sendrom	2 yıl
13	Erkek	15	4	Ataksi telenjektazi	Ataksi telenjektazi	-	4 yıl
14	Kız	9	8	Tekrarlayan ÜSYE	Sınıflandırılmayan hipogamaglobülinemi	-	1 yıl
15	Kız	7	5	Tekrarlayan ÜSYE	Sınıflandırılmayan hipogamaglobülinemi	-	2 yıl

Ataksi telenjektazi ile takip edilen 3 hastanın 2'si subkutan immünglobülin tedavisinin 1. yılında geçirdikleri enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edildiler. Diğer hastaların 2 yıllık izlem sürecinde hastane yatışı gerektirecek enfeksiyonu kaydedilmedi.

Subkutan immünglobülin infüzyonu sırasında gelişen yan etkiler

Subkutan immünglobülin infüzyonlarının hepsi karın bölgelerinden olmak üzere 48 ayda 600 uygulamada yapıldı. 600 uygulamanın sadece 15 (%2.5) uygulamayı takiben yan etki bildirildi. Bu yan etkiler; kaşıntı (n=5), kızarıklık (n=7) ve uygulama bölgesinde ağrı (n=3) şeklinde idi. Tariflenen yan etkiler uygulama bölgesi ile sınırlı idi, sistemik yan etki gözlemlenmedi.

4. Tartışma

Çalışmamızda 15 hastaya IVIG tedavisinden sonra subkutan immünglobülin tedaviye geçilmiştir. Subkutan tedaviye geçen hastaların iki yıllık takibinde hastane yatışı gerektirecek enfeksiyon geçirmediği görüldü. Ayrıca tüm hastalar sonraki takiplerinde subkutan yolu tercih edeceklerini belirtmişlerdir.

İmmünoglobulin replasman tedavisi, hastanın tercihi, klinik durumu ve ürünün mevcudiyetine göre düzenlenmesi gereken bir tedavi seçeneğidir. 1952 yılında Odgen Bruton tarafından tanımlanan ilk immün yetmezlikli hasta intramusküler yoldan verilen insan immünglobülini ile tedavi edilmiştir (7). 1981'de intravenöz yoldan immünglobülin preparatları verilmeye başlanmış fakat artan hasta sayısı ve artan immünglobülin replasman tedavisi IVIG'e alternatif arayış oluşturmuştur (8). Son zamanlarda, subkutan yol yoluyla immünoglobulin tedavisi popüler ve tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Dünyada çeşitli derişimlerde (%10, %16, %20) subkutan immünglobülin olarak kullanılmaya elverişli ve etkinliği kanıtlanmış ürünler mevcuttur (9). Bizim ülkemizde ise %10 derişimdeki ürünlerin kullanma talimatında, subkutan uygulamaya izin verilmiştir.

Subkutan yolla yapılan immünglobülin replasmanının üstünlüğü; yüksek infüzyon hızı, iyi tolerabilite ve kısa zaman gerektirmesi ile ilişkilidir. Ayrıca hastanın evde tedavisiyle, hastane yatışlarında ve tedavi maliyetlerinde azalma olması da en önemli avantajlarındandır. Subkutan uygulamalarda sistemik reaksiyon IVIG'e göre daha nadirdir. Literatürde subkutan immünglobülin tedavisi ile ilgili sistemik yan etki oranı \leq %3 olup, yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyon bildirilmemiştir (10,11). Ayrıca intravenöz uygulama öncesi sistemik reaksiyonlar için bazı hastalarda

antihistaminik, asetaminofen ya da sistemik steroidler ile premedikasyon gerekirken, subkutan infüzyon öncesi böyle bir uygulama gerekmemektedir (12). Nitekim bizim de tüm IVIG preparatları ile sistemik reaksiyon geliştiren bir hastamızda subkutan tedavi sırasında hiçbir reaksiyon gözlemlenmemiştir. Fakat subkutan tedavinin lokal yan etkilerine sık rastlanmaktadır. Literatürde %8-49 gibi geniş bir aralıkta lokal yan etkilerden bahsedilmektedir. Şişlik, kızarıklık, kaşıntı, infüzyon yerinde yanma gibi belirtiler literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımızda da % 10 oranında görülmüştür. Şikayetlerin sıklığı bölge seçimi, uygulama süresi, uygulanan hacim ve derişime göre değişiklik göstermekle beraber uygulamaya devam edildikçe azalma eğilimindedir (13). Bu yan etkileri azaltmak için infüzyon hızını düşürmek, bölge sayısını arttırmak, infüzyon sıklığını arttırmak, lokal anestetik uygulamak, uygulama yerlerini değiştirmek, yağlı bölge seçimi, iğne boyu ve kalınlığının değiştirilmesi, eğitimlerin gözden geçirilmesi, hyaluronidaz kullanımı ya da ürün değişikliği önerilmektedir (13). Bizim hastalarımızda da bu önlemler ile yakınmaların geçici olduğu saptanmıştır.

Klinik gözlemimizde maliyet analizi yapılmamıştır. Özellikle maliyet analizinin yapıldığı yayınlarda okul ve iş gücü kaybının önlenmesinin hem maddi hem de memnuniyet açısından olumlu etkileri bildirilmiştir (14). Hastalarımızın tamamı da bundan sonraki tedavilerine subkutan immünglobülin uygulaması ile devam etmek istediklerini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak; subkutan yolla immünglobülin yerine koyma tedavisi etkin, güvenli, kolay ve bireysel uygulamaya elverişli bir seçenektir. Hastane başvurularının azalması, sistemik reaksiyon görülme insidansının düşüklüğü ve iş gücü kaybının olmaması gibi birçok avantajı olduğundan, uygun görülen hastalarda güvenilir bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Fleisher TA. Back to basics: primary immune deficiencies: windows into the immune system. *Pediatr Rev.* 2006;27:363-72.
2. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D et al. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol.* 2013;33:74-83.
3. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, et al. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun değerlendirilmesi. *Alerji Astım İmmünoloji Dergisi.* 2008;6:127-34.
4. Chapel H. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. *Clin Exp Immunol.* 2012;168:58-9.
5. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. Robert RR.(ed). *Clinical Immunology Principles and Practice.* Mosby, St Louis, USA 2001;1865-75.
6. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2015;35:696-726.
7. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9:722-8.
8. Stiehm E, Johnston RB. A history of pediatric immunology. *Pediatric research.* 2005;57:458-67.
9. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:532-8.
10. Berger M. Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:779-802
11. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013;27:171.
12. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics* 2012;6:277-87.
13. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015;179:146-60.
14. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol* 2012;32:1180-92.