

# Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik Hastaları ve Yakınlarında Malignite Sıklığı

## *Incidence of Malignancy in Patients with Common Variable Immune Deficiency and Their Family Members*

Gökhan Kalkan<sup>1</sup>, Fügen Ersoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Samsun

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji BD, Ankara

### Özet

Özellikle lenforetiküler ve gastrointestinal malignitelerin yaygın değişken immün yetmezlik (Common Variable Immunodeficiency-CVID) hastalarında daha sık görüldüğü bilinmektedir. Semptomsuz gen taşıyıcılarının bulunabileceği akrabalar arasındaki malignite sıklığı da az sayıdaki çalışmayla gösterilmiştir. Bu çalışmada CVID ve immüoglobülin A (IgA) eksikliği hastaları ve bu hastaların akrabalarındaki malignite insidansı araştırılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Ünitesi'nde takip edilen Toplam 25 CVID hastası ile 727 akrabası ve 68 IgA eksikliği hastası ile 1802 akrabası malignite insidansı açısından incelenmiştir. Ayrıca CVID hastalarının birinci derecen akrabalarında IgA eksikliğinin bulunma sıklığı serum immüoglobülin A (IgA) düzeyi tayiniyle ve CVID hastalarında otoantikör varlığı serum antinükleer antikor (ANA) ve anti çift sarmallı DNA antikor (dsDNA) varlığı ile taranmıştır. Malignite insidansı CVID hastalarında %12, akrabalarında %1,9 olarak tespit edilmiştir. IgA eksikliği hastalarında maligniteye rastlanmazken akrabaların %2,3'ünde malignite bulunmuştur. Üç CVID hastasının aile bireyinde IgA eksikliği saptanmıştır. Hiçbir CVID hastasında serum ANA ve anti dsDNA pozitif bulunmamıştır. Sonuçlar, literatüre paralel olarak CVID'li hastaların artan malignite insidansını doğrulamaktadır. Hem CVID hem de IgA eksikliği hastalarının yakınlarında malignite sıklığında artış saptanmamıştır. Otoantikör negatifliği ve kanser sıklığı ilerleyen yaşla değişebileceğinden CVID hastalarının bu iki durum konusunda yakın takibi önerilmektedir. CVID'li hastaların aile bireylerinin IgA eksikliği yönünden taranması bir çok asemptomatik vakanın erken tanısına yardımcı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** yaygın değişken immünyetmezlik; IgA eksikliği; malignite

### Abstract

It is well known that malignancies especially of lymphoreticular and gastrointestinal origin are more common in patients with common variable immune deficiency (CVID). Incidence of malignancy among relatives of patients with CVID was reported in a limited number of studies. In this study incidence of malignancy among patients with CVID, IgA deficiency and their relatives were investigated. We evaluated 25 CVID and 68 IgA deficiency patients, and their 727 and 1802 respective relatives for the presence of malignancy. In addition, all the first degree relatives of patients with CVID were screened for the presence of IgA deficiency and autoantibodies in terms of positive anti nuclear antibody (ANA) and anti double stranded DNA antibody (dsDNA). Incidence of malignancy in patients with CVID and their relatives were 12% and 1.9%, respectively. A history of malignancy was positive in none of the patients with IgA deficiency but in 2.3% of their relatives. None of the patients with CVID had positive ANA or anti dsDNA. Our results confirm the notion that incidence of malignancy is increased in patients with CVID. However, relatives of neither CVID nor IgA deficiency patients, displayed any increase in the incidence of malignancy. Screening of patients with CVID for malignancy and their relatives for IgA deficiency might provide early diagnosis of these conditions.

**Key words:** Common Variable Immunodeficiency, IgA deficiency, Malignancy

### GİRİŞ

Selektif immüoglobülin A (IgA) eksikliği ve yaygın değişken immün yetmezlik (Common Variable Immunodeficiency-CVID) en sık görülen hümoral immün yetmezliklerdir (1). Bunlardan IgA eksikliğinin insidansı daha fazla olsa da CVID semptomatik vakalarda daha yaygındır (2,3). Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar CVID'nin temel

linik görüntüsünü oluştururken, trombositopeni, otoimmün olaylar, kronik Giardiasis, malabzorbsiyon, dalak, lenf nodları ve akciğerin granümatöz hastalığı ilk bulgulardan olabilir (4). Temel nedeni ve genetik defekti çok iyi bilinmese de, CVID ve selektif IgA eksikliğinin aynı hastalığın farklı fenotiplerini temsil ettiği düşünülmektedir (5,6).

Primer immün yetmezliklerle malignite gelişimi birlikteliği

özellikle son 30 yılda yapılan bir çok çalışmada tanımlanmıştır. Özellikle lenforetiküler ve gastrointestinal malignitelerin CVID hastalarında daha sık görüldüğü iyi bilinmektedir (7,8). CVID ve IgA eksikliğinin kalıtımı henüz tam olarak aydınlatılamasa da hastaların aileleri arasında semptomsuz gen taşıyıcılarının varlığı bilinegelmektedir (9). Bu gen taşıyıcılarındaki kanser insidansı ile ilgili az sayıdaki çalışmada kanser riskinde artış saptanmamıştır (10).

Bu çalışmada, ülkemizde akraba evliliklerinin sıklığı nedeniyle durumun farklı olabileceği düşüncesiyle tek bir merkezde takip edilen CVID ve IgA eksikliğı hastaları ile akrabaları malignite insidansı açısından incelenmiştir. Ayrıca CVID hastalarının birinci derece akrabalarında IgA eksikliğinin bulunma sıklığı ve CVID hastalarındaki otoantikor varlığı araştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Ünitesi'nde 1979-2004 yılları arasında CVID ve IgA eksikliğı tanısı alan ve halen takiplerine gelen hastalar incelenmiştir. Kendileri ve aileleri ile görüşülebilen toplam 25 CVID'lı ve 68 IgA eksikliğı olan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar CVID tanısını WHO kriterlerine göre almışlardır (1). Bunlar: serum IgG düzeylerinin en az iki standart sapmanın altında ve serum IgA, IgM düzeylerinde de benzer düşüklük saptanması; immün yetmezliğin iki yaşından sonra devam etmesi ve izohemaglutininlerin yokluğu veya aşılara yetersiz antikor yanıtının olmasıdır. Ayrıca diğer hipogamaglobulinemi nedenleri ekarte edilmiştir. IgA eksikliğı tanısı normal serum IgG ve IgM varlığında yaş için normal değeri iki standart sapmanın altında IgA seviyesinin tespit edilmesi ve diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin ekarte edilmesiyle konulmuştur.

Kontrol muayenelerinde hastaların demografik özellikleri, soy ağaçları özellikle anne-baba akrabalığı, kardeşlerde immün yetmezlik öyküsü, hastaların kendilerinde ve akrabalarında malignite öyküsü yönünden değerlendirilmiştir. Akrabalardaki kanser sıklığının normal toplumla karşılaştırılması amacıyla Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi genel polikliniğine başvuran, kronik hastalığı ve ailede immün yetmezlik öyküsü olmayan 100 hasta kontrol grubu olarak

kullanılıp soy ağaçları üzerinden malignite sorgulaması yapılmıştır.

CVID'li hastaların aile bireyleri IgA eksikliğı yönünden serum IgA düzeyleri taranarak incelenmiştir. Serum IgA seviyesinde düşüklük saptananlar diğer immünyetmezlikler açısından da değerlendirilmiştir. Serum immünglobulin düzeyleri, nefelometrik yöntemle (Orion Diagnostica) tayin edilip yaşa göre normal değerlerle karşılaştırılmıştır.

CVID hastalarında otoantikor varlığı serum anti nükleer antikor (ANA) ve anti çift sarmallı DNA antikor (dsDNA) varlığı ile taranmıştır. ANA düzeyi immüno floresan yöntemle (Euroimmun®), anti dsDNA ELISA (antijene özgü enzime bağlı immünsorban assay) (Capita- Trinity Biotech®) yöntemiyle tespit edilmiştir.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi "SPSS for Windows" (SPSS 11.5) paket programı ile yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda sürekli değişkenlerin ortalamaları arasındaki farklılığın önem kontrolü için Fisher kesin ki-kare testi ve Yates düzeltmesi (continuity correction) kullanılmıştır. Anlamlılık limiti  $p \leq 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Çalışma Gökhan Kalkan'ın 2005 yılında hazırladığı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık tezinden üretilmiştir. Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulunca onaylanmıştır.

## BULGULAR

Düzenli takipleri yapılan toplam 25 CVID ve 68 IgA eksikliğı hastasının demografik özellikleri Tablo 1'de özetelenmiştir.

Üç (%12) CVID hastasında maligniteye (Hodgkin hastalığı, lösemi ve primitif nöroektodermal tümör) rastlanırken hiç bir IgA eksikliğı hastasında malignite bulunmamıştır.

Soy ağaçlarından yola çıkarak 25 CVID'lı hastanın 727 (117'si birinci derecen, 295'i ikinci dereceden, 315'i üçüncü dereceden ve daha uzak), 68 IgA eksikliğinin 1802 (220'si birinci dereceden, 701'i ikinci dereceden, 881'i üçüncü dereceden ve daha uzak), akrabası malignite varlığı açısından sorgulanmıştır. Kronik hastalığı ve ailede immün yetmezlik öyküsü olmayan 100 hastadan oluşan kontrol grubunda 2837 (334'ü birinci derecen, 1083'ü ikinci dereceden, 1420'si üçüncü dereceden ve daha uzak) akraba malignite açısından değerlendirilmiştir. Tüm akrabalar genel olarak gözden geçirildiğinde 727 CVID hastasının akrabasının 14'ünde

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

|                                 |              | IgA eksikliğı  | CVID             |
|---------------------------------|--------------|----------------|------------------|
| <b>Ortalama Yaş (yıl)</b>       |              | 9,5 (SS ± 5,6) | 20,6 (SS ± 8,4)  |
| <b>Ortalama Tanı Yaşı (yıl)</b> |              | 5,8 (SS ± 3,9) | 12,0 (SS ± 10,5) |
| <b>Cinsiyet</b>                 | <b>Erkek</b> | 48 (70,6%)     | 16 (64,0%)       |
|                                 | <b>Kız</b>   | 20 (29,4%)     | 9 (36,0%)        |
| <b>Akrabalık</b>                | <b>Var</b>   | 17 (25,0%)     | 7 (28,0%)        |
|                                 | <b>Yok</b>   | 51 (75,0%)     | 18 (72,0%)       |
| <b>Toplam</b>                   |              | 68 (100,0%)    | 25 (100,0%)      |

**CVID:** Yaygın değişken immünyetmezlik.

**Tablo 2.** CVID'lı ve IgA eksikliği olan hastaların akrabalarında ve kontrol grubunda malignite sıklığı.

| Akrabalık   | IgA eksikliği akrabaları |            | CVID akrabaları |           | Kontrol |           |
|-------------|--------------------------|------------|-----------------|-----------|---------|-----------|
|             | Sayı                     | Kanser +   | Sayı            | Kanser +  | Sayı    | Kanser +  |
| 1. derece   | 220                      | 2 (%0,9)*  | 117             | 1 (%0,8)* | 334     | 1 (%0,2)  |
| 2. derece   | 701                      | 22 (%3,1)* | 295             | 8 (%2,7)* | 1083    | 32 (%2,9) |
| ≥ 3. derece | 881                      | 19 (%2,1)* | 315             | 5 (%1,5)* | 1420    | 30 (%2,1) |

**CVID:** Yaygın değişken immünyetmezlik.

\* p> 0.05

(%1,9) ve 1802 IgA eksikliği hastası yakınının 43'ünde (%2,3), kanser tespit edilmiştir. Kontrol grubunda kansere 2837 akrabadan 63'ünde (%2,2) rastlanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında IgA eksikliği olan ve CVID'lı hastaların tüm akrabalarındaki kanser görülme sıklığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Yine akrabalık derecelerine göre alt gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır. Kanserlerin akrabalarındaki durumu Tablo 2'de gösterilmiştir. CVID hastalarının akrabalarında en sık görülen malignite türü 8 vaka ile solunum sistemi kanserleri (tamamı akciğer kanseri) iken bunu 3 vaka ile gastrointestinal sistem kanserleri (2'si mide, 1'i barsak kanseri) takip etmiştir. IgA eksikliği olan hastaların akrabalarında en sık görülen malignite türü 15 vaka ile gastrointestinal sistem kanserleri (8'i mide, 5'i barsak kanserleri) iken bunu 14 vaka ile solunum sistemi kanserleri (10'u akciğer, 4'ü larenks kanseri) izlemiştir. CVID'lı hastaların anne, baba ve kardeşleri IgA eksikliği yönünden tarandığında iki hastanın annelerinde ve bir hastanın kardeşinde IgA eksikliği bulunmuştur. Bu vakalarda diğer immünooglobulinler normal olarak tespit edilmiştir. Hiç bir CVID hastasında ANA ve anti dsDNA pozitifliği saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

İmmün yetmezliklerde kanser insidansını araştıranın en zor tarafı her iki hastalığın da ender görülmesidir. CVID'lı hastalarda da kanser sıklığını araştıran literatür gözden geçirildiğinde kanser insidansı yönünden yayınlar arasında farklılık olmasına rağmen, normal populasyona göre her zaman daha fazladır (7,8). Mellekjer ve arkadaşlarının ortak İsveç- Danimarka çalışmasında 176 CVID'lı hastanın 16'sında kanser (4'ü lenfoma, 3'ü mide kanseri) görülmüştür. Böylece, genel populasyona göre kanser insidansı 1,8 kat artmış bulunmuştur. İngiltere'deki 220 CVID'lı hasta 11 yıl izlenmesiyle yayınlanan bir araştırmada hastaların 14'ünde kanser gelişmiştir (%6,4) (8). Bunların 7'si mide kanseri, 3'ü lenfoma, 1'i serviks kanseri ve kalan 3 tanesi de diğer dokulardan köken almaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi'nin bildirdiği genel toplumdaki 100 000'de 39,41 kanser insidansıyla karşılaştırıldığında çalışmamızda da CVID'lı hastalarda kanser sıklığında artma görülmüştür (3 vaka, %12) (11). Hastaların uzun süreli takipleriyle daha kesin bir yargıya varmak mümkün olacaktır. Yüksek malignite

riskinin nedenleri açık değildir ancak muhtemelen immün sistemin malign hücreleri algılama veya yok etme yetisinin kaybolmasıyla ve tekrarlayan ya da kronik antijenik uyarıyla ilişkilidir (12).

Diğer çalışmalara benzer şekilde araştırmamızda selektif IgA eksikliği hastalarında malignite sıklığında artış tespit edilmemiştir. Bu konudaki iki büyük araştırma mevcuttur. Finlandiya'da 204 selektif IgA eksikliği olan hastanın 20 yıllık takibinde bir hasta testis kanserinden ve diğer bir hasta da karaciğer kanserinden kaybedilmiştir (13). Mellekjer ve arkadaşların bildirdiği 386 IgA eksikliği hastasının 12'sinde kanser gelişmiştir ve bu genel toplumla karşılaştırıldığında kanser riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış olarak değerlendirilmemiştir (14).

Akrabalardaki kanser sıklığını inceleyen az sayıda çalışma vardır. Mellekjer ve arkadaşlarının çalışmasında CVID'lı hastaların 626, IgA eksikliği olan hastaların 1445 akrabası incelenmiştir (14). CVID'lı hastaların akrabalarında kanser sıklığında artış saptanmamıştır. IgA eksikliği olan hastaların akrabalarında ise kanser sıklığında hafif artış gözlenmiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçlarına paraleldir.

Literatürdeki örneklerden farklı olarak çalışmamızdaki hastalarda anne baba akrabalığı da incelenmiştir. CVID'lı hastaların %28'inde, IgA eksikliği olan hastaların %25'inde anne-baba akrabalığı tespit edilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü'nce akraba evliliklerinin araştırıldığı kapsamlı çalışmada Türkiye genelinde akraba evliliklerinin oranı %21,1 olarak saptanmıştır (15). Genotipik etkileşim nedeniyle akraba evliliklerinin duruma katkısı açısından çalışmamız farklılık arz etmektedir.

CVID ve IgA eksikliğinin birbiriyle ilişkili ya da aynı hastalığın farklı ekspresyonları olduğuyla ilgili bulgular vardır (6). IgA eksikliği olan hastaların bazılarının takiplerinde CVID'a dönmesi ve bir çok CVID'lı hastanın birinci dereceden akrabalarında IgA eksikliği görülmesi buna örnek gösterilebilir (16).

Çalışmamızdaki tüm CVID hastalarında ANA ve anti dsDNA negatif bulunmuştur. Bu hastalarda otoimmün hastalıklara daha çok ikinci dekattan sonraki yaşlarda sık rastlandığı göz önüne alındığında otoimmün hastalık yönünden takip devam etmelidir.

Sonuç olarak, burada sunulan çalışmada CVID'lı

hastalardaki iyi bilinen artmış malignite insidansını destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. IgA eksikliği olan hastalarda kanser sıklığında artış gözlenmemiştir. Hastaların akrabalarıyla ilgili literatürdeki az sayıdaki yayına benzer şekilde, kanser sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmamıştır. Heterojen bir hastalık olan CVID'in moleküler defektlerinin belirlenmesiyle hastalardaki sık malignite patogenezi daha iyi anlaşılacaktır.

#### Kaynaklar

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999;118 Suppl 1:1-28.
2. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. J Clin Immunol 1982;2:86-92.
3. Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. Immunodef Rev 1991;3:15-44.
4. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 1989;9:22-33.
5. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. Trans Assoc Am Physicians 1953;66:200-2.
6. Schaffer FM, Palermos J, Zhu ZB, Barger BO, Cooper MD, Volanakis JE. Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphisms of major histocompatibility complex class III genes. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:8015-9.
7. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. J Clin Immunol 1987;7:294-9.
8. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JH, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. Lancet 1985;1:263-6.
9. Vorechovsky I, Webster AD, Plebani A, Hammarstrom L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. Am J Hum Genet 1999;64:1096-109.
10. Morrell D, Chase CL, Swift M. Cancer and autoimmune disease in families with common variable immune deficiency. Genet Epidemiol 1986;3:17-26.
11. Kılıç D. Sağlık İstatistikleri In: Sağlık Bakanlığı, ed. Ankara; 2003
12. Cunningham-Rundles. Common variable immunodeficiency. In: Stiehm ER OH WJ, ed. Immunologic disorders in infants & children. 5th ed ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:373-80
13. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. J Clin Immunol 1996;16:165-70.
14. Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. Clin Exp Immunol 2002;130:495-500.
15. Tuncbilek E, Koc I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. Ann Hum Genet 1994;58 ( Pt 4):321-9.
16. Ochs HD, Smith E, Puck J. Primary immunodeficiency diseases : a molecular and genetic approach. New York: Oxford University Press; 1999.